



UNIVERSIDADE DE
COIMBRA FACULDADE
DE
MEDICINA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIANA JOSÉ FERREIRA RODRIGUES

A Resposta Inflamatória e a sua Aplicação na Prática Clínica

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE FISIOPATOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA ANABELA MOTA PINTO

FEVEREIRO/2020

Índice

| | |
|----------------------------------|----|
| Abreviaturas | 3 |
| Resumo..... | 5 |
| Abstract..... | 6 |
| Introdução | 7 |
| Materiais e Métodos | 9 |
| Resultados e Discussão..... | 11 |
| 1. A Resposta Inflamatória..... | 11 |
| 2. Avaliação Laboratorial | 17 |
| 3. Doença Cardiovascular..... | 21 |
| 4. Doenças Respiratórias..... | 25 |
| 5. Saúde Mental..... | 31 |
| Conclusão | 35 |
| Agradecimentos | 39 |
| Referências Bibliográficas | 40 |

Abreviaturas

AAG: α 1 Glicoproteína Ácida

ADT: Antidepressivos Tricíclicos

AINEs: Anti-inflamatórios Não Esteroides

AVC: Acidente Vascular Cerebral

BHE: Barreira Hematoencefálica

CT: Calcitonina

DII: Doença Inflamatória Intestinal

DPOC: Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica

FA: Fibrilhação Auricular

FeNO: Fração Exalada de Óxido Nítrico

HMG-CoA Redutase: Redutase da 3-hidroxi3-metil-glutaril Coenzima A

ICAM-1: Intracellular Adhesion Molecule

IDO: Indolamina 2,3-dioxigenase

IFN- γ : Interferão γ

IgE: Imunoglobulina E

IL: Interleucina

ISRS: Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

LBP: Proteína de Ligação ao Lipolissacarideo

LES: Lúpus Eritematoso Sistémico

MCP-1: Proteína Quimiotática para Monócitos

MHC: Complexo Major de Histocompatibilidade

Mm: Milímetros

NK: Natural Killer

NMDA: N-metil-D-aspartato

OMS: Organização Mundial de Saúde

pCr: Proteína C Reativa

PCT: Procalcitonina

RM: Ressonância Magnética

SAA: Substância Sérica Amilóide

SAP: Substância Sérica Amilóide P

SNC: Sistema Nervoso Central

SP: Substância P

TDO: Triptofano 2,3-dioxigenase

TLR: Toll-like Receptors

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral α

VS: Velocidade de Sedimentação

VSCAM-2: Vascular Adhesion Molecule

Resumo

A resposta inflamatória surge como primeira linha de defesa do organismo contra as mais diversas agressões. Para isso conta, não só com mediadores celulares, mas também com mediadores moleculares responsáveis por coordenar os diferentes mecanismos envolvidos. No entanto, o objetivo da resposta inflamatória vai para além do combate à agressão uma vez que esta, para além de eliminar os agentes causais, também participa na eliminação, por exemplo, do material necrótico resultante e favorece a regeneração de novos tecidos. Apesar da sua atividade ser indispensável para a proteção do organismo é igualmente importante que esta seja limitada pois uma resposta inflamatória descontrolada é muitas vezes responsável ela própria por lesão tecidual. Dada a sua importância para a manutenção da homeostasia, a resposta inflamatória desempenha o papel principal em inúmeras doenças.

Com este artigo de revisão pretende-se descrever a resposta inflamatória e a sua avaliação laboratorial bem como compreender e demonstrar o papel da mesma, não só na fisiopatologia da doença cardiovascular, de doenças respiratórias como a asma e a DPOC, da depressão e demência, mas também nas características clínicas das mesmas, com possível impacto no diagnóstico, tratamento e prognóstico.

Palavras-Chave: Inflamação; Fisiopatologia; Laboratório; Doença Cardiovascular; Doenças do Trato Respiratório; Saúde Mental.

Abstract

The inflammatory response emerges as the body's first line of defense against various aggressions. For this there are cellular mediators and also molecular mediators, responsible for guiding the different mechanisms involved. However, the purpose of the inflammatory response goes beyond fighting aggression, it is also able to eliminate the resulting necrotic material and favors the regeneration of new tissues. Although its activity is indispensable for the organism protection, it is equally important that it is limited because an uncontrolled inflammatory response is often responsible for tissue damage itself. Given its importance for maintaining homeostasis, inflammatory response plays a major role in numerous diseases.

This review article aims to describe the inflammatory response and its laboratory evaluation and also demonstrate its role not only in the physiopathology of cardiovascular disease, respiratory tract diseases such as asthma and COPD, depression and dementia but also on their clinical characteristics, with possible impact on diagnosis, treatment and prognosis.

Keywords: Inflammation; Physiopathology; Laboratory; Cardiovascular Disease; Respiratory Tract Diseases; Mental Health.

Introdução

A inflamação define um conjunto de respostas protetoras contra uma lesão ou infecção. É um processo complexo que tem início com alterações ao nível da microcirculação que vão permitir o recrutamento das primeiras células inflamatórias ao local. Por exemplo, os neutrófilos e os macrófagos contribuem para o combate ao agressor através da fagocitose enquanto os mastócitos libertam mediadores que vão contribuir para a amplificação da resposta. Para orientar o movimento e a ativação dos agentes celulares bem como a comunicação entre eles, a resposta inflamatória conta com as citocinas. Para além disso, as citocinas, produzidas pelas células inflamatórias e endoteliais, vão estimular a nível hepático e extra-hepático a síntese das proteínas de fase aguda, um conjunto de proteínas com diversas funções, mas com o objetivo comum de limitar a agressão protegendo o organismo e ainda com utilidade como marcadores da resposta inflamatória.

Quando a resposta inflamatória, e pela sua atuação inespecífica, não é suficiente para eliminar o agressor é recrutado o sistema imunitário, que vai permitir um combate encabeçado pelos linfócitos B e T, mais específico e conseqüentemente, mais eficaz.

O harmonioso funcionamento da resposta inflamatória vai ser fundamental não só para eliminar o agente agressor, mas também para que o estado de equilíbrio do organismo seja restabelecido. Assim, situações que cursam com resposta inflamatória exacerbada e descontrolada são muitas vezes responsáveis por lesão tecidual e estão na génese de várias doenças, sejam elas de carácter inflamatório crónico ou autoimune.

A utilidade do conhecimento e compreensão da resposta inflamatória na prática clínica vai, nos dias de hoje, muito para além da descrição dos mecanismos fisiopatológicos. Devido à resposta inflamatória e aos seus diferentes intervenientes é possível diagnosticar precocemente estados inflamatórios com base, por exemplo, na contagem de leucócitos ou no doseamento de proteínas de fase aguda. O próprio reconhecimento das alterações microvasculares iniciais permite explicar alguns dos sinais clínicos clássicos que acompanham a inflamação como o edema, o calor e o rubor.

Além de auxiliar no diagnóstico, a monitorização da resposta inflamatória vai permitir igualmente inferir sobre a resposta à terapêutica e ao prognóstico. A título de exemplo, podemos considerar que estamos a ser eficazes com um determinado tratamento ou seja, que o agente está a ser eficazmente eliminado e que estamos a caminhar para a resolução do quadro, quando se verifica um decaimento dos principais parâmetros inflamatórios.

Para além do indiscutível papel em doenças desde sempre descritas como inflamatórias, a resposta imunoinflamatória assume-se cada vez mais como protagonista em

doenças como a aterosclerose, a depressão ou a demência, o que a torna cada vez mais atrativa nas mais diversas áreas da medicina.

Com este artigo revisão pretende-se descrever a resposta inflamatória, desde as alterações iniciais até ao recrutamento dos mecanismos de imunidade inata e adquirida, passando pela caracterização dos diferentes intervenientes celulares e moleculares. Por se considerar igualmente relevante, serão também enumerados os principais parâmetros objeto de avaliação laboratorial e seu significado.

Por fim, pretende-se demonstrar o impacto e a utilidade do conhecimento dos mecanismos inflamatórios para a compreensão e gestão de doenças tão prevalentes quanto as doenças cardiovasculares, com principal enfoque na aterosclerose, as doenças respiratórias como a asma e a DPOC e ainda a depressão e a demência no âmbito da saúde mental.

Materiais e Métodos

A elaboração deste trabalho de revisão teve início com a pesquisa bibliográfica de informação relativa ao impacto da resposta inflamatória na prática clínica. Para isso foi utilizado como principal motor de pesquisa a *PubMed*, introduzindo termos *Medical Subject Headings* (MeSH) e utilizando a restrição temporal para os resultados apresentados de 10 anos.

A primeira pesquisa, entre maio e junho de 2019, incluiu a seguinte listagem de equações de pesquisa:

- (inflammation) AND innate immunity
- (inflammation) AND cardiovascular disease
- (inflammation) AND atrial fibrillation
- ((inflammation) AND asthma) AND COPD
- (inflammation) AND mental health
- (inflammation) AND C-reactive protein
- ((inflammation) AND procalcitonin) AND sepsis

Entre outubro e novembro de 2019 e por necessidade de abordar mais em pormenor alguns conceitos foi realizada uma nova pesquisa desta vez com as seguintes equações:

- (innate immunity) AND adaptative immunity
- ((inflammation) AND atherosclerosis) AND foam cells
- (inflammation) AND depression
- (inflammation) AND demencia

Com os resultados obtidos, e através da leitura dos títulos e *abstracts*, foram selecionados os artigos cuja informação mais se aproximava dos objetivos deste trabalho. Seguiu-se a leitura integral dos mesmos.

Ocasionalmente, foram utilizados artigos que não se enquadram nestes filtros, nomeadamente em termos temporais, dada a relevância de algumas publicações mais antigas, cuja informação se perpetua ao longo dos anos mantendo a pertinência.

Os livros “Fisiopatologia: Fundamentos e Aplicações” e “Fundamentos de Imunologia” foram também consultados, sendo os seus autores devidamente referenciados neste trabalho.

As figuras que acompanham o presente artigo de revisão com o objetivo de o ilustrar foram elaboradas a partir dos ícones e modelos disponíveis na plataforma *BioRender*.

No restante processo de elaboração deste trabalho procurou-se seguir o formato IMReD (introdução, métodos, resultados e discussão).

Resultados e Discussão

1. A Resposta Inflamatória

A resposta inflamatória surge como mecanismo de defesa do organismo contra agressões de origem exógena, mas também endógena [1]. A inflamação ajuda à eliminação do agente agressor estimulando ainda a remoção do tecido danificado e a regeneração de novo tecido [1,2]. No entanto, a resposta inflamatória pode cursar com efeitos deletérios para o organismo com dano tecidual persistente em caso de resposta exagerada/inadaptada, como acontece nas patologias alérgica e autoimune [1,3]. Por outro lado, a diminuição da resposta inflamatória bem como quaisquer defeitos nos diferentes componentes do sistema imunológico são igualmente prejudiciais, caracterizando as designadas imunodeficiências. Perante uma imunodeficiência, a proteção do organismo contra os diferentes agressores fica comprometida, cursando com uma maior suscetibilidade perante os mesmos [4].

