



Ciências Morfofuncionais dos Sistemas Imune e Hematológico

Ciências Morfofuncionais dos Sistemas Imune e Hematológico

Isabel Cristina Chagas Barbin

© 2015 por Editora e Distribuidora Educacional S.A

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida ou transmitida de qualquer modo ou por qualquer outro meio, eletrônico ou mecânico, incluindo fotocópia, gravação ou qualquer outro tipo de sistema de armazenamento e transmissão de informação, sem prévia autorização, por escrito, da Editora e Distribuidora Educacional S.A.

Presidente: Rodrigo Galindo

Vice-Presidente Acadêmico de Graduação: Rui Fava

Diretor de Produção e Disponibilização de Material Didático: Mario Jungbeck

Gerente de Produção: Emanuel Santana

Gerente de Revisão: Cristiane Lisandra Danna

Gerente de Disponibilização: Nilton R. dos Santos Machado

Editoração e Diagramação: eGTB Editora

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

B237c Barbin, Isabel Cristina Chagas
Ciências morfofuncionais dos sistemas imune e
hematológico / Isabel Cristina Chagas Barbin. – Londrina :
Editora e Distribuidora Educacional S.A., 2015.
224 p.

ISBN 978-85-8482-220-1

1. Sistema imunológico. 2. Sistema hematológico. I.
Título.

CDD 612.4

2015

Editora e Distribuidora Educacional S. A.

Avenida Paris, 675 – Parque Residencial João Piza

CEP: 86041 -100 – Londrina – PR

e-mail: editora.educacional@kroton.com.br

Homepage: <http://www.kroton.com.br/>

Sumário

Unidade 1 Adaptação celular: as células também se ajustam	7
Seção 1.1 - Transformação celular: processo necessário	9
Seção 1.2 - Lesão celular: caminho para a doença	21
Seção 1.3 - Oxigênio: a molécula da vida	31
Seção 1.4 - Necrose: via da morte celular	41
Unidade 2 Tecido sanguíneo e sistema imune: defensores do organismo!	55
Seção 2.1 - Sangue: veículo da vida!	57
Seção 2.2 - Leucócitos: guardiões do organismo	69
Seção 2.3 - Sistema imune: escudo do corpo humano!	79
Seção 2.4 - Sistemas de defesa do corpo humano!	91
Unidade 3 Resistência e reparo do organismo	105
Seção 3.1 - Imunidade adquirida: uma resposta específica de defesa do organismo	109
Seção 3.2 - Imunidade adquirida: defesa intracelular	121
Seção 3.3 - A química da inflamação	133
Seção 3.4 - Imunização: combate aos patógenos	145
Unidade 4 Enigmas do câncer	161
Seção 4.1 - Neoplasias: compreendendo o câncer	165
Seção 4.2 - A evolução do câncer	179
Seção 4.3 - Compreendendo a carcinogênese	195
Seção 4.4 - Detecção e destruição do câncer	209

Palavras do autor

Olá, caro aluno! Seja bem-vindo aos estudos do incrível “mundo” das Ciências Morfofuncionais dos sistemas imune e hematológico! Esta área da ciência da saúde estuda os organismos vivos desde suas reações intracelulares moleculares até sua formação sistêmica. Você consegue imaginar essas reações acontecendo no interior das células e levando-as a uma transformação como se fosse uma “metamorfose”?

Este estudo lhe permitirá a interpretação de vários fenômenos biológicos e o conhecimento das recentes descobertas sobre as atividades orgânicas que interessam aos estudantes da área de saúde, mostrará a interdisciplinaridade das Ciências Morfofuncionais com outros ramos do saber humano. Nos últimos anos, as Ciências Morfofuncionais tiveram extraordinários avanços que constituem os pilares básicos para o conhecimento das Ciências Farmacológicas e Biomédicas. Assim, a disciplina subsidia a formação do profissional da saúde, frente ao conceito de homem biopsicossocial, tendo em vista suas múltiplas necessidades. Fornece informações no campo das Ciências Morfofuncionais, que o habilitarão na busca de soluções de problemas, visando desenvolver atitudes críticas frente às informações científicas, capacitando-o no exercício de suas funções como elemento de transformação social, com consciência comprometida com a ética profissional e a melhoria da qualidade de vida humana. Com toda essa gama de informação, ao final dos estudos, você será capaz de compreender os mecanismos celulares que levam ao desenvolvimento de lesões e processos patológicos dos sistemas orgânicos. Desta forma, neste livro trataremos dos conteúdos das Ciências Morfofuncionais que lhe darão competência de identificar, através dos diversos recursos das ciências morfofuncionais, as transformações celulares nos processos que desencadeiam o desenvolvimento das lesões e das doenças e o significado de saúde. Vamos lá!

ADAPTAÇÃO CELULAR: AS CÉLULAS TAMBÉM SE AJUSTAM

Convite ao estudo

Por que estudar as adaptações celulares? O estudo das adaptações celulares permite a você, aluno, adquirir o conhecimento das reações intracelulares que ocorrem num processo de transformação celular de estado saudável ao patológico, ou seja, compreender a origem da doença.

Deste modo, nesta unidade de ensino iremos enfatizar o estudo das diferentes reações celulares, apresentaremos os conceitos de saúde *versus* doença e uma visão geral das respostas celulares ao estresse e estímulos nocivos.

Você também conhecerá as adaptações que ocorrem no ambiente intracelular frente a diversos estímulos que resultam em processos como atrofia, hipertrofia e metaplasia celular.

Competência de fundamentos da área a ser desenvolvida: conhecer as reações, os mecanismos de defesa e patológicos do organismo, oriundos dos conflitos com diversos agentes agressores do meio ambiente, assim como as adaptações celulares frente a diversos estímulos.

Objetivos:

- Compreender e explicar os mecanismos envolvidos nas adaptações celulares;
- Identificar agentes etiológicos de lesões celulares;
- Compreender os processos de adaptações celulares como: atrofia, hipertrofia, hiperplasia e metaplasia;

- Conhecer a patogenia e morfologia das lesões celulares reversíveis e irreversíveis, morte celular e necrose tecidual;
- Aplicar o conhecimento adquirido no estudo em situações próximas da realidade do profissional da área de saúde.

Para auxiliar no desenvolvimento da competência acima e atender aos objetivos específicos do tema em questão, respostas e adaptações celulares, a seguir será apresentada uma situação hipotética que visa aproximar os conteúdos teóricos com a prática. Vamos lá!

Um homem de meia idade, 54 anos, trabalhador rural, queixava-se já há algum tempo de dores de cabeça. Certa manhã, ao levantar-se da cama, começou a vomitar e queixou-se de fortes dores no peito. Sua esposa e sua filha o levaram ao hospital, onde deu entrada no Pronto Atendimento inconsciente. Durante o atendimento de emergência o paciente sofreu duas paradas cardiorrespiratórias, foi reanimado e encaminhado para o setor de Unidade de Terapia Intensiva devido ao seu estado grave. No exame físico foi sugerido infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico. Foram coletadas amostras de sangue para dosagem de creatina quinase e outras enzimas que são indicadoras de lesão celular. Posteriormente, o paciente foi avaliado pelo neurologista e cardiologista, que informaram à família que ele havia entrado em estado de coma, realizou exame de imagem Ressonância Magnética e foi diagnosticada lesão cerebral devido ao infarto agudo do miocárdio e às duas paradas cardiorrespiratórias. Depois de quatro semanas o paciente já havia saído do estado de coma e voltado ao seu estado de consciência, porém com sequelas significativas. Recebeu alta hospitalar e iniciou acompanhamento médico e fisioterapêutico periodicamente. Na consulta com o neurologista, a esposa relatou que o paciente era fumante há 36 anos, que fazia ingestão de bebida alcoólica todos os dias e que era hipertenso, porém não tomava o medicamento todos os dias como recomendado pelo médico. Na avaliação fisioterapêutica foi observada sequela de hemiplegia direta associada à perda da sensibilidade, da fala (afasia) e da visão. Encontra-se acamado e em processo de reabilitação.

Lendo o caso clínico acima, você consegue visualizar e relacionar o quadro patológico com as adaptações e lesões celulares?

Seção 1.1

Transformação celular: processo necessário

Diálogo aberto

Olá! Seja bem-vindo!

A partir de agora iremos iniciar nossos estudos sobre adaptações e lesões celulares! Veremos nesta seção conhecimentos sobre os mecanismos de lesões e as reações intracelulares frente aos diversos estímulos que levam as células às adaptações que são necessárias àquele momento crítico.



Dica

A leitura deste caderno irá ampliar sua compreensão sobre o conceito de saúde *versus* doença; os diversos processos e reações químicas e moleculares que ocorrem no meio intracelular; assim como sua aplicação em resolução de problemas em situações próximas da realidade. Para dar início ao estudo de adaptações e lesões celulares é necessário o conhecimento de biologia celular e molecular, histologia, anatomia, fisiologia e patologia, pois a compreensão dos processos do desenvolvimento da doença envolve o conhecimento destas áreas das ciências morfológicas.

Vamos voltar à situação hipotética apresentada no convite ao estudo?

Na consulta com o neurologista a esposa relatou que o paciente era fumante há 36 anos, que fazia ingestão de bebida alcoólica todos os dias e que era hipertenso, porém não tomava o medicamento todos os dias como recomendado pelo médico. Qual é a relação destas informações com o estado patológico do paciente?



Refleta

O que você precisa para ser capaz de resolver a situação-problema?

Você deve ler e compreender os mecanismos de adaptações celulares na seção de autoestudo e relacionar com a situação-problema.

Não pode faltar!

Você sabe qual é a diferença de saúde e doença? Pode-se dizer que o estado de saúde é quando nosso organismo se encontra em perfeito equilíbrio no que diz respeito ao funcionamento constante dos sistemas orgânicos e psíquicos; quando ocorre qualquer alteração, ou seja, se acontece a perda deste equilíbrio, tem-se a origem das doenças. Por isso, todos os órgãos do nosso corpo reagem harmonicamente e de forma integrada diante das condições que o organismo enfrenta. Para que isso ocorra, todas as células do nosso organismo devem ser mantidas em condições constantes no que diz respeito à temperatura, irrigação sanguínea, oxigenação e suprimento de energia, o que significa que estão em homeostasia, ou seja, em equilíbrio.

Você imagina o que acontece caso haja um desequilíbrio nesta constante do meio intracelular? Então vamos compreender esta situação.

Pequenos desvios nestas condições podem ser tolerados, dependendo do tipo da célula atingida, por períodos variáveis de tempo, sem causar prejuízo da sua função e sem alterações estruturais. Caso essas mudanças nas condições do ambiente celular sejam um pouco mais intensas ou prolongadas, podem ocorrer alterações adaptativas como hipertrofia, hiperplasia, atrofia e metaplasia (MORAES, acesso em: 30 maio 2015).



Vocabulário

Homeostasia: é o estado de equilíbrio entre as reações químicas que ocorrem no ambiente intracelular; caso haja qualquer desvio nesta situação de equilíbrio, ocorrem as adaptações celulares.

Antes de definirmos cada uma destas adaptações celulares, vamos compreender como ocorrem as respostas celulares ao estresse e aos estímulos nocivos.

A célula em homeostasia mantém as demandas fisiológicas para sua sobrevivência. As adaptações são respostas funcionais reversíveis ao estresse excessivo ou a estímulos nocivos que são patológicos. O resultado das respostas celulares pode ser a transformação temporária da célula ou o desenvolvimento de uma lesão irreversível. Desta forma, agressões mais intensas ou prolongadas podem levar a alterações que são chamadas reversíveis, pois caso o estímulo agressor seja retirado ou cesse, as células retornam ao seu estado normal, funcional e morfológicamente. Caso o estímulo agressor seja mais prolongado ou mais intenso, ocorre lesão celular irreversível, e

com o tempo a célula não pode mais se recuperar, culminando com a morte celular (MORAES, acesso em: 30 mai. 2015).

As causas mais comuns de lesões celulares são: ausência de oxigênio (hipóxia); agentes físicos (traumas, temperatura, radiação, choque); agentes químicos e drogas; agentes infecciosos; reações imunológicas; distúrbios genéticos e desequilíbrios nutricionais.



Pesquise mais

Para entender mais sobre as causas das lesões celulares, acesse o *link*: <<http://ava.furb.br/2005/web/content/113410/rot-p-et.html>>. Acesso em: 21 jun. 2015.

No caso destas respostas, quando nocivas, pode ocorrer a morte celular, que segue duas vias: a via da necrose ou da apoptose, sendo a primeira sempre patológica, enquanto a segunda pode acontecer também em processos fisiológicos normais do organismo.

Na necrose ocorrem alterações morfológicas devido à ação progressiva de enzimas presentes nas células que sofreram a lesão. Assim que a célula morre, ela entra num processo progressivo de degeneração. As células necróticas não conseguem manter a integridade da membrana plasmática, extravasando seu conteúdo; estas substâncias entram na corrente circulatória, podendo ser detectadas e interpretadas como evidência de morte celular. Por isso têm importância clínica, por exemplo, nos casos de infarto agudo do miocárdio. Troponinas e creatina quinase estão presentes ou elevadas no sangue periférico, onde podem ser dosadas, constituindo assim importante método diagnóstico (MORAES, acesso em: 30 maio 2015).



Assimile

Lembra-se do caso clínico da situação realidade em que foi solicitada a dosagem da enzima creatina quinase? Agora você consegue assimilar a relação destas enzimas com as lesões celulares?

Como consequência da necrose ocorre inflamação nos tecidos adjacentes para a eliminação dos tecidos mortos e posterior reparo. Durante este processo inflamatório acumulam-se leucócitos na periferia do tecido lesado, que liberam enzimas úteis na digestão das células necróticas (MORAES, acesso em: 30 maio 2015).

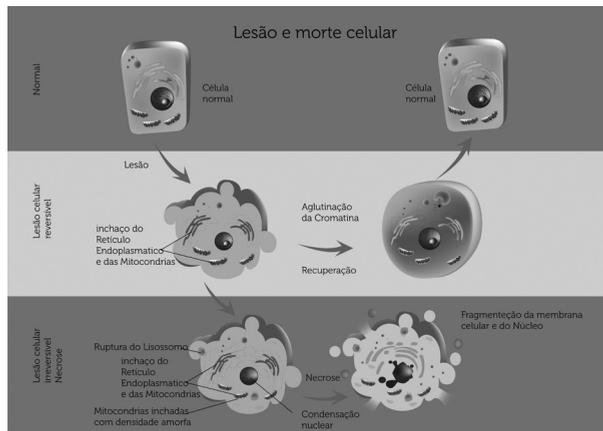
Na apoptose a via de morte celular é programada e controlada intracelularmente através da ativação de enzimas que degradam o DNA nuclear e as proteínas citoplasmáticas. A membrana celular permanece intacta, o que difere bastante das

situações de necrose. Também apresenta alteração estrutural para que a célula seja reconhecida como um alvo fagocitário (ingerir ou englobar partículas ou células). A célula é eliminada rapidamente, de maneira a não dar tempo de o seu conteúdo extravasar e causar a reação inflamatória que poderia assemelhar-se à necrose tecidual.

As doenças degenerativas são assim chamadas porque provocam a degeneração de todo o organismo. Normalmente, essas doenças são adquiridas por erros alimentares, vida sedentária ou por erro genético.

Deve-se ressaltar que é de extrema importância o estudo dos mecanismos que levam a essas doenças, pois através do conhecimento das vias patológicas, ou seja, onde realmente ocorrem as alterações celulares, torna-se possível agir diretamente no alvo desencadeador, impedindo sua progressão, tornando possível desvendar os mecanismos de cura, possibilitando a construção de novas formas de tratamentos das doenças, amenizando os sintomas e melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Figura 1.1 | Esquema dos processos de adaptações celulares e ilustração das alterações morfológicas da lesão celular



Fonte: Kumar et al. (2010, p. 5 e 13)



Refleta

Qual é a diferença dos mecanismos de morte celular entre necrose e apoptose?

Na necrose ocorrem alterações morfológicas devido à ação de enzimas presentes nas células e assim que a célula morre entra em processo progressivo de degeneração por alteração na integridade da membrana celular.

Na apoptose a via de morte celular é programada e controlada intracelularmente através da ativação de enzimas que degradam o DNA nuclear. As proteínas citoplasmáticas e a membrana celular permanecem intactas.

Agora que já estudamos os mecanismos de lesões celulares, vamos compreender melhor os processos de adaptações celulares.

Começando pelo processo de atrofia, pode-se dizer que ocorre uma redução dos elementos celulares por baixo estímulo celular. Pode ser fisiológica, por exemplo, na involução uterina pós-parto, ou patológica, como ocorre nas pessoas que sofrem rupturas em nervos e estes deixam de enviar os impulsos necessários para o funcionamento daquele determinado grupo muscular, com isso ocorre a atrofia muscular com consequente perda de função.

Figura 1.2 | Imagens de músculos em processo de atrofia



Fontes: Disponíveis em: <<http://saude.culturamix.com/doencas/atrofia-muscular-por-falta-de-uso-ou-neurológica>> e <http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?lang=3&term=Atrofia+Muscular>. Acesso em: 30 maio 2015.

A hipertrofia geralmente é causada por uma exigência maior na demanda funcional da célula ou por estimulação hormonal, resultando no aumento do tamanho das células e, conseqüentemente, do tecido ou órgão.

Podemos citar como exemplo de hipertrofia o aumento da massa muscular de pessoas praticantes de halterofilismo e também o aumento das fibras cardíacas em indivíduos hipertensos, em que a exigência nos processos de contrações é mais forte do que acontece em pessoas saudáveis na tentativa de bombear quantidade adequada e suficiente de sangue para os tecidos corporais.

Nestes dois casos exemplificados acima de hipertrofia ocorre o aumento das proteínas contráteis no interior da célula, devido ao aumento da carga de trabalho, resultando em níveis elevados de fatores de crescimento e agentes vasoativos que desencadeiam o processo de crescimento celular.



Assimile

Lembra-se da situação-problema, qual a relação das informações sobre o histórico do paciente dadas pela esposa ao médico com o estado patológico do paciente? Agora você consegue assimilar esta relação?



Faça você mesmo

Agora tente resolver esta questão retomando os conteúdos importantes!

Figura 1.3 | Imagens de músculos em processo de hipertrofia

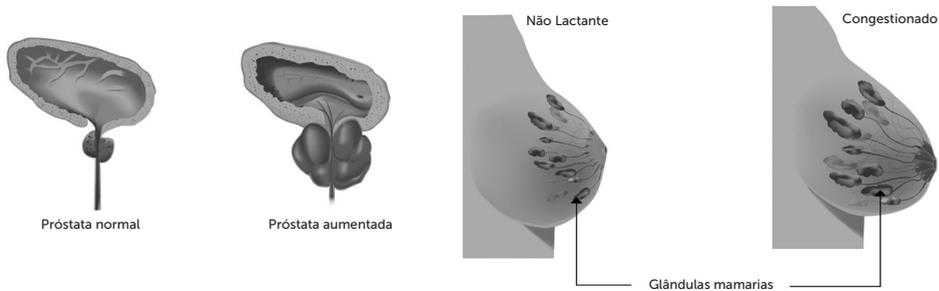


Fontes: Disponíveis em: <<http://massamuscular.blog.br/dicas-para-manter-o-foco-durante-uma-dieta-de-hipertrofia/>>. Acesso em: 30 maio 2015 e Kumar et al. (2010, p. 6).

Já no caso da hiperplasia ocorre o crescimento do tecido por aumento do número de células e não apenas do tamanho da célula em si. Isso ocorre por estímulos excessivos em sua atividade, levando à mitose celular.

A hiperplasia pode ser fisiológica ou patológica, a primeira pode ocorrer por aumento hormonal para a função celular exigida naquela determinada situação. Podem-se citar como exemplo as glândulas mamárias durante a gravidez. No caso da hiperplasia patológica ocorre a proliferação de células maduras induzidas por fatores de crescimento.

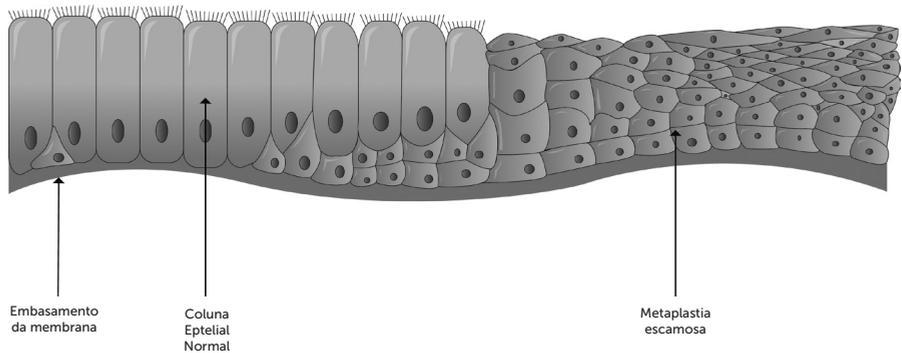
Figura 1.4 | Imagens de músculos em processo de atrofia



Fontes: Disponíveis em: <<http://lapaufmg.blogspot.com.br/2013/05/hiperplasia-o-aumento-donumero-de.html>> e <<http://geraldinesqutesa.blogspot.com.br/2012/07/anatomia-y-fisiologia-de-la-glandula.html>>. Acesso em: 30 maio 2015.

No caso da metaplasia, ocorre a transformação de uma célula ou tecido em outro com características diferentes. Podem-se citar como exemplo as vias respiratórias quando por irritação crônica causada pelo fumo, o seu epitélio pseudoestratificado ciliado se transforma em epitélio escamoso.

Figura 1.5 | Imagem de corte histológico de alteração de tecido em metaplasia



Fonte: Kumar et al. (2010, p. 5 e 13)



Exemplificando

Vamos exemplificar uma relação entre maus hábitos de vida e lesões celulares.

Se um indivíduo vive uma vida sedentária, não se alimenta adequadamente e ainda é portador de doença crônica, como a hipertensão, cite um exemplo de lesão celular que pode ocorrer neste indivíduo.

Resposta: pode ocorrer uma adaptação celular de hipertrofia patológica das paredes ventriculares do coração, ou seja, no miocárdio, gerando assim uma diminuição das câmaras cardíacas, conseqüentemente aumenta a sobrecarga de trabalho, e posteriormente ocorre uma insuficiência cardíaca grave.

Sem medo de errar

Após o estudo de adaptações e lesões celulares, vamos resolver a situação-problema apresentada do paciente no convite ao estudo?



Atenção!

É importante que você retome no texto as causas mais comuns de lesões celulares para resolver esta situação-problema.

Vamos lembrar!

Na consulta com o neurologista, a esposa relatou que o paciente era fumante há 36

anos, que fazia ingestão de bebida alcoólica todos os dias e que era hipertenso, porém não tomava o medicamento todos os dias como recomendado pelo médico. Qual é a relação das informações dadas pela esposa ao médico com o estado patológico do paciente?



Lembre-se

Segundo Kumar et al. (2010), o álcool faz parte dos fatores químicos que provocam as lesões celulares.

Entre as causas mais comuns de lesões celulares estão os agentes químicos e drogas, e nesse caso o cigarro e o álcool se enquadram. Desta forma, o exemplo do aumento das fibras cardíacas em indivíduos hipertensos em que a exigência nos processos de contrações é mais forte do que acontece em pessoas saudáveis na tentativa de bombear quantidade adequada e suficiente de sangue para os tecidos corporais, então concluímos que se encaixa no perfil deste paciente, o que pode desenvolver uma insuficiência cardíaca.

Avançando na prática!

Pratique mais!	
Instrução Desafiamos você a praticar o que aprendeu transferindo seus conhecimentos para novas situações que pode encontrar no ambiente de trabalho. Realize as atividades e depois compare-as com a de seus colegas.	
Fratura da cabeça da fíbula	
1. Competência de fundamentos de área	Conhecer as reações, os mecanismos de defesa e patológicos do organismo, oriundos dos conflitos com diversos agentes agressores do meio ambiente, assim como as adaptações celulares frente a diversos estímulos.
2. Objetivos de aprendizagem	Aplicar o estudo das adaptações e lesões celulares na descrição de fenômenos e situações próximas da realidade.
3. Conteúdos relacionados	Adaptação celular.
4. Descrição da SP	Homem adulto jovem, 35 anos, sofreu acidente de moto em que colidiu com um carro. No hospital realizou radiografia da perna para avaliação da região de muita dor e edema local. A radiografia diagnosticou fratura da cabeça da fíbula. A fratura foi reduzida e engessada por um mês, e após a retirada do gesso o homem não conseguia mais movimentar a perna e o pé. Voltou ao médico e na clínica foi diagnosticado com suspeita de lesão do nervo fibular. Qual a relação desta sequela com lesões celulares e qual adaptação pode ter ocorrido nesta situação clínica?

5. Resolução da SP	<p>Solução do problema: Para resolver esta situação-problema você deve ler na seção "Não pode faltar" como ocorrem as adaptações celulares e seus mecanismos e associar os sintomas apresentados com as consequências que cada adaptação celular provoca.</p>
--------------------	---



Lembre-se

Dos tipos de adaptações celulares que podem ocorrer quando acontece desvio da homeostasia celular.



Faça você mesmo

Agora que você já é capaz de assimilar as adaptações celulares com os processos que elas desenvolvem, descreva uma situação em que ocorre um dos tipos de adaptação celular.

Faça valer a pena!



Dica

A seguir, você tem a oportunidade de testar seus conhecimentos dos principais itens desta seção. Retome o conteúdo anterior e reveja o conceito estudado, especialmente aquele que você teve maior dificuldade. Faça os exercícios abaixo, e não desanime diante dos possíveis erros e dificuldades, pois assim ficará mais evidente quais os conteúdos e competências que você precisa rever.

1. Nossos órgãos reagem harmonicamente e de forma integrada diante das condições que o organismo enfrenta. Para que isso ocorra, todas as células do organismo mantêm uma condição interna constante. Este fenômeno é denominado:

- A) Adaptação celular.
- B) Necrose celular.
- C) Homeostasia celular.
- D) Apoptose celular.
- E) Hipóxia celular.

2. Durante a vida sofremos vários estímulos internos e externos que resultam em respostas adaptativas das células. Quais são estas adaptações celulares?

- A) Apoptose e Necrose celular.
- B) Atrofia, hipertrofia, hiperplasia celular e metaplasia.
- C) Replicação e diferenciação celular.
- D) Atrofia e diferenciação celular.
- E) Hipotrofia e necrose celular.

3. Uma das adaptações celulares ocorre por diminuição do tamanho celular pela perda de função e de substância celular. Assinale a alternativa correta na sua definição.

- A) Hiperplasia.
- B) Metaplasia.
- C) Necrose.
- D) Hipotrofia.
- E) Apoptose.

4. A hipertrofia geralmente é causada por uma exigência maior na demanda funcional da célula ou por estimulação hormonal. Qual das alternativas abaixo está correta na descrição da hipertrofia?

- A) É um aumento do tamanho das células que resulta em aumento do tamanho do órgão.
- B) Diminuição do tamanho celular pela perda de substância celular.
- C) Replicação e diferenciação celular.
- D) É uma resposta adaptativa em células capazes de replicação, onde há um aumento no número de células.
- E) É uma alteração reversível do fenótipo de uma célula adulta diferenciada.

5. A metaplasia ocorre geralmente por uma irritação local, por exemplo, nas vias respiratórias, quando acontece uma irritação crônica causada pelo fumo, o seu epitélio pseudoestratificado ciliado se transforma em epitélio escamoso. Desta forma, qual das alternativas abaixo está correta na descrição da metaplasia?

- A) Replicação e diferenciação celular.
- B) Diminuição do tamanho celular pela perda de substância celular.
- C) É um aumento do tamanho das células que resulta em aumento do tamanho do órgão.
- D) É uma resposta adaptativa em células capazes de replicação, onde há um aumento no número de células.
- E) Transformação de uma célula ou tecido em outro com características diferentes.

6. Nas lesões celulares as respostas, quando são nocivas, podem significar a morte celular, que pode seguir duas vias: a via da necrose ou da apoptose, sendo a primeira sempre patológica, enquanto a segunda pode acontecer também em processos fisiológicos normais do organismo. Descreva a diferença dos mecanismos de morte celular entre a necrose e apoptose.

7. As respostas celulares podem ser a transformação temporária da célula ou o desenvolvimento de uma lesão irreversível. As agressões mais intensas ou prolongadas podem levar a alterações celulares reversíveis. Quando o estímulo agressor é retirado e as células retornam ao seu estado normal, funcionalmente e morfológicamente ou caso o estímulo agressor seja mais prolongado, ocorre lesão celular irreversível, e com o tempo a célula não pode mais se recuperar, culminando com a morte celular. Descreva as causas mais comuns das lesões celulares.

Seção 1.2

Lesão celular: caminho para a doença

Diálogo aberto

Olá! Seja bem-vindo!

A partir de agora iremos iniciar nossos estudos sobre os fatores etiológicos das lesões celulares! Veremos nesta seção conhecimentos sobre as causas e os mecanismos das lesões celulares e a patogenia das lesões por radicais livres e da degeneração gordurosa.



Dica

A leitura desta seção irá ampliar sua compreensão sobre os fatores etiológicos, ou seja, fatores que desencadeiam os processos patológicos na célula; os mecanismos que ocorrem no interior da célula para causar a lesão, o que facilitará sua aplicação em resolução de problemas nas situações próximas da realidade. Para dar início ao estudo dos fatores etiológicos das lesões celulares é necessário o conhecimento básico de biologia celular e molecular, histologia, anatomia, fisiologia e patologia, pois a compreensão dos processos do desenvolvimento da doença envolve o estudo destas áreas, além do conhecimento prévio dos conceitos de adaptação e lesão celular.

Vamos voltar à situação-realidade apresentada no convite ao estudo desta unidade?

O paciente era alcoólatra, pois fazia ingestão de bebidas alcoólicas diariamente. Qual a relação da ingestão de álcool com a lesão celular e qual outro processo patológico poderia ser acrescentado no diagnóstico clínico deste paciente?



Refleta

O que você precisa para ser capaz de resolver a situação-problema?

Você deve ler e compreender os fatores etiológicos e os mecanismos patológicos das lesões celulares na seção de autoestudo e relacionar com a situação-problema.

Não pode faltar

Você sabe quais são as principais causas das lesões celulares que levam ao desenvolvimento das doenças? Como estudado na seção de adaptação e lesão celular, as causas mais comuns das lesões celulares são: ausência de oxigênio (hipóxia); agentes físicos (traumas, temperatura, radiação, choque); agentes químicos e drogas; agentes infecciosos; reações imunológicas; distúrbios genéticos e desequilíbrios nutricionais.

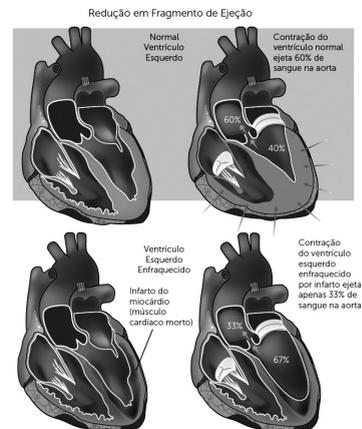
Agora vamos estudar e compreender mais sobre estes fatores etiológicos!

No caso das lesões por ausência de oxigênio ou hipóxia, ocorre a redução do processo de respiração oxidativa aeróbica da célula. Trata-se de uma das causas mais comuns e importantes das lesões celulares e pode ocorrer por redução do fluxo sanguíneo (hipoxemia), por baixa captação e concentração de oxigênio na corrente sanguínea, por consequência de uma insuficiência cardiorrespiratória, anemias ou hemorragias. Se a ausência de oxigênio não for cessada, pode levar à morte celular, por exemplo, no caso do infarto do miocárdio em que os cardiomiócitos (fibra muscular cardíaca) são privados de oxigenação e morrem, causando uma área infartada, sem função e força para ejeção do sangue.

As lesões podem ocorrer por fatores físicos, como: traumas mecânicos, extremo de temperaturas como queimaduras por frio e calor, choque elétrico, radiação e lesões por armas brancas em que ocorre a destruição do tecido.

Agentes químicos e drogas também geram lesões celulares. São diversos os agentes, desde os mais simples, como excesso de sal e glicose que causam alteração

Figura 1.6 | Coração e áreas infartadas do miocárdio



Fonte: Disponível em: <<http://ebSCO.smartimagebase.com/redu%C3%A7%C3%A3o-em-fragmento-de-eje%C3%A7%C3%A3o/view-item?ItemID=27618>>. Acesso em: 30 maio 2015.

no equilíbrio eletrolítico celular, até mesmo o excesso de oxigênio, o uso de venenos, inseticidas, ar poluente; também se enquadram nestes fatores as drogas lícitas e ilícitas, tais como cigarro, álcool, medicamentos, entre outros. Todos estes agentes afetam o metabolismo e equilíbrio celular.

Figura 1.7 | Drogas lícitas e ilícitas



Fonte: Disponível em: <http://educacaoeprevencao.blogspot.com.br/2009_05_01_archive.html>. Acesso em: 30 maio 2015.



Pesquise mais

Para entender mais sobre os efeitos das drogas nas células, acesse o *link*: <<http://super.abril.com.br/saude/drogas-viagem-pelo-corpo-humano-440187.shtml>>.

Os agentes infecciosos, tais como os micro-organismos, vírus, bactérias e fungos, infectam as células e as destroem. Também reações imunológicas, como exemplo, as doenças autoimunes, em que o próprio sistema de defesa passa a atacar e destruir as células saudáveis do indivíduo.

As anomalias genéticas também causam lesões celulares devido aos defeitos gerados nas proteínas funcionais e no DNA. Estes defeitos geram graves lesões celulares, com consequentes perdas funcionais. Por exemplo, Síndrome de Down.



Vocabulário

Anomalia genética: defeito no gene durante o processo de mitose celular (divisão celular).

DNA: Ácido desoxirribonucleico.

E, por fim, o desequilíbrio nutricional, como nos casos de desnutrição, as deficiências de nutrientes e vitaminas específicas, leva a graves lesões celulares, por afetar a energia da célula, causando disfunção em seu metabolismo. Da mesma forma que há falta de nutrientes, o excesso também gera grandes defeitos nas células, como no caso do excesso de alimentos hipercalóricos, que causa acúmulo de gordura nos vasos sanguíneos e órgãos importantes.



Refleta

Até aqui estudamos as principais causas de lesões celulares, vimos que são diversos os fatores desencadeantes e discutimos um pouco sobre cada um. Neste momento, você é capaz de descrever os fatores etiológicos das lesões celulares?

Vamos agora estudar a patogenia do mecanismo de lesão celular pelo estresse oxidativo. Você sabe o que significa estresse oxidativo? É o acúmulo de radicais livres no interior das células.



Vocabulário

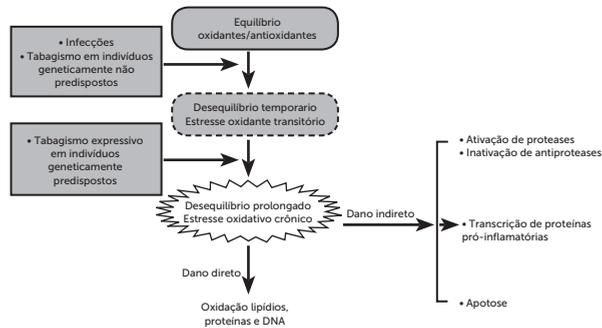
Radicais livres: espécies químicas com um elétron não pareado em órbita externa.

Os radicais livres são produzidos no interior da célula e resultam de reações moleculares do ambiente celular, desencadeiam reações autocatalíticas, processo em que ocorre a degradação de moléculas e conversão em radicais livres. As espécies reativas de oxigênio são radicais livres derivados do oxigênio e são produzidas durante o processo de respiração celular nas mitocôndrias, e são degradadas e removidas pelo sistema de defesa da célula.

A lesão acontece quando este sistema de defesa falha e ocorre aumento destes radicais livres no interior das células, havendo degradação das moléculas importantes para a sua sobrevivência, iniciando assim o processo de estresse oxidativo.

O estresse oxidativo está relacionado com diversas patologias, por exemplo, no câncer, envelhecimento, doenças degenerativas, doenças crônicas pulmonares, entre outras.

Figura 1.8 | O estresse oxidativo na DPOC gera danos diretos aos componentes pulmonares e participa como desencadeador e amplificador dos outros mecanismos etiopatogênicos



Fonte: Disponível em: <<http://www.scielo.br/img/revistas/qn/v30n1/32f2.gif>>. Acesso em: 30 mai. 2015.



Pesquise mais

Para entender mais sobre os radicais livres, acesse o *link* <<http://www.scielo.br/pdf/ramb/v43n1/2075.pdf>>. e leia o artigo “Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo”.

Outro mecanismo de lesão celular é o acúmulo de lipídios no interior das células. Vamos agora compreender o mecanismo fisiopatológico da degeneração gordurosa ou esteatose, em que ocorre acúmulo de triglicerídeos e é mais observada principalmente no fígado, devido a sua relação com o metabolismo de lipídios. Também pode ocorrer no coração, rim e músculos.

Você sabe as causas da esteatose? São elas: diabetes, obesidade, desnutrição proteica, toxinas e anóxia. Além destas causas, uma das mais comuns é o abuso de bebidas alcoólicas, que provoca a degeneração gordurosa hepática.



Assimile

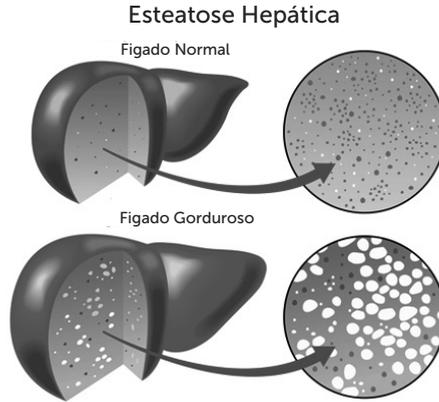
Lembra-se do caso clínico da situação-realidade em que o paciente é alcoólatra? Será que este abuso do álcool teve alguma relação com o quadro patológico do paciente? Você consegue assimilar esta relação?



Faça você mesmo

Agora tente resolver esta questão retomando os conteúdos importantes!

Figura 1.9 | Esteatose hepática



Fonte: Disponível em: <<http://blogjp.jovempan.uol.com.br/medicodefamilia/wp-content/uploads/2014/01/esteatosehepatica2.jpg>>. Acesso em: 30 maio 2015.

O acúmulo de triglicérides em qualquer um destes órgãos causa graves lesões celulares, com perda significativa de suas funções, e quando se torna acentuado pode levar à morte celular e falência do órgão comprometido, podendo até levar o indivíduo a óbito.



Refleta

Nesta seção de autoestudo vimos dois mecanismos de lesão celular, você lembra quais são e a diferença entre eles?

Resposta: Lesão por estresse oxidativo: em que ocorre acúmulo de radicais livres no interior da célula, levando à degradação das moléculas celulares importantes para a sua sobrevivência.

Lesão por acúmulo de lipídios "degeneração gordurosa": em que o acúmulo de gordura no interior da célula leva à perda de suas funções.



Exemplificando

Vamos exemplificar uma relação entre o acúmulo de triglicerídeos e um caso de lesão celular? No caso do infarto agudo do miocárdio, pode haver alguma relação com o mecanismo de lesão por acúmulo de gordura?

Resposta: Se um indivíduo tem acúmulo de gordura nos vasos sanguíneos, pode acontecer a obstrução da luz de uma das coronárias, artérias responsáveis pela irrigação do tecido cardíaco, impedindo assim seu suprimento sanguíneo e consequente lesão e morte celular.

Sem medo de errar

Após o estudo dos fatores etiológicos da lesão celular, vamos resolver a situação-problema apresentada do paciente no convite ao estudo?

Vamos lembrar!



Atenção!

É importante que você retome no texto o mecanismo de lesão celular por acúmulo de lipídios no interior das células para resolver esta situação geradora de aprendizagem

O paciente da casuística era alcoólatra, pois fazia ingestão de bebidas alcoólicas diariamente. Qual a relação da ingestão de álcool com a lesão celular e qual outro processo patológico poderia ser acrescentado no diagnóstico clínico deste paciente?



Lembre-se

Segundo Kumar et al. (2010), uma das causas mais comuns é o abuso de bebidas alcoólicas, que provoca a degeneração gordurosa hepática.

A relação do álcool com a lesão celular é que o abuso na ingestão de bebidas alcoólicas está inserido em um dos fatores etiológicos da lesão celular, por agentes químicos, e o paciente era alcoólatra, pois fazia ingestão de bebidas alcoólicas diariamente. Outro processo patológico que poderia estar associado aos diagnósticos é a esteatose hepática, causada principalmente por uso abusivo de álcool.

Avançando na prática!

Pratique mais!

Instrução

Desafiamos você a praticar o que aprendeu transferindo seus conhecimentos para novas situações que pode encontrar no ambiente de trabalho. Realize as atividades e depois compare-as com a de seus colegas.

Casuística: Diabetes	
1. Competência de fundamentos de área	Conhecer as reações, os mecanismos de defesa e patológicos do organismo, oriundos dos conflitos com diversos agentes agressores do meio ambiente, assim como as adaptações celulares frente a diversos estímulos.
2. Objetivos de aprendizagem	Aplicar o estudo das etiologias e mecanismos da lesão celular na descrição de fenômenos e situações próximas da realidade.
3. Conteúdos relacionados	Etiologias e mecanismos de lesão celular.
4. Descrição da SP	Mulher adulta, 48 anos, obesa, pesando 130 quilos, hipertensa e diabética. Realiza acompanhamento médico na unidade básica de saúde de seu bairro. Na última consulta seu médico disse que um dos resultados de seus exames deu alterado, o de triglicerídeos, que estava muito acima do padrão considerado normal. Em qual dos fatores etiológicos de lesão celular este quadro se encontra e cite uma alteração patológica que esta mulher pode apresentar em consequência da alta taxa de triglicerídeos?
5. Resolução da SP	Solução do problema: Para resolver esta situação-problema você deve ler, na seção "Não pode faltar", os fatores etiológicos das lesões celulares e seus mecanismos e associá-los com as consequências que eles podem causar.



Lembre-se

Dos fatores etiológicos da lesão celular.



Faça você mesmo

Agora que você já é capaz de assimilar os fatores etiológicos das lesões celulares, descreva uma situação-problema baseada neles.

Avançando na prática!



Dica

A seguir, você tem a oportunidade de testar seus conhecimentos acerca dos principais itens desta seção. Retome o conteúdo anterior e reveja o conceito estudado, especialmente aquele em que você teve maior dificuldade. Faça os exercícios abaixo, e não desanime diante dos possíveis erros e dificuldades, pois assim ficarão mais evidentes quais os conteúdos e competências que você precisa rever.

