

**FACULDADE PATOS DE MINAS
CURSO DE BIOMEDICINA**

ELLES CAROLINE CARDOSO DE OLIVEIRA

**DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE PROCESSOS
INFLAMATÓRIOS: valorização dos novos
biomarcadores**

**PATOS DE MINAS
2016**

ELLES CAROLINE CARDOSO DE OLIVEIRA

**DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE PROCESSOS
INFLAMATÓRIOS: valorização dos novos
biomarcadores**

Artigo apresentado à Faculdade Patos de
Minas como requisito parcial para a
conclusão do Curso de Biomedicina

Orientador: Prof.^a Ms. Paulo Vinícius
Rocha Pereira

**PATOS DE MINAS
2016**

ELLES CAROLINE CARDOSO DE OLIVEIRA

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE PROCESSOS
INFLAMATÓRIOS: valorização dos novos biomarcadores

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em 03 de novembro de 2016, pela comissão examinadora constituída pelos professores:

Orientador:

Prof.º Me. Paulo Vinícius Rocha Pereira
Faculdade Patos de Minas

Examinador:

Prof.º Esp. Bruno Tolentino Caixeta
Faculdade Patos de Minas

Examinador:

Biomédico Guilherme Santos Romão
Faculdade Patos de Minas

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DE PROCESSOS INFLAMATÓRIOS: valorização dos novos biomarcadores

Elles Caroline Cardoso de Oliveira*

Paulo Vinícius Rocha Pereira**

RESUMO

O presente estudo tem como tema o diagnóstico laboratorial dos processos inflamatórios, mostrando desde o método mais simples até os mais modernos. Como sabemos existem inúmeros fatores que desencadeiam processos inflamatórios, assim, este artigo faz um comparativo dos biomarcadores apresentando as suas vantagens e desvantagens sobre os testes laboratoriais. Esse estudo tem por objetivo geral discorrer sobre os biomarcadores dos processos inflamatórios em exames laboratoriais, além de discorrer também sobre os principais testes utilizados atualmente e as limitações dos exames. A metodologia utilizada foi a pesquisa exploratória para a seleção do material, foram utilizados três livros, 16 artigos e uma tese. Esse estudo teve como conclusão que os métodos ainda mais utilizados são os convencionais pelo fato de apresentarem baixo custo e serem mais acessíveis aos laboratórios, mas sabemos que os mais específicos são os menos utilizados pelo fato de terem um custo mais elevado. Não obstante são necessários ainda mais estudos posteriores pois alguns precisam de mais estudos para elucidar sua eficiência.

Palavras-chave: Citocinas. VHS. PCR. Inflamação.

ABSTRACT

This study has as its theme the laboratory diagnosis of inflammatory processes, but showing from the most simple method to the most current. As we know there are many factors that trigger inflammatory processes, however this work is a comparison of the biomarkers presenting the advantages and disadvantages of laboratory tests. This study has the objective discuss biomarkers of inflammatory processes in laboratory tests also discuss the main tests currently used and limitations of the tests. The methodology used was an exploratory research for the selection of the material were used 3 books, 16 articles and a thesis. This study was the conclusion that the methods used are more conventional because of their low cost and be more accessible to laboratories, but we know that the more specific are the least used because they have a higher cost. But it is even more necessary studies on them, it has some that are known but are not well studied.

Keywords: Cytokines. VHS. PCR. Inflammation..

* Aluna do Curso de Biomedicina da Faculdade Patos de Minas (FPM) formando no ano de 2016.elles_caroline10@hotmail.com

**Orientador do projeto, professor no curso de Biomedicina da Faculdade Patos de Minas(FPM). Mestre em Ciências Veterinárias pela Universidade Federal de Uberlândia(UFU).pauloviniciusbiomedicina@gmail.com

INTRODUÇÃO

O processo inflamatório é caracterizado como uma adaptação, ou seja uma resposta do organismo a algum agente agressor para conseguir obter um reparo ou até mesmo uma cura, sendo que esse processo possui um resultado positivo. Nesse processo irá haver uma resposta inflamatória, onde irá preparar o tecido para a devida reparação.^(1,2)

Os diagnósticos mais utilizados para detectar processos inflamatórios é o hemograma convencional e a VHS, sendo que são testes inespecíficos e também não avaliam o grau da lesão. Atualmente, possuem marcadores específicos como a Proteína C reativa (PCR), Proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), interleucinas, citocinas, quimiocinas, interferon- γ e Fator de Necrose Tumoral (TNF- α) possuem a capacidade de avaliar o grau da lesão e a sua extensão.

Para a composição dessa pesquisa foram analisados artigos e livros sobre generalidades de processos inflamatórios e biomarcadores. Tendo em vista a melhor compreensão do tema, perguntou-se: quais os principais biomarcadores para o diagnóstico de processos inflamatórios e quais os testes mais específicos e eficientes com técnicas mais viáveis na rotina laboratorial?