Assim, é travada uma luta constante pelo equilíbrio entre a amplificação da resposta inflamatória, com vista à resolução da agressão, e a lesão tecidual decorrente da exacerbação descontrolada da mesma [5]. Em simultâneo, pretende-se manter a funcionalidade e integridade de todo o sistema de forma a não comprometer as respostas protetoras do organismo.

O fator desencadeante da resposta inflamatória, seja ele extrínseco como fatores mecânicos, físicos, químicos ou a presença de agentes infecciosos ou intrínseco como a privação de oxigénio, vai recrutar mediadores celulares e moleculares. Contando para isso com a microcirculação. As alterações que daqui possam advir podem ser resolvidas com posterior cicatrização e remodelação ou persistir, caracterizando formas crónicas de inflamação.

Assim, a **microcirculação** surge como principal local de atuação da resposta inflamatória [2], que passo a descrever:

1.1 Aumento da permeabilidade endotelial: causada por uma grande variedade de mediadores moleculares. Corresponde a um dos sinais mais precoces do processo inflamatório e permite um maior fluxo sanguíneo em direção ao tecido lesado, otimizando o transporte de agentes celulares e moleculares ao local. Este aumento da permeabilidade justifica os sinais clínicos clássicos da inflamação tais como, dor aguda, calor, rubor e edema. A estes quatro sinais clássicos da inflamação, descritos pelo escritor romano Cornelius Celsus no século I a.C, o médico e escritor alemão Rudolf Virchow acrescentou mais tarde, no século XIX, a impotência funcional [6]. Estas modificações fazem-se ainda

acompanhar pela separação de proteínas transmembranares responsáveis pela adesão entre células adjacentes, como as VE-caderinas, cursando com a rápida formação de poros. Através destes poros ocorre o extravasamento não só de leucócitos, mas também de eritrócitos, caracterizando hemorragias microvasculares. Ao nível da pele, por sua vez, esse extravasamento de eritrócitos conduz ao aparecimento de descolorações características e que servem também como indicadores clínicos [2].

1.2 Extravasamento de leucócitos: devido, numa fase inicial, à marginação, através da qual os leucócitos se aproximam da parede dos vasos, e ao *rolling* dos leucócitos sobre o endotélio mediado por moléculas de adesão como a *intracellular adhesion molecule* (ICAM-1) e a *vascular adhesion molecule* (VSCAM-2). Enquanto se movem pelo endotélio, os leucócitos previamente ativados por quimiocinas sofrem agora a fixação, facilitada por novas moléculas de adesão, desta vez as selectinas (P-E e L-selectina) [2,6]. A adesão deve-se à emissão de pseudópodes (projeções citoplasmáticas resultantes da reorganização da actina e outras proteínas do citoesqueleto) essenciais para o movimento e adesão leucocitária. Segue-se a migração transendotelial através da qual os leucócitos dispersam os seus pseudópodes na membrana basal por debaixo do endotélio e atravessam o poro, previamente formado, muitas vezes através de um anel de contração [7].

A acompanhar as modificações leucocitárias também as plaquetas sofrem alterações morfológicas com formação de prolongamentos citoplasmáticos digitiformes num processo mediado pela temperatura. As plaquetas dispõem de moléculas de adesão membranares armazenadas em grânulos e libertadas após estimulação. Assim, a adesão plaquetar facilita a adesão de outros agentes em circulação [2].

1.3 Quimiotaxia: processo através do qual diversas quimiocinas, como a interleucina-8 (IL-8), a proteína quimiotática para monócitos (MCP-1) ou a eotaxina [6], atuando em cascatas sequenciais recrutam diferentes leucócitos para os locais inflamatórios, orientando a sua migração [2,7].

Ao contrário da resposta inflamatória, a imunidade vai permitir ao nosso organismo desempenhar uma resposta diferenciada e específica perante o agente agressor, o que a torna mais eficaz. Assim, quando a resposta inflamatória não é suficiente para eliminar a agressor, são recrutados mecanismos imunitários. No entanto, a resposta inflamatória, através das alterações microvasculares e dos mecanismos de sinalização, torna-se fundamental para o estabelecimento de uma resposta imunológica eficaz [8].

Neste contexto, a **imunidade inata** é a primeira a ser ativada constituindo a primeira linha no combate aos microrganismos com a atuação de células fagocitárias (neutrófilos e

macrófagos), células dendríticas e células *natural killer* (NK) (9). Também vão ser importantes moléculas como a PTX3, molécula de reconhecimento, responsável pela identificação e opsonização de componentes microbianos além de controlar e ativar a cascata do complemento [5].

A resposta imunitária inata é geralmente capaz de eliminar patógenos eficazmente, no entanto, pode ser insuficiente perante agentes com maior virulência [10]. Nesta situação são ativados mecanismos de **imunidade adquirida**. A imunidade adquirida pode demorar entre quatro a sete dias para estar completamente ativada e, para a sua atuação, são importantes as **células apresentadoras de antígenos** que processam as proteínas expressas pelas bactérias e vírus em pequenos péptidos para serem apresentados ao **complexo major de histocompatibilidade** (MHC). Perante este reconhecimento, são recrutados linfócitos B e linfócitos T, sendo orientada a sua atuação para o reconhecimento e a eliminação do agente patogénico específico. Os linfócitos B, em particular, vão produzir imunoglobulinas, isto é, anticorpos específicos contra o agente previamente apresentado [9,10].

Assim, a imunidade inata é crucial para a defesa do hospedeiro numa fase mais precoce da infeção enquanto a imunidade adquirida terá a sua principal ação em fases mais tardias ou perante reinfeções devido à sua capacidade de memória, que lhe confere uma maior rapidez na resposta perante reestimulação pelos mesmos agentes [10].

As duas propriedades que permitem distinguir a imunidade inata e a imunidade adquirida são: a **especificidade** e a capacidade de criar **memória imunológica**. A resposta inata é inespecífica, ao invés da resposta adquirida que apresenta especificidade para diferentes patógenos através da recombinação dos genes que codificam as imunoglobulinas e, conseqüentemente, cria memória. No entanto, o conceito de que a imunidade inata é inespecífica tem sido desafiado pela presença de recetores com padrão de reconhecimento como os *toll-like receptors* (TLRs). Estes recetores são expressos pelas células efetoras da imunidade inata e reconhecem componentes específicos dos diferentes microrganismos que estão a ser combatidos [10].

A imunidade inata e a adquirida estabelecem uma relação de proximidade. Enquanto a imunidade inata estimula a ativação da imunidade adquirida através da interação entre as células fagocíticas do sistema imune e os linfócitos T do sistema adquirido, também a imunidade adquirida vai aprimorar os mecanismos inatos tornando-os mais efetivos contra os microrganismos patogénicos [9].

No que diz respeito aos mediadores celulares, os **neutrófilos** revelam-se células efectoras chave da imunidade inata, sendo o seu recrutamento e potencial destrutivo fundamentais para a defesa do hospedeiro. São dotados de um verdadeiro mecanismo de “autoperpetuação” através do qual libertam quimiocinas, citocinas e mediadores lipídicos que permitem recrutar novos neutrófilos [7]. Os **monócitos**, células precursoras de macrófagos e células dendríticas são, por sua vez, responsáveis pela eliminação dos agentes patogénicos e estimulam o início da imunidade adquirida. Estes são dotados de heterogeneidade fenotípica, apresentam diferentes recetores de quimiocinas, e também funcional através da qual após digerirem células mortas se diferenciam em células capazes de mediar processos de reparação dos tecidos [11]. Também os **mastócitos** são agentes importantes não só na imunidade inata, mas também na adquirida. Desempenham um papel fundamental na patogénese da inflamação alérgica que caracteriza patologias como a asma, a rinite alérgica e a dermatite atópica [12]. Após a sua ativação, mediada pela Imunoglobulina E (IgE), desencadeiam-se as reações alérgicas sendo segregados pelos próprios mastócitos inúmeros mediadores inflamatórios e substâncias vasoativas para amplificação da resposta [13].

Relativamente aos mediadores moleculares importa realçar o papel das **citocinas**. Estas são responsáveis pelo recrutamento e ativação de células imunitárias coordenando o correto desenvolvimento da imunidade adquirida, contribuindo para a tolerância e memória da resposta. Tomam a designação de quimiocinas quando estão maioritariamente envolvidas na quimioatração de leucócitos [14]. As citocinas atuam através de cascatas com diferentes recetores referindo, a título de exemplo, o fator de necrose tumoral- α (TNF- α). O TNF- α constitui o principal estímulo à produção de interleucina-1 (IL-1) que, atuando em recetores específicos, aumenta a produção de interleucina-6 (IL-6), primordial na produção de proteínas de fase aguda, perpetuando assim a resposta inflamatória [15]. A atividade das citocinas conta ainda com mecanismos de regulação negativa que vão evitar a lesão tecidular e restringir a autoimunidade [14].

As **proteínas de fase aguda** correspondem a um grupo de proteínas com diferentes características e funções, mas que têm em comum o papel protetor na defesa do organismo através do recrutamento de células inflamatórias, ativação do complemento, opsonização, inativação de enzimas proteolíticas, entre outras ações que contribuem para limitar a lesão tecidular [16]. As citocinas pró-inflamatórias em circulação, entre as quais a IL-6, a IL-1, a IL-8, o TNF- α ou o interferão- γ (IFN- γ), chegam ao fígado e estimulam os hepatócitos a produzir e a secretar as proteínas de fase aguda, o que acontece tipicamente entre 24 a 48 horas após o início do estímulo agressor [16]. No entanto, vários tecidos extrahepáticos são igualmente capazes de produzir as proteínas de fase aguda. Assim, as proteínas de fase

aguda quando produzidas a nível hepático adquirem um papel preventivo e protetor sistémico, quer em estados saudáveis, quer perante a agressão. Por outro lado, a produção extra-hepática tem o objetivo de conceder proteção e reparação a nível local, perante o dano tecidual [17].

São exemplos destas proteínas a substância sérica amilóide (SAA) que promove a adesão e quimiotaxia das células fagocíticas e linfócitos, a α -1 glicoproteína ácida (AAG) que medeia a ligação de proteínas plasmáticas e outros mediadores e com papel na modificação da resposta inflamatória e a proteína C reativa (pCr) que reconhece agentes patogénicos e células danificadas surgindo como importante auxiliar da imunidade inata [6,17]. Outras proteínas de fase aguda como a haptoglobina e a hemopexina têm também ação anti-inflamatória e antioxidante, através da qual conferem proteção contra espécies reativas de O_2 [15]. Dentro desta família de proteínas incluem-se ainda antiproteases, como a α -1 antitripsina, inibidora de serinoproteases [16].