1. Entre os principais fatores etiológicos de lesão celular destaca-se a hipoxemia. Qual das alternativas descreve este processo?

- A) Trauma mecânico do tecido.
- B) Choque elétrico no tecido.
- C) Redução do fluxo sanguíneo no tecido.
- D) Queimadura do tecido.
- E) Apoptose no tecido.

2. Assinale a alternativa correta na definição de anomalia genética.

- A) Defeito no gene durante o processo de mitose celular.
- B) Apoptose e Necrose celular.
- C) Hipotrofia e necrose celular.
- D) Atrofia e diferenciação celular.
- E) Metaplasia celular.

3. Assinale a alternativa correta na descrição da patogenia do mecanismo de lesão celular pelo estresse oxidativo.

- A) Acúmulo de lipídios no interior das células.
- B) Acúmulo de água no interior das células.
- C) Acúmulo de gordura no interior das células.
- D) Acúmulo de radicais livres no interior das células.
- E) Acúmulo de carboidrato no interior das células.

4. Assinale a alternativa correta na definição da patologia que apresenta o acúmulo de triglicerídeos no interior da célula.

- A) Acidente vascular encefálico hemorrágico.
- B) Anemia.
- C) Diverticulite.
- D) Esteatose.
- E) Hemorragia.

5. Em qual dos fatores etiológicos de lesão celular se enquadra o excesso de alimentos hipercalóricos?

- A) Traumas mecânicos.
- B) Desequilíbrio nutricional.
- C) Redução de oxigênio.
- D) Alteração genética.
- E) Agentes infecciosos.

6. No caso das lesões por ausência de oxigênio ou hipóxia, ocorre a redução do processo de respiração oxidativa aeróbica da célula e trata-se de uma das causas mais comuns e importantes das lesões celulares. Descreva os principais fatores que levam à hipoxemia.

7. A esteatose, situação clínica em que ocorre acúmulo de triglicerídeos no interior dos órgãos, é observada principalmente no fígado, devido à sua relação com o metabolismo de lipídios, mas também pode se desenvolver no coração, rim e músculos. Descreva as causas mais comuns da esteatose.

Seção 1.3

Oxigênio: a molécula da vida

Diálogo aberto

Olá! Seja bem-vindo!

A partir de agora iremos iniciar nossos estudos sobre as diversas alterações e lesões celulares provocadas por alteração de oxigênio no organismo. Veremos nesta seção as causas, os mecanismos, os aspectos morfológicos e fisiopatológicos das lesões celulares por hipóxia, anóxia e isquemia, correlacionadas à patogenia da degeneração hidrópica (tumefação turva) e da lesão celular irreversível.



Dica

A leitura desta seção irá ampliar sua compreensão sobre os mecanismos fisiopatológicos que ocorrem no interior da célula para causar a lesão e facilitará sua aplicação em resolução de problemas, em situações próximas da realidade. Para dar início ao estudo das lesões celulares provocadas por alteração de oxigênio é necessário o conhecimento básico de biologia celular e molecular, histologia, anatomia, fisiologia e patologia, pois a compreensão dos processos do desenvolvimento da doença envolve o conhecimento destas áreas das ciências morfológicas, além do conhecimento prévio dos conceitos de lesão celular.

Vamos voltar à Situação geradora de aprendizagem apresentada no convite ao estudo desta unidade?

O paciente sofreu um infarto agudo do miocárdio com duas paradas cardiorrespiratórias que resultou em lesão cerebral. Qual a relação do infarto do miocárdio com a lesão cerebral?



Refleta

O que você precisa para ser capaz de resolver a situação-problema?

Você deve ler e compreender os fatores etiológicos e os mecanismos patológicos das lesões celulares na seção de autoestudo e relacionar com a situação-problema.

Não pode faltar

Você sabia que o oxigênio é a principal fonte de energia das células? Desta forma, quando ocorre falha na sua distribuição para os tecidos ocorrem as lesões, e até mesmo a morte celular. Como estudado na seção de adaptação e lesão celular, uma das causas mais comuns das lesões celulares é a redução (hipoxia) ou a ausência (anóxia) de oxigênio. Desta forma, agora vamos estudar e compreender mais sobre os mecanismos das lesões celulares por hipóxia e sobre os processos degenerativos e morte celular irreversível.

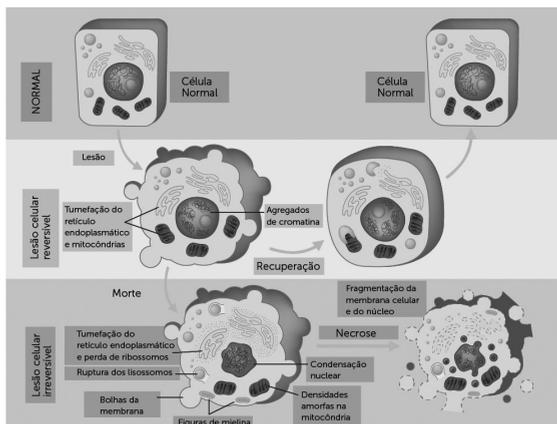
A lesão celular se torna irreversível quando o fator de lesão persiste, não permitindo, assim, a recuperação da célula. Ocorrem alterações morfológicas da célula, tais como: rompimento das membranas com conseqüente extravazamento de metabólitos para o exterior e entrada de cálcio para o interior da célula. Desta forma, ocorre ativação de enzimas que fazem a digestão dos componentes celulares.



Pesquise mais

Para entender mais sobre a lesão celular irreversível, acesse o *link*: <<http://www.haroldogarcia.xpg.com.br/lesao.htm>>.

Figura 1.10 | Ilustração das alterações morfológicas da lesão celular



Fonte: Kumar et al. (2010, p. 13)

No caso das lesões por ausência de oxigênio, a anóxia, ou por redução, a hipóxia, ocorre a redução do processo de respiração oxidativa aeróbica da célula. Trata-se de uma das causas mais comuns e importantes das lesões celulares e pode ocorrer por redução do fluxo sanguíneo (hipoxemia), por baixa captação e concentração de oxigênio na corrente sanguínea, que pode ocorrer por insuficiência cardiopulmonar, anemias ou hemorragias. Se a ausência de oxigênio não for cessada pode levar à morte celular, por exemplo, no caso do infarto do miocárdio, em que os cardiomiócitos são privados de oxigenação e morrem, causando uma área infartada, sem função e força para ejeção do sangue (em torno de 60 segundos de privação de oxigênio, o músculo cardíaco cessa sua contração).

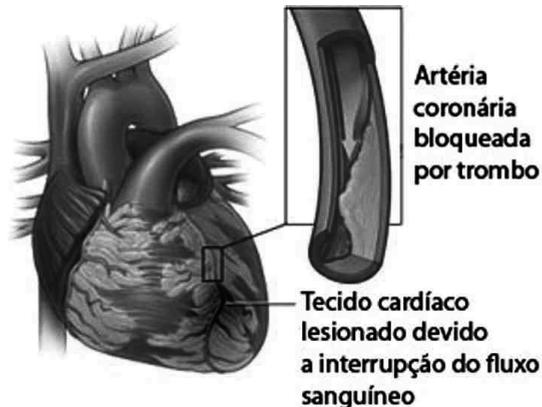
Na isquemia, ocorre a redução do oxigênio e dos nutrientes e geralmente é causada por obstrução de uma artéria, levando a uma cascata de alterações intracelulares e, conseqüentemente, à morte celular rapidamente, por falta de oxigênio e de substrato de energia ATP.



Vocabulário

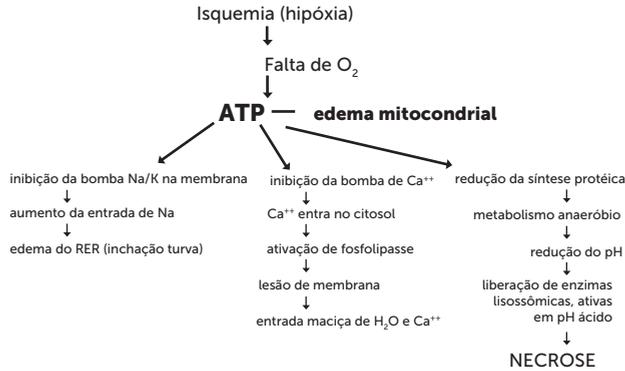
ATP: adenosina trifosfato: molécula responsável por armazenar energia celular proveniente da respiração celular.

Figura 1.11 | Infarto



Fonte: Disponível em: <<http://www.lersaude.com.br/infarto-o-coracao-em-suas-maos/>>. Acesso em: 30 maio 2015.

Figura 1.12 | Alterações intracelulares da isquemia



Fonte: Disponível em: <http://w2.fop.unicamp.br/ddo/patologia/downloads/db301_un1_Les-Morte-Cel.pdf>. Acesso em: 30 maio 2015.

Como observado no esquema acima, na hipóxia ocorrem diversas alterações intracelulares, desde lesões das membranas até destruição de organelas, proteínas e enzimas importantes, com conseqüentes alterações bioquímicas internas. Se estas alterações não cessarem, a morte celular é inevitável.



Refleta

Após essa discussão, você consegue relacionar a causa do infarto do miocárdio e a lesão cerebral?



Exemplificando

Vamos exemplificar uma relação entre a diminuição de oxigênio e um caso de lesão celular. O que acontece no acidente vascular encefálico isquêmico?

Resposta: Se um indivíduo tem uma obstrução numa artéria cerebral importante, ocorre a privação de oxigênio para aquela determinada área encefálica, havendo então a morte celular daquela região, ou seja, resulta em um acidente vascular encefálico por isquemia.



Assimile

Lembra-se do caso clínico da situação geradora de aprendizagem em que o paciente sofreu um infarto agudo do miocárdio com duas paradas

cardiorrespiratórias, que resultou em lesão cerebral? Qual a relação do infarto do miocárdio com a lesão cerebral?

Você consegue assimilar esta relação?

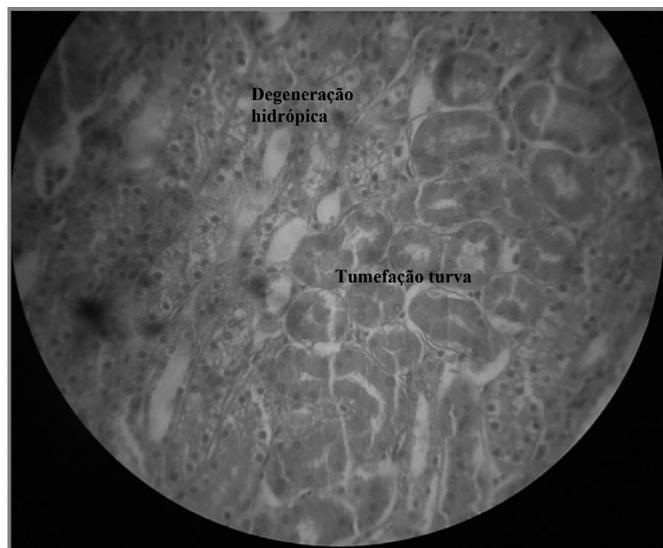


Faça você mesmo

Agora tente resolver esta questão retomando os conteúdos importantes!

Vamos agora estudar a patogenia do mecanismo de lesão celular por degeneração hidrópica ou tumefação turva e seus aspectos morfológicos e fisiopatológicos. Nas degenerações celulares ocorrem alterações morfológicas e bioquímicas que causam acúmulo de substâncias específicas na célula e que se restringem à lesão reversível. A tumefação turva e a degeneração hidrópica são caracterizadas por acúmulo de água e de eletrólitos no interior da célula, levando ao aumento de seu volume. O edema celular acontece devido ao acúmulo de água associado ao sódio no citoplasma e no retículo endoplasmático da célula. Esta lesão se desenvolve devido à alteração da bomba de sódio-potássio por diminuição de ATP. Está relacionado com desequilíbrio osmótico da membrana citoplasmática, no mecanismo de absorção, de eliminação de água e eletrólitos da célula. Geralmente, a degeneração hidrópica está relacionada com excesso de cortisol e nos casos de glicogenoses hereditárias. Podemos citar como exemplos deste tipo de degeneração as queimaduras e as viroses.

Figura 1.13 | Características histológicas da degeneração hidrópica



Fonte: Disponível em: <<http://www.uel.br/ccb/patologia/atlas/Atlas-de-Patologia.pdf>>. Acesso em: 30 maio 2015.



Pesquise mais

Para entender mais sobre a degeneração hidrópica, acesse o *link* <http://faef.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/eTQlkgQ4H5ZqTDE_2013-5-29-10-33-53.pdf>. e leia o artigo "Degeneração hidrópica".



Refleta

Nesta seção de autoestudo vimos os mecanismos de lesão celular por hipóxia e por degeneração hidrópica. Você se lembra do mecanismo de lesão de cada uma?

Resposta: Lesão por hipóxia ocorre por diminuição de oxigênio para a célula e na degeneração hidrópica ocorre acúmulo de água e eletrólito no meio intracelular.

Sem medo de errar

Após o estudo dos fatores etiológicos da lesão celular, vamos resolver a situação-problema apresentada do paciente no convite ao estudo?



Atenção!

É importante que você retome no texto o mecanismo de lesão celular por alteração de oxigênio: anóxia ou hipóxia para resolver esta situação-problema.

Vamos lembrar!

O paciente sofreu um infarto agudo do miocárdio com duas paradas cardiorrespiratórias que resultou em lesão cerebral. Qual a relação do infarto do miocárdio com a lesão cerebral?



Lembre-se

Da importância do oxigênio para a sobrevivência das células e dos tecidos.

Quando o paciente teve duas paradas cardiorrespiratórias devido à fraqueza do miocárdio pelo infarto, neste momento o coração deixou de bombear sangue para os tecidos e o cérebro foi privado de oxigênio, levando então à lesão cerebral por hipóxia.

Avançando na prática!

Pratique mais!	
Instrução Desafiamos você a praticar o que aprendeu transferindo seus conhecimentos para novas situações que pode encontrar no ambiente de trabalho. Realize as atividades e depois compare-as com a de seus colegas.	
Nefropatia isquêmica	
1. Competência de fundamentos de área	Conhecer as reações, os mecanismos de defesa e patológicos do organismo, oriundos dos conflitos com diversos agentes agressores do meio ambiente, assim como as adaptações celulares frente a diversos estímulos.
2. Objetivos de aprendizagem	Aplicar o estudo das etiologias e mecanismos da lesão celular na descrição de fenômenos e situações próximas da realidade.
3. Conteúdos relacionados	Etiologias e mecanismos de lesão celular.
4. Descrição da SP	Mulher de 58 anos foi diagnosticada com nefropatia isquêmica após queixa de dificuldades de eliminar a urina. Qual a relação da patologia com os mecanismos de lesão estudados nesta seção?
5. Resolução da SP	Solução do problema: Para resolver esta situação-problema você deve ler, na seção "Não pode faltar", acerca dos mecanismos de lesão celular e associá-los com a queixa da paciente.



Lembre-se

Do mecanismo de lesão celular por hipóxia.



Faça você mesmo

Agora que você já é capaz de diferenciar alguns tipos de mecanismos de lesão celular, descreva uma situação patológica em que ocorre um dos tipos de mecanismos estudados nesta seção.

Faça valer a pena



Dica

A seguir, você tem a oportunidade de testar seus conhecimentos dos principais itens desta seção. Retome o conteúdo anterior e reveja o conceito estudado, especialmente aquele em que você teve maior dificuldade. Faça os exercícios a seguir, e não desanime diante dos

possíveis erros e dificuldades, pois assim ficarão mais evidentes quais os conteúdos e competências que você precisa rever.

1. Qual das alternativas descreve o processo de anóxia?

- A) Ausência de oxigênio no tecido.
- B) Ausência de proteínas no tecido.
- C) Redução de carboidrato no tecido.
- D) Aumento de oxigênio no tecido.
- E) Apoptose no tecido.

2. Qual das alternativas descreve o processo de hipoxemia?

- A) Trauma mecânico do tecido.
- B) Choque elétrico no tecido.
- C) Redução do fluxo sanguíneo no tecido.
- D) Ausência de oxigênio no tecido.
- E) Lesão irreversível do tecido.

3. Assinale a alternativa correta na definição de lesão celular irreversível.

- A) Dano temporário da célula.
- B) Lesão que leva à morte celular.
- C) Lesão que leva à hipotrofia.
- D) Lesão que leva à hiperplasia celular.
- E) Lesão que leva à metaplasia celular.

4. Assinale a alternativa correta na descrição da patogenia do mecanismo de lesão celular pela degeneração hidrópica.

- A) Acúmulo de sais minerais no interior das células.
- B) Acúmulo de água no interior das células.
- C) Acúmulo de gordura no interior das células.
- D) Acúmulo de radicais livres no interior das células.
- E) Acúmulo de proteínas no interior das células.

5. Assinale a alternativa correta na definição da adenosina trifosfato – ATP.

- A) Molécula responsável por armazenar proteína celular.
- B) Molécula responsável por armazenar lipídio celular.
- C) Molécula responsável por armazenar gás carbônico celular.
- D) Molécula responsável por armazenar vitamina celular.
- E) Molécula responsável por armazenar energia celular.

6. A lesão celular pode ser reversível ou irreversível. Com base em seus estudos sobre lesão celular, descreva o processo de lesão celular irreversível.

7. Qual o papel do cálcio na lesão celular?

Seção 1.4

Necrose: via da morte celular

Diálogo aberto

Olá! Seja bem-vindo!

A partir de agora iremos iniciar nossos estudos sobre os tipos de tipos de necrose por morte celular. Veremos nesta seção os tipos de necrose, tais como: coagulação, liquefação, gangrena, caseosa e gomosa.



Dica

A leitura desta seção irá ampliar sua compreensão sobre os mecanismos fisiopatológicos que ocorrem no interior da célula para causar a morte por vários tipos de necrose, e facilitará sua aplicação em resolução de problemas em situações próximas da realidade. Para dar início ao estudo das necroses é necessário o conhecimento básico de biologia celular e molecular, histologia, anatomia, fisiologia e patologia, pois a compreensão dos processos do desenvolvimento da doença envolve o conhecimento destas áreas das ciências morfológicas, além do conhecimento prévio dos conceitos de lesão celular.

Vamos voltar à situação geradora de aprendizagem apresentada no convite ao estudo desta unidade?

O paciente sofreu infarto agudo do miocárdio, o que gerou uma área de necrose celular do tecido cardíaco. Qual o tipo de necrose que pode ter desenvolvido?



Refleta

O que você precisa para ser capaz de resolver a situação-problema?

Você deve ler e compreender os fatores etiológicos e os mecanismos

patológicos das lesões e dos tipos de morte celular na seção de autoestudo e relacionar com a situação-problema.

Não pode faltar

Você sabe quais são os principais tipos de necrose celular? Como estudado na seção de adaptação e lesão celular, vimos que se o estímulo patológico persiste, a lesão celular evolui para a morte. A morte celular pode seguir duas vias, da necrose ou da apoptose. Ambas são diferentes no mecanismo de lesão e a necrose está sempre relacionada com situações patológicas, enquanto a apoptose é fisiológica e auxilia na involução tecidual. Nesta seção de autoestudo iremos estudar a via da necrose e seus principais tipos.

Agora vamos estudar e compreender mais sobre os mecanismos fisiopatológicos e os tipos de necrose!

Como já vimos no estudo dos fatores etiológicos das lesões celulares, as causas mais comuns dessas lesões são: hipóxia; agentes físicos; agentes químicos e drogas; agentes infecciosos; distúrbios genéticos; reações imunológicas e desequilíbrios nutricionais.

O estímulo nocivo poderá desencadear vários processos intracelulares, tais como o dano da membrana, causando sua ruptura e extravazamento de seu produto para o meio extracelular, comprometimento da mitocôndria com diminuição da produção de ATP; comprometimento dos lisossomos levando à digestão enzimática dos componentes celulares. Ocorre o aumento do cálcio para o meio intracelular e formação excessiva de radicais livres, fatores estes que levam à proteolítica e danos do material genético.



Vocabulário

Mitocôndrias: organelas responsáveis pela respiração celular.

Lisossomos: organelas responsáveis pela digestão ou degradação de produtos que invadem o meio intracelular.

O excesso de cálcio intracelular ativa enzimas que desencadeiam a degradação celular, acelerando o processo de necrose celular.

Ocorre a diminuição da atividade da bomba de sódio e potássio ATPase na membrana plasmática, havendo acúmulo de sódio no ambiente interno da célula e

perda de potássio para o meio extracelular. Junto a estes fenômenos ainda acontece a queda na quantidade de ATP, dificultando as funções celulares por falta de energia.

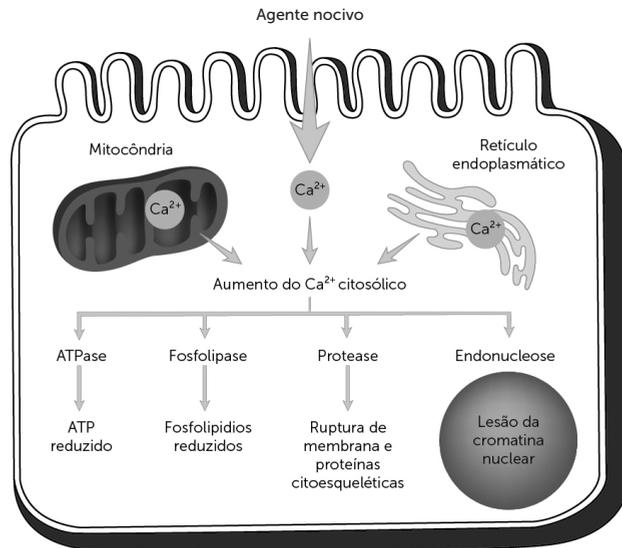


Vocabulário

Bomba de sódio/potássio: encontra-se na membrana das células do organismo, é responsável pelo transporte do íon sódio para o lado externo da célula e do íon potássio para dentro da célula.

Uma das características da célula é a formação de edema celular e dilatação do Reticulo Endoplasmático, com formação de bolhas. Por fim, ocorre a diminuição da síntese proteica, que resultará em dano às membranas das mitocôndrias e dos lisossomos.

Figura 1.14 | Lesão celular reversível



Fonte: Disponível em: <http://louyserayanne.blogspot.com.br/2010_08_01_archive.html>. Disponível em: 30 maio 2015.

Enquanto houver alterações nas membranas, a lesão será classificada como reversível, estas podem ser caracterizadas histologicamente com: presença de bolhas; distorções ou redução das microvilosidades e falhas nas ligações intracelulares. Também nesta fase ocorre edema mitocondrial e do retículo endoplasmático e pode haver presença de degeneração gordurosa e alteração ou lesão nucleares.

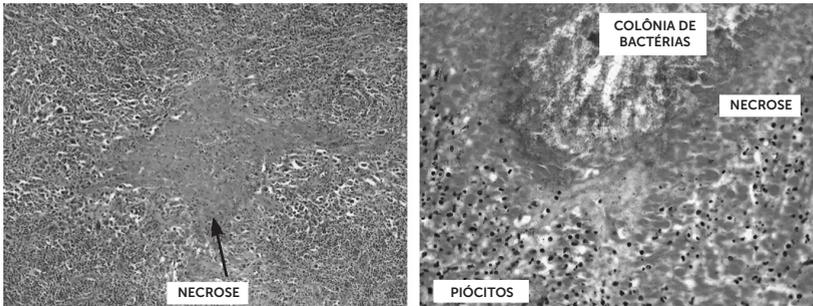
Quando a célula se torna incapaz de reverter estes danos intracelulares, principalmente os que estão relacionados às mitocôndrias, havendo redução de energia e suas membranas sofrem rupturas com perda de sua continuidade com extravazamento dos produtos para o meio externo, podendo causar inflamação no tecido adjacente. A partir desta fase a lesão é classificada como irreversível.



Refleta

Após a leitura sobre necrose, você é capaz de identificar este processo? Descreva quais as alterações que ocorrem no ambiente intracelular para que se identifique a necrose.

Figura 1.15 | Áreas necróticas

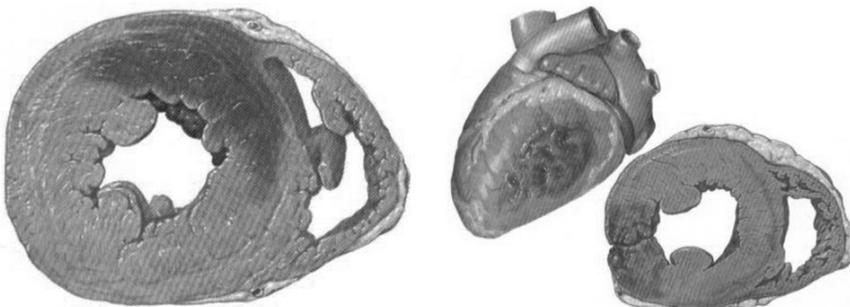


Fonte: Disponível em: <<http://anatpat.unicamp.br/lamhemo11.html>>. Disponível em: 30 maio 2015.

As alterações morfológicas das células necróticas são: aumento da eosinofilia, causada pelo RNA no citoplasma e pela ligação da eosina às proteínas plasmáticas desnaturadas. Citoplasma com vacúolos e aspecto corroido, podendo haver calcificações. Suas membranas apresentam descontinuidade, mitocôndrias edemaciadas e fragmentação do DNA.

Quando a área de necrose é de grande extensão, ou seja, grande número de células morrem, aquela área é denominada órgão ou tecido necrótico. Pode-se usar como exemplo a área infartada do coração pós-infarto do miocárdio, em que aquela região comprometida pela isquemia sofre morte tecidual e deixa de ser funcional.

Figura 1.16 | Áreas de necrose do miocárdio



Fonte: Disponível em: <http://www.doutorcoracao.com.br/galeria_fotos_interna/coracao--infarto-110.html>. Disponível em: 30 maio 2015.

Agora que já aprendemos o processo de necrose, vamos estudar os diferentes tipos de necrose tecidual existentes. Os padrões mais comuns são: necrose de coagulação, necrose de liquefação, gangrena, caseosa e gomosa.

No caso da necrose de coagulação, a forma do tecido é mantida íntegra por alguns dias com textura firme, devido à desnaturação das enzimas, retardando a proteólise do tecido morto. Posteriormente ocorre a invasão dos leucócitos que fazem a fagocitose deste tecido. Este tipo de necrose é característico de lesão por isquemia ou hipóxia, que pode acontecer em todos os tecidos do organismo, com exceção do tecido nervoso encefálico. Podemos citar mais uma vez como exemplo o infarto do miocárdio, em que um vaso importante é obstruído, deixando de suprir uma determinada região do miocárdio, resultando em uma área denominada infartada.



Assimile

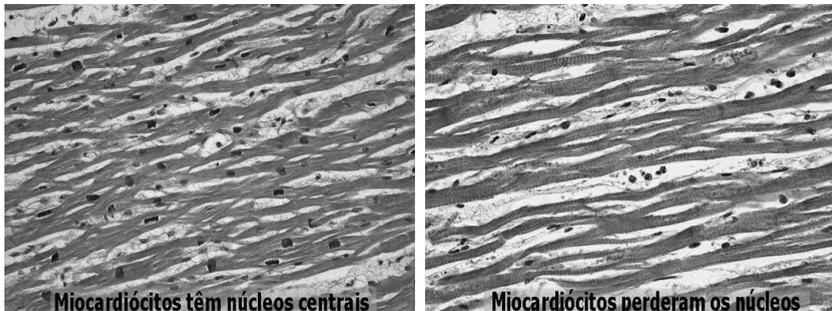
Lembra-se do caso clínico da Situação geradora de aprendizagem em que o paciente sofreu infarto agudo do miocárdio? E a situação-problema: devido ao infarto, gerou no coração uma área de necrose celular do tecido cardíaco. Qual tipo de necrose pode ter desenvolvido? Agora você consegue assimilar?



Faça você mesmo

Tente resolver esta questão retomando os conteúdos importantes!

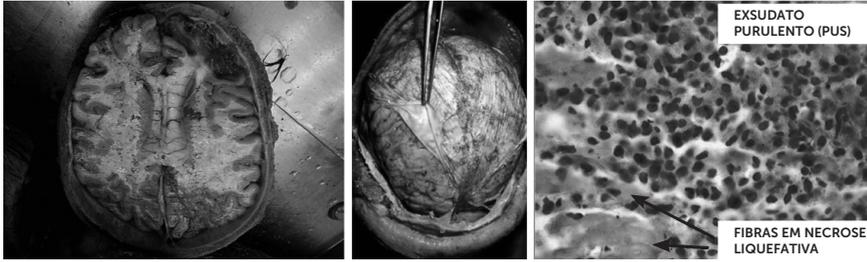
Figura 1.17 | Miocárdio normal/miocárdio com infarto



Fonte: Disponível em: <<http://anatpat.unicamp.br/lamdegn23.html>>. Disponível em: 30 maio 2015.

A necrose de liquefação é característica pela digestão imediata das células mortas por enzimas digestivas, o que resulta numa área líquida devido ao acúmulo de exsudato inflamatório e formação de secreção purulenta. É característica de lesões por infecções em que os micro-organismos estimulam a proliferação de leucócitos e liberação de enzimas no local. Podemos citar como exemplo a lesão isquêmica no tecido nervoso encefálico, com formação de exsudato inflamatório.

Figura 1.18 | Região com necrose de liquefação

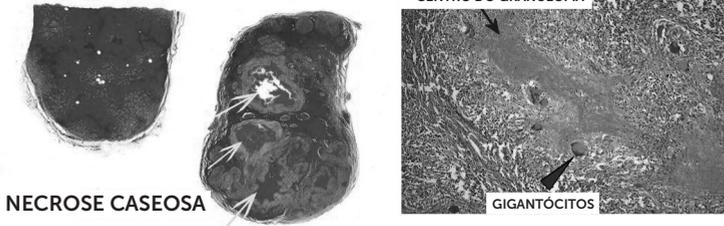


Fonte: Disponível em: <<https://rmcorrea.wordpress.com/2014/10/page/3/>> e <<http://anatpat.unicamp.br/lamdegn27.html>>. Disponível em: 30 maio 2015.

Outro tipo de necrose é a caseosa, encontrada geralmente nos casos de tuberculose. Sua aparência é semelhante ao queijo, região comprometida é branca e friável.

Figura 1.19 | Linfonodos na tuberculose e necrose caseosa no centro do granuloma

LÂM A. 63 - LINFONODOS NA TUBERCULOSE



Fonte: Disponível em: <<http://anatpat.unicamp.br/lamdegn24.html>>. Disponível em: 30 maio 2015.

A necrose por gangrena desenvolve a partir de um ferimento causado por agente externo e ocorre geralmente nas extremidades do corpo, em locais que sofrem de isquemia. É bastante comum de acontecer em pacientes diabéticos que possuem alteração de vascularização dos membros.

Figura 1.20 | Pé com gangrena



Fonte: Disponível em: <<http://saude.culturamix.com/blog/wp-content/gallery/o-que-e-gangrena-1/o-que-e-gangrena-1.jpg>>. Disponível em: 30 maio 2015.

E, por fim, a necrose do tipo gomosa, que se trata de uma variação da necrose de coagulação. É um tipo mais raro de necrose e encontra-se geralmente nas lesões associadas à sífilis, na fase tardia ou terciária. Apresenta aspecto elástico, como borracha.

Figura 1.21 | Necrose do tipo gomosa



Fonte: Disponível em: <http://patologianafacul.blogspot.com.br/2010_08_01_archive.html>. Disponível em: 30 maio 2015.

Figura 1.22 | Miocarditis sífilítica gomosa

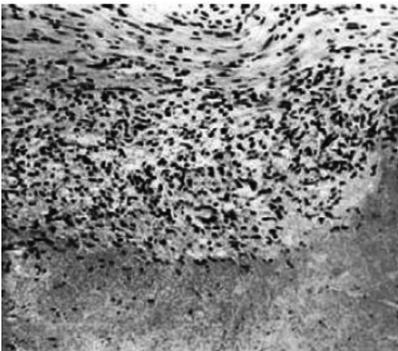
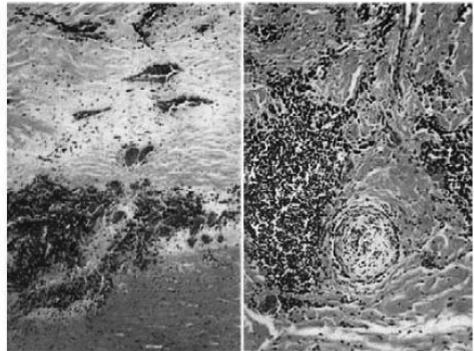


Figura 1.23 | Histopatologia de aortitis sífilítica



Fonte: Disponível em: <http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-99402006000800017>. Disponível em: 30 maio 2015.



Pesquise mais

Para entender mais sobre a necrose gomosa na sífilis, acesse o *link*: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v81n2/v81n02a02.pdf>>.



Exemplificando

Vamos exemplificar uma situação clínica comum e relacioná-la a um dos tipos de necrose estudados nesta seção de autoestudo. Vamos lá: no caso de uma pessoa que apresenta diagnóstico de acidente vascular encefálico, qual seria a característica fisiopatológica da área de lesão e em qual dos tipos de necrose se enquadraria?

Resposta: No caso do acidente vascular encefálico, a área de lesão se enquadraria no tipo de necrose por liquefação, em que ocorre a digestão imediata das células mortas por enzimas digestivas, resultando numa área líquida devido ao acúmulo de exsudato inflamatório e formação de secreção purulenta.

Sem medo de errar

Após o estudo sobre morte celular e tipos de necrose, vamos resolver a situação-problema apresentada do paciente no convite ao estudo?



Atenção!

É importante que você retome no texto os tipos e mecanismos das necroses teciduais para resolver esta situação-problema.

Vamos relembrar!

O paciente sofreu infarto agudo do miocárdio, o que gerou uma área de necrose celular do tecido cardíaco. Qual o tipo de necrose que pode ter desenvolvido?



Lembre-se

Das características da área infartada com tecido morto dos diferentes tipos de tecido dos órgãos.

Vimos nesta seção que existem vários tipos de necrose tecidual e que no caso do infarto do miocárdio na região afetada fica uma área de tecido morto, ou seja, área necrótica não funcional denominada infartada. Neste caso, o tipo de necrose se enquadra na coagulação, em que o tecido é mantido íntegro por alguns dias, com textura firme devido

à desnaturação das enzimas, retardando a proteólise do tecido morto. Posteriormente, ocorre a invasão dos leucócitos que fazem a fagocitose deste tecido.

Avançando na prática!

Pratique mais!	
<p>Instrução Desafiamos você a praticar o que aprendeu transferindo seus conhecimentos para novas situações que pode encontrar no ambiente de trabalho. Realize as atividades e depois compare-as com a de seus colegas.</p>	
Casuística: Úlcera por pressão	
1. Competência de fundamentos de área	Conhecer as reações, os mecanismos de defesa e patológicos do organismo, oriundos dos conflitos com diversos agentes agressores do meio ambiente, assim como as adaptações celulares frente a diversos estímulos.
2. Objetivos de aprendizagem	Aplicar o estudo das etiologias e mecanismos da lesão e morte celular na descrição de fenômenos e situações próximas da realidade.
3. Conteúdos relacionados	Etiologias, mecanismos de lesão celular, morte celular e tipos de necrose.
4. Descrição da SP	Mulher, 78 anos, há três anos sofreu acidente vascular encefálico que resultou em sequela de hemiplegia à direita. A paciente encontra-se acamada e desenvolveu durante este tempo duas úlceras por pressão, uma na região do sacro e outra na do quadril direito. Qual a relação da origem destas úlceras com os mecanismos de lesão e necrose tecidual estudados nesta seção?
5. Resolução da SP	Solução do problema: Para resolver esta situação-problema você deve ler, na seção "Não pode faltar", acerca dos mecanismos dos diversos tipos de necrose celular e tecidual e associá-los com a evolução da lesão para necrose celular desta paciente.



Lembre-se

Dos mecanismos de necrose tecidual por isquemia.



Faça você mesmo

Agora que você já é capaz de compreender o processo de necrose celular e os mecanismos de lesão dos diferentes tipos de necrose tecidual, descreva uma situação patológica em que ocorre um dos tipos de necrose tecidual estudados nesta seção.

Faça valer a pena**Dica**

A seguir, você tem a oportunidade de testar seus conhecimentos acerca dos principais itens desta seção. Retome o conteúdo anterior e reveja o conceito estudado, especialmente aquele em que você teve maior dificuldade. Faça os exercícios abaixo, e não desanime diante dos possíveis erros e dificuldades, pois assim ficarão mais evidentes quais os conteúdos e competências que você precisa rever.

Com base nos estudos desta seção sobre os tipos de necrose, você deve, nestas cinco questões, identificar cada tipo assinalando a alternativa que o define corretamente.

1. Qual das alternativas descreve o processo de necrose por coagulação?

A) Forma do tecido é mantida íntegra por alguns dias, com textura firme devido à desnaturação das enzimas, retardando a proteólise do tecido morto.

B) Digestão imediata das células mortas por enzimas digestivas, o que resulta numa área líquida devido ao acúmulo de exsudato inflamatório.

C) Encontrada geralmente nos casos de tuberculose e sua aparência é semelhante ao queijo, região comprometida é branca e friável.

D) Ferimento causado por agente externo e ocorre geralmente nas extremidades do corpo em locais que sofrem de isquemia.

E) Encontra-se geralmente nas lesões associadas à sífilis na fase tardia ou terciária e apresenta aspecto elástico, como borracha.

2. Qual das alternativas descreve o processo de necrose por liquefação?

A) Forma do tecido é mantida íntegra por alguns dias, com textura firme devido à desnaturação das enzimas, retardando a proteólise do tecido morto.

B) Digestão imediata das células mortas por enzimas digestivas, o que resulta numa área líquida devido ao acúmulo de exsudato inflamatório.

C) Encontrada geralmente nos casos de tuberculose e sua aparência é semelhante ao queijo, região comprometida é branca e friável.

D) Ferimento causado por agente externo e ocorre geralmente nas extremidades do corpo em locais que sofrem de isquemia.

E) Encontra-se geralmente nas lesões associadas à sífilis na fase tardia ou terciária e apresenta aspecto elástico, como borracha.

3. Qual das alternativas descreve o processo de necrose por gangrena?

A) Forma do tecido é mantida íntegra por alguns dias, com textura firme devido à desnaturação das enzimas, retardando a proteólise do tecido morto.

B) Digestão imediata das células mortas por enzimas digestivas, o que resulta numa área líquida devido ao acúmulo de exsudato inflamatório.

C) Encontrada geralmente nos casos de tuberculose e sua aparência é semelhante ao queijo, região comprometida é branca e friável.

D) Ferimento causado por agente externo e ocorre geralmente nas extremidades do corpo em locais que sofrem de isquemia.

E) Encontra-se geralmente nas lesões associadas à sífilis na fase tardia ou terciária e apresenta aspecto elástico, como borracha.

4. Qual das alternativas descreve o processo de necrose caseosa?

A) Forma do tecido é mantida íntegra por alguns dias, com textura firme devido à desnaturação das enzimas, retardando a proteólise do tecido morto.

B) Digestão imediata das células mortas por enzimas digestivas, o que resulta numa área líquida devido ao acúmulo de exsudato inflamatório.

C) Encontrada geralmente nos casos de tuberculose e sua aparência é semelhante ao queijo, região comprometida é branca e friável.

D) Ferimento causado por agente externo e ocorre geralmente nas extremidades do corpo em locais que sofrem de isquemia.

E) Encontra-se geralmente nas lesões associadas à sífilis na fase tardia ou terciária e apresenta aspecto elástico, como borracha.

5. Qual das alternativas descreve o processo de necrose gomosa?

A) Forma do tecido é mantida íntegra por alguns dias, com textura firme devido à desnaturação das enzimas, retardando a proteólise do tecido morto.

B) Digestão imediata das células mortas por enzimas digestivas, o que resulta numa área líquida devido ao acúmulo de exsudato inflamatório.

C) Encontrada geralmente nos casos de tuberculose e sua aparência é

semelhante ao queijo, região comprometida é branca e friável.

D) Ferimento causado por agente externo e ocorre geralmente nas extremidades do corpo em locais que sofrem de isquemia.

E) Encontra-se geralmente nas lesões associadas à sífilis na fase tardia ou terciária e apresenta aspecto elástico, como borracha.

6. Descreva quais as alterações que ocorrem no ambiente intracelular para que se identifique a necrose.

7. Qual é o papel da bomba de sódio e potássio na função celular?

Referências

KUMAR, Vinay et al. **Robbins e Cotran patologia**: bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

MORAES, Heleno Pinto de. **Lesões celulares irreversíveis**. Disponível em: <http://www.pathology.com.br/necrose/t_necrosecompl.htm>. Acesso em: 30 maio 2015.

BRASILEIRO FILHO, Geraldo. **Patologia Bogliolo**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011. 1524 p.

CAROL, Mattson Porth; GLENN, Matfin. **Fisiopatologia**. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010. 1.920 p.

TECIDO SANGUÍNEO E SISTEMA IMUNE: DEFENSORES DO ORGANISMO!

Convite ao estudo

Por que estudar o tecido sanguíneo e o sistema imune?

O estudo do tecido sanguíneo e do sistema imune permite a você, aluno, adquirir o conhecimento sobre os principais componentes do sangue, o plasma e seus elementos figurados, sobre as funções que o sangue exerce sobre todos os órgãos e sistemas. Também será capaz de compreender o papel do sangue junto ao sistema imune nos processos de defesa do organismo, no combate a agressores externos e sobre o desenvolvimento dos processos patológicos que podem ocorrer por alterações no tecido sanguíneo ou no sistema imune.

Desse modo, nesta unidade de ensino, iremos enfatizar o estudo dos componentes sanguíneos e suas funções, os órgãos e os mecanismos de defesa do organismo, assim como os processos patológicos do tecido sanguíneo.

Competência de fundamento da área a ser desenvolvida:

Conhecer as reações, os mecanismos de defesa e patológicos do organismo, oriundos dos embates com diversos agentes agressores do meio ambiente, assim como as adaptações celulares frente a diversos estímulos.

Objetivos:

- Promover o conhecimento da ontogenia do tecido sanguíneo;
- Compreender a morfologia e as funções das plaquetas;
- Compreender a morfologia e as funções dos leucócitos;

- Conhecer as doenças relacionadas ao tecido sanguíneo;
- Compreender a ação dos fármacos utilizados no tratamento das hemopatias;
- Identificar as características morfofuncionais dos órgãos linfoides primários e secundários;
- Aplicar o conhecimento adquirido no estudo em situações geradoras de aprendizagem.

