

Patologia Geral

Regeneração e Cicatrização

Carlos Castilho de Barros
Augusto Schneider

<http://wp.ufpel.edu.br/patogeralnutricao/>

Reparo de lesões

Reparo é o processo de cura de lesões teciduais e pode ocorrer por regeneração ou cicatrização.

Regeneração: o tecido morto é substituído por outro morfológicamente idêntico.

Cicatrização (reparação): um tecido neoformado, originado do estroma (conjuntivo ou glia), substitui o tecido perdido.

Regeneração

Substituição de células perdidas por células semelhantes, estrutural e funcionalmente completa.

A regeneração depende da nobreza das células.

- A) células lábeis
- B) células estáveis
- C) células permanentes (perenes)

REGENERAÇÃO:

CÉLULAS LÁBEIS:

**EPITÉLIOS, PELE, MUCOSAS,
DUCTOS, TECIDO
HEMATOPOÉTICO**

REGENERAÇÃO:

**CÉLULAS ESTÁVEIS (DE
“PRONTIDÃO”):**

- CÉLULAS PARENQUIMATOSAS
(FÍGADO, RIM, PÂNCREAS)**
- TECIDO OSTEOCARTILAGINOSO**

REGENERAÇÃO:

CÉLULAS PERENES:

**SISTEMA NERVOso
(NEURÔNIOS), MÚSCULO
ESTRIADO, CARDÍACO**

REGENERAÇÃO TECIDUAL

- **EPITÉLIOS:**
FACILMENTE REGENERADOS
- **FÍGADO:**
REGENERA-SE DESDE QUE MANTIDO O AR CABOUÇO CONJUNTIVO
- **ADIPOSO:**
**FACILMENTE REGENERADO
(FIBROBLASTOS – ADIPÓCITOS)**

Regeneração

No fígado:

Completa:

pequenas lesões necróticas – preservação do estroma – hepatócitos vizinhos fazem mitose e substituem os mortos.

Nódulos regenerativos:

Grandes áreas de lesões – colapso do estroma reticular – impossibilidade de reorganização da arquitetura lobular.

Regeneração

No fígado:

Lesão aguda – a partir de hepatócitos ou epitélio biliar.

Depende de fatores de crescimento liberados por células inflamatórias que migram para o local ou células vizinhas estimuladas por IL-6 e TNFa (citocinas). Estes ativam fatores de transcrição os quais estimulam a expressão de proteínas e receptores ativando o ciclo celular dos hepatócitos que estavam antes estacionários na fase G₀ do ciclo celular.

Regeneração

No fígado:

Lesão crônica – a partir de células tronco e de progenitoras residentes (células ovais).

Os hepatócitos estão sem condição de entrar em mitose, portanto as células progenitoras e células tronco residentes são ativadas, assim como células tronco vindas da circulação. Todas estas células entram em proliferação e se diferenciam em hepatócitos.

REGENERAÇÃO TECIDUAL

- **OSSO:**
REGENERAÇÃO A PARTIR DO PERIÓSTIO
- **CARTILAGEM:**
REGENERAÇÃO A PARTIR DO PERICÔNDRIO
- **MEDULA ÓSSEA:**
REGENERA FÁCIL (CÉLULAS RETICULARES PRIMITIVAS MEDULARES ORIGINAM HISTIÓCITOS, LINFÓCITOS T, B, ETC.)

REGENERAÇÃO TECIDUAL

- **MÚSCULO LISO:**
ALGUM GRAU DE REGENERAÇÃO
- **MÚSCULO ESTRIADO:**
NÃO REGENERA (OCORRE POLIPLOIDIA NUMA TENTATIVA DE REGENERAR)
- **TECIDO NERVOSO:**
NEURÔNIOS NÃO REGENERAM*; CÉLULAS DA GLIA E CÉLULAS DE SCHWANN, SIM.

- 1) Quais são os dois tipos de reparo tecidual e suas definições?
- 2) Qual a diferença da regeneração nos tecidos lábeis, estáveis e permanentes?
- 3) Como se faz a regeneração hepática em lesões agudas e crônicas?

Cicatrização

- Processo pelo qual o tecido lesado é substituído por tecido conjuntivo vascularizado.

Primeiro passo: instalação de reação inflamatória – células do exsudato de células fagocitárias reabsorvem restos celulares e sangue extravasado.

Em seguida – proliferação fibroblástica e endotelial formando o tecido conjuntivo cicatricial (tecido de granulação).

Finalmente – remodelação com redução do volume da cicatriz.