Com base no grau de resposta ao estímulo inflamatório, as proteínas de fase aguda podem ser agrupadas em 3 subgrupos: **Fortes** como a SAA e a pCr quando a produção aumenta entre 100 a 1000 vezes durante a resposta inflamatória; **Moderadas** como a haptoglobina e a α -1 antitripsina, quando a produção aumenta entre 2 a 10 vezes e **Fracas** onde se enquadram as proteínas cuja concentração duplica durante a resposta inflamatória, como a ceruloplasmina e fatores do sistema complemento [16]. Existem ainda proteínas cuja produção hepática ocorre em menores quantidades durante a resposta de fase aguda, são exemplos a albumina e a transferrina, proteínas com função de transporte, das quais o organismo pode prescindir temporariamente, tomando a designação de **proteínas negativas de fase aguda** [6].

Tabela I. Quadro resumo das proteínas de fase aguda e suas principais funções.

| PROTEÍNA | FUNÇÃO |
|--|---|
| Proteína C Reativa (pCr) | - Ligação a patógenos e células lesadas; - Oponização e ativação do complemento. |
| Substância Sérica Amilóide P (SAP) | - Ligação a patógenos e células lesadas; - Oponização e ativação do complemento; - Regulação da defesa inata e reparação. |
| Substância Sérica Amilóide A (SAA) | - Oponização; - Regulação da defesa inata; - Indução de enzimas de degradação da matriz extracelular; - Quimioatração; - Regulação do metabolismo lipídico. |
| Proteína de ligação ao lipolissacarídeo (LBP) | - Reconhecimento, ligação e desagregação de lipolissacarídeos bacterianos; - Oponização |
| Fatores do sistema Complemento | - Reconhecimento e destruição de patógenos. |
| α-1 glicoproteína ácida (AAG)/orosmucóide | - Ligação de proteínas plasmáticas e outros mediadores; - Regulação das respostas de defesa inatas. |
| Fibrinogénio | - Formação de coágulos sanguíneos. |
| Plasminogénio | - Fibrinólise. |
| Protrombina | - Formação de coágulos sanguíneos. |
| Fator ativador do plasminogénio | - Fibrinólise. |
| Haptoglobina | - Transporte de hemoglobina; - Angiogénese; - Ação antioxidante. |
| Ceruloplasmina | - Transporte de ferro; - Hemostase. |
| α-1 antiqumiotripsina | - Inibição enzimática. |
| Antitrombina | - Inibição enzimática. |
| α-1 antitripsina | - Inibição enzimática. |
| α-2 macroglobulina | - Inibição enzimática; - Imunomodulação. |

(**Legenda:** a **vermelho** proteínas de fase aguda envolvidas na hemostase, a **verde** com função de transporte e a **azul** o grupo de antiproteases)

2. Avaliação Laboratorial

Com o conhecimento da fisiopatologia da resposta inflamatória, nomeadamente dos seus mediadores celulares e moleculares, são vários os agentes que surgem como possíveis biomarcadores do processo inflamatório: as proteínas de fase aguda como a proteína C reativa (pCr) e o fibrinogénio, citocinas e quimiocinas ou as moléculas de adesão [18].

As citocinas e quimiocinas não são doseadas por rotina, pois a sua manipulação em laboratório enfrenta vários desafios. Primeiramente, a própria hora da colheita influencia os resultados uma vez que a produção de citocinas apresenta variação diurna, sendo o pico máximo pela manhã. Para além disso, a prática de exercício físico nas vésperas da colheita pode aumentar os valores detetados dada a libertação de citocinas pelas células musculares em contração. Durante a própria colheita ou através da centrifugação, as plaquetas libertam também diversas citocinas. Os tubos de colheita utilizados devem igualmente ser tidos em consideração, por exemplo, em tubos com heparina, e por interação com esta, dá-se a libertação de citocinas, sobrestimando os resultados. Por fim, os métodos de armazenamento da amostra envolvem cuidados especiais, as citocinas devem ser armazenadas rapidamente a temperaturas inferiores a -80°C e embora com esta temperatura também ocorra degradação das citocinas, com armazenamentos simples a -20°C , por exemplo, a degradação das mesmas seria ainda mais célere. Para além disso os sucessivos ciclos de congelamento/descongelamento afetam as amostras com degradação de grandes quantidades de citocinas, enviesando os resultados esperados [19]. Por sua vez, a avaliação laboratorial de moléculas de adesão como as selectinas, a ICAM-1 e a VSCAM-2, encontra-se pouco padronizada e com viabilidade igualmente limitada [18].

A velocidade de sedimentação (VS) e a pCr destacam-se pela sua utilidade como marcadores de condições inflamatórias [20], os quais devem ser utilizados em simultâneo com uma história clínica e exame objetivo completos para diagnóstico e monitorização de quadros patológicos [21].

Relativamente a cada um destes marcadores:

Velocidade de Sedimentação: Descrita pela primeira vez por Edmund Faustyn em 1897, a VS mede a velocidade a que os eritrócitos caem e assentam no plasma numa amostra de sangue anticoagulado, por um determinado período de tempo (habitualmente 60 minutos), expressa em milímetros (mm)/hora [21]. Carregados com cargas negativas, os eritrócitos tendem a repelir-se entre eles mas na presença de proteínas de grandes dimensões, assimétricas e com cargas positivas é promovida a sua agregação com a

formação de *rouleaux*. Eritrócitos agregados caem mais rapidamente, causando aumento da VS. O fibrinogénio e as imunoglobulinas são duas das maiores proteínas que alteram a VS [20].

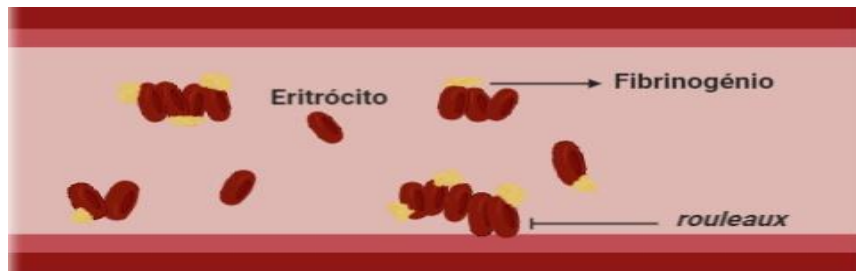


Figura 1. Velocidade de Sedimentação: agregação e queda de eritrócitos promovida pelo fibrinogénio

Proteína C Reativa: Descoberta em 1930 por Tillet e Francis através de estudos serológicos em doentes com pneumonia pneumocócica [20]. Corresponde a uma proteína de fase aguda, sintetizada no fígado em resposta a citocinas inflamatórias (principalmente IL-1, IL-6 e TNF- α). Na sua ação auxilia o sistema do complemento e os macrófagos durante a fagocitose, participando também na eliminação de tecido necrótico e células apoptóticas [20,21]. A pCr vai encontrar-se elevada 4 a 6 horas após o início da inflamação, o seu valor duplicará a cada 8 horas e atingirá o pico entre as 36 e as 50 horas após o início da agressão [20]. Além disso, o valor da pCr é proporcional à intensidade do processo inflamatório [21]. Atualmente métodos de elevada sensibilidade têm sido utilizados para detetar mesmo níveis baixos de pCr o que permite identificar precocemente processos inflamatórios agudos [20].

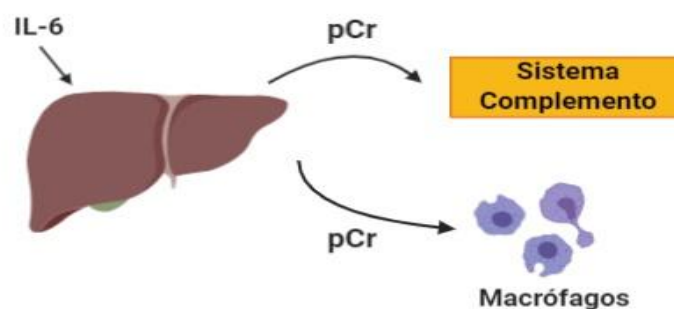


Figura 2. Proteína C Reativa: produção hepática estimulada pela IL-6 e efeito da pCr na atividade do sistema complemento e na ativação dos macrófagos.

Perceber a fisiologia por detrás destes marcadores torna-se importante para a correta e apropriada utilização de cada um deles. Como o fibrinogénio (para o qual a VS é um marcador indireto) tem uma semivida relativamente longa, de entre três a quatro dias, a

VS diminui lentamente com a resolução da inflamação e pode demorar semanas a normalizar. A VS torna-se, então, útil na monitorização de condições inflamatórias crônicas como o Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) ou doenças inflamatórias intestinais (DII). A pCr por sua vez apresenta uma semivida curta (4-7 horas) o que faz com que os valores de concentração plasmática dependam apenas da sua síntese a nível hepático. Desta forma, os níveis de pCr baixam rapidamente com o tratamento e após a resolução dos processos inflamatórios o que torna a pCr útil no diagnóstico e avaliação da resposta à terapêutica em condições inflamatórias, como infeções agudas [20,21]. Para além disso, na avaliação laboratorial de condições inflamatórias mais do que como marcadores isolados, a VS e a pCr têm também utilidade quando utilizadas em conjunto. Essencialmente devido às diferentes semividas, para estabelecer o diagnóstico precoce podemos privilegiar a pCr enquanto que, para a monitorização a longo prazo, a VS será um importante complemento.

A VS pode variar consoante inúmeros fatores tais como a presença de anemia, policitemia ou outras condições associadas a alterações na forma dos eritrócitos o que a torna um parâmetro com maior suscetibilidade a erros na sua interpretação [21]. Contrariamente, a pCr é menos variável, exceto em casos que cursem, por exemplo, com insuficiência hepática afetando a sua síntese. Para além disso, a pCr altera-se minimamente com a idade enquanto a VS aumenta com a idade e é geralmente mais elevada em mulheres [20]. Utilizar adequadamente cada um destes parâmetros revela-se um importante componente da atuação clínica em condições inflamatórias como infeções, trauma e também doenças sistémicas e autoimunes [21].

Na avaliação laboratorial da resposta inflamatória revela-se ainda importante referir o papel e a aplicação clínica de um outro biomarcador, a **procalcitonina** (PCT).

