

# IMUNOLOGIA BÁSICA:

UMA REVISÃO APLICADA A ESTUDANTES



Carla Pereira Fiuza Rodrigues

# **IMUNOLOGIA BÁSICA: UMA REVISÃO APLICADA A ESTUDANTES**

**CARLA PEREIRA FIUZA RODRIGUES**

**Teófilo Otoni, 2022**

**Copyright** © 2022 by Carla Pereira Fiuza Rodrigues  
**Projeto gráfico:** Núcleo de Investigação Científica e Extensão (NICE)  
**Diagramação:** Núcleo de Investigação Científica e Extensão (NICE)  
**Capa:** Christina Lopes Fiuza  
**ISBN:** 978-65-84869-05-9

Ficha catalográfica

**AUTOR:** RODRIGUES, C.P.F.  
**CO AUTORES E REVISÃO:** NEUMANN, K. R.S; MORAIS, P. B.  
**TÍTULO:** IMUNOLOGIA BÁSICA: UMA REVISÃO APLICADA A ESTUDANTES  
**CIDADE:** TEÓFILO OTONI/MG - JUNHO/2022  
**ISBN:** 978-65-84869-05-9  
**TÓPICOS:** 1. BIBLIOGRAFIA BÁSICA 2. LIVRO 3. REVISÃO DE ARTIGOS  
**NICE 24**  
**FACULDADE PRESIDENTE ANTÔNIO CARLOS DE TEÓFILO OTONI**

**DIREITOS RESERVADOS** – É proibida a reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio sem a citação dos autores. A violação dos direitos de autor (Lei Federal 9.610/1998) é crime previsto no art. 184 do Código Penal.

## **Apresentação**

*Este livro composto por artigos é o resultado de um trabalho acadêmico de treze anos ministrando aulas para estudantes da área de saúde; trabalho este a que me dediquei na faculdade UNIPACTO, na área de imunologia, sempre com o intuito de trazer algo novo e estimulante para que despertasse o interesse dos alunos em conhecer melhor a forma de defesa utilizada pelo nosso organismo.*

*Após tantos anos acadêmicos, resolvi escrever um livro composto de artigos de revisão com a finalidade de acrescentar conhecimento, atrelado à literatura que já existe.*

*Agradeço ao meu marido Romário Garcia e aos meus filhos Luiza, Gabriel e Fernando Fiuza que sempre me estimularam a enfrentar novos desafios, nunca desistindo dos meus sonhos. Amo vocês!*

*Às amigas Karine Neumann e Paloma Morais o meu agradecimento pelos capítulos que didaticamente acrescentaram ao livro, pela revisão de todos os outros capítulos e pelo prefácio que esclarece ainda mais os nossos desejos. Deixo aqui o meu muito obrigada pela união e compartilhamento durante a nossa caminhada; vocês são muito especiais.*

*No mais, resta dizer que o objetivo é que este livro possa ser útil e acrescente conhecimento a todos os estudantes que dele se utilizarem.*

Carla Pereira Fiuza Rodrigues

## **Prefácio**

*O e-book “Imunologia Básica: uma revisão aplicada a estudantes” é fruto de uma ideia que surgiu ao perceber a dificuldade de muitos alunos em realmente compreender de forma clara a imunologia.*

*A imunologia é uma disciplina que faz parte da matriz curricular dos cursos da área de saúde, pois serve de base para compreender o organismo e seus mecanismos de defesa. Essa ciência estuda as respostas do mesmo ao ambiente, a sua defesa contra agentes estranhos e os mecanismos utilizados nas diferentes doenças, o que é fundamental para a prevenção e diagnóstico das diversas patologias, bem como o estudo da imunização e manejo de pacientes.*

*Tendo em vista que as diferentes doenças, infecciosas ou não, ainda são um grave problema e que ainda existem doenças causadas por anomalias do próprio sistema imunológico, ressalta-se a importância do estudo deste sistema para que se conheçam as defesas em resposta às inúmeras patologias. Assim, este ebook vem como um presente na construção do conhecimento, não apenas para os alunos, mas também para todos os profissionais da área de saúde.*

*Esta edição inclui 17 capítulos que se iniciam com os principais componentes do sistema imune que participam da resposta inata e adaptativa; perpassa pelos diversos órgãos, células e mecanismos utilizados pelo organismo humano e finaliza com a imunidade e nutrição, trazendo a imunologia de forma atualizada e ilustrativa, o que contribui para uma melhor aprendizagem.*

*O fato de cada capítulo ser descrito como revisão de literatura, além de chamar a atenção do leitor, mostra de forma clara o que se encontra de mais atualizado. Sendo assim, cada capítulo conduz o aluno não apenas a entender a imunologia, mas também a se empoderar de conhecimento e desenvolver raciocínio crítico, visando o que será vivenciado na sua profissão.*

Karine Rodrigues da Silva Neumann e Paloma Benigno Morais

# SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	16
-------------------------	----

## **CAPÍTULO 1 - Órgãos, Tecidos e Células do Sistema Imune**

Introdução .....	18
Órgãos e tecidos linfóides .....	19
Timo .....	19
Medula óssea .....	20
Baço .....	21
Linfonodos e rede linfática .....	22
Outros órgãos linfóides .....	24
Células do sistema imune .....	24
Macrófagos/monócitos .....	25
Neutrófilos.....	27
Células dendríticas .....	28
Eosinófilos .....	29
Basófilos/ mastócitos .....	29
Células NK .....	30
Linfócitos T e B .....	31
Linfócitos T .....	32
Linfócitos B .....	34
Referências bibliográficas .....	36

## **CAPÍTULO 2 - Antígenos e imunógenos**

Introdução.....	40
Antígenos e imunógenos .....	41
Exigências para a imunogenicidade .....	41
Resposta primária e secundária .....	43
Ligação antígeno-anticorpo .....	45
Referências bibliográficas .....	46

## **CAPÍTULO 3 - Células tronco**

Introdução .....	47
Células tronco .....	48
Classificação quanto à origem .....	49
Células-tronco embrionárias .....	49
Células-tronco adultas .....	50
Classificação quanto à plasticidade .....	52
Células-tronco totipotentes .....	52
Células-tronco pluripotentes .....	52
Células-tronco unipotentes e multipotentes .....	53
Células-tronco induzidas .....	53
Células-tronco mesenquimais .....	54

Células-tronco hematopoiéticas .....	55
Hematopoiese .....	56
Células progenitoras mielóides .....	57
Células progenitoras linfóides .....	58
Referências bibliográficas .....	59

## **CAPÍTULO 4 - Imunidade Inata**

Introdução .....	62
Barreiras físicas, químicas e biológicas da imunidade inata .....	63
Células sanguíneas da imunidade inata .....	66
Macrófagos .....	66
Neutrófilos .....	67
Células dendríticas .....	68
Células NK .....	69
Interação de neutrófilos e macrófagos .....	70
Interação de neutrófilos e células dendríticas .....	70
Processos de defesa na imunidade inata .....	70
Fagocitose .....	70
Opsonização .....	73
Apoptose .....	73
Proteínas da imunidade inata .....	74
Citocinas .....	74
Sistema Complemento .....	79
Interação entre imunidade inata e adaptativa .....	83
Referências bibliográficas .....	83

## **CAPÍTULO 5 - Reação Inflamatória**

Introdução .....	87
Reação Inflamatória .....	87
Fases da reação inflamatória .....	90
Aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular .....	90
Migração e acúmulo de leucócitos .....	91
Formação de tecido de granulação e reparo tecidual .....	92
Fase inflamatória .....	93
Fase proliferativa .....	94
Fase de maturação ou remodelamento .....	94
Citocinas envolvidas no processo de cicatrização .....	95
Tipos de reação inflamatória .....	96
Reação inflamatória aguda .....	96
Reação inflamatória crônica .....	98
Inflamação como mediação entre imunidade inata e adquirida .....	98
Referências bibliográficas .....	99

## **CAPÍTULO 6 - Imunidade Adquirida**

Introdução .....	101
------------------	-----

Imunidade Adquirida .....	102
Propriedades da Imunidade Adquirida .....	103
Especificidade .....	103
Diversidade .....	104
Aquisição de memória .....	105
Sensibilidade .....	105
Células da imunidade adquirida: os linfócitos .....	106
Tipos de imunidade adaptativa quanto à administração de antígenos ou anticorpos: ativa e passiva .....	107
Imunização passiva .....	107
Imunização ativa .....	108
Tipos de imunidade adaptativa quanto à célula predominante B ou T: humoral e celular .....	108
Imunidade celular .....	109
Imunidade humoral .....	110
Referências bibliográficas .....	111

## **CAPÍTULO 7 - Imunidade Humoral**

Introdução .....	113
Linfócitos B .....	114
Maturação dos linfócitos B .....	115
Anticorpos ou imunoglobulinas- características e funções .....	116
Imunoglobulina G .....	121
Imunoglobulina M .....	122
Imunoglobulina A .....	123
Imunoglobulina E .....	123
Imunoglobulina D .....	124
Referências bibliográficas .....	124

## **CAPÍTULO 8 - Imunidade Celular**

Introdução .....	127
Linfócitos T .....	128
Maturação dos linfócitos T .....	129
Receptores de antígenos e moléculas acessórias dos linfócitos T .....	130
MHC .....	132
MHC Classe I .....	134
MHC Classe II .....	135
MHC Classe III .....	136
Linfócitos T CD8+ .....	136
Linfócitos T CD4+ .....	137
Linfócitos Th1 .....	138
Linfócitos Th2 .....	138
Linfócitos Th17 .....	138
Referências bibliográficas .....	139

## **CAPÍTULO 9 - Imunidade aos patógenos**



Introdução .....	141
Imunidade às bactérias .....	142
Resposta imune às bactérias extracelulares .....	143
Resposta imune às bactérias intracelulares .....	145
Imunidade aos vírus .....	146
Resposta imune aos vírus .....	147
Imunidade aos fungos .....	149
Resposta imune aos fungos .....	150
Imunidade aos parasitas .....	151
Resposta imune aos parasitas .....	152
Referências bibliográficas .....	154

## **CAPÍTULO 10 - Hipersensibilidades**

Introdução .....	156
Reações de hipersensibilidade .....	157
Hipersensibilidade tipo I .....	159
Fase de sensibilização .....	160
Fase de ativação .....	161
Fase efetora .....	161
Papel protetor da IgE .....	164
Intervenções .....	165
Hipersensibilidade Tipo II .....	166
Hipersensibilidade Tipo III .....	167
Hipersensibilidade Tipo IV .....	169
Dermatite de contato .....	171
Hipersensibilidade tuberculínica .....	171
Hipersensibilidade granulomatosa .....	172
Referências bibliográficas .....	172

## **CAPÍTULO 11 - Imunologia dos grupos sanguíneos**

Introdução .....	174
Grupos sanguíneos .....	175
Grupo sanguíneo ABO .....	175
Grupo sanguíneo Rh .....	179
Doença hemolítica do recém nascido .....	181
Referências bibliográficas .....	185

## **CAPÍTULO 12 - Doenças autoimunes**

Introdução .....	188
Doenças autoimunes .....	189
Doenças autoimunes e resposta humoral (auto anticorpos) .....	191
Doenças autoimunes e resposta celular (linfócitos T auto reativos) .....	191
Tipos de processos das doenças autoimunes .....	192
Hipersensibilidade citotóxica .....	192

Hipersensibilidade por complexo imune .....	192
Hipersensibilidade tardia .....	193
Tolerância imunológica .....	193
Apoptose e deleção clonal .....	195
Anergia clonal .....	195
Ignorância imunológica .....	196
Edição de receptor ou editoramento de receptor .....	196
Imunobiológicos .....	196
Referências bibliográficas .....	197

### **CAPÍTULO 13 - Imunologia dos transplantes**

Introdução .....	199
Relação doador e receptor e tipos de transplantes .....	200
Imunologia da rejeição .....	201
Tipos de rejeição .....	204
Rejeição hiperaguda .....	205
Rejeição aguda .....	205
Rejeição crônica .....	206
Testes para os antígenos de histocompatibilidade .....	207
Referências bibliográficas .....	208

### **CAPÍTULO 14 - Imunologia dos tumores e cânceres**

Introdução .....	209
Conceito e características do câncer: uma visão geral .....	210
Imunovigilância (teoria da vigilância imunológica) .....	212
Antígenos tumorais .....	213
Mecanismos imunológicos contra células tumorais .....	214
Citocinas na reação imunológica aos tumores .....	219
Mecanismos de escape das células tumorais .....	221
Imunoterapia .....	222
Referências bibliográficas .....	224

### **CAPÍTULO 15 - Psiconeuroimunologia**

Introdução .....	226
Sistema nervoso central e imunidade .....	227
Principais hormônios do estresse e seus efeitos no sistema imune .....	232
Prolactina .....	232
Glicocorticóides .....	234
Catecolaminas .....	235
Referências bibliográficas .....	236

### **CAPÍTULO 16 - Imunossenescência**

Introdução .....	238
Resposta imunológica inata e adquirida no envelhecimento .....	238
Eixo neuro- imuno- endócrino e envelhecimento .....	241
Vacinação em idosos .....	243

Referências bibliográficas .....	244
----------------------------------	-----

## **CAPÍTULO 17 - Imunidade e nutrição**

Introdução .....	246
Macronutrientes e sistema imune .....	247
Micronutrientes e sistema imune .....	248
Vitaminas .....	249
Minerais .....	250
Referências bibliográficas .....	252

## SIGLAS

- AA- Auto anticorpos
- ABO- Grupo sanguíneo ABO
- Ac- Anticorpos
- ADCC- Citotoxicidade mediada por células e dependentes de anticorpos
- AFP- Alfafetoproteína
- Ag- Antígenos
- APCs ou APLs- Células apresentadoras de antígenos
- BALT- Tecido linfóide associado aos brônquios
- BCR- Receptor de células (linfócitos) B
- CCDA- Citotoxicidade celular dependente de anticorpos
- Células LAK- Células assassinas ativadas por linfocina
- Células NK- células Natural Killer
- CEA- antígenos carcinoembrionário
- CTHs- Células tronco hematopoiéticas
- CTLs- Células tronco linfáticas
- CTs- Células tronco
- DAI- Doenças auto imunes
- DC- Células dendríticas
- DECH- Doença do enxerto contra hospedeiro
- DHRN- Doença hemolítica do recém nascido
- DNA- Ácido desoxirribonucleico
- ECF\_A- Fator quimiotático de atração dos eosinófilos
- EGF- Fator de crescimento epidérmico
- Fc- Fragmento cristalizável
- FGF- Fator de crescimento de fibroblastos
- GALT- Tecido linfóide associado ao intestino
- GH- Hormônio glicocorticóide
- GM\_CSF- Fator estimulador de colônias de granulócitos macrófagos
- HGF- Fator de crescimento dos hepatócitos
- HLA- Antígeno leucocitário humano
- HPA- Eixo hipotálamo-pituitária-adrenal
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>- Peróxido de hidrogênio
- HPV- Papilomavírus Humano
- IC- Imunocomplexos
- IG- Imunoglobulina
- INF- Interferon
- IL- Interleucina
- KGF- Fator de crescimento de queratinócitos
- LB- Linfócitos B
- LPS- Lipopolissacarídeos
- LT- Linfócitos T
- MAC- Complexo de ataque à membrana
- MALT- Tecido linfóide associado às mucosas
- MASP- Serina protease associada à MBL
- MBL- Proteína ligadora de manose
- MCP- Mucopolissacarídeos
- M\_CSF- Fator estimulador de colônias de macrófagos
- MHC- Complexo maior de histocompatibilidade

- MO- Medula óssea
- MSC- Células tronco mesenquimais
- NK- Células natural killer
- NO- Óxido nítrico
- O<sub>2</sub>- Ânion superóxido
- PAMP- Padrões moleculares associados à patógenos
- PCR- Proteína C reativa
- PDGF- Fator de crescimento derivado de plaquetas
- pH- Pressão hidrostática
- PRL- Prolactina
- PRR- Receptores de reconhecimento padrão
- Rh- Grupo sanguíneo Rh
- RNA- Ácido ribonucleico
- SC- Sistema complemento
- SNA – Sistema nervosa autônomo
- SNC- Sistema nervoso central
- TCR- Receptor de células (linfócitos) T
- Tc- Linfócito T citotóxico (CD8)
- TCD4- Linfócitos T CD4
- TCD8- Linfócito T CD8
- TLR- Receptores tipo Toll
- Th- Linfócito T helper (CD4)
- TGF- Fator transformador do crescimento
- TNF- Fator de necrose tumoral
- TSH- Hormônio tireotrófico
- VEGH- Fator de crescimento vascular endotelial

## FIGURAS

### **CAPÍTULO 1**

Figura 1 - Medula óssea.

Figura 2 - Estrutura morfológica de um linfonodo.

Figura 3 - Células sanguíneas e sua origem.

### **CAPÍTULO 2**

Figura 1- Níveis de anticorpos após a primeira e a segunda doses de antígenos.

Figura 2- Ligação antígeno/anticorpo.

### **CAPÍTULO 4**

Figura 1 - Barreiras físicas e bioquímicas presentes na imunidade inata.

Figura 2 - Etapas da fagocitose.

Figura 3- Oponização.

Figura 4- Vias clássica, alternativa e lecitina do sistema complemento.

Tabela 1. Citocinas e principais funções.

### **CAPÍTULO 5**

Figura 1 - Ativação, quimiotaxia e diapedese de neutrófilos para o sítio inflamatório.

Tabela 1- Citocinas envolvidas no processo de cicatrização, seus efeitos biológicos e células produtoras.

### **CAPÍTULO 6**

Figura 1- Epítipo.

### **CAPÍTULO 7**

Figura 1- Ontogenia e maturação de linfócitos B.

Figura 2- Estrutura de uma Imunoglobulina segundo as cadeias e regiões.

Figura 3- Fases primária e secundária da resposta humoral.

Tabela 1 – Distribuição das classes de Imunoglobulinas no soro.

Tabela 2- Funções das imunoglobulinas.

### **CAPÍTULO 8**

Figura 1- MHC, TCR e APC.

Figura 2- MHC classes I e II.

Tabela 1- Diferenças nos MHC Classes I e II.

### **CAPÍTULO 9**

Figura 1 - Reconhecimento dos antígenos extracelulares e intracelulares.

## **CAPÍTULO 10**

Figura 1 - Degranulação de mastócitos mediada pela ligação cruzada do antígeno às moléculas de IgE.

Figura 2 - Mecanismos imunológicos envolvidos nas reações de hipersensibilidade do tipo II.

Figura 3 - Mecanismos imunológicos envolvidos nas reações de hipersensibilidade do tipo III.

Tabela 1- Principais diferenças entre as hipersensibilidades.