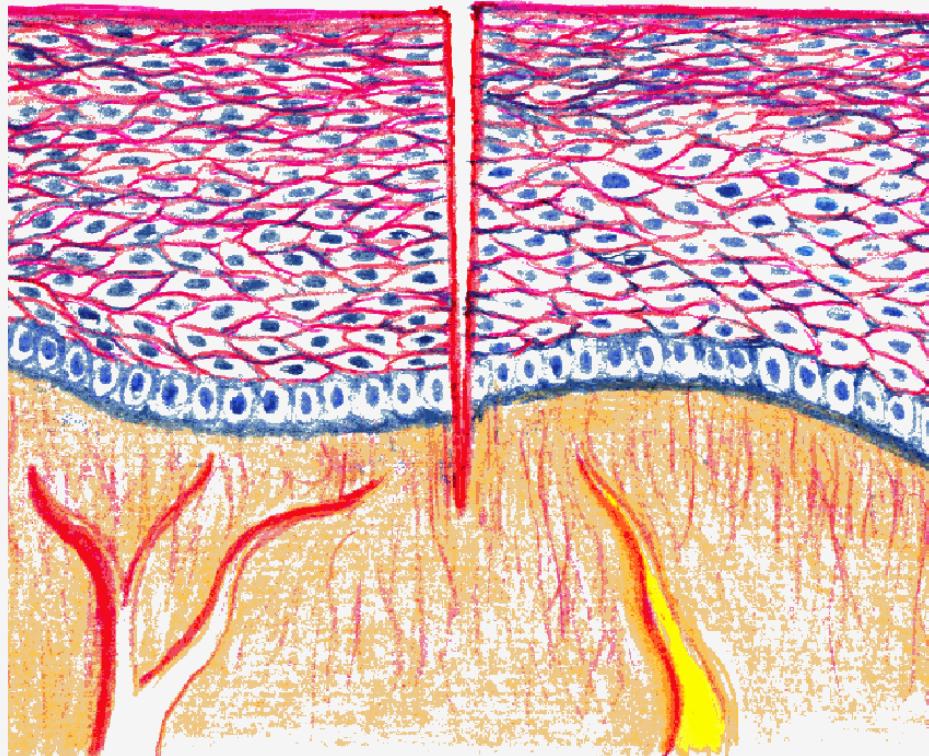
Cicatrização

CICATRIZAÇÃO POR:

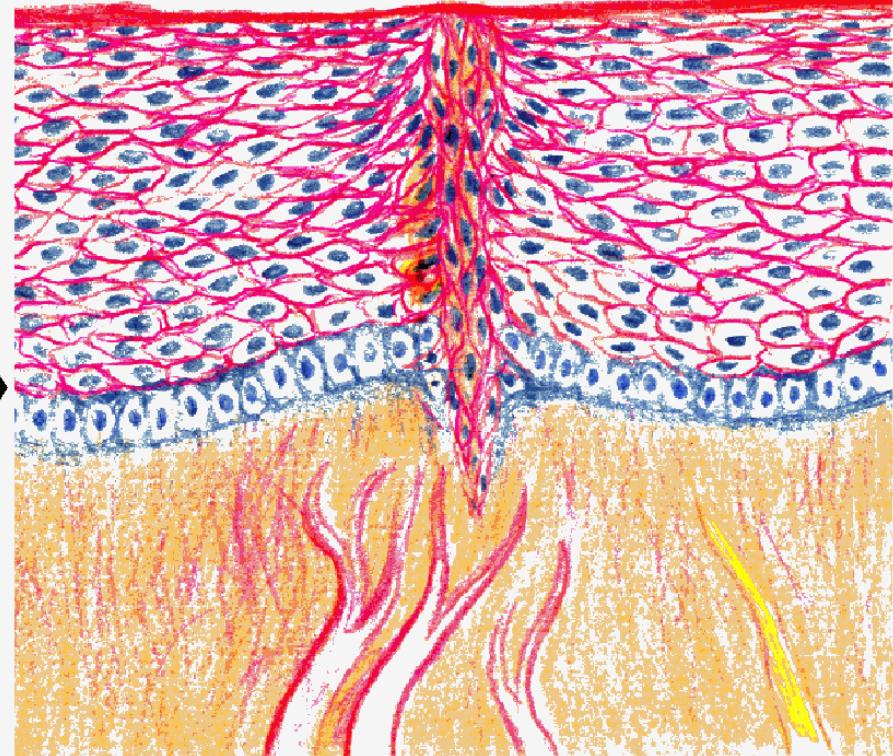
- **1^a INTENÇÃO:**
 - OCORRE EM INCISÕES CIRÚRGICAS
 - BEM ORIENTADA COM UM MÍNIMO DE FIBROSE POSSÍVEL.