Para auxiliar no desenvolvimento da competência acima e atender aos objetivos específicos do tema em questão, tecido sanguíneo e sistema imune, a seguir será apresentada uma situação hipotética que visa aproximar os conteúdos teóricos com a prática. Vamos lá!

Mulher de 56 anos procurou o centro médico especializado em gastroenterologia com histórico de constipação e mal-estar gástrico há dois anos. Além do desconforto gástrico, a paciente ainda relatou que há pouco tempo começou a sentir fraqueza e formigamento nos membros inferiores e episódios de esquecimento, o que vinha preocupando muito seus filhos. Realizou exame de endoscopia com resultado de presença de nódulos no estômago e metaplasia intestinal nos segmentos do intestino delgado. Foi feita análise histopatológica do tecido, que resultou no diagnóstico de tumor carcinoide. Também foi encaminhada para avaliação neurológica e seus exames evidenciaram, além da fraqueza muscular, déficit de sensibilidade em membros inferiores. Os exames laboratoriais apresentaram: baixo nível de hemoglobina, de plaquetas e de glóbulos brancos no geral. Após os resultados obtidos de todos os exames, chegou-se à conclusão de que a paciente é portadora da gastrite autoimune, e, por isso, o médico resolveu pedir mais um exame de sangue, dessa vez para avaliar os níveis de vitamina B12.

Paciente aguarda o resultado do exame de sangue para retornar à próxima consulta e dar continuidade ao seu tratamento.

Lendo o caso clínico acima, você consegue visualizar e associar o quadro patológico com as doenças hematológicas?

Seção 2.1

Sangue: veículo da vida!

Diálogo aberto

Olá! Seja bem-vindo!

A partir de agora, iremos iniciar nossos estudos sobre o tecido sanguíneo e os principais tipos de anemias. Veremos, nesta seção, conhecimentos sobre os componentes do tecido sanguíneo e os mecanismos fisiopatológicos das doenças hematológicas.



Dica

A leitura deste livro irá ampliar sua compreensão sobre o conceito de tecido sanguíneo e das principais alterações que ocorrem nesse tecido, assim como os tipos de tratamentos para essas patologias. Para dar início ao estudo desse tecido, é necessário o conhecimento de biologia celular e molecular, histologia, anatomia, fisiologia e patologia, pois a compreensão dos processos de homeostasia e de desenvolvimento de doença envolve o conhecimento dessas áreas das ciências morfológicas.

Vamos voltar à situação hipotética apresentada no convite ao estudo?

No acompanhamento médico, foram solicitados vários exames, dentre eles o de sangue (hemograma), o qual apresentou baixo nível dos elementos sanguíneos: plaquetas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos. Qual outro diagnóstico poderia ser sugerido com base na relação desses resultados com o diagnóstico de gastrite autoimune?



Refleta

O que você precisa para ser capaz de resolver a situação-problema?

Você deve ler e compreender a constituição do tecido sanguíneo, os tipos e mecanismos fisiopatológicos das anemias.

Não pode faltar

Você conhece a importância do sangue e de seus componentes na garantia da homeostasia do nosso organismo?

Então, vamos estudar esse tecido tão importante do corpo humano! O sangue é um tecido que circula continuamente pelos vasos (artérias, veias, e capilares) e coração, levando às células as substâncias de que elas necessitam, tais como: nutrientes, hormônios e vitaminas, e elimina os dejetos produzidos no metabolismo celular.



Vocabulário

Metabolismo celular: transformações de substâncias químicas que ocorrem no interior das células do organismo vivo.

O sangue também participa nos processos de defesa do organismo, pois carrega anticorpos e células destruidoras de agentes invasores e auxilia os processos de reparo tecidual.

Apesar da aparência e consistência líquida do sangue, quando o centrifugamos é possível separá-lo em duas partes, sendo uma os elementos figurados, formados pelos componentes celulares, que representam 45% do volume sanguíneo de um adulto e compreendem os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas, e a outra parte é o plasma sanguíneo, que forma a parte líquida do sangue e representa 55% do volume.

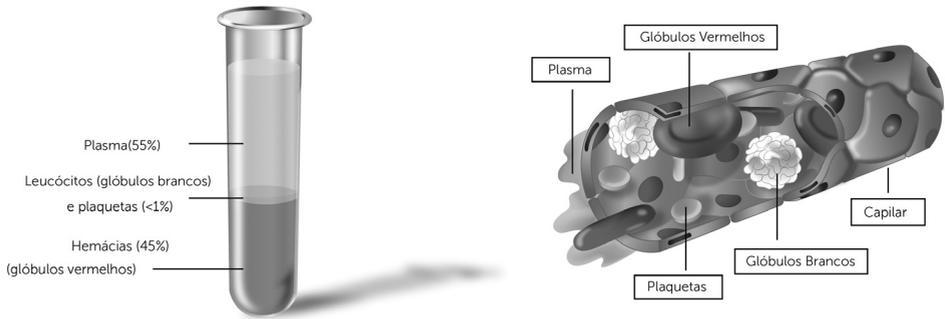
O plasma sanguíneo é composto de 90% de água e 10% de proteínas solúveis, sais minerais e materiais em circulação, tais como: excretas celulares, nutrientes, hormônios, glicose e anticorpos. As principais proteínas são: as globulinas, que são anticorpos que atuam no processo de defesa do organismo; as albuminas, que são encarregadas pela regulação da pressão osmótica do sangue; e o fibrinogênio, que participa dos processos de coagulação do sangue.



Vocabulário

Pressão osmótica: é a pressão externa exercida sobre a solução mais concentrada para impedir a passagem através da membrana semipermeável.

Figuras 2.1 e 2.2 | Tecido sanguíneo



Fonte: <<http://www.andrepessoa.pro.br/?p=962>> e <<http://www.sobiologia.com.br/conteudos/Histologia/epitelio16.php>>. Acesso em: 6 jul. 2015.

Agora que você já sabe quais são os principais componentes do sangue, vamos aprofundar os estudos sobre seus elementos figurados, os quais são representados pelas células sanguíneas (glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas) que são produzidas na medula óssea.

Os glóbulos vermelhos são as principais células do tecido sanguíneo; também são conhecidos como eritrócitos ou hemácias. Estas células são anucleadas, não apresentam organelas no citoplasma e contêm grande quantidade de pigmentos respiratórios que são denominados hemoglobinas, responsáveis pela sua cor vermelha. Quanto à morfologia, as hemácias se apresentam na forma de um disco bicôncavo flexível e sua principal função é transportar o gás oxigênio que está ligado ao ferro existente na estrutura da hemoglobina.



Vocabulário

Anucleadas: sem núcleo.

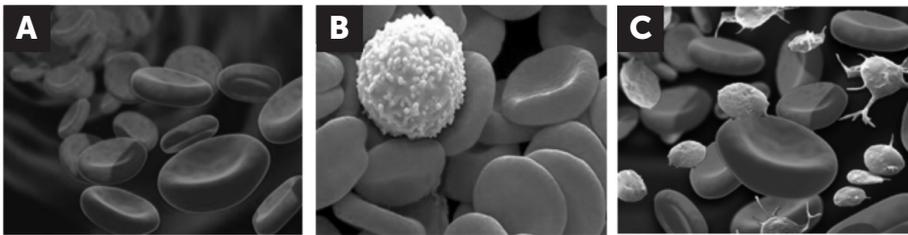
A sua produção de hemácias varia conforme a idade. Até os cinco anos, a medula óssea de praticamente todos os ossos do corpo as produz. Dos cinco aos vinte anos, a medula dos ossos pequenos perde a capacidade e esta fica limitada pelos ossos da perna, das vértebras, do esterno e das costelas. Após os vinte anos, apenas as vértebras, o esterno e as costelas mantêm a capacidade de gerar milhões de hemácias de que o organismo necessita. Um homem adulto de aproximadamente 70 quilos tem em média 26 trilhões de hemácias.

Os glóbulos brancos ou leucócitos são células incolores e esféricas que participam do sistema imune, participando dos processos de defesa do organismo. Após serem produzidos na medula óssea, ficam circulando no sangue por dias, semanas, meses ou até anos no organismo. Sua produção é contínua e quando há alguma alteração na

quantidade destas células, vista em um exame de sangue, por exemplo, é sinal de que está ocorrendo algum problema que possa ter alterado o funcionamento adequado do sistema imune.

E, por fim, temos as plaquetas, que são formadas por fragmentos celulares compostos de membrana e citoplasma e são anucleadas. São responsáveis por desencadear o mecanismo de proteção contra perda de sangue em ferimentos, promovendo a coagulação do sangue, e também por auxiliar nos processos de reparo de lesões dos vasos sanguíneos.

Figura 2.3 | Imagem dos elementos figurados do sangue: em A as hemácias; em B um leucócito; e em C as plaquetas



Fonte: <<http://essaseoutras.xpg.uol.com.br/composicao-do-sangue-plasma-hemacias-leucocitos-plaquetas-resumo/>>; <<http://dicadeouro.com/ciencias%20e%20biologia/conteudos/Corpo/Circulacao4.php>>; <http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Plaquetas&lang=3>. Acesso em: 6 jul. 2015.



Refleta

Entenda a média dos valores considerados normais dos elementos figurados:

Hemácias: 4,5 a 5,5 milhões/mm³

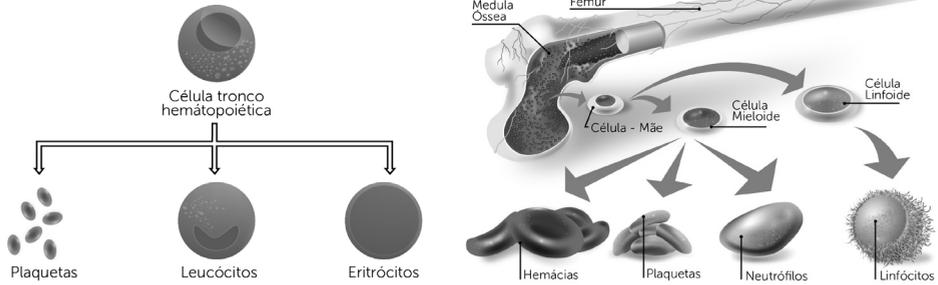
Leucócitos: 4.500 a 11.000/mm³

Plaquetas: 140.000 a 400.000/mm³

Como vimos até aqui nesta seção de autoestudo, as células do tecido sanguíneo, assim como as do sistema imune, são produzidas na medula óssea vermelha, localizada em cavidades ósseas e no tecido ósseo esponjoso, presente em alguns ossos do nosso corpo.

O processo denominado hematopoiese se trata da formação, diferenciação e maturação das células sanguíneas. Dessa forma, elas têm origem a partir das células-tronco hematopoiéticas que se multiplicam e se transformam em qualquer célula do sangue; são elas: as plaquetas, os leucócitos e as hemácias.

Figuras 2.4 e 2.5 | Célula-tronco



Fonte: <<http://www.gentequeeduca.org.br/planos-de-aula/medula-ossea-que-orgao-e-esse>>. Acesso em: 6 jul. 2015.

Agora que você já sabe quais são as principais células do tecido sanguíneo e suas funções, vamos estudar os principais tipos de anemias, que são alterações nos níveis de eritrócitos no sangue. Estas alterações geralmente levam à diminuição da capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue, podendo, assim, provocar hipóxia nos diversos tecidos do organismo. Geralmente, a anemia é diagnosticada por meio de exames laboratoriais que quantificam os glóbulos vermelhos e as hemoglobinas em relação ao volume total de sangue. Veja os valores de glóbulos vermelhos e de hemoglobinas nas tabelas abaixo, considerados dentro do padrão de normalidade em diferentes fases da vida.

Tabela 2.1 | Valores de referência do hemograma

Hemograma

Eritograma	Valores de referência
Hemácias em milhões	4,5 a 6,0 milhões/mm ³
Hemoglobina	13 a 16 g/dl
Hematócrito	38 a 50%
Vol. Glob. Médio (VGM)	80 a 100 fl
Hem. Glob. média (HGM)	26 a 34 pg
C.H Glob. Média (CHGM)	31 a 36 g/dl
RDW	11,5 a 15%

Fonte: <<http://www.mdsauade.com/wp-content/uploads/2009/11/hemograma.png>>. Acesso em: 6 jul. 2015.

As anemias podem originar por consequência de outras doenças, tais como hemorragias, aplasia da medula óssea, câncer, entre outras. São vários os tipos de anemias; aqui iremos estudar alguns deles. Então, vamos lá!

Anemia ferropriva ocorre por deficiência de ferro, que geralmente é causada por

déficit nutricional, sendo o tipo mais comum das anemias. O ferro é um mineral essencial para as células, pois é responsável pelo transporte de oxigênio nos glóbulos vermelhos e encontra-se ligado à hemoglobina. Dessa forma, exerce importante função na participação do processo de oxigenação dos tecidos; sua redução pode causar prejuízos a diversos sistemas orgânicos. Além da deficiência do ferro, outros nutrientes, como, ácido fólico, vitamina B12, proteínas e cobre, também podem desenvolver a anemia ferropriva. Parte do ferro encontra-se no plasma sanguíneo e outra fica armazenada no fígado, baço e medula óssea.



Pesquise mais

Para entender mais sobre a anemia ferropriva, acesse o *link*: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/300b3b00402000f49d4fdddc5a12ff52/saude_economia9-diagramado25+06+13.pdf?MOD=AJPERES> Acesso em: 6 jul. 2015.

Outro tipo de anemia é a megaloblástica, que ocorre por defeitos na síntese do DNA, os quais provocam anormalidades morfológicas e hematológicas na medula óssea e, conseqüentemente, no sangue periférico com prejuízos direto nas hemácias. A anemia perniciosa é um tipo de anemia megaloblástica causada pela deficiência de vitamina B12. Geralmente, ocorre por gastrite autoimune, em que acontece alteração na absorção de vitamina B12 pela mucosa gástrica por insuficiência do fator intrínseco, que é indispensável para a absorção da vitamina B12 e cobalamina. Os prejuízos mais graves da anemia perniciosa são o desenvolvimento de carcinoma do estômago e distúrbios neurológicos.



Assimile

Lembra-se do caso clínico da Situação geradora de aprendizagem em que foi solicitada a dosagem da proteína B12? Agora, você consegue assimilar a relação deste exame com as anemias?



Faça você mesmo

Agora, tente resolver esta questão retomando os conteúdos importantes.

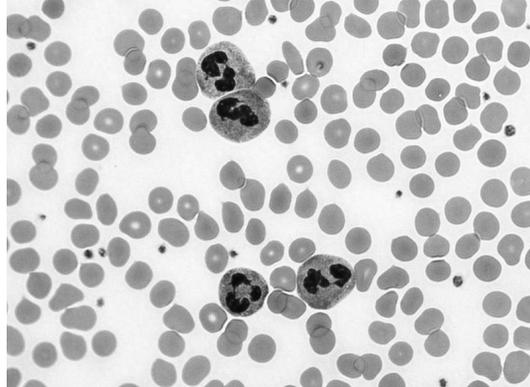


Pesquise mais

Para entender mais sobre a anemia megaloblástica, acesse o *link*: <<http://>>

www.sbpc.org.br/upload/congressos/2_Anemia_megaloblastica.pdf.
Acesso em: 6 jul. 2015.

Figura 2.6 | Anemia megaloblástica, neutrófilos hipersegmentados



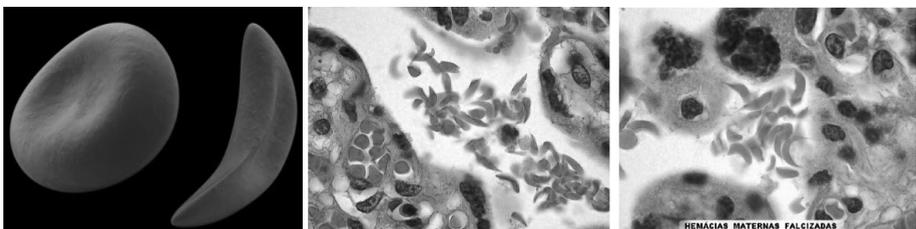
Fonte: <<https://it.wikipedia.org/wiki/Neutrofilia>>. Acesso em: 6 jul. 2015.

Existe também o grupo de anemias hemolíticas, que são classificadas como doenças autoimunes. Nesse caso, os glóbulos vermelhos são destruídos na corrente sanguínea precocemente por anticorpos do próprio organismo sem que ocorra sua reposição pela medula óssea. Em indivíduos saudáveis, os glóbulos vermelhos são destruídos e substituídos após permanência na corrente sanguínea de 120 dias.

Anemia falciforme é um tipo de anemia hemolítica hereditária em que ocorre uma deformação no formato das hemácias que adquirem a forma de foice. Essas são destruídas e removidas da circulação sanguínea. Essa deformação ocorre por alteração na hemoglobina, que, no processo de desoxigenação, forma agregados que distorcem seu formato e impedem sua permanência no sangue.

As imagens a seguir demonstram a deformação das hemácias na anemia falciforme:

Figura 2.7 | Hemácias falciformes



Fonte: <http://www.lookfordiagnosis.com/mesh_info.php?term=Hemoglobina+Falciforme&lang=3>; <<http://anatpat.unicamp.br/textoanemiafalciforme.html>>. Acesso em: 6 jul. 2015.

A talassemia é um tipo de anemia hereditária provocada por falha genética causada por mutação cromossômica, levando à malformação da hemoglobina. As hemoglobinas são formadas pelas proteínas alfa-globinas e beta-globinas e cada hemácia possui 300 milhões de hemoglobinas ligadas a elas. Na talassemia, ocorre defeito na produção dessas proteínas, e, devido ao defeito genético, a medula óssea cessa a produção dessas proteínas globinas ou produz em quantidade insuficiente. Dessa forma, as hemácias terão menos hemoglobinas ligadas a elas, trazendo prejuízos orgânicos.

Anemia aplástica é um tipo de doença autoimune em que a medula óssea deixa de produzir a quantidade necessária dos elementos figurados do sangue, ou seja, redução dos glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas.



Assimile

Lembra-se da importância do oxigênio para os tecidos? Agora, você consegue assimilar a redução das hemoglobinas com os prejuízos que podem causar ao organismo?



Faça você mesmo

Agora tente resolver esta questão retomando os conteúdos importantes!

Vamos conhecer os principais fármacos antianêmicos utilizados no tratamento das anemias. São eles: o sulfato ferroso, que repõe os níveis de ferro no organismo; a vitamina B12, essencial para a formação e maturação dos glóbulos vermelhos no sangue; ácido fólico, importante para a formação da hemoglobina no sangue; a eritropoietina recombinante ou epoetina alfa, que estimula a produção de hemácias no tecido sanguíneo.



Exemplificando

Vamos exemplificar uma indicação médica para utilização de um dos fármacos estudados.

Se um indivíduo é diagnosticado com anemia do tipo ferropriva, qual seria o medicamento que o médico receitaria a este paciente?

Resposta: o médico receitaria sulfato ferroso para a reposição dos níveis de ferro no organismo, pois a anemia ferropriva é caracterizada pela deficiência de ferro no sangue.

Sem medo de errar

Após o estudo do tecido sanguíneo e dos principais tipos de anemias, vamos resolver a situação-problema apresentada do paciente no convite ao estudo?

Vamos lembrar!



Atenção!

É importante que você retome no texto o mecanismo fisiopatológico dos diferentes tipos de anemias para resolver esta situação problema.

No acompanhamento médico, foram solicitados vários exames, dentre eles o de sangue (hemograma) o qual apresentou baixo nível dos elementos sanguíneos: plaquetas, glóbulos vermelhos e glóbulos brancos. Qual outro diagnóstico poderia ser sugerido com base na relação destes resultados com o diagnóstico de gastrite autoimune?



Lembre-se

Segundo Paniz (2005, p. 323), "A deficiência da vitamina B12 pode ocasionar transtornos hematológicos, gástricos, neurológicos e cardiovasculares".

Outro diagnóstico que poderia ser sugerido nesse quadro patológico da situação-problema é a anemia perniciosa, que é um tipo de anemia megaloblástica causada pela deficiência de vitamina B12. Geralmente, ocorre por gastrite autoimune, em que acontece alteração na absorção de vitamina B12 pela mucosa gástrica por insuficiência do fator intrínseco, que é indispensável para a absorção da vitamina B12 e cobalamina. Os prejuízos mais graves da anemia perniciosa são o desenvolvimento de carcinoma do estômago e distúrbios neurológicos.

Avançando na prática

Pratique mais

Instrução

Desafiamos você a praticar o que aprendeu, transferindo seus conhecimentos para novas situações que pode encontrar no ambiente de trabalho. Realize as atividades e depois compare-as com a de seus colegas.

Casuística: pneumonia de repetição	
1. Competência de fundamentos de área	Conhecer as reações, os mecanismos de defesa e patológicos do organismo, oriundos dos embates com diversos agentes agressores do meio ambiente, assim como as adaptações celulares frente a diversos estímulos.
2. Objetivos de aprendizagem	Aplicar o estudo do tecido sanguíneo e dos principais tipos de anemias na descrição de fenômenos e situações próximas da realidade.
3. Conteúdos relacionados	Tecido sanguíneo e anemias.
4. Descrição da SP	Criança de três anos com queixa de dor frequente nos ossos e nas articulações de todo o corpo, apresentando quadros de infecções pulmonares recorrentes com diagnóstico de pneumonia de repetição. No exame laboratorial, apresentou redução dos níveis de hemoglobinas no sangue e na análise histopatológica do sangue, e muitas hemácias se apresentaram deformadas. Com base nos resultados do exame de sangue e da análise histopatológica, qual o possível diagnóstico dessa criança?
5. Resolução da SP	Solução do problema: Para resolver essa situação-problema, você deve ler, na seção "Não pode faltar", sobre os componentes do tecido sanguíneo, com suas respectivas funções. Associar os sintomas e resultados de exames laboratoriais da paciente com as doenças hematológicas.



Lembre-se

Lembre-se da principal função das hemácias e sua relação com as hemoglobinas.



Faça você mesmo

Agora que você já é capaz de assimilar as alterações nos componentes do tecido sanguíneo com as doenças hematológicas, descreva uma situação em que ocorre algum tipo de alteração nas células sanguíneas.

Faça valer a pena



Dica

A seguir, você tem a oportunidade de testar seus conhecimentos dos principais itens desta seção. Retome o conteúdo anterior e reveja o conceito estudado, especialmente aquele em relação ao qual você teve maior dificuldade. Faça os exercícios abaixo, e não desanime diante dos possíveis erros e dificuldades, pois, assim, ficarão mais evidentes quais os conteúdos e competências que você precisa rever.

1. Quando o sangue é centrifugado, ele é separado em duas partes. Quais são estas partes?

- a) Água e membranas.
- b) Elementos figurados e plasma.
- c) Sais minerais e vitaminas.
- d) Água e eletrólitos.
- e) Eletrólitos e enzimas.

2. Os elementos figurados do sangue são:

- a) Glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas.
- b) Eletrólitos, sais minerais e plaquetas.
- c) Plaquetas, água e proteínas.
- d) Glóbulos vermelhos, água e eletrólitos.
- e) Glóbulos brancos, sais minerais e enzimas.

3. Qual a definição do processo de hematopoiese?

- a) Necrose do tecido sanguíneo.
- b) Apoptose das células sanguíneas pelo sistema imune.
- c) Maturação das células sanguíneas pelo fígado.
- d) Destruição de células sanguíneas pelo baço.
- e) Formação de células sanguíneas a partir de células-tronco.

4. Os glóbulos brancos ou leucócitos são células incolores e esféricas que pertencem a qual sistema do organismo humano?

- a) Sistema digestório.
- b) Sistema nervoso.
- c) Sistema imune.
- d) Sistema urinário.
- e) Sistema endócrino.

5. Qual a função da hemoglobina?

- a) Replicação e diferenciação celular.
- b) Divisão celular.
- c) Transporte de sais minerais para as células.
- d) Transporte de oxigênio aos tecidos.
- e) Transformação celular.

6. Existem vários tipos de anemias as quais podem originar por consequência de outras doenças, tais como hemorragias, aplasia da medula óssea, câncer, entre outras. Com base em seus conhecimentos sobre os principais tipos de anemias, descreva o mecanismo fisiopatológico da anemia ferropriva.

7. Na anemia megaloblástica, ocorrem defeitos na síntese do DNA que provocam anormalidades morfológicas hematológicas na medula óssea e no sangue periférico, resultando em prejuízos nas hemácias. A anemia perniciosa é um tipo de anemia megaloblástica causada pela deficiência de vitamina B12; geralmente ocorre por gastrite autoimune, que leva à alteração na absorção de vitamina B12 pela mucosa gástrica, causando sua redução no organismo. Com base em seus conhecimentos sobre anemias, descreva quais são os prejuízos mais graves desse tipo de anemia?

Seção 2.2

Leucócitos: guardiões do organismo

Diálogo aberto

Olá! Seja bem-vindo!

A partir de agora, iremos iniciar nossos estudos sobre os leucócitos e o sistema imune. Veremos, nesta seção, conhecimentos sobre os diversos tipos de leucócitos e suas funções e ações no sistema imune.



Dica

A leitura deste livro irá ampliar sua compreensão sobre o conceito de leucócitos e de sistema imune. Você conhecerá os mais diversos tipos de leucócitos, suas funções no organismo na defesa e combate às doenças. Para dar início ao estudo desse tecido, é necessário o conhecimento de biologia celular e molecular, histologia, anatomia, fisiologia e patologia, pois a compreensão dos processos de homeostasia e de desenvolvimento de doença envolve o conhecimento dessas áreas das ciências morfológicas.

Vamos voltar à situação hipotética apresentada no convite ao estudo?

Os exames laboratoriais da paciente apresentaram: baixo nível de hemoglobina, de plaquetas e de glóbulos brancos. Qual a relação do diagnóstico de gastrite autoimune, a redução dos níveis de glóbulos brancos e a função do sistema imune?



Refleta

O que você precisa para ser capaz de resolver a situação-problema?

Você deve ler e compreender o sistema imune e os tipos de leucócitos, com suas respectivas funções.

Não pode faltar

Você sabia que existe um sistema do nosso organismo que todos os dias trabalha incansavelmente, com o propósito de defender e proteger o nosso corpo das diversas doenças, de agentes estranhos e de suas próprias células malignas, com alterações genéticas que levam à formação do câncer?

Esse sistema é denominado sistema imune e tem como principal função a defesa do nosso organismo graças à ação de seus órgãos e células especializadas na proteção e combate às mais diversas doenças que podem ameaçar e comprometer o corpo humano. Ele é constituído por células e órgãos que possuem a função de proteger o organismo contra agentes estranhos por meio de diferentes mecanismos de defesa.

Podemos especificar alguns tipos de defesa que o sistema imune realiza, por exemplo, o combate às infecções, em que suas células atacam e destroem os micro-organismos causadores de infecções nos órgãos; atua na degradação e isolamento de moléculas estranhas que invadem o organismo; atua diretamente nos processos alérgicos, nas doenças autoimunes e na resposta aos tumores.

Os micro-organismos e as substâncias estranhas que tentam entrar e se instalar em nosso corpo são denominados antígenos. Os principais micro-organismos são os vírus, fungos, bactérias e protozoários. São exemplos de doenças causadas por estes micro-organismos: gripe, herpes e catapora (vírus), tuberculose e pneumonia (bactérias), amebíase (protozoários) e candidíase (fungos).

Agora, você entende quando falamos de imunidade?

Imunidade é o sistema de respostas oriundas dos órgãos e células que constituem o sistema imune, com o objetivo de defesa do organismo.



Vocabulário

Imunidade: proteção contra enfermidades

Vamos compreender como acontecem esses mecanismos que são utilizados pelo sistema imune para defender os sistemas e combater as doenças.

Quando uma molécula estranha ou um micro-organismo (antígeno) invade o corpo humano, o sistema imune não o reconhece como parte própria do organismo e o identifica como invasor; dessa forma, inicia uma resposta contra esses invasores. Os elementos responsáveis por esse ataque ao antígeno são as células especializadas do sistema imune, chamadas leucócitos.

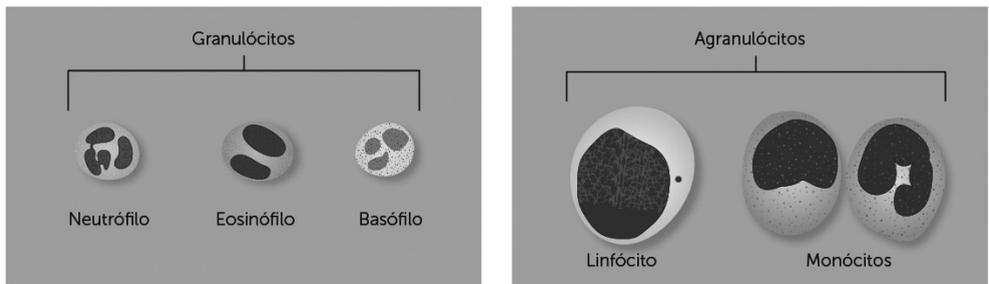
Lembra-se do tema de estudo na seção 2.1 sobre o tecido sanguíneo? Então, dentre

os tipos de células sanguíneas estão os glóbulos brancos, também denominados leucócitos; essas células constituem o sistema imune. Assim como os glóbulos vermelhos e as plaquetas, os leucócitos também são originados a partir de células-tronco hematopoiéticas na medula óssea.

Sua produção é contínua e, após serem produzidos, os leucócitos ficam circulando no sangue de dias a até mesmo anos no nosso corpo. Quando ocorre qualquer disfunção no sistema imune, é possível observar, por meio do exame de sangue, alteração na quantidade dessas células.

Existem duas classes de leucócitos: os granulócitos e os agranulócitos. Essa classificação vai de acordo com a presença ou ausência de grânulos no citoplasma. Os leucócitos granulócitos possuem grânulos e seu núcleo tem a forma irregular, desta forma, são morfologicamente denominados polimorfonucleares; são eles: neutrófilos, eosinófilos e basófilos. Já os agranulócitos não possuem grânulos e seu núcleo é regular. Existem dois tipos deles: linfócitos e monócitos.

Figura 2.8 e 2.9 | Classes de leucócitos: granulócitos e agranulócitos



Fonte: <<http://cursomedicinaveterinaria.blogspot.com.br/2011/09/celulas-sanguineas-sistema-circulatorio.html>>. Acesso em: 6 jul. 2015.

Tabela 2.2 | Leucograma: percentual dos tipos de leucócitos no sangue

Leucograma		
	% existente no sangue	Por microlitro
Leucócitos		3600-11000
Neutrófilos	45-70	1500-7000
Linfócitos	20-50	1000-4500
Monócitos	2-10	100-1000
Eosinófilos	0-7	0-700
Basófilos	0-3	0-200

Fonte: <<https://biologianolaboratorio.wordpress.com/tag/linfocitos/>>. Acesso em: 8 jul. 2015.

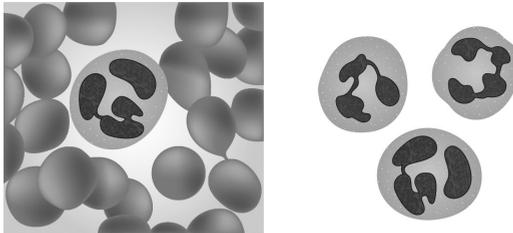
Vamos agora discutir as funções de cada uma dessas células de defesa. Começando com os neutrófilos, são células com grânulos no citoplasma e núcleo com dois a cinco lóbulos. Sua função é fagocitar agentes invasores e apresenta a propriedade de se transportar do vaso sanguíneo para os tecidos em que estão os antígenos. Esse processo é denominado diapedese. Ou seja, caso você se machucar e formar uma ferida aberta, esse local passa a ser uma porta de entrada de germes, e, nesse momento, o sistema imune é acionado, e os neutrófilos invadem o local e destroem os germes. São as primeiras células a chegarem ao local infectado por serem atraídas pelas toxinas dos germes.



Vocabulário

Fagocitar: ingerir ou englobar partículas das células.

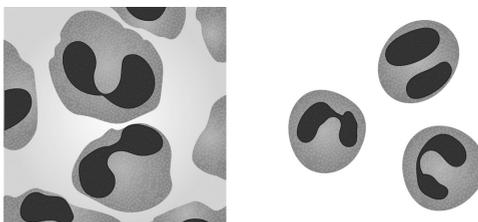
Figuras 2.10 e 2.11 | Neutrófilos



Fonte: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/Fag%C3%B3cito>>. Acesso em: 8 jul. 2015.

As células eosinófilas também apresentam grânulos no citoplasma e seu núcleo apresenta dois lóbulos unidos por um filamento. Apresentam a função de destruir, por meio da fagocitose, os germes como bactérias, mas essa destruição só acontece quando os antígenos estão ligados ao anticorpo (complexo antígeno-anticorpo), que são proteínas circulantes no sangue produzidas em resposta à exposição a agentes estranhos denominados antígenos. Geralmente, ocorre sua proliferação em processos alérgicos, como, por exemplo, na asma brônquica, processo em que os eosinófilos são atraídos para o local da inflamação, sendo essa atração provocada pela histamina que é produzida pelas células, basófilos e mastócitos.

Figuras 2.12 e 2.13 | Eosinófilos



Fonte: <<https://regid.org/discover/what-eosinophil>>. Acesso em: 8 jul. 2015.



Refleta

Qual a diferença entre anticorpos e antígenos?

Anticorpos: são proteínas circulantes no sangue produzidas em resposta à exposição a agentes estranhos. Antígenos: agentes estranhos ou micro-organismos que invadem o organismo.

E, por fim, a última classe dos leucócitos do tipo granulócitos, a dos basófilos, possui grânulos maiores do que nos outros tipos e seu núcleo é grande e apresenta a forma de "S". Essas células apresentam a função de isolar a região invadida pelos antígenos através da liberação de substâncias que estimulam o processo de inflamação, sendo a principal delas a histamina. Esse processo proporciona o isolamento da área infectada.



Assimile

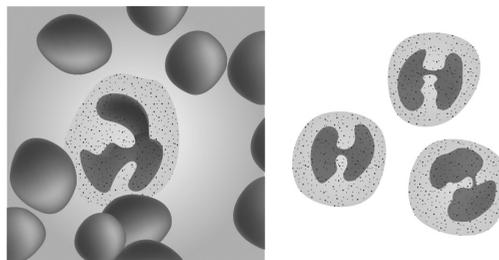
Agora que você já realizou a leitura sobre o sistema imune e suas células de defesa, volte à situação-problema, reflita e assimile qual a relação do sistema imune com o quadro patológico do paciente.



Faça você mesmo

Agora, tente resolver esta questão retomando os conteúdos importantes!

Figuras 2.14 e 2.15 | Basófilos



Fonte: <https://en.wikipedia.org/wiki/Basophil_granulocyte>. Acesso em: 8 jul. 2015.

Agora que você já conhece os tipos de leucócitos granulócitos, vamos compreender os agranulócitos. Começando com os linfócitos, são células muito pequenas e com grandes núcleos redondos. Existem dois tipos de linfócitos: o B e o T.

Os linfócitos B têm como função a produção de anticorpos, elementos importantes que se ligam aos antígenos, formando o complexo antígeno-anticorpo, facilitando

a sua destruição pelo sistema imune. São produzidos e sofrem maturação ainda na medula óssea e quando são ativados se diferenciam em plasmócitos.

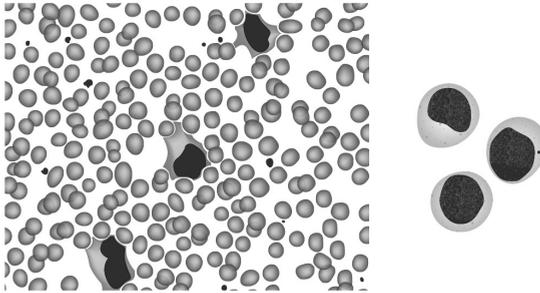
Já os linfócitos T, também presentes nas células natural killer (NK), são formados na medula óssea e sua maturação ocorre no Timo. Podem se diferenciar em duas classes: citotóxicas ou CD8+ e auxiliares ou CD4+. Os linfócitos citotóxicos destroem as células infectadas e os auxiliares ativam os linfócitos B e os macrófagos.



Pesquise mais

Para entender mais sobre as ações das células T natural killer (NK) acesse o *link*: <<http://www.sbai.org.br/revistas/Vol283/celulat.pdf>>. Acesso em 8 jul. 2015.

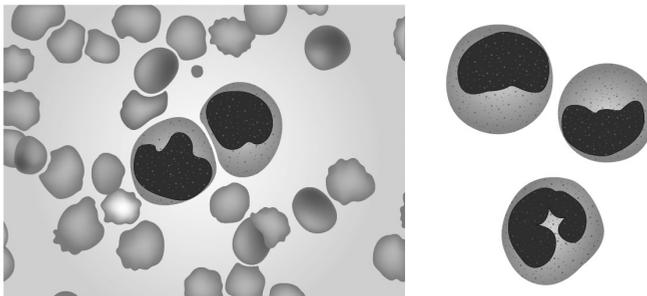
Figuras 2.16 e 2.17 | Linfócitos



Fonte: <<http://anatpat.unicamp.br/nptlinfoma9.html>>. Acesso em: 8 jul. 2015.

E, por fim, os monócitos, células grandes com núcleo em forma de rim, são ativados quando os neutrófilos não conseguem destruir e eliminar todos os invasores. Diferenciam-se em macrófagos e têm como função realizar a fagocitose de forma lenta, possuindo período maior de vida.

Figuras 2.18 e 2.19 | Monócitos



Fonte: <<http://biologicamentefalando.blog.com/files/2011/02/globulos-brancos.jpg>>. Acesso em: 8 jul. 2015.

Você sabia que existe um exame que possibilita a contagem de leucócitos circulantes no sangue? É denominado leucograma, que é geralmente solicitado pelo médico quando o indivíduo está sob suspeita de quadros patológicos de infecções e de alergias.



Exemplificando

Vamos exemplificar uma situação real de um paciente que procura ajuda médica com sintomas e queixas de dor abdominal e febre alta há uma semana. Por que o médico realiza o pedido do exame laboratorial de leucograma?

Resposta: o leucograma é solicitado por realizar a contagem das células de defesa e diagnosticar alterações como quadros de infecções e alergias.

O estudo dos tipos de leucócitos e de suas ações que exercem no organismo humano é de extrema importância para os profissionais das diversas áreas de atuação da saúde, uma vez que o seu conhecimento capacita o profissional a compreender os mecanismos responsáveis pela defesa do organismo das mais diversas patologias e doenças que podem se desenvolver pela invasão de agentes nocivos à saúde para o interior dos tecidos do corpo humano. Conseqüentemente, o conhecimento desses mecanismos de defesa facilita a compreensão dos meios de prevenção e de tratamento para estas patologias, contribuindo, assim, na qualidade de vida dos pacientes. Aqui, você aprendeu a definição de leucócito, seus diferentes tipos e suas funções específicas, bem como seus conceitos. Além disso, você também aprendeu como relacionar os mecanismos de defesa do organismo ao processo fisiopatológico do desenvolvimento das doenças.

Sem medo de errar

Após o estudo do sistema imune e de suas células brancas, os leucócitos, vamos resolver a situação-problema apresentada do paciente no convite ao estudo?

Vamos lembrar!



Atenção!

É importante que você retome no texto as funções do sistema imune e dos diferentes tipos de leucócitos.

Vamos voltar à situação hipotética apresentada no convite ao estudo?

Os exames laboratoriais da paciente apresentaram: baixo nível de hemoglobina, de plaquetas e de glóbulos brancos. Qual a relação do diagnóstico de gastrite autoimune, a redução dos níveis de glóbulos brancos e a função do sistema imune?



Lembre-se

Em doenças autoimunes, há produção de anticorpos contra o próprio tecido do organismo.

Os glóbulos brancos são as células que compõem o sistema imune, o qual é responsável pela defesa do organismo. Dessa forma, quando há alguma alteração nesse sistema, ocorre redução na produção de suas células e o organismo perde o mecanismo de defesa. A gastrite autoimune é uma condição patológica em que o sistema imune passa a fabricar anticorpos que destroem as células de revestimento do estômago.

Avançando na prática

Pratique mais	
Instrução Desafiamos você a praticar o que aprendeu, transferindo seus conhecimentos para novas situações que pode encontrar no ambiente de trabalho. Realize as atividades e depois as compare com a de seus colegas.	
Casuística: paciente HIV positivo	
1. Competência de fundamentos de área	Conhecer as reações, os mecanismos de defesa e patológicos do organismo, oriundos dos embates com diversos agentes agressores do meio ambiente, assim como as adaptações celulares frente a diversos estímulos.
2. Objetivos de aprendizagem	Aplicar o estudo do sistema imune e dos leucócitos na descrição de fenômenos e situações próximas da realidade.
3. Conteúdos relacionados	Sistema imune e leucócitos.
4. Descrição da SP	Homem de 35 anos, portador da síndrome da imunodeficiência adquirida-AIDS, causada pelo vírus da imunodeficiência humana-HIV, apresentou no exame de sangue leucopenia. Com base em seu conhecimento adquirido nesta seção sobre os leucócitos, responda o porquê deste resultado e o nome do exame que identifica tal alteração.
5. Resolução da SP	Solução do problema: Para resolver essa situação-problema, você deve ler, na seção "Não pode faltar", sobre a função do sistema imune e dos leucócitos e associar o exame com o estudo.



Lembre-se

Lembre-se das funções dos leucócitos.



Faça você mesmo

Agora que você já é capaz de assimilar as funções do sistema imune e dos leucócitos às alterações desse sistema, descreva uma situação em que ocorre algum tipo de alteração leucocitária.

Faça valer a pena



Dica

A seguir, você tem a oportunidade de testar seus conhecimentos dos principais itens desta seção. Retome o conteúdo anterior e reveja o conceito estudado, especialmente aquele com que você teve maior dificuldade. Faça os exercícios abaixo, e não desanime diante dos possíveis erros e dificuldades, pois, assim, ficarão mais evidentes, quais os conteúdos e competências que você precisa rever.

1. Qual a função do sistema imune?

- a) Defesa do organismo.
- b) Transmissão de impulsos nervosos.
- c) Produção de hormônios.
- d) Produção de proteínas.
- e) Eliminação de toxinas celulares.

2. Quais são as duas classes de leucócitos?

- a) Glóbulos vermelhos e glóbulos brancos.
- b) Plaquetas e neurônios.
- c) Granulócitos e agranulócitos.
- d) Neurônios e granulócitos.
- e) Glóbulos brancos e eritrócitos.

3. Qual a definição de anticorpos?

- a) Proteínas que respondem a agentes estranhos que invadem o organismo.
- b) Agentes estranhos que invadem o organismo.
- c) Células que transmitem impulsos nervosos.
- d) Células que fazem a maturação do sangue.
- e) Agentes responsáveis pela coagulação do sangue.