Tabela 2- Principais mediadores e funções.

Tabela 3- Tipos de hipersensibilidade tipo IV.

## **CAPÍTULO 11**

Figura 1- Grupos sanguíneos ABO, aglutinogênios e aglutininas.

Figura 2- Genótipo e fenótipo do fator Rh.

Figura 3 - Determinação do grupo sanguíneo RH.

Figura 4: Esquema de Imunização Rh.

Tabela 1- Grupos sanguíneos ABO, aglutinogênios e aglutininas.

Tabela 2- Grupos sanguíneos ABO e a forma de reação com os soros.

Tabela 3- Grupos sanguíneos ABO, genótipo e fenótipo.

## **CAPÍTULO 13**

Tabela 1. Tempo das reações de rejeição e causa.

## **CAPÍTULO 14**

Tabela 1- Imunoterapias ativa e passiva.

## **CAPÍTULO 15**

Figura 1- Resposta do corpo ao estresse.

## **CAPÍTULO 16**

Figura 1 - Defeitos das células B observados no envelhecimento.

## INTRODUÇÃO

A imunologia surgiu como um ramo da microbiologia e ganhou espaço com os estudos das doenças infecciosas e suas respectivas respostas. A capacidade do ser humano de coexistir com diversos microrganismos no ambiente depende de um conjunto de fatores, e um destes fatores é o Sistema Imune.

O Sistema Imune é um conjunto de células de defesa e/ou ataque eficaz que tem a capacidade de distinguir o que traz perigo para o organismo e protegê-lo contra estes patógenos oportunistas. Esta distinção ocorre por uma comunicação através de sinais mediados por citocinas e receptores. As células do sistema imune estão distribuídas por todo organismo, sendo encontradas alojadas nos tecidos desempenhando o papel de sentinela e circulando por vasos sanguíneos e linfáticos esperando o sinal de que o organismo foi invadido.

Independentemente da localização da célula que compõem o Sistema Imune, e apesar de terem funções e modo de agir diferentes, estas apresentam uma característica comum, que é passar uma parte da sua vida na corrente sanguínea, além de que todas se originam da medula óssea.

Para que o sistema imune desempenhe bem o seu papel de defesa e/ou ataque é necessário que seus componentes diferenciem o próprio do não próprio. Desta maneira o que não for comum ao organismo será controlado e/ou eliminado. Embora as células do Sistema Imune interajam entre si, ocorre uma classificação em dois grupos, as células que compõem a imunidade Inata, e células que compõem a imunidade Adaptativa ou Adquirida.

Uma vez entendido como os componentes do Sistema Imune interagem, fica fácil discernir seu funcionamento na homeostase, bem como sua participação nos processos patogenéticos que possam acometer o organismo. No entanto, não há, talvez, situação mais clara que a participação do Sistema Imune na homeostase do organismo durante uma infecção. Sendo assim, ao se entender os mecanismos de interação entre o hospedeiro e o patógeno fica clara a definição da Imunologia Clínica, que tem o papel de investigar e orientar o profissional no diagnóstico das patogenicidades através de resultados de exames laboratoriais. Este precisará conhecer as estratégias traçadas pelo



Sistema Imune para controlar e/ou eliminar os diferentes patógenos, além de saber as estratégias de evasão utilizadas pelos mesmos para driblar a defesa e o ataque do Sistema Imune.

Obviamente, do ponto de vista imunológico, um determinado agente infeccioso não precisa se restringir a uma única estratégia patogênica, de modo que a resposta imune eficiente contra o determinado microrganismo pode incluir diversos mecanismos.

O objetivo deste ebook é, através de revisão bibliográfica, com utilização de artigos atualizados, fundamentar a base imunológica para o estudante trazendo conceitos, formas de ação, diferenças de mecanismos e de células, enfim, ajudando na interação com a imunologia, a qual é definida como a ciência responsável pelo estudo do sistema de defesa e suas funções, sendo esse sistema bastante complexo e que envolve a relação entre tecidos, células e mediadores químicos, capazes de responder à presença dos antígenos.

# CAPÍTULO 1

## Órgãos, Tecidos e Células do Sistema Imune

Carla Pereira Fiuza Rodrigues

### Introdução

A Imunologia é a ciência que estuda as defesas do organismo contra patógenos e substâncias nocivas ao mesmo. O surgimento da Imunologia é atribuído ao médico inglês Edward Jenner pela elucidação do primeiro processo de imunização no final do século XVIII. Em 1796, verificou proteção induzida pelo cowpox (vírus da varíola bovina) contra a varíola humana, nomeando tal processo de vacinação. No entanto, é sabido que, na antiguidade, os chineses já inalavam o pó das crostas secas das pústulas de varíola ou as inseriam em pequenos cortes na pele, em busca de proteção (TEVA et al., 2010).

O sistema imunológico compreende as vias principais através das quais o ser humano responde se adaptando aos desafios exógenos e endógenos. Está formado por uma série de células e moléculas, distribuídas pelo organismo, imprescindíveis para a sua defesa frente a infecções e/ou situações que comprometam a sua integridade. As proteínas do sistema imunológico representam 20 a 25% da concentração total de proteínas plasmáticas e o seu componente celular representa aproximadamente 15% das células corporais (MARTINEZ, 1999).

Segundo Murphy (2014), o sistema imune deve realizar algumas tarefas importantes para proteger o indivíduo de maneira eficaz contra uma doença: a primeira é o reconhecimento imune, a segunda é conter a infecção e eliminá-la por completo, a terceira é a regulação imune ou autorregulação, e por último a produção de memória imune.

Neste capítulo, serão descritos os principais componentes do sistema imune, como órgãos, tecidos e células que participam da resposta imunológica inata e adaptativa.

### 1 Órgãos e tecidos linfóides

Os tecidos linfóides são classificados em duas categorias: órgãos geradores, também denominados órgãos linfóides primários ou centrais e órgãos periféricos, também chamados de órgãos linfóides secundários (ABBAS, 2015).

Sabe-se que o sistema imune é formado por órgãos bem estruturados e por agrupamentos de linfócitos associados aos epitélios de revestimento em praticamente todo organismo, com exceção do sistema nervoso central. Entre os órgãos do sistema imune distinguem-se os órgãos linfóides primários ou centrais: timo e medula óssea, que são responsáveis pela geração da população de linfócitos que povoam os vários outros órgãos. E ainda os órgãos linfóides secundários tais como o baço, os linfonodos e tecidos linfóides associados às mucosas do aparelho respiratório (tonsilas palatinas e adenóides) (CALICH, 2001).

### 1.1 Timo

Na década de 1950, o timo foi reconhecido como um sítio de produção de linfócitos, mas foi em 1967, que Miller e Mitchell demonstraram que os linfócitos desenvolvidos no timo, até então tidos como imunoincompetentes, podiam responder a antígenos com proliferação, dando origem a uma progênie de células não produtoras de anticorpos, porém com outras habilidades, como auxiliar as células produtoras de anticorpos a desempenhar seu papel (LIMA, 2007).

O timo surge por volta da sétima semana de gestação como um esboço de origem endodérmica derivada da terceira e quarta bolsas branquiais e situa-se imediatamente atrás da extremidade superior do esterno (mediastino superior), próximo do coração e grandes vasos da base. Possui dois lobos envolvidos por uma cápsula delgada que penetra no órgão através de prolongamentos ou septos de tecido conjuntivo trabecular que, ao se unirem, dividem o órgão em lóbulos (CALICH, 2001).

Os linfócitos no timo, também chamados de timócitos, são linfócitos T em vários estágios de maturação. A maioria das células imaturas entra no timo, e sua maturação se inicia no córtex. À medida que os timócitos amadurecem, eles migram em direção à medula, de tal forma que esta contém primordialmente

células T maduras. Somente células T virgens maduras existem no timo e entram no sangue e tecidos linfóides periféricos (ABBAS, 2015).

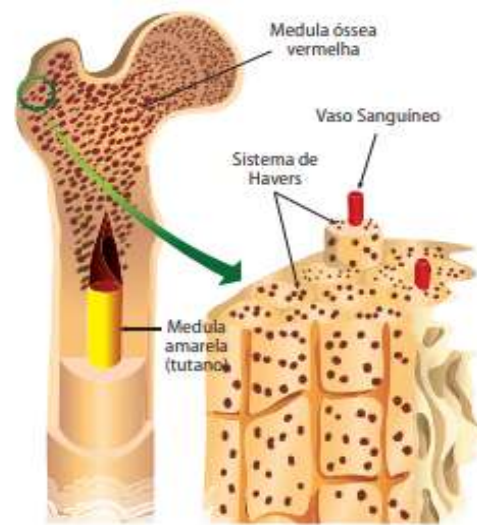
## 1.2 Medula óssea

A medula óssea é um órgão difuso, no entanto volumoso e muito ativo. No adulto saudável, produz por dia aproximadamente de 2,5 bilhões de eritrócitos (hemácias), 2,5 bilhões de plaquetas e 1,0 bilhão de granulócitos por kg de peso corporal. Essa formação é ajustada com exatidão às necessidades do organismo. É encontrada no canal medular dos ossos longos e nas cavidades dos ossos esponjosos. Diferenciam-se da medula óssea vermelha, hematogena, que tem essa cor graças a numerosos eritrócitos (hemácias) em diversos estágios de maturação, já a medula óssea amarela, é abundante em células adiposas e que não apresenta células sanguíneas (JUNQUEIRA, 2013).

A geração de todas as células sanguíneas, chamada de hematopoese ocorre inicialmente durante o desenvolvimento fetal nas ilhotas sanguíneas do saco vitelino e no mesênquima para aórtico; então, elas se deslocam para o fígado entre os terceiro e quarto mês de gestação e, finalmente, se localizam na medula óssea. No nascimento, a hematopoese ocorre principalmente nos ossos do esqueleto, mas se torna grandemente restrita à medula dos ossos chatos, de modo que, na puberdade, ela se dá principalmente no esterno, nas vértebras, no osso íliaco e nas costelas. A medula vermelha que é encontrada nestes ossos consiste em uma malha reticular do tipo esponja localizada entre os longos ossos trabeculares. Assim, hemácias, granulócitos, monócitos, células dendríticas, plaquetas, linfócitos B e T e células NK se originam de uma célula-tronco hematopoética comum na medula óssea (ABBAS, 2015).

A circulação sanguínea na medula óssea é fechada, isto é, os capilares arteriais continuam diretamente em vasos de paredes finas que se anastomosam formando os seios venosos. Entre os vasos ficam os cordões de células hematopoiéticas. Não há linfáticos na medula óssea. No compartimento hematopoiético há um estroma de fibras reticulares e células reticulares onde estão ancorados macrófagos e as diversas células em desenvolvimento na medula (CALICH, 2001). A figura 1 mostra a medula óssea.

Figura 1 - Medula óssea.



Fonte: Adaptado de “A medula óssea” (2005).

### 1.3 Baço

Durante muito tempo as atribuições do baço permaneceram desconhecidas. Por ter sua importância pouco esclarecida e pelo fato de sua ausência ser compatível com a vida, até hoje este órgão vem sendo retirado indiscriminadamente no trauma e em diversas doenças hematológicas (CHRISTO, 2001).

O baço encontra-se situado atrás do estômago e filtra o sangue da mesma forma como os nódulos linfáticos filtram a linfa e coletam antígenos. Também captura e se desfaz de células vermelhas lesadas ou senescentes, em especial, hemácias e plaquetas (TEVA et al., 2010).

Além dessas funções, o baço é importante no controle de infecções sistêmicas nas quais os microrganismos e seus antígenos estão presentes na circulação. Antígenos que alcançam a corrente sanguínea são captadas pelo baço onde se desenvolve uma vigorosa resposta imune. O baço não é um órgão essencial à sobrevivência do indivíduo, mas os que tiveram o baço removido tornam-se menos resistentes às infecções bacterianas (CALICH, 2001).

Ainda segundo Teva et al. (2010), a massa principal deste órgão é composta pela polpa vermelha (formada por uma vasta rede de arteríolas e vênulas que estão repletas de células de diversos tipos como os monócitos e/ou macrófagos e células dendríticas em grande quantidade) e os linfócitos

(localizados na polpa branca onde encontra-se o tecido linfóide cuja região mais interna é dividida em uma camada linfóide periarteriolar, contendo principalmente células T e revestidas por uma coroa de células B).

#### 1.4 Linfonodos e rede linfática

Todos os órgãos linfóides periféricos também compartilham funções comuns, incluindo a liberação de antígenos e a resposta dos linfócitos imaturos à mesma localização, de tal forma que as respostas imunes adaptativas possam ser iniciadas, e haja uma organização anatômica que permita que as células T e células B interajam cooperativamente (ABBAS, 2015).

Localizados em pontos de convergência da rede vascular, os nódulos linfáticos constituem uma série de órgãos encapsulados em forma de “caroço de feijão”, que se distribuem ao longo dos vasos linfáticos (TEVA et al., 2010).

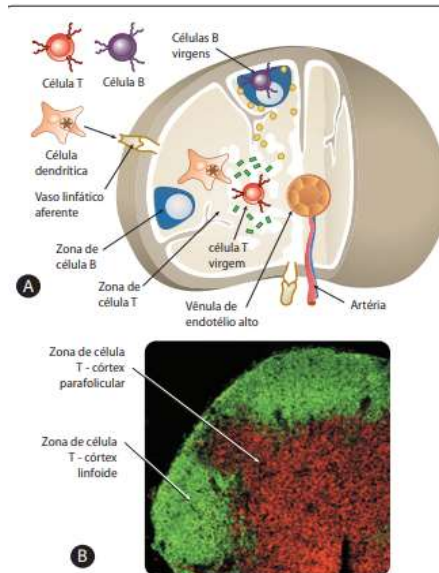
A rede de linfáticos e de linfonodos funcionam como uma armadilha para captação de moléculas estranhas e como local onde os linfócitos com receptores específicos para os determinantes antigênicos podem ser ativados, proliferar e se diferenciar para produzir as moléculas que irão atuar na eliminação do antígeno (CALICH, 2001).

Nos linfonodos podem ser delimitadas três zonas: a cortical, com os folículos linfóides; a sub-cortical, difusa; e a medular, com os seios e cordões medulares. A linfa penetra nos linfonodos pelos linfáticos aferentes, segue pelos seios circulares, seios medulares e através da córtex, escoando-se pelos linfáticos eferentes (LIMA, 1973).

A rede linfática consiste em um extenso sistema de vasos que coletam o líquido intersticial, fazendo-o retornar para o sangue. Esse líquido intersticial é produzido continuamente pela passagem de água e solutos de baixo peso molecular através das paredes vasculares que penetram no espaço intersticial, pela secreção celular e outros fatores de excreção. Ao ser parcialmente drenado para os vasos linfáticos, passa a ser chamado de linfa. A linfa flui lentamente pelos vasos linfáticos primários, deságua em vasos linfáticos de calibre progressivamente maior, que convergem para o ducto torácico, e desemboca na veia cava superior, que, por sua vez, devolve todo o volume para a corrente

sanguínea, num fenômeno denominado recirculação (TEVA et al., 2010). Na figura 2 demonstra-se a estrutura de um linfonodo.

Figura 2 - Estrutura morfológica de um linfonodo.



Fonte: Adaptado de ABBAS et al. (2015)

### 1.5 Outros órgãos linfóides

Todas as principais barreiras epiteliais do corpo, incluindo pele, mucosa gastrintestinal e mucosa brônquica, têm seus próprios sistemas de linfonodos, estruturas linfóides não encapsuladas e células imunes difusamente distribuídas, que trabalham de maneira coordenada para fornecer respostas imunes especializadas contra os patógenos que entram por aquelas barreiras. O sistema imune associado à pele evoluiu para responder a uma grande variedade de microrganismos ambientais. Os componentes dos sistemas imunes relacionados com as mucosas gastrintestinais e brônquica são denominados tecido linfóide associado à mucosa (MALT) e estão envolvidos nas respostas imunes aos antígenos e microrganismos ingeridos ou inalados. A pele e o MALT contêm uma grande proporção de células dos sistemas imunes inato e adaptativo (ABBAS, 2015).

A expressão do tecido linfóide associado à mucosa (MALT = mucosalassociated lymphoid tissue) é uma descrição geral para os tecidos linfóides não encapsulados, que existem nas regiões subjacentes às mucosas.

Os MALTs se distribuem anatomicamente e seus componentes individuais incluem o Anel de Waldeyer (anel de estruturas linfóides que circunda a faringe, formado pelas tonsilas e adenoide); o tecido linfóide associado aos brônquios (BALT = bronchial-associated lymphoid tissue) – que são agregados linfocitários semelhantes, mas organizados difusamente, que protegem o epitélio respiratório; tecidos linfóides associados ao intestino (GALT = gut-associated lymphoid tissues) que incluem folículos linfóides isolados e o apêndice cecal, além de estruturas especializadas do intestino delgado, as placas de Peyer; o tecido linfático urogenital dentre outros MALTs (TEVA et al., 2010).

## 2 Células do sistema imune

As células do sistema imune inato e adaptativo normalmente estão presentes como células circulantes no sangue e na linfa, como coleções anatomicamente definidas nos órgãos linfóides e como células dispersas em praticamente todos os tecidos. A organização anatômica destas células e sua habilidade em circular e trocar entre sangue, linfa e tecidos são de importância crucial para a geração de respostas imunes (ABBAS, 2015).

Cada indivíduo adulto possui, em média, no seu sangue entre 5.000 a 10.000 leucócitos por  $\text{mm}^3$  de sangue, sendo que, ao nascimento, este valor ronda os 20.000 leucócitos/ $\text{mm}^3$ , decrescendo até aos doze anos de idade, em que atinge os valores de adulto. Este decréscimo verifica-se porque as barreiras naturais do organismo ainda não se encontram completamente desenvolvidas, atuando do nascimento, havendo uma maior possibilidade de contração de infecções de diversas naturezas (DACIE & LEWIS, 1995).

A função imunológica tem sido conceitualmente dividida em imunidade inata e imunidade adaptativa. A imunidade inata representa uma resposta rápida e estereotipada a um número grande, mas limitado, de estímulos. As principais células efetoras da imunidade inata são: macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células Natural Killer – NK (CRUVINEL et al., 2010).

Já a imunidade adquirida é ativada através de um estímulo pela exposição a agentes infecciosos e aumentam em magnitude e capacidade defensiva em cada exposição a determinado microrganismo particular. Pelo fato



de esta forma de imunidade se desenvolver como uma resposta à infecção e se adaptar a mesma, ela também é chamada de imunidade adaptável ou adquirida, sendo as principais células os linfócitos T e B (ABBAS, 2015).