Esta pesquisa visou avaliar os biomarcadores de processo inflamatório, ou seja, quais são os mais específicos e quais são os mais sensíveis. Vistos que eles auxiliam na avaliação do grau da inflamação vascular que pode ocorrer por inúmeros fatores, como por exemplo: dislipidemia, diabetes e hipertensão arterial ou pode estar relacionada com algum processo de caráter infeccioso, corpo estranho, agressão, dentre outros.

Além disso, procurou-se também fazer um comparativo dos biomarcadores inflamatórios, desde os mais simples e inespecíficos até os mais atuais e específicos; discorrendo sobre os mesmos e apresentando as vantagens comparativas dos testes tanto para execução laboratorial, quanto para aplicação clínica destes biomarcadores.

Essa pesquisa teve como objetivo geral discorrer sobre os biomarcadores de processos inflamatórios avaliados em ensaios laboratoriais de rotina e tem como objetivos específicos discorrer sobre os principais testes utilizados para a avaliação do processo inflamatório atualmente; apontar as vantagens metodológicas e as

limitações técnicas de cada exame; avaliar os novos biomarcadores cuja especificidade e sensibilidade apresentam maior acurácia, mas que ainda são pouco realizados na prática laboratorial.

A metodologia utilizada foi uma pesquisa exploratória e as fontes que propuseram as mais adequadas respostas para a solução da temática foram analisados artigos científicos que foram acessados em base de dados: Scielo e MEDLINE, publicados entre 2001 a 2014. Foram utilizados 18 artigos sendo todos nacionais que estavam disponíveis *online* e em texto completo, também foram utilizadas 1 tese.

PROCESSO INFLAMATÓRIO

Inflamação é uma característica reacional em que o tecido de um ser vivo ao ser invadido por algum agente patológico, químico, físico ou até mesmo de causas auto imunes desencadeia uma resposta para a lesão causada onde também vai impedir a lesão de ter aumento. O sistema imunológico vai tentar destruir os agentes agressores e além de tudo estimular o tecido para receber o reparo adequado da lesão. ^(2,3)

Geralmente as respostas inflamatórias são caracterizadas por duas reações, uma a nível vascular e outra a nível celular. Também por causa do processo inflamatório são mediados algumas proteínas plasmáticas e também são produzidos alguns fatores nas paredes sanguíneas. A inflamação somente termina quando os agentes agressores são eliminados e as proteínas secretadas são totalmente destruídas. ⁽²⁾

A inflamação pode se dividida em aguda e crônica. A inflamação aguda é aquela que se inicia rapidamente e tem uma duração curta, mas também envolve uma exsudação que é extravasamento de líquidos junto com células do sangue e proteínas para os tecidos adjacentes, e também ocorre migração de neutrófilos. Já a inflamação crônica é aquela que perdura por mais dias e pode durar até anos, sendo que essa envolve os vasos sanguíneos e o aumento de fibrose do tecido afetado. ^(2,3)

Geralmente é possível perceber quatro sinais clínicos característicos de processo inflamatório que são calor, rubor ou vermelhidão, edema ou inchaço e dor. Outro fator que pode ser considerado como sinal de inflamação que é perda total da

função, ou seja, aquele tecido lesionado pode ser impossibilitado de fazer determinada função. ⁽³⁾

As inflamações independentemente do patógeno pode ocasionar uma série de fatores em que vão iniciar o reconhecimento do patógeno pelas moléculas que advertem a entrada de corpos estranhos para o sistema imunológico, depois desse processo são liberados os mediadores inflamatórios que tem como papel modificar a microcirculação para fazer com que o plasma junto com os leucócitos saiam dos vasos e que estimulem para haver a reparação dos danos causados. ⁽²⁾

Quando o organismo é agredido ou lesado primeiramente ocorre o reconhecimento das agressões, que são reconhecidas geralmente por algumas moléculas que o patógeno carrega com ele mesmo ou também pela resposta do organismo à agressão. As moléculas que são reconhecidas por receptores, nesse processo vão induzir a liberação dos mediadores nos quais, vão fazer com que haja a resposta inflamatória, essas moléculas existentes que são reconhecidas pelo organismo recebem o nome de PAMP (*pathogen associated molecular pattern*), enquanto as moléculas que são alteradas no organismo são chamadas de DAMP (*damage associated molecular pattern*). O conjunto dessas duas nomenclaturas são denominadas de moléculas de alarme. ⁽²⁾

MARCADORES BIOLÓGICOS CONVENCIONAIS PARA AVALIAÇÃO DE PROCESSOS INFLAMATÓRIOS E CORRELAÇÕES CLÍNICAS

Hemograma completo

Um dos marcadores mais primitivos que se tem é o hemograma completo, pois esse é um tipo de exame utilizado para avaliar os constituintes sanguíneos, além disso também pode se chegar a conclusões de inúmeras patologias. O hemograma foi incluso como método médico auxiliar no diagnóstico em 1925 pelo médico e farmacêutico alemão Victor Schilling. Esse exame também avalia quanta e qualitativamente os elementos sanguíneos, sendo que é dividido em 3 partes: eritrograma, leucograma e plaquetograma. ^(4,5)