4. Qual a definição de antígenos?

- a) Agentes responsáveis pela coagulação do sangue.
- b) Agentes estranhos que invadem o organismo.
- c) Células que fazem a maturação do sangue.
- d) Células que fazem a destruição de células sanguíneas.
- e) Proteínas que respondem a agentes estranhos que invadem o organismo.

5. Qual a função dos linfócitos B?

- a) Replicação e diferenciação celular.
- b) Produção de anticorpos.
- c) Transporte de sais minerais para as células.
- d) Transporte de oxigênio aos tecidos.
- e) Transformação celular.

6. Descreva quais são os dois tipos de linfócitos e suas funções.**7.** Qual a importância do exame laboratorial denominado leucograma?

Seção 2.3

Sistema imune: escudo do corpo humano!

Diálogo aberto

Olá! Sejam bem-vindos!

A partir de agora, iniciaremos nossos estudos sobre o sistema imune! Veremos, nesta seção, conhecimentos sobre os órgãos e tecidos que compõem o sistema imune e suas ações de defesa no organismo.



Dica

A leitura deste livro irá ampliar sua compreensão sobre o conceito de sistema imune. Você conhecerá os órgãos e tecidos do corpo humano que fazem parte desse sistema e suas funções de defesa e combate às doenças. Para dar início ao estudo desse sistema, é necessário o conhecimento de biologia, histologia, anatomia, fisiologia e patologia, pois a compreensão dos processos de homeostasia e de desenvolvimento de doença envolve o conhecimento dessas áreas das ciências morfológicas.

Vamos voltar à situação hipotética apresentada no convite ao estudo?

O exame de análise histopatológica do tecido coletado resultou no diagnóstico de tumor carcinóide no estômago, associado à metaplasia intestinal nos segmentos do intestino delgado. Seu médico indicou cirurgia para a retirada do tumor e de alguns linfonodos localizados próximos da região do tumor.

Por que o médico solicitou a retirada dos linfonodos? Qual é a sua relação com o tumor?



Refleta

O que você precisa para ser capaz de resolver a situação-problema?

Você deve ler e compreender o sistema imune e os órgãos e tecidos que o compõem.

Não pode faltar

Vimos, na seção 2.2 desta unidade, que o sistema imune trabalha incansavelmente com o propósito de defender e proteger o nosso corpo das diversas doenças, de agentes estranhos e de suas próprias células malignas com alterações genéticas que levam à formação do câncer. Para exercer essa fantástica função, ele possui órgãos, tecidos e células com ações específicas que ajudam o sistema imune a alcançar seu principal objetivo, o de defesa do corpo humano. Você sabe quais são esses órgãos?

O sistema imune possui células distribuídas por todo o corpo humano. Vamos compreender e entender onde estão tais células. Estão em órgãos linfoides, como medula óssea, timo, linfonodos e baço. Também se encontram em tecidos como conjuntivo e epitelial, sanguíneo e linfático. Em algumas regiões específicas, organizam-se na forma de estruturas pequenas denominadas nódulos ou tecido linfoide associado às mucosas – MALT. São elas: as tonsilas faríngeas na faringe, as tonsilas palatinas na cavidade oral, placas de Peyer, na mucosa do último segmento do intestino delgado, no íleo e, por fim, o apêndice cecal do intestino grosso.

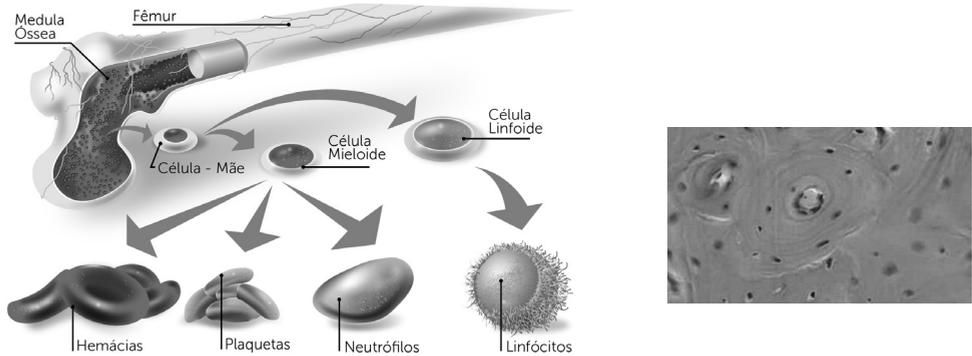
As células de defesa são produzidas nos órgãos e tecidos linfoides e são denominadas linfócitos. Esses órgãos são responsáveis por originar a resposta imunológica quando o organismo é invadido por antígenos na tentativa de destruir esses agentes.

Os órgãos linfoides são classificados em primários e secundários, sendo que essa classificação vai de acordo com a origem e maturação das células linfoides. Dessa forma, os órgãos primários são a medula óssea e o timo, locais onde os linfócitos iniciam a expressão aos receptores de antígenos, e os secundários são os linfonodos, baço, e o tecido linfoide associado às mucosas. Nesses, os linfócitos são expandidos e produzem células de memória e efetoras.

A medula óssea está localizada no interior de alguns ossos, sendo o local de produção dos linfócitos B. Além dos linfócitos após o desenvolvimento embrionário, todas as células do tecido sanguíneo também são produzidas a partir da medula óssea. Essas células são derivadas das células-tronco hematopoiéticas, as quais são pluripotentes e dão origem aos tipos celulares: megacariocítica, eritroide, granulocítica, monocítica e linfocítica, sendo essa última a responsável pela formação dos linfócitos B e das células natural *killers* (NK).

As células natural *killers* sofrem a maturação na própria medula óssea, enquanto os linfócitos migram ainda imaturos para o timo, onde sofrem a maturação e se transformam em linfócitos T. Devido à presença de plasmócitos, a medula óssea também produz anticorpos.

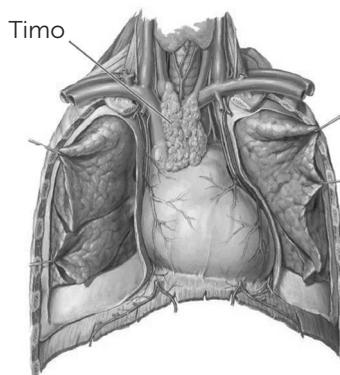
Figuras 2.20 e 2.21 | Medula óssea e corte histológico da medula óssea



Fonte: <<http://www.gentequeeduca.org.br/planos-de-aula/medula-ossea-que-orgao-e-esse>>; <<http://www.pathology.com.br/instrutoria/cartilagem%20e%20osso/cartilagem%20e%20osso.html>>. Acesso em: 8 jul. 2015.

Outro órgão primário é o timo, o qual apresenta dois lobos localizados no tórax, mais precisamente na região denominada mediastino. É o local de maturação e desenvolvimento dos linfócitos T. Após sua diferenciação em linfócitos T, essas células migram para a corrente sanguínea e vão para os órgãos linfoides secundários ou periféricos. Existem outros tipos de células no timo: os macrófagos e células dendríticas. O timo tem maior atividade na fase após o nascimento, na infância e na adolescência; a partir daí, o órgão entra numa fase de regressão ou involução e perde sua função.

Figura 2.22 | Localização do timo



Fonte: Netter (2000).

Agora, vamos estudar os órgãos linfoides secundários. Esses desencadeiam a resposta imune adaptativa por conter grande concentração de antígenos. Dessa forma, chegam nesses órgãos secundários as células apresentadoras de antígenos, que vão possibilitar a interação do antígeno com as células efetoras, sendo essas últimas responsáveis por destruir e inativar os antígenos, iniciando, assim, a resposta imune adaptativa.

Esses órgãos permitem uma resposta adaptativa de forma rápida por estarem presentes em diversas partes do corpo.

Os linfonodos são estruturas pequenas que estão espalhadas por várias regiões do corpo e acompanham os vasos linfáticos que transportam a linfa, líquido claro que é responsável pela eliminação de impurezas produzidas durante o metabolismo celular. As regiões com maior número de linfonodos são pescoço, tórax, axilas, abdome e mesentério. Armazenam linfócitos que combatem micro-organismos desencadeadores de infecções no organismo. Quando se desenvolve um processo infeccioso num determinado órgão, os linfonodos próximos àquela região ficam aumentados, e isso só ocorre porque acontece a multiplicação do número de tais células na tentativa de destruir os agentes infecciosos. Assim, os linfonodos se tornam inchados e doloridos, por exemplo, na infecção de garganta, com formação de "ínguas" na região do pescoço.

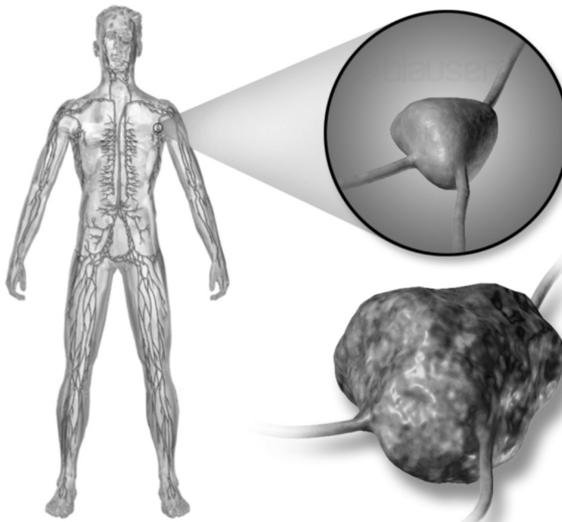


Vocabulário

Mesentério: ligamento que dá suporte às alças intestinais de partes do intestino delgado, constituindo parte do peritônio.

Ínguas: linfonodos aumentados de tamanho devido a quadro infeccioso ou inflamatório.

Figura 2.23 | Linfonodos



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Linfoma_n%C3%A3o_Hodgkin>. Acesso em: 8 jul. 2015.



Assimile

Agora que você já sabe o que são e a função dos linfonodos, volte à situação-problema, reflita e assimile qual a relação dessas estruturas com o quadro patológico do paciente e o porquê de o médico solicitar a retirada dos linfonodos da região próxima ao tumor?



Faça você mesmo

Agora, tente resolver essa questão retomando os conteúdos importantes!

O baço é outro órgão linfoide que está situado no abdome entre o fundo do estômago e o diafragma no lado esquerdo. Sua função é a de filtrar o sangue contra antígenos. Dessa forma, apresenta as células macrófagos ativos em seu interior, que realizam a destruição desses invasores através da fagocitose. Além dessa função, o baço também é responsável pela destruição das hemácias, que se encontram no fim do ciclo vital, processo denominado hemocaterese, e, assim como os demais órgãos linfoides, produz linfócitos e libera na corrente sanguínea. Apesar de sua importante função para o organismo, o baço não se trata de um órgão vital, podendo, dessa forma, por alguma alteração patológica, ser removido, e a medula óssea e o fígado assumem suas funções. Porém, sua remoção aumenta o risco de infecções no organismo.

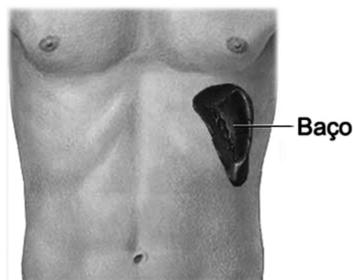


Vocabulário

Fagocitose: englobamento e digestão de antígenos e partículas sólidas.

Hemocaterese: processo de destruição das células sanguíneas envelhecidas no final do ciclo vital.

Figura 2.24 | Localização do baço



Fonte: <<http://www.tuasauade.com/sintomas-de-ruptura-do-baco/>>. Acesso em: 8 jul. 2015.

Agora que você já estudou os órgãos linfoides, vamos compreender o tecido linfoide associado às mucosas (MALT). Esse está localizado em várias regiões de mucosa do corpo humano, tais como trato genitário, respiratório e digestivo, e é formado por microestruturas denominadas placas de Peyer, apêndice cecal, nódulos mesentéricos linfáticos, folículos solitários do intestino e tonsilas faríngea e palatinas. Esses tecidos ou microestruturas linfoides possuem células linfócitos e são sítios efetores de resposta imune para a destruição dos antígenos invasores do organismo.

O tecido linfoide associado à mucosa contém cerca de 70% de todas as células do sistema imune do corpo e por ele passam os vasos linfáticos por onde transitam antígenos e anticorpos, tendo como destino final alcançar os linfonodos regionais, em que a resposta imune é intensificada para a realização da destruição dos antígenos.

A tonsila faríngea, também conhecida como adenoide, e as tonsilas palatinas, conhecidas como amígdalas, estão situadas na extensão da faringe em seu epitélio e atuam como mecanismos de defesa contra possíveis invasões de micro-organismos via respiração ou alimentação, através do nariz e da boca.

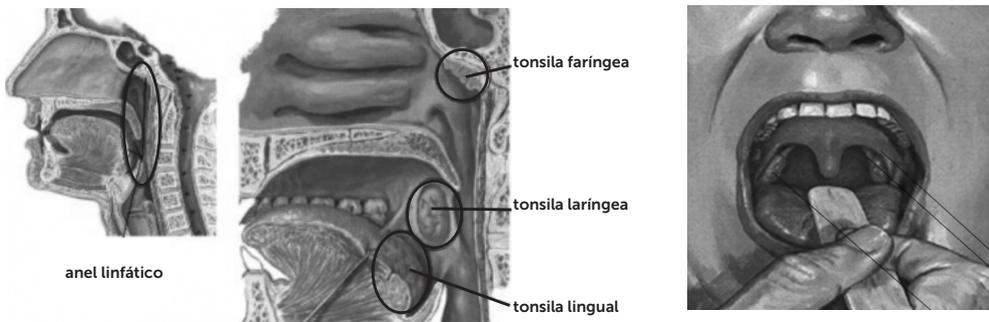


Refleta

Lembra-se das amígdalas e adenoides que frequentemente inflamam na infância? Então, reflita e responda: qual a constituição e localização delas?

São estruturas formadas por tecido linfoide, com a função de proteção e defesa contra micro-organismos que tentam entrar pela boca ou nariz.

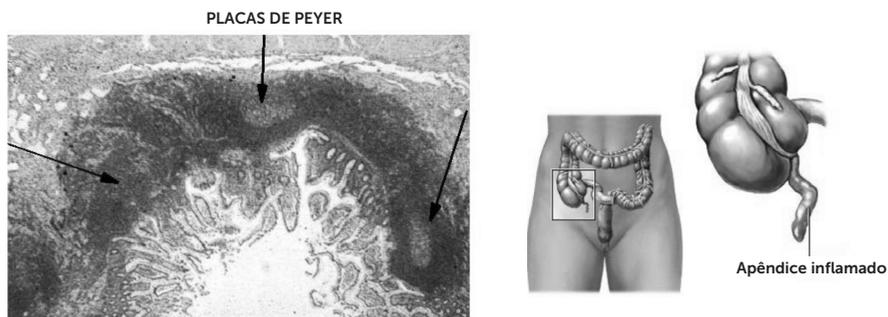
Figuras 2.25, 2.26 e 2.27 | Tonsilas



Fonte: Netter (2000).

As placas de Peyer são estruturas formadas por aglomerados de células linfócitos que estão situadas na mucosa do intestino e do apêndice cecal (apêndice vermiforme do ceco). Elas apresentam a função de inativar e destruir antígenos que passam pelo intestino.

Figura 2.28 e 2.29 | Placas de Peyer e apêndice cecal



Fonte: <<http://www.virtual.epm.br/material/tis/curr-bio/trab2004/2ano/imuno/l5.htm>> e <<http://saude.hsw.uol.com.br/apendice2.htm>>. Acesso em: 8 jul. 2015.

E, por fim, a pele, maior órgão do corpo humano, representa sua maior barreira física de defesa contra patógenos. Em toda sua extensão, apresenta tecido linfóide que, quando é invadido por algum tipo de micro-organismo, inicia a resposta imune na tentativa de barrar sua entrada no organismo.



Pesquise mais

Para entender mais sobre os mecanismos das respostas imunes, acesse o *link*: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v79n6/a02v79n6.pdf>>. Acesso em: 6 jul. 2015.



Exemplificando

Vamos exemplificar uma situação real de um paciente que procura ajuda médica com sintomas e queixas de dor de garganta, febre alta há três dias e com queixa de presença de “ínguas” no pescoço. No exame clínico o médico examina a região cervical do paciente e nota que realmente elas estão presentes. Qual a denominação correta dessas estruturas “ínguas” e qual a sua relação com o quadro clínico do paciente?

Resposta: provavelmente, o paciente apresenta um quadro infeccioso de garganta provocado por invasão de micro-organismo (bactéria) que se alojou na garganta. As “ínguas”, conhecidas popularmente por esse nome, são os linfonodos, que possuem a função de filtrar e destruir os micro-organismos presentes próximos a eles.

Quando ocorre um processo infeccioso numa determinada parte do corpo, os linfonodos regionais passam a produzir mais linfócitos na tentativa de destruir os antígenos e, por isso, aumentam de tamanho, podendo ser palpáveis naquela região.

Aqui nesta seção, você aprendeu a definição e função dos órgãos e tecidos do sistema imune, sua importância para o corpo no combate às doenças e na defesa do organismo das mais diversas patologias e doenças que podem se desenvolver pela invasão de agentes nocivos à saúde no interior dos tecidos do corpo humano.

Sem medo de errar

Após o estudo dos órgãos e tecidos que compõem o sistema, vamos resolver a situação-problema apresentada do paciente no convite ao estudo?

Vamos lembrar!



Atenção!

É importante que você retome no texto a definição e funções dos linfonodos.

Vamos voltar à situação hipotética apresentada no convite ao estudo?

O exame de análise histopatológica do tecido coletado resultou no diagnóstico de tumor carcinóide no estômago associado à metaplasia intestinal nos segmentos do intestino delgado. O médico indicou cirurgia para a retirada do tumor e de alguns linfonodos localizados próximos da região do tumor.

Por que o médico solicitou a retirada dos linfonodos? Qual a sua relação com o tumor?



Lembre-se

Segundo Pereira (2006, p. 89-93), “o acometimento de linfonodos é um dos principais indicadores de prognóstico de tumores intestinais”.

Os linfonodos acompanham os vasos linfáticos e armazenam grandes números de linfócitos, que combatem antígenos e células tumorais desencadeadores de infecções ou metástase. Quando se desenvolve o câncer num determinado órgão, os linfonodos próximos àquela região ficam aumentados devido à multiplicação do número de linfócitos na tentativa de destruir os agentes nocivos e por isso eles se tornam inchados e doloridos. Ainda quando o linfonodo não consegue destruir essas celulares tumorais, elas podem desenvolver a metástase no próprio linfonodo ou espalhar para outras regiões do corpo através da circulação linfática. Por esse motivo, geralmente os oncologistas sugerem a retirada desses linfonodos.

Avançando na prática

Pratique mais	
Instrução Desafiamos você a praticar o que aprendeu, transferindo seus conhecimentos para novas situações que pode encontrar no ambiente de trabalho. Realize as atividades e depois as compare com a de seus colegas.	
Casuística: infecção das vias aéreas superiores	
1. Competência de fundamentos de área	Conhecer as reações, os mecanismos de defesa e patológicos do organismo, oriundos dos embates com diversos agentes agressores do meio ambiente, assim como as adaptações celulares frente a diversos estímulos.
2. Objetivos de aprendizagem	Aplicar o estudo dos órgãos e tecidos do sistema imune na descrição de fenômenos e situações próximas da realidade.
3. Conteúdos relacionados	Sistema imune e leucócitos.
4. Descrição da SP	A mãe leva seu filho de três anos de idade para uma consulta médica e relata que há seis meses a criança vem sofrendo crises recorrentes de infecção da garganta associada à congestão nasal, muita coriza e dificuldade para respirar pelo nariz. Com base em seu conhecimento adquirido nesta seção sobre os tecidos linfoides, quais estruturas do sistema imune podem estar envolvidas no quadro clínico da criança?
5. Resolução da SP	Solução do problema: Para resolver essa situação-problema, você deve ler, na seção "Não pode faltar", sobre a função do sistema imune e dos leucócitos e associar o exame com o estudo.



Lembre-se

Dos tecidos e órgãos do sistema imune.



Faça você mesmo

Agora que você já é capaz de identificar os órgãos e tecidos do sistema imune e assimilar suas ações às alterações desse sistema, descreva uma situação em que ocorre uma alteração em um desses órgãos.

Faça valer a pena



Dica

A seguir, você tem a oportunidade de testar seus conhecimentos dos principais itens desta seção. Retome o conteúdo anterior e reveja o conceito estudado, especialmente aquele com que você teve maior

dificuldade. Faça os exercícios abaixo, e não desanime diante dos possíveis erros e dificuldades, pois, assim, ficarão mais evidentes quais os conteúdos e competências que você precisa rever.

1. Os órgãos linfoides são classificados em primários e secundários. Essa classificação vai de acordo com a origem e maturação das células linfoides. Quais são os órgãos primários?

- a) Tonsilas e timo.
- b) Linfonodos e baço.
- c) Baço e fígado.
- d) Linfonodo e apêndice cecal.
- e) Medula óssea e timo.

2. Qual a função dos órgãos primários do sistema imune?

- a) Iniciar a expressão aos receptores de antígenos dos linfócitos.
- b) Fagocitar as células sanguíneas inativas.
- c) Degradar as plaquetas do sangue.
- d) Armazenar as células de defesa.
- e) Ativar antígenos do sangue.

3. Qual a função dos órgãos secundários do sistema imune?

- a) Fagocitar anticorpos.
- b) Produzir células de memória e efetoras.
- c) Iniciar expressão aos receptores de antígenos.
- d) Produzir glóbulos vermelhos.
- e) Ativar os antígenos.

4. Qual a função da medula óssea?

- a) Produção de linfócitos B e de todas as células do tecido sanguíneo.
- b) Produção de proteínas e enzimas digestivas do sangue.
- c) Degradação e digestão dos linfócitos.

- d) Transporte de células fagocitárias.
- e) Fagocitose de eritrócitos.

5. Onde estão localizados os linfonodos do sistema imune?

- a) Somente na cabeça.
- b) Somente na região da axila.
- c) Em várias regiões do corpo.
- d) Somente na região da virilha.
- e) Somente nos intestinos.

6. Qual a função dos linfonodos no sistema imune?

7. O que são tonsilas e onde se localizam?

Seção 2.4

Sistemas de defesa do corpo humano!

Diálogo aberto

Olá! Seja bem-vindo!

A partir de agora, iniciaremos nossos estudos sobre as linhas de defesa do corpo humano, mais precisamente sobre a imunidade inata! Veremos, nesta seção, as barreiras naturais de defesa do organismo e o processo de inflamação.



Dica

A leitura deste livro irá ampliar sua compreensão sobre o conceito de imunidade inata. Você conhecerá as linhas de defesas e as barreiras naturais de defesa do corpo humano que atuam no combate às doenças. Para dar início ao estudo desse tema, é necessário o conhecimento de biologia, histologia, anatomia, fisiologia e patologia, pois a compreensão dos processos de homeostasia e de desenvolvimento de doença envolve o conhecimento destas áreas das ciências morfológicas.

Vamos voltar à situação hipotética apresentada no convite ao estudo?

Após os resultados obtidos de todos os exames, chegou-se à conclusão de que a paciente é portadora da gastrite autoimune. A gastrite é um processo inflamatório da mucosa do estômago. Qual a relação dos sintomas de desconforto com o processo inflamatório?



Refleta

Do que você precisa para ser capaz de resolver a situação-problema?

Você deve ler e compreender o processo fisiológico da resposta imune inata e da inflamação.

Não pode faltar

Nas seções anteriores desta unidade, você aprendeu as funções e os componentes que formam um dos sistemas mais importantes do corpo humano em relação à sua defesa, o sistema imune. Dessa forma, você já compreende que estamos expostos a antígenos que podem causar constantemente infecções e inflamações nos tecidos orgânicos.

Então, você pode se perguntar: “como somos capazes de resistir a tantas doenças e quadros infecciosos ao longo de nossas vidas?”

Isso só é possível graças às ações do sistema imune, que, por meio de suas respostas, combatem essas infecções. Vamos compreender um pouco mais sobre esses mecanismos de respostas imunes tão importantes para nossa saúde!

O sistema imune apresenta três linhas de defesa, sendo a primeira e a segunda parte da imunidade inata e a terceira da imunidade adquirida. Dessa forma, existem dois tipos de respostas imunes: a inata e a adquirida. Nesta seção, você irá aprender os mecanismos fisiológicos da resposta imune inata.

A resposta imune inata, também conhecida como não específica, é a primeira linha de defesa do organismo contra os antígenos e possui esse nome porque o termo inato significa natural, ou seja, que nasce com a pessoa, portanto não é preciso o contato prévio com o patógeno para que a resposta se inicie. É constituída pela primeira linha de defesa composta pelas barreiras naturais e pela segunda linha de defesa composta pelo processo inflamatório e sistema complemento.

A resposta inata está programada a responder rapidamente aos processos infecciosos e também influencia na resposta imune adquirida. Além disso, ela reconhece um número limitado de antígenos e as substâncias dos micro-organismos que estimulam sua ativação e que se denominam padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), produzidos por diferentes classes de micro-organismos. Seus receptores são denominados de receptores de reconhecimento de padrões.

Para conseguir entrar no organismo, o antígeno se depara com barreiras que se opõem à sua entrada. As barreiras são classificadas como barreiras mecânicas, microbiológicas e químicas. Como exemplo de barreira mecânica, pode-se citar o muco presente na vagina, na cavidade nasal e no trato respiratório. Ele ajuda a proteger os locais contra infecções, inibindo a mobilidade dos micro-organismos. Normalmente, é lançado para fora do corpo, através de um espirro, por exemplo. Outras formas de expulsar os corpos invasores são por meio do vômito, da tosse, da diarreia e da descamação da epiderme.

A pele também é considerada uma barreira mecânica, pois sua superfície, a epiderme, é constituída de células mortas ricas em queratina e fortemente aderidas uma na outra, impedindo a entrada de micro-organismos.

Como barreira microbiológica, pode-se citar a microbiota (flora) normal de bactérias, que fica localizada no intestino, na boca, na pele e, no caso das mulheres, na vagina, que competem com potenciais patógenos por locais de fixação. A microbiota reduz a probabilidade desses micro-organismos se multiplicarem em número suficiente para causar uma doença.

Como exemplo de barreira química, há a lisozima e a fosfolipase, enzimas encontradas na lágrima, saliva e secreção nasal, que podem destruir a parede celular das bactérias e desestabilizar as membranas bacterianas. O suco gástrico presente no estômago possui o pH muito ácido, impedindo a proliferação e a passagem de micro-organismos para outros locais. Essas barreiras fazem parte da defesa inata.

Se um antígeno conseguir superar as barreiras, entrando por uma lesão, encontrará células no tecido que iniciarão a resposta imune inata. Essa resposta ocorre aproximadamente após três horas da entrada da bactéria no tecido por meio da ativação dos macrófagos (um dos tipos celulares de leucócitos). Quando não ocorre a barragem desses antígenos, eles se instalam no tecido e, conseqüentemente, ocorre a infecção.



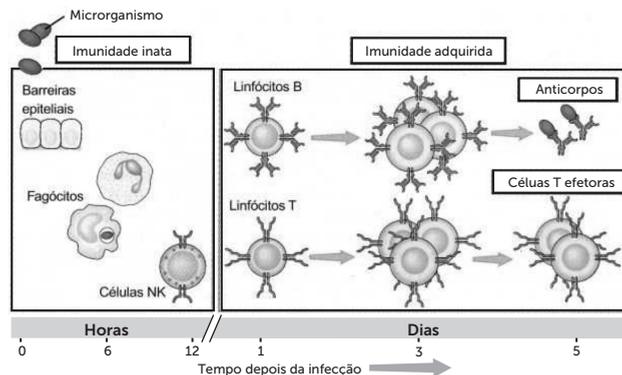
Refleta

Se a pele é uma das barreiras naturais de defesa do organismo, o que acontece se uma bactéria consegue ultrapassá-la e atingir um órgão interno?

Se a bactéria penetrar na pele e atingir o organismo, inicia-se um processo infeccioso no órgão invadido.

As principais células que participam dessa ação são os neutrófilos, os macrófagos e as células naturais killer (NK). Os neutrófilos e os macrófagos possuem receptores, para reconhecer inúmeros antígenos e micro-organismos. As células NK também possuem esses receptores, mas reconhecem as células com alterações (tumoriais) ou com infecções virais.

Figura 2.30 | Respostas imunes



Fonte: Abbas (2009).

Os neutrófilos e macrófagos, quando encontram um antígeno ou micro-organismo, ligam-se por meio dos receptores, englobando esses agentes por um processo chamado fagocitose, no qual eles são degradados no interior da célula pela ação de enzimas digestivas ali presentes.

As células NK possuem grânulos que auxiliam a destruição das células-alvos e facilitam a entrada de proteínas que vão induzir a apoptose (morte programada da célula) das células-alvo. Assim, eliminam as células com alterações e com infecções. Outra forma de ativar as células NK é por meio dos macrófagos, os quais fagocitam as células infectadas e auxiliam a remoção da infecção. Na resposta, macrófagos e neutrófilos liberam citocinas e quimiocinas, que são sinalizadores químicos que vão recrutar mais células para combater essas substâncias estranhas. Caso essas células não consigam eliminar todas as substâncias, iniciam, então, o processo de inflamação.

A inflamação aguda é a segunda linha de defesa da resposta imune inata e ocorre quando os agentes agressores ultrapassam as barreiras naturais e invadem os tecidos, tendo a duração de até três a quatro dias. Após esse período, evolui para a inflamação crônica. São exemplos de inflamação: artrite, gastrite, laringite, dentre outros.

Na inflamação, as citocinas e as quimiocinas são proteínas que se ligam nos neutrófilos e monócitos, formando um meio de comunicação entre eles, além de aumentarem a permeabilidade de capilares sanguíneos no local da reação imune e também estimularem leucócitos que estão circulando no sangue a atravessar a parede dos vasos sanguíneos e atingir o local onde estão as substâncias estranhas. As quimiocinas atraem mais células de defesa para o local da reação.

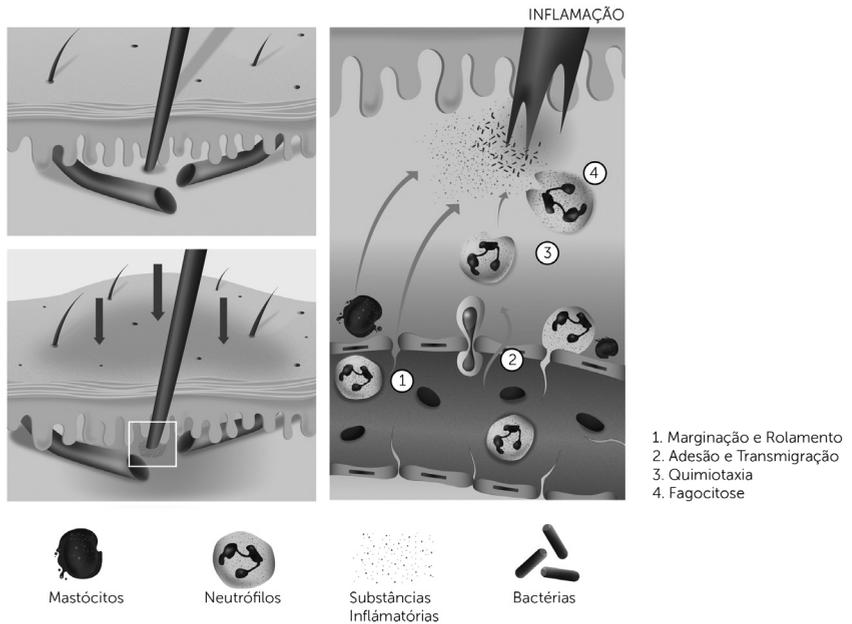


Pesquise mais

Para entender mais o papel das citocinas na inflamação, acesse o *link*: <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v46n3/31348.pdf>>. Acesso em: 6 jul. 2015.

Outras substâncias também participam como mediadores químicos inflamatórios, como a histamina, que aumenta a irrigação sanguínea no local da reação, e as prostaglandinas, que aumentam a permeabilidade dos capilares sanguíneos próximos da inflamação. Essas substâncias são liberadas por células do sistema imunológico ou mesmo pelas células que foram lesadas no local da inflamação.

Figura 2.31 | Eventos da inflamação



Fonte: <<http://www.fisioterapiaparatodos.com/p/doenca/inflamacao/>>. Acesso em: 8 jul. 2015.

Os sinais cardinais da inflamação são: calor, rubor, edema, dor e perda da função. Dessa forma, o local da inflamação fica mais vermelho (eritema), inchado (edema) e quente, porque aumenta a quantidade de sangue que chega ao local, devido ao aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos e à vasodilatação.

A inflamação é gerada por reação tecidual frente a agressões sem necessariamente ter envolvimento de processo infeccioso. Já a infecção ocorre quando o processo de inflamação é causado por um micro-organismo, e, nesse caso, quando as citocinas são produzidas em excesso, causam febre, dor de cabeça, mal-estar generalizado, perda de apetite e sonolência, sendo os sinais e sintomas observados na infecção.



Assimile

Agora que você já sabe os sinais cardinais da inflamação, volte à situação-problema, reflita e assimile qual a relação dos sintomas de desconforto com o processo inflamatório da gastrite.



Faça você mesmo

Agora, tente resolver esta questão retomando os conteúdos importantes!

Figura 2.32 | Sinais cardinais da inflamação



Fonte: <<http://www.biomaterial.com.br/infama/sinais.html>>. Acesso em: 8 jul. 2015.

E, por fim, vamos agora compreender o sistema complemento, que é constituído por glicoproteínas plasmáticas sintetizadas no fígado e por macrófagos e fibroblastos, sendo denominadas proteínas C reativas C1, C2, C3, C4, C5, C6, C7, C8 e C9. Essas proteínas possuem atividade proteolítica, que ativa o evento cascata em que se produzem diversos mediadores que alteram a permeabilidade vascular, contribuindo com o processo inflamatório.



Vocabulário

Atividade proteolítica: local de proteólise, processo de degradação de proteínas por enzimas.

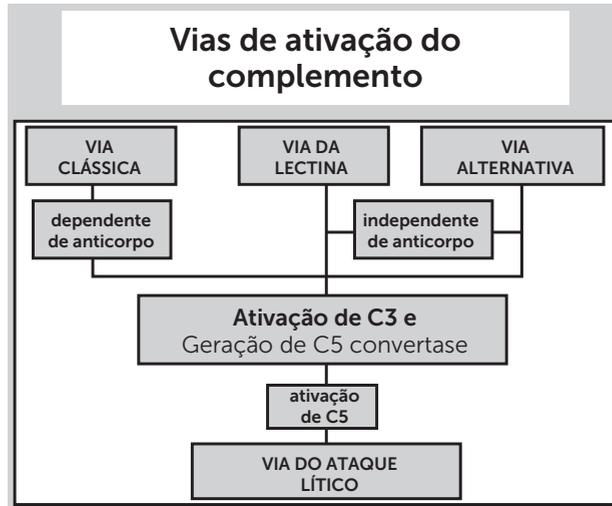
Entre os mediadores resultantes da cascata do sistema complemento, encontra-se o complexo de ataque à membrana (MAC) que destrói a célula-alvo, eliminando o agente infeccioso. Existem três vias de ativação do sistema complemento: a via clássica, que depende de anticorpos, a via lectina e a alternativa, que são independentes de anticorpos, e todas elas culminam no ataque lítico do antígeno.



Vocabulário

Ataque lítico: destruição da célula

Figura 2.33 | Esquema das vias de ativação do sistema complemento



Fonte: <<http://www.microbiologybook.org/Portuguese/immuno-port-chapter2.htm>>. Acesso em: 8 jul. 2015.

Na maioria das vezes, os micro-organismos e substâncias estranhas que invadem nosso corpo são combatidos e eliminados pelas células da resposta imune inata. Mas, se o micro-organismo é mais resistente e potente ou está em grande quantidade, a resposta imune adaptativa será ativada para ajudar a eliminá-lo.



Exemplificando

Vamos exemplificar uma situação real em que um jogador de tênis começa a sentir dor no cotovelo direito e percebe que ele está inchado. Qual é o possível diagnóstico desse paciente?

Resposta: inchaço e dor são dois dos sinais cardinais da inflamação, então provavelmente o diagnóstico seja tendinite dos músculos que se inserem no cotovelo, ou seja, processo inflamatório dos tendões. Nesse caso específico, provavelmente devido aos jogos contínuos de tênis, o estresse repetitivo da região do cotovelo provocou o quadro patológico denominado epicondilite de tenista (inflamação dos tendões e epicôndilo do cotovelo).

Aqui, você aprendeu a definição e os mecanismos da resposta imune inata e do processo inflamatório, assim como a importância desses mecanismos fisiológicos no combate às doenças e na defesa do organismo.

Sem medo de errar

Após o estudo da resposta imune inata e da inflamação, vamos resolver a situação-problema apresentada do paciente no convite ao estudo?

Vamos lembrar!



Atenção!

É importante que você retome no texto os mecanismos fisiológicos envolvidos no processo inflamatório.

Vamos voltar à situação hipotética apresentada no convite ao estudo?

Após os resultados obtidos de todos os exames, chegou-se à conclusão de que a paciente é portadora da gastrite autoimune.

A gastrite é um processo inflamatório da mucosa do estômago. Qual a relação dos sintomas de desconforto com o processo inflamatório?



Lembre-se

Lembre-se dos sinais cardinais da inflamação.

Todo processo inflamatório gera os sinais cardinais da inflamação, que são: calor, rubor, edema, dor e perda da função. Dessa forma, a inflamação causada pela irritação na mucosa do estômago da paciente (gastrite) gerou o desconforto do sistema digestório relatado por ela ao médico na consulta. Assim, pode-se traduzir esse desconforto como eritema, edema e aumento da temperatura, devido ao aumento da permeabilidade dos vasos sanguíneos e à vasodilatação. Todos esses sinais culminam em déficit da função geral do estômago, com sensação de má digestão.

Avançando na prática

Pratique mais

Instrução

Desafiamos você a praticar o que aprendeu, transferindo seus conhecimentos para novas situações que podem encontrar no ambiente de trabalho. Realize as atividades e depois as compare com a de seus colegas.

Casuística: bronquite aguda	
1. Competência de fundamentos de área	Conhecer as reações, os mecanismos de defesa e patológicos do organismo, oriundos dos embates com diversos agentes agressores do meio ambiente, assim como as adaptações celulares frente a diversos estímulos.
2. Objetivos de aprendizagem	Aplicar o estudo da imunidade inata e resposta inflamatória na descrição de fenômenos e situações próximas da realidade.
3. Conteúdos relacionados	Resposta imune inata e inflamação.
4. Descrição da SP	A mãe leva sua filha de cinco anos de idade ao pronto atendimento para uma consulta de emergência e relata ao pediatra que há quatro horas sua filha vem piorando com dor no peito e falta de ar e que esse quadro teve início há dois dias com uma gripe. O médico solicita uma radiografia do tórax, diagnosticando quadro de bronquite aguda. Com base em seu conhecimento adquirido nesta seção sobre os mecanismos e sinais da inflamação, qual a relação do quadro inflamatório com a falta de ar desta criança?
5. Resolução da SP	Solução do problema: Para resolver essa situação-problema, você deve ler, na seção "Não pode faltar", sobre os mecanismos e sinais da inflamação aguda e associá-los ao quadro clínico da criança.



Lembre-se

Lembre-se dos sinais cardinais do processo inflamatório.



Faça você mesmo

Agora que você já é capaz de identificar uma resposta imune do tipo inata e os mecanismos fisiológicos da inflamação, descreva uma situação em que ocorre uma resposta inata ou inflamação.

Faça valer a pena



Dica

A seguir, você tem a oportunidade de testar seus conhecimentos dos principais itens desta seção. Retome o conteúdo anterior e reveja o conceito estudado, especialmente aquele com que você teve maior dificuldade. Faça os exercícios abaixo, e não desanime diante dos possíveis erros e dificuldades, pois, assim, ficarão mais evidentes quais os conteúdos e competências que você precisa rever.

1. O sistema imune apresenta dois tipos de respostas imunes para a defesa do organismo. Assinale a alternativa que está correta na sua definição:

- a) Resposta imune inata e adquirida.
- b) Resposta imune inflamatória e complemento.
- c) Resposta imune aguda e crônica.
- d) Resposta imune de primeira linha e de segunda linha.
- e) Resposta imune específica e inflamatória.

2. O sistema imune apresenta três linhas de defesa; são elas:

- a) Primeira inflamação, segunda barreiras naturais e terceira anticorpos.
- b) Primeira barreiras naturais, segunda inflamação e terceira anticorpos.
- c) Primeira anticorpos, segunda barreiras naturais e terceira inflamação.
- d) Primeira infecção, segunda inflamação e terceira barreiras naturais.
- e) Primeira anticorpos, segunda infecção e terceira necrose.

3. Assinale a alternativa que está correta na definição de imunidade inata:

- a) Terceira linha de defesa do organismo, adquirida através de antígenos.
- b) Segunda linha de defesa do organismo, adquirida através de infecções.
- c) Terceira linha de defesa do organismo, adquirida através de anticorpos.
- d) Segunda linha de defesa do organismo, que adquirimos ao longo da vida.
- e) Primeira linha de defesa do organismo, com a qual nascemos.

4. Quais são os sinais cardinais da inflamação?

- a) Palidez, pele fria, dor e perda de movimentos.
- b) Pele cianótica, tremor, dor e sede excessiva.
- c) Calor, rubor, edema, dor e perda de função.
- d) Edema, pele fria, sudorese e dor.
- e) Eritema, tremor, sudorese e perda de movimentos.

5. Quais são as substâncias liberadas na inflamação aguda pelos

macrófagos e neutrófilos, com o objetivo de auxiliar na resposta inflamatória?

- a) Enzimas digestivas e anticorpos.
- b) Proteínas e antígenos.
- c) Anticorpos e antígenos.
- d) Citocinas e quimiocinas.
- e) Lectinas e proteínas C.

6. Qual a definição e função do sistema complemento?

7. O que são barreiras naturais de defesa do organismo?

Referências

ABBAS, Abul K. **Imunologia celular e molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

DELVES, Peter J. et al. **Fundamentos de imunologia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.

KINDT, Thomas J.; GOLDSBY, Richard A.; OSBORNE, Barbara A. **Imunologia de Kuby**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

KUMAR, Vinay; ABBAS, Abul K.; FAUSTO, Nelson. **Robbins & Cotran – patologia: bases patológicas das doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.