## 2.1 Macrófagos/ Monócitos

Os macrófagos são as células fagocitárias mais relevantes. Estas células são a forma diferenciada dos monócitos sanguíneos, que se encontram estrategicamente distribuídos em vários tecidos para dar origem ao sistema fagocitário mononuclear (TEVA et al., 2010). Constituem 3% a 8 % dos leucócitos circulantes e ainda estão no tecido conjuntivo ou parênquima de órgãos (CRUVINEL et al., 2010).

São amplamente distribuídas nos órgãos e tecido conectivo e têm papel central na imunidade inata e adaptativa. Muitos tecidos são povoados com macrófagos residentes com vida longa e derivados do saco vitelino ou precursores hepáticos fetais durante o desenvolvimento fetal que assumem fenótipos especializados dependendo do órgão. Exemplos são as células de Kupffer que recobrem os sinusóides no fígado, macrófagos sinusóides do baço, macrófagos alveolares nos pulmões e células da micróglia no cérebro. Nos adultos, as células da linhagem de macrófago surgem a partir de células precursoras na medula óssea, direcionadas por uma proteína denominada fator estimulador de colônia de monócito (ou macrófago). Esses precursores evoluem para monócitos, que entram e circulam no sangue e, então, migram para os tecidos, especialmente durante as reações inflamatórias, onde eles então se amadurecem em macrófagos (ABBAS, 2015).

Os macrófagos apresentam uma forma variável, geralmente oval, com contornos irregulares, núcleo numa posição descentrada e citoplasma abundante com grau de vacuolização variável, dependente da formação de vesículas de pinocitose ou fagocitose. Podem apresentar pseudópodes que resultam da emissão de sistemas de microtúbulos, conferindo-lhes um movimento amebóide e permitindo-lhes direcionar o seu movimento (NEVES, 2015).

Segundo Teva et al. (2010), as funções dos macrófagos se caracterizam pela neutralização, ingestão e destruição de partículas, incluindo os biopatógenos, além de processar e apresentar antígenos para os linfócitos T.

A fagocitose é um dos principais mecanismos usados pelos macrófagos, servindo de suporte da imunidade inata, sendo um processo onde células mortas e partículas estranhas são captados e posteriormente ingeridos por células fagocíticas, sendo também um processo importante para a eliminação de células tumorais (PACHECO, 2012). Cita-se que os macrófagos podem permanecer no tecido por meses a anos, atuando como verdadeiras sentinelas (ABBAS, 2015).

## 2.2 Neutrófilos

Os neutrófilos são o tipo leucocitário mais abundante na circulação; constituem a primeira linha de reconhecimento e defesa contra agentes infecciosos no tecido; tradicionalmente iniciam uma inflamação aguda e são responsáveis por uma resposta imune pró-inflamatória eficaz (SILVA, 2015).

Circulam como células esféricas de aproximadamente 12 a 15  $\mu\text{m}$  de diâmetro com numerosas projeções membranosas (ABBAS, 2015).

Os leucócitos granulócitos (neutrófilos, basófilos e eosinófilos) recebem essa denominação por possuírem grânulos em seu citoplasma que se coram densamente por corantes hematológicos tradicionais. São também chamados de leucócitos polimorfonucleares, devido às formas de seus núcleos (TEVA et al., 2010). O núcleo de um neutrófilo é segmentado em três a cinco lóbulos conectados (ABBAS, 2015).

São terminalmente formados através da proliferação e diferenciação das células precursoras da medula óssea durante a hematopoiese e, por meio da estimulação de citocinas, principalmente o fator estimulador de colônias de granulócitos e culminam em sua formação por um processo chamado de mielopoiese a uma taxa de  $10^{11}$  por dia, podendo chegar a  $10^{12}$  por dia durante uma infecção (AMULICC et al., 2012; MAYADAS et al., 2013).

Assim, estão entre as primeiras células a migrarem dos vasos para os tecidos atraídos por quimiocinas, como a Interleucina 8, e são ativados por

diversos estímulos, como produtos bacterianos, proteínas do complemento (C5a), imunocomplexos, quimiocinas e citocinas (CRUVINEL et al., 2010).

Após os neutrófilos migrar rapidamente para locais de infecção em resposta à entrada de microrganismos, funcionam por somente 1 a 2 dias e, então, morrem (ABBAS, 2015).

Ao final do processo de atuação dos neutrófilos, em condições normais, em relação à resolução da inflamação (que é a principal atuação dessas células), parte-se do princípio de que haja necessidade do cumprimento de um programa de morte celular, apoptose, cuja principal meta é eliminar os neutrófilos que já cumpriram sua agenda antimicrobiana, além de gerar um efeito secundário através da produção de sinais da célula apoptótica. No processo, o fluxo de neutrófilos para o local inflamado é interrompido, e aumentado o recrutamento de macrófagos, alterando o fenótipo destas células de um estado pró-inflamatório para um fenótipo anti-inflamatório (SILVA, 2015).

### 2.3 Células dendríticas

Estas células foram primeiramente identificadas em 1868 na epiderme e nomeadas Células de Langerhans. A presença dessas células em outros tecidos foi notada somente um século mais tarde, sendo que o termo dendrítica veio da sua forma estrelada, devido a finas projeções de membrana conhecidas como dendritos. Elas representam uma população de células heterogêneas, que residem em quase todos os tecidos, especialmente pele e mucosas, onde representam 1 a 2% do número total de células locais (REIS, 2008).

Quando imaturas, migram do sangue para residirem nos tecidos e realizam tanto a fagocitose quanto a micropinocitose. Após o encontro com um patógeno, maturam rapidamente e migram para os nódulos linfáticos, onde encontram o ambiente adequado para a apresentação de antígenos (TEVA et al., 2010).

Um aspecto curioso é que as células dendríticas são as primeiras células a chegar a um sítio infeccioso, precedendo até mesmo os neutrófilos. As células dendríticas, especializadas na captura e apresentação de antígenos para os linfócitos, são consideradas uma ponte entre a imunidade inata e a adaptativa,

por serem atraídas e ativadas por elementos da resposta inata e viabilizarem a sensibilização de linfócitos T (LTs) da resposta imune adaptativa. Residem em tecidos periféricos, como pele, fígado e intestino, onde capturam antígenos e se tornam ativadas, migrando para os linfonodos regionais, nos quais processam e apresentam antígenos proteicos ou lipídicos aos LTs (CRUVINEI et al., 2010).

Ou seja, a maturação transforma uma célula captadora de antígenos em uma eficiente célula apresentadora, provocando uma mudança essencial ao desenvolvimento da resposta imune. O processo de diferenciação dessas células dendríticas *in vitro* é regulado por citocinas (REIS, 2008).

## 2.4 Eosinófilos

Os granulócitos eosinófilos são células importantes no combate a infecções, sendo sua ação antiparasitária (helmintos) uma das mais potentes e eficazes do organismo. São também importantes nas reações alérgicas e asma. Os eosinófilos se desenvolvem na medula óssea, produzindo e armazenando muitos grânulos proteolíticos secundários antes de sair da medula (ABBAS, 2015).

Após deixar a medula óssea, circulam brevemente (meia-vida de 3 a 8 horas) na corrente sanguínea e então migram para vários tecidos, onde após vários dias são destruídos pelos macrófagos. O eosinófilo humano típico apresenta de 12 a 17  $\mu\text{m}$  de diâmetro, com um núcleo bilobado, sem nucléolo, ocupado parcialmente por cromatina, mitocôndrias, microtubos, corpúsculos lipídicos (principal depósito de ácido araquidônico), retículo endoplasmático, aparelho de Golgi e grânulos citoplasmáticos intactos (QUIRINO, 2007).

## 2.5 Basófilos/ Mastócitos

Os basófilos são granulócitos derivados de progenitores na medula óssea, onde amadurecem, constituindo menos de 1% dos leucócitos do sangue periférico. Embora não estejam normalmente presentes nos tecidos, podem ser recrutados para sítios inflamatórios, em conjunto com eosinófilos (CRUVINEL et al., 2010).

Enquanto os basófilos são células encontradas no sangue periférico, os mastócitos são células do tecido conjuntivo que existem em todo o organismo de animais vertebrados, com raras exceções. Estas células apresentam uma distribuição peculiar perivascular e estão presentes em grande número na pleura, na cápsula hepática e na língua. O tamanho da célula e a forma dos grânulos variam muito de animal para animal e de tecido para tecido. O seu diâmetro está compreendido entre 5 a 25 micras. A sua forma pode ser redonda ou oval no tecido conjuntivo frouxo, alongada na parede dos vasos sanguíneos e variável no tecido conjuntivo fibroso. As granulações podem ser raras ou muito numerosas e densamente comprimidas dentro da célula. O núcleo é único, redondo ou oval, raramente chanfrado, em geral excêntrico (REIS, 1973).

Os basófilos contêm grânulos que se ligam a corantes básicos e são capazes de sintetizar muitos dos mesmos mediadores dos mastócitos. Assim como os mastócitos, os basófilos expressam receptores para a imunoglobulina E (IgE), ligam IgE e podem ser ativados por antígeno ligado à IgE. Como o número de basófilos é pequeno nos tecidos, sua importância na defesa do hospedeiro e nas reações alérgicas é incerta (ABBAS, 2015).

## 2.6 Células NK

As células Natural Killer (NK) ou linfócitos NK são células imunes inatas que controlam certas infecções microbianas e tumores. A função delas é regulada por um equilíbrio entre os sinais transmitidos por receptores ativadores, que reconhecem ligantes em tumores e células infectadas por vírus, e receptores inibitórios específicos para moléculas de classe I do complexo principal de histocompatibilidade (CERWENKA, 2001).

As células Natural Killer (NK) têm origem na medula óssea, a partir de um progenitor comum aos linfócitos T, constituindo de 5% a 20% das células mononucleares do sangue. São uma importante linha de defesa inespecífica, reconhecendo e lisando células infectadas, sendo que ainda recrutam neutrófilos e macrófagos, ativam células dendríticas e linfócitos T e B (CRUVINEL et al., 2010).

Estas células são uma população distinta dos linfócitos T ou B. Originam-se de precursores da medula óssea, mas não passam pelo timo, não

desenvolvem memória imunológica, e seus receptores de superfície tem uma especificidade muito mais ampla que os receptores de linfócitos T e B. A ativação dos linfócitos NK para uma ação citotóxica depende de sua prévia ativação por citocinas secretadas por linfócitos (linfocinas) e que irão agir destruindo células tumorais ou infectadas por alguns tipos de vírus, além de ter a capacidade de produzir citocinas tais como Interferon Gama, que é capaz de matar microrganismos intracelulares (efeito microbicida) (CALICH, 2001).

## 2.7 Linfócitos T e B

Diversas células têm um papel preponderante nas respostas do sistema imunitário, entre elas os linfócitos, que constituem cerca de 20-30% dos leucócitos, variando bastante consoante o estado de saúde do indivíduo (DACIE & LEWIS, 1995).

Células tronco pluripotentes da medula óssea dão origem às células progenitoras de mielóides e linfóides. Os progenitores linfóides, por sua vez, dão origem aos linfócitos T, B e células NK. As células que vão se diferenciar em linfócitos T (LT) deixam a medula óssea e migram para o timo, onde ocorre todo o processo de seleção e maturação. Apenas os linfócitos T maduros deixam o timo e caem na circulação. As células, que vão se diferenciar em linfócitos B (LB) permanecem na medula óssea e, ao final de sua maturação, deixam a medula e entram na circulação, migrando para os órgãos linfóides secundários (MESQUITA JÚNIOR et al., 2010).

Os linfócitos imaturos que emergem da medula óssea ou do timo migram para os órgãos linfóides periféricos, onde são ativados pelos antígenos para proliferar e se diferenciar em células efetoras e de memória, algumas das quais então migram para os tecidos. A ativação dos linfócitos segue uma série de etapas sequenciais que se iniciam com a síntese de novas proteínas, tais como receptores de citocinas e citocinas que são necessárias para muitas das alterações subsequentes. As células imaturas passam então a proliferar, resultando em tamanho aumentado dos clones específicos para o antígeno, um processo chamado de expansão clonal. Em algumas infecções, o número de células T infectadas pelo microrganismo pode aumentar mais de 50 mil vezes, e o número de células B específicas pode aumentar até 5 mil vezes. Esta rápida

expansão clonal dos linfócitos específicos para microrganismos é necessária para manter o ritmo com a habilidade dos microrganismos de rapidamente replicarem (ABBAS, 2015).

A morfologia típica dos linfócitos consiste em uma pequena célula redonda com núcleo esférico. Apesar da aparência uniforme à microscopia óptica, vários tipos de linfócitos podem ser distinguidos com base nas suas propriedades funcionais e proteínas específicas que expressam (TEVA et al., 2010). Um linfócito pequeno tem 8 a 10  $\mu\text{m}$  de diâmetro e possui um núcleo grande com heterocromatina densa e um fino anel de citoplasma que contém pouca mitocôndria, ribossomos e lisossomas, mas nenhuma organela especializada visível (ABBAS, 2015).

### 2.7.1 Linfócitos T

Os Linfócitos T são denominados dessa forma por sofrerem maturação e seleção no Timo e possuem receptores em sua membrana denominados TCR (T cell receptor), sendo que cada clone de linfócitos possui receptor específico para um antígeno. O conjunto de todos os clones formam o repertório de linfócitos capaz de responder aos mais diversos tipos de antígenos (CALICH, 2001).

Sua morfologia típica consiste em uma pequena célula redonda com núcleo esférico. Apesar da aparência uniforme à microscopia ótica, vários tipos de linfócitos podem ser distinguidos com base nas suas propriedades funcionais e proteínas específicas que expressam (TEVA et al., 2010).

Existem diversos subtipos de Linfócitos T efetores. Classicamente os dois principais subtipos são os auxiliares (Th) e os citotóxicos (Tc), que apresentam um receptor TCR  $\alpha\beta$  e as moléculas correceptoras, CD4 ou CD8, respectivamente. Os LT CD4 (Th) são responsáveis por orquestrar outras células da resposta imune na erradicação patógenos e são também muito importantes na ativação dos linfócitos B, macrófagos ou mesmo LT CD8. Os LT CD8 estão envolvidos principalmente nas respostas antivirais e possuem também atividade antitumoral. Ambos os subtipos apresentam papel muito importante no controle de patógenos intracelulares (PARKIN, 2001; JUNIOR et al., 2010).

Em relação aos TCD8+ (Tc), a resposta mediada pelas células T é extremamente efetiva no mecanismo de defesa contra agentes intracelulares, como vírus, protozoários, fungos e bactérias intracelulares. As células T podem exercer sua função através da citotoxicidade mediada por células CD8+ ou através da secreção de citocinas que vão ativar macrófagos para destruir os agentes intracelulares (MACHADO et al., 2004).

Os linfócitos TCD8+ são denominados também como linfócitos T citotóxicos. São conhecidos assim, pois possuem em seu interior grânulos citoplasmáticos preenchidos por compostos capazes de causar a morte da célula afetada, dentre estes compostos se destacam as ações da perforina e granzimas. Elas atacam diretamente as células alvo, ou seja, células que possuem antígenos endógenos, isto é, infectadas por vírus ou células tumorais. Após se ligar à célula alvo por meio de seu receptor de membrana, o linfócito TCD8+ libera perforina e granzimas. A perforina está envolvida com a formação de poros na célula alvo, causando sua eliminação por meio da lise osmótica que é uma entrada de grande quantidade de água na célula, já as granzimas são associadas à ativação do processo de apoptose da célula em questão (CALICH, 2001).

Como dito anteriormente, os LT CD4 (T helper) são responsáveis por orquestrar outras células da resposta imune na erradicação de patógenos e são também muito importantes na ativação dos LB (linfócitos B), macrófagos ou mesmo LT CD8 (PARKIN, 2001; JUNIOR et al., 2010).

Se de um lado já eram conhecidas as células e os mediadores envolvidos nas defesas dos humanos, só recentemente foi documentado o fato de que a população de células TCD4+ (T helper) é heterogênea, sendo constituída de duas subpopulações: as células Th1 e Th2. É fundamental o entendimento de que tanto a resposta Th1 como a resposta Th2 são importantes na defesa do hospedeiro contra as infecções. A resposta Th1 está relacionada com a defesa contra protozoários, bactérias intracelulares e vírus, enquanto a resposta Th2 é mais efetiva contra os helmintos e bactérias extracelulares. Essas respostas são também antagônicas, desde que o interferon gama modula negativamente a resposta Th2, e a IL-4 e a IL-10 modulam negativamente a resposta Th1, o que permite uma homeostasia no sistema imune e uma resposta imunológica balanceada (MACHADO, 2004).



Os LTh1 produzem grandes quantidades de IL-2, que induz proliferação de LT (incluindo os próprios LTCD4 de maneira autócrina) e também induz a proliferação e aumenta a capacidade citotóxica dos LT CD8. A outra citocina produzida em grandes quantidades pelos LTh1 é o INF- $\gamma$ , uma citocina muito importante na ativação de macrófagos infectados com patógenos intracelulares como micobactérias, protozoários e fungos, que apresenta também um papel relevante na ativação de LT CD8 (JUNIOR et al., 2010; PARKIN, 2001).

Já os LTh2 são mais efetivos contra os helmintos e bactérias extracelulares. Essas respostas são também antagônicas, desde que o IFN- $\gamma$  modula negativamente a resposta Th2, e a IL-4 e a IL-10 modulam negativamente a resposta Th1, o que permite uma homeostasia no sistema imune e uma resposta imunológica balanceada (MACHADO et al., 2004).

### 2.7.2 Linfócitos B

Os linfócitos B (LB) são responsáveis pela imunidade humoral que se caracteriza pela produção e liberação de anticorpos capazes de neutralizar, ou até mesmo destruir os antígenos contra os quais foram gerados (JUNIOR et al., 2010).

Os LB são inicialmente produzidos no saco vitelino, posteriormente, durante a vida fetal, no fígado e finalmente na medula óssea. As células que vão se diferenciar em LB permanecem na medula óssea durante sua maturação e os LB maduros deixam a medula e entram na circulação, migrando para os órgãos linfóides secundários (JANEWAY et al., 2002).

Durante a maturação, a partir das células-tronco de origem linfóide são formadas as células pró-B precoce, que maturam para células pró-B tardia, células pré-B, células B imaturas até a fase de células B maduras (GOODNOW, 1997). Os linfócitos B maduros saem da medula óssea expressando na membrana IgM e IgD, moléculas do MHC classe II, moléculas do co-receptor e moléculas co-estimuladoras, propiciando que nos órgãos linfóides secundários reconheçam-se antígenos para os quais as Igs são específicas, estes antígenos sejam apresentados e ativadas por linfócitos T auxiliares (JUNIOR et al., 2010).