Procalcitonina: Descoberta por Moya F *et al.* em 1975, a PCT é a hormona precursora da calcitonina (CT) [22]. A PCT é produzida nas células C da tiróide e também nas células neuroendócrinas do pulmão e intestino desempenhando um papel essencialmente metabólico na homeostase do cálcio [23]. A sua produção é também despertada por estímulos pró-inflamatórios, particularmente de origem bacteriana [24]. Assim, em quadros de **sépsis**¹ e na presença de microrganismos invasores e das suas endotoxinas na corrente sanguínea, a secreção da PCT é largamente aumentada atingindo valores de dezenas, centenas e até milhares acima dos níveis considerados normais [22,23]. Na resposta inflamatória sistémica, a PCT vai induzir efeitos pró-inflamatórios nos leucócitos através, por exemplo, de um aumento da expressão de marcadores de superfície dos neutrófilos e linfócitos, contribuindo também para a sua migração.

Perante o exposto, a PCT tornou-se um excelente biomarcador para auxiliar no diagnóstico de sépsis bem como de outras condições infecciosas ou inflamatórias [23]. A sua aplicabilidade permite o diagnóstico precoce de quadros sépticos permitindo adequar a terapêutica antibiótica, evitando a sua utilização de agentes desnecessários [22]. A sua utilidade aplica-se também no seguimento e prognóstico destes quadros clínicos uma vez que os valores séricos da PCT se correlacionam com a severidade dos mesmos [23].

¹**Sépsis:** condição precipitada por uma infeção e mantida por citocinas pró-inflamatórias. Manifesta-se por dois ou mais dos seguintes sinais/sintomas: febre ou hipotermia; taquipneia; taquicardia; leucocitose ou leucopenia. Não raramente, quadros de sépsis podem levar a condições mais severas como hipotensão, falência renal e/ou cardíaca, coma, coagulação intravascular disseminada, condição que no seu todo designamos por disfunção multiorgânica [23].

3. Doença Cardiovascular

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) são as **doenças cardiovasculares** a principal causa de morte a nível mundial. Sendo uma preocupação *major* para a saúde pública, não só pela sua prevalência mas também pela morbidade e mortalidade associadas. A **aterosclerose**, por sua vez, é a principal responsável pelo desenvolvimento de problemas cardiovasculares, como a doença cardíaca isquémica ou a doença cerebrovascular [25]. Trata-se de uma doença crónica caracterizada pelo desenvolvimento de placas lipídicas nas paredes arteriais e à qual se associam fatores de risco como a dislipidémia, a hipertensão e o tabagismo [25,26].



Figura 3. Placas de aterosclerose que com o tempo vão aumentando no lúmen da artéria reduzindo progressivamente o seu calibre.

A inflamação assume um papel central na fisiopatologia da doença aterosclerótica com impacto na formação e na progressão das placas bem como na sua vulnerabilidade [25]. A atividade inflamatória surge na parede dos vasos sanguíneos antes das próprias lesões ateroscleróticas serem visíveis. A inflamação associa-se a um aumento da expressão de moléculas de adesão para as células inflamatórias em circulação pelas células endoteliais o que, juntamente com uma diminuição dos níveis de óxido nítrico, resulta em **disfunção endotelial**. Por sua vez, os monócitos e neutrófilos atravessam a parede dos vasos e libertam citocinas e outros mediadores que serão responsáveis por amplificar a inflamação vascular [27]. Nesta fase ocorre também a acumulação de lípidos extracelulares na túnica íntima da parede arterial. Durante a acumulação de lípidos, os monócitos diferenciam-se em **macrófagos** e iniciam a expressão de recetores que facilitam a captação de lipoproteínas. Ao longo do processo, estes acabam por se tornar células de maiores dimensões e carregadas de lípidos, as células esponjosas (*foam cells*), distintas fenotipicamente dos macrófagos originários [26].

A vulnerabilidade das placas de aterosclerose é influenciada pela composição celular e lipídica das mesmas, mais do que pela sua extensão e estenose que condicionam. As placas mais vulneráveis apresentam uma fina cápsula fibrosa a par com uma grande

quantidade de lípidos depositados e um maior número de macrófagos. Assim, a diferenciação dos macrófagos em grandes células esponjosas carregadas de lípidos, bem como a libertação de mediadores inflamatórios, enfraquecem a cápsula fibrosa promovendo a sua rutura. Essa rutura leva a que os componentes lipídicos da placa sejam expostos aos fatores de coagulação circulantes, promovendo a trombogénese [25].

Para além disso, em fases avançadas do processo aterosclerótico, a eficaz apoptose e fagocitose dos macrófagos fica comprometida, o que resulta na formação de um núcleo necrótico que acaba por exacerbar a instabilidade da placa. Dada a sua relevância em todo o processo, o conhecimento e compreensão dos mecanismos que regulam a morte dos macrófagos na aterosclerose vão permitir novas oportunidades terapêuticas que promovam a estabilidade das placas de aterosclerose [28].

Assim, a aterosclerose e as suas sequelas clínicas têm sido cada vez mais reconhecidas como uma doença inflamatória, motivo pelo qual a avaliação de marcadores inflamatórios em circulação permitirá prever o risco de eventos cardiovascular primários ou recorrentes [27]. Foram vários os estudos epidemiológicos e meta-análises que estudaram, por exemplo, a associação entre biomarcadores inflamatórios, como a IL-6 e a pCr, e o risco de doença coronária em homens e mulheres saudáveis [29].

Em resposta à aterosclerose, as células musculares lisas dos vasos vão libertar **IL-6** [30] que, por sua vez, irá aumentar a produção hepática de pCr. Inicia-se uma resposta pró-inflamatória essencial na manutenção e progressão do processo aterosclerótico [29,31]. Torna-se assim possível prever, com base nos níveis de IL-6, não só a mortalidade cardiovascular, mas também a ocorrência de eventos como enfarte do miocárdio ou o desenvolvimento de insuficiência cardíaca em doentes com doença coronária estável [31]. Esta aplicabilidade da IL-6 sugere ainda os seus recetores como possíveis alvos de intervenções terapêuticas e preventivas no contexto de doença coronária estável [29,31].

Contudo, dentro dos diferentes marcadores inflamatórios, a **pCr** demonstrou ser o mais robusto na predição do risco para doença cardiovascular [27]. A pCr facilita a adesão e a transmigração dos monócitos através da parede vascular conduzindo também à sua posterior infiltração no tecido adiposo e nas lesões ateroscleróticas, onde liga diretamente às lipoproteínas de baixa densidade [30]. O estudo das lesões ateroscleróticas permitiu concluir que maiores níveis de pCr se associam a placas de maiores dimensões [32]. Além disso, a pCr estimula a deposição de plaquetas e inibe a síntese endotelial de óxido nítrico, prejudicando a vasoreactividade [30]. Assim, níveis mais elevados de pCr permitem prever a ocorrência de eventos como enfarte agudo do miocárdio, morte súbita, acidente vascular cerebral (AVC) ou o desenvolvimento de doença arterial periférica em indivíduos

previamente saudáveis. Em doentes com enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST a pCr mostrou ainda aplicabilidade nos primeiros 20 meses de *follow-up*, onde níveis mais elevados se associam a maior mortalidade [31]. Contudo, a utilização dos valores de pCr na predição do risco cardiovascular não está isenta de controvérsia. Estudos como o *Framingham Heart Study* e o *Reykjavik Heart Study* sugerem que a capacidade predictiva da pCr é significativamente enfraquecida com o ajuste de diferentes variáveis como a idade e ou o tabagismo. Apesar disso, foram publicadas *guidelines* para orientar a análise da pCr como adjuvante na predição de risco cardiovascular global [27].

O papel da inflamação e dos seus biomarcadores como a pCr na aterosclerose e, consequentemente, na doença cardiovascular vai refletir-se igualmente nas opções terapêuticas. As **estatinas** são fármacos inibidores competitivos e altamente eficientes da redutase da 3-hidroxi3-metil-glutaril coenzima A (HMG-CoA redutase), enzima que cataliza a síntese de colesterol [33]. Estas diminuem a ocorrência dos eventos cardiovasculares e a mortalidade não só através da redução do colesterol, mas também devido aos seus efeitos anti-inflamatórios [27], uma vez que: melhoram a função endotelial, diminuem o recrutamento de células inflamatórias para a parede vascular; diminuem a trombogénese e reduzem o *stress* oxidativo [34]. Com esta conjugação de ações, as estatinas induzem a regressão das lesões ateroscleróticas nas coronárias diminuindo significativamente os níveis de pCr. Assim, a associação de valores mais altos de pCr com maior risco cardiovascular pode assistir a decisão clínica de iniciar o tratamento com estatinas. Baseado nesta evidência o estudo JUPITER demonstrou que, na população estudada, os doentes com elevação dos níveis de pCr beneficiaram do tratamento com, por exemplo, rosuvastatina. No entanto, importa referir que o mesmo estudo reconhece a prática de exercício físico, a alteração dos hábitos alimentares e a perda de peso como alternativas à introdução da rosuvastatina igualmente benéficas e até preferíveis na redução dos níveis de pCr e do risco cardiovascular [33].

Além da aterosclerose, também na patogénese da **fibrilhação auricular** (FA) a resposta inflamatória tem um papel significativo. A FA é a arritmia clinicamente relevante mais comum e à qual se associa um aumento da morbilidade e da mortalidade na população. A inflamação está na base de processos patológicos como o *stress* oxidativo, a apoptose e a fibrose, os quais promovem a remodelação cardíaca que, a nível auricular, predispõe a formação do substrato de FA. Esta associação é comprovada pela presença de infiltrados de células imunes, moléculas de adesão e citocinas no substrato de FA, principalmente a nível endo e subendocárdico. Consequentemente, é possível dosear níveis elevados de biomarcadores inflamatórios em doentes portadores desta arritmia. A inflamação predispõe ainda, juntamente com a disfunção endotelial, a ativação plaquetar e

da cascata da coagulação, levando à trombogênese. Ou seja, a inflamação contribui quer para o desenvolvimento e persistência da FA quer para as complicações tromboembólicas associadas, nomeadamente o acidente vascular cerebral (AVC). Assim, a avaliação de biomarcadores inflamatórios no contexto de FA permitirá concluir sobre eventuais efeitos benéficos da introdução de fármacos anti-inflamatórios nestes doentes e ainda monitorizar o risco de recorrência após medidas terapêuticas como a cardioversão e a ablação do substrato por catéter [34].

4. Doenças Respiratórias

A **asma** é uma doença complexa caracterizada pela inflamação crônica da via aérea associada à obstrução e hiperreatividade brônquica, episódica e reversível [35]. Caracterizam-na também sintomas respiratórios tais como dispneia, aperto torácico, tosse e pieira recorrentes [36]. Por outro lado, a asma é uma condição desencadeada por múltiplos fatores ambientais em combinação com fatores genéticos o que lhe confere uma grande **heterogeneidade** com diferentes fenótipos e formas de apresentação [37]. Os vários fenótipos podem basear-se em diferenças nos padrões de inflamação, na apresentação clínica ou nos estímulos desencadeantes [38].