PANIZ, C. et al. Fisiopatologia da deficiência de vitamina B12 e seu diagnóstico laboratorial. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. Santa Maria, v. 41, n. 5, p. 323-334, out. 2005.

TRAVERS, Paul; WALPORT, Mark; JANEWAY JR., Charles A. **Imunobiologia de Janeway**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

RESISTÊNCIA E REPARO DO ORGANISMO

Convite ao estudo

Por que estudar o incrível “mundo” dos processos de resistência do corpo humano e de reparo dos tecidos orgânicos?

O estudo sobre a resistência do corpo humano, ou seja, da propriedade do organismo de se autodefender de diversos agentes patológicos, permite a você, aluno, compreender as linhas de defesa pertencentes ao sistema imune e os mecanismos das respostas imunes inata e adquirida, bem como as propriedades que regem essas respostas. Lembrando que na unidade 2 você já aprendeu os mecanismos utilizados na resposta imune inata e na presente unidade 3 aprenderá sobre os processos envolvidos na resposta imune adquirida. Dessa forma, você será capaz de compreender as características e eventos decorrentes das fases de elaboração da imunidade adquirida humoral e celular, associados à fisiopatologia das inflamações crônicas.

Este estudo também lhe proporciona o aprendizado das características dos anticorpos, a capacidade de identificar as diferentes classes e estruturas das moléculas de imunoglobulinas e o papel do anticorpo na neutralização de antígenos. Você será capaz de compreender a importância da pesquisa dos anticorpos no auxílio diagnóstico das diversas enfermidades e a diferenciar os tipos de inflamações crônicas, sob a ótica da etiopatogenia e histopatologia. Também serão abordados os principais mediadores químicos inflamatórios e as principais classes de medicamentos anti-inflamatórios. E, por fim, será capaz de explicar os diferentes mecanismos de imunização e exemplificá-los, identificando suas aplicações, vantagens e desvantagens e compreenderá os mecanismos de reparo dos tecidos do organismo no caso de lesão tecidual.

Competência a ser desenvolvida:

Conhecer as reações, os mecanismos de defesa e patológicos do organismo, oriundos dos embates com diversos agentes agressores do meio ambiente, assim como as adaptações celulares frente a diversos estímulos.

Objetivos:

- a) promover o conhecimento do mecanismo da resposta imune adquirida;
- b) conhecer a fisiopatologia da inflamação crônica;
- c) compreender o papel do anticorpo na neutralização de antígenos;
- d) identificar os principais mediadores químicos inflamatórios;
- e) conhecer as principais classes de anti-inflamatórios;
- f) compreender os mecanismos imunológicos envolvidos nas reações de hipersensibilidade;
- g) compreender os mecanismos de imunização;
- h) compreender os mecanismos de reparo tecidual;
- i) aplicar o conhecimento adquirido no estudo em situações próximas da realidade profissional.

Para auxiliar no desenvolvimento da competência acima e atender aos objetivos específicos do tema em questão, resposta imune adquirida, inflamação crônica, imunização e reparo tecidual, a seguir será apresentada uma situação hipotética que visa aproximar os conteúdos teóricos com a prática. Vamos lá!

Homem com 55 anos de idade em consulta com o gastroenterologista relata que já realiza acompanhamento com cardiologista para controle da hipertensão e da diabetes há 20 anos, e que também faz tratamento para hepatite C há dez anos, desde que foi diagnosticada a doença. Durante a anamnese, o paciente diz que parou de ingerir bebida alcoólica e de fumar há dois anos quando teve um episódio de infarto agudo do miocárdio

e precisou fazer cateterismo. Ainda relata ao médico que o motivo da consulta é devido à ocorrência de crises agudas de dor abdominal que irradia para as costas, de diarreia e vômitos associados à perda de peso no último mês sem fazer restrição de dieta alguma.

O médico solicitou, portanto, exame para dosagem de enzimas pancreáticas e de fezes para testar os níveis de enzimas e gordura e exame de imagem através da tomografia computadorizada para análise morfológica do pâncreas, fígado e rins.

Após quinze dias, o paciente voltou com os resultados dos exames, sendo que os exames de sangue e fezes demonstraram alteração nos níveis das enzimas pancreáticas e na tomografia apareceram imagens de nódulo no parênquima do pâncreas e aumento do volume do fígado e pâncreas. Foi realizada biópsia do pâncreas, que diagnosticou câncer do pâncreas, provavelmente gerado por bactérias que causam infecções do sistema digestório.

No retorno à consulta, sua esposa, muito preocupada com o estado debilitante e precário da saúde do esposo, comenta com o médico que seus três netos que ficam com eles durante a semana estão com catapora e pergunta se tinha algum risco de comprometer mais ainda o estado do paciente e ainda questionou a possibilidade e importância de ele tomar a vacina da gripe, já que o tempo tem ficado muito seco e frio, evitando contrair gripe nessa condição da doença.

Lendo o caso clínico acima, você consegue associá-lo às respostas imunes que podem estar ativas?

Seção 3.1

Imunidade adquirida: uma resposta específica de defesa do organismo

Diálogo aberto

Olá! Seja bem-vindo!

A partir de agora, você iniciará seus estudos sobre a resposta imune adquirida e seus principais mecanismos de ação no processo de defesa do organismo. Nas seções da unidade 2, você aprendeu as funções e os componentes que formam um dos sistemas mais importantes do corpo humano em relação à sua defesa, o sistema imune. Também conheceu as barreiras naturais de defesa da resposta imune inata e os mecanismos do processo inflamatório agudo. Aqui, nesta seção, você conhecerá os mecanismos fisiopatológicos da resposta imune humoral e as classes e ações dos anticorpos contra os antígenos.



Dica

A leitura deste livro irá ampliar sua compreensão sobre o conceito de imunidade adquirida humoral. Dessa forma, você conhecerá as ações e os mecanismos fisiopatológicos utilizados pelos anticorpos contra os antígenos na defesa do corpo humano, que atuam no combate às doenças. Para dar início ao estudo desse tema, é necessário o conhecimento de biologia, histologia, anatomia, fisiologia e patologia, pois a compreensão dos processos de homeostasia e de desenvolvimento de doença envolve o conhecimento dessas áreas das ciências morfológicas.

Vamos voltar à situação hipotética apresentada no convite ao estudo!

O paciente encontra-se em crise de dores abdominal, diarreia e vômito devido às doenças crônicas do fígado e do pâncreas causadas pela hepatite C e pelo câncer do pâncreas.

Qual o tipo de resposta imune este paciente apresenta e qual a predominância celular que ocorre nesta fase?



Refleta

O que você precisa conhecer para ser capaz de resolver a situação-problema?

Você deve ler e compreender os mecanismos das respostas imunes e os tipos celulares envolvidos.

Não pode faltar!

Você sabe como os anticorpos agem para garantir a proteção do organismo contra os mais diversos agentes patológicos que tentam invadir o corpo humano?

Nas seções de autoestudos anteriores, você aprendeu sobre a importância do sistema imune para o nosso organismo, viu que ele apresenta três linhas de defesa, sendo a primeira e a segunda pertencentes à imunidade inata e a terceira à imunidade adquirida. Dessa forma, você aprendeu que a resposta imune inata também conhecida como não específica é a primeira linha de defesa do organismo contra os antígenos, que a pessoa nasce com ela e que não é preciso o contato prévio com o patógeno para que a resposta se inicie. Já a resposta imune adquirida, também denominada adaptativa, consiste em mecanismos de defesa que, para serem ativados, necessitam de contato com o antígeno. Esse tipo de reação de defesa é desenvolvido para cada tipo específico de antígenos e depende da ajuda das células apresentadoras de antígenos (APCs). Essas são células especializadas em capturar antígenos e apresentá-los aos linfócitos para que esses possam destruí-los.



Refleta

Quando ficamos gripados, por exemplo, a primeira resposta de defesa do organismo na tentativa de inativar o micro-organismo invasor é através da ativação da imunidade inata. Caso essa não funcione, entra em ação a imunidade adquirida.

Vamos compreender um pouco mais sobre os mecanismos que estão envolvidos na resposta imune adquirida.

Quando a agressão ao tecido causada pelo antígeno permanece após três a cinco dias, significa que a resposta imune inata não foi capaz de inativar e/ou destruir o antígeno, dando início, então, à terceira linha de defesa, que pertence à resposta imune adquirida.

Dentre as propriedades apresentadas pela resposta imune adquirida, pode-se destacar: a diversidade ou especificidade e a memória, sendo a especificidade a capacidade de esse tipo de resposta atingir um grande número de diferentes antígenos. Essa resposta é ativada de forma específica para cada um desses tipos de antígenos. A propriedade de memória é a capacidade de a resposta imune adquirida guardar a memória do antígeno para casos de novo contato futuro; assim, a resposta acontecerá de forma mais rápida e mais intensa. Esse mecanismo de memória é realizado pelas células linfócitos T e B, chamadas de células de memória.

A imunidade adquirida é dividida em resposta imune humoral e celular. A humoral é mediada por anticorpos e células linfócitos B e sua defesa contra os patógenos ocorre no ambiente extracelular, enquanto a resposta celular é mediada pelos linfócitos T e a defesa contra os patógenos ocorre no ambiente intracelular. Nesta seção de autoestudo, você aprenderá sobre os mecanismos de ação da resposta humoral. Dessa forma, para acontecer a resposta imune adquirida humoral, primeiramente ocorre a fase do reconhecimento, em que o antígeno é capturado e apresentado aos linfócitos T CD4 (helper) pelas células apresentadoras de antígenos, mais especificamente pelos macrófagos e células dendríticas. Em seguida, ocorre a fase de proliferação clonal em que os linfócitos T CD4 ativam, por meio das citocinas, os linfócitos B e T, ocorrendo a expansão clonal, formando-se linfócitos de memória e juntamente ocorre a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos, com consequente produção de anticorpos.

E, por fim, há a fase efetora da resposta imune adquirida, porém ocorre na resposta celular, em que os anticorpos que foram produzidos inativam o antígeno e os linfócitos CD8 citotóxicos que foram ativados eliminam as células afetadas e que possuem alterações. As células de memória são armazenadas na medula óssea,

no linfonodos e no baço. Caso haja segundo contato com o mesmo antígeno, elas serão ativadas novamente.

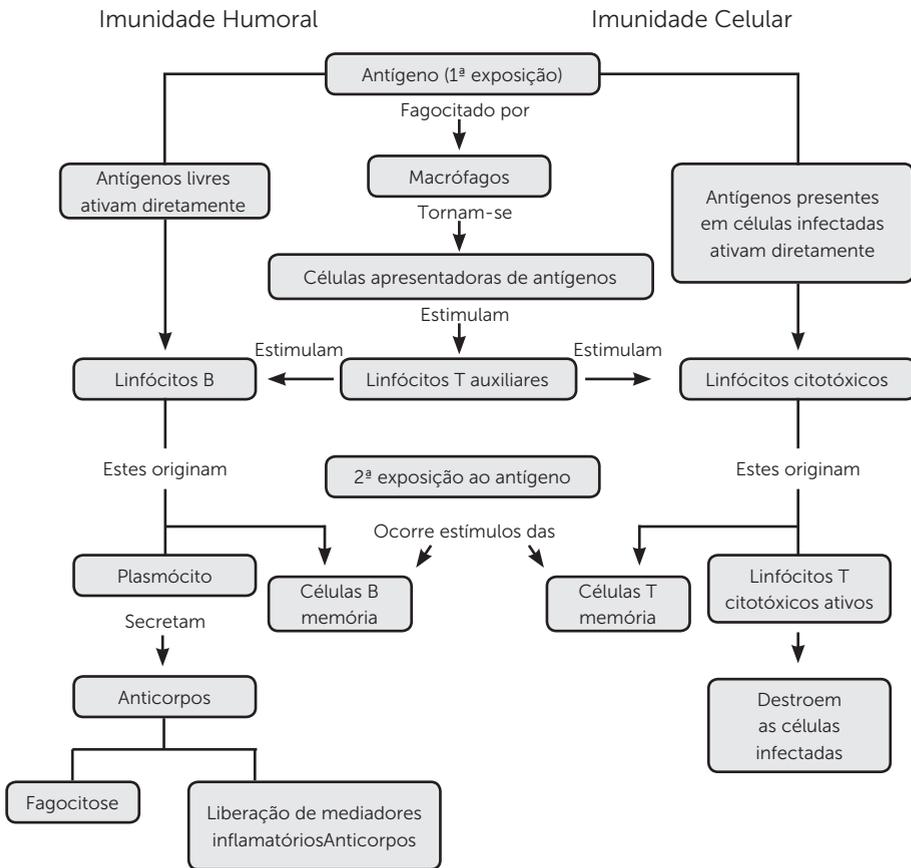


Vocabulário

Citocinas: glicoproteínas produzidas pelos macrófagos e linfócitos e que atuam como mensageiros químicos importantes para a regulação da resposta imune.

Expansão clonal: multiplicação celular

Figura 3.1 | Tipos de respostas imunes



Fonte: Elaborado pelo autor



Assimile

Lembra-se que a resposta imune adquirida é dividida em humoral e celular? Você é capaz de diferenciá-las?



Faça você mesmo

Retome os conteúdos importantes e tente responder a esta questão!

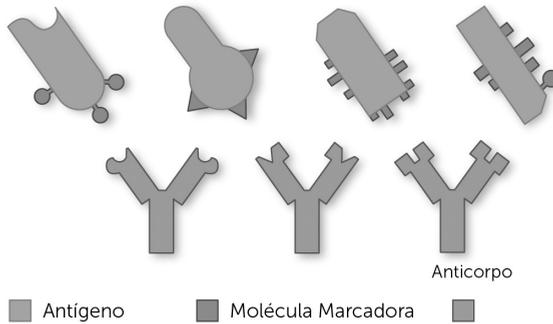
Os linfócitos B de memória ficam marcados com os anticorpos que produziram especificamente para os antígenos. Caso o antígeno entre novamente no organismo, irá se ligar diretamente aos anticorpos de superfície das células de memória que se multiplicam, diferenciam-se em plasmócitos e liberam grandes quantidades de anticorpos, neutralizando, assim, o antígeno de forma muito rápida e eficaz. As células de memória são renovadas sem haver a necessidade da apresentação de antígeno novamente.

Vamos agora estudar e compreender os anticorpos e suas funções no organismo.

Os anticorpos são glicoproteínas da classe das imunoglobulinas, produzidos pelas células linfócitos B e plasmócitos, são circulantes no sangue e no plasma e têm a função de reconhecer e inativar patógenos que invadem o organismo. São incrivelmente diversificados e específicos na capacidade de reconhecimento de formas estranhas e constituem os principais mediadores da resposta imune adquirida humoral contra os mais variados tipos de micro-organismos.

A interação dos anticorpos com os antígenos formam o complexo antígeno-anticorpo, ou seja, essa interação impede a ação do antígeno no organismo. Isso só é possível de acontecer no ambiente extracelular.

Figura 3.2 | Interação anticorpo-antígeno

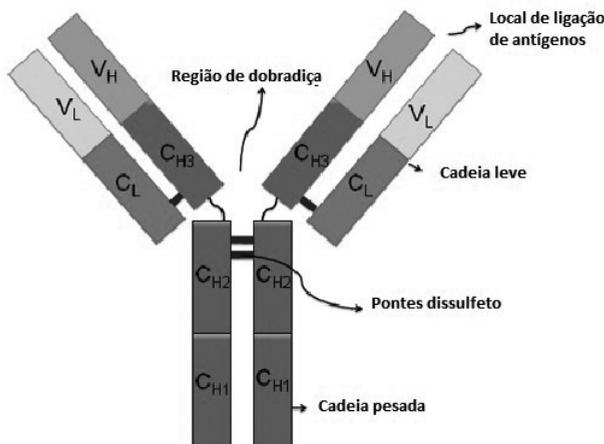


Fonte: <<http://www.estudopratico.com.br/antigenos-e-anticorpos-o-que-sao-e-qual-sua-relacao/>>. Acesso em: 2 jul. 2015.

Os anticorpos morfologicamente são estruturas globulares em forma de Y, constituídos por quatro cadeias polipeptídicas com dois sítios de ligação para o antígeno. Essas cadeias são unidas por pontes dissulfeto; as duas cadeias menores são denominadas cadeias leves e as duas maiores, cadeias pesadas. As cadeias leves possuem um domínio variável e um constante. Já as cadeias pesadas possuem um domínio variável e três ou quatro constantes, sendo que cada domínio forma uma alça de cadeia polipeptídica com 110 aminoácidos.

A molécula do anticorpo apresenta estruturas que são denominadas fragmentos, que se ligam ao antígeno (Fab) e ao fragmento cristalizável (Fc). O Fab forma os dois "braços" do Y, sendo o local onde os antígenos se ligam, e o Fc forma a haste do Y, local de interação com os receptores.

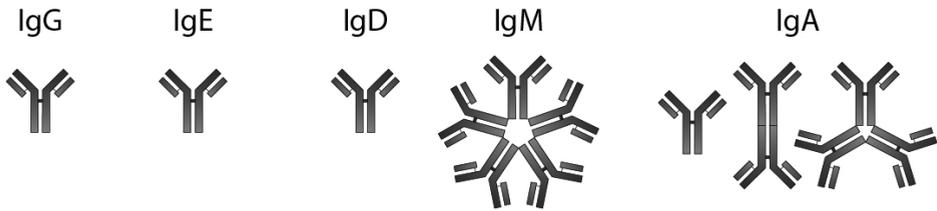
Figura 3.3 | Estruturas do anticorpo



Fonte: <<http://brasil.bestpractice.bmj.com/best-practice/monograph/891.html?locale=el&>>. Acesso em: 3 ago. 2015.

Os anticorpos ou imunoglobulinas (Ig) apresentam cinco classes: IgA, IgM, IgG, IgE e IgD. Vamos conhecer cada uma delas.

Figura 3.4 | Classes de anticorpos



Fonte: <<http://vigiar.blogspot.com.br/2012/01/o-exame-da-sorologia-tem-por-objetivo.html>>. Acesso em: 3 ago. 2015.

Os anticorpos da classe IgA neutralizam as toxinas e bloqueiam a ligação de antígenos nas superfícies de mucosas e encontram-se nas secreções, como colostro, leite materno, saliva, muco, fluido brônquico e secreção vaginal. Apresentam as funções de defesa contra patógenos invasores das mucosas: conjuntivas, mucosa nasal, boca, trato respiratório, digestório e geniturinário.



Pesquise mais

Para entender mais sobre a ação dos anticorpos na resposta imune nas mucosas, acesse o *link*: <<http://www.jped.com.br/conteudo/95-71-05-241/port.pdf>> Acesso em: 2 jul. 2015.

Os anticorpos da classe IgM são os maiores dos anticorpos, restringem-se ao sangue e têm como função defender o sangue contra a invasão de patógenos. É o primeiro anticorpo produzido em resposta à entrada do antígeno; o seu aumento no sangue significa exposição recente, ou seja, fase inicial da doença.

Os anticorpos da classe IgG apresentam estruturas pequenas e são os mais abundantes no sangue e na linfa. Sua principal função é defender o sangue e tecidos de patógenos. Possuem a capacidade de atravessar os capilares e são os únicos que conseguem atravessar a barreira placentária e conferir imunidade ao feto. A classe de IgG é a segunda a ser produzida em resposta à entrada do antígeno. Seu aumento ocorre após o aumento do IgM no sangue e indica exposição tardia ao antígeno. Os anticorpos IgG são produzidos rapidamente em grande quantidade na resposta imune secundária ao antígeno pelos linfócitos B de memória. Conferem a imunidade permanente após contato com o antígeno.

Os anticorpos da classe IgE promovem a degranulação dos mastócitos e basófilos, gerando o processo de inflamação. Nos indivíduos saudáveis, seus níveis plasmáticos são baixos e só ficam aumentados quando há presença de quadro alérgico e infecções parasitárias.



Vocabulário

Degranulação: sensibilização da célula.

E, por fim, os anticorpos da classe IgD funcionam como receptores de antígenos nas superfícies dos linfócitos B.

A resposta imune humoral apresenta duas fases: uma primária e outra secundária. A primária acontece quando tem o primeiro contato com o antígeno, é mais fraca e formada, principalmente, por anticorpos da classe IgM. A fase secundária ocorre somente quando há o segundo contato com o mesmo antígeno, é mais rápida e intensa, além de composta principalmente por anticorpos da classe IgG, os quais são produzidos pelos linfócitos B de memória.



Exemplificando

Lembre-se de que, quando você tem o primeiro contato com o antígeno, os primeiros anticorpos a serem ativados são os da classe IgM. E, se você num outro período tem novamente o contato com o mesmo antígeno, qual classe de anticorpo é ativada?

Resposta: os anticorpos ativados serão os da classe IgG, que guardam a memória dos antígenos que já tiveram em contato com o organismo.

Nesta seção, você aprendeu os mecanismos fisiológicos da resposta imune adquirida humoral e sua importância no combate às doenças e na defesa do organismo. Este estudo é fundamental para a construção do aprendizado do processo saúde-doença para os profissionais da saúde.

Sem medo de errar!

Após o estudo da resposta imune humoral e seus mecanismos fisiológicos, vamos resolver a situação-problema apresentada do paciente no convite ao estudo?

Vamos relembrar!



Atenção!

É importante que você retome no texto o mecanismo fisiopatológico da resposta imune adquirida para resolver esta situação-problema.

O paciente encontra-se em crise de dores abdominal, diarreia e vômito devido às doenças crônicas do fígado e do pâncreas, causadas pela hepatite C e pelo câncer do pâncreas.

Qual o tipo de resposta imune este paciente apresenta e qual a predominância celular que ocorre nessa fase?



Lembre-se

Quando a agressão ao tecido causada pelo antígeno permanece depois de três a cinco dias, significa que o organismo muda o tipo da resposta imune para inativar e destruir o antígeno.

Quando a agressão ao tecido causada pelo antígeno permanece depois de três a cinco dias, significa que a resposta imune inata não foi capaz de inativar e destruir o antígeno, dando início, então, à terceira linha de defesa, que pertence à resposta imune adquirida. Dessa forma, como o quadro do paciente é crônico, ele apresenta uma resposta imune adquirida com predominância celular de linfócitos B e T.

Avançando na prática

Pratique mais!	
<p>Instrução Desafiamos você a praticar o que aprendeu, transferindo seus conhecimentos para novas situações que pode encontrar no ambiente de trabalho. Realize as atividades e depois compare-as com a de seus colegas.</p>	
Casuística: pneumonia de repetição	
<p>1. Competência de fundamentos de área</p>	<p>Conhecer as reações, os mecanismos de defesa e patológicos do organismo, oriundos dos embates com diversos agentes agressores do meio ambiente, assim como as adaptações celulares frente a diversos estímulos.</p>

(continua)

2. Objetivos de aprendizagem	Aplicar o estudo sobre a resposta imune adquirida humoral e sobre as classes e funções dos anticorpos na descrição de fenômenos e situações próximas da realidade.
3. Conteúdos relacionados	Resposta imune humoral e anticorpos.
4. Descrição da SP	Mãe leva sua filha ao médico devido a uma infecção de garganta. Na consulta, comenta com o médico que a criança de cinco anos tem crises frequentes de infecção de garganta desde seu segundo ano de vida, causada sempre pelo mesmo vírus "X", porém ela tem observado que, cada vez que volta a infecção, ela acontece de forma mais fraca e a cura é mais rápida. Com base nos estudos de resposta imune adquirida, como você explica essa situação questionada pela mãe da criança, sendo que todas as vezes a criança foi exposta a mesma carga viral?
5. Resolução da SP	Solução do problema: - Para resolver essa situação-problema, você deve ler, na seção "Não pode faltar", sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na resposta imune adquirida. - Associar os quadros de infecções com períodos cada vez mais rápidos de cura à resposta imune.



Lembre-se

Dos mecanismos da resposta imune adquirida.



Faça você mesmo

Agora que você já é capaz de assimilar as diferenças nos mecanismos de ação fisiopatológicos das respostas imunes, descreva uma situação clínica em que ocorre a resposta imune adquirida.



Dica

A seguir, você tem a oportunidade de testar seus conhecimentos dos principais itens desta seção. Retome o conteúdo anterior e reveja o conceito estudado, especialmente aquele que trouxe dificuldade. Faça os exercícios abaixo, e não desanime diante dos possíveis erros e dificuldades, pois assim ficarão mais evidentes quais os conteúdos e competências que você precisa rever.

Faça valer a pena!

1. Existem dois tipos de respostas imunes, sendo uma denominada inata e outra adquirida. Essa última é dividida em duas classes. Assinale a alternativa correta na definição dessas classes:

- a) Citológica e histológica.
- b) Humoral e celular.
- c) Linfática e celular .
- d) Enzimática e humoral.
- e) Citológica e fisiológica.

2. Na resposta imune adquirida, existe um grupo de células que são responsáveis por memorizar o tipo de um determinado antígeno que já obteve contato anterior com o organismo. Elas são denominadas células de memória. Assinale a alternativa correta na definição dessas células:

- a) Somente Linfócitos T.
- b) Citocinas.
- c) Basófilos.
- d) Linfócitos B e linfócitos T.
- e) Eritrócitos.

3. Assinale a alternativa correta na definição do local em que ocorre a resposta imune adquirida do tipo humoral:

- a) Tecido sanguíneo.
- b) Ambiente intracelular.
- c) Ambiente extracelular.
- d) Linfa.
- e) Linfonodo.

4. Assinale a alternativa correta na definição do local em que ocorre a resposta imune adquirida do tipo celular.

- a) Ambiente extracelular.
- b) Ambiente intracelular.
- c) Tecido sanguíneo.
- d) Linfa.
- e) Linfonodo.

5. Os anticorpos são moléculas que atuam na defesa do organismo e também recebem o nome de:

- a) Eosinófilos.
- b) Macrófagos.
- c) Linfócitos.
- d) Mastócitos.
- e) Imunoglobulinas.

6. Os anticorpos são glicoproteínas da classe das imunoglobulinas produzidos pelas células linfócitos B e plasmócitos são circulantes no sangue e no plasma e têm a função de reconhecer e inativar patógenos que invadem o organismo. Com base em seus estudos, descreva as classes de anticorpos existentes no organismo humano.

7. Dentre as classes de anticorpos, existem as IgA. Descreva quais as funções destas moléculas.

Seção 3.2

Imunidade adquirida: defesa intracelular

Diálogo aberto

Olá! Seja bem-vindo!

Nesta seção de autoestudo, você continuará seus estudos sobre a resposta imune adquirida e seus principais mecanismos de ação no processo de defesa do organismo! Na seção 3.1, você aprendeu os mecanismos fisiopatológicos da resposta imune adquirida humoral, a qual acontece no ambiente extracelular. Aqui nesta seção, você conhecerá os mecanismos fisiopatológicos da resposta imune celular, que se diferencia da humoral pelo tipo de células em ação e pelo ambiente em que ocorre no meio intracelular. Também você aprenderá como acontece a inflamação crônica e quais suas vias fisiológicas.



Dica

A leitura deste livro irá ampliar sua compreensão sobre o conceito de imunidade adquirida celular. Dessa forma, você conhecerá as ações e os mecanismos fisiopatológicos utilizados pelas células de defesa contra os antígenos na proteção do corpo humano no combate às doenças. Para dar início ao estudo desse tema, é necessário o conhecimento de biologia, histologia, anatomia, fisiologia e patologia, pois a compreensão dos processos de homeostasia e de desenvolvimento de doença envolve o conhecimento dessas áreas das ciências morfológicas.

Vamos voltar à situação hipotética apresentada no convite ao estudo!

Durante a consulta, o paciente relatou que realiza tratamento para doenças crônicas, como hipertensão, diabetes e hepatite C. Ainda queixou-se de crise de dor abdominal, diarreia e vômito. Nos novos exames que realizou, foi diagnosticado câncer de pâncreas, e o médico relacionou os sintomas ao quadro crônico de pancreatite, causado pelo tumor associado à hepatite.

Os sintomas do paciente indicam alteração da função do pâncreas e possivelmente de outros órgãos associados. Com base em seu conhecimento sobre as doenças crônicas, o que explica essa perda de função?



Refleta

O que você precisa para ser capaz de resolver a situação-problema?

Você deve ler e compreender os mecanismos fisiopatológicos que estão envolvidos na inflamação de doenças crônicas.

Não pode faltar!

Você aprendeu, na seção 3.1 de autoestudo, os mecanismos fisiopatológicos da resposta imune adquirida e viu que ela é dividida em duas fases: a humoral e a celular. Aqui, nesta seção, você aprofundará seu aprendizado sobre a fase celular.

Vamos recordar como o sistema imune realiza a defesa do nosso organismo?

Quando substâncias estranhas e micro-organismos tentam invadir nosso corpo, o sistema imune inato entra em ação, e primeiramente utiliza as barreiras naturais para impedir sua entrada, por exemplo, a pele. Caso o agente invasor consiga vencer essa barreira, inicia, então, o processo de inflamação na tentativa de destruí-lo. Mas, se o agente for resistente e permanecer ativo no organismo por vários dias, ocorrerá a ativação da resposta imune adquirida, que ocorre por volta de sete dias após o contato com o antígeno. Essa resposta conta com a ajuda dos linfócitos B e anticorpos, especializadas no combate de antígenos resistentes.

A resposta imune adquirida apresenta a fase humoral em que as células apresentadoras de antígenos (APCs) capturaram os antígenos no ambiente extracelular e, em seguida, os leva até os linfonodos para apresentá-los aos linfócitos T; essa fase ocorre no ambiente extracelular. Já a resposta imune adquirida celular é mais efetiva na destruição do patógeno e de células alteradas, como, por exemplo, as células tumorais, e acontece no interior das células. Dessa forma, essa resposta se

diferencia da humoral porque acontece no ambiente intracelular e suas células são os linfócitos T, enquanto a resposta humoral acontece no ambiente extracelular e dela participam os linfócitos B e anticorpos.



Refleta

A resposta humoral ocorre no ambiente extracelular e a celular no intracelular.

Vamos entender agora como ocorre a ativação da resposta adquirida celular! Essa tem início a partir do momento em que as células apresentadoras de antígenos migram até os órgãos linfoides e apresentam o antígeno ao linfócito T. Esse, por sua vez, é ativado, torna-se maior e inicia um processo de multiplicação denominada fase de proliferação clonal, resultando em milhões de clones capazes de auxiliar na destruição dos antígenos. Os linfócitos T CD4 ativam, por meio das citocinas, os linfócitos B e T, ocorrendo a expansão clonal, formando-se linfócitos de memória. Juntamente, ocorre a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos, com consequente produção de anticorpos. Esse aumento de células de defesa é responsável pelo desconforto que sentimos quando temos algum tipo de infecção nas regiões de linfonodos. Neste caso, sentimos inchaço e dores na região próxima à área afetada, por exemplo, infecção de garganta e formação de “caroços”, os linfonodos na região do pescoço, conhecido por “ínguas”, esse é um sinal de aumento da função e proliferação de células de defesa nos órgãos linfoides na tentativa de combater a infecção. Essas novas células de defesa que são formadas migram até o local da infecção e isso demora em torno de sete dias, o que explica os primeiros dias de maior dor. Após sete dias, começa a melhorar o quadro.



Vocabulário

Citocinas: glicoproteínas produzidas pelos macrófagos e linfócitos e que atuam como mensageiros químicos importantes para a regulação da resposta imune.

Após a fase de ativação dos linfócitos T, ocorre a fase efetora da resposta imune adquirida celular, em que os anticorpos que foram produzidos inativam o antígeno, e os linfócitos CD8 citotóxicos que foram ativados eliminam as células que foram afetadas e possuem alterações.

Existem os linfócitos T citotóxicos e os T auxiliares; ambos apresentam receptores específicos para antígenos que são apresentados pelas células apresentadoras de antígenos. Os linfócitos T auxiliares reconhecem os antígenos fagocitados e produzem as citocinas denominadas interleucinas, que vão auxiliar o processo de diferenciação de linfócitos B e linfócitos T citotóxicos ligados a antígenos. Os linfócitos T auxiliares também auxiliam os macrófagos e neutrófilos na destruição dos micro-organismos fora das células.

Quando acontece a invasão de micro-organismo nas células de nosso corpo, os linfócitos T citotóxicos vão até o local da infecção e reconhecem as células infectadas, secretam proteínas perforina e granzima, que têm a função de destruir essas células, eliminando, assim, os antígenos. Dessa forma, a perforina danifica a estrutura da membrana da célula e a granzima penetra no interior da célula e induz a apoptose. A proteína perforina apresenta importante papel na reação imune contra as células cancerígenas, em células infectadas, em casos de rejeição de transplantes e em respostas autoimunes.

Ao final da resposta imune adquirida, da mesma forma que surgem os linfócitos B de memória também surgem linfócitos T de memória. Então, a resposta imune primária ocorre quando acontece a primeira exposição ao antígeno, tem a formação de anticorpos específicos e sua ação é mais lenta e fraca, enquanto a resposta imune secundária acontece quando tem um segundo contato com o mesmo antígeno e é mais potente e mais rápida, produzindo anticorpos para muitos meses.



Pesquise mais

Para entender mais sobre as ações das células apresentadoras de antígenos, acesse o *link*: <http://users.med.up.pt/cc04-10/Imunologia/desgravadas/13_Antigenio.pdf>. Acesso em 2 jul. 2015.

Agora que você já aprendeu os tipos de resposta imunes e já é capaz de compreender como acontece a defesa do corpo humano contra os diversos patógenos, vamos estudar como acontece a inflamação crônica.

A inflamação crônica, diferentemente da aguda, tem duração longa de semanas, meses a anos, enquanto a aguda tem duração curta, de horas a dias. É

caracterizada pela associação de processo cicatricial com formação de fibrose. Acontece quando o agente patológico não é destruído e deve-se à exposição prolongada a agentes potencialmente nocivos. Os sinais cardinais tornam-se mais brandos ou, às vezes, chegam a se ausentarem. Podem-se citar alguns exemplos de situações em que ocorre a inflamação crônica, como infecções persistentes por bactérias, como a tuberculose, e reações autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico.



Assimile

Lembra-se que você aprendeu que a inflamação inicia-se de forma aguda e se o estímulo nocivo persistir ela se torna crônica? Você é capaz de diferenciá-las?



Faça você mesmo

Retome os conteúdos importantes e tente responder essa questão!

A característica morfológica é a presença de infiltrado inflamatório composto por células macrófagos, linfócitos e plasmócitos, com a possibilidade de resposta imune tanto humoral quanto celular. Há a destruição tecidual provocada pelas células inflamatórias e pelo antígeno, e acúmulo de tecido conjuntivo, o qual está presente devido à tentativa de reparo do tecido, em que os macrófagos induzem a proliferação de fibroblastos os quais reparam o local da lesão com colágeno.

Figura 3.5 | Células inflamatórias

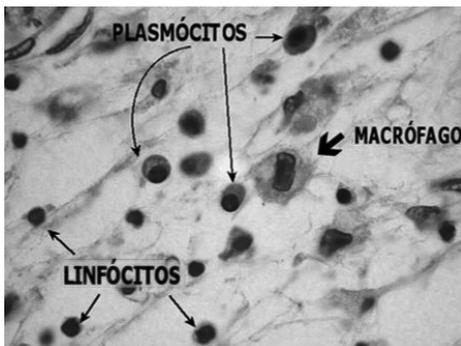
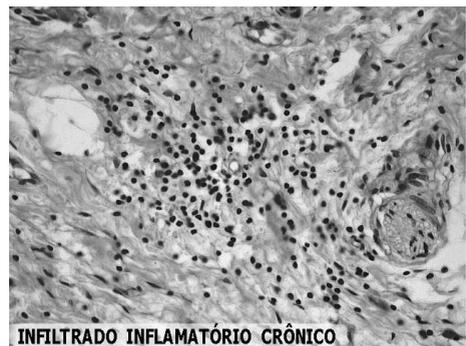
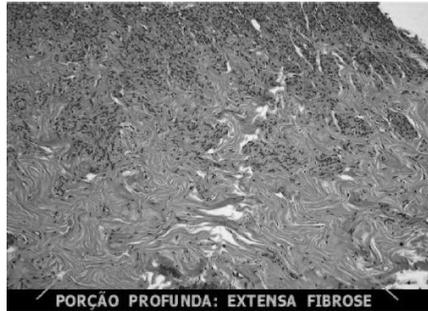


Figura 3.6 | Infiltrado inflamatório crônico

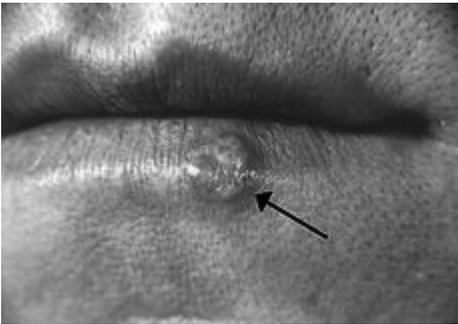


Fonte: <<http://anatpat.unicamp.br/lamfig13.html>>. Acesso em: 2 jul. 2015.

Figura 3.7 | Fibrose tecidual



3.8 | Herpes labial fase aguda da inflamação



3.9 | Herpes labial fase crônica da inflamação



Fibrose tecidual. Fonte: <<http://anatpat.unicamp.br/lamfig13.html>>. Acesso em: 2 jul. 2015.

Herpes labial fase inflamatória aguda. Fonte: <https://en.wikipedia.org/wiki/Herpes_labialis>. Acesso em: 3 ago. 2015.

Herpes labial fase inflamatória crônica. Fonte: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Herpes_labialis_-_opryszczka_wargowa.jpg>. Acesso em: 3 ago. 2015.

A Inflamação e a resposta imune adquirida cessam quando o patógeno é completamente eliminado, permanecendo as alterações resultantes da fibrose tecidual. Quanto mais longa for a duração do processo crônico, mais tecido fibroso se acumulará e o órgão vai perdendo sua função.



Exemplificando

Lembre-se de que quando uma pessoa tem o primeiro contato com um antígeno inicia-se uma reação imunológica. Podemos citar como exemplo o vírus do herpes labial. Nos primeiros dias, o local infectado fica vermelho, inchado, dolorido e formam-se bolhas. Após alguns dias, as bolhas se rompem e formam-se crostas, e a dor e o eritema diminuem. Por que depois de alguns dias estes sintomas amenizam?

Resposta: nos primeiros dias, ocorre a inflamação aguda com os sinais mais intensos, como a dor e o eritema. Após alguns dias de seu início, o quadro agudo é cessado e começa a fase de inflamação crônica, em que os sinais cardinais são mais leves e a formação das crostas é devido à tentativa de reparo e cicatrização do tecido.

Nesta seção, você aprendeu os mecanismos fisiológicos da resposta imune adquirida celular e sua importância no combate às doenças e na defesa do organismo. Este estudo é fundamental para a construção do aprendizado do processo saúde-doença para os profissionais da saúde.

Sem medo de errar!

Após o estudo da resposta imune celular e seus mecanismos fisiológicos, vamos resolver a situação-problema apresentada do paciente no convite ao estudo?

Vamos lembrar!



Atenção!

É importante que você retome no texto o mecanismo fisiopatológico da resposta inflamatória crônica para resolver essa situação-problema.

Durante a consulta, o paciente relatou que realiza tratamento para doenças crônicas, como hipertensão, diabetes e hepatite C. Ainda queixou-se de crise de dor abdominal, diarreia e vômito. Nos novos exames que realizou, foi diagnosticado câncer de pâncreas, e o médico relacionou os sintomas ao quadro crônico de pancreatite causado pelo tumor associado à hepatite.

Os sintomas do paciente indicam alteração da função do pâncreas e possivelmente de outros órgãos associados. Com base em seu conhecimento sobre as doenças crônicas, o que explica essa perda de função?



Lembre-se

Quando a agressão ao tecido causada pelo antígeno permanece após três a cinco dias, significa que o organismo muda o tipo da resposta imune para inativar e destruir o antígeno.

A inflamação crônica, diferentemente da aguda, tem duração longa, de semanas, meses e até mesmo anos, enquanto a aguda tem curta, com duração de horas a dias. Os processos patológicos crônicos, como no caso do paciente, ocorre junto ao processo inflamatório crônico a associação de processo cicatricial com formação de fibrose. Dessa forma, quando a inflamação e a resposta imune adquirida cessam, permanecem as alterações resultantes da fibrose tecidual. Quanto mais longa for a duração do processo crônico, mais tecido fibroso se acumulará e o órgão vai perdendo sua função.

Avançando na prática

Pratique mais!	
<p>Instrução Desafiamos você a praticar o que aprendeu, transferindo seus conhecimentos para novas situações que pode encontrar no ambiente de trabalho. Realize as atividades e depois as compare com a de seus colegas.</p>	
Casuística: doença de chagas	
1. Competência de Fundamentos de Área	Conhecer as reações, os mecanismos de defesa e patológicos do organismo, oriundos dos embates com diversos agentes agressores do meio ambiente, assim como as adaptações celulares frente a diversos estímulos.
2. Objetivos de aprendizagem	Aplicar o estudo sobre os mecanismos fisiopatológicos da resposta imune adquirida celular e da inflamação crônica na descrição de fenômenos e situações próximas da realidade.
3. Conteúdos relacionados	Resposta imune celular e inflamação crônica.
4. Descrição da SP	<p>Paciente, homem de 57 anos, diagnosticado há 10 com doença de Chagas, procura ajuda médica de especialista cardiologista. Relata que realiza acompanhamento para controle da doença na unidade de saúde de seu bairro e que ultimamente vem sentindo muito cansaço e desconforto rítmico do coração. No eletrocardiograma, foi possível identificar essas sensações relatadas pelo paciente, indicando alteração na função de bombeamento do coração.</p> <p>Com base nos estudos de resposta imune celular e inflamação crônica, como você explica o comprometimento funcional do coração desse paciente?</p>

(continua)

5. Resolução da SP	<p>Solução do problema: Para resolver esta situação-problema, você deve ler, na seção "Não pode faltar", sobre os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na resposta imune celular e na resposta inflamatória crônica. Associar os sintomas com as alterações cardíacas.</p>
--------------------	---



Lembre-se

Dos mecanismos fisiopatológicos e dos sinais da inflamação crônica.



Faça você mesmo

Agora que você já é capaz de assimilar os sinais da inflamação crônica e diferenciá-la da aguda, descreva uma situação clínica em que ocorrem as duas fases da inflamação e as explique.



Dica

A seguir, você tem a oportunidade de testar seus conhecimentos dos principais itens desta seção. Retome o conteúdo anterior e reveja o conceito estudado, especialmente aquele que ocasionou maior dificuldade. Faça os exercícios abaixo, e não desanime diante dos possíveis erros e dificuldades, pois assim ficarão mais evidente quais os conteúdos e competências que você precisa rever.