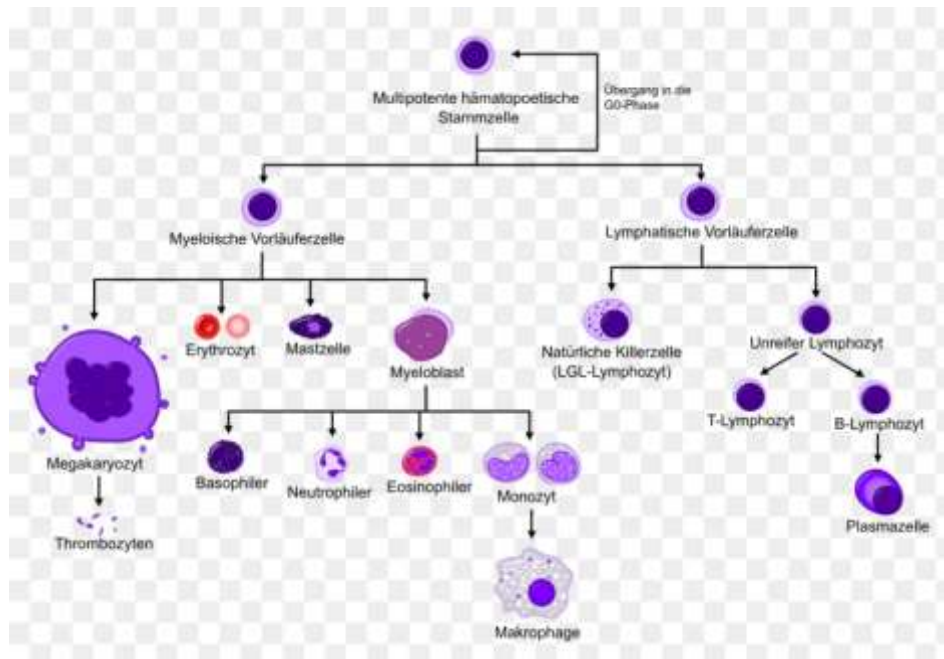
Quando em repouso, os linfócitos B não produzem imunoglobulinas, mas quando estimulados por substâncias químicas como interleucinas (como a IL-4 e a IL-1) vão sofrer expansão clonal e se transformar em uma célula ativa denominada de plasmócito. Os plasmócitos possuem na sua ultraestrutura o Retículo Endoplasmático Rugoso e o Complexo de Golgi desenvolvidos, e o núcleo com aspecto de roda de carroça e secretam ativamente anticorpos específicos na resposta imune específica (ITANO, 2003).

O receptor de antígeno da célula B (BCR) é uma forma de anticorpo ligada à membrana que a célula B passa a produzir, isso após sua ativação e diferenciação em célula plasmática. Os anticorpos são moléculas agrupadas em uma classe de substâncias denominadas imunoglobulinas, e o receptor de antígeno do linfócito B é também conhecido como imunoglobulina de membrana (TEVA et al., 2010).

Assim, durante a ativação pelo antígeno, os linfócitos B se proliferam e se diferenciam em células que secretam diferentes classes de anticorpos com funções distintas. A resposta das células B aos antígenos protéicos necessita de sinais de ativação (auxílio) das células T CD4+ (que é a razão histórica para se chamar essas células de células T auxiliares). As células B podem responder a vários antígenos não protéicos sem a participação de células T auxiliares. Algumas das progênes dos clones de células B expandidas se diferenciam em plasmócitos secretores de anticorpos. Cada plasmócito secreta anticorpos que têm o mesmo local de ligação do antígeno que os anticorpos da superfície células (receptores em célula B) que primeiro reconheceram o antígeno. Polissacarídeos e lipídios estimulam a secreção principalmente do anticorpo de classe denominada IgM. Os antígenos protéicos induzem a produção de anticorpos de classes funcionalmente diferentes (IgG, IgA, IgE) a partir de um único clone de células B (ABBAS, 2015).

Segue abaixo a figura 3 referente às células sanguíneas e sua origem

Figura 3 - Células sanguíneas e sua origem



Fonte: <https://img2.gratispng.com/20180430/hfq/kisspng-haematopoiesis-hematopoietic-stem-cell-blood-cell-hematopoietic-stem-cells-5ae7945e34ece3.7616454715251262382168.jpg>. Visualizado em 11/04/2022.

#### Referências bibliográficas

- 1- ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- 2- A MEDULA óssea. 23 out. 2005. Disponível em: <http://topazio1950.blogs.sapo.pt/51001.html>. Acesso em: 19 out. 2021.
- 3- AMULIC, B. et al. **Neutrophil function: from mechanisms to disease**. Annual Review Of Immunology, v. 30, p. 459-489, jan. 2012
- 4- BENJAMINI, Eli; COICO, Richard; SUNSHINE, Geoffrey. **Imunologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, S.A, 2002.
- 5- CALICH, Vera Lúcia Garcia; VAZ, Celidéia A. Coppi. **Imunologia**. Editora Revinter R Ltda,RJ, [S.l: s.n.], 2001.
- 6- CASTRO, L. N. **Engenharia imunológica: desenvolvimento e aplicação de ferramentas computacionais inspiradas em sistemas imunológicos artificiais** [online]. 2001. 277 f. Tese (Doutorado em Engenharia de Computação 34 e Automação Industrial) - Faculdade de Engenharia Elétrica e de Computação, Universidade Estadual de Campinas, São Paulo. Disponível em: [http://www.dca.fee.unicamp.br/~vonzuben/research/lnunes\\_dout/index.html#6](http://www.dca.fee.unicamp.br/~vonzuben/research/lnunes_dout/index.html#6). Acesso em: 1 20 de março de 2021.
- 7- CERVENKA A.; LANIER L.L. **Natural killer cells, viruses and cancer**. Nat Rev Immunol 2001; 1:41-9.
- 8- CHRISTO, M.C. **Baço: cirurgia e história**. Rev Méd Minas Gerais. 2001; 11(4):251-4.

- 9- COELHO-CASTELO, A.; TROMBONE, A.; ROCHA, C.; LORENZI, J. **Resposta imune a doenças infecciosas**. Medicina (Ribeirão Preto. Online), v. 42, n. 2, p. 127-142, 30 jun. 2009.
- 10-CRUVINEL, Wilson de Melo et al. **Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória**. Rev. Bras. Reumatol., São Paulo, v. 50, n. 4, p. 434-447, Aug. 2010. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0482-50042010000400008&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000400008&lng=en&nrm=iso)>. access on 26 Mar. 2021. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000400008>
- 11-DACIE J.V. & Lewis S.M.- **Practical Haematology**. 8<sup>o</sup> Edition. Churchill Livingstone. 1995.
- 12-GOODNOW, C. C. **Chance encounters and organized rendezvous. Immunology**. Oxford, v. 156, p. 5–10, 1997.
- 13-ITANO, A. A.; JENKINS, M. K. **Antigen presentation to naïve CD4 T cells in the lymph node**. Nature Immunology, New York, v. 4, p. 733–739, 2003.
- 14-JANEWAY CA, TRAVERS P, WALPORT Mark, SHLOMCHIK M. **Imunobiologia. O sistema imune na saúde e na doença**, 5<sup>a</sup> ed., Editora Artmed, 2002.
- 15-JÚNIOR, Danilo Mesquita *et al.* **Sistema Imunitário: Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B**. Rev Bras Reumatol, São Paulo, p. 552-565, 23 set. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n5/v50n5a08.pdf>. Acesso em: 26 de março de 2021.
- 16-JUNQUEIRA, Luiz Carlos Uchoa. **Histologia básica I** L.C.Junqueira e José Carneiro.12 .ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013.
- 17-LIMA, A. Oliveira. **Fisiologia e fisiopatologia do sistema linforreticular**. Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 7, n. 2, p. 133-152, 1973.
- 18-LIMA, Flávia Afonso; CARNEIRO-SAMPAIO, Magda. **O papel do timo no desenvolvimento do sistema imune**. Pediatria (São Paulo), v. 29, n. 1, p. 33-42, 2007.
- 19-LORENZI, J.C.C.; COELHO-CASTELO, A.M. **Resposta imune contra infecções virais**. Scire Salutis Aquidabã, v.1, n.2, p.35- 44, 2011.
- 20-MACHADO, Paulo RL et al. **Mecanismos de resposta imune às infecções**. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 79, n. 6, p. 647-662, 2004.
- 21-MAYADAS, T. N.; CULLERE, X.; LOWELL, C. A. **The multifaceted functions of neutrophils**. Annual Review of Pathology, v. 9, p. 181-218, 16 set. 2021.
- 22-MARTÍNEZ, Alfredo Córdoba; ALVAREZ-MON, Melchor. **O sistema imunológico (I): Conceitos gerais, adaptação ao exercício físico e implicações clínicas**. Revista Brasileira de Medicina do Esporte, v. 5, n. 3, p. 120-125, 1999.
- 23-MURPHY, Kenneth. **Imunobiologia**. 8. ed. [S. I.]: Artmed, 2014. v. 4. Disponível em: [http://srvd.grupoa.com.br/uploads/imagensExtra/legado/M/MURPHY\\_K](http://srvd.grupoa.com.br/uploads/imagensExtra/legado/M/MURPHY_K)

- enneth/Imunologia\_Janeway\_8ed/Lib/Cap\_01.pdf. Acesso em: 26 de março de 2021.
- 24-NEVES, Emília Maria dos Santos Ferreira Trindade. **Macrófago: biologia, diversidade e função**. 2015. Tese de Doutorado. [sn].
- 25-PACHECO, F. C. **Perspectiva histórica da imunologia. Fundamentos de imunologia-2**. Lisbon: Lidel Ed, p. 1-29, 2012.
- 26-PARKIN, Jacqueline; COHEN, Bryony. **Uma visão geral do sistema imunológico**. *The Lancet*, 2001, 357,9270: 1777-1789.
- 27-QUIRINO, H.A.M. **Atividade dos eosinófilos**. Artigo de conclusão de curso de pós-graduação em Hematologia Laboratorial . Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto. 2007.
- 28-REIS, Edimara da Silva. **Papel do sistema complemento na diferenciação e maturação das células dendríticas**. PhD Thesis. Universidade de São Paulo, 2008.
- 29-REIS, João Baptista dos, et al. **Os basófilos do líquido cefalorraqueano**. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 1973, 31.1: 10-20.
- 30-SANTOS, Cláudio Bezerra. **Imunologia III**. In: LUCHIARI, Ana Carolina et al. Ciências Biológicas. João Pessoa: Universitária, 2010. p. 103-162. Disponível em: [http://portal.virtual.ufpb.br/biologia/novo\\_site/Biblioteca/Livro\\_5/2-Imunologia.pdf](http://portal.virtual.ufpb.br/biologia/novo_site/Biblioteca/Livro_5/2-Imunologia.pdf). Acesso em: 26 de março de 2021.
- 31-STITES, Daniel P.; TERR, Abba I. **Imunologia Básica**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1992.
- 32-TEVA, Antônio; FERNANDEZ, José Carlos Couto; SILVA, Valmir Laurentino. **Imunologia**. In: MOLINARO, Etelcia; CAPUTO, Luzia; AMENDOEIRA, Regina (Org.). Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde. 1. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2010, v. 4, p. 19-124.

## **CAPÍTULO 2**

### **Antígenos e imunógenos**

**Carla Pereira Fiuza Rodrigues**

#### Introdução

O sistema imune tem a finalidade de manter a homeostasia do organismo dos seres humanos e outros seres vivos, com a eliminação de agentes ou moléculas estranhas, através de um conjunto de células, tecidos, órgãos e proteínas. Os mecanismos fisiológicos do sistema imune consistem numa resposta coordenada dessas células e moléculas diante dos organismos infecciosos e dos demais ativadores, o que leva ao aparecimento de respostas específicas e seletivas (TEVA et al., 2010).

Essas respostas se dão contra antígenos e imunógenos presentes no organismo, sendo que esses termos antígeno e imunógeno, significam toda espécie molecular de origem biológica isolada ou constituída por uma célula, vírus ou líquidos biológicos, capazes de produzir uma reação imune, sendo que se o organismo for imunocompetente, ele pode manifestar uma resposta imune ou uma tolerância (CALICH, 2001).

Segundo Murphy (2014), o sistema imune tem a função de realizar algumas tarefas importantes para a proteção do indivíduo de maneira eficaz contra uma doença: a primeira é o reconhecimento imune, onde a presença de uma infecção deve ser reconhecida, a segunda é conter a infecção e eliminá-la por completo, já a terceira é a regulação imune ou auto regulação, e por último a produção de memória imune.

Nesse capítulo serão definidos antígenos e imunógenos, citadas as exigências à imunogenicidade assim como as respostas primária e secundária que acontecem após a exposição aos considerados “non self” ou “não próprio”, além do tipo de ligação entre os antígenos e anticorpos.

#### 1 Antígenos e imunógenos

Um antígeno é qualquer agente que tem a capacidade de se ligar especificamente a componentes da resposta imune, tais como anticorpos solúveis e linfócitos. Os antígenos são representados pelas bactérias, vírus, parasitos, fungos e substâncias estranhas que podem causar doenças. Por outro lado, são considerados imunógenos qualquer agente capaz de induzir uma resposta imune. A diferença entre os termos antígeno e imunógeno se faz necessária porque existem muitos compostos incapazes de induzir uma resposta imunológica, mas que são aptos a se ligar a determinados componentes do sistema imune que foram especificamente induzidos contra eles. Assim, embora todos os imunógenos também sejam antígenos, o inverso não é verdadeiro (BENJAMINI et.al., 2002).

## 2 Exigências para a imunogenicidade

Para que uma molécula seja considerada antígeno é necessário que esta apresente algumas propriedades, tais como: ser estranho, já que o sistema imunológico sadio deve se ativar apenas contra substâncias ou microorganismos patogênicos e tolerar as moléculas e tecidos do organismo; alto peso molecular, pois as moléculas de baixo peso molecular não ativam a resposta imune dependente de linfócitos T; imunogenicidade (um corpo estranho deve ser capaz de ativar o sistema imunológico) e antigenicidade, ou seja, ser alvo dos mecanismos de defesa da resposta imune como os anticorpos ou imunoglobulinas (SANTOS, 2010).

O primeiro fator a ser considerado é a **estranheza**, ou seja, é a diferenciação do sistema imune entre o “não-próprio”, e o “próprio”, onde somente moléculas que são estranhas ao animal é que normalmente são imunogênicas. Compostos próprios não são imunogênicos para o indivíduo, mas existem alguns casos raros em que um indivíduo desenvolve uma resposta imune contra seu próprio tecido, sendo que quanto mais estranha a substância, mais imunogênica ela se torna (BENJAMINI et.al., 2002).

O **tamanho molecular** é outra propriedade que deve ser atendida para se ter imunogenicidade. Admite-se que um tamanho mínimo é necessário; portanto, moléculas extremamente pequenas, como por exemplo aminoácidos ou monossacarídeos não são imunogênicos (STITES, et al., 1992). Para ser

imunogênico, um composto tem que apresentar um peso molecular mínimo. Geralmente, compostos com peso molecular menos que 1000 Da não são imunogênicos (por exemplo a aspirina, a penicilina e a progesterona), se o peso está entre 1000 e 6000 Da, podem ou não serem imunogênicos (por exemplo a insulina e o hormônio adrenocorticotrófico) e compostos com peso acima de 6000 Da em geral são imunogênicos (albumina e toxina tetânica) (CALICH, 2001).

Dessa forma, algumas substâncias apresentam antigenicidade, porém não são capazes de ativar o sistema imune, recebendo denominação de haptenos. O termo hapteno, proposto por Landsteiner em 1920, é designado a toda espécie molecular não imunogênica ao receptor, que se combina com uma macromolécula imunogênica carregadora ("carrier") sendo capaz de licitar uma resposta imune específica no hospedeiro. Essas moléculas orgânicas, naturais ou sintéticas de baixa massa molecular (inferior a 1 kDa), penetram na epiderme, se conjugam na maioria das vezes com proteínas do corpo e assim são carregadas. O conjunto hapteno-carreador é chamado conjugado (KINDT, 2007).

O conjunto hapteno-carreador é facilmente reconhecido pelo sistema imunológico, sendo um exemplo clássico o metal níquel que provoca dermatite de contato em alguns indivíduos. O níquel se complexa com proteínas adquirindo o status de antígeno (BENJAMINI et al., 2002).

Outra característica necessária para a imunogenicidade é a **complexidade química**, e para um determinado grau de complexidade físico-química, a capacidade de responder a um dado antígeno é uma função da forma com que a resposta imune é controlada geneticamente (STITES, et al., 1992). Geralmente, um aumento da complexidade química de um composto resulta no aumento da imunogenicidade (CALICH, 2001).

Por último, cita-se a **capacidade de ser degradada**, que é a capacidade de enzimas atuarem na mesma. Se por um lado, a substância tem que ser estável o suficiente para poder chegar ao sítio de interação com células T e B necessárias para o desenvolvimento da resposta imune, por outro lado, especialmente no caso das proteínas, a substância tem que ser susceptível à degradação parcial que acontece durante o processamento de antígenos (CALICH, 2001).



Existem vários outros fatores que estão relacionados com a imunogenicidade de uma substância. Para determinar se essa substância vai estimular uma resposta imune é importante que se saiba a composição genética do indivíduo imunizado. É através de genes situados no complexo principal de histocompatibilidade que é realizado o controle genético da capacidade de responder imunologicamente (BENJAMINI, et al., 2002).

### 3 Resposta primária e secundária

A imunização inicial é a primeira exposição de um indivíduo a um imunógeno. Este primeiro contato com um antígeno seja por exposição natural ou vacinação leva a ativação de linfócitos B, que irão se diferenciar em plasmócitos produtores de anticorpos e em células de memória, o que irá ocasionar a produção de anticorpos específicos para o antígeno indutor. Observa-se uma fase de aumento exponencial dos níveis de anticorpos após o início da resposta, seguindo de um efeito platô, onde os níveis dos mesmos não se alteram. Na última fase da resposta primária, chamada de fase de declínio, acontece uma diminuição progressiva dos anticorpos específicos circulantes (JÚNIOR et al., 2010).

O segundo contato com o mesmo imunógeno resulta em resposta secundária e pode acontecer depois que a resposta primária diminuiu ou desapareceu completamente (após semanas ou até anos). Essa difere da anterior em muitos aspectos, principalmente no início antecipado e maior magnitude da resposta (BENJAMINI et al., 2002).