Em processos inflamatórios são geralmente os níveis de leucócitos que aumentam ou diminuem sendo denominados respectivamente leucocitose ou

leucopenia dependendo do patógeno. Para ser expresso uma leucocitose em um laudo de hemograma é necessário expressar em discreta ou leve, moderada e acentuada, sendo de acordo com os índices do exame. Além disso, as leucocitoses ocorrem em três situações distintas: leucocitose fisiológica que pode ocorrer até mesmo em um simples processo inflamatório causado por algum esforço físico, febre, dentre outros; leucocitose reativa que está relacionada com o acréscimo do número de neutrófilos, que pode ser causado por algum processo inflamatório de origem bacteriana, necrose de tecido e até mesmo doenças metabólicas; leucocitose patológica sendo essa causada por patologias relacionadas com as séries brancas sanguíneas. Mas é evidente e extremamente necessário fazer a diferenciação de leucócitos para chegar a um diagnóstico, pois, cada patógeno atinge uma célula diferente.⁽⁴⁾

Para o leucograma possuem alguns parâmetros que devemos levar em conta para que não haja resultados errôneos. As pessoas de raça negra possuem índices menores de leucócitos do que pessoas da raça branca. Os alimentos gordurosos interferem na contagem causando uma diminuição nos índices, mas em casos distintos pode causar o aumento, pessoas que fumam e que são obesas também tem um acréscimo dos índices de leucócitos. Geralmente o melhor horário para fazer a coleta é no fim da manhã, pois há uma diferença de até 10% de uma coleta na parte da manhã com a coleta na parte da tarde, ou seja, a coleta na parte da manhã os valores de leucócitos são menores do que na coleta da parte da tarde.⁽⁵⁾

Em infecções causadas por vírus há relativamente um aumento nos linfócitos e pode haver um aumento ou uma diminuição do número total de leucócitos. Devemos levar em conta em que infecções causadas por vírus causa uma sensibilização das células que apresentam o antígeno e causa o aumento dos monócitos e aumento dos linfócitos, no caso ocorre na mononucleose infecciosa.⁽³⁾

A diminuição dos leucócitos geralmente ocorrem pela neutropenia, que podem ser de causa fisiológica que é muito comum em pessoas afrodescendentes, pode ser induzidos também por alguns medicamentos, poluentes como por exemplo agrotóxicos e também por infecções bacterianas de caráter reativo. Aqui no Brasil é comum de se ver o índice de eosinófilos alterados, tendo como causa algumas infecções causadas por parasitos.^(4,5)

Velocidade de hemossedimentação (VHS)

A VHS é determinada ao encher um tubo calibrado de diâmetro padrão com sangue total anticoagulado e determinar a velocidade de hemossedimentação dos eritrócitos durante um período de tempo específico, geralmente 1h.⁽⁶⁾

Quando ocorrer o depósito de eritrócitos no final do tubo, irá surgir uma parte bem notável de plasma translúcido onde que será medida essa área. Quando se há uma anormalidade no resultado da velocidade de hemossedimentação significa dizer que esta havendo uma alteração nas proteínas plasmáticas sendo que é principalmente no fibrinogênio que tem seu aumento entre 12 e 24 horas depois da iniciação do processo inflamatório e também pode haver uma anormalidade em dosagens de VHS em pacientes com anemia.⁽⁶⁾

Esse determinado tipo de exame possui três princípios que são basicamente: ajuda a encontrar e estabelecer processos inflamatórios; tem como princípio também acompanhar o desenvolvimento da inflamação e a evolução do paciente de acordo com o tratamento realizado e também tem como objetivo expressar uma doença oculta, sendo que o paciente esta sintomático mas também é necessário o auxilio de outro exame para o diagnóstico.⁽⁶⁾

Esse exame também tem algumas limitações sendo que é um exame inespecífico; em algumas situações dão resultados falsos negativos e a maneira em que é feita o exame pode ser um fator de alteração. Por exemplo: a maneira em que os tubos estão posicionados sendo que devem estar numa posição vertical em um ângulo de 90 graus, se estiverem mais inclinados podem alterar o resultado.⁽⁶⁾

Proteína C-reativa (PCR)

A proteína C-reativa (PCR, *C-reactive protein*) é uma glicoproteína produzida durante a inflamação aguda ou na destruição dos tecidos que foi descoberta em 1930. A proteína deve o seu nome à sua propriedade de reagir (ou de exibir reação cruzada) com o polissacarídeo C somático de *Pneumococcus* e precipitá-lo.^(6,7)