Faça valer a pena!

1. A resposta imune adquirida é dividida em duas fases: a humoral e a celular. Assinale a alternativa correta na definição do principal componente que atua na fase celular:
 - a) Células apresentadoras de antígenos.
 - b) Linfócitos T.
 - c) Linfócitos B.
 - d) Glóbulos vermelhos.
 - e) Anticorpos.

2. A resposta imune adquirida celular é ativada a partir do momento em que:

- a) As células apresentadoras de antígenos apresentam o antígeno aos Linfócitos T no órgão linfoide;
- b) O antígeno ultrapassa a barreira natural de defesa do corpo humano;
- c) Os anticorpos se ligam ao antígeno;
- d) Os linfócitos B combatem o antígeno;
- e) As citocinas invadem o meio extracelular.

3. Assinale a alternativa correta na definição do local em que ocorre a resposta imune adquirida do tipo celular.

- a) Tecido sanguíneo.
- b) Ambiente intracelular.
- c) Ambiente extracelular.
- d) Linfa.
- e) Linfonodo.

4. Qual a função dos linfócitos T auxiliares?

- a) Apresentar o antígeno aos macrófagos.
- b) Acionar vasodilatação dos vasos sanguíneos na inflamação.
- c) Reconhecer os antígenos fagocitados e produzir citocinas.
- d) Destruir a célula danificada.
- e) Produzir anticorpos.

5. Qual a função dos linfócitos T citotóxicos?

- a) Apresentar o antígeno aos macrófagos.
- b) Secretar proteínas perforina e granzima.
- c) Reconhecer os antígenos fagocitados e produzir citocinas.
- d) Destruir a célula danificada.

e) Produzir anticorpos.

6. Ao final da resposta imune adquirida, formam-se os linfócitos B e T de memória. Explique a função dessas células.

7. Descreva as principais diferenças entre a inflamação aguda e a crônica.

Seção 3.3

A química da inflamação

Diálogo aberto

Olá! Seja bem-vindo!

A partir de agora, iniciaremos nossos estudos sobre os mediadores químicos que controlam a inflamação e os tipos de anti-inflamatórios utilizados para o tratamento dos processos inflamatórios! Veremos, nesta seção, conhecimentos sobre os mediadores químicos e sobre os tipos de hipersensibilidades.



Dica

A leitura deste livro irá ampliar sua compreensão sobre o conceito de mediadores da inflamação. Você conhecerá os principais mediadores químicos que são os responsáveis pelo controle da inflamação e conhecerá os tipos de anti-inflamatórios e seus mecanismos de ação no combate às doenças inflamatórias. Para dar início ao estudo, é necessário o conhecimento de biologia, histologia, anatomia, fisiologia e patologia, pois a compreensão dos processos de homeostasia e de desenvolvimento de doença envolve o conhecimento dessas áreas das ciências morfológicas.

Vamos voltar à situação hipotética apresentada no convite ao estudo?

O paciente relata ao médico que o motivo da consulta é devido à ocorrência de crises agudas de dor abdominal que irradia para as costas, de diarreia e vômitos associados à perda de peso no último mês sem restrição alimentar. Com a investigação, o médico diz ao paciente que os sintomas são causados pela pancreatite crônica

Dentre os recursos de tratamento para a pancreatite crônica, está o

medicamentoso. Qual medicamento que o médico deveria receitar para amenizar os sintomas causados pelo processo inflamatório e por quê?



Refleta

O que você precisa compreender para ser capaz de resolver a situação-problema?

Você deve ler e compreender os mecanismos fisiopatológicos da inflamação e os mecanismos de ação dos anti-inflamatórios.

Não pode faltar!

Vimos, nas seções anteriores da Unidade 3, a diferença entre a inflamação aguda e a crônica e seus mecanismos fisiopatológicos. Nesta seção, você aprenderá sobre os agentes químicos que comandam as vias de ativação do processo inflamatório. Lembrando que a inflamação é uma reação de defesa do sistema imune na tentativa de destruir agentes patológicos que invadem o organismo, você sabe quais são os mediadores químicos da inflamação?

Os mediadores químicos são substâncias endógenas e exógenas liberadas durante o processo de inflamação. São responsáveis por desencadear, amplificar e controlar a reação inflamatória e a resposta imune.

São moléculas sintetizadas por células específicas do organismo ou produzidas pelo fígado, as quais promovem em geral: vasodilatação com aumento do fluxo sanguíneo; aumento da permeabilidade vascular; marginação, adesão e diapedese e quimiotaxia dos leucócitos; ataque ao agente invasor e opsonização.



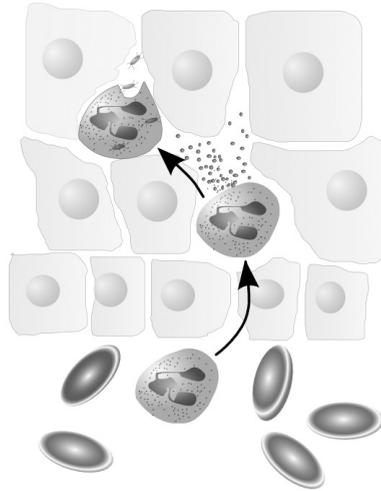
Vocabulário

Diapedese: passagem de células através da parede dos vasos sanguíneos.

Quimiotaxia: atração de células em direção ao gradiente químico.

Opsonização: processo que facilita a fixação de opsoninas ou fragmentos do complemento na superfície do antígeno, facilitando a fagocitose.

Figura 3.10 | Processo inflamatório: migração do neutrófilo e fagocitose



Fonte: <<https://gl.wikipedia.org/wiki/Neutr%C3%B3filo>>. Acesso em: 3 ago. 2015.

Vamos agora estudar as principais classes de mediadores da inflamação.

Logo no início da inflamação, em sua primeira fase, as aminas vasoativas, histamina e serotonina, que são substâncias mediadoras da inflamação, provocam o aumento da permeabilidade dos vasos com conseqüente vasodilatação. Dessa forma, causam a hiperemia e extravasamento de exsudato para o meio extravascular. Essas substâncias mediadoras ficam armazenadas nos grânulos citoplasmáticos das células mastócitos, basófilos e plaquetas.



Refleta

Lembra-se dos sinais cardinais da inflamação? E que um deles é o edema? Então, o edema é formado principalmente pelas aminas vasoativas que atuam logo no início da inflamação.

Você sabia que a histamina está envolvida em processos alérgicos que são tão comuns em muitas pessoas?

Vamos entender como isso acontece. Quando a histamina é liberada em excesso, podem ocorrer alguns efeitos indesejáveis, como taquicardia, redução do calibre dos brônquios, aumento da secreção do ácido clorídrico no estômago e aumento de manchas vermelhas pelo corpo. Esses são denominados reações alérgicas e podem ser amenizados com medicamentos anti-histamínicos, os quais são antagonistas da

histamina. Desta forma, eles competem pelos receptores de histamina, reduzindo seu excesso no organismo. Os principais anti-histamínicos receitados pelos médicos são polaramine, histamin, hidroxizina, clemastina, cetirizina e desloratadina. Esses são exemplos de medicamentos conhecidos como antialérgicos utilizados em processos alérgicos como, rinites, congestão nasal, urticária, prurido, edema intenso, entre outros.

Os neuropeptídeos também são mediadores químicos e iniciam a resposta inflamatória, promovendo a permeabilidade vascular e transmitem sinais da dor, estando presentes no sistema nervoso central e no trato gastrointestinal.

Existem as proteases plasmáticas que também agem na vasodilatação, as anafilatoxinas C3 a C5 do sistema complemento, que são estimuladas pela liberação da histamina, e a C5, que leva à formação de outros mediadores que aumentam a permeabilidade vascular através dos neutrófilos e macrófagos. Esses mediadores induzem a migração de neutrófilos e de células fagocíticas para o local da inflamação; dessa forma, ocorre o aumento da fagocitose. A C5 ativa o metabolismo do ácido araquidônico, com conseqüente liberação de mais mediadores da inflamação.

Os metabólitos do ácido araquidônico são prostaciclina e PGE, que promovem vasodilatação; tromboxano, que promove vasoconstrição; leucotrienos C4, D4, E4, responsáveis por vasoconstrição e aumento da permeabilidade vascular; endoperóxidos HPETE, que promovem vasoconstrição e aumento da permeabilidade vascular; e leucotrienos B4 e HHT, que produzem aumento da permeabilidade vascular.

Também existem as cininas plasmáticas, que originam o potente vasodilatador denominado bradicinina; os radicais livres de oxigênio, que aumentam a permeabilidade vascular; e o fator ativador de plaquetas, que estimula a síntese de prostaglandinas e leucotrienos. Todas essas substâncias são mediadoras da inflamação. É importante ressaltar que as prostaglandinas são responsáveis pelos sintomas de hiperemia, dor e febre no processo de inflamação.

E, por fim, as citocinas, a interleucina 1 (IL-1) e o TNF estimulam a síntese de PGI₂, um potente vasodilatador, pelas células endoteliais. Estão presentes na inflamação crônica e atuam no foco inflamatório e nos órgãos-alvo sistemicamente.

Figura 3.11 | Citocinas importantes na inflamação

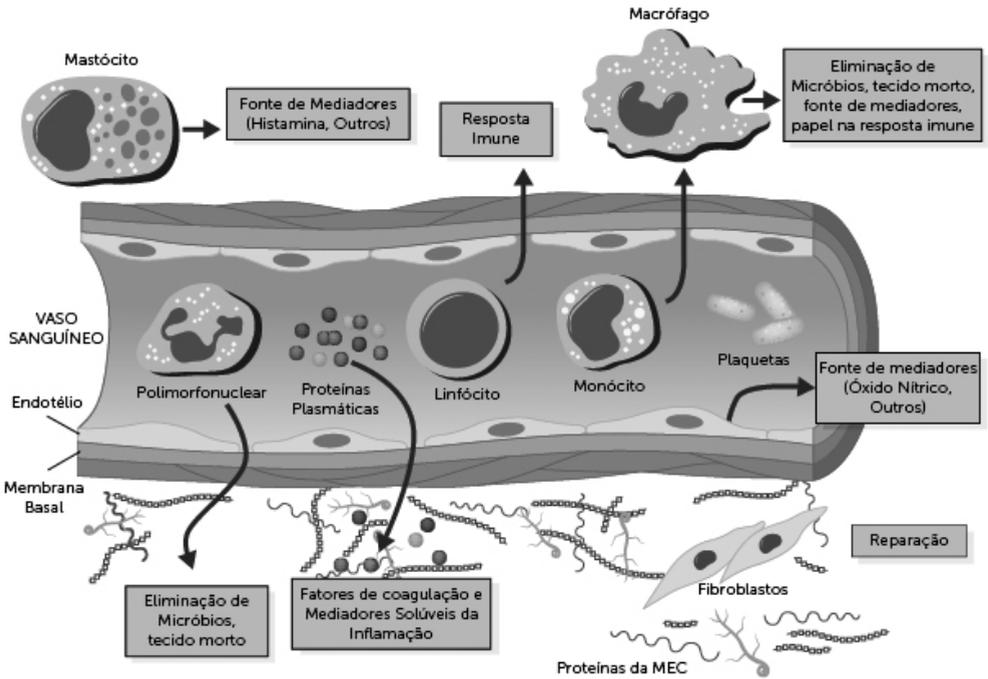
Interleucinas	Fatores de crescimento	Quimiocinas	Interferons	Citocinas pró-inflamatórias
IL-1 IL-6 IL-8 IL-13 IL-10	GM-CSF M-CSF	CC CXC CX3C	IFN α IFN β IFN γ	TNF α

(continua)

Ativação de células inflamatórias	<ul style="list-style-type: none"> - Macrófago - Atividade bactericida - Células NK e função de células dendrítica 	<ul style="list-style-type: none"> - Quimiotáxinas leucocitárias - Ativação de leucócitos 	<ul style="list-style-type: none"> - Antiviral - Ativação de leucócitos 	<ul style="list-style-type: none"> - Febre - Anorexia - Choque - Citotoxicidade - Indução de citocinas - Ativação de células endoteliais e células tissulares
-----------------------------------	---	---	---	---

Fonte: Kumar et al. (2010).

Figura 3.12 | Visão geral da inflamação



Fonte: <<http://pt.slideshare.net/raytostes/aula-de-inflamacao>>. Acesso em: 3 ago. 2015.

Agora que você já aprendeu sobre os principais mediadores químicos da inflamação, vamos estudar as classes de anti-inflamatórios disponíveis para o tratamento medicamentoso dos processos inflamatórios.

Os anti-inflamatórios são classificados em não esteroides (AINEs) e esteroides (AIEs); ambos inibem a síntese de um grupo de mediadores químicos os demais são drogas distintas. Os AINEs, também conhecidos como não hormonais, atuam na inibição da via da cicloxigenase, inibindo, assim, as prostaglandinas, as prostaciclina e os tromboxanos. São eficazes no tratamento dos efeitos indesejáveis da resposta inflamatória; sendo assim, proporcionam redução do edema, da hiperemia, da febre e da dor, constituindo-se em potentes antipirético e analgésico. Alguns dos

exemplos são: **primeira geração**: aspirina; diclofenacos; indometacina; piroxicam; paracetamol; ibuprofeno; tenoxicam; ácido mefenâmico e dipirona; **segunda geração**: nimesulide e meloxicam; **terceira geração**: celecoxib; etoricoxib e prexige.

Os anti-inflamatórios esteroides – AIEs são também denominados glicocorticoides, pois mimetizam os efeitos do hormônio cortisol do córtex adrenal. Eles bloqueiam a liberação do ácido araquidônico por meio da lipocortina, que inibe a enzima fosfolipase A2, a qual transforma fosfolipídeos em ácido araquidônico. Também estabilizam a membrana celular dos mastócitos e dos leucócitos, diminuindo a liberação de histamina, dos fatores quimiotáxicos e dos mediadores inflamatórios.

Os AIEs são mais potentes do que os AINEs e inibem as citocinas, as prostaglandinas, os mediadores de alergias, entre outros. Os principais AIEs são: hidrocortisona, cortisona, corticosterona, betametasona, sexametasona e prednisolona. São indicadas nos casos de alergias em geral, doenças autoimunes, lesões por esforços repetitivos, pós-transplantes e tratamentos odontológicos.



Assimile

Agora você já sabe que existem duas classes de anti-inflamatórios, os AINEs e AIEs, que são receitados pelos médicos para o tratamento de diversos processos inflamatórios, qual a diferença entre eles e o mecanismo de ação de cada um?



Faça você mesmo

Agora, tente resolver essa questão retomando os conteúdos importantes!

Você sabe o que significa hipersensibilidade? Trata-se de uma resposta imune exacerbada que traz prejuízo à saúde, ou seja, ocorrem reações exageradas do sistema imune, gerando lesões teciduais e potencialmente graves. Existem classificações de hipersensibilidade conforme o grau de comprometimento. Vamos, então, compreendê-las.

Hipersensibilidade tipo I, imediata ou anafilática, é mediada pela IgE e suas células primárias são os mastócitos ou basófilos. Ela se manifesta em minutos após exposição ao alérgeno, o qual normalmente entra no organismo por meios

como ingestão, inalação, injeção ou contato através de mucosas ou pele. Esses alérgenos podem ser: poeira, ácaros, constituintes de alimentos, medicamentos, substâncias químicas, pelos de animais, toxinas de insetos entre outros. Podem ocorrer manifestações clínicas cutâneas, respiratórias, oculares, neurológicas, gastrintestinais e circulatórias, e o seu tratamento pode ser através de antialérgicos como anti-histamínicos e corticoides, broncodilatadores e no caso de choque anafilático acrescentar a epinefrina.

Hipersensibilidade tipo II, também conhecida como hipersensibilidade citotóxica, mediada primariamente por anticorpos IgM ou IgG e complemento, e as células são os fagócitos e NK (natural killer). Sua manifestação geralmente ocorre de cinco a oito horas após o contato com o antígeno, pode afetar vários órgãos e é comum nos casos de transfusão de sangue incompatível, anemia hemolítica do recém-nascido, hipersensibilidade a medicamentos, doenças imunes entre outras. O tratamento é feito por anti-inflamatórios e imunossupressores.

Hipersensibilidade tipo III, também conhecida como hipersensibilidade imune complexa, é mediada por complexos antígeno-anticorpo (ag-ac) IgG. Sua manifestação ocorre entre três a dez horas após a exposição ao antígeno e participam primariamente da resposta os neutrófilos e o sistema complemento. Suas manifestações clínicas são eritema, edema, necrose e hemorragias. São exemplos dengue, ebola, febre amarela, sarampo, caxumba, catapora, lupus, nefrites pós-infecciosas, venenos de animais peçonhentos. Seu tratamento é feito por anti-inflamatórios.

Hipersensibilidade tipo IV, também conhecida como celular ou tardia, é mediada por macrófagos e linfócitos T CD8. Manifesta-se de vinte e quatro a vinte e sete horas após a exposição ao antígeno. Os alérgenos se difundem através da pele ou mucosas e ativam os macrófagos e a imunidade celular. São exemplos as doenças autoimunes e as dermatites de contato alérgicas.



Pesquise mais

Para entender mais sobre os tipos de hipersensibilidade, acesse o *link*: <http://www.microbiologybook.org/Portuguese/immuno-port-chapter17.htm> Acesso em: 31 jul. 2015.



Exemplificando

Vamos exemplificar com a situação real de um paciente que procura ajuda médica com queixas de coceiras e de manchas vermelhas pelo corpo, e diz que elas surgiram há uma hora, logo após ter almoçado. Ainda relatou que na refeição tinha peixe e que achava que ele era a causa dos sintomas. Retomando os estudos sobre os tipos de hipersensibilidade, em qual deles esse paciente se enquadra e por quê?

Resposta: esse quadro é de hipersensibilidade do tipo I, pois os sinais surgiram logo após o contato com o alérgeno, que provavelmente invadiu o organismo através da ingestão do peixe.

Aqui, você aprendeu sobre os mecanismos fisiopatológicos dos principais mediadores químicos da inflamação, sobre as duas classes de anti-inflamatórios existentes para o tratamento das doenças inflamatórias e também conheceu os tipos de hipersensibilidades e seus tratamentos. Assuntos que são fundamentais para a construção do aprendizado do processo saúde-doença para os profissionais da saúde.

Sem medo de errar

Após o estudo dos órgãos e tecidos que compõem o sistema, vamos resolver a situação-problema apresentada do paciente no convite ao estudo?

Vamos relembrar!



Atenção!

É importante que você retome no texto os tipos e mecanismos de ação dos anti-inflamatórios.

Vamos voltar à situação hipotética apresentada no convite ao estudo?

O paciente relata ao médico que o motivo da consulta é devido à ocorrência de crises agudas de dor abdominal que irradia para as costas, de diarreia e vômitos associados à perda de peso no último mês sem restrição alimentar. Com a investigação, o médico diz ao paciente que os sintomas são causados pela

pancreatite crônica.

Dentre os recursos de tratamento para a pancreatite crônica, está o medicamentoso. Qual o medicamento que o médico deveria receitar para amenizar os sintomas causados pelo processo inflamatório e por quê?



Lembre-se

Nos processos inflamatórios, acontece aumento de mediadores químicos que acentuam o quadro causando mais danos ao órgão.

Para o alívio dos sintomas do paciente que são causados pela inflamação, devem ser receitados anti-inflamatórios não esteroides, pois eles inibem a síntese de um grupo de mediadores químicos, mais especificamente atuam na inibição da via da cicloxigenase, inibindo, assim, as prostaglandinas, as prostaciclina e os tromboxanos. São eficazes no tratamento dos efeitos indesejáveis da resposta inflamatória, e, desse modo, proporcionam redução do edema, da hiperemia, da febre e da dor, constituindo-se em potentes antipirético e analgésico.

Avançando na prática

Pratique mais!	
Instrução Desafiamos você a praticar o que aprendeu, transferindo seus conhecimentos para novas situações que pode encontrar no ambiente de trabalho. Realize as atividades e depois as compare com a de seus colegas.	
Casuística: processo alérgico	
1. Competência de Fundamentos de Área	Conhecer as reações, os mecanismos de defesa e patológicos do organismo, oriundos dos embates com diversos agentes agressores do meio ambiente, assim como as adaptações celulares frente a diversos estímulos.
2. Objetivos de aprendizagem	Aplicar o estudo dos órgãos e tecidos do sistema imune na descrição de fenômenos e situações próximas da realidade.
3. Conteúdos relacionados	Sistema imune e leucócitos.
4. Descrição da SP	Mulher de 20 anos de idade procurou ajuda médica com queixas de náuseas, edema dos membros e rosto, dor e manchas vermelhas pelo corpo. Durante a anamnese, relatou que tomou um medicamento para dor de que não lembrava o nome, e que depois de passado umas oito horas começou a piorar o quadro. Com base em seu conhecimento adquirido nesta seção sobre os tipos de hipersensibilidade, qual o tipo que se enquadra nos sintomas desta paciente?

(continua)

5. Resolução da SP

Solução do problema: para resolver esta situação-problema, você deve ler, na seção "Não pode faltar", sobre os tipos de hipersensibilidades e associá-los com o quadro clínico da paciente.

**Lembre-se**

Dos tipos de hipersensibilidades e seus mecanismos fisiopatológicos.

**Faça você mesmo**

Agora que você já é capaz de identificar os tipos de hipersensibilidades e seus mecanismos fisiopatológicos, descreva uma situação clínica real que se enquadre em um dos tipos estudados nesta seção.

**Dica**

A seguir, você tem a oportunidade de testar seus conhecimentos dos principais itens desta seção. Retome o conteúdo anterior e reveja o conceito estudado, especialmente aquele que ocasionou maior dificuldade. Faça os exercícios abaixo, e não desanime diante dos possíveis erros e dificuldades, pois assim ficarão mais evidentes quais os conteúdos e competências que você precisa rever.

Faça valer a pena!

1. O que são mediadores químicos?
 - a) Substâncias químicas liberadas na inflamação
 - b) Substâncias químicas liberadas apenas nas infecções.
 - c) Substâncias químicas liberadas na digestão celular.
 - d) Substâncias químicas liberadas na respiração celular.
 - e) Substâncias químicas liberadas apenas nos processos de apoptose celular.

2. Qual a função dos mediadores químicos?

- a) Inibir o processo de inflamação.
- b) Fagocitar as células sanguíneas inativas.
- c) Degradar a plaquetas.
- d) Controlar a apoptose e a necrose tecidual.
- e) Controlar a inflamação e a resposta imune.

3. Quais são as classes de anti-inflamatórios?

- a) Esteroides e não esteroides.
- b) Coagulantes e não coagulantes.
- c) Antipirético e analgésico.
- d) Anti-hemorrágico e analgésico.
- e) Hormonal e enzimático.

4. Quais são as principais citocinas da inflamação?

- a) Fibroblastos e leucócitos.
- b) Proteínas e enzimas.
- c) Interleucinas e TNF.
- d) Basófilos e plaquetas.
- e) Fagócitos e eritrócitos.

5. As cininas plasmáticas levam à formação do potente vasodilatador:

- a) Histamina.
- b) Serotonina.
- c) Leucotrienos.
- d) Bradicinina.
- e) Endoperóxidos.

6. Quais são os tipos de hipersensibilidades?

7. Descreva a hipersensibilidade do tipo celular e quais seus principais mediadores.

Seção 3.4

Imunização: combate aos patógenos

Diálogo aberto

Olá! Seja bem-vindo!

A partir de agora, iniciaremos nossos estudos sobre os tipos de imunização no combate aos patógenos invasores do organismo humano! Veremos, nesta seção, conceitos e conhecimentos sobre os tipos de imunização e os processos envolvidos no reparo tecidual.



Dica

A leitura deste livro irá ampliar sua compreensão sobre o conceito de imunização. Você conhecerá os tipos de imunização e seus mecanismos fisiológicos no combate aos mais diversos patógenos que tentam invadir o organismo e também aprenderá as fases e mecanismos de cicatrização no processo de reparo tecidual. Para dar início ao estudo, é necessário o conhecimento de biologia, histologia, anatomia, fisiologia e patologia, pois a compreensão dos processos de homeostasia e de desenvolvimento de doença envolve o conhecimento dessas áreas das ciências morfológicas.

Vamos voltar à situação hipotética apresentada no convite ao estudo?

O paciente foi diagnosticado com câncer de pâncreas e já realiza tratamento para hepatite C. Na consulta, sua esposa, muito preocupada com o estado debilitante e precário da saúde dele, comenta com o médico que seus três netos que ficam com eles durante a semana estão com catapora e pergunta se havia algum risco de comprometer mais ainda o estado do paciente, mesmo que ele já tenha tido catapora quando era criança. E ainda questionou a possibilidade e a

importância de tomar a vacina da gripe, já que o tempo tem ficado muito seco e frio, evitando contrair gripe nessa condição da doença.

Qual o risco desse paciente contrair o vírus da catapora e qual a importância de tomar as vacinas contra a gripe?



Refleta

O que você precisa compreender para ser capaz de resolver a situação-problema?

Você deve ler e compreender os tipos de imunização e os mecanismos das vacinas.

Não pode faltar!

Você sabe o que é imunização e qual a sua importância para o organismo?

A imunização é o processo em que o organismo adquire a capacidade de se defender contra doenças infecciosas e tornar-se imune. Assim, quando a pessoa imunizada fica exposta à doença, seu sistema imunológico poderá reagir rapidamente e com eficácia, prevenindo a infecção.

A imunização pode ser natural, artificial, ativa e passiva. A natural é desenvolvida a partir de infecções clínicas ou transmitida via transplacentária ou pelo aleitamento materno. A artificial é decorrente da administração de vacinas e soros hiperimunes. A imunização ativa se adquire a partir do contato com o antígeno e desenvolve a memória imunológica, e a imunização passiva ocorre quando o organismo recebe os anticorpos prontos, não há contato com o antígeno e não desenvolve memória imunológica.

Vamos agora aprofundar um pouco mais seus estudos sobre os tipos de imunização ativa e passiva!

A imunização ativa ocorre quando o sistema imune de uma pessoa entra em contato com o antígeno e responde por meio da ativação da imunidade humoral, produzindo anticorpos, e da imunidade celular, produzindo células imunes linfócitos (T CD8). Por fim, desenvolve-se a memória imunológica contra aquele antígeno específico. Este tipo de imunização pode permanecer por toda a vida ou durar por muitos anos. É adquirida por doenças infecciosas ou por meio da vacinação.

Através do exame de sangue, é possível dosar a concentração de anticorpos

IgG contra determinado antígeno. Esse exame é útil para saber se o organismo produziu uma resposta imune para elevar o título de anticorpos contra o antígeno em quantidade suficiente para a prevenção, situação essa denominada soro conversão.

Vamos compreender alguns termos que são comumente utilizados nos estudos da imunização, por exemplo:

- soro prevalência é o número de indivíduos que têm positividade para anticorpos contra um patógeno, em uma determinada população, em um tempo específico (%);
- soronegativos são indivíduos sem anticorpos contra determinado antígeno;
- soropositivos são indivíduos com anticorpos contra determinado antígeno, o que significa que essas pessoas já tiveram soro conversão.

Vamos exemplificar, então, a soro conversão para hepatite B! São três doses de vacinação: primeira dose, segunda dose após um mês da primeira e terceira dose após cinco meses da segunda. Após a última dose, o título de anticorpo anti-HBs deve ser maior ou igual a 10 UI/L.

A imunização passiva é transferida e temporária, e o organismo recebe anticorpos prontos através de soros hiperimunes, via transplacentária ou pelo aleitamento materno. O sistema imune não é estimulado, não entra em contato com o antígeno e não desenvolve memória imunológica, por isso a pessoa só estará imunizada enquanto houver aqueles anticorpos recebidos presentes no sangue. Esse tipo de imunização produz resposta rápida, eficiente, porém temporária, permanecendo por algumas semanas.

A imunização passiva natural adquirida que ocorre de mãe para filho ocorre a partir do oitavo mês de gestação. Quando a mãe recebe a vacina DT (difteria e tétano), os anticorpos são transferidos via transplacentária, evitando o tétano umbilical neonatal. Já a imunidade passiva natural adquirida pelo aleitamento materno ocorre até o sexto mês de vida da criança através da amamentação.

Figuras 3.13, 3.14 e 3.15 | Imunização passiva natural adquirida



Fonte: Istock (2015).

Os soros hiperimunes ou imunoglobulinas fazem parte da imunização passiva artificial em que soros são aplicados por meio da vacinação. São exemplos de soros: antitetânico, antiofídico, antibotulínico, antirrábico, anti-hepatite B, antidiftérico, entre outros.

A vacinação possibilita a imunidade artificial e ativa e tem por princípio modificar o micro-organismo ou toxina para que se tornem inócuos sem perder a antigenicidade.



Vocabulário

Inócuos: não causam doenças.

Antigenicidade: capacidade de estimular a resposta imune adquirida.

Vamos agora compreender os tipos de vacinas existentes. Existe a vacina criada por micro-organismos atenuados, que é desenvolvida a partir da suspensão de bactérias ou vírus vivos, porém enfraquecidos. Os micro-organismos se replicam e podem causar reações brandas a moderadas quando aplicada a vacina. Estimulam mais o sistema imune humoral e celular e geralmente a dose é única e sua administração pode ser oral. Essas vacinas devem ser mantidas em bom estado de conservação em temperatura entre dois a oito graus Celsius positivos.

São exemplos de vacinas por micro-organismos atenuados: sabin, sarampo, rubéola, caxumba, varicela, febre amarela e BCG. Não devem ser administradas em pessoas gestantes, imunossuprimidas, com HIV positivo e doenças autoimunes.



Refleta

Lembra-se daquela marquinha que você tem no seu braço direito? Então, é o sinal da vacina BCG que todos os recém-nascidos devem tomar para prevenir a tuberculose.

Também existe a vacina originada de micro-organismos inativados ou frações, sendo desenvolvida através da suspensão de bactérias ou vírus mortos avirulentos ou toxinas modificadas pelo calor. Não ocorre a replicação do micro-organismo, por isso a ausência de efeitos colaterais ou reações de baixa intensidade. O sistema imune, nesse caso, é menos estimulado e ocorre a ativação maior do sistema imune humoral. São necessárias múltiplas doses e doses de reforço. Geralmente, são administradas com adjuvantes. Exemplos: hepatite A (HAVRIX) e B (VAHB), difteria (toxinas), coqueluche e tétano (DTP), raiva, gripes, HPV, meningite bacteriana, pneumonia, Salk/VIP.

Figuras 3.16, 3.17 e 3.18 | Vacinas



Fonte: Istock (2015).



Assimile

Agora que você já sabe quais os tipos de imunização que existem, reflita sobre as vacinas que você já tomou em toda sua vida e compreenda por que elas são importantes.



Faça você mesmo

Agora, tente resolver essa questão retomando os conteúdos importantes!



Pesquise mais

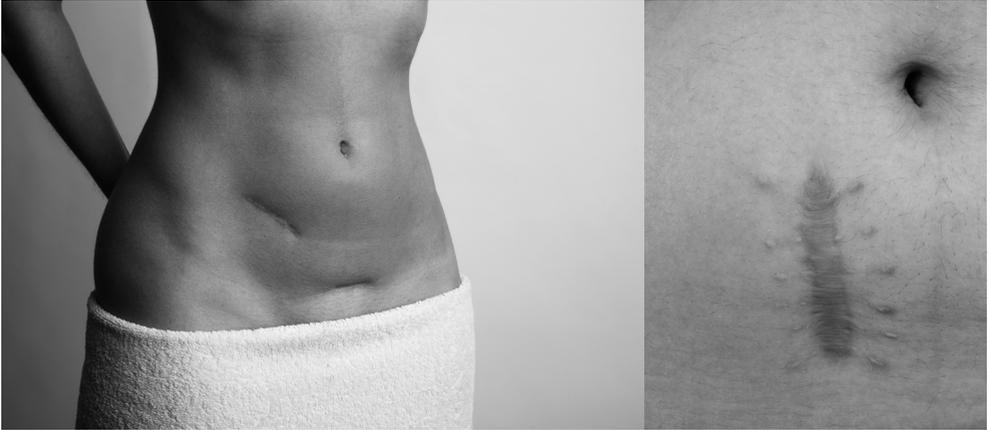
Para entender mais sobre a imunização, acesse o *link*: <<http://www.trt7.jus.br/das/htm/docs/imunizacoes.pdf>> Acesso em: 6 jul. 2015.

Vamos agora estudar os processos de regeneração, cicatrização e reparo dos tecidos do nosso organismo! Você sabe como acontece e quais são os mecanismos fisiológicos que o seu corpo utiliza para cicatrizar um ferimento ou lesão qualquer?

Então, vamos compreender esses processos!

O processo de regeneração acontece quando o tecido danificado é substituído pelo mesmo tecido de origem; dessa forma, ocorrem a restituição e a integridade estrutural e funcional do órgão. Já na cicatrização ocorre a substituição permanente do tecido danificado por tecido conjuntivo fibroso constituído de fibras colágenas depositadas pelos fibroblastos. A estrutura original não é restituída e implicará na perda de função do órgão ou tecido lesionado.

Figuras 3.19 e 3.20 | Cicatriz permanente



Fonte: Istock (2015).

Durante o processo de cicatrização, ocorrem etapas. São elas: inflamatória; fibroblástica e remodelamento. Vamos estudar e conhecer cada uma delas?

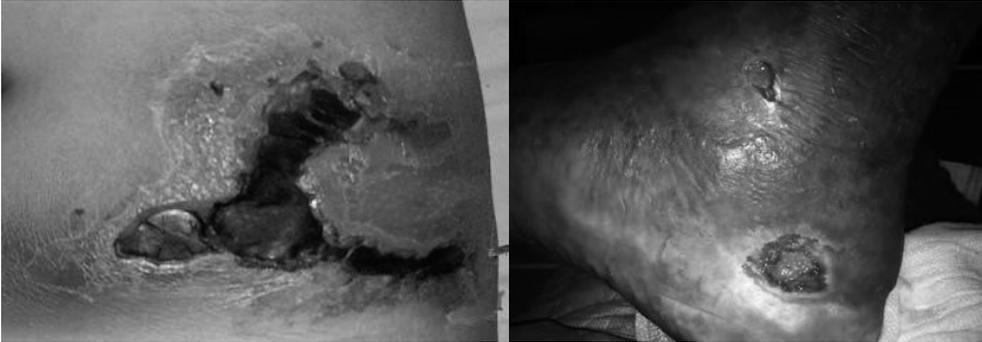
A fase inflamatória da cicatrização tem início imediato após a ocorrência da lesão e nela ocorrem fenômenos vasculares, coagulação do sangue, migração celular e liberação de fatores de crescimento. A inflamação promove a chegada de macrófagos e libera os fatores de crescimento para fibroblastos e vasos sanguíneos. A cicatrização só ocorre em locais com boa circulação sanguínea. Dessa forma, as feridas crônicas se desenvolvem devido a problemas circulatórios, ou seja, onde há a dificuldade de chegada de todos os fatores de cicatrização que são trazidos pelo sangue. Nessas feridas crônicas, é comum a presença de tecido desvitalizado e necrótico aderido ao leito da lesão, e a cicatrização não ocorre em grande parte da ferida, ficando, assim, exposta (aberta).

Figuras 3.21 e 3.22 | Feridas crônicas



Fonte: Istock (2015).

Figuras 3.23 e 3.24 | Feridas crônicas



Fonte: <http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752009000200009>. Acesso em: 5 ago. 2015.
 Fonte: <<http://associacaoamigosdagrandeidade.com/revista/volume2-edicao1-janeiro2013/feridas-infectadas/>>. Acesso em: 5 ago. 2015.

A fase fibroblástica é caracterizada pela formação de tecido de granulação. Os fatores de crescimento induzem a proliferação de fibroblastos e síntese de matriz conjuntiva e angiogênese, formando, assim, o tecido de granulação, onde são depositadas as fibras de colágenos, formando a cicatriz provisória. Nessa fase, o tecido é altamente vascularizado, de aspecto granular róseo-avermelhado, macio, úmido, frágil e de fácil sangramento.

Figuras 3.25, 3.26 e 3.27 | Tecido de granulação



Fonte: Istock (2015) e <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=5331>. Acesso em: 5 ago. 2015.

No final da etapa da fase fibroblástica, o tecido de granulação se degenera, a fibrose vai se formando e a cicatriz vai clareando.

Figuras 3.28 e 3.29 | Cicatriz com fibras colágenas



Fonte: Istock (2015)

E, por fim, há a etapa ou fase de remodelamento na qual ocorre a substituição lenta e gradativa das fibras colágenas desorientadas por fibras orientadas paralelamente e a cicatriz se torna definitiva, com aparência branca, maleável e resistente.

Figuras 3.30 | Cicatriz fase remodelagem



Fonte: Istock (2015)

Você sabe como se forma a quelóide? Ela se forma devido a um defeito genético que controla a cicatrização. Esse defeito causa a deposição de fibrose excessiva no local da lesão e a cicatriz se torna deformada e tumeriforme (elevada acima do plano normal da pele).

Figuras 3.31 | Queloides



Fonte: Istock (2015)

Existem os fatores que retardam a cicatrização. São eles: idade muito avançada ou neonatos; má nutrição; imunossupressão; alteração circulatória; tabagismo; movimentação no local da ferida; infecção da ferida e uso de medicamentos como glicocorticoides e quimioterápicos.



Exemplificando

Vamos exemplificar com a situação real de uma paciente que procura ajuda médica para tratar uma ferida no pé. Ela diz ao médico que tropeçou numa pedra e a ferida não cicatriza. Ainda relata que é diabética. Retomando os estudos sobre reparo tecidual, qual a alteração que está dificultando a cicatrização da ferida dessa paciente?

Resposta: por ser diabética, a paciente apresenta alteração vascular e por isso acontece diminuição de vascularização para a ferida, retardando o processo de cicatrização.

Aqui, você aprendeu os tipos de imunização e os processos e mecanismos fisiológicos do reparo tecidual. Assuntos que são fundamentais para a construção do aprendizado do processo saúde-doença para os profissionais da saúde.

Sem medo de errar

Após o estudo dos tipos de imunização, vamos resolver a situação-problema apresentada do paciente no convite ao estudo?

Vamos lembrar!



Atenção!

É importante que você retome no texto os tipos de imunização e os mecanismos e importância da vacinação.

O paciente foi diagnosticado com câncer de pâncreas e já realiza tratamento para hepatite C. Na consulta, sua esposa, muito preocupada com o estado debilitante e precário da saúde dele, comenta com o médico que seus três netos que ficam com eles durante a semana estão com catapora e pergunta se havia algum risco de comprometer mais ainda o estado do paciente mesmo que ele já tenha tido catapora quando era criança. E ainda questionou a possibilidade e a importância de ele tomar a vacina da gripe, já que o tempo tem ficado muito seco e frio, evitando contrair gripe nessa condição da doença.

Qual o risco de esse paciente contrair o vírus da catapora e qual a importância de tomar as vacinas contra a gripe?



Lembre-se

A vacinação possibilita a imunidade artificial e ativa, tendo por princípio modificar o micro-organismo ou toxina para que se tornem inócuos, sem perder a antigenicidade.

Esse paciente não corre o risco de contrair a catapora, pois já possui a imunidade adquirida, uma vez que já contraiu a doença na infância e, por isso, possui anticorpos com memória específica para esse antígeno. Quanto às vacinas contra alguns tipos de vírus da gripe, é importante que o paciente as tome, pois seu quadro clínico traz prejuízo à função imunológica e, sendo assim, deve reforçar com as vacinas essas respostas contra os micro-organismos da gripe.

Avançando na prática

Pratique mais!

Instrução

Desafiamos você a praticar o que aprendeu, transferindo seus conhecimentos para novas situações que pode encontrar no ambiente de trabalho. Realize as atividades e depois as compare com a de seus colegas.

Casuística: Processo de cicatrização

1. Competência de Fundamentos de Área	Conhecer as reações, os mecanismos de defesa e patológicos do organismo, oriundos dos embates com diversos agentes agressores do meio ambiente, assim como as adaptações celulares frente a diversos estímulos.
2. Objetivos de aprendizagem	Aplicar o estudo de reparo tecidual na descrição de fenômenos e situações próximas da realidade.
3. Conteúdos relacionados	Reparo tecidual.
4. Descrição da SP	Mulher de 35 anos de idade procura unidade de saúde próxima à sua casa para dar continuidade ao tratamento de uma ferida na perna provocada por um acidente de moto. Ela se encontra realizando curativo. Já faz duas semanas que está tratando e na avaliação da ferida pôde-se observar aspecto granular róseo-avermelhado, macio, úmido, frágil e de fácil sangramento. Com base em seu conhecimento adquirido nesta seção sobre reparo tecidual e as etapas da cicatrização, qual a fase de cicatrização encontra-se a ferida desta paciente?
5. Resolução da SP	Solução do problema: Para resolver esta situação-problema, você deve ler na seção "Não pode faltar", sobre as etapas da cicatrização e associá-las com o quadro clínico da paciente.



Lembre-se

Das etapas da cicatrização e seus mecanismos fisiopatológicos utilizados para o reparo tecidual.



Faça você mesmo

Agora que você já é capaz de identificar as etapas da cicatrização das lesões teciduais, descreva uma situação clínica real que se enquadre em uma das fases de cicatrização estudadas nesta seção.

**Dica**

A seguir, você tem a oportunidade de testar seus conhecimentos dos principais itens desta seção. Retome o conteúdo anterior e reveja o conceito estudado, especialmente aquele que ocasionou maior dificuldade. Faça os exercícios abaixo, e não desanime diante dos possíveis erros e dificuldades, pois assim ficarão mais evidente quais os conteúdos e competências que você precisa rever.

Faça valer a pena!

- 1.** Quais os dois tipos principais de imunização existentes?
 - a) Adquirida e artificial.
 - b) Passiva e ativa.
 - c) Natural e passiva.
 - d) Ativa e celular.
 - e) Humoral e artificial.

- 2.** Como se desenvolve a imunização ativa?
 - a) Quando o organismo recebe os anticorpos prontos e não há contato com o antígeno.
 - b) Sem o contato com o antígeno.
 - c) Após contato com antígeno, sem desenvolver memória imunológica.
 - d) Por meio da ativação da imunidade celular.
 - e) A partir do contato com o antígeno e desenvolve memória imunológica.

- 3.** Como se desenvolve a imunização passiva?
 - a) Quando o organismo recebe os anticorpos prontos e não há contato com o antígeno.
 - b) Somente com o contato com o antígeno.

- c) Após contato com antígeno, sem desenvolver memória imunológica.
- d) Por meio da ativação da imunidade celular.
- e) A partir do contato com o antígeno e desenvolve memória imunológica.