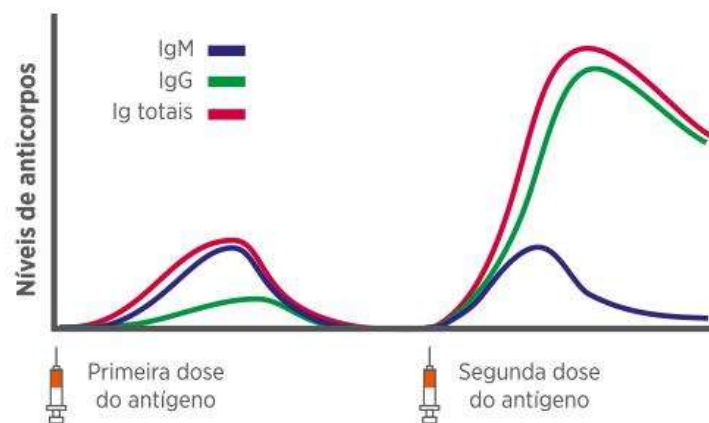
Júnior et al. (2010) acrescenta ainda que a dose de antígeno necessária para induzir a resposta secundária é menor, a produção de anticorpos é mais rápida e são atingidos níveis mais elevados. A fase de latência é mais curta e a exponencial é mais acentuada; a fase de platô é alcançada mais rapidamente e é mais duradoura e a fase de declínio é mais lenta e persistente. O intervalo de tempo desde o contato inicial com o antígeno irá interferir na magnitude da resposta secundária. Se for muito curto ou muito longo a resposta será menor, pois se for muito curto, os anticorpos ainda presentes formam complexos Ag/Ac que são eliminados rapidamente. Mas se o tempo for muito longo é provável que as células de memória tenham diminuído gradualmente,

apesar de que possa persistir por meses ou anos a capacidade para deflagrar uma resposta secundária.

De acordo com Benjamini et al. (2002) o período ótimo para a indução de resposta secundária é logo após a queda do nível de anticorpos da resposta primária que está abaixo dos limites de detecção. As células de memórias atuantes na resposta secundária são chamadas de linfócito B e T, e para a resposta secundária, dá-se o nome de memória ou anamnésica.

Segue o gráfico na figura 1, que demonstra níveis de anticorpos após a primeira e a segunda doses de antígenos.

Figura 1- Níveis de anticorpos após a primeira e a segunda doses de antígenos.



Fonte: Adaptado de Hunt (2015).

#### 4 Ligação antígeno-anticorpo

Os antígenos possuem estruturas químicas que favorecem a complementaridade com o anticorpo, através de ligações não-covalentes. Essas interações são semelhantes ao que acontece com reações envolvendo enzimas. Portanto são reversíveis e possuem afinidades diferentes com diversas substâncias. Como um anticorpo pode se relacionar com antígenos com afinidades diversas, ele pode ligar-se com um que não seja o seu antígeno de melhor complementaridade através de ligações mais fracas com regiões semelhantes, mas não idênticas àquele que o induziu. Essa ligação é chamada de reação cruzada (MURO et al., 2009).

De acordo com Benjamini et al. (2002), os tipos de forças de ligação requerem que as partes que estão interagindo fiquem muito próximas entre si, e consistem principalmente em forças tipo Van de Waals, electrostática e hidrofóbicas. A ligação só acontece quando existe um encaixe perfeito entre o antígeno e anticorpo, que muitas vezes é comparado ao encaixe de chave-fechadura, conforme demonstrado na figura 2 abaixo.

Figura 2- Ligação antígeno/anticorpo.



Fonte: Khan Academy. Acesso em: 14/05/2021.

#### Referências Bibliográficas

- 1- ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- 2- BENJAMINI, Eli; COICO, Richard; SUNSHINE, Geoffrey. **Imunologia**. 4. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 2002. 288 p.
- 3- CALICH, Vera Lucia Garcia; CALICH, Vera Lúcia Garcia; VAZ, Celidéia A. Coppi. **Imunologia**. [S.l: s.n.], 2001.
- 4- JÚNIOR, Danilo Mesquita *et al.* **Sistema Imunitário: Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B**. Rev Bras Reumatol, São Paulo, p. 552-565, 23 set. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n5/v50n5a08.pdf>. Acesso em: 22/ maio/ 2019.
- 5- HUNT, D. M. **Gripe**. In: **Microbiology and Immunology** On-line, editor RC, 2015. <http://www.microbiologybook.org/mhunt/flu.htm>.
- 6- KHAN ACADEMY, [https://www.googleadservices.com/pagead/aclk?sa=L&ai=DChcSEwi4\\_r](https://www.googleadservices.com/pagead/aclk?sa=L&ai=DChcSEwi4_r)

- [bF2oz3AhXgE9QBHTkhAVYYABAAGqJvYQ&ae=2&ohost=www.google.com&cid=CAESa-D2SwJh5uqtFwoSYk4zK6qHv6fSDIDelmwAY5oe8zyMX9cP61qiE95vGnhXfsAmwmg7Bcp\\_9R\\_qC9ePj5C8Z2IP76ITztJmkAm3ZyGCBtGhggHY84fwW1V\\_mj5k5YbXTu8mxIUyTwqinnbc&sig=AOD64\\_0fJ3Mz-tzRSUx1WFnL4nOrwFiNzA&q&adurl&ved=2ahUKEwighavF2oz3AhWIIZUCHQBvDI4Q0Qx6BAgDEAE](https://www.google.com/cid=CAESa-D2SwJh5uqtFwoSYk4zK6qHv6fSDIDelmwAY5oe8zyMX9cP61qiE95vGnhXfsAmwmg7Bcp_9R_qC9ePj5C8Z2IP76ITztJmkAm3ZyGCBtGhggHY84fwW1V_mj5k5YbXTu8mxIUyTwqinnbc&sig=AOD64_0fJ3Mz-tzRSUx1WFnL4nOrwFiNzA&q&adurl&ved=2ahUKEwighavF2oz3AhWIIZUCHQBvDI4Q0Qx6BAgDEAE). Acesso em 14/05/2021.
- 7- KINDT, Thomas J., et al. **Imunología de Kuby**. 2007.
  - 8- MURO, Luis Fernando Ferreira, et al. **Relação Antígeno-Anticorpo**. Revista científica eletrônica de medicina veterinária. Garça/SP, 2009, 12.4: 1-4.
  - 9- MURPHY, Kenneth. **Imunobiologia**. 8. ed. [S. l.]: Artmed, 2014. v. 4. Disponível em: [http://srvd.grupoa.com.br/uploads/imagensExtra/legado/M/MURPHY\\_Kenneth/Imunologia\\_Janeway\\_8ed/Lib/Cap\\_01.pdf](http://srvd.grupoa.com.br/uploads/imagensExtra/legado/M/MURPHY_Kenneth/Imunologia_Janeway_8ed/Lib/Cap_01.pdf). Acesso em: 03 de abril de 2021.
  - 10-MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. **Medical Microbiology E-Book**. Elsevier Health Sciences, 2020.
  - 11-SANTOS, Cláudio Bezerra. **Imunologia III**. Universitária, 2010. p. 103-162. Disponível em: [http://portal.virtual.ufpb.br/biologia/novo\\_site/Biblioteca/Livro\\_5/2-Imunologia.pdf](http://portal.virtual.ufpb.br/biologia/novo_site/Biblioteca/Livro_5/2-Imunologia.pdf). Acesso em: 05 de abril de 2021.
  - 12-STITES, Daniel P.; TERR, Abba I. **Imunologia Básica**. Rio de Janeiro: Guanabara, 1992. 187 p.
  - 13-TEVA, Antônio; FERNANDEZ, José Carlos Couto; SILVA, Valmir Laurentino. **Imunologia**. In: MOLINARO, Etelcia; CAPUTO, Luzia; AMENDOEIRA, Regina (Org.). Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde. 1. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2010, v. 4, p. 19-124.

## **CAPÍTULO 3**

### **Células tronco**

**Carla Pereira Fiuza Rodrigues**

#### Introdução

É basilar acompanhar o processo de ascensão da ciência, visto que ela exerce grande ação social, cultural, econômica e tecnológica. Entretanto, para que uma nação avance em ciência, além de acompanhar os processos, é necessário que sejam feitos investimentos e isso, em se tratando de países emergentes, é um procedimento árduo e que requer parcerias com instituições interessadas em pesquisa. Com o surgimento de novas tecnologias, as pesquisas na área da saúde estão cada vez mais avançadas e colaborando com diversos benefícios para a humanidade. Dentre os avanços da tecnologia destacam-se as terapias com células tronco, que apresentam resultados positivos em tratamentos de diversas doenças aumentando assim a expectativa de vida (SANTOS, 2018).

Com o passar dos anos, o avanço das pesquisas com células-tronco, em âmbito global, reflete uma aposta otimista na medicina regenerativa, com a promessa de reparar e renovar o corpo, em caso de trauma, no envelhecimento e na deficiência. O protagonismo da terapia celular sustenta-se na possibilidade de desenvolver formas inovadoras de produção de uma saúde renovável ou menos vulnerável à ação predatória do tempo. O corpo, seus órgãos, tecidos e células converteram-se em matéria de aperfeiçoamento contínuo, capaz de articular diferentes grupos sociais em disputas por acesso a serviços médicos e tratamentos experimentais. Nesse contexto, a esperança torna-se um ingrediente da pesquisa científica, da política e do mercado (ZORZANELLI, 2017).

O presente capítulo tem como objetivo abordar o que são as células-tronco, como as mesmas se classificam, descrever sobre a hematopoiese e ainda destacar as séries mielóide e linfóide, com seus respectivos tipos celulares.

## 1 Células-Tronco

A origem do termo células-tronco surgiu pela primeira vez há mais de cem anos (1909), no Congresso da Sociedade Hematológica de Berlim. O palestrante russo Alexander A. Maximow desenvolveu e introduziu a teoria unitária da hematopoiese (a existência de “células-tronco comum a todos os elementos figurados do sangue”) e propôs o termo para uso científico (OLIVEIRA, 2010).

O corpo humano compreende mais de 200 tipos de células diferentes que são organizadas em tecidos e órgãos para fornecer todas as funções necessárias para a viabilidade e reprodução (WATT, 2010).

As células-tronco (CTs) são células com capacidade prolongada/ilimitada de proliferação, e capazes de gerar descendentes mais especializados. Podem ser classificadas de acordo com sua origem (embrionárias e adultas) e conforme sua plasticidade (embrionárias totipotentes ou pluripotentes e adultas pluri, multi ou unipotentes) (OLIVEIRA, 2010).

De acordo com Pereira (2009), as CTs que conhecemos há mais tempo são as hematopoiéticas (da medula óssea), que dão origem a todos os tipos de células que compõem o sangue. Além da medula óssea, outras fontes de CTs adultas vêm sendo identificadas, entre elas o sangue do cordão umbilical e da placenta, gordura, polpa do dente e a veia do cordão umbilical. Já as CTs embrionárias identificadas no início dos anos 1980 em camundongos são extraídas de blastocistos, embriões pré-implantação composto de dois tipos de células: aquelas que vão dar origem à placenta, e as que darão origem a todos os tecidos do indivíduo adulto – as células do botão embrionário. Essas últimas são retiradas do embrião e cultivadas no laboratório em condições especiais, de forma a manter sua pluripotência.

Essas células tronco têm a capacidade de auto renovação e de diferenciação em diversas categorias funcionais de células, ou seja, as células tronco têm capacidade de se dividir e se transformar em outros tipos de células, sendo que podem ser programadas para desenvolver funções específicas, uma vez que se encontram em um estágio em que ainda não estão totalmente especializadas (KESTENDJIEVA, 2008).

Segundo o mesmo autor, Kestendjieva (2008), as células-tronco totipotentes ou embrionárias (células-tronco precursoras) conseguem se diferenciar em todas as 75 trilhões de células existentes nos diferentes tecidos que formam o corpo humano; as pluripotentes ou multipotentes (alguns autores as classificam separadamente), são aquelas que conseguem se diferenciar em quase todos os tecidos humanos (exceto a placenta e anexos embrionários); as oligopotentes, são as que conseguem diferenciar-se em poucos tecidos; e finalmente, as unipotentes que se diferenciam em um único tecido

## 2 Classificação quanto à origem

### 2.1 Células-tronco embrionárias

As pesquisas com células-tronco embrionárias surgiram no início da década de 1980, nos EUA. A constatação da capacidade de transformação dessas células em variados tipos celulares mobilizou a comunidade científica em relação à aplicação terapêutica em humanos. No entanto, entraves éticos e legais vinculados ao uso de embriões criados para fins de reprodução assistida limitaram os avanços desse campo (ZORZANELLI et al., 2017).

As células-tronco embrionárias apresentam características essenciais como uma ilimitada capacidade de proliferação indiferenciada (pluripotentes) *in vitro*, além de formar os derivados dos três folhetos germinativos (ectoderma, endoderma e mesoderma), mesmo após um longo período em cultura, o que lhes permite dar origem à maioria dos tecidos do organismo (OLIVEIRA, 2010).

Elas podem ser obtidas através da fecundação ou da clonagem, sendo que esta é realizada transferindo-se o núcleo de uma célula somática adulta para um ovócito anucleado. São consideradas totipotentes até o estágio de oito células, uma vez que, até este estágio, cada uma das células que formam o embrião é capaz de se diferenciar em qualquer tecido do organismo humano. A partir do estágio de oito a dezesseis células, as células-tronco embrionárias passam a ser consideradas pluripotentes ou multipotentes, pois se encontram diferenciadas em dois grupos de células: uma massa externa (que vai originar os anexos embrionários) e uma massa interna (que originará o embrião propriamente dito) que, setenta e duas horas depois, assumem o status de blastocisto, com cerca de cem células (BARBOSA et al., 2013).

Ainda segundo o autor supracitado, Barbosa et al. (2013), apesar desses avanços e do otimismo de muitas famílias que possuem membros para os quais as células-tronco embrionárias seriam uma esperança de cura, é importante ter cautela. Isso é importante, pois a grande maioria das pesquisas com células-tronco embrionárias são de cunho básico e representam avanços nas técnicas de pesquisa e não diretamente na terapêutica, já que a maioria das pesquisas realizadas é sobre condições de cultivo e meios de induzir as células-tronco embrionárias a diferenciarem-se em outros tipos celulares em laboratório.

## 2.2 Células-tronco adultas

Além de no embrião, as células-tronco também são encontradas em vários órgãos e tecidos no indivíduo adulto, onde participam da homeostase tecidual, gerando novas células devido à renovação fisiológica ou em resposta a uma injúria. Tais populações celulares indiferenciadas mantidas no organismo adulto são denominadas células-tronco adultas (DE SOUZA et al., 2003).

As células-tronco adultas são constituídas em estágios posteriores do desenvolvimento e encontram-se em regiões diferenciadas do corpo, podendo gerar subtipos celulares de tecidos dos quais derivam (ZORZANELLI et al., 2017).

Essas células podem ser oligopotentes e unipotentes. As oligopotentes são capazes de originar poucos tecidos, podendo ser encontradas no trato intestinal, na medula óssea e no sistema hematopoiético, possuindo a capacidade de originar células do sangue, ossos, cartilagem, músculos, pele e tecido conjuntivo. Já as células-tronco adultas unipotentes são mais diferenciadas, sendo capazes de originar apenas células do órgão ao qual pertencem, contribuindo para a regeneração celular (DE SOUZA et al., 2003).

De acordo com Barbosa et al. (2013) a denominação mais adequada para as células-tronco adultas é “células-tronco não embrionárias”, uma vez que nesta categoria encontram-se todas as células após a fase de blastocisto.

Aqui é importante citar que nas extremidades dos cromossomos, denominadas telômeros, existem sequências repetitivas de DNA. Estas estruturas estão envolvidas em diversas funções biológicas essenciais, entre elas proteger os cromossomos de recombinações e fusões das sequências finais



com outros cromossomos; reconhecer danificações no DNA; estabelecer mecanismos para replicações dos cromossomos; contribuir na organização funcional cromossômica no interior do núcleo; participar na regulação da expressão genética, e servir à maquinaria molecular como um "relógio" que controla a capacidade replicativa de células humanas e a entrada destas em senescência celular (envelhecimento e morte). Salienta-se que a proliferação das células-tronco hematopoéticas sofre a perda dos telômeros a cada divisão celular (PERINI et al., 2008).

Perini et al. (2008) prossegue informando que para evitar o encurtamento progressivo dos telômeros a cada divisão celular e a perda da informação genética, periodicamente os segmentos de DNA perdidos são recuperados, o que depende de um complexo enzimático ribonucleoproteico chamado telomerase.

Estas células, assim como as embrionárias, apresentam a telomerase, não estando, portanto, sujeitas à senescência celular, fenômeno que ocorre nas demais células somáticas diplóides, devido ao encurtamento do telômero após sucessivas mitoses (ODORICO; KAUFMAN; THOMSON, 2001).

As primeiras células-tronco adultas estudadas e, conseqüentemente, as mais bem caracterizadas são as células hematopoéticas provenientes da medula óssea. Estas células foram capazes de diferenciar-se nos constituintes mielóides e linfóides do sangue e logo foram utilizados com sucesso em transplantes autólogos para pacientes com câncer após tratamento quimioterápico (JANZ, 2010).

### 3 Classificação quanto à plasticidade

#### 3.1 Células-tronco totipotentes

No momento da fertilização, duas das mais especializadas células diferenciadas, o espermatozóide e o ovócito, combinam-se para produzir uma verdadeira célula totipotente, o zigoto, que é o progenitor dos 200 ou mais tipos celulares diferenciados no corpo. O zigoto irá, durante o seu desenvolvimento, dar origem a uma variedade de populações de células-tronco (CTs) com a capacidade de autorrenovação e diferenciação. Em algumas dessas populações

as características das CTs são transitórias com o desenvolvimento do embrião no tamanho e complexidade; em outras a capacidade das CTs persistem por toda vida do organismo (GRINFELD; GOMES, 2008).

As células-tronco totipotentes podem originar tanto um organismo totalmente funcional, como qualquer tipo celular do corpo, inclusive todo o sistema nervoso central e periférico. Correspondem às células do embrião recém-formado e têm potencial para originar até mesmo as células do folheto extra embrionário que formarão a placenta. Entretanto, estas células são efêmeras e desaparecem poucos dias após a fertilização (DE SOUZA et al., 2003).

### 3.2 Células-tronco pluripotentes

Após a fecundação, as células entram num processo de divisão celular e, a partir de oito a dezesseis unidades, as células do embrião se diferenciam em dois grupos: um grupo de células externas que vão originar a placenta e os anexos embrionários, e uma massa de células internas que vão originar o embrião propriamente dito. As células internas do blastocisto vão originar as centenas de tecidos que compõem o corpo humano, sendo chamadas de células-tronco embrionárias pluripotentes. A partir de um determinado momento, estas células somáticas - que ainda são todas iguais - começam a diferenciar-se nos vários tecidos que vão compor o organismo: sangue, fígado, músculos, cérebro, ossos (GRINFELD; GOMES, 2008).