A síntese da PCR ocorre nos hepatócitos onde por sua vez é estimulada primeiramente pela interleucina-6. Os níveis aumentam rápido em relação com algum processo inflamatório ou traumático e diminui quando os problemas desaparecem. Esse aumento na corrente sanguínea de acordo com alguns autores podem variar de 6-8 horas, mas geralmente essa proteína começa a ter o acréscimo

dentro de 4-6 horas depois do início do processo inflamatório, sendo que elas possuem uma meia vida de 5-7 horas, sendo menor que a maioria das outras proteínas de processo inflamatório agudo. ^(6,8,9,10)

Em contexto anterior a PCR era realizada pela técnica de soroaglutinação com fragmentos de látex e o seu resultado era expressado em cruces. Nos dias atuais há novos métodos, nos quais são quantitativos, sendo que os mais utilizados são a imunoturbidimetria e a nefelometria sendo expressados os seus resultados em mg/dl. ^(6,8)

De acordo com novas metodologias PCR quantitativa esta se sobressaindo, se comparada à VHS, pois não há muitos fatores de interferência e é considerado um marcador mais sensível durante a inflamação aguda do que o VHS. ⁽⁶⁾

A PCR também é utilizada como marcadora de recuperação após cirurgias. O índice de PCR entre 48-72 horas chega ao seu pico máximo após alguma cirurgia, depois vai diminuindo até chegar próximo do valor de referência. Quando não há essa redução em até três dias após a cirurgia, ou uma queda no pico e depois o acréscimo pode ser um indicativo de alguma infecção ou até mesmo uma necrose de tecido. Mas para chegar a uma conclusão aceitável do aumento da PCR após alguma cirurgia é necessário fazer a dosagem da PCR antes da cirurgia:

A dosagem de PCR tem basicamente as mesmas indicações da VHS, ou seja, ajuda a detectar um processo inflamatório, acompanha a evolução clínica e mostra se o tratamento está sendo adequado, se esta tendo resultados esperados. ⁽⁶⁾

Proteína C-reativa ultra sensível (PCR us)

A dosagem dessa proteína tem como base explorar a exposição de eventos vasculares e também possui a capacidade de prever possíveis eventos cardiovasculares futuros em pacientes que se mostram saudáveis. ⁽¹¹⁾

Estudos mostram que é necessário fazer a dosagem de PCR us em duas amostras com intervalos entre uma e duas semanas, mas não há necessidade que o paciente esteja em jejum. Essa proteína é estável, sendo que pode ser dosada em plasma coletado recentemente ou também em plasma congelado. Essa proteína possui meia vida de 18-20 horas, o seu acréscimo é específico para eventos vasculares. ⁽¹²⁾

Os métodos utilizados para a dosagem dessa proteína são basicamente os mesmos utilizados na PCR convencional, que são a Turbidimetria que é o método usado como padrão na dosagem de PCR us, e a Nefelometria que possui estudos que comprovam a sua validação. A técnica de ELISA também demonstra grande sensibilidade e ultimamente tem sido bastante utilizada em estudos, mas essa técnica não é recomendada para o uso em rotina laboratorial com grande demanda de amostras. ^(11,12)

Essa proteína é considerada um marcador com mais sensibilidade em processos inflamatórios agudos, também é utilizada como monitoramento de processos infecciosos em pós-operatório e fazer o controle de doenças inflamatórias. Não se deve realizar a dosagem em pacientes que são fumantes, pacientes que estão acima do peso, diabéticos, pacientes que usam medicamentos anti-inflamatórios e mulheres que usam medicamentos para reposição hormonal, pois podem resultar em valores errôneos. A dosagem dessa proteína também é bem específica para necrose no miocárdio no qual faz com que possa se observar a gravidade e a extensão da lesão. ⁽¹³⁾

MARCADORES DE PROCESSOS INFLAMATÓRIOS MAIS RECENTES

A reação dos processos inflamatórios são induzidos por alguns biomarcadores para facilitar a resposta imunológica. Atualmente são conhecidos alguns marcadores mais específicos e sensíveis a determinadas patologias. Sendo eles: citocinas e interleucinas que se subdividem em pró-inflamatórias, regulatórias e anti-inflamatórias, quimiocinas, interferon- γ e fator de necrose tumoral-- α (TNF- α), que basicamente exercem a mesma função que é o recrutamento de células para a reparação tecidual. ⁽¹⁴⁾

Citocinas

São formadas por polipeptídeos, que executam o seu papel em concentrações baixas, que são benéficas pois determinam a ativação da defesa do corpo contra o agente invasor. Podem formar outras proteínas mais fortes, com a sua ação mais rápida, elas também tem a função de mensageiros das células e agem também no mecanismo da resposta inflamatória, mas deve-se levar em conta que quando são produzidas em quantidades elevadas podem causar danos ao organismo, como por exemplo induzem a agregação plaquetária e até mesmo pode causar crises convulsivas. ⁽¹⁵⁾