Na **asma alérgica**, forma mais comum da doença, a inflamação e obstrução das vias áreas surge pela exposição a alérgenos em indivíduos atópicos [35]. A atopia, por sua vez, traduz a sensibilização do doente a alérgenos com consequente predisposição para desenvolver sintomas respiratórios característicos da asma após exposição. Pode ser confirmada através de testes cutâneos com alérgenos comuns ou específicos e ainda através da medição dos níveis de imunoglobulina E (IgE) específica [38].

Na avaliação pulmonar destes doentes encontram-se populações de **linfócitos T-helper do tipo 2** ativados após reconhecimento, através do complexo maior de histocompatibilidade, de alérgenos específicos e responsáveis por produzir citocinas com diferentes funções: regular a síntese de IgE pelos linfócitos B (IL-4); recrutar eosinófilos (IL-5); recrutar e estimular o crescimento de mastócitos (IL-5) e ainda induzir hiperreatividade brônquica, característica central da asma (IL-13) [37,39].

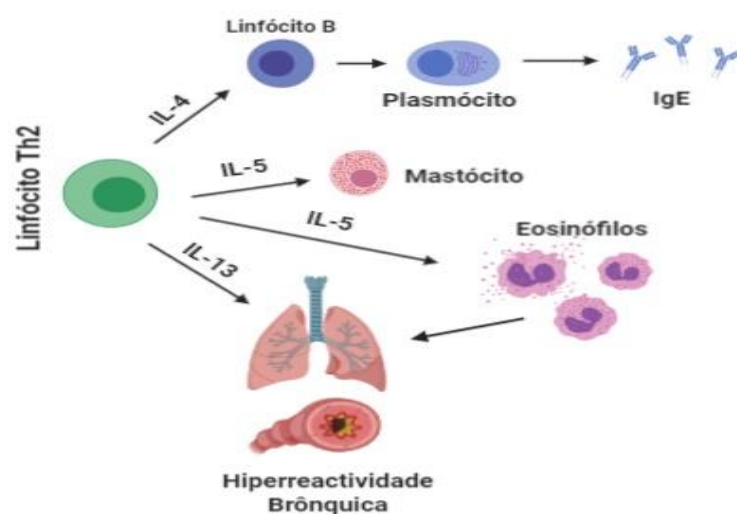


Figura 4. Asma Alérgica: papel central dos linfócitos T-helper 2.

A ativação dos linfócitos *T-helper* por alérgenos específicos vai permitir a diferenciação destas células em diferentes subtipos, entre os quais se destacam as **células T reguladoras** (Treg). Estas células, que se caracterizam pela expressão de altos níveis de CD25, têm um papel fundamental na regulação e supressão da inflamação uma vez que conseguem inibir a ativação dos linfócitos T. No entanto, em indivíduos atópicos este efeito inibitório está diminuído, contribuindo para a progressão e severidade da inflamação brônquica nestes doentes [40].

As **células dendríticas**, células especializadas derivadas de monócitos, por sua vez, são as principais apresentadoras de antígenos aos *T-helper 2* presentes nas vias aéreas: identificam os alérgenos através de receptores TLR, transformam-nos em péptidos e apresentam-nos aos linfócitos T programando a produção de linfócitos T alérgeno-específicos. As células dendríticas são assim as principais responsáveis pela importante ligação entre a imunidade inata e a adquirida na asma sendo também responsáveis pela libertação de citocinas pró-inflamatórias [37,41]. Para além disso, as células dendríticas são responsáveis pela libertação de neuropeptídeos pró-inflamatórios, como a substância P (SP), através da exposição de fibras não-mielinizadas do Sistema Nervoso Autónomo. A SP, por sua vez, protagoniza o papel da inflamação neurogénica na asma estimulando a desgranulação de mastócitos bem como a produção de citocinas por linfócitos e macrófagos [39,42].

Contudo, na asma alérgica os leucócitos predominantes são os **eosinófilos** [41]. Estes após serem estimulados adquirem um importante papel pró-inflamatório através da produção de leucotrienos bem como de citocinas para *T-helper 1* (interferão- γ e IL-2) e *T-helper 2* (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 e TNF- α). Os eosinófilos podem atuar também como células apresentadoras de antígenos o que os torna não só importantes células efectoras mas também moduladoras da imunidade adquirida [37]. A acumulação de eosinófilos promove a acumulação de enzimas citolíticas responsáveis pela perda de integridade do epitélio brônquico na asma [39]. Já os **mastócitos** através da desgranulação libertam mediadores broncoconstritores como a histamina, os leucotrienos e as prostaglandinas. Na asma alérgica os mastócitos são sensibilizados pela IgE libertando várias citocinas relacionadas com a inflamação alérgica como a IL-4, IL-5 e IL-13. Todo este processo vai contribuir para a hiperreactividade brônquica [41]. A nível pulmonar existem também duas populações distintas de **macrófagos** de acordo com a sua localização: alveolares e intersticiais [36]. Os macrófagos derivam dos monócitos e diferenciam-se localmente o que lhes confere heterogeneidade, uma vez que, alguns têm funções maioritariamente pró-inflamatórias, com a libertação de mediadores inflamatórios, enquanto outros adquirem funções anti-inflamatórias, promovendo a fagocitose e a reparação dos tecidos. A sua função anti-

inflamatória inclui a inibição da apresentação de antígenos pelas células dendríticas bem como a liberação de IL-10, um importante mediador anti-inflamatório [41]. As funções imunitárias dos macrófagos aparentam estar desreguladas na asma [36] com a liberação reduzida de IL-10 em doentes com doença severa [41].

Várias células não imunes têm também a capacidade para responder e até mesmo para libertar citocinas, aspeto fundamental para a constituição e perpetuação do ambiente inflamatório. Por exemplo, as **células epiteliais** que quando estimuladas pelo TNF- α libertam IL-8 atraindo neutrófilos para o local. Estas são as principais condutoras da reparação epitelial e da remodelação da via aérea na asma [35].

A **reparação epitelial** assenta na hipertrofia das células musculares lisas associada a uma diminuição da proliferação das células basais. Já a **remodelação** da via aérea é consequência da atividade aumentada de miofibroblastos subepiteliais com deposição de tenascina, fibronectina e fibras de colagénio tipos I, III e V, processo que culminará com o espessamento da membrana basal. A reparação e remodelação são ainda acompanhadas, na asma, pela produção aumentada de muco de difícil expulsão o que agrava a obstrução brônquica. Esta hipersecreção é consequência da hiperplasia das células caliciformes acompanhada, nos asmáticos, pela presença anormal de glândulas mucosas nos bronquíolos periféricos, onde habitualmente estão ausentes [42].

De forma a orientar a abordagem da doença é fundamental a existência de **biomarcadores da inflamação da via aérea**. Estes devem ser fáceis de medir, económicos e informativos. Destacam-se pela maior utilidade na prática clínica [35]:

1. Fração Exalada de Óxido Nítrico (FeNO): é um método simples e não invasivo. Avalia a inflamação mediada pela IL-13 uma vez que esta ativa a *óxido nítrico sintetase* aumentando a produção de óxido nítrico por eosinófilos e células endoteliais. Assim, a fração estará aumentada em doentes asmáticos, associando-se ainda à inflamação eosinofílica que vai permitir concluir sobre a severidade da doença e orientar o seu tratamento. Contudo, alguns fatores podem enviesar os seus valores, nomeadamente, a idade, a etnia, a dieta ou contexto de infeções virusais [35,38].

2. Imunoglobulina E (IgE): imunoglobulina central na asma atópica, sendo a sua medição útil para o diagnóstico e caracterização de estados atópicos. Além disso, pode auxiliar no diagnóstico de complicações como a aspergilose. Muitas vezes esta infeção oportunista pode acompanhar quadros de asma resistentes ao tratamento e que cursam com valores muito elevados de IgE no soro [38].

3. Eosinofilia: a quantidade das células nucleares da asma alérgica pode ser avaliada no sangue periférico, no tecido pulmonar ou no lúmen das vias aéreas através de técnicas específicas. Percentagens superiores a 4% de eosinófilos na expectoração estão presentes em 50% das exacerbações na asma severa. O controlo da doença com base na percentagem de eosinófilos na expectoração pode, então, reduzir a frequência das exacerbações [38].

O conhecimento da fisiopatologia da asma e da sua heterogeneidade permite classificar a doença com base em distintos aspetos que distinguem diferentes fenótipos, nomeadamente, de acordo com o **padrão celular**:

- **Asma Eosinofílica**, com maior percentagem de eosinófilos na expectoração e que representa a asma alérgico-mediada;

- **Asma Neutrófilica** na qual predominam neutrófilos e que surge associada a outros precipitantes como a obesidade ou agentes poluentes;

- **Mixed:** padrão onde é possível quantificar eosinófilos e neutrófilos sem a predominância de nenhum destes agentes celulares [35].

Ainda no que ao padrão celular diz respeito, convencionou-se uma outra forma de distinguir diferentes fenótipos da asma com base nas células T-*helper* predominantes. A asma **T-*helper* 2** que corresponde ao paradigma clássico [37], a asma alérgica, descrita anteriormente. Já os fenótipos **não T-*helper* 2** começam por apresentar diferentes estímulos desencadeantes tais como: poluição do ar ambiente, infeções virais, *stress* ou obesidade [37]. Além disso, estes fenótipos não T-*helper* 2 podem caracterizar-se por elevados níveis de IL-17 produzida pelas células T-*helper* 17. Esta interleucina será responsável por recrutar neutrófilos, induzir hipersecreção de muco e a hiperreactividade brônquica. Estes fenótipos estão habitualmente associados com formas mais graves da doença [38].

O estudo e o reconhecimento da heterogeneidade da asma e a melhor compreensão das suas diferentes formas vai permitir orientar as escolhas terapêuticas de acordo com o mecanismo patológico responsável pela asma do doente. Permitirá o desenvolvimento de **estratégias terapêuticas** inovadoras e dirigidas. Torna-se assim importante reconhecer que diferentes fenótipos inflamatórios podem coexistir e interagir no mesmo doente [37,38].

A maioria dos doentes asmáticos responde eficazmente ao tratamento com **corticosteroides** inalados [41], sendo esta a estratégia terapêutica adotada com mais frequência. Os corticosteroides exercem efeitos anti-inflamatórios em vários tipos de células, incluindo células imunes e epiteliais. Ao nível dos macrófagos alveolares suprimem a

libertação de agentes pró-inflamatórios e aumentam a produção da IL-10 com funções anti-inflamatórias [36]. Já nos eosinófilos, os corticosteroides têm um efeito pró-apoptótico [35] e diminuem o *stress* oxidativo através da eliminação de espécies reativas de oxigênio [36].