Assim, as pluripotentes são células capazes de originar qualquer tipo de tecido sem, no entanto, originar um organismo completo, visto que não podem gerar a placenta e outros tecidos de apoio ao feto (DE SOUZA et al., 2003).

### 3.3 Células-tronco unipotentes e multipotentes

As células-tronco unipotentes são aquelas que se diferenciam em um único tecido (KESTENDJIEVA, 2008). Já células-tronco multipotentes são um pouco mais diferenciadas, presentes no indivíduo adulto, com capacidade de originar apenas um limitado número de tipos teciduais. Estas células são designadas de acordo com o órgão de que derivam e podem originar apenas

células daquele órgão, possibilitando a regeneração tecidual (GAGE, 2000; DE SOUZA, 2003).

#### 4 Células-tronco induzidas

Desenvolvidas no Japão em 2006, as chamadas CTs (células-tronco) pluripotentes induzidas são produzidas a partir de células da pele ou do sangue, onde são inseridos genes ou proteínas característicos de CTs embrionárias (PEREIRA, 2009).

Essas células surgiram da busca de fontes alternativas às células-tronco embrionárias, pois seu isolamento levantou sérias questões éticas com o uso de embriões humanos, além de questões acerca da segurança do uso dessas células devido à possibilidade de rejeição imunológica (REIS, 2017).

Elas adquirem propriedades similares às células-tronco embrionárias com relação à morfologia, proliferação e expressão de alguns dos genes marcadores das células-tronco embrionárias (TAKAHASHI; YAMANAKA, 2006).

As células-tronco induzidas foram uma revolução nesta área de pesquisa, e esse simplificado de se obter CTs pluripotentes foi rapidamente adotado por dezenas de laboratórios no mundo todo. No entanto, além do risco de gerar tumores equivalente ao das CTs embrionárias, as células-tronco induzidas são ainda menos seguras para terapias por serem geneticamente modificadas. Assim, por enquanto essas células pluripotentes são mais exploradas como ferramenta de pesquisa do que como fonte de tecidos para transplante (PEREIRA, 2009).

#### 5 Células-tronco mesenquimais

As células do tecido conjuntivo, tecido de conexão, sustentação e preenchimento, são derivadas das células mesenquimais, que são células-tronco pluripotentes. O mesênquima é um tecido embrionário proveniente do mesoderma (MONTANARI, 2016). Estas células podem ser extraídas de diversos órgãos, expandidas em cultura como uma população aderente de células e induzidas a se diferenciar em múltiplos tipos celulares (FREITAS, 2011).

As células-tronco mesenquimais (MSC) são consideradas uma linhagem de células-tronco somáticas e estão presentes em pequenas quantidades em regiões perivasculares de todos os tecidos adultos como: medula óssea, tecido adiposo, periósteo, tecido muscular e os órgãos parenquimatosos. As MSC caracterizam-se por ser uma população de células capazes de se diferenciar e produzir qualquer tipo celular necessário num processo de reparação, como osteoblastos, condroblastos, hepatócitos, neurônios, células epiteliais, renais, cardíacas, dentre outras. Tais características de plasticidade sugerem que esse tipo celular é o responsável pelo turnover e pela manutenção de todos os tecidos do organismo (MONTEIRO et al., 2009).

## 6 Células-tronco hematopoiéticas

Em humanos, a hematopoiese se inicia na membrana do saco vitelínico nas primeiras semanas da vida embrionária. No terceiro mês de gestação, essa função passa a ser desempenhada pelo fígado e pelo baço fetal. Nestes dois órgãos, a função hematopoiética permanece até o sétimo mês, quando a medula óssea assume esta função. Entretanto, já no nascimento, a hematopoiese fica restrita à medula óssea e, progressivamente, com a idade, apenas na medula dos ossos chatos, de tal forma que, a partir da puberdade, esta função ocorre principalmente nos ossos do esterno, nos ossos ilíacos, vértebras e costelas. As células sanguíneas se originam da célula-tronco destinada a se diferenciar em célula-tronco hematopoiética, que dá origem às linhagens específicas precursoras das células do sangue, que são as eritróides (hemácias); as megacariocíticas (megacariócitos que dão origem às plaquetas); as granulocíticas (neutrófilos, eosinófilos e basófilos); as monocíticas (monócitos, macrófagos e células dendríticas) e as linfocíticas (linfócitos, células dendríticas e células NK) (OLIVEIRA, 2010; SOUZA et al., 2003).

As células sanguíneas maduras são predominantemente de curta duração, o que exige que as células-tronco hematopoiéticas (CTHs) sejam renovadas durante toda a vida do indivíduo de forma a produzir progenitores multi linhagens e precursores direcionados a linhagens hematopoéticas individuais. As CTHs residem como raras células na medula óssea de mamíferos

adultos (tipicamente de 0,01% a 0,05%), podendo também circular no sangue periférico, onde sua concentração é ainda menor (~0,001%) (ABDELHAY, 2009).

A célula-tronco hematopoiética é definida como uma célula adulta com grande capacidade de autorrenovação e potencial proliferativo, o que possibilita a sua diferenciação em células progenitoras de todas as linhagens hematológicas e a reconstituição da população sanguínea a partir de uma única célula (JANZ, 2010).

O grande potencial que as CTHs mostram na reconstituição do sistema hematopoético levou ao desenvolvimento de estratégias de transplante de CTHs na prática clínica. Os primeiros transplantes foram realizados utilizando-se células da medula óssea, mas células do sangue periférico e do sangue do cordão umbilical são hoje em dia utilizadas da mesma forma (ABDELHAY, 2009).

## 7 Hematopoiese

Durante a vida fetal a hematopoiese ocorre inicialmente nas ilhotas sanguíneas do saco vitelino (até o segundo mês) e posteriormente no fígado e no baço (do segundo ao sétimo mês). Esta função é progressivamente assumida pela medula óssea, de praticamente todos os ossos da criança, enquanto que no adulto ocorre predominantemente no esterno, ossos da bacia, costelas e nas vértebras. A medula óssea nos recém-nascidos é extremamente celular, com presença de raros adipócitos. Em amostras de crianças, a celularidade (porcentagem de tecido hematopoético) da medula óssea é alta, variando de 60 a 100%, diminuindo na segunda década de vida para 64 a 80%, aos sessenta anos para 40% e para 20 a 30% aos oitenta anos (ZAGO et al., 2013).

A hematopoiese tem como pré-requisito a existência de um microambiente normal capaz de sintetizar fatores necessários à sobrevivência das células progenitoras, favorecer as interações entre células de diferentes tipos e acomodar as células em desenvolvimento. Desta forma, nos diferentes nichos hematopoiéticos descritos desde a vida uterina até fase adulta, existem, além dos precursores hematopoiéticos, outras células, que constituem o estroma, formado por componente celular (representado por fibroblastos, osteoblastos, osteoclastos, células-tronco mesenquimais, adipócitos,

macrófagos, linfócitos e células endoteliais dos sinusóides medulares), e um componente acelular, composto por substâncias que modulam as atividades celulares, chamadas fatores de crescimento, citocinas e proteínas de matriz extracelular, as quais favorecem a organização e a estrutura da medula óssea (PAIVA; REGO, 2013).

Todos os elementos celulares do sangue, incluindo as hemácias que transportam oxigênio, as plaquetas que deflagram a coagulação sanguínea em tecidos lesados e os leucócitos do sistema imune, derivam de células-tronco hematopoiéticas da medula óssea. Como essas células podem dar origem a todos os diferentes tipos de células sanguíneas, elas são em geral conhecidas como HSCs pluripotentes. Elas dão origem a células de potencial do desenvolvimento mais limitado, as quais são progenitoras imediatas de hemácias, plaquetas, e às duas principais categorias de leucócitos, as linhagens linfóide e mielóide (JANEWAY, 2002).

As células estaminais hematopoiéticas dão origem a células progenitoras multipotentes antes de se diferenciarem e se subdividirem em células progenitoras mielóides e células progenitoras linfóides. A diferenciação é orientada por uma vasta rede de fatores de crescimento e citocinas. As duas linhagens celulares específicas, a linfóide e a mielóide, dão origem a células linfóides e mielóides, respectivamente, ocorrendo em paralelo a sua diferenciação (NEVES, 2015).

### 7.1 Células progenitoras mielóides

O progenitor mielóide comum é o precursor de macrófagos, granulócitos, mastócitos e células dendríticas do sistema imune inato, e também de megacariócitos e hemácias (CRUVINEL et al., 2010). O sangue periférico é constituído por três diferentes linhagens celulares: glóbulos vermelhos, eritrócitos ou hemácias; glóbulos brancos ou leucócitos; e plaquetas ou trombócitos. De fato, em circulação, apenas os leucócitos são células completas (com citoplasma e núcleo), pois as plaquetas são fragmentos citoplasmáticos de células da medula óssea (megacariócitos), e os eritrócitos perdem o núcleo antes de entrar em circulação (CALADO; FALCÃO, 2013).

Quanto aos eritrócitos, durante sua maturação na medula óssea, eles perdem o núcleo e as outras organelas, não tendo, portanto, a possibilidade de renovar os sistemas enzimáticos, proteínas estruturais, lipídios e polissacarídeos, essenciais para a vida do corpúsculo, possuindo um tempo de vida limitado de cerca de 120 dias. Após esse período sua membrana torna-se mais rígida, sendo incorporada pelo sistema retículo-endotelial, baço, fígado, e tendo seus componentes reaproveitados, inclusive o componente protéico da membrana, como a hemoglobina, para a formação de novas hemácias. A quantidade de hemácias presente no sangue de um indivíduo normal é na ordem de 3 a 4 milhões por decilitro de sangue. O diâmetro dos eritrócitos varia de 6  $\mu\text{m}$  a 8,5  $\mu\text{m}$ , sendo que a sua função é o transporte de  $\text{O}_2$  e  $\text{CO}_2$  (JUNQUEIRA, 2013).

Já as plaquetas são fragmentos citoplasmáticos anucleados presentes no sangue e produzidos a partir de megacariócitos na medula óssea. Do total das plaquetas presentes no organismo humano, 70% estão presentes na circulação e 30% no baço, permanecendo na circulação durante uma média de dez dias, quando são retiradas pelas células reticuloendoteliais do baço e do fígado. Apesar de anucleadas, as plaquetas apresentam um papel importante no processo de hemostasia, estando diretamente envolvidas em diversas síndromes e patologias (CASTRO, 2006).

De acordo com Junqueira (2013), os leucócitos são células que participam das defesas celulares e imunocelulares do organismo. Constantemente os leucócitos deixam os capilares por diapedese e migram para o local da inflamação. São produzidos na medula óssea vermelha, permanecendo temporariamente no sangue. Possuem duas classificações, os granulócitos e os agranulócitos que estão melhor estudados no capítulo que trata de órgãos, tecidos e células ligadas à imunidade.

## 7.2 Células progenitoras linfóides

O precursor linfóide pode dar origem às células B na própria medula óssea, mas pode também originar células T imaturas, que migram para o timo, onde vão ser sujeitas a um processo de seleção e maturação (NEVES, 2015).

Os linfócitos são leucócitos agranulócitos e são encontrados no sangue contribuindo para 20-30% dos leucócitos totais, sendo os linfócitos T responsáveis por uma modalidade de defesa chamada Imunidade Celular. Eles formam clones de linfócitos específicos para combater os agentes portadores dos antígenos detectados a cada ataque e os lançam na circulação. Suas células precursoras, primitivas, teriam sido processadas, durante a vida fetal, no timo. Já os linfócitos B são assim chamados por terem sido inicialmente estudados na Bursa de Fabricius, um órgão das aves. São responsáveis pela imunidade humoral e produzem imunoglobulinas, chamadas de anticorpos, contra antígenos estranhos. Para serem ativadas, outras células como por exemplo o macrófago lhe apresentam fragmentos de antígenos. Os linfócitos B ativados se transformam em plasmócitos e estes, possuem em sua vesícula de Golgi capacidade de produzir anticorpos em massa (NETO, 2009).

Os linfócitos T e B serão mais bem estudados nos capítulos referentes à imunidade celular e humoral respectivamente.

#### Referências bibliográficas

- 1- ABDELHAY, Eliana S. F. W. et al . **Células-tronco de origem hematopoéticas: expansão e perspectivas de uso terapêutico**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São Paulo , v. 31, supl. 1, p. 2-8, May 2021 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-84842009000700002&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842009000700002&lng=en&nrm=iso)>. access on 07 Apr. 2021. Epub May 08, 2021. <https://doi.org/10.1590/S1516-84842009005000019>.
- 2- BARBOSA, S.A. et al. **Implicaciones bioéticas en la investigación con células-tronco embrionarias**. Acta bioethica, 2013, 19.1: 87-95.
- 3- CALADO, R.T; FALCÃO, R.P. **Capítulo 1- Heterogeneidade das Células do Sangue. Tratado de hematologia**. São Paulo: Atheneu, 2013, 205-223.
- 4- CASTRO, Helena Carla, et al. **Plaquetas: ainda um alvo terapêutico**. Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, 2006, 42.5: 321-332.
- 5- DE SOUZA, Verônica Ferreira, et al. **Células-tronco: uma breve revisão**. Revista de ciências médicas e biológicas, 2003, 2.2: 251-256.
- 6- FREITAS, Daniele Pinheiro de, et al. **Células-tronco mesenquimais derivadas da polpa de dente humano: caracterização e estudos funcionais em modelo experimental de epilepsia**. 2011. PhD Thesis.
- 7- GAGE, F. H. **Mammalian neural stem cells**. Science, Washington, DC, v.287, p.1433-1438, Feb. 2000.



- 8- GRINFELD, Sara; GOMES, Roberta Gondim da Costa. **Células tronco: um breve estudo/StemCells: a brief study**. IJD. International Journal of Dentistry, 2008, 3.1: 324-329.
- 9- JANEWAY CA, TRAVERS P, WALPORT Mark, SHLOMCHIK M. **Imunobiologia. O sistema imune na saúde e na doença**, 5ª ed., Editora Artmed, 2002.
- 10-JANZ, Felipe de Lara. **Características de expansão, diferenciação e criopreservação de células-tronco mesenquimais obtidas do líquido amniótico no segundo trimestre de gestação**. 2010. PhD Thesis. Universidade de São Paulo.
- 11-JUNQUEIRA, Luiz C.; CARNEIRO, José. **Histologia Básica**. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara, 2013.
- 12-KESTENDJIEVA, S.; KYURKCHIEV, D.; TSVETKOVA, G.; MEHANDJIEV, T.; DIMITROV, A.; NIKOLOV, A.; KYURKCHIEV, S. **Characterization of mesenchymal stem cells isolated from the human umbilical cord**. Cell Biol Int. 2008
- 13-MONTANARI, Tatiana. **Histologia: texto, atlas e roteiro de aulas práticas**. 2016.
- 14-MONTEIRO, Betânia Souza; ARGOLO NETO, Napoleão Martins; DEL CARLO, Ricardo Junqueira. **Células-tronco mesenquimais**. Ciência Rural, 2010, 40.1: 238-245.
- 15-NETO, Elizeu Coelho et al. **Linfócitos**. Revista Científica eletrônica de Medicina Veterinária. Ano VII – Número 12 – Janeiro de 2009 – Periódicos Semestrais. SP, FAMED/ FAEF. elizeu\_coelho@hotmail.com.
- 16-NEVES, Emília Maria dos Santos Ferreira Trindade. **Macrófago: biologia, diversidade e função**. 2015. PhD Thesis. [sn].
- 17-ODORICO, J. S.; KAUFMAN, D. S.; THOMSON, J. A. **Multilineage differentiation from human embryonic stem cell lines**. Stem Cells, Dayton, v.19, p.193-204, 2001.
- 18-OLIVEIRA,L.M. **Isolamento, expansão e diferenciação osteogênica de células-tronco mesenquimais obtidas de cordão umbilical humano**. 2010. Master 's Thesis. Universidade Federal de Pernambuco.
- 19-PAIVA, H.H; REGO, E.M. **Tratado de hematologia. Hematopoese.Regulação e Microambiente**. Capítulo 2- São Paulo: Atheneu, 2013, 205-223.
- 20-PEREIRA, Lygia da Veiga. **Células tronco: promessas e realidades da terapia celular**. Cadernos de História da Ciência, 2009, 5.2: 49-56.
- 21-PERINI, Silvana; SILLA, Lúcia MR; ANDRADE, Fabiana M.. **A telomerase em células-tronco hematopoéticas**. Rev. Bras. Hematol. Hemoter., São José do Rio Preto, v. 30, n. 1, pág. 47-53, fevereiro de 2008. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext & pid=S1516-84842008000100012 & lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext & pid=S1516-84842008000100012 & lng=en&nrm=iso)>. Acesso em 03 de maio de 2021. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842008000100012>.
- 22-REIS, Luiza Cunha Junqueira. **Células-tronco pluripotentes induzidas para o estudo e tratamento da anemia falciforme**. 2017. PhD Thesis. Universidade de São Paulo.
- 23-SANTOS, Fernanda Bochi dos. **Produção tecnológica em células-tronco: características e análise de citação das patentes indexadas na base de dados Derwent Innovations Index**. 2018.

- 24-TAKAHASHI, Kazutoshi; YAMANAKA, Shinya. **Indução de células-tronco pluripotentes de culturas de fibroblastos adultos e embrionários de camundongos por fatores definidos.** *cell*, 2006, 126.4: 663-676.
- 25-WATT, Fiona M.; DRISKELL, Ryan R. **O potencial terapêutico das células-tronco.** *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 2010, 365.1537: 155-163.
- 26-ZAGO, Marco Antônio; FALCÃO, Roberto Passetto; PASQUINI, Ricardo. **Tratado de hematologia.** São Paulo: Atheneu, 2013, 205-223.
- 27-ZORZANELLI, Rafaela Teixeira, et al. **Pesquisa com células-tronco no Brasil: a produção de um novo campo científico.** *História, Ciências, Saúde-Manguinhos*, 2017, 24.1: 129-144.

## **CAPÍTULO 4**

### **Imunidade Inata**

**Carla Pereira Fiuza Rodrigues**

#### Introdução

A função fisiológica do sistema imune é a defesa contra microrganismos infecciosos. Entretanto, mesmo substâncias estranhas não infecciosas podem eliciar respostas imunes (ABBAS, 2015). Assim, o sistema imune tem evoluído como um sistema de vigilância equilibrado para iniciar e manter respostas protetoras contra verdadeiramente qualquer elemento externo danoso a que se possa deparar (BENJAMINI, 2002).