4. O que significa indivíduos soronegativos?

- a) São indivíduos com anticorpos contra determinado antígeno.
- b) São indivíduos com doenças autoimunes.
- c) São indivíduos sem anticorpos contra determinado antígeno.
- d) São indivíduos com anemias.
- e) São indivíduos com vacinação em dia.

5. Quais as etapas da cicatrização?

- a) Hemorrágica, necrótica e inflamatória.
- b) Fibrótica, purulenta e necrótica.
- c) Infecciosa, inflamatória e hemorrágica.
- d) Inflamatória; fibroblástica e remodelamento.
- e) Fibroblástica, hemorrágica e apoptótica.

6. Quais são os fatores que podem interferir e retardar o processo de cicatrização de uma ferida?

7. Qual a causa da formação da queiloide?

Referências

- ABUL, K. ABBAS. **Imunologia celular e molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.
- DELVES, Peter J. et al. **Fundamentos de imunologia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- KINDT, Thomas J.; GOLDSBY, Richard A.; OSBORNE, Barbara A. **Imunologia de Kuby**. 6. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.
- KUMAR, Vinay et al. **Robbins & Cotran – patologia: bases patológicas das doenças**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.
- TRAVERS, Paul; WALPORT, Mark; JANEWAY JR., Charles A. **Imunobiologia de Janeway**. 7. ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

ENIGMAS DO CÂNCER

Convite ao estudo

Por que estudar os “enigmas” do câncer?

O estudo dos “enigmas” do câncer, ou seja, do desenvolvimento das neoplasias malignas no corpo humano, dos mecanismos fisiopatológicos e de suas características clínico-patológicas, permite a você, aluno, compreender os diversos tipos de câncer que acometem grande parte da população mundial. É uma das principais causas de morte do país e vem crescendo cada vez mais em razão principalmente do aumento da expectativa de vida dos brasileiros. Dessa forma, você será capaz de compreender os conceitos de neoplasias, sua classificação e suas características de crescimento e comportamento biológico, além do processo de metástase.

Este estudo também lhe proporciona o aprendizado das nomenclaturas de tumores, a epidemiologia atual do câncer, seu prognóstico, sua graduação e seu estadiamento. Você será capaz de compreender quais são os carcinógenos químicos, físicos e biológicos, e os mecanismos imunológicos que o organismo utiliza no combate ao câncer. Também serão abordados os principais métodos de diagnósticos e de tratamento do câncer. E, por fim, mediante este estudo, você será capaz de aplicar na prática tais conhecimentos e, acima de tudo, entender como um profissional da saúde saberá atuar na prevenção e no controle do câncer no país.

Competência de fundamentos de área:

Conhecer as reações e os mecanismos de defesa e patológicos do organismo, oriundos dos embates com diversos agentes agressores do meio ambiente, assim como as adaptações celulares frente a diversos estímulos.

Objetivos de aprendizagem:

- Promover o conhecimento dos principais conceitos sobre as neoplasias.
- Compreender os aspectos macroscópicos e microscópicos das neoplasias benignas e malignas.
- Compreender as características de crescimento, de metástase e suas principais vias de disseminação.
- Conhecer as nomenclaturas dos tumores.
- Conhecer os aspectos epidemiológicos do câncer.
- Compreender o prognóstico baseado na graduação e no estadiamento dos tumores.
- Compreender os carcinógenos químicos, físicos e biológicos.
- Compreender a carcinogênese e as bases moleculares do câncer.
- Conhecer e compreender os métodos de diagnóstico e de tratamento das neoplasias.
- Aplicar o conhecimento adquirido no estudo em situações próximas da realidade profissional.

Para auxiliar no desenvolvimento da competência mencionada e atender aos objetivos específicos do tema em questão – neoplasias benignas e malignas –, a seguir será apresentada uma situação hipotética que visa aproximar os conteúdos teóricos com a prática. Vamos lá!

C.L.M., 42 anos, mulher, casada, procura seu ginecologista em razão da presença de um nódulo no seio. Na consulta, relata que há mais ou menos um ano notou a presença de um nódulo na mama esquerda, inicialmente semelhante a outros que já tivera em ambas as mamas. Como já se submetia a tratamento médico para doença fibrocística da mama, não se importou com o achado. Com o tempo percebeu que o nódulo crescia progressivamente, embora não apresentasse secreção nem dor. Sobre antecedentes familiares, relatou não só que sua mãe faleceu em virtude de um câncer de mama aos 49 anos, mas também que tem uma tia em tratamento também do mesmo tipo de câncer, além de ter um filho e dois irmãos saudáveis.

Quanto aos hábitos de vida, relatou que é tabagista (fuma 20 cigarros por dia), consome bebida alcoólica moderadamente e tem boas condições alimentares e de higiene. No exame físico apresentou-se bem em geral. Após exame clínico, o médico suspeitou de tumor maligno da mama esquerda, pois o nódulo apresentava características diferentes da doença fibrocística, a qual, por sua vez, representa risco maior de desenvolvimento de câncer de mama. Por esse motivo, solicitou exames específicos para diagnóstico definitivo; primeiramente a ultrassonografia e em seguida a punção aspirativa com agulha fina. O resultado do exame de ultrassonografia foi: nódulo fixo de seis centímetros e linfonodo axilar homólogo ao da mama com características metastáticas, sendo, no entanto, móvel. O resultado do exame citopatológico obtido por meio de punção aspirativa por agulha fina do nódulo da mama mostrou células epiteliais agrupadas irregularmente e dispersas, com características polimorfas, citoplasma vacuolizado, núcleos com espessamento da membrana e cromatina grumosa, com formação frequente de macronúcleolo, fundo do esfregaço contendo restos celulares e hemácias lisadas. Essas características citopatológicas levaram ao resultado positivo para malignidade e compatibilidade com carcinoma ductal. A paciente, então, inicia tratamento oncológico para câncer de mama.

Após ler o caso clínico anterior, você consegue associá-lo aos mecanismos fisiopatológicos e às respostas imunes que podem estar ativas?

Seção 4.1

Neoplasias: compreendendo o câncer

Diálogo aberto

Olá! Seja, bem-vindo!

A partir de agora você iniciará seus estudos sobre as neoplasias e seus principais mecanismos fisiopatológicos no desenvolvimento do câncer! Nas unidades 1, 2 e 3 você aprendeu os mecanismos fisiopatológicos das lesões celulares e os mecanismos fisiológicos do sistema imune no combate às doenças.

Nesta primeira seção da Unidade 4, você conhecerá os mecanismos fisiopatológicos do câncer, seus principais conceitos e as características de crescimento e comportamento biológico das neoplasias benignas, malignas e metástases.



Dica

A leitura desta seção do livro didático vai ampliar sua compreensão sobre o conceito de neoplasia. Nela você conhecerá os conceitos e mecanismos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento do câncer. Para dar início ao estudo do assunto, é necessário ter conhecimento em biologia, histologia, anatomia, fisiologia e patologia, pois a compreensão dos processos de homeostasia e de desenvolvimento de doença envolve o conhecimento dessas áreas das ciências morfológicas.

Vamos voltar à situação hipotética apresentada no Convite ao Estudo!

O médico da paciente C.L.M. diagnosticada com carcinoma de mama solicitou exames específicos para diagnóstico definitivo, primeiramente a ultrassonografia e em seguida a punção aspirativa com agulha fina. O resultado da ultrassonografia mostrou nódulo fixo de seis centímetros e linfonodo axilar homólogo ao da mama com características metastáticas, porém móvel.

Qual é a relação do linfonodo axilar com o carcinoma de mama?



Refleta

O que é preciso conhecer para ser capaz de resolver a situação-problema?

Você deve ler e compreender os mecanismos fisiopatológicos do desenvolvimento e da metástase do câncer.

Não pode faltar

Você sabe como se desenvolve o câncer e quais são seus mecanismos fisiopatológicos?

O câncer é a denominação que Hipócrates, o considerado pai da medicina que viveu entre 460 e 377 antes de Cristo, deu para os processos de neoplasias malignas. Trata-se de um termo que vem do grego *karkínos*, que significa caranguejo. Essa associação é feita pelo fato de as células cancerígenas serem capazes de atacar e infiltrar nas células saudáveis como as garras de um caranguejo.

O câncer é o nome dado a um grupo de doenças que tem em comum o crescimento desordenado de células que se tornaram anormais, decorrente de alterações nos genes que controlam o seu crescimento e que tendem a invadir tecidos e órgãos vizinhos.

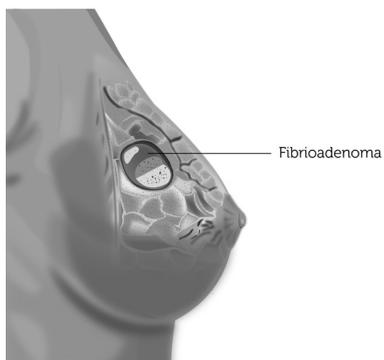
Da junção de neo- (novo) e -plasia (formação) vem a terminologia "neoplasia", que corresponde a um crescimento anormal de células, excessivo, progressivo e ilimitado, que ultrapassa aquele dos tecidos normais. É irreversível e persiste de maneira excessiva mesmo após o término do estímulo que induziu a alteração. A maioria das células normais cresce, multiplica-se e morre de maneira ordenada.

A proliferação celular pode ser controlada, processo em que há um aumento localizado e limitado em células de tecidos normais causado por estímulos fisiológicos ou patológicos. O processo é reversível; quando cessam os estímulos, o tecido volta ao normal, são exemplos: a hiperplasia, a metaplasia e a displasia.

Quando a proliferação celular não é controlada, forma-se uma massa anormal que persiste no crescimento mesmo após os estímulos patológicos terem cessado. Trata-se das neoplasias, também denominadas tumores. Nesse sentido, os tumores são as massas anormais formadas a partir da proliferação neoplásica.

As neoplasias podem ser benignas ou malignas. As benignas têm o crescimento organizado, lento, apresentam limites nítidos, são, em geral, capsuladas e não invadem tecidos vizinhos, porém podem comprimi-los. A ressecção cirúrgica é facilitada, para a qual não há necessidade de margens de segurança. São exemplos: o lipoma, o mioma e o adenoma.

Figura 4.1 | Fibroadenoma de mama



Fonte: <<http://www.conhecersaude.com/adultos/3277-fibroadenoma.html>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.2 | Adenoma de parótida



Fonte: <<https://en.wikipedia.org/wiki/Listu-guruin>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.3 | Mioma



Fonte: <https://en.wikipedia.org/wiki/Uterine_myomectomy>. Acesso em: 12 jul. 2015.

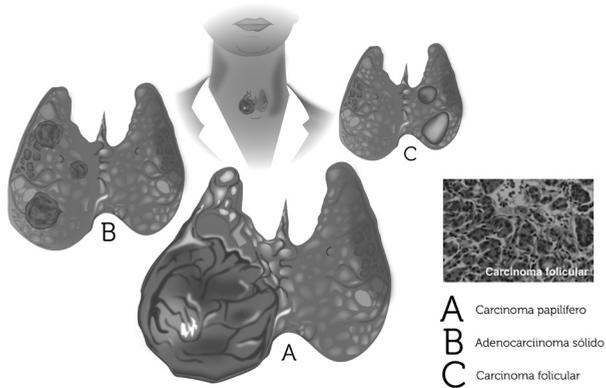


Refleta

Quando a proliferação celular é controlada, ela pode originar a hiperplasia, a metaplasia ou a displasia. No caso da proliferação celular sem controle, ocorre a formação do tumor maligno.

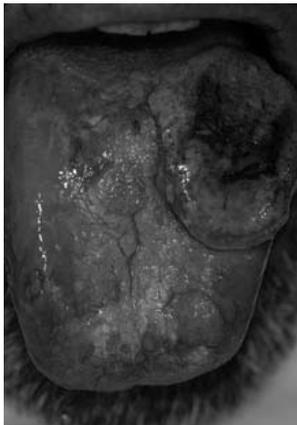
As neoplasias malignas apresentam crescimento desordenado, rápido, disforme, não capsulado, com infiltração progressiva dos tecidos adjacentes e têm ressecção cirúrgica que exige margem de segurança, além de provocarem metástase, podendo levar à morte. São exemplos: carcinoma de tireoide, carcinoma de boca, carcinoma broncogênico, carcinoma de mama, entre outros.

Figura 4.4 | Câncer de tireoide



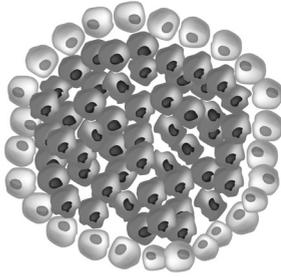
Fonte: <<http://www.conhecersaude.com/adultos/3277-fibroadenoma.html>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.5 | Câncer de boca

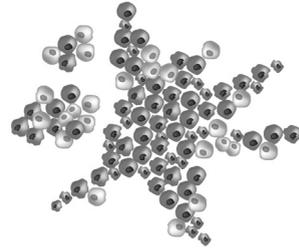


Fonte: <https://en.wikipedia.org/wiki/Mouth_ulcer>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.6 | Diferenças entre tipos de neoplasias



Tumor benigno



Tumor maligno

Fonte: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Quadro 4.1 | Principais diferenças entre os tumores malignos e benignos

Tumor benigno	Tumor maligno
Formado por células bem-diferenciadas (semelhantes às do tecido normal)	Formado por células anaplásticas (diferentes das tecido normal); atípico; falta diferenciação
Crescimento progressivo; pode regredir; mitoses reais e raras	Crescimento rápido; mitoses anormais e numerosas
Massa bem delimitada, expansiva; não invade nem infiltra tecidos adjacentes	Massa pouco delimitada, localmente invasivo; infiltra tecidos adjacentes
Não ocorre metástase	Metástase frequentemente presente

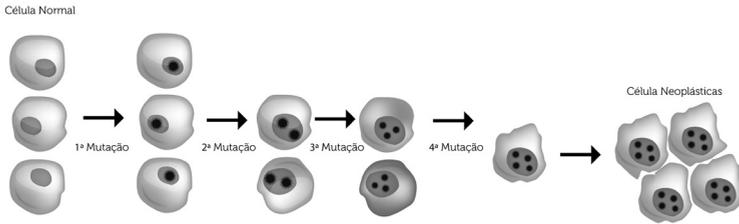
Fonte: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf>. Acesso em: 12 jul. 2015.

O câncer pode ser classificado em invasivo ou *in situ*. Quando se encontra no estágio *in situ*, as células cancerígenas se limitam apenas ao tecido de sua origem e não se disseminam para outras partes do órgão. Nesse estágio, se tratado, a sua cura é mais fácil de ocorrer.

No câncer invasivo, as células cancerígenas invadem todo o órgão e podem alcançar a corrente sanguínea ou a linfática e se disseminar para outras partes do corpo, formando um novo foco de câncer denominado de metástase.

A formação do câncer ocorre por meio de uma célula normal que sofre uma mutação genética e passa a responder erroneamente ao seu metabolismo. A célula se torna maligna quando os genes mutados são os proto-oncogenes que estão inativos nas células normais. Quando esses genes são ativados, a célula torna-se cancerígena. Esse processo é denominado de oncogênese ou carcinogênese.

Figura 4.7 | Mutação e câncer



Fonte: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf>. Acesso em: 12 jul. 2015.

A carcinogênese geralmente é lenta, razão pela qual é possível que uma célula cancerígena leve vários anos para se proliferar e dar origem a um tumor. É estimulada pelos agentes carcinógenos que são responsáveis pelo: início, promoção, progressão e inibição do câncer. Devem-se levar em consideração três estágios da carcinogênese: o estágio de iniciação, em que o gene sofre alteração; o estágio de promoção, em que os agentes oncopromotores agem na célula alterada; e o estágio de progressão, em que ocorre a multiplicação descontrolada e irreversível da célula cancerígena.



Assimile

Lembra-se de que o processo do desenvolvimento do câncer é denominado carcinogênese, que apresenta três estágios?



Faça você mesmo

Retome os conteúdos importantes e tente responder quais são as diferenças entre esses estágios!

Figura 4.8 | Mutação e câncer



Fonte: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/abc_do_cancer.pdf>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Vamos agora compreender como acontece o processo de metástase.

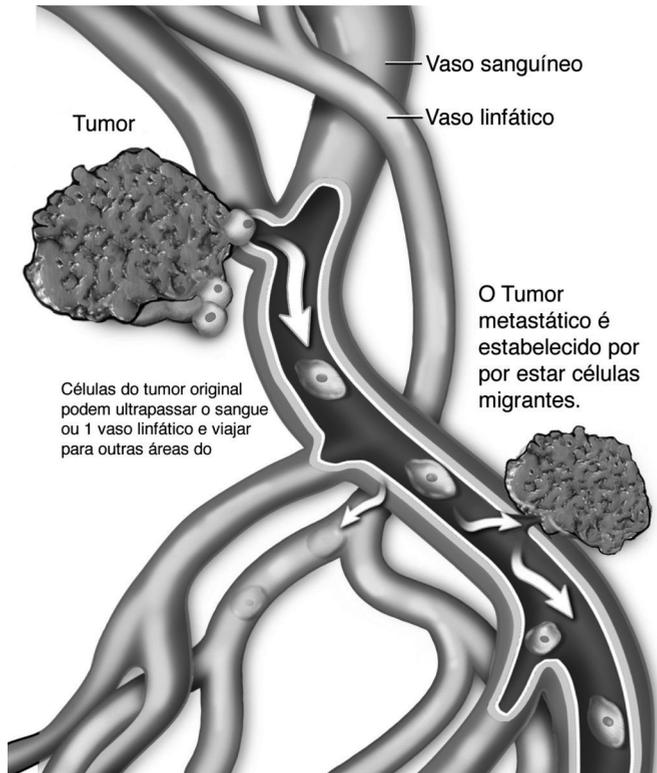
A metástase é a disseminação das células neoplásicas malignas a distância para outros órgãos, sem continuidade com o tumor primário. Ocorre com o surgimento de subclones metastáticos. Uma das vias de disseminação são as hematogênicas, em que as células neoplásicas alcançam a corrente sanguínea e podem chegar a qualquer outro órgão do organismo. Outra via, a mais comum para os carcinomas, é a linfática, que segue as vias naturais de drenagem linfática. São exemplos: carcinoma de mama, que atinge os linfonodos axilares; carcinoma de boca, que atinge os linfonodos cervicais; e carcinoma de pulmão; que atinge os linfonodos mediastinais.



Vocabulário

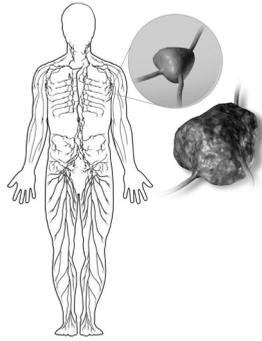
Hematogênico: que provém do sangue.

Figura 4.9 | Metástase



Fonte: <<http://ebsco.smartimagebase.com/met%C3%A1stase-de-c%C3%A2ncer-processo-met%C3%A1stico/view-item?itemID=27684>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.10 | Sistema linfático



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Linfoma_n%C3%A3o_Hodgkin>. Acesso em: 12 jul. 2015.

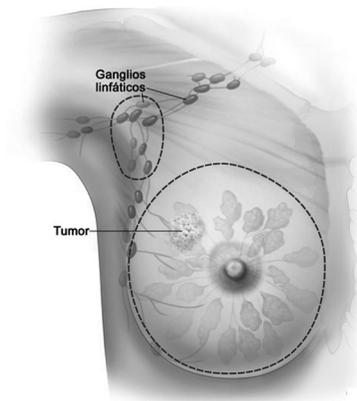
Geralmente, quando se realiza a remoção do tumor maligno, também é necessária a remoção da cadeia de linfonodos regionais; por exemplo, no câncer de mama, quando se realiza a mastectomia, é realizado o esvaziamento axilar.

Figura 4.11 | Metástases pela via linfática linfonodo cervical



Fonte: <http://doktorland.ru/uvlichennye_limfaticeskie_uzly.html>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.12 | Mastectomia



Fonte: <[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Total_\(simple\)_mastectomy_-_spanish.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Total_(simple)_mastectomy_-_spanish.jpg)>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.13 | Tumor de mama removido



Fonte: <https://en.wikipedia.org/wiki/Invasive_carcinoma_of_no_special_type>. Acesso em: 12 jul. 2015.

A remoção da cadeia linfática de uma determinada região pode causar algumas consequências em razão da formação de fibrose no local da remoção, prejudicando a drenagem linfática da região. Como exemplo, pode-se citar o edema do braço, que ocorre quando se retiram os linfonodos axilares junto com a mastectomia. A fisioterapia postural, a drenagem linfática manual, os exercícios com o membro superior e a hidroginástica auxiliam na redução do edema e na melhora da amplitude de movimento do membro afetado.

Figura 4.14 | Linfedema



Fonte: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/Edema>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.15 | Drenagem linfática



Fonte: <<http://www.drenaggiolinfatico.info/html/cnt/it/protoc.asp>>. Acesso em: 12 jul. 2015.



Pesquise mais

Para entender mais sobre o processo de metástase, leia o conteúdo disponível no *link* <<http://www.direxlim.fm.usp.br/download/mimc.pdf>>. Acesso em: 11 jul. 2015.



Exemplificando

Lembra-se de que a metástase é o processo em que as células cancerígenas invadem outros tecidos longe do foco de origem? Quais são as vias que permitem que isso ocorra?

Resposta: As vias de disseminação são as hematogênicas, em que as células neoplásicas alcançam a corrente sanguínea e podem chegar a qualquer outro órgão do organismo, e a linfática, que segue as vias naturais de drenagem linfática.

Nesta seção você aprendeu os mecanismos fisiopatológicos da formação do câncer e das vias da metástase. Este estudo é fundamental para a construção do aprendizado do processo saúde-doença para os profissionais da saúde.

SEM MEDO DE ERRAR

Após o estudo da formação das neoplasias malignas e seus mecanismos fisiopatológicos, vamos resolver a situação-problema da paciente apresentada no Diálogo aberto?



Atenção!

É importante que você retome no texto o mecanismo fisiopatológico do desenvolvimento do câncer e da metástase para resolver esta situação problema.

O médico da paciente C.L.M., diagnosticada com carcinoma de mama, solicitou exames específicos para diagnóstico definitivo: primeiramente a ultrassonografia e em seguida a punção aspirativa com agulha fina. O resultado da ultrassonografia mostrou nódulo fixo de seis centímetros e linfonodo axilar homólogo ao da mama com características metastáticas, porém móvel.

Qual é a relação do linfonodo axilar com o carcinoma de mama?



Lembre-se

Quando a agressão ao tecido causada pelo antígeno permanece após um período de três a cinco dias, o organismo muda o tipo da resposta imune para inativar e destruir o antígeno.

O carcinoma de mama pode dar origem ao processo de metástase em que algumas células cancerígenas se desprendem do foco primário de origem na mama e, através dos vasos linfáticos, chegam até os linfonodos axilares, desenvolvendo, assim, um novo foco do câncer.

Pratique mais!	
Instrução Desafiemos você a praticar o que aprendeu transferindo seus conhecimentos para novas situações que pode encontrar no ambiente de trabalho. Realize as atividades e depois compare-as com a de seus colegas.	
Casuística: Neoplasia	
1. Competência de fundamentos de área	Conhecer as reações, os mecanismos de defesa e patológicos do organismo, oriundos dos embates com diversos agentes agressores do meio ambiente, assim como as adaptações celulares frente a diversos estímulos.
2. Objetivos de aprendizagem	Aplicar o estudo sobre os mecanismos fisiopatológicos das neoplasias malignas na descrição de fenômenos e situações próximas da realidade.
3. Conteúdos relacionados	Neoplasias benignas e malignas.
4. Descrição da SP	Uma mulher de 35 anos, na consulta médica com seu ginecologista, percebe, durante o exame clínico, que tem um nódulo no seio esquerdo. Após a palpação deste, percebe-se que o nódulo é móvel e indolor. Seu médico solicita uma ultrassonografia, que mostra que o nódulo é bem pequeno e bem limitado, sem sinais de infiltração em tecidos adjacentes. Com base nos estudos de neoplasia, como você classificaria esse achado clínico da paciente?
5. Resolução da SP	Solução do problema: Para resolver a situação-problema, você deve ler no item "Não pode faltar" os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na formação das neoplasias benignas e malignas. Deve ainda associar os sinais e achados clínicos com os tipos de neoplasias.



Lembre-se

Recorde a classificação das neoplasias.



Faça você mesmo

Agora que você já é capaz de assimilar as diferenças dos mecanismos de ação e fisiopatológicos dos tipos de neoplasias, descreva uma situação clínica em que ocorre um dos tipos estudados nesta seção.

Faça valer a pena



Dica

A seguir, você tem a oportunidade de testar seus conhecimentos sobre os principais itens desta seção. Retome o conteúdo anterior e reveja o conceito estudado, especialmente aquele em que você teve maior dificuldade. Faça os exercícios seguintes e não desanime diante dos possíveis erros e dificuldades, pois assim se tornarão mais evidentes os conteúdos e as competências que você precisa rever.

1. O câncer, também denominado neoplasia, forma um grupo de doenças que têm como principal alteração:

- a) A redução do tamanho do tecido.
- b) O crescimento desordenado de células.
- c) A hipertrofia do tecido.
- d) O edema do tecido.
- e) A hipotrofia do tecido.

2. Como você viu, existem neoplasias benignas e malignas. A principal característica da neoplasia maligna, que a diferencia da benigna:

- a) É a proliferação celular controlada.
- b) É o crescimento organizado.
- c) É a invasão de tecidos adjacentes.
- d) São os tumores capsulados.
- e) São os tumores bem limitados.

3. Nas neoplasias acontece a formação de tumores. Assinale a seguir a alternativa correta sobre a definição de tumor:

- a) Hematoma no tecido sanguíneo.
- b) Coagulação do sangue no tecido.
- c) Edema no tecido.
- d) Necrose tecidual.
- e) Massa de tecido anormal.

4. Como estudado, o câncer pode ser classificado em invasivo ou *in situ*. Assinale a alternativa que define corretamente câncer *in situ*:

- a) Câncer que se limita ao tecido e local de origem.
- b) Câncer que invade a corrente sanguínea.
- c) Câncer que invade o sistema linfático.
- d) Câncer que invade completamente o tecido do órgão afetado.
- e) Câncer que invade os linfonodos regionais.

5. Assinale a alternativa que contém a definição correta do processo de metástase:

- a) Morte das células cancerígenas.
- b) Nutrição das células cancerígenas.
- c) Necrose do tecido tumoral.
- d) Disseminação das células neoplásicas malignas a distância.
- e) Hemorragia do tecido tumoral.

6. Com base em seus estudos, descreva as vias de metástases das neoplasias malignas:

7. A carcinogênese, que geralmente é lenta – razão pela qual uma célula cancerígena pode levar anos para se proliferar e dar origem a um tumor –, apresenta três estágios. Quais são eles?

Seção 4.2

A Evolução do Câncer

Diálogo aberto

Olá! Seja, bem-vindo!

Nesta seção você continuará seus estudos sobre neoplasias. Na Seção 4.1 você aprendeu os mecanismos fisiopatológicos do desenvolvimento do câncer e as vias de metástase. Aqui você conhecerá as regras de nomenclatura de tumores e os aspectos epidemiológicos do câncer. Você também aprenderá sobre o prognóstico baseado na graduação e no estadiamento dos tumores.



Dica

A leitura desta seção vai ampliar sua compreensão sobre a nomenclatura utilizada para diferenciar os mais diversos tipos de câncer e seus aspectos epidemiológicos. Nesse sentido, você conhecerá os tipos de neoplasias malignas e seu desenvolvimento com base no estadiamento. Para dar início a este estudo, é necessário ter conhecimento em biologia, histologia, anatomia, fisiologia e patologia, pois, como dito, a compreensão dos processos de homeostasia do organismo e do desenvolvimento de doença envolve o conhecimento dessas áreas das ciências morfológicas.

Vamos voltar a situação hipotética apresentada no Convite ao Estudo!

A paciente diagnosticada com câncer de mama teve como resultado do exame de imagem por ultrassonografia: nódulo fixo de seis centímetros na mama esquerda e linfonodo axilar homólogo ao da mama com características metastáticas, porém móvel.

As informações encontradas na avaliação clínica e na ultrassonografia resultam em qual classificação de estadiamento para avaliar a evolução do câncer?



Refleta

O que você precisa para ser capaz de resolver a situação-problema?

Você deve ler e compreender quais são os critérios utilizados no método de estadiamento preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), chamado Sistema TNM de classificação dos tumores malignos.

Não pode faltar

Você sabe como o câncer evolui?

O conhecimento da evolução do câncer é de extrema importância, pois permite a sua prevenção ou identificação numa fase pré-neoplásica, ou seja, numa etapa em que a doença ainda não se desenvolveu, facilitando assim seu tratamento e, por consequência, um melhor prognóstico.

A evolução do câncer depende de vários fatores, entre os quais estão: velocidade de crescimento; localização; fatores constitucionais do indivíduo acometido; fatores ambientais. Sendo assim, ele pode ser detectado em diferentes fases: na pré-neoplásica; na pré-clínica (ou microscópica) – na qual ainda não há sintomas –; e na clínica, quando já existem sintomas.

O corpo humano possui diferentes tipos celulares que formam os tecidos e órgãos, razão pela qual a nomenclatura dos diferentes tipos de câncer depende do tecido de origem do tumor.

Vamos então entender como nomear os tumores?

Quando o tumor é benigno, a regra é acrescentar o sufixo -oma ao nome do tecido de origem. São exemplos: lipoma (tumor benigno do tecido gorduroso); condroma (tumor benigno do tecido cartilaginoso); e adenoma (tumor benigno do tecido glandular).



Assimile

Lembra-se daquelas “verrugas” que aparecem nas mãos ou em outras partes do corpo? Elas são um tipo de tumor benigno causado por um vírus denominado de papilomavírus. Você sabe qual o nome científico desse tipo de tumor?



Faça você mesmo

Retome os conteúdos sobre como nomear os tumores e tente responder a essa questão!

Figura 4.16 | Papiloma de boca



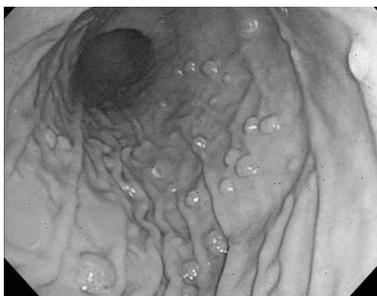
Fonte: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1699-695X20120001000008&script=sci_arttext>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.17 | Papiloma de laringe



Fonte: <<http://www.cienciasalud.com.mx/salud-reproductiva/puede-papiloma-de-cuerdas-vocales-evolucionar-a-cancer-laringeo>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.18 | Pólipos gástricos

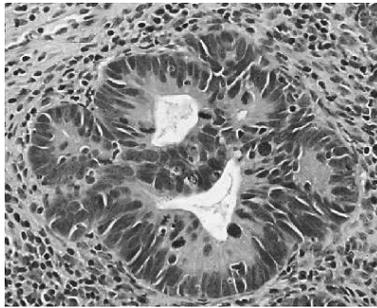


Fonte: <<http://ec.bledar.com/polipos-no-estomago>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Quando o tumor é classificado como maligno, deve-se levar em consideração a origem embrionária do tecido de que deriva esse tumor. Sendo assim, tumores malignos com origem nos epitélios de revestimento são denominados carcinomas, e aqueles com origem no epitélio glandular são chamados de adenocarcinomas; são exemplos: carcinomas de células escamosas e carcinoma sebáceo.

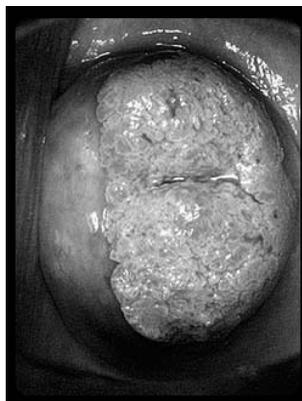
Ao final dos nomes dos tumores malignos oriundos dos tecidos conjuntivos deve-se acrescentar o termo "sarcoma", como ocorre, por exemplo, em osteossarcoma. Além dessas regras de nomenclatura dos tumores, geralmente acrescenta-se o local ou o órgão acometido; por exemplo: osteossarcoma de fêmur e osteossarcoma de pulmão.

Figura 4.19 | Adenocarcinoma endocervical *in situ*



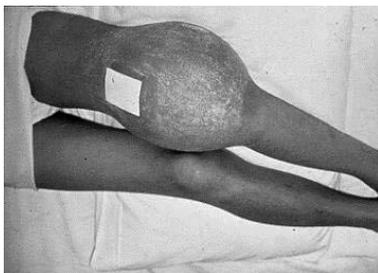
Fonte: <<http://nih.techriver.net/view.php?patientId=99>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.20 | Adenocarcinoma do colo do útero



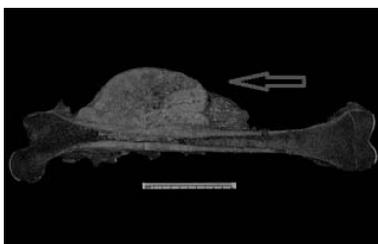
Fonte: <<http://www.gynolaser.com.br/cancer.html>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.21 | Osteossarcoma de fêmur



Fonte: <<http://www.mccorreia.com/cancer/osteossarcoma.htm>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

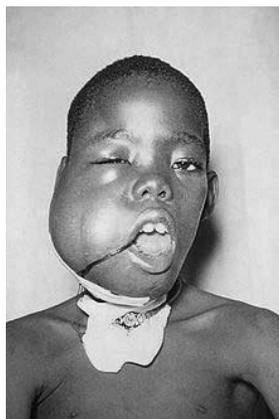
Figura 4.22 | Osteossarcoma no osso fêmur



Fonte: <<http://library.med.utah.edu/WebPath/webpath.html>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Alguns tipos de câncer recebem o nome do pesquisador que os descreveram pela primeira vez, entre os quais estão: o linfoma de Burkitt, o sarcoma de Kaposi e o tumor de Wilms.

Figura 4.23 | Linfoma de Burkitt



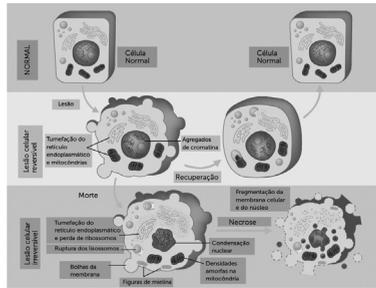
Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Linfoma_n%C3%A3o_Hodgkin>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.24 | Sarcoma de Kaposi



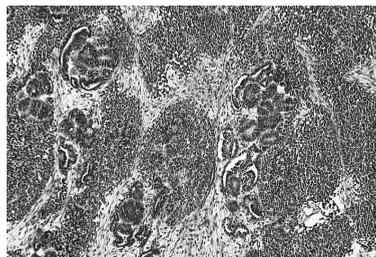
Fonte: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Kaposi%27s_sarcoma_after.jpg>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.25 | Tumor de Wilms



Fonte: <<http://www.humpath.com/spip.php?article1617>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.26 | Corte histológico: Tumor de Wilms



Fonte: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Wilms_tumour_-_intermed_mag.jpg>. Acesso em: 12 jul. 2015.

O câncer, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a segunda principal causa de morte no mundo. A estimativa de incidência de câncer no Brasil é de aproximadamente 576 mil casos novos, incluindo os casos de pele do tipo não melanoma (182 mil casos novos), seguido dos de próstata (69 mil), de mama (57 mil), de cólon e reto (33 mil), de pulmão (27 mil), de estômago (20 mil) e de colo de útero (15 mil). No entanto, é importante ressaltar que houve duas tendências de redução na incidência de câncer de colo de útero e de pulmão no Brasil quando se comparam dados de outros anos passados, fato este que está relacionado com as ações preventivas e de detecção precoce do câncer e campanhas sobre o tabagismo (FACINA, 2014).

A mortalidade por câncer no Brasil vem crescendo consideravelmente ao longo das últimas décadas. A figura a seguir é representativa das principais causas de mortalidade com base no sexo.



Pesquise mais

Para entender mais sobre as estimativas do câncer para o Brasil, leia o conteúdo disponível no *link* <http://www.inca.gov.br/rbc/n_60/v01/pdf/11-resenha-estimativa-2014-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2015.



Refleta

O aumento da incidência e da mortalidade por câncer no Brasil está diretamente associado às mudanças de hábitos alimentares e ao crescimento da expectativa de vida.

Figura 4.27 | As dez principais causas de morte por câncer, segundo sexo, Brasil.

		Homens	Mulheres	
Traqueia, brônquios e pulmões	15,3%		Mama	16,0%
Próstata	14,1%		Traqueia, brônquios e pulmões	10,0%
Estômago	9,7%		Cólon e reto	8,6%
Cólon e reto	6,8%		Colo do útero	6,6%
Esôfago	6,5%		Estômago	6,1%
Fígado e vias biliares intra-hepáticas	4,6%		Pâncreas	4,6%
Cavidade oral	4,2%		SNC	4,5%
SNC	4,2%		Fígado e vias biliares intra-hepáticas	4,2%
Pâncreas	3,9%		Localização primária desconhecida	4,0%
Laringe	3,7%		Ovário	3,9%
Outras	27,0%	Outras	31,3%	
Total	85.988		Total	73.775

Fonte: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/inca/abc_do_cancer_2ed.pdf>. Acesso em: 12 jul. 2015.

O prognóstico do câncer depende da velocidade de seu crescimento, do órgão sede do tumor, dos fatores constitucionais do hospedeiro, dos fatores ambientais, entre outros. Outro fator importante para um melhor prognóstico é a fase de detecção (se é descoberto ainda na fase microscópica, na fase pré-clínica ou na fase clínica).



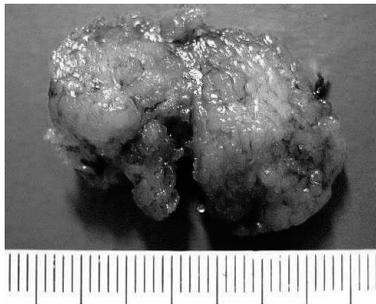
Vocabulário

Mortalidade: na epidemiologia, é a quantidade de mortes por um determinado motivo num determinado lugar.

Com base nessa investigação, é possível graduar o tumor. Ou seja, no caso de diagnóstico precoce, isto é, na fase microscópica, é possível avaliar o grau de diferenciação celular, em que se observa a semelhança das células malignas com as células do tecido invadido, pois aquelas "imitam" os tecidos normais. Além disso, as células malignas podem não apresentar semelhança com as células normais, o que se denomina, então, de fase microscópica de indiferenciação.

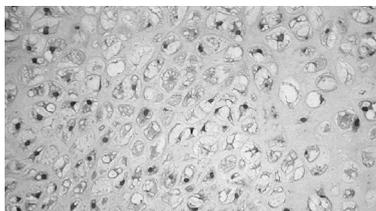
Dessa forma, os tumores podem ser diferenciados, como no caso do condroma, do adenoma de tireoide e do tumor benigno capsulado (os tumores benignos são sempre bem-diferenciados).

Figura 4.28 | Condroma (a)



Fonte: <<http://anatpat.unicamp.br/nptcondroma1.html>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.29 | Condroma (b)



Fonte: <<http://anatpat.unicamp.br/nptcondroma1.html>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.30 | Adenoma de tireoide (a)



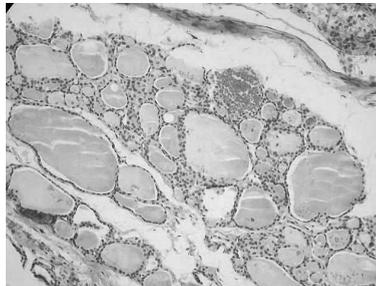
Fonte: <<http://anatpat.unicamp.br/lamendo13.html>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.31 | Adenoma de tireoide (b)



Fonte: <<http://anatpat.unicamp.br/lamendo13.html>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.32 | Adenoma de tireoide (c)



Fonte: <<http://anatpat.unicamp.br/lamendo13.html>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

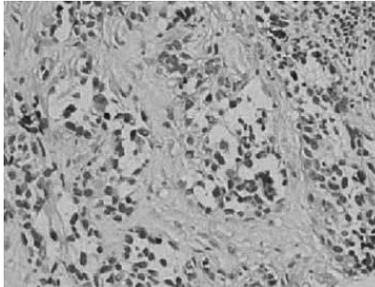
Os tumores malignos, por sua vez, variam quanto ao grau de diferenciação e geralmente são bem-diferenciados, como, por exemplo, o carcinoma de boca. Ainda existem os tumores anaplásicos, em que as células são aberrantes, estando associados com a agressividade do tumor, por exemplo, o rabiomiossarcoma.

Figura 4.33 | Rbdomiossarcoma (a)



Fonte: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000200025>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.34 | Rbdomiossarcoma (b)



Fonte: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962011000200025>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Para classificar e avaliar a evolução do câncer, é utilizado o método denominado estadiamento. Quando se fala que o paciente vai passar por um estadiamento do câncer, isso significa que o oncologista vai avaliar o seu grau de crescimento, invasão, infiltração e disseminação, regional ou sistêmico. Esse procedimento é internacionalmente padronizado e sofre constantes atualizações. Nesse sentido, com o estadiamento da doença é possível que o médico especialista proponha um tratamento adequado para cada tipo de câncer e de paciente. Ou seja, embora o mesmo tipo de câncer possa afetar duas pessoas, elas podem apresentar estágios diferentes, com propostas de tratamentos também diferentes.

O método de estadiamento mais utilizado é o preconizado pela União Internacional Contra o Câncer (UICC), chamado Sistema TNM de classificação dos tumores malignos, que se baseia nos seguintes critérios: tamanho do tumor primário (T) – geralmente é graduado de T0 a T4; propagação para linfonodos regionais (N) de N0 a N3 e metástase a distância (M) de M0 e M1. Sendo assim, o estadiamento estabelece padrões e classifica em estádios de I a IV e define o prognóstico e o tratamento.

Quadro 4.2 | TNM (Classificação clínica dos tumores)

T – Tumor Primário
TX – O tumor primário não pode ser avaliado
T0 – Não há evidência de tumor primário
Tis – Carcinoma <i>in situ</i>
T1, T2, T3, T4 – Tamanho crescente e/ou extensão local do tumor primário
N – Linfonodos Regionais
NX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0 – Ausência de metástase em linfonodos regionais
N1, N2, N3 – Comprometimento crescente dos linfonodos regionais
M – Metástase a Distância
MX – A presença de metástase a distância não pode ser avaliada.
M0 – Ausência de metástase a distância
M1 – Metástase a distância

Fonte: <<http://www.inca.gov.br/tratamento/tnm/tnm2.pdf>>. Acesso em: 12 jul. 2015.