São os fenótipos com maior eosinofilia que apresentam melhor resposta ao tratamento com corticosteroides inalados e sistêmicos. Assim, a eosinofilia pode conduzir a utilização de terapêuticas específicas: o *Mepolizumab*, por exemplo, anticorpo monoclonal humanizado que bloqueia a IL-5 comprometendo o seu papel para o recrutamento, diferenciação e ativação de eosinófilos. Foram registados resultados positivos em doentes selecionados com base na eosinofilia da expetoração, o que exemplifica a utilidade dos diferentes fenótipos na seleção de doentes para terapêuticas inovadoras [35]. Por sua vez, doentes com asma de perfil neutrofílico apresentam habitualmente quadros mais graves marcados pela resistência ao tratamento com corticosteroides. Nesses casos, novas abordagens devem ser procuradas, tais como a inibição de recetores CXCR2, com afinidade para a IL-8, e conseqüente compromisso do recrutamento de neutrófilos [38].

A **Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica** (DPOC) é uma síndrome que se caracteriza pela progressiva limitação do ar expirado causada pela inflamação crónica das vias aéreas e do parênquima pulmonar [43]. Tal como na asma, ocorre obstrução da via aérea associada à inflamação, no entanto, a natureza do processo é distinta tal como as manifestações clínicas e a resposta à terapêutica [41].

A DPOC é considerada uma epidemia global com a sua incidência a aumentar com a idade sendo o **tabaco** o principal fator de risco. Atualmente, afeta ambos os sexos de igual forma devido à equidade da prevalência de fumadores [41]. A exposição crónica ao fumo do tabaco desencadeia uma série de eventos responsáveis por causar lesões nas vias aéreas centrais e periféricas, traduzindo-se em alterações fisiológicas e clínicas [43].

Na DPOC é possível descrever dois fenótipos *major*: a **Bronquite Crónica** e o **Enfisema**. Na bronquite crónica predomina a inflamação das vias aéreas de médio e pequeno calibre com clínica de dispneia, tosse crónica e produção de expetoração. O enfisema, por sua vez, caracteriza-se pela destruição do parênquima pulmonar que pode ser classificada de acordo com a localização anatómica preferencial: enfisema **centroacinar**, maior destruição nos lobos superiores e com maior relação com o tabagismo e enfisema **panacinar**, associado ao défice de α 1-antitripsina e com uma destruição mais uniforme por todo o parênquima [43].

Contrariamente ao que acontece na asma, na DPOC a obstrução progressiva das vias aéreas deve-se ao colapso das mesmas por fibrose e perda de elasticidade num

processo irreversível. À hipersecreção de muco associa-se, na DPOC, a sua retenção por disfunção ciliar. Apesar das diferenças é importante reconhecer que alguns doentes assumem características de ambos os quadros podendo tratar-se de uma *asma overlap DPOC* [41].

Os **neutrófilos** destacam-se na DPOC devido à libertação de elastases que degradam as fibras de elastina. Também os **macrófagos** contribuem para a destruição do parênquima pulmonar através da libertação de proteases [43]. Para além disso, os macrófagos ativados na DPOC libertam mais mediadores inflamatórios e espécies reativas de oxigénios do que os macrófagos normais [41]. Evidência comprova ainda a presença de maiores percentagens de neutrófilos e macrófagos na expetoração de indivíduos fumadores quando comparados com não fumadores [43].

As células inflamatórias mais proeminentes na asma alérgica, os **eosinófilos**, têm na DPOC menor importância fisiopatológica. No entanto, os mesmos estão presentes nas exacerbações da DPOC e maiores percentagens eosinofílicas nestes doentes podem associar-se a um maior sucesso no tratamento com corticosteroides [43].

A **fibrose**, com deposição de colagénio tipo III e V sobre a membrana basal, contribuiu, na DPOC, para a constrição irreversível das vias aéreas. Esta reparação aberrante dos tecidos em resposta a agressões persistentes representa o processo de inflamação crónica característica destes quadros. Esta fragilidade, associada à menor capacidade fagocítica dos macrófagos, aumenta a suscetibilidade destes doentes a infeções persistentes por agentes como o *Haemophilus influenzae* ou o *Streptococcus pneumoniae* [41].

A DPOC cursa habitualmente com **inflamação sistémica**, principalmente em doentes com doença mais grave e com maior número de exacerbações. Esta generalização do processo inflamatório deve-se ao aumento de citocinas, quimiocinas e proteínas de fase aguda em circulação. A presença de inflamação sistémica, por sua vez, associa-se a um maior declínio da função pulmonar [41].

No que às **implicações terapêuticas** diz respeito, deve promover-se a cessação tabágica para eliminar o principal estímulo nóxico. No entanto, as alterações estruturais persistem mesmo com a eliminação dos hábitos tabágicos [43]. A melhor compreensão dos mecanismos celulares e moleculares da DPOC é importante para desenvolver novas terapias anti-inflamatórias com alvos em células específicas, como por exemplo, os macrófagos [41]. Este tipo de estratégias dirigidas vão permitir modificar a progressão natural da doença [43].

5. Saúde Mental

A presença de estados inflamatórios desempenha um importante papel na etiologia de doenças mentais, nomeadamente, na depressão e na demência.

A **depressão** é uma doença complexa e heterogénea que pode ser acompanhada por uma grande variedade de sintomas como a fadiga, anorexia, apatia, entre outros [44]. Quadros depressivos surgem, frequentemente, associados à desregulação da resposta inflamatória surgindo quando esta é demasiado intensa e duradoura ou quando o processo de resolução é ineficaz [45,46].

O termo **neuroinflamação** traduz o conjunto de reações inflamatórias, que ocorrem ao nível do sistema nervoso central (SNC), onde as principais células de ação são a microglia e os astrócitos. A microglia desempenha uma importante função neuroprotetora com a secreção de fatores de reparação celular, sendo também responsável pelo recrutamento de células imunitárias para o SNC. Já os astrócitos, entre outras funções, suportam a barreira hematoencefálica (BHE) [47]. Embora o SNC possa ser considerado, pelas suas células imunocompetentes próprias, um órgão com imunidade privilegiada, a comunicação com a periferia é indiscutível e ocorre de forma bidirecional. Durante a inflamação a BHE torna-se mais permeável e as suas células endoteliais transmitem sinais através de citocinas periféricas para o SNC de forma direta, através do transporte ativo das mesmas como acontece com o TNF- α e a IL-6, ou de forma indireta, através de segundos mensageiros [47].

A depressão associa-se com a desregulação de sistemas importantes de *stress* do corpo humano tais como, o **eixo hipotálamo-hipófise** e o **sistema nervoso autónomo**. A hiperatividade do eixo hipotálamo-hipófise, que caracteriza estados depressivos, pode resultar numa diminuição da resposta aos glucocorticoides, culminando com maiores níveis de inflamação. Por outro lado, a diminuição da atividade parassimpática e o aumento da atividade do sistema nervoso simpático que acompanha a depressão está também associada a um aumento da inflamação [45].

São também várias as vias metabólicas que podem condicionar a diminuição dos níveis de serotonina e da sua disponibilidade nos quadros depressivos nomeadamente, a **via do triptofano** [45]. O triptofano, um aminoácido essencial, é convertido em serotonina, o principal neurotransmissor envolvido nas alterações do humor, na ansiedade e com papel na cognição [48]. No entanto, o triptofano pode ser catabolizado de forma alternativa na via da quinurenina, através da enzima hepática *triptofano 2,3-dioxigenase* (TDO) ou através da *indolamina 2,3-dioxigenase* (IDO), uma enzima ativada imunologicamente que se encontra

distribuída por todo o organismo, incluindo no cérebro. Ambas as enzimas degradam o triptofano em quinurenina, a qual pode ser metabolizada posteriormente em metabolitos biologicamente ativos [44] envolvidos na resposta protetora contra parasitas, vírus e bactérias limitando a sua proliferação e na sinalização da resposta inflamatória. Assim, a inflamação periférica pode contribuir para a acumulação de quinurenina com transporte da mesma para o SNC através da BHE [48].

Já no SNC, a *quinurenina aminotransferase* disponível nos astrócitos e células endoteliais metaboliza a quinurenina no ácido quinurénico, agente neuroprotector e antagonista dos recetores N-metil-D-aspartato (NMDA). Por outro lado, ao nível da microglia e dos macrófagos há um viés no metabolismo da quinurenina do qual resulta a formação de ácido quinolínico, que apresenta propriedades neurotóxicas através da sua capacidade de gerar radicas livres e atua como agonista dos recetores NMDA. Assim, há uma diminuição das vias excitatórias e dos níveis de glutamato com primazia da neurotransmissão inibitória GABAérgica [44,49]. Por outro lado, a *quinurenina aminotransferase* é também expressa à periferia, ao nível das células musculares. Aqui, e através do exercício físico, a sua atividade promove a eliminação da quinurenina. Consequentemente, alivia a acumulação do metabolito no SNC com efeitos benéficos para a saúde mental.

Posto isto, a modulação do metabolismo do triptofano através da alteração do estilo de vida pode ajudar a prevenir várias doenças com mecanismos inflamatórios subjacentes e surge como alvo importante no desenvolvimento de novos tratamentos antidepressivos [48].

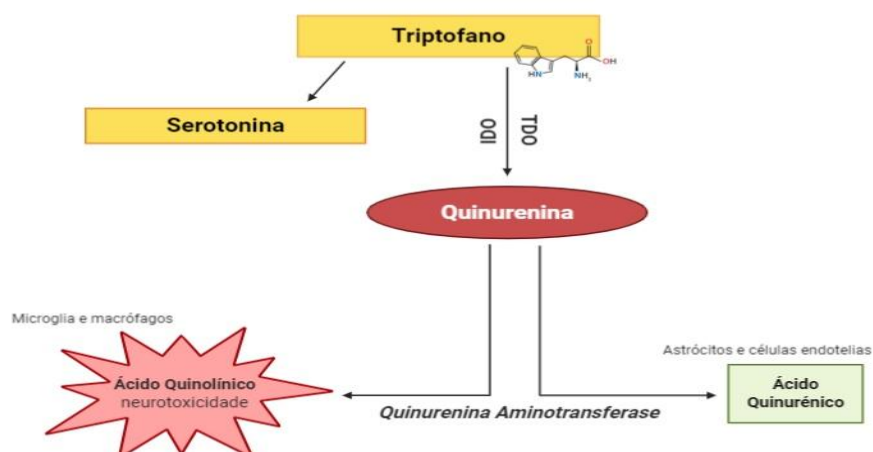


Figura 5. Metabolismo alternativo da Quinurenina ao nível do sistema nervoso central.