A imunidade inata representa uma resposta rápida e estereotipada a um número grande, mas limitado, de estímulos (CRUVINEL et al., 2010). A resposta que cada organismo utiliza visa proteger seus corpos de agentes microscópicos que causam doenças e que podem levar à morte. Essa imunidade já nasce com o indivíduo e quando um agente infeccioso tende a invadir e causar uma doença, existem barreiras, químicas, físicas e mecânicas que estão a postos para realizar a defesa (DELVES, 2016).

A imunidade inata desempenha três funções essenciais que nos protegem contra microrganismos e lesões teciduais. Ela é a resposta inicial aos microrganismos de forma a prevenir, controlar ou eliminar a infecção do hospedeiro por muitos patógenos sendo que os mecanismos imunes inatos eliminam células danificadas e iniciam o processo de reparo tecidual e ainda estimulam as respostas imunes adaptativas e podem influenciar a natureza das mesmas a fim de torná-las otimamente efetivas contra diferentes tipos de microrganismos (ABBAS, 2015).

Este capítulo tem por finalidade descrever as barreiras físicas, químicas e biológicas da imunidade inata, bem como as células sanguíneas presentes na mesma, sendo que estas últimas também foram descritas no capítulo referente às “Células, Tecidos e Órgãos Linfóides”. Ainda descrevem-se os mecanismos de ação da imunidade inata, tais como fagocitose e

opsonização, além das proteínas que estão presentes no processo, dentre elas, as citocinas e o sistema complemento. Por fim, uma pequena mostra da interação entre as imunidades inata e adaptativa.

## 1 Barreiras físicas, químicas e biológicas da imunidade inata

As barreiras físicas, químicas e biológicas da imunidade inata estão presentes na maioria dos órgãos, o que impede ou ajuda na eliminação de patógenos. Essas barreiras são de suma importância na imunidade inata e serão descritas abaixo.

Os elementos do sistema imune inato incluem barreiras anatômicas, moléculas de secreção e componentes celulares. Entre as barreiras mecânicas anatômicas estão a pele e camadas epiteliais internas, o movimento dos intestinos e a oscilação dos cílios bronco-pulmonares. Associados a essas superfícies protetoras estão agentes químicos e biológicos (MAYER, 2007).

Quanto às barreiras físico químicas pode-se citar a pele que possui fortes junções entre as células que evitam a entrada de microrganismos, além da presença de ácidos graxos no sebo e substâncias microbicidas no suor (como a lisozima) que impedem a sobrevivência de muitos microrganismos e a superfície das mucosas, mostrando que o muco secretado por células locais é importante no aprisionamento de microrganismos, além de possuir substâncias microbicidas (CALICH, 2001).

A temperatura fisiológica dos animais homeotérmicos, assim como a capacidade dos mesmos em produzir febre, inibe o crescimento de alguns agentes microbianos. Moléculas como interferon, lisozima, componentes do sistema complemento, que estão presentes como constituintes fisiológicos de humores dos animais, reconhecem “padrões moleculares” encontrados em microrganismos e, a partir deste reconhecimento, podem eliminá-los (OLIVEIRA, 2010).

Os ácidos graxos no suor inibem o crescimento de bactéria e a lisozima e fosfolipase encontrados na lágrima, saliva e secreção nasal podem destruir a parede celular da bactéria e desestabilizar as membranas bacterianas. O fluxo constante de lágrimas arrasta microrganismos para as fossas nasais e a alta concentração de lisozima presente nas lágrimas é efetiva contra vários

microrganismos, por causar despolimerização de polissacarídeos de membrana de bactérias gram positivas e negativas (CALICH, 2001).

É importante salientar que a cavidade bucal é a porta principal de entrada de patógenos para o corpo humano. No entanto, devido a um complexo mecanismo de defesa, os inúmeros agentes infecciosos que colonizam ou penetram a cavidade bucal não ocasionam patologias. A saliva, além de desempenhar as funções de hidratação e lubrificação dos tecidos da cavidade bucal, atua diretamente na regulação da microbiota e na proteção contra microrganismos. A função de proteção é desempenhada por componentes celulares e moleculares pertencentes às imunidades inata e adaptativa que atuam sobre bactérias, fungos e vírus (MIZOBE-ONO et al., 2013).

O baixo pH estomacal e a presença de enzimas antimicrobianas na saliva também são importantes fatores de defesa. O trato gastrointestinal é exposto cronicamente a vários antígenos encontrados em bactérias e alimentos. O epitélio intestinal é constituído por um grupo de células especializadas de camada única e que sob a interação do sistema imune garante a homeostase local. No estado normal, na ausência de inflamação, a homeostase intestinal é mantida pela supressão das respostas imunes excessivas aos antígenos considerados estranhos (LEE et al., 2018).

O sistema imune gastrintestinal é o maior e mais complexo. Considerando duas razões simples: o número de linfócitos localizados no tecido e a quantidade de anticorpos produzidos lá; o sistema gastrintestinal supera todas as outras partes do sistema imune combinadas. Estima-se que a mucosa intestinal humana contenha aproximadamente  $50 \times 10^9$  linfócitos (ABBAS, 2015). A integridade da barreira epitelial é mantida por junções estreitas, aderentes e desmossomos e entre as células absortivas do intestino, encontram-se também, células caliciformes, que apresentam grânulos contendo mucina no seu citoplasma apical, sendo responsáveis pela produção do muco intestinal, importante como barreira na defesa da imunidade inata (DE SOUZA FILHO, 2020).

Células epiteliais intestinais que revestem os intestinos delgado e grosso são parte integrante do sistema imune inato gastrintestinal, envolvidas em respostas a patógenos, tolerância a organismos comensais e amostragem

de antígenos para a apresentação ao sistema imune adaptativo no intestino (ABBAS, 2015).

As fossas nasais são capazes de eliminar partículas maiores que 10 a 15 micrômetros. Nas vias aéreas superiores, as amígdalas e adenóides representam área de tecido linfóide secundário e são zonas especialmente dotadas para eliminação de substâncias estranhas devido à sua grande população de leucócitos residentes. As partículas menores alcançam as vias aéreas inferiores onde diminuem a capacidade de impactação, mas aumentam as chances de sedimentação na mucosa. Atapetando os brônquios existe uma camada de muco formado de uma glicoproteína, as mucinas, capazes de se unir aos microrganismos e neutralizá-los. Cílios presentes em células da traquéia auxiliam na movimentação do muco, impedindo a adesão de agentes estranhos ao organismo (BÁRTHOLO, 2009).

No trato geniturinário, o fluxo de urina arrasta as partículas e o pH ácido limita o crescimento de bactérias. O pH vaginal também é ácido em relação à presença de lactobacilos na flora normal que produzem ácido láctico. O substrato para esses bacilos é o glicogênio, cuja síntese é estimulada por estrógenos, razão pela qual alterações do nível desse hormônio podem afetar o crescimento desses microrganismos da flora normal, propiciando o desenvolvimento de organismos patogênicos (CALICH, 2001).

Uma vez ultrapassada essa primeira linha de defesa, o organismo põe em funcionamento mecanismos efetores pertencentes ao sistema imunitário, que acabam gerando um processo inflamatório. Os efetores da resposta inicial podem ser humorais e celulares, e formam parte do que se conhece como resposta imune inata (CHULUYAN, 2014). A figura 1 demonstra algumas das barreiras presentes no organismo humano e que fazem parte da imunidade inata.

Figura 1 - Barreiras físicas e bioquímicas presentes na imunidade inata



Fonte: Adaptado de MALE et al. (2006).

## 2 Células sanguíneas da imunidade inata

Os glóbulos brancos são as principais células atuantes na imunidade inata. Eles formam o grupo mais heterogêneo de células do sangue, tanto do ponto de vista morfológico quanto fisiológico. Embora os leucócitos desempenhem papel de defesa do organismo, cada subtipo leucocitário detém funções bastante específicas e distintas entre si, que, em conjunto, estruturam o sistema imunológico. As principais células efetoras da imunidade inata são: macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células Natural Killer – NK (CRUVINEL et al., 2010).

### 2.1 Macrófagos

O macrófago é uma importante célula do sistema imunitário, proveniente da linhagem mielóide do sistema hematopoiético, tendo como precursor o monócito. Tem capacidade fagocítica estando envolvida na eliminação de células/partículas estranhas ao organismo. Esta célula encontra-se largamente distribuída pelo organismo, tomando diferentes designações de acordo com o local que ocupa, podendo apresentar diferentes fenótipos, dependentes da sua via de ativação, resultando em diferentes propriedades (NEVES, 2015).

Quanto à sua morfologia, são células de tamanho entre 12 e 15 µm de diâmetro, variando bastante em forma, mas distinguíveis dos outros leucócitos do sangue. O citoplasma é abundante, de coloração cinza ou azul-claro acinzentada, com fina granulação. Esta granulação com aspecto de fina poeira dá ao citoplasma uma aparência de vidro fosco. É comum encontrar vacúolos citoplasmáticos nas células. A relação nucleocitoplasmática é baixa e o núcleo é grande, oval ou indentado, posicionado no centro da célula e o nucléolo não é visível em colorações usuais. A cromatina é delicada, predominantemente frouxa, com estreitos filamentos ligando pequenas áreas de cromatina mais densa (FALCÃO; CALADO, 2001).

As funções dos macrófagos se caracterizam pela neutralização, ingestão e destruição de partículas, incluindo os biopatógenos, além de processar e apresentar antígenos para os linfócitos T (TEVA et al., 2010). A fagocitose é um dos principais mecanismos usados pelos macrófagos, servindo de suporte da imunidade inata, sendo um processo onde células mortas e partículas estranhas são captadas e posteriormente ingeridas por células fagocíticas (PACHECO, 2012).

## 2.2 Neutrófilos

Os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes no sangue periférico, com importante papel nas fases precoces das reações inflamatórias e sensíveis a agentes quimiotáticos como produtos de clivagem de frações do complemento (C3a e C5a) e substâncias liberadas por mastócitos e basófilos. Estão entre as primeiras células a migrarem dos vasos para os tecidos atraídos por quimiocinas, como a IL-8, e são ativados por diversos estímulos, como produtos bacterianos, proteínas do complemento (C5a), imunocomplexos (IC), quimiocinas e citocinas (CRUVINEL et al., 2010).

Os neutrófilos originam-se na medula óssea, sendo o seu precursor mais imaturo vinculado à linhagem mielóide chamado de mieloblasto. O mieloblasto, que representa cerca de 1 a 2% das células da medula óssea, é caracterizado como uma célula indiferenciada de núcleo grande, diferenciando-se em promielócitos (2 a 4% das células da medula óssea), e a seguir em mielócitos, que representam de 8 a 16% das células da medula óssea. O



metamielócito (10 a 25% das células da medula) e o bastonete (10 a 15%) são formas intermediárias de maturação não proliferativa, culminando na diferenciação em forma madura polimorfonuclear do neutrófilo segmentado (6 a 12% na medula óssea), caracterizado pelo núcleo multilobulado e citoplasma contendo grânulos de glicogênio (FALCÃO; CALADO, 2001).

Os neutrófilos circulam como células esféricas de aproximadamente 12 a 15 µm de diâmetro com numerosas projeções membranosas. O núcleo de um neutrófilo é segmentado em três a cinco lóbulos conectados; por isso o sinônimo de leucócito polimorfonuclear, sendo que o citoplasma contém grânulos de dois tipos. Os neutrófilos podem migrar rapidamente para os locais de infecção após a entrada de microrganismos (ABBAS, 2015).

Após o reconhecimento do microrganismo, o neutrófilo inicia a fagocitose por extensão de pseudópodes, mecanismo mediado via receptores que envolvem alvos IgG opsonizados, em que, após a ligação com o receptor, parece se “afundar” no meio intracelular em fagossomos, que se unem aos grânulos citoplasmáticos, iniciando a maturação do fagossomo, o que dará origem ao fagolisossomo, que assume uma capacidade microbicida, levando à degradação do seu conteúdo por meio do arsenal granular dos neutrófilos (SILVA, 2015).

Quando da sua entrada nos tecidos, os neutrófilos funcionam por somente 1 a 2 dias e, então, morrem (ABBAS, 2015). Em condições normais, os neutrófilos são eliminados da circulação e dos tecidos inflamados por apoptose (CRUVINEL et al., 2010).

### 2.3 Células dendríticas

Há vários tipos de células dendríticas, as quais compõem a terceira classe das células fagocíticas do sistema imune. A maioria das células dendríticas têm longos processos semelhantes a dedos, como os dendritos das células nervosas, o que dá a elas o seu nome (JANEWAY et al., 2007).

As células dendríticas são as mais especializadas na captura e na apresentação de antígenos para os linfócitos T, fazendo, dessa forma, a ligação entre a imunidade inata e a adquirida. As células dendríticas imaturas migram do sangue para residirem nos tecidos periféricos, como pele, fígado e intestino

e realizam tanto a fagocitose quanto a micropinocitose. Após o encontro com um patógeno, maturam rapidamente e migram para os nódulos linfáticos, onde encontram o ambiente adequado para a apresentação de antígenos sendo extremamente importantes para a iniciação da resposta imune adaptativa, pois correspondem às mais potentes iniciadoras células apresentadoras de antígeno (APLs) (TEVA et al., 2010).

Como os macrófagos e os neutrófilos, elas degradam os patógenos que capturaram, mas sua principal função no sistema imune não é a eliminação de microrganismos e sim demonstra-se que o encontro com os patógenos estimula as células dendríticas a maturar em células que podem ativar uma determinada classe de linfócitos, os linfócitos T (JANEWAY et al., 2007).

## 2.4 Células NK (Linfócitos NK)

O progenitor linfóide comum da medula óssea dá origem aos linfócitos antígeno-específicos do sistema imune adaptativo e também a um tipo de linfócito que responde à presença de infecção, mas não é específico para antígeno e, portanto, é considerado parte do sistema imune inato. Este último é uma grande célula com citoplasma granular distinto e é chamado de célula natural killer (célula NK) (JANEWAY et al., 2007).

As células Natural Killer (NK) têm origem na medula óssea, a partir de um progenitor comum aos linfócitos T, constituindo de 5% a 20% das células mononucleares do sangue. São uma importante linha de defesa inespecífica, reconhecendo e lisando células infectadas, sendo que ainda recrutam neutrófilos e macrófagos, ativam células dendríticas e linfócitos T e B (CRUVINEL et al., 2010).

Nas colorações de Romanowsky as células são de tamanho pequeno (6 a 15  $\mu\text{m}$ ), regulares e arredondadas, relação nucleocitoplasmática elevada com o núcleo ocupando cerca de 90% da área da célula, citoplasma escasso e basófilo, núcleo regular e esférico, de tonalidade azul-arroxeadada e com cromatina sem nucléolo evidente. Quanto à sua fisiologia, distingue-se das demais por destruir células-alvo sem a participação da molécula do complexo de histocompatibilidade principal agindo sobre células tumorais e células infectadas por vírus (FALCÃO; CALADO, 2001).

## 2.5 Interação de neutrófilos e macrófagos

Os neutrófilos atraem os monócitos circulantes por gerar sinais quimiotáticos para esse tipo celular através de ligantes de quimiocinas; influenciam na expressão de moléculas de adesão, aumentando a sua permeabilidade; além de influenciar na diferenciação dos macrófagos entre fenótipos de células pró inflamatórias ou anti-inflamatórias, dependendo da fase em que se encontra o processo inflamatório (SILVA, 2015).

## 2.6 Interação de neutrófilos e células dendríticas

Ainda segundo Silva (2015), os neutrófilos também enviam quimiocinas para atrair as células dendríticas (DC). A ativação de DC por interação pode ser por contato dependente e liberação de IL-12 ou independente de contato, e a maturação das DC dá-se via produção de TNF- $\alpha$  secretado pelos neutrófilos, que culmina na mais efetiva apresentação de antígenos aos linfócitos T.

# 3 Processos de defesa na imunidade inata

## 3.1 Fagocitose

A função mais importante da imunidade inata é diferenciar o que pertence ou não ao organismo. Esta habilidade de distinguir entre o próprio e não próprio é necessária para proteger o organismo contra invasores patogênicos e para eliminar células modificadas ou alteradas (ex. células malignas). Os patógenos têm a capacidade de se replicar intracelularmente (vírus e algumas bactérias e parasitas) ou extracelularmente (a maioria das bactérias, fungos e parasitas), sendo que alguns componentes do sistema evoluíram para proteger o organismo contra esses diferentes tipos de patógenos. É importante ressaltar que a infecção por um organismo não significa que haja uma doença, uma vez que o sistema imune na maioria dos casos será capaz de eliminar a infecção antes que a doença ocorra (MAYER, 2007).

Quando agentes infecciosos ultrapassam as barreiras epiteliais alcançando os tecidos subjacentes, entram em contato com populações de células da imunidade inata, como macrófagos e outras células residentes, sendo a fagocitose um processo realizado pela célula para englobar partículas sólidas e enviá-las ao seu interior para proteção do nosso organismo contra a invasão de agentes causadores de doenças, sendo assim, a fagocitose um dos principais mecanismos de suporte da imunidade inata e um processo onde células mortas e partículas estranhas são captadas e posteriormente ingeridas por células fagocíticas (PACHECO, 2012).

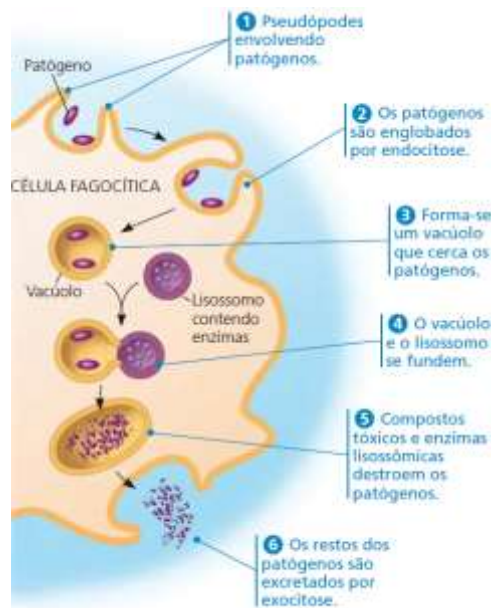
Dessa forma, a fagocitose é um processo que ocorre seguindo uma série de etapas. Esta é iniciada, por um processo não dependente de energia, quando se dá a ligação de uma determinada partícula à membrana da célula fagocítica. Após esta ligação pode-se dar ou não a transmissão de um sinal que leva (ou não) a posterior ingestão da partícula que se adere ao fagócito. Os antígenos microbianos são reconhecidos e quando se dá a ingestão resultante da interação entre receptores e a superfície da partícula ocorre a emissão de pseudópodes (expansões provenientes do citoplasma, constituídos por filamentos de actina e miosina) que envolvem a partícula, resultando na fusão que origina um vacúolo fagocítico, no interior da célula. O vacúolo fagocítico (fagossoma) passa por um processo de maturação até, que, num estágio final, fundindo com lisossomas, as enzimas hidrolíticas contribuem para a degradação microbiana (NEVES, 2015).