Elas são responsáveis pelo controle e duração dos processos inflamatórios, são produzidas e excretadas pelas células imunitárias, pela musculatura e por tecidos como por exemplo o tecido adiposo e também pelas células interiores dos vasos sanguíneos. As citocinas também possuem um papel importante que é a responsabilidade sobre a comunicação entre as células, órgãos e entre os sistemas do organismo. As citocinas atuam como uma ponte para que diversos sistemas no organismo sejam alertados do processo inflamatório que esta ocorrendo, além disso faz com que as células de defesa participem da limpeza e na regeneração do tecido afetado, fazendo com que haja mais permeabilidade do sistema sanguíneo. ⁽¹⁾

Citocinas pró-inflamatórias

As citocinas pró-inflamatórias possuem a sua maior produção nos adipócitos. São caracterizadas de citocinas de alarme, sendo que são estimuladas pela lesão do tecido. Dentre as mais importantes estão a Interleucina-1 (IL-1); Interleucina-2 (IL-2); Interleucina-6 (IL-6); Interleucina- 12 (IL-12); Interleucina-8 (IL-8); Interleucina-5 (IL-5); Interleucina-18 (IL-18).⁽¹⁾

Interleucina-1 (IL-1)

É uma citocina importante na resposta inflamatória e na resposta imune. São classificadas em três proteínas: IL-1 α , IL-1 β que são agonistas e a IL-1RA que é um antagonista receptor. Sua produção pode ocorrer pelos macrófagos e monócitos, pelas células endoteliais e também pelas plaquetas ativadas. Pode se observar também que esta citocina libera uma molécula de adesão onde se tornam super

adesivas em neutrófilos e também é capaz de estimular a metabolização do ácido aracônico e induzir a excreção de outras citocinas.^(17,20,22)

Já esta citocina no sistema nervoso central é capaz de induzir reações febris, perda de apetite, sono, dentre outros sintomas. Nas articulações faz com que haja uma proliferação das células sinoviais, depósito de colágeno reabsorção de colágeno que no caso possui uma implicação em processos inflamatórios como a artrite reumatóide.⁽²²⁾

Durante alguns processos inflamatórios agudos não se consegue medir os seus índices, pois em diferentes métodos de dosagem utilizados há presença de alguns inibidores que no caso agem contra esta citocina. É responsável também pela indução de algumas citocinas e age junto também com outras citocinas principalmente com o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α).⁽²⁰⁾

Interleucina-2 (IL-2)

São citocinas menos estudadas e conhecidas. Sabe-se que a interleucina-2 (IL-2) tem a função de ativar as células *natural killer* (NK), linfócitos T, mas sem comprometimento do anticorpo. A interleucina-2 (IL-2) é excretada após a indução de anestesia, ou seja, vai apresentar um valor inicial diferente de zero e quando é administrada uma medicação de protamina atinge o seu pico máximo. A detecção desta citocina é difícil, mas com estudos pode ser descoberta através da medição do receptor antagonista (IL-2ra).⁽²⁰⁾

Esta citocina pode apresentar informações úteis em pacientes que possuem algumas doenças malignas, mas possuem estudos que mostram que foi usado um anticorpo monoclonal contra a IL-2R e estabeleceu um sucesso em pacientes que passaram por transplante renal.⁽²²⁾

Interleucina-6 (IL-6)

A IL-6 é uma citocina que atua na resposta imunitária e na resposta de adaptação. É produzida pelos monócitos, macrófagos, células endoteliais e também em resposta à algumas citocinas como por exemplo, a interleucina-1 e o Fator de necrose tumoral (TNF- α) e é secretada também pelos adipócitos. É um marcador

inflamatório envolvido em inúmeras atividades imunológicas, também como foi relatado anteriormente regula e estimula a produção de PCR. ^(1,16,17)

Essa citocina é expressada em concentrações baixas, mas quando está ocorrendo algum processo inflamatório pode aumentar os níveis significativamente. Os hormônios estrógeno e progesterona são alguns fatores que regulam o gene dessa citocina. Um fator que eleva os índices da IL-6 sem estar ocorrendo nenhum processo inflamatório é a menopausa ou andropausa, outro fator que altera também é em pacientes com hiperglicemia pois ocorre a síntese dessa citocina. Por enquanto não há uma concordância entre alguns autores sobre o método de dosagem e os índices dos valores de referência. ^(1,16,17)

Interleucina-12 (IL-12)

A interleucina-12 (IL-12) até agora foi a menos estudada, mas sabe-se que é liberada por linfócitos e ativa macrófagos. Mas quando há a liberação de interleucina-10 (IL-10) que é uma interleucina anti-inflamatória ela não irá se expressar. Pode ser identificada também para auxiliar na identificação de pacientes com neoplasias malignas. ^(20,22)