É também possível quantificar um aumento dos níveis de marcadores pró-inflamatórios, como a pCr, a IL-6 e o TNF- α , em indivíduos deprimidos. Para além disso,

níveis aumentados de IL-6 na infância surgem muitas vezes associados com o desenvolvimento de depressão no adulto jovem [47].

A relação entre a resposta inflamatória e a depressão é também demonstrada através do risco aumentado para desenvolver perturbações do humor em doentes diagnosticados com doenças somáticas com importante componente inflamatória, como a artrite reumatóide [47].

A medicação antidepressiva disponível tem como principal foco as vias das monoaminas e pode influenciar os níveis de inflamação de formas diferentes. Por exemplo, os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) diminuem os níveis dos marcadores inflamatórios. Por outro lado, os antidepressivos tricíclicos (ADT) estão associados a um aumento dos níveis de inflamação [45].

Ainda no que ao tratamento da depressão diz respeito, ensaios clínicos permitiram demonstrar melhores resultados com a introdução de fármacos anti-inflamatórios. Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), por exemplo, evidenciaram efeitos antidepressivos quando comparados com placebo. Assim, o desenvolvimento de novos tratamentos antidepressivos com componente anti-inflamatória permitirá otimizar os resultados terapêuticos em indivíduos com depressão [47].

A resposta inflamatória desempenha um papel crítico nas **doenças degenerativas** do SNC. A doença de Alzheimer é a doença neurodegenerativa crónica mais comum [50] e para a sua patogénese contribuem não só os depósitos anómalos de proteínas, mas também a neuroinflamação com libertação de mediadores inflamatórios que contribuem para a progressão e severidade da doença [51].

No que diz respeito aos agregados proteicos que caracterizam a doença ocorre, a nível extracelular, ocorre a deposição de placas compostas por 39 a 42 aminoácidos de β -amilóide. A acumulação destas placas cursa com anormalidades na função sináptica. Por outro lado, a nível intracelular depositam-se aglomerados neurofibrilares formados a partir da fosforilação aberrante das proteínas tau, resultando na degeneração da membrana e morte neuronal [50]. Uma vez formadas e depositadas, estas proteínas ligam-se a recetores próprios nas células da glia, ativando mecanismos inflamatórios [51].

São vários os mecanismos que levam à neurodegeneração, como a apoptose e a desmielinização, que podem ser ativados por células inflamatórias. As células Th1 e Th17, por exemplo, estão envolvidas na iniciação do processo de neurodegenerativo. Por outro lado, o recrutamento de monócitos pode culminar com dano axonal [52]. No entanto, também à neuroinflamação pode ser atribuído um efeito benéfico na doença de Alzheimer,

nomeadamente, através da fagocitose das fibrilas de β -amilóide. Não obstante, apenas a fibrilas solúveis são eficazmente degradadas para além de que o processo conduz à formação e acumulação de radicais livres de oxigénio, também eles neurotóxicos [50].

O impacto da inflamação na neurodegeneração é visível quer esta ocorra ao nível do SNC quer ocorra nos tecidos periféricos [52]. Aliás, a inflamação sistémica está associada a uma aceleração da degradação da massa branca com perda de integridade da mesma: realidade comprovada através de estudos que demonstram que níveis aumentados de pCr acompanham a progressão das lesões cerebrais, quantificada por ressonância magnética (RM) [53]. Contudo, em estádios mais tardios, o processo degenerativo vai-se tornando independente da inflamação [52].

O reconhecimento que a resposta inflamatória está presente em vários aspetos das doenças neurodegenerativas torna-a um importante alvo terapêutico. Novas terapêuticas com o principal objetivo de atuar na inflamação surgem como estratégias neuroprotectoras com impacto muito positivo no tratamento das principais doenças neurodegenerativas [52].

Conclusão

A resposta inflamatória define o conjunto de mecanismos que, atuando de forma organizada e cooperante, protege o organismo contra as mais diversas agressões. Assim, a resposta inflamatória pode ser principiada perante agressões de origem exógena – estímulos físicos, químicos, agentes infecciosos ou de origem endógena como a isquemia induzida pela privação de oxigénio nos tecidos. Uma vez perturbado o equilíbrio do organismo, a resposta inflamatória vai ter início para que a homeostasia seja reestabelecida.

Numa fase precoce a resposta inflamatória vai ter repercussões ao nível da microcirculação com o aumento da permeabilidade endotelial a permitir o extravasamento de leucócitos em direção ao local da agressão. Esta migração bem como a atividade leucocitária vão ser orientadas através de mediadores moleculares indispensáveis, as citocinas.

As alterações microvasculares além de permitirem o desenrolar dos mecanismos protetores da resposta inflamatória vão permitir que respostas mais específicas e dirigidas ao agressor sejam estabelecidas, isto é, que se estabeleçam mecanismos de imunidade.

Com uma atuação maioritariamente inespecífica e através de células fagocitárias como os neutrófilos e macrófagos, de células dendríticas e de células *natural killer*, a imunidade inata é a primeira a estabelecer-se. Na presença de patógenos mais agressivos e quando a imunidade inata é insuficiente são recrutados mecanismos de imunidade adquirida. Esta, por sua vez, conta com a produção de anticorpos específicos pelos linfócitos B o que vai permitir criar memória imunológica, conferindo maior rapidez perante a reestimulação pelos mesmos agentes.

Da mesma forma que é fundamental a instituição de uma resposta inflamatória eficaz é importante que a mesma seja auto limitada uma vez que, a presença de uma resposta inflamatória descontrolada cursa igualmente com dano tecidual condicionando doença, como acontece nas patologias alérgica e autoimune.

Na prática clínica para identificar ou confirmar estados infecciosos ou outras condições inflamatórias a avaliação laboratorial da resposta inflamatória revela-se fundamental. Para essa avaliação tornam-se nossas principais aliadas as proteínas de fase aguda, isto é, um conjunto de proteínas com papel protetor na defesa do organismo e cuja produção é exacerbada durante a resposta inflamatória. A sua utilidade relaciona-se também com a possibilidade e facilidade com que as mesmas são doseadas e quantificadas em laboratório.

Das diferentes proteínas de fase aguda destacam-se pela sua utilidade o fibrinogénio e a proteína C reativa. O fibrinogénio é o principal condicionante da velocidade de sedimentação, aumentando-a por interação com os eritrócitos. Consequentemente, a longa semivida do fibrinogénio traduz a lenta diminuição da VS podendo demorar semanas a normalizar. Por oposição, a pCr é uma proteína de fase aguda que aumenta rapidamente após o início da agressão e que é dotada de uma curta semivida, normalizando rapidamente com a resolução do processo inflamatório.

Perante as diferenças entre os dois marcadores é legítimo concluir que a sua utilidade na monitorização da resposta inflamatória é potenciada quando usados em conjunto: a pCr para o diagnóstico precoce e a VS para condições inflamatórias crónicas que exijam monitorização a longo prazo.

Ainda sobre a avaliação laboratorial da resposta inflamatória destaca-se a importância da procalcitonina como marcador de condições inflamatórias com tradução sistémica. A procalcitonina é hoje largamente utilizada quer no diagnóstico precoce quer no seguimento e prognóstico de quadros de sépsis.

Para além do papel em doenças profundamente inflamatórias como as doenças inflamatórias intestinais ou processos de artrite crónica, a resposta inflamatória é protagonista em inúmeras patologias, entre as quais doenças tão prevalentes como a aterosclerose, principal responsável pelos eventos cardiovasculares.

Na aterosclerose, a inflamação está presente desde a formação das placas ateroscleróticas, no entanto, a sua atuação é sobretudo evidente na indução de instabilidade nas mesmas. Os macrófagos locais acompanham o crescimento das placas adquirindo eles próprios lipoproteínas que os tornam grandes células de aspeto esponjoso e carregadas de lípidos. A progressão destes macrófagos diferenciados e os mediadores inflamatórios por eles libertados vão condicionar a rotura das placas contribuindo assim para o despertar dos eventos cardiovasculares. O papel da inflamação na doença cardiovascular é também comprovado pela evidência crescente que atesta a presença de níveis mais elevados de marcadores inflamatórios, como a pCr, em indivíduos vítimas de doença cardiovascular e das suas complicações.

Também na fibrilhação auricular a resposta inflamatória tem responsabilidade, comprovada através da presença de células inflamatórias e citocinas no substrato da fibrilhação auricular, condicionando fibrose localmente. A fibrilhação auricular, por sua vez, é a arritmia mais frequentemente associada à trombogénese e a eventos tromboembólicos.

No que diz respeito às doenças respiratórias, a asma assume-se desde cedo como uma doença inflamatória onde a inflamação e obstrução das vias aéreas surge pela exposição a alérgenos específicos. Assim, facilmente se compreende o papel fulcral da resposta inflamatória na fisiopatologia da asma nomeadamente, através dos eosinófilos e mastócitos cuja atividade induz a hiperreatividade brônquica que caracteriza a doença. Já os linfócitos *T-helper* do tipo 2 assumem na asma um papel central sendo responsáveis por mediar, através de citocinas, a síntese de IgE pelos linfócitos B bem como a atividade dos mastócitos e eosinófilos.

Para além disso, na asma a interpretação da inflamação permite distinguir diferentes fenótipos da doença a asma alérgica/eosinofílica ou a asma neutrofílica, na qual predominam neutrófilos e à qual se associam outros precipitantes que não alérgenos, como a obesidade ou agentes poluentes. Este reconhecimento é determinante aquando das opções terapêuticas pois o padrão celular predominante é responsável pela resposta ao tratamento clássico com corticoides inalados.

Sendo o tabagismo o principal fator de risco, também a inflamação participa no desenvolvimento da doença pulmonar obstrutiva crónica. A libertação de elastases e proteases pelos neutrófilos e macrófagos, respetivamente, vai condicionar a destruição do parênquima pulmonar. A presença de um processo inflamatório crónico vai também condicionar nestes doentes a fibrose com constrição irreversível das vias aéreas. A promoção de novas terapias inflamatórias permitirá nestes doentes modificar a progressão natural da doença.

A resposta inflamatória ao nível do sistema nervoso central, a neuroinflamação, por sua vez, pode cursar com o detrimento da saúde mental nomeadamente na depressão e na demência.

Estados depressivos caracterizam-se frequentemente por estados inflamatórios sistémicos, intensos e duradouros, na ausência de uma resolução eficaz dos mesmos. Também na demência é possível associar a neuroinflamação a uma aceleração da degradação da substância branca cerebral com acentuado aumento dos défices cognitivo-comportamentais.