Vários microrganismos liberam substâncias que atraem células fagocitárias. Os fagócitos podem ser estimulados por vários fatores, que tornam uma partícula estranha um alvo fácil. Esses fatores, coletivamente denominados opsoninas (do grego “preparar comida para”), consistem em anticorpos e vários componentes do complemento presentes no soro (BENJAMINI et al., 2002), que serão estudados posteriormente.

Sabe-se ainda que a fagocitose de vários microrganismos é facilitada quando estes são opsonizadas e a opsonização adequada requer a ativação do sistema complemento, que pode se dar tanto pela via clássica, lecitina, como pela via alternativa, através da properdina. A recuperação depende da produção de anticorpos que agem como opsoninas, aumentando a fagocitose e

determinando a morte dos patógenos (BRICKS, 1994). A figura 2 replica a fagocitose.

Figura 2 - Etapas da fagocitose



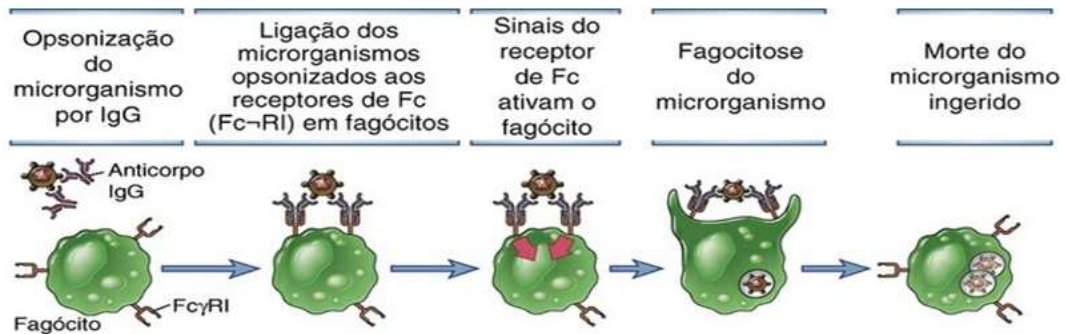
Fonte:

[https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fbrasilecola.uol.com.br%2Fo-que-e%2Fbiologia%2Fo-que-e-fagocitose.htm&psig=AOvVaw0TT2uXK2UUXP\\_zkFKhWsV&ust=1649856817696000&source=images&cd=vfe&ved=2ahUKEwjQ19Td0Y73AhV8ArkGHZOyB7sQr4kDegUIARDdAQ](https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fbrasilecola.uol.com.br%2Fo-que-e%2Fbiologia%2Fo-que-e-fagocitose.htm&psig=AOvVaw0TT2uXK2UUXP_zkFKhWsV&ust=1649856817696000&source=images&cd=vfe&ved=2ahUKEwjQ19Td0Y73AhV8ArkGHZOyB7sQr4kDegUIARDdAQ)

### 3.2 Opsonização

Segundo COOPER (1991), a opsonização é o processo pelo qual uma opsonina se liga a um antígeno e facilita o seu processo fagocítico. A opsonina pode ser qualquer molécula, dentre elas iC3b, C3b e C4B e pode revestir microrganismos patogênicos ou células próprias mortas para aumentar a capacidade de englobamento por parte dos fagócitos, como os neutrófilos e macrófagos, e gerar uma resposta imune ou realizar a limpeza do organismo (CALICH, 2001), conforme exemplificado na figura 3.

Figura 3- Opsonização



Fonte: <https://microimunologia.blogspot.com/2018/08/3imunologia-sistema-complemento.html>

### 3.3 Apoptose

A apoptose é um processo natural, que pode tomar a designação de morte celular programada e que se desenrola durante o desenvolvimento, promovendo a remodelação do tecido e o desenvolvimento da homeostase. De fato, a apoptose é essencial para a regulação do número de células no hospedeiro, de modo a haver um equilíbrio entre o número de células eliminadas e as que sofrem divisão celular. É também importante para a função do sistema imunitário e, particularmente no desenvolvimento embrionário (ELMORE, 2007).

A apoptose é um processo ativo cuja marca registrada é a autodigestão controlada dos constituintes celulares, devida à ativação de proteases endógenas e pode ser comparada metaforicamente a um "suicídio celular". A ativação dessas proteases compromete a integridade do citoesqueleto, provocando verdadeiro colapso da estrutura celular. Em resposta à contração do volume citoplasmático, a membrana celular forma bolhas e se altera o posicionamento de seus lipídios constituintes. Durante a apoptose ocorrem alterações características no núcleo celular graças à ativação de endonucleases que degradam o DNA. Como resultado, o núcleo torna-se picnótico e a cromatina se condensa nas porções adjacentes à membrana nuclear. Finalmente, o núcleo entra em colapso e se fragmenta. Simultaneamente, as bolhas que se formam no citoplasma separam a célula em fragmentos circundados por membrana, contendo partes do núcleo e organelas intactas (corpos apoptóticos). Os restos celulares são fagocitados pelos macrófagos teciduais ou células adjacentes. A apoptose pode ser deflagrada por

estímulos externos através de receptores específicos na superfície celular chamados receptores da morte ou por estímulos internos de estresse intracelular, tais como lesão do DNA ou perturbações no ciclo celular ou nas vias metabólicas (PAROLIN, 2001).

#### 4 Proteínas da imunidade inata

##### 4.1 Citocinas

Citocinas são glicoproteínas produzidas por diversas células da imunidade inata ou adquirida envolvidas ou não na resposta imune, e que possuem uma infinidade de papéis na inflamação. Elas agem em resposta a microrganismos e outros antígenos, estimulando o crescimento e diferenciação de linfócitos, ativação de diferentes células efectoras para eliminação de antígenos, e estimulando a produção de células hematopoiéticas. Macrófagos e linfócitos eram considerados as principais fontes de citocinas; entretanto, foi demonstrado que outras células do sistema imune bem como células nucleadas podem secretar citocinas sob certas circunstâncias (BACHIEGA, 2011).

São inúmeras as citocinas e elas estão envolvidas em todas as etapas da resposta imunológica através da sua participação na quimiotaxia e proliferação de células imunocompetentes, da estimulação da síntese de anticorpos específicos e da regulação de outras citocinas sendo importantes na fisiologia da resposta inflamatória (GELLER, 1997).

As citocinas têm função autócrina agindo na própria célula produtora, parácrina atuando em células próximas e endócrinas quando sua ação é à distância. Atuam em concentrações baixíssimas e sua síntese habitualmente ocorre após estimulação antigênica (VARELLA, 2001).

Ainda segundo Varella (2011), dentre as citocinas, citam-se os Interferons (IFN). Os IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$  (tipo 1) que são produzidos por monócitos, macrófagos, células linfoblásticas, fibroblastos e células infectadas por vírus. Existem 23 membros funcionais identificados como IFN tipo 1, além de análogos sintéticos, principalmente de IFN- $\beta$ . O IFN- $\beta$  apesar de agir nos mesmos receptores que IFN- $\alpha$ , tem atividade biológica mais diferenciada. As principais

atividades biológicas dos interferons tipo 1 são a limitação da propagação de infecções virais e das parasitoses.

Uma outra citocina importante faz parte do grupo das Interleucinas, sendo inúmeras e aqui citadas apenas algumas. A interleucina-1 (IL-1) é um importante agente do grupo dos mediadores polipeptídios atualmente denominado como citocinas, sendo o principal agente mediador na resposta imune contra invasão bacteriana, inflamação, infecções e lesões teciduais, onde atua de forma pleiotrópica com efeitos fisiológicos em vários tipos celulares (queratinócitos, sinóvia, fibroblastos, macrófagos, mastócitos e células da glia), regulando o apetite, temperatura corpórea, sono, dor neuropática, esclerose múltipla, doença de Alzheimer, doenças vasculares e principalmente na fisiopatologia da artrite reumatóide (GONZAGA, 2013).

A IL-1 e IL-18 partilham entre si uma mesma via de transdução do sinal, embora apresentem ações biológicas distintas. A IL-1 atua principalmente no sistema imune inato, enquanto a IL-18 assume funções em ambos os sistemas, inato e adquirido. A IL-18 é a citocina responsável pela produção do INF- $\gamma$ , sendo o macrófago e células dendríticas as principais fontes de sua forma ativa, embora esteja expresso em células epiteliais em todo o organismo (DINARELLO, 2006).

A Interleucina 2 é produzida principalmente por células T ativadas, principalmente CD4+, sendo sintetizada em menor quantidade por células B e monócitos. O principal estímulo para sua produção são as bactérias e seus produtos; alguns parasitas também podem induzir sua síntese, além de outras citocinas como IFN- $\alpha$  e IL-1. São necessários sinais, principalmente presença de IFN- $\alpha$  e IL-1 para que haja máxima produção de IL-2 (VARELLA, 2011).

Ainda segundo o mesmo autor, Varella (2011), a IL-3 é uma citocina que liga o sistema imune ao sistema hematopoiético, favorecendo a proliferação e o desenvolvimento de várias linhagens celulares como os granulócitos, macrófagos, eritrócitos e megacariócitos. Sua presença não é obrigatória para que haja o desenvolvimento da hematopoiese normal. Já a Interleucina 7 estimula a proliferação das células precursoras de linfócitos B, sem afetar sua diferenciação, sendo também um dos marcadores mais precoces da rejeição de enxertos e estimula ainda a maturação de megacariócitos. Quanto à Interleucina 9, esta tem seu efeito principal sobre as células do sistema imune fazendo a



proliferação principalmente de células CD4+, mastócitos/macrófagos, sendo este efeito acentuado na medula óssea em presença de IL-3.

Quanto à interleucina-6 (IL-6), esta é uma citocina inflamatória potente, com atividade redundante e pleiotrópica que medeia uma série de funções fisiológicas, incluindo a diferenciação de linfócitos, proliferação e sobrevivência celular, além de potencializar sinais apoptóticos. Adicionalmente, exerce efeitos na formação óssea, metabolismo geral e funções endócrinas, tendo a habilidade de afetar diversos tecidos e órgãos (KLAFKE, 2015).

A Interleucina 8 (IL-8) foi uma das primeiras quimiocinas descobertas e foi inicialmente identificada como um fator quimiotático secretado por monócitos ativados e macrófagos que promovem a migração coordenada e direcional de células do sistema imunitário como neutrófilos, basófilos e linfócitos T. Posteriormente, foi atribuída como um importante fator para doenças inflamatórias e autoimunes devido às suas propriedades pró-inflamatórias (KLAFKE, 2015).

A IL-10 é uma citocina pluripotente, secretada por diversas populações celulares, dentre elas, os macrófagos. Essa citocina pode inibir respostas imunes protetoras a infecções, sendo que a superexpressão de IL-10 tem sido relacionada com predisposição a complicações infecciosas após traumas, queimaduras e imunossupressão pós-cirúrgica (BACHIEGA, 2011).

Já quanto ao Fator de Necrose Tumoral (TNF), este é uma citocina que é sintetizada principalmente por macrófagos, sendo que monócitos, neutrófilos, células T e NK, após estimulação por LPS, também o sintetizam, sendo a principal atividade biológica do TNF uma acentuada citólise e cito estase em diferentes linhagens neoplásicas, sendo ação antitumoral importantíssima. É o principal mediador na caquexia das neoplasias malignas (VARELLA, 2011).

Segundo Varella (2011), pode-se classificar as citocinas em alguns grupos; as citocinas que podem ser consideradas como “inflamatórias”, pois aumentam as diferentes etapas da resposta imunológica: IL-1 IL-2, IL-6, IL-9, IL-12, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-20 TNF e IFN $\alpha$ ; as outras citocinas que atuam preferencialmente na maturação de células, sendo exemplos principais a IL-3, IL-7, IL-9, IL-11, e os fatores estimuladores de crescimento de colônias. IL-4, IL-5, IL-6 que atuam na defesa contra parasitas, tendo também importância nos processos alérgicos. A IL-8 agrupa os fatores quimiotáticos. Citam-se

citocinas que atuam como imunomoduladoras, como IL-2, TNF-g, IL-10, IL-13, IL-19 sendo as IL-10, IL-13 e IL-19 imunossupressoras. Sabe-se que distúrbios no equilíbrio da produção e liberação das citocinas têm papel significativo no desencadeamento e agravamento de diversas patologias e a elucidação deste papel será importante para compreender a patogenia e para influir no seu controle. Segue abaixo a tabela 1 que expressa as principais funções das interleucinas.

Tabela 1. Citocinas e principais funções

IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ : coestimula a ativação de células T; estimula a proliferação e a maturação de células B; citotoxicidade de NK
IL-2: induz a proliferação de células T e B ativadas; estimula a citotoxicidade de NK e a destruição de células tumorais e bactérias por monócitos
IL-3: Induz crescimento e diferenciação de precursores hematopoéticos; proliferação de Mastócito
IL-4: induz células Th2; estimula a proliferação de células T e B ativadas; aumenta a fagocitose de macrófagos.
IL-5: induz a proliferação de eosinófilos e de células B ativadas; induz a permuta de classe para IgA.
IL-6: induz diferenciação de células-tronco mieloides e de linfócitos B em plasmócitos; estimula a proliferação de células T.
IL-7: induz a diferenciação de células-tronco linfóides em células T e B progenitoras; ativa células T maduras.
IL-8: medeia a quimiotaxia e a ativação de neutrófilos.
IL-9: induz a proliferação de timócitos.
IL-10: inibe a secreção de IL-2 por Th1, inibe a diferenciação de Th1; inibe a proliferação de T; estimula a diferenciação de B.
IL-11: promove a diferenciação de pró-B e megacariócitos.
IL-12: Citocina essencial para diferenciação de Th1; induz a proliferação e a produção de IFN $\gamma$ por Th1, CD8+, estimula a citotoxicidade por NK e T CD8+.
IL-13: inibe a ativação e a secreção de citocinas por macrófagos; coativa a proliferação de B; induz permuta de classe para IgG1 e IgE.

IL-15: induz a proliferação de T, NK e B ativada e a produção de citocinas e citotoxicidade em NK e na célula T CD8+; quimiotática para células T.

Fonte: Adaptado de DELVES et al. (2013).

## 4.2 Sistema Complemento

O Sistema Complemento (SC) é constituído por uma família de mais de 20 glicoproteínas plasmáticas, sintetizadas principalmente no fígado, mas também por macrófagos e fibroblastos. Cada componente ativado no SC adquire atividade proteolítica, ativando os elementos seguintes em cascata. Ao longo do processo, ocorre a produção de diversos mediadores que alteram a permeabilidade vascular e contribuem para o desenvolvimento da resposta inflamatória. Finalmente, ocorre a formação do complexo de ataque à membrana (MAC), que promove a lise osmótica da célula-alvo, favorecendo a eliminação do agente infeccioso (CRUVINEL et al., 2010).

Assim, o sistema complemento tem como função a eliminação de um agente estranho pela ativação de mecanismos inespecíficos, que se constitui de fagocitose (quando algumas proteínas ativadas do complemento unem-se a bactérias, opsonizando-as para ingestão pelos fagócitos portadores de receptores do complemento); reação inflamatória (quando os pequenos fragmentos de proteínas promovem eventos vasculares e recrutam fagócitos ao local da atividade inflamatória) e lise (quando uma vez desencadeada a cascata, os componentes terminais do complemento lesam certas bactérias, vírus e células com a formação de poros na membrana celular). Além dessas três funções, o sistema complemento também é responsável pela depuração imune, que consiste na remoção de complexos imunes da circulação no baço e no fígado (TEVA et al., 2010).

Para que esse sistema expresse sua atividade é necessária sua ativação prévia. As atividades mais importantes de defesa do hospedeiro são efetuadas por C3 e C5 (proteínas), estruturalmente semelhantes (CLIMENI et al., 2009).

No processo de ativação, que envolve uma série de etapas proteolíticas, uma proteína precursora inativa é clivada para fornecer um grande fragmento ativo; esta se une à superfície celular e contribui para a próxima

clivagem, e um pequeno fragmento peptídico que é liberado serve como mediador de resposta inflamatória. São citadas três vias cuja ativação contribui para a integração dos mecanismos efetores da imunidade inata e adaptativa e cada uma delas gera uma convertase de C3 por um caminho diferente, determinando que as principais moléculas efetoras e os eventos tardios sejam os mesmos para as três vias (TEVA et al., 2010).

Na primeira via, a Via Clássica, a montagem e a organização das convertases são habitualmente iniciadas por anticorpos da classe IgG ou IgM formando complexos com o antígeno. Várias outras substâncias, tais como os complexos da proteína C-reativa (PCR), determinados vírus e bactérias gram-negativas, também podem ativar esta via. Os ativadores são reconhecidos por C1q, uma das três proteínas do complexo C1. Esta ligação ativa C1r que ativa a pró-enzima C1s. Então, C1s ativado cliva C4, resultando na fixação covalente do seu principal fragmento, C4b, à superfície do ativador. O componente C2 liga-se a C4b e é clivado por C1 em dois fragmentos, dos quais C2b permanece ligado a C4b, completando a montagem do complexo C4b2b, que é a C3 convertase da via clássica. Esta cliva C3 resultando na ligação de muitos C3b à superfície do ativador e na ligação posterior de C3b à subunidade C4b, formando a C5 convertase da via clássica (CLIMENI et al., 2009).

Na Via Alternativa, Pillemer demonstrou, em 1954 que o complemento podia ser ativado por outros agentes, além do complexo antígeno-anticorpo e, atualmente sabe-se que uma proteína sérica, denominada properdina, tem como principal função estabilizar a convertase de C3 e C5. A ativação da via alternativa depende dos seguintes fatores: fator D, fator B, properdina e C3 (ITURRY-YAMAMOTO, 2001).

Essa via alternativa se inicia com a quebra espontânea do componente C3 nos fragmentos C3a e C3b. A clivagem expõe uma ligação tioéster no fragmento C3b, que permite sua ligação covalente à superfície dos microrganismos invasores. Não havendo ligação do componente C3b, a ligação tioéster é rapidamente hidrolisada e o fragmento, inativado. A ligação de C3b permite a ligação ao Fator B, que, em seguida, é clivado nos fragmentos Ba e Bb pelo Fator D. O complexo C3bBb (C3 convertase da via alternativa) cliva mais moléculas C3 e permanece ligado na superfície. Esse complexo é estabilizado pela properdina (fator P), amplificando a quebra de C3. C3bBb cliva o

componente C3, gerando C3bBbC3b, uma protease capaz de clivar C5, última etapa da via alternativa (CRUVINEL et al., 2010).

Por fim, mas não menos importante, cita-se a Via Lecitina