Interleucina-8 (IL-8)

Geralmente esta citocina segue a mesma função que a IL-6, mas ultimamente não se tem clareza no seu papel de preditor a alguma doença e nem no seu mediador. Sabe-se, em estudo que esta citocina é um agente potente de quimiotaxia, ou seja, faz com que haja uma desgranulação dos neutrófilos e também faz com que as demais células de defesa se desloquem para o local do processo inflamatório. ⁽²⁰⁾

Interleucina-5 (IL-5)

É uma citocina que induz a sobrevivência dos eosinófilos que estão no processo inflamatório e esta citocina faz também a diminuição do índice de apoptose e age também como uma modulação da leucotaxia, ou seja, é a facilitação dos leucócitos chegarem no local do processo inflamatório. ^(20,21)

Interleucina-18 (IL-18)

É uma citocina que está envolvida com funções que regulam na resposta imune, sendo caracterizada de marcador inflamatório possui mais funções como, promove o recrutamento de células T. Os seus valores de referência chegam até 1,21 em adultos jovens e 1,64 para adultos. Valores acima desses padrões devem ser investigados, pois pode ser um preditor para uma doença chamada de Síndrome Metabólica. Esta citocina é induzida pelas outras citocinas pró-inflamatórias como por exemplo, IL-6 e TNF- α .⁽¹⁷⁾

Citocinas anti-inflamatórias

São citocinas que agem na resposta inflamatória e que possuem como função inibir o aumento da lesão. Dentre as mais importantes são: Interleucina (IL-10); Interleucina-4 (IL-4) e Interleucina-13 (IL-13).

Interleucina-10 (IL-10)

É a citocina mais estudada e conhecida. É sintetizada pelos linfócitos T, monócitos, macrófagos. Tem por principal função regular o sistema imune e possui a função de inibir a síntese e expressão das citocinas pró-inflamatórias. Esta citocina inibe de forma continuada a síntese de citocinas pró-inflamatórias pelo *feedback* negativo.^(17,20)

Esta citocina em condições alérgicas como por exemplo a asma ela impede a produção de IL-5, mas esta citocina é marcadora de algumas doenças autoimunes como por exemplo: doença de Graves, poliomiosite, psoríase, dentre outras. Quando dosada pelo método de ELISA pode estar alterada em pacientes que apresentam carcinoma pulmonar e adenocarcinomas de cólon.⁽²²⁾

Interleucina-4 (IL-4)

A interleucina-4 (IL-4) é expressada nos linfócitos e tem como função suprimir a produção de IL-8, também retira os receptores do TNF das superfícies celulares. A

IL-4 tem funções sobre a regulação dos anticorpos, em processos inflamatórios e na resposta de células T efectoras. Em resposta inflamatória esta citocina induz a reprodução das células do endotélio e causa uma regulação nas moléculas de adesão para fazer com que os leucócitos se migrem para os pontos de inflamação com mais facilidade.^(20,22) Em pacientes com processos alérgicos ela pode agir como marcadora de gravidade da doença. Oferece também como proteção contra determinados parasitas intracelulares e faz com que haja uma diminuição nos danos autoimunes causados pelo fato de haver uma resposta prolongada da célula T. Tem a função também de participar da imunidade tumoral e também está implicada no aumento de leucemias.⁽²²⁾

Interleucina-13 (IL-13)

A interleucina-13 (IL-13) é uma citocina relacionada ao fígado, sendo que tem como função regular o dano de processos inflamatórios hepáticos. Diminui a atração de neutrófilos e inibe a produção de mediadores pró-inflamatórios. É observado que há um aumento em pacientes com asma, sinusite crônica, além disso aumenta os índices de IgE pelo fato de estar ligada em processos alérgicos.⁽²⁰⁾

Em geral, as citocinas anti-inflamatórias em pacientes sem alguma doença, a sua concentração é considerável, mas já as pró-inflamatórias são mínimas, proveniente da atividade fisiológica fica restrita no local do processo inflamatório e possui uma vida relativamente menor.⁽²⁰⁾

Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α)

Esta citocina foi conhecida em 1975, primeiramente foi denominado de caquexina, pois foi analisado que esta citocina possui um efeito potente sobre as células tumorais. O Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) pode ser sintetizada por linfócitos, neutrófilos, macrófagos ativados, mastócitos. As bactérias gram negativas possuem na sua membrana lipopolissacarídeos que é um fator importante para o estímulo desta citocina.^(18,19)

Após a produção e a liberação desta citocina haverá a ligação em receptores específicos denominados TNF, essa ligação nesse receptor pode induzir a apoptose. O efeito fisiológico desta citocina é a promoção da resposta imune e a inflamação

que ocorre por meio de recrutamento dos monócitos e neutrófilos para o local onde está ocorrendo a infecção e também vai haver a ativação desses leucócitos. É também considerada um mediador central em processos inflamatórios agudos sendo que determina a síntese e a concentração plasmáticas de outros fatores. ^(17,19)

O Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) quando é liberado em concentrações baixas, tem o poder de agir em células do endotélio causando uma vasodilatação e estimulando a secreção de mais citocinas denominadas de quimiocinas e que possuem uma ação quimiotática em comparação com os leucócitos, que no caso vai desencadear um processo inflamatório local. No hipotálamo esta citocina vai agir como pirógeno endógeno que no caso haverá um aumento significativo de prostaglandinas que irá induzir a febre, também outras alterações como no humor, redução de apetite e depressão. Esta citocina apresenta também receptores hepáticos, que quando ligados há uma sinalização de produção de determinadas proteínas que ocorrem em processos inflamatórios agudos, além disso sinaliza também o aumento da produção de Interleucina-6 (IL-6). ^(1,19)

Quimiocinas

São moléculas com baixo peso molecular, que tem como função ativar e diferenciar as células que encontram seus receptores. Podem ser divididas em dois grupos: quimiocinas inflamatórias e quimiocinas homeostáticas. Quimiocinas inflamatórias são aquelas que são produzidas quando ocorre uma agressão, sendo responsáveis pela regulação, ativação e pelo recrutamento de leucócitos para a área atingida. Possuem algumas quimiocinas que podem se expressar em algumas glândulas exócrinas e podem ser liberadas em secreções e agem como microbicida. ^(2,19)

Quimiocinas homeostáticas tem como função migrar as células que estão presentes nos órgãos responsáveis pela imunidade. Pode apresentar uma regularização em inflamações crônicas, sendo que pode favorecer células imunitárias com a criação de estruturas linfoides. Elas atuam nos leucócitos, na diferenciação celular e também nas células neoplásicas e na regulação. ⁽²⁾

Interferon- γ

É produzida pelas células T em resposta a alguma estimulação de antígeno. Também estimula macrófagos e acentua também a resposta tumoricida. Em respostas a infecções induz macrófagos para matar microorganismos dentro das células onde vai ocorrer uma produção de metabólitos, ou seja, é utilizado para melhorar a capacidade de fagocitar bactérias em doenças granulomatosas crônicas.⁽²²⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A conduta médica atual utiliza completamente os métodos convencionais na prática cotidiana para o diagnóstico de processos inflamatórios, mas esses marcadores são inespecíficos. Pois eles são mais acessíveis e possuem um custo menor do que os biomarcadores mais atuais, pois esses marcadores precisam de técnicas inovadoras.

Também considerando a partir do presente estudo, percebe-se que cada marcador possui as suas limitações dosagem de Velocidade de hemossedimentação (VHS) não pode ser dosada em pacientes que possuem anemia porque vai dar um resultado errôneo. Também tem que ser analisado o método como se deverá fazer o exame, ou seja, pode haver simples variações da forma que é feito o exame e pode dar um resultado falso positivo ou falso negativo.

A proteína C-reativa convencional e a ultrasensível possuem uma característica importante, sendo que não possuem muitos fatores interferentes e são consideradas como marcadores mais específicos para processo inflamatórios agudos. Atualmente são comuns de serem solicitados exame com a dosagem dessa proteína.

Nos métodos mais sofisticados é bem baixo o índice de erros porém esses tipos de marcadores são bem mais caros do que os utilizados atualmente. Sendo que os utilizados na atualidade são extremamente necessários que haja um exame complementar, pois como foi dito anteriormente não são específicos.

Mas existem alguns marcadores novos que ainda não foram aprimorados e que ainda estão em constante pesquisa e que podem ser no futuro marcadores específicos para determinadas doenças.

O papel do Biomédico é fazer com que não haja resultados errôneos, para que os testes sejam realizados da maneira correta e também o Biomédico deve saber as limitações de todos os testes. Porém, com o presente estudo não podemos concluir qual o teste mais sensível ou mais específico.

REFERÊNCIAS

- 1 Silva FOC. Treinamento físico, processo inflamatório e adaptação. [tese] [Internet]. São Paulo: Universidade Estadual de Campinas;2009. [acesso em 2016 jun 17]. Disponível em: www.bibliotecavirtual.unicamp.br/document/?code=000440451&fd=y
- 2 Pereira FEL. Inflamações. Brasileiro Filho G (organizador). Bogliolo: Patologia Geral. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- 3 Mitchel, RN. Inflamação Aguda Crônica. Mitchel (organizador). Fundamentos de Robbins & Cotran: Patologia. 7ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006.
- 4 Naoum PC, Naoum FA [homepage na internet]. Interpretação laboratorial do hemograma. [acesso em 24 ago 2016]. Disponível em www.ciencianews.com.br/arquivos/ACET/IMAGENS/Artigos_cientificos/Interphemo.pdf.
- 5 Ângulo IL [homepage na internet] Interpretação do hemograma clínica e laboratorial. [acesso em 24 ago 2016]. Disponível em: https://scholar.google.com.br/scholar?q=interpreta%C3%A7ao+de+hemograma+clinica+e+laboratorial&btnG=&hl=pt-BR&as_sdt=0%2C5
- 6 Ravel R. Métodos Diagnósticos variados. In: Richard R. Laboratório clínico: Aplicações Clínicas dos dados laboratoriais. 6ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009. .
- 7 Denardi CAS, Costa Filho A. A proteína C-reativa na atualidade. Ver SOCERJ.2008; 21(5):329-334