Exemplificando

Imagine uma paciente diagnosticada com câncer de colo de útero. Após todos os exames laboratoriais e de imagem realizados, pôde-se concluir que o tumor, embora estivesse ainda bem localizado, tinha crescimento acelerado, ausência de linfonodos regionais comprometidos e ausência de metástase. Qual seria o resultado do estadiamento dessa paciente?

Resposta:

O resultado do estadiamento TNM seria:

T1 – Tamanho crescente e/ou extensão local do tumor primário.

NX – Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.

MX – A presença de metástase a distância não pode ser avaliada.

Nesta seção você aprendeu os mecanismos, os tipos e as diferenças das neoplasias benignas e malignas, entendeu como classificá-las e nomeá-las, além de como realizar o exame clínico de estadiamento para acompanhar a evolução do tumor. Esse estudo é de extrema importância para o profissional da área da saúde, pois permite-lhe desenvolver ação preventivas, de controle e de tratamento e, dessa forma, possibilita-lhe agir diretamente na melhora da qualidade de vida desses pacientes.

SEM MEDO DE ERRAR

Após o estudo sobre a nomenclatura, a epidemiologia, a graduação e o estadiamento do câncer, vamos resolver a situação-problema sobre a paciente do caso clínico apresentado no Convite ao Estudo?

Vamos relembrar!



Atenção!

É importante que você retome no texto os estudos sobre graduação e estadiamento do câncer.

A paciente foi diagnosticada com câncer de mama e seus resultados do exame de imagem por ultrassonografia apresentaram nódulo fixo de seis centímetros na mama esquerda e linfonodo axilar homólogo ao da mama com características metastáticas, porém móvel.

As informações encontradas na avaliação clínica e na ultrassonografia resultam em qual classificação de estadiamento para avaliar a evolução do câncer?



Lembre-se

Quando a agressão ao tecido causada pelo antígeno permanece após um período de três a cinco dias, o organismo muda o tipo da resposta imune para inativar e destruir o antígeno.

O resultado do estadiamento desta paciente é classificado em:

T3 – Tamanho crescente e/ou extensão local do tumor primário.

N1 – Comprometimento crescente dos linfonodos regionais.

MX – A presença de metástase a distância não pode ser avaliada.

Avançando na prática

Pratique mais!	
<p>Instrução Desafiamos você a praticar o que aprendeu transferindo seus conhecimentos para novas situações que pode encontrar no ambiente de trabalho. Realize as atividades e depois compare-as com a de seus colegas.</p>	
Casuística: Câncer de próstata	
1. Competência de fundamentos de área	Conhecer as reações, os mecanismos de defesa e patológicos do organismo, oriundos dos embates com diversos agentes agressores do meio ambiente, assim como as adaptações celulares frente a diversos estímulos.
2. Objetivos de aprendizagem	Aplicar o estudo sobre a nomenclatura, a epidemiologia, a graduação e o estadiamento do câncer em situações próximas da realidade que se encontram nas clínicas médicas.
3. Conteúdos relacionados	Graduação e estadiamento do câncer.
4. Descrição da SP	Um paciente de 80 anos, diagnosticado há dez anos com câncer maligno de próstata, volta a uma consulta médica e diz que vem sentindo muita falta de ar e dores nas costas. Seu médico solicitou uma tomografia dos pulmões, que demonstrou um nódulo no pulmão esquerdo. Com base em seus estudos sobre a evolução do câncer, qual é o possível diagnóstico e qual seria o resultado da avaliação clínica de estadiamento do câncer desse paciente?
5. Resolução da SP	Solução do problema: Para resolver essa situação-problema do paciente você deve ler no item "Não pode faltar" a classificação e o estadiamento do câncer. Associe os sintomas com a evolução do câncer.



Lembre-se

Recorde os critérios utilizados para a realização de avaliação e do estadiamento do câncer.



Faça você mesmo

Agora que você já é capaz de assimilar os sinais clínicos e os achados em exames de imagem à evolução do câncer, descreva uma situação clínica em que o paciente precisa realizar o estadiamento do câncer.

Faça valer a pena!**Dica**

A seguir, você tem a oportunidade de testar seus conhecimentos sobre os principais itens desta seção. Retome o conteúdo anterior e reveja o conceito estudado, especialmente aquele em que você teve maior dificuldade. Faça os exercícios seguintes e não desanime diante dos possíveis erros e dificuldades, pois assim se tornarão mais evidentes os conteúdos e competências que você precisa rever.

1. A evolução do câncer apresenta três diferentes fases. Assinale a alternativa que apresenta corretamente a descrição e a sequência de evolução dessas fases:

- a) Fases pré-neoplásica, pré-clínica e clínica.
- b) Fases tumoral, clínica, microscópica e de Linfócitos T.
- c) Fases macroscópica, tumoral e cancerígena.
- d) Fases cancerígena, microscópica e metastática.
- e) Fases metastática, proliferativa e neoplásica.

2. Na classificação dos tumores, existem os anaplásicos. Assinale a alternativa que os descreve corretamente:

- a) Suas células são arredondadas.
- b) Suas células são indiferenciadas.
- c) Suas células são diferenciadas.
- d) Suas células são uniformes.
- e) Suas células são aberrantes.

3. Assinale a alternativa que descreve corretamente a característica morfológica do tumor benigno "condroma":

- a) Tumor irregular.
- b) Tumor capsulado.
- c) Tumor liquidificado.
- d) Tumor indiferenciado.
- e) Tumor aberrante.

4. Assinale a alternativa com a descrição correta das características morfológicas dos tumores malignos:

- a) São sempre indiferenciados.
- b) Não são invasivos.
- c) São capsulados.
- d) São geralmente bem-diferenciados.
- e) São geralmente uniformes.

5. Qual é a denominação do método de classificação dos tumores malignos segundo a União Internacional Contra o Câncer (UICC)?

- a) Gradação.
- b) Quantificação.
- c) Estadiamento.
- d) Mensuração.
- e) Disseminação.

6. O câncer, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é a segunda principal causa de morte no mundo e a estimativa de incidência de câncer no Brasil é de aproximadamente 576 mil casos novos. Descreva quais são os principais tipos de câncer que se enquadram nessa estimativa.

7. Explique quais são os critérios utilizados para determinar a nomenclatura dos tumores benignos e malignos?

Seção 4.3

Compreendendo a carcinogênese

Diálogo aberto

Olá, aluno! Seja bem-vindo a mais uma seção de autoestudo!

Aqui você continuará seus estudos sobre neoplasias. Nas seções 4.1 e 4.2 anteriores você aprendeu os mecanismos fisiopatológicos do desenvolvimento do câncer, as vias de metástase, a forma como classificar e nomear os mais diversos tipos de tumores e, por fim, a importância do estadiamento para avaliar o processo da evolução do câncer na determinação do tratamento mais eficaz para cada caso especificamente. Nesta seção você conhecerá quais são os principais agentes causadores do câncer, denominados carcinógenos, e estudará as bases moleculares e a imunologia dos tumores. Nesse sentido, você será capaz de compreender e analisar com senso crítico as diversas situações clínicas que ocorrem nos hospitais e nas clínicas especializadas em oncologia.

Agora relembre a situação hipotética apresentada no Convite ao Estudo!

Uma paciente de 42 anos foi diagnosticada com câncer de mama. Na consulta que fez relatou ao seu médico que, em seu histórico familiar, sua mãe faleceu de câncer de mama aos 49 anos e que sua tia está em tratamento também do mesmo tipo de câncer. Quanto aos hábitos de vida, disse ser tabagista (fuma 20 cigarros por dia), consumir bebida alcoólica moderadamente e ter boas condições alimentares e de higiene.

Qual é a relação das informações passadas ao médico pela paciente com o desenvolvimento do carcinoma de mama?

O que você precisa para ser capaz de resolver essa situação-problema?

Você deve ler o item "Não pode faltar" e compreender quais são as causas e os tipos de carcinógenos que determinam o desenvolvimento do câncer.

Não pode faltar

Você sabe quais são as principais causas do desenvolvimento do câncer? Você também já sabe que os agentes responsáveis por isso são denominados carcinógenos?

O risco de desenvolvimento do câncer numa determinada população depende de vários fatores, dentre os quais estão as condições sociais, ambientais, políticas e econômicas, além das características biológicas de cada indivíduo. É importante identificar esses fatores, já que podem proporcionar grandes avanços nas ações de prevenção e de controle ao câncer.

Os agentes carcinógenos são aqueles que causam danos genéticos, interagem com o ácido desoxirribonucleico (DNA) e produzem mutações neoplásicas. Eles são classificados em carcinógenos químicos, físicos e biológicos. Compreenda um pouco mais sobre cada uma dessas classes!



Vocabulário

Ácido desoxirribonucleico ou DNA: é um composto orgânico cujas moléculas contêm as instruções genéticas que coordenam o desenvolvimento e o funcionamento de todos os seres vivos.

Os carcinógenos químicos – por exemplo, o alcatrão e as mais das sessenta substâncias tóxicas da fumaça do cigarro – podem provocar alteração no DNA e o desenvolvimento de células neoplásicas no trato respiratório, no fígado, na pele, na mama, na bexiga, entre outros órgãos e tecidos.

As aminas aromáticas e os hidrocarbonetos policíclicos, como as nitrosaminas, que são derivados embutidos de carne, linguiça, presunto, salame, e também os azo-compostos (corantes), encontrados nas margarinas e nas cerejas, podem aumentar o risco de câncer no fígado, na bexiga, no esôfago, no intestino e nos rins. Também existem os metais divalentes, níquel, cádmio, cobalto e berílio, e os herbicidas fenóxi, que podem provocar o desenvolvimento do linfoma não Hodgkin.

Figura 4.35 | Cigarro



Fonte: <<https://pixabay.com/pt/tabagismo-cigarro-c%C3%A2ncer-de-pulm%C3%A3o-3621/>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.36 | Alaranjado de metila



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Alaranjado_de_metila>. Acesso em: 12 jul. 2015.

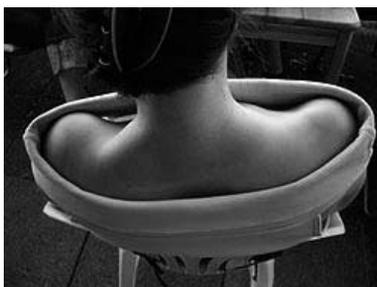
Figura 4.37 | Metal pesado rodenticida



Fonte: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/Rodenticida>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Quanto aos carcinógenos físicos, podemos citar a radiação não ionizante – por exemplo, a própria luz solar, que possui radiação ultravioleta que é invisível aos olhos e radiação infravermelha, que é a principal fonte de calor. Esses tipos de radiações podem provocar o câncer de pele, muito comum em pessoas que trabalham por longo período ao ar livre sem proteção.

Figura 4.38 | Radiação não ionizante (a)



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Bronzeamento_solar>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.39 | Radiação não ionizante (b)



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Bronzeamento_solar>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.40 | Trabalhadores rurais



Fonte: <<https://pixabay.com/pt/paddy-colheita-arroz-trabalhadores-207933/>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

A radiação ionizante, por sua vez, é composta pelas partículas alfa, beta, raios gama, raios X, nêutrons, dentre outros. Geralmente esse tipo de radiação acomete pessoas que trabalham perto de equipamentos que emitem radiação, por exemplo, tecnólogos e técnicos de radiologia em hospitais e clínicas médicas de diagnóstico ou em indústria nuclear. A radiação tem o potencial de quebrar os elos químicos dos átomos e das moléculas, resultando em formação de potente agente carcinógeno. Em razão disso, os danos nas pessoas que sofrem exposições acima do permitido geram alteração celular e molecular, levando ao aumento descontrolado de células cancerosas.

Figura 4.41 | Radiação ionizante



Fonte: <<https://pixabay.com/pt/informa%C3%A7%C3%B5es-radia%C3%A7%C3%A3o-44472/>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.42 | Sala de Raios X



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Absorciometria_bifot%C3%B3nica_de_raio_X>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.43 | Sala de Raios X



Fonte: <<https://pixabay.com/pt/raio-x-equipamento-666919/>>. Acesso em: 12 jul. 2015.



Assimile

Você já realizou alguma vez um exame de Raios X? Lembra-se de que o técnico utiliza um avental e geralmente fica atrás de uma parede para emitir os Raios X? Você sabe por quê? Esses profissionais devem usar como equipamento de segurança um avental de chumbo e, quando disparam a radiação, devem também se esconder atrás de uma parede de chumbo, isso porque precisam controlar o tempo de exposição à radiação X para evitar desenvolvimento de doenças como o câncer. Além desses cuidados, eles ainda utilizam um dispositivo denominado dosímetro, o qual quantifica essa exposição.

E, por fim, há os carcinógenos biológicos, que são alguns tipos de bactérias e vírus – por exemplo, o HPV (papilomavírus humano) – que causam papilomas, condilomas ou carcinoma espinocelular em pele, boca, esôfago, laringe, colo do útero, vulva e pênis. Geralmente esses tipos de doenças e de câncer estão relacionados com a prática sexual sem proteção.

Figura 4.44 | Condiloma acuminado no pênis



Fonte: <<http://www.urology-textbook.com/genital-warts.html>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.45 | Condiloma oral



Fonte: <<http://sbcd.org.br/portoalegre2014/trabalhosaprovados/TMC009.html>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.46 | Condiloma de vulva



Fonte: <<http://sbcd.org.br/portoalegre2014/trabalhosaprovados/TMC009.html>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.47 | Carcinoma espinocelular de boca



Fonte: <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-05582004000500004>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.48 | Carcinoma espinocelular de pênis



Fonte: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0365-059620130005000844&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.49 | Carcinoma espinocelular de vulva



Fonte: <<http://www.monografias.com/trabajos101/cancer-neovagina-mujeres-transexuales-y-comparativas/cancer-neovagina-mujeres-transexuales-y-comparativas.shtml>>. Acesso em: 12 jul. 2015.



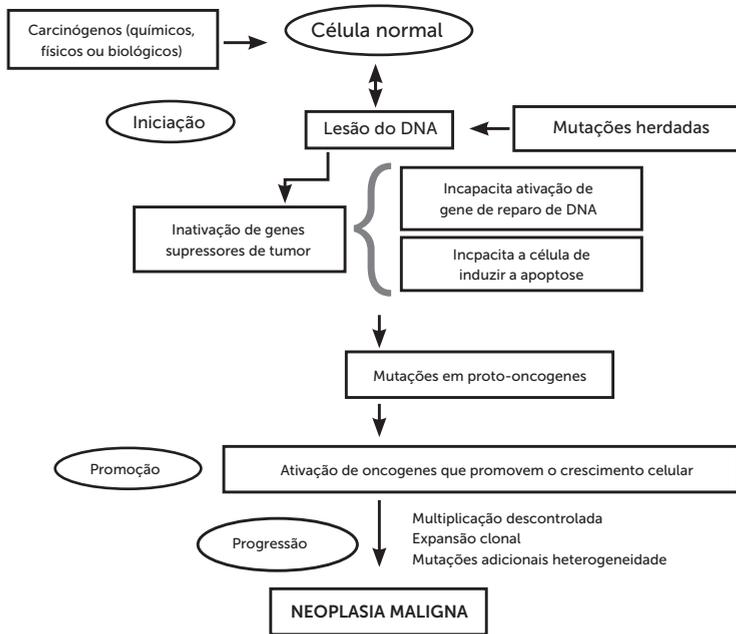
Refleta

Cuidado! Lembre-se sempre dos cuidados preventivos em relação às doenças sexualmente transmissíveis, razão pela qual são muito importantes as campanhas sobre a utilização dos preservativos.

Você sabe como surge o câncer? Esse processo é denominado oncogênese e ocorre através de genes específicos responsáveis pela mutação e transformação neoplásica das células normais. Esses genes são denominados proto-oncogenes, que apresentam as funções de proliferação e mutação celular e causam o silêncio dos genes supressores de tumores, impedindo que ocorra a apoptose, a qual tem como objetivo a destruição do tecido afetado. Em razão disso, o câncer continua proliferando. No organograma da figura seguinte mostra as fases da carcinogênese.

Alguns tipos de câncer têm herança genética. Ou seja, a pessoa herda de um parente muito próximo o gene transformador do câncer, como acontece no caso do câncer de mama, cujo risco de desenvolvimento aumenta drasticamente caso a mãe, a tia ou avó já o tenham tido.

Figura 4.50| Etapas da carcinogênese



Fonte: O autor (2015).

O nosso sistema imune apresenta mecanismos que têm como objetivo impedir a instalação de tumores. No entanto, em algumas situações em que o sistema se encontra deprimido, ou seja, deficiente no combate às doenças, torna-se fácil a instalação dos tumores. Podemos citar, como exemplo, o sarcoma de Kaposi, que geralmente acomete pessoas com Aids, transplantadas, entre outras doenças que causam a supressão do sistema imune.



Exemplificando

Você já ouviu dizer que pessoas com AIDS ficam mais vulneráveis a contrair gripes e doenças infecciosas? Você sabe por quê?

Lembra-se da importância do sistema imune em defender o organismo contra as doenças que você já estudou nas unidades anteriores deste livro? Então, existem as doenças que deprimem a função imunológica e que, por isso, facilitam a instalação de doenças oportunas, que é o caso da AIDS.

Por isso é importante que você saiba que o nosso organismo gera constantemente células mutantes e só não desenvolve o câncer porque o sistema imune está em alerta e as destrói por meio de suas células imunes competentes. Entretanto, se uma única célula cancerosa escapa da vigilância do sistema imune, já é condição suficiente para desenvolver um tumor.



Pesquise mais

Para entender mais sobre a imunologia dos tumores, leia o artigo "Imunologia dos Tumores". Disponível em: <http://www.ibb.unesp.br/Home/Departamentos/MicrobiologiaeImunologia/texto_tumores.pdf>. Acesso em: 25 jul. 2015.



Faça você mesmo

Você vai à praia passar as férias e sua mãe lembra você de que não se deve esquecer de levar e usar protetor solar todos os dias. Por que há essa recomendação? Qual é o problema de não usar protetor ao se expor ao sol?

Agora que você já estudou esta seção e já conhece as causas do desenvolvimento do câncer, retome os conteúdos sobre os tipos de carcinógenos e responda esta questão.

Nesta seção você aprendeu os mecanismos da carcinogênese e os principais carcinógenos. Este estudo é de extrema importância para você profissional da área da saúde, pois lhe permitirá desenvolver ações preventivas, de controle e de tratamento que facilitarão agir diretamente na melhora da qualidade de vida de seus pacientes.

SEM MEDO DE ERRAR!

Após o estudo sobre as causas do desenvolvimento do câncer e sobre os principais carcinógenos, vamos agora resolver a situação-problema sobre o caso clínico da paciente apresentado no Convite ao Estudo?



Atenção!

É importante que você retome no texto os estudos sobre as principais causas do câncer.

Vamos relembrar!

A paciente de 42 anos, diagnosticada com câncer de mama, relatou na consulta ao seu médico que, em sua família, sua mãe faleceu de câncer de mama aos 49 anos e que sua tia está em tratamento da mesma doença. Quanto aos hábitos de vida, disse ser tabagista (fuma 20 cigarros por dia), ser consumidora moderada de bebida alcoólica e ter boas condições alimentares e de higiene.

Qual é a relação das informações passadas pela paciente ao médico com o desenvolvimento do carcinoma de mama?



Lembre-se

Alguns hábitos que praticamos no cotidiano de nossas vidas podem ser fundamentais no desenvolvimento de vários processos patológicos, assim como outros podem ser benéficos e preveni-los. Nesse sentido, devemos ter conhecimento e consciência de nossos atos!

Os agentes causadores do câncer, denominados carcinógenos, provocam danos genéticos, interagem com o DNA e produzem mutações neoplásicas. O cigarro é um dos principais agentes carcinógenos químicos, sendo, tal como comprova a ciência, reconhecido como uma das principais causas do desenvolvimento do câncer. A paciente, além de ser fumante, ainda diz ter casos de câncer de mama na família. Alguns tipos de câncer estão diretamente relacionados com o fator genético, que é o caso do câncer de mama, em que a pessoa herda de um parente muito próximo o gene transformador do câncer.

Avançando na prática

Pratique mais!	
Instrução Desafiemos você a praticar o que aprendeu transferindo seus conhecimentos para novas situações que pode encontrar no ambiente de trabalho. Realize as atividades e depois compare-as com a de seus colegas.	
Casuística: Câncer de próstata	
1. Competência de fundamentos de área	Conhecer as reações, os mecanismos de defesa e patológicos do organismo, oriundos dos embates com diversos agentes agressores do meio ambiente, assim como as adaptações celulares frente a diversos estímulos.
2. Objetivos de aprendizagem	Aplicar o estudo sobre as causas do desenvolvimento do câncer em situações próximas da realidade que se encontram nas clínicas médicas.
3. Conteúdos relacionados	Carcinógenos e desenvolvimento do câncer.
4. Descrição da SP	Um paciente de 60 anos é diagnosticado com câncer maligno de pulmão. Durante a anamnese, relata-se que trabalhou por trinta anos num laboratório químico de uma universidade e que manipulava diariamente várias substâncias consideradas tóxicas, além de não ter se importado com cuidados e com o uso de EPI. Com base em seus estudos sobre a carcinogênese e suas causas, qual seria a possível causa da origem desse tumor de pulmão desse paciente?
5. Resolução da SP	Para resolver esta situação-problema do paciente, você deve ler no item "Não pode faltar" as causas do desenvolvimento do câncer e os principais agentes carcinógenos.



Lembre-se

Algumas práticas, alguns hábitos e alguns costumes que vivenciamos em nosso cotidiano podem contribuir com o surgimento ou com a prevenção do desenvolvimento do câncer. Para entender mais sobre esse assunto, leia o artigo "Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes". Disponível em: <http://www.inca.gov.br/rbc/n_51/v03/pdf/revisao1.pdf>. Acesso em: 7 set. 2015.



Faça você mesmo

Maria, paciente de 65 anos, que acaba de ser diagnosticada com câncer de pele, diz que seu médico relacionou o surgimento do câncer à sua exposição exagerada ao sol ao longo de sua vida. Você sabe por que foi feita essa relação sugerida pelo médico?

Faça valer a pena!**Dica**

A seguir você tem a oportunidade de testar seus conhecimentos sobre as principais causas do desenvolvimento do câncer. Retome o conteúdo no item “Não pode faltar”, reveja os assuntos e conceitos estudados, especialmente aquele em que você teve mais dificuldade, e em seguida responda às questões a seguir. Lembre-se: não desanime diante de possíveis erros ou dificuldades, pois esta é uma oportunidade de você rever os conteúdos e sanar as dúvidas.

1. Quais são os tipos de agentes carcinógenos?

- a) Químicos, físicos e biológicos.
- b) Externos, internos e físicos.
- c) Macroscópicos, microscópicos e tumorais.
- d) Líquidos, sólidos e biológicos.
- e) Radioativos, solares e internos.

2. Qual das alternativas a seguir sobre os agentes carcinógenos, descreve um tipo de radiação ionizante?

- a) Agente biológico.
- b) Agente químico.
- c) Agente físico.
- d) Agente toxicológico.
- e) Luz solar.

3. As aminas aromáticas e os hidrocarbonetos policíclicos – como as nitrosaminas – são derivados de:

- a) Bebidas alcoólicas.
- b) Leite.
- c) Perfumes.
- d) Fumaça de cigarro.
- e) Embutidos de carne.

4. A radiação não ionizante pode provocar principalmente qual tipo de câncer?

- a) Câncer de pulmão.
- b) Câncer de fígado.
- c) Câncer de bexiga.
- d) Câncer de pele.
- e) Câncer de próstata.

5. Em qual alternativa há exemplo de agente carcinógeno biológico?

- a) Raios X.
- b) Papilomavírus humano.
- c) Radiação ultravioleta.
- d) Formaldeído.
- e) Alcatrão.

6. Descreva o que são proto-oncogenes:

7. Explique por que o nosso sistema imunológico nem sempre consegue combater as células cancerosas:

Seção 4.4

Detecção e destruição do câncer

Diálogo aberto

Olá, aluno! Seja bem-vindo a mais uma seção de autoestudo!

Nesta seção você continuará seus estudos sobre neoplasias. Nas seções 4.1, 4.2 e 4.3 anteriores você aprendeu os mecanismos fisiopatológicos do desenvolvimento do câncer, as vias de metástase, a forma como classificar e nomear os mais diversos tipos de tumores, a importância do estadiamento para avaliar o processo da evolução do câncer na determinação do tratamento mais eficaz para cada caso específico e, por fim, os principais agentes causadores do câncer, os carcinógenos, as bases moleculares e a imunologia dos tumores. Nesta seção você conhecerá os principais meios e recursos de diagnóstico e de tratamento do câncer. Nesse sentido, você será capaz de compreender e analisar com senso crítico as diversas situações clínicas que ocorrem nos hospitais e nas clínicas especializadas na detecção e no tratamento das neoplasias.

Agora vamos relembrar a situação hipotética apresentada no Convite ao Estudo!

Uma paciente de 42 anos realizou exames de ultrassonografia e em seguida a punção aspirativa com agulha fina. O resultado do exame de ultrassonografia apresentou nódulo fixo de seis centímetros e linfonodo axilar homólogo ao da mama com características metastáticas, porém móvel. O resultado do exame citopatológico obtido por meio de punção aspirativa por agulha fina do nódulo da mama mostrou características citopatológicas que levaram ao resultado positivo para malignidade e compatibilidade com carcinoma ductal. A paciente, portanto, inicia tratamento oncológico para câncer de mama.

Nessa fase do câncer em que se encontra a paciente, qual seria o tipo de tratamento ideal para combatê-lo?

O que você precisa compreender para ser capaz de resolver essa situação-problema?

Você deve ler o item "Não pode faltar" e entender quais são os meios de tratamentos disponíveis para o combate ao câncer.

Não pode faltar

Você sabe quais são os recursos disponíveis para diagnosticar o câncer e quais são os principais tipos de tratamentos mais utilizados atualmente no combate ao câncer?

Sabe-se que, quanto mais cedo o câncer for detectado, maior é a chance de sobrevida, já que o diagnóstico precoce está intimamente relacionado ao sucesso do tratamento. Conheça, então, quais são esses recursos de diagnóstico das neoplasias!

Para que o diagnóstico seja precoce, é preciso detectar as lesões ainda no estágio pré-cancerígeno ou na fase cancerígena, quando o câncer ainda está limitado apenas ao órgão de origem. O rastreamento é o principal recurso para detectar o câncer precocemente, sendo geralmente realizado ou em pessoas saudáveis com o objetivo de identificar possíveis sinais e sintomas que possam aumentar a chance de desenvolvimento do câncer ou em razão de exames que se apresentaram alterados ou suspeitos, razão pela qual devem ser investigados. Podemos citar como exemplo o uso do rastreamento em mulheres com idade acima dos 35 anos que possuem histórico familiar de câncer de mama.

O quadro abaixo demonstra os principais locais de desenvolvimento do câncer e sua relação com a detecção precoce e rastreamento.

Quadro 4.3 | Recomendação para detecção precoce segundo a localização do tumor

Localização do Câncer	Diagnóstico precoce	Rastreamento
Mama	Sim	Sim
Colo do útero	Sim	Sim
Cólon e reto	Sim	Sim
Cavidade oral	Sim	Sim
Pulmão	Não	Não
Próstata	Sim	Não
Estômago	Sim	Não
Pele	Sim	Não

Fonte: Adaptado de World Health Organization (2007).

Alguns exames possibilitam a observação direta do tecido tumoral, tais como colposcopia, endoscopia e colonoscopia, exames mediante os quais é possível coletar uma pequena amostra do tecido para posterior análise histopatológica.

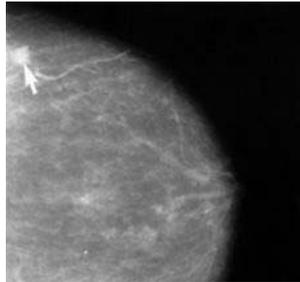
Existem também os exames de imagens como: radiografias, ecografia, tomografia, ressonância magnética e mamografia, os quais possibilitam a visualização da massa tumoral no tecido ou órgão, sendo, no entanto, necessário um exame histopatológico para se obter um diagnóstico mais preciso.

Figura 4.51| Endoscopia do esôfago



Fonte: <<https://pt.wikipedia.org/wiki/Esofagogastroduodenoscopia>>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.52| Mamografia da mama



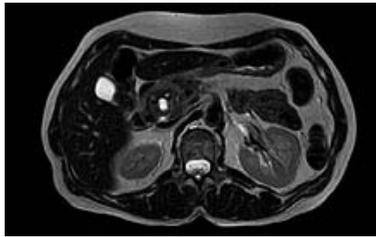
Fonte: <https://ca.wikipedia.org/wiki/C%C3%A0ncer_de_mama>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.53 | Tomografia encéfalo



Fonte: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:TAC_craneo_ECV.jpg>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.54| Ressonância Magnética do tórax



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Neoplasia_mucinoso_papilar_intraductal>. Acesso em: 12 jul. 2015.



Assimile

Lembra-se do “Papanicolau”, exame preventivo que todas as mulheres adultas devem fazer periodicamente? Você sabe qual é a sua finalidade? Trata-se de exame ginecológico realizado pela técnica de citologia cervicovaginal, em que a(o) ginecologista coleta com uma espátula o material do colo do útero para posterior análise histopatológica com o objetivo de prevenção do câncer do colo do útero.

A biópsia é um dos recursos mais utilizados para a análise histopatológica, que pode acontecer por meio de uma incisão ou punção aspirativa, a partir da qual, então, o material é coletado e examinado. A punção é um recurso muito utilizado para detecção do câncer de mama.

Pode-se coletar material das secreções ou do sangue do paciente e submetê-lo a processo bioquímico nos laboratórios de análise bioquímica. Isso é possível porque os tumores produzem substâncias denominadas marcadores tumorais, que são detectadas no sangue ou na secreção. Esse tipo de análise auxilia no diagnóstico e pode avaliar a resposta terapêutica e o prognóstico do paciente em tratamento, além de possível recidiva.

Agora que você já aprendeu quais são os principais meios de diagnósticos do câncer, vamos conhecer os recursos de tratamento para as neoplasias.

Existem vários recursos para o tratamento dos tumores malignos. Dentre as modalidades disponíveis, pode-se citar: a quimioterapia, a radioterapia, a cirurgia e a terapia biológica mediante imunoterapia. Vamos entender cada uma dessas modalidades!

A quimioterapia é sistêmica, utiliza a administração de fármacos antineoplásicos denominados “quimioterápicos” e é realizada com intervalos periódicos dependendo da fase do câncer.

Pode ser utilizada com o foco na redução do tumor quando este não apresenta a possibilidade de extração cirúrgica, causando a sua diminuição até ser possível a sua extração. Também é aplicada em pacientes que apresentam metástase ou em casos em que, embora já tenha havido a extração cirúrgica do tumor, desconfia-se de recidiva. Nesse contexto, então, faz-se a quimioterapia com o intuito de minimizar qualquer chance de recidiva. Ela é utilizada principalmente nos casos de leucemias, linfomas, câncer de testículos, além de servir como adjuvante nos tratamentos cirúrgicos e radioterápicos. Por ter efeito sistêmico, a quimioterapia provoca vários efeitos colaterais, já que o seu principal resultado é destruir células de crescimento rápido, de tal maneira que as células saudáveis de outros tecidos as quais também apresentam crescimento rápido são comprometidas com os efeitos dos quimioterápicos. Podemos citar como exemplo dessas células as do trato gastrointestinal, as do sangue e as dos pelos e cabelos.



Refleta

Você já viu uma pessoa em tratamento quimioterápico? Lembre-se de que alguns dos sinais dos efeitos colaterais são queda de cabelos, vômitos e emagrecimento? Agora você consegue assimilar esses sintomas com o principal efeito da quimioterapia, que é destruir células de crescimento rápido?

A radioterapia é utilizada para tumores bem localizados, sem metástase e sem invasão de linfonodos regionais, sendo assim, considerada um tratamento local. Utiliza-se de equipamentos e técnicas variadas de irradiação ionizante que provocam o dano no ácido desoxirribonucleico (DNA) das células cancerosas, impedindo sua proliferação. As áreas que receberão a irradiação são as comprometidas pelo tumor, sendo, nesse sentido, cuidadosamente demarcadas para receberem a irradiação sem comprometer as áreas saudáveis. Geralmente as sessões duram em torno de cinco a vinte minutos, dependendo do tipo do tumor, e podem ser associadas ao tratamento cirúrgico ou quimioterápico. O efeito colateral mais comum da radioterapia são as lesões na pele da região que sofre as irradiações.



Vocabulário

Ácido desoxirribonucleico ou **DNA**: é um composto orgânico cujas moléculas contêm as instruções genéticas que coordenam o desenvolvimento e o funcionamento de todos os seres vivos.

Figura 4.55 | Quimioterapia



Fonte: <https://pt.wikipedia.org/wiki/Estadiamento_do_c%C3%A2ncer>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.56 | Fármaco quimioterápico



Fonte: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Syringe_with_Green_Fluid.jpg>. Acesso em: 12 jul. 2015.

Figura 4.57 | Radioterapia



Fonte: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Radiation_therapy.jpg>. Acesso em: 12 jul. 2015.



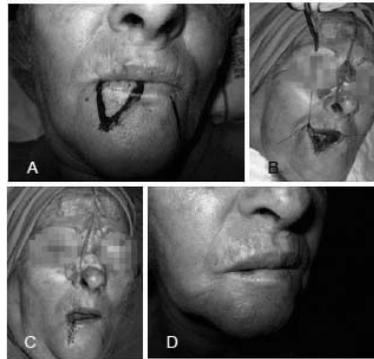
Exemplificando

Considere uma pessoa diagnosticada com tumor bem localizado na região da perna, para o qual já se realizou o estadiamento, tendo sido possível verificar que não há possibilidade de metástase nem de invasão em tecidos adjacentes. Nesse caso, qual seria o tipo de tratamento ideal para esse paciente?

O tratamento ideal para esse caso seria a radioterapia, que é utilizada principalmente para tumores bem localizados, sem metástase e sem invasão de linfonodos regionais, considerada, portanto, tratamento local.

E, por fim, há o tratamento cirúrgico com a ressecção, a qual geralmente é realizada no tratamento dos tumores malignos que necessitam de margens de segurança. Ou seja, há retirada de tecidos próximos do local do tumor e até mesmo a extração de linfonodos regionais com intuito de descartar a possibilidade de recidiva e metástase.

Figura 4.58 | Ressecção cirúrgica de tumor maligno



Fonte: <http://www.rbc.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1238>. Acesso em: 12 jul. 2015.



Pesquise mais

Para entender mais sobre o tratamento cirúrgico do câncer, leia o conteúdo do *link* <http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?id=98>. Acesso em: 1º ago. 2015.

Também existe o tratamento por terapia biológica ou imunoterapia, que promove a estimulação da resposta imune para agir com eficácia na destruição das células cancerosas. Alguns fármacos ou substâncias são utilizados nessa terapia, dentre os quais podem-se citar como exemplo os estimulantes, os intensificadores e os restauradores da função imunológica, razão pela qual são denominados imunomoduladores. São eles: levamisol, isoprinosina, BCG e vacinas de células tumorais. Alguns anticorpos antitumorais ou células mononucleares estimuladas com interferons, IL-2, promovem a capacidade imunológica de combate à doença. Algumas substâncias denominadas antiangiogênicas induzem as células neoplásicas à morte por falta de nutrientes em razão de bloquearem a angiogênese tumoral, são exemplos: Bevacizumab, Cetuximab, Gefitinibe, Erlotinibe.



Faça você mesmo

Uma mulher, diagnosticada com câncer de colo do útero, realiza alguns exames e descobre que tem um tumor que é de grande proporção e está enraizado nos tecidos adjacentes. Qual o tipo de tratamento seria o ideal para essa paciente?

Agora que você já estudou esta seção e já conhece o câncer, retome os conteúdos e responda essa questão.

Nesta seção você aprendeu os principais meios de diagnósticos e de tratamentos utilizados contra o câncer. Este estudo é de extrema importância para você profissional da área da saúde, já que lhe permitirá desenvolver ações preventivas, de controle e de tratamento que facilitarão agir diretamente na melhora da qualidade de vida de seus pacientes.

SEM MEDO DE ERRAR!

Após o estudo sobre diagnóstico e tratamento do câncer, vamos agora resolver a situação-problema sobre a paciente do caso clínico apresentado no Convite ao Estudo?



Atenção!

É importante que você retome no texto os tipos de tratamentos de câncer e seus efeitos colaterais.

Vamos relembrar!

A paciente de 42 anos realizou exames de ultrassonografia e em seguida a punção aspirativa com agulha fina. O resultado do exame de ultrassonografia apresentou: nódulo fixo de seis centímetros e linfonodo axilar homólogo ao da mama com características metastáticas, porém móvel. O exame citopatológico obtido por meio de punção aspirativa por agulha fina do nódulo da mama revelou características citopatológicas que levaram ao resultado positivo para malignidade e compatibilidade com carcinoma ductal. A paciente, então, inicia tratamento oncológico para câncer de mama.

Nessa fase do câncer em que se encontra a paciente, qual seria o tipo de tratamento ideal para combatê-lo?



Lembre-se

A escolha do tipo de tratamento utilizado no combate ao câncer vai depender do tipo de câncer e do estágio em que este se encontra!

Neste caso, o tratamento ideal seria a quimioterapia, uma vez que esta corresponde à ação sistêmica de fármacos quimioterápicos que tem como foco a redução do tumor quando este não apresenta a possibilidade de extração cirúrgica. Nesse sentido, causa-se a diminuição do tumor até ser possível a sua extração. Em casos de presença de metástase, garante seu efeito em todos os locais em que houver células cancerosas e minimiza qualquer chance de recidiva.

Avançando na prática

Pratique mais!	
Instrução Desafiamos você a praticar o que aprendeu transferindo seus conhecimentos para novas situações que pode encontrar no ambiente de trabalho. Realize as atividades e depois compare-as com a de seus colegas.	
"Efeitos colaterais da quimioterapia"	
1. Competência de fundamentos de área	Conhecer as reações, os mecanismos de defesa e patológicos do organismo, oriundos dos embates com diversos agentes agressores do meio ambiente, assim como as adaptações celulares frente a diversos estímulos.
2. Objetivos de aprendizagem	Aplicar o estudo sobre os tipos de tratamentos para o câncer em situações próximas da realidade que se encontram nas clínicas médicas.
3. Conteúdos relacionados	Tratamento do câncer.
4. Descrição da SP	Um paciente de 40 anos é diagnosticado com câncer maligno do tipo leucemia. Inicia o tratamento quimioterápico e começa a perder seus cabelos. Ao voltar ao médico pergunta por que isso está acontecendo. Com base em seus estudos sobre os tipos de tratamento para o câncer, qual seria a possível causa da queda dos cabelos do paciente?
5. Resolução da SP	Para resolver essa situação-problema do paciente você deve ler no item "Não pode faltar" as causas do desenvolvimento do câncer e os principais agentes carcinógenos.



Lembre-se

Alguns efeitos colaterais são manifestados em pacientes que se encontram em tratamento quimioterápico, os quais muitas vezes contribuem para o surgimento de alterações psicológicas que acabam levando os pacientes ao confinamento de suas casas a fim de evitar o convívio social. Para entender mais sobre esses efeitos colaterais, leia a reportagem sobre “Como amenizar os efeitos colaterais da quimioterapia” no *link* <<http://www.accamargo.org.br/saude-prevencao/artigos/como-minimizar-os-efeitos-colaterais-da-quimioterapia/106/>>. Acesso em: 1º ago. 2015.



Faça você mesmo

Uma mulher de 45 anos, durante a realização do autoexame da mama, sentiu a presença de um nódulo fixo bem pequeno em sua mama esquerda. Além de ir ao médico para avaliação clínica, qual deve ser a próxima conduta a ser realizada para se obter um diagnóstico da situação clínica?

Faça valer a pena!



Dica

A seguir você terá a oportunidade de testar seus conhecimentos sobre as principais causas do desenvolvimento do câncer. Retome o conteúdo no item “Não pode faltar”, reveja os assuntos e conceitos estudados, especialmente aquele em que você teve mais dificuldade, e em seguida responda às questões a seguir. Lembre-se: não desanime diante de possíveis erros ou dificuldades, pois esta é uma oportunidade de você rever os conteúdos e sanar as dúvidas.

1. O método de rastreamento é utilizado para:

- a) Tratamento de câncer com metástase.
- b) Diagnóstico precoce do câncer.
- c) Tratamento do câncer localizado.
- d) Diagnóstico tardio do câncer.
- e) Tratamento pós-cirúrgico do câncer.

2. Os exames de radiografia, ecografia, tomografia, ressonância magnética e mamografia são métodos de diagnóstico por meio de:

- a) Raspagem.
- b) Aspiração.
- c) Biópsia.
- d) Imagens.
- e) Citologia.

3. A quimioterapia é um recurso de tratamento para o câncer que se utiliza de:

- a) Irradiação ionizante.
- b) Injeções de anticorpos.
- c) Imunoterapia.
- d) Extração cirúrgica.
- e) Fármacos antineoplásicos.

4. Qual é a principal indicação do tratamento radioterápico?

- a) Câncer com metástase.
- b) Leucemia.
- c) Linfoma.
- d) Câncer bem localizado.
- e) Prevenção do câncer.

5. A imunoterapia é um recurso de tratamento para o câncer que se utiliza de:

- a) Extração cirúrgica.
- b) Imunomoduladores.
- c) Radiação ultravioleta.
- d) Irradiação ionizante.
- e) Fármacos antineoplásicos.

6. O que são substâncias denominadas antiangiogênicas?

7. Explique como se realiza o tratamento cirúrgico ou a ressecção cirúrgica do câncer.

Referências

ABBAS, ABUL K. **Imunologia celular e molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012. 560 p.

BOGLIOLO, LUIGI. **Bogliolo patologia**. Geraldo Brasileiro Filho [editor]. 8. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2011. 1.524p.

FACINA, T. **Estimativa 2014**: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2014. 124 p.

DELVES, Peter J. et al. **Fundamentos de imunologia**. 12. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013. 568 p.

KUMAR, Vinay et al. **Robbins & Cotran – patologia**: bases patológicas das doenças. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 1.504 p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer control**: knowledge into action: WHO guide for effective programmes. Geneva: WHO, 2007. 42 p. Disponível em: <www.who.int/cancer/modules/Prevention%20Module.pdf>. Acesso em: 8 set. 2015.



ISBN 978-85-8482-220-1



9 788584 822201 >