Primeira intenção

Ferida Incisional



Cicatriz



Cicatrização

- **2^a INTENÇÃO:**

**PREENCHIMENTO DE GRANDES
ESPAÇOS DE TECIDOS DESTRUÍDOS
COMO ÚLCERAS, LACERAÇÕES
EXTENSAS DE PELE E MÚSCULOS,
ABSCESSOS.**

Mecanismos de cicatrização:

- Formação do coágulo;
- Ativação da inflamação (liberação de mediadores provenientes do coágulo, das células aprisionadas, do tecido conjuntivo das bordas e das células epiteliais das margens da lesão);
- Liberação de IL-1 e TNFa por macrófagos residentes e ceratinócitos;
- Exposição de moléculas de adesão (ICAM, VCAM) e selectinas;
- Vasodilatação arteriolar por liberação de taquicininas (terminações nervosas) e histamina (mastócitos) devido ao efeito mecânico; (continua)

Mecanismos de cicatrização:

- Migração dos leucócitos para a área;
 - Primeiras horas quimiotaxinas CXC - atração de neutrófilos
 - Após 18 horas – quimiotaxinas CC – atração de monócitos
- Produção de tecido de cicatrização e proliferação do tecido epitelial
- Liberação de fatores de crescimento por macrófagos.
- Formação de novos vasos
- Fatores de crescimento + TNFa
 - Células endoteliais formam brotos em direção do coágulo, os quais formam novos tubos e se conectam restabelecendo a circulação capilar no tecido neoformado.

(continua)

Mecanismos de cicatrização:

Remodelação do tecido cicatricial

Aumento da quantidade de colágeno;

Substituição do colágeno do tipo I para do tipo III (mais grosso);

Redução da capilarização;

Redução das células inflamatórias;

Diferenciação de fibroblastos em miofibroblastos;

Contração da cicatriz (pode chegar a 90% do volume inicial em cicatrização de segunda intenção).

Tecido de granulação

Tecido conjuntivo neoformado e ricamente vascularizado.

Aspecto macroscópico: coloração rósea e aspecto granuloso. Húmido e edemaciado.

- 4) Quais são as diferenças entre cicatrização de primeira e segunda intenção?
- 5) O que é tecido de granulação e quais as suas características?
- 6) Resuma cicatrização em 3 passos.

Fatores que influenciam a cicatrização

Fatores locais

- Isquemia local – lesão vascular ou compressão. Falta nutrientes e O₂, reduz pH, aumenta concentração de catabólicos;
- Infecções e corpos estranhos – exacerba a inflamação e desequilibra a síntese e destruição da MEC;
- Temperatura local – modifica o fluxo sanguíneo;
- Baixa perfusão tecidual – reduz aporte de nutrientes e O₂, ex.: úlceras de decúbito, ulcerações crônicas em pacientes com varizes ou vasculopatia diabética.
- Irradiação - evita mitose interrompendo a produção de tecido cicatricial e provocando úlceras.

Fatores que influenciam a cicatrização

Fatores Sistêmicos

- Diabetes – vasculopatia, neuropatia e excesso de glicosilação proteica;
- Hipotireoidismo – alteração qualitativa síntese MEC;
- Desnutrição – especialmente proteínas, vit. C e zinco;
- Neutropenia e neutropatias – facilita infecções;
- Senilidade – co-morbididades;
- Corticosteroides – inibe todas as fases;
- Quimioterápicos – reduzem a mitose;
- Tabagismo – vasoconstrição (nicotina) e efeito antiinflamatório (monóxido de carbono).

Resumo

O processo de cicatrização é controlado por vários fatores de crescimento e citocinas sintetizados por macrófagos, plaquetas, células endoteliais e linfócitos T, além daqueles liberados da matriz extra celular (MEC).

A velocidade de cicatrização depende do tamanho da ferida, da maior ou menor retração da cicatriz, da quantidade de citocinas e fatores de crescimento liberados e do equilíbrio entre a síntese e degradação da MEC.

Manipulações para facilitar a cicatrização

- Equivalentes biológicos de pele – queratinócitos + componentes da MEC – acelera cicatrização de feridas extensas e de úlceras crônicas;
- Métodos físicos (pouco ou nenhuma comprovação) – eletroestimulação, oxigenação hiperbárica, raio laser, ultra-som, turbilhonamento, etc.

Cicatrização hipertrófica e quelóide

- Formação excessiva de tecido conjuntivo denso em cicatriz cutânea;
- Hipertrófica – reversível
- Quelóide – irreversível ou quase

- Não se conhece o defeito - há descontrole da síntese de colágeno (aumento de produção e/ou redução de degradação da MEC).





- 7) Dê 5 fatores locais que influenciam na cicatrização e explique.
- 8) Dê 5 fatores sistêmicos que influenciam na cicatrização e explique.
- 9) O que é quelóide e cicatrização hipertófica e qual a diferença entre elas?