8 Villacorta H, Masetto Ac, Mesquita ET. Proteína C reativa: Marcador inflamatório com valor prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca descompensada. Arq Bras Cardiol.2007;88(5):585-589

9 Huoya MO, Penalva RA, Alves SR, Feitosa GS, Gadelha S, Ladeia AMT. Comparação de Biomarcadores inflamatórios entre pacientes diabéticos e não diabéticos com angina estável. Arq Bras Cardiol.2009;92(4):283-289.

10 Santos WB, Mesquita ET, Vieira RMR, Olej B, Coutinho M, Avezum A. Proteína C reativa e doença cardiovascular. As bases da evidência científica. Arq Bras Cardiol.2003;80(4):452-456.

11 Lima LM, Carvalho MG, Loures-Vale AA, Neto CPF, Garcia JcF, Saad JA, et al. Proteína C- reativa ultra sensível em pacientes com diagnóstico de doença arterial coronariana estabelecido por angiografia. J Bras Patol Med Lab.2007;43(2):83-86.

12 Thomasi DI, Batistella F, Bem AF. Proteína C reativa ultra sensível (PCR-US) e Aterosclerose: O papel inflamatório das doenças cardíacas . Saúde. 2008;34(2):14-20.

13 Jarros IC, Zanusso Junior G. Avaliação de risco cardíaco e o diagnóstico do infarto agudo do miocárdio no laboratório de análises clínicas. Uningá Review.2014;19(3):05-13.

14 Corrêa-Camacho CR, Dias-Melicio LA, Soares AMVC. Aterosclerose, uma resposta inflamatória. Arq Ciênc Saúde 2007;14(1):41-48.

15 Lopes FM, Oliveira EL, Costa GE, Batista KA. Dosagem sérica de proteína C-reativa como marcador molecular de processo inflamatório em pacientes que realizaram cirurgia cardíaca submetidos a circulação extra corpórea. Ensaio e Ciência: C. Biológicas, agrárias e da saúde.2010;14(1):103-115.

16 Gomes MAM, Macêdo Neto NC, Bispo IGA. Interleucina-6, Moléculas de adesão Intercelular-1 e Microalbuminúria na avaliação lesão endotelial: Revisão de Literatura. Ver SOCERJ.2009;22(6):398-403.

17 Volp ACP, Alfenas RCG, Costa NMB, Minim VPR, Stringueta PC, Bressan J. Capacidade dos Biomarcadores Inflamatórios em predizer a síndrome metabólica. Arq Bras Endocrinol Metab.2008;52(3):537-549.

18 Batista Junior ML, Lopes RD, Seelaender MCL, Lopes AC. Efeito Anti-inflamatório do Treinamento Físico na Insuficiência Cardíaca: Papel do TNF- α e da IL-10. Arq Bras Cardiol.2009;93(6):692-700.

19 Vitale RF, Ribeiro FAQ. O papel do Fator de Necrose Tumoral Alfa (TNF- α) no processo de erosão óssea presente no colesteatoma adquirido da orelha média. Rev Bras Otorrinolaringol.2007;73(1):123-127.

20 Moura HV, Pomerantzeff PMA, Gomes WJ. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica na circulação extra corpórea: papel das interleucinas. Ver Bras Cir Cardiovasc.2001;16(4):376-387

21 . Castro MCM, Assunção E, Castro MM, Araújo RN, Guimarães RE, Nunes FB. Efeito da mitomicina C em polipose nasossinusal eosinofílica, in vivo: dosagem de IL5 e GM-CSF, RT-PCR. Ver Bras Otorrinolaringol.2006;72(1):38-42

22 McPherson RA, Pincus MR. Diagnósticos clínicos e tratamento por métodos laboratoriais de Henry.21ed.São Paulo, Manole.2012.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por ter me dado essa oportunidade e também por ter me dado saúde para cumprir essa tarefa. Agradeço aos meus familiares que sempre me apoiaram e me mostravam que eu era capaz. Agradeço aos meus colegas que juntos fizemos com que esse tempo se tornasse um período agradável. Agradeço ao meu orientador pelo carinho, paciência que teve comigo e também pelos momentos que precisei da sua ajuda e ele sempre me atendeu com boa vontade.

Data de entrega do artigo para a banca: 23/10/2016