Conclui-se assim a importância do reconhecimento e compreensão do papel da resposta inflamatória no desenvolvimento e evolução de determinadas patologias.

Com esta assunção, a introdução de terapêuticas anti-inflamatórias dirigidas nos esquemas terapêuticos clássicos irá permitir alcançar melhores resultados a curto mas sobretudo a longo prazo, com melhoria prognóstica. Assim, a investigação com vista à

introdução de terapêuticas anti-inflamatórias inovadoras deve continuar e ser transposta para as mais diversas patologias onde a resposta inflamatória, muitas vezes discretamente, se assume como participante ativo nos mecanismos fitopatológicos subjacentes.

Agradecimentos

À Professora Doutora Anabela Mota Pinto pelo apoio desde o primeiro momento, pela disponibilidade e por todas as pertinentes sugestões e recomendações. Pela sua dedicação ao ensino e sobretudo aos seus alunos.

Aos meus pais, Adelino e Fernanda, sem o esforço dos quais nada seria possível.

À minha irmã Adriana por ser desde sempre a minha referência e o melhor exemplo a seguir, a nível académico e principalmente a nível pessoal. Em especial neste trabalho, pelo estímulo e pela paciente leitura e revisão.

Ao Luís Pedro, pela paciência e carinho inesgotáveis. Pelo apoio e incentivo constantes.

Às minhas melhores amigas pela amizade que perdura, por todas as alegrias que me dão, mesmo na ausência ou na distância.

À Beatriz, à Márcia e ao Mauro, os meus colegas nesta caminhada e para os quais desejo os maiores sucessos.

Referências Bibliográficas

1. Bonnotte B, Olsson N-O, Lorcerie B. Le syndrome inflammatoire. *La revue du Prat*. 2003;53:489–94.
2. Schmid-Schönbein GW. Analysis of Inflammation. *Annu Rev Biomed Eng*. 2006;8:93–151.
3. Nathan C. Points of control in inflammation. *Nature*. 2002;420:846–52.
4. Arosa F, Cardoso E, Pacheco F. Fundamentos de Imunologia. 2007. 391–425.
5. Mantovani A. Wandering Pathways in the Regulation of Innate Immunity and Inflammation. *J Autoimmun*. 2017;85:1–5.
6. Mota Pinto A. Fisiopatologia: Fundamentos e Aplicação. 2009. 185–232.
7. Sadik CD, Kim ND, Luster AD. Neutrophils cascading their way to inflammation. *Trends Immunol*. 2011;32(10):452–60.
8. Arosa F, Cardoso E, Pacheco F. Fundamentos de Imunologia. 2007. 93–102.
9. Agita A, Thaha M. Inflammation, Immunity, and Hypertension. *Indones J Intern Med*. 2017;49(2):158–65.
10. Netea MG, Schlitzer A, Placek K, Joosten LAB, Schultze JL. Innate and Adaptive Immune Memory: an Evolutionary Continuum in the Host's Response to Pathogens. *Cell Host Microbe*. 2019;25(1):13–26.
11. Ingersoll MA, Platt AM, Potteaux S, Randolph GJ. Monocyte trafficking in acute and chronic inflammation. Vol. 32, *Trends in Immunology*. 2011. p. 470–7.
12. Draber P, Halova I, Polakovicova I, Kawakami T. Signal transduction and chemotaxis in mast cells. *Eur J Pharmacol*. 2016;778:11–23.
13. Frenzel L, Hermine O. Mast cells and inflammation. *Jt Bone Spine*. 2013;80(2):141–5.
14. Bonecchi R, Garlanda C, Mantovani A, Riva F. Cytokine Decoy and Scavenger Receptors as Key Regulators of Immunity and Inflammation. *Cytokine*. 2016;87:37–45.
15. Gabay C, Kushner I. Acute-Phase Proteins and Other Systemic Responses To Inflammation. *N Engl J Med*. 1999;340(6):448–54.
16. Serran I, Luque A, Aran JM. Exploring the immunomodulatory moonlighting activities of acute phase proteins for tolerogenic dendritic cell generation. *Front Immunol*. 2018;9:1–15.
17. Schrödl W, Büchler R, Wendler S, Reinhold P, Muckova P, Reindl J, et al. Acute phase proteins as promising biomarkers: Perspectives and limitations for human and veterinary medicine. *Proteomics - Clin Appl*. 2016;10(11):1077–92.
18. Roberts WL. Workshop on Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease. *Circulation*. 2004;110(25):572–7.

19. De Jager W, Bourcier K, Rijkers GT, Prakken BJ, Seyfert-Margolis V. Prerequisites for cytokine measurements in clinical trials with multiplex immunoassays. *BMC Immunol.* 2009;10(52):1–11.
20. Litao MKS, Kamat D. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-Reactive Protein: How Best to Use Them in Clinical Practice. *Pediatr Ann.* 2014;43(10):417–20.
21. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaiksow F, Mazza JJ, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ.* 2016;115(6):317–21.
22. Vijayan AL, Ravindran S, Saikant R, Lakshmi S, Kartik R, Manoj G. Procalcitonin: A promising diagnostic marker for sepsis and antibiotic therapy. *J Intensive Care.* 2017;5(1):1–7.
23. Becker KL, Snider R, Nylen ES. Procalcitonin in sepsis and systemic inflammation: A harmful biomarker and a therapeutic target. *Br J Pharmacol.* 2010;159(2):253–64.
24. Taylor R, Jones A, Kelly S, Simpson M, Mabey J. A Review of the Value of Procalcitonin as a Marker of Infection. *Cureus.* 2017;9(4):1–5.
25. Mizuno Y, Jacob RF, Preston Mason R. Inflammation and the development of atherosclerosis - Effects of lipid-lowering therapy. *J Atheroscler Thromb.* 2011;18(5):351–8.
26. Groh L, Keating ST, Joosten LAB, Netea MG, Riksen NP. Monocyte and macrophage immunometabolism in atherosclerosis. *Semin Immunopathol.* 2018;40(2):203–14.
27. Owens CD, Francisco S. Statins and other agents for vascular inflammation. *YMVA.* 2012;56(6):1799–806.
28. Kavurma MM, Rayner KJ, Karunakaran D. The walking dead: Macrophage inflammation and death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2017;28(2):91–8.
29. Daniels LB. Pretenders and Contenders: Inflammation, C-Reactive Protein, and Interleukin-6. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10):5–7.
30. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K, et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease A Resolute Belief or an Elusive Link ? *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(5):397–408.
31. Held C, White HD, Stewart RAH, Budaj A, Cannon CP, Hochman JS, et al. Inflammatory biomarkers interleukin-6 and c-reactive protein and outcomes in stable coronary heart disease: Experiences from the STABILITY (stabilization of atherosclerotic plaque by initiation of darapladib therapy) trial. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(10):1–35.
32. Schulz R, Heusch G. C-reactive protein: Just a biomarker of inflammation or a pathophysiological player in myocardial function and morphology? *Hypertension.* 2011;57(2):151–3.

33. Kones R. Rosuvastatin , inflammation , C-reactive protein , JUPITER , and primary prevention of cardiovascular disease – a perspective. *Dovepress J Drug, Des Dev Ther.* 2010;4:383–413.
34. Harada M, Wagoner DR Van, Nattel S, Clinic C. Role of Inflammation in Atrial Fibrillation Pathophysiology and Management. *Circ J.* 2015;79(3):495–502.
35. Bhakta NR, Woodruff PG. Human asthma phenotypes: from the clinic, to cytokines, and back again. *Immunol Rev.* 2011;242:220–32.
36. Fricker M. Macrophage dysfunction in the pathogenesis and treatment of asthma. *Eur Respir J.* 2017;50:1–16.
37. Kim HY, Dekruyff RH, Umetsu DT. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nat Immunol.* 2010;11(7):577–84.
38. Robinson D. Revisiting Type 2-high and Type 2-low airway inflammation in asthma : current knowledge and therapeutic implications *Experimental Allergy. Clin Exp Allergy.* 2017;47:161–75.
39. Todo-bom A, Pinto AM. Fisiopatologia da Asma Grave. *Rev.bras.alerg.imunopatol.* 2006;29(3):113–6.
40. Todo A, Alves V, Santos A, Santos M. Regulatory T Cells in Elderly Patients With Asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2011;21(3):199–206.
41. J Barnes P. Cellular and molecular mechanisms of asthma and COPD. *Clinical Sci.* 2017;
42. Pinto AM, Todo-bom A. A intervenção da célula epitelial na asma. *Rev Port Pneumol.* 2009;15(3):461–72.
43. Sutherland ER, Martin RJ. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease : Comparisons with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(5):819–27.
44. Walker AK, Kavelaars A, Heijnen CJ, Dantzer R. Neuroinflammation and comorbidity of pain and depression. *Pharmacol Rev.* 2014;66:80–101.
45. Vogelzangs N, Duivis HE, Beekman ATF, Kluit C, Neuteboom J, Hoogendijk W, et al. Association of depressive disorders , depression characteristics and antidepressant medication with inflammation. *Transl Psychiatry.* 2012;2:1–9.
46. Dantzer R. Role of the Kynurenine metabolism pathway in inflammation-induced depression: Preclinical approaches. *Brain Imaging Behav Neurosci.* 2017;31(1):117–38.
47. Köhler O, Krogh J, Mors O, Eriksen M. Inflammation in Depression and the Potential for Anti-Inflammatory Treatment. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14:732–42.
48. Cervenka I, Agudelo LZ, Ruas JI. Kynurenines: Tryptophan’s metabolites in exercise, inflammation, and mental health. *Science (80-).* 2017;357:1–8.
49. Dantzer R, Connor JCO, Lawson MA, Kelley KW. Inflammation-Associated

- Depression: from Serotonin to Kyurenine. *Psychoneuroendocrinology*. 2012;36(3):426–36.
50. Ahmad MH, Fatima M, Mondal AC. Influence of microglia and astrocyte activation in the neuroinflammatory pathogenesis of Alzheimer's disease: Rational insights for the therapeutic approaches. *J Clin Neurosci*. 2019;59:6–11.
 51. Heneka MT, Carson MJ, Khoury J El, Gary E, Brosseon F, Feinstein DL, et al. Neuroinflammation in Alzheimer ' s Disease. *Lancet Neurol*. 2018;14(4):388–405.
 52. Chitnis T, Weiner HL. CNS inflammation and neurodegeneration. *J Clin Invest*. 2017;127(10):3577–87.
 53. Trollor JN, Smith E, Agars E, Kuan SA, Baune BT, Campbell L, et al. The association between systemic inflammation and cognitive performance in the elderly: The Sydney Memory and Ageing Study. *Age (Omaha)*. 2012;34(5):1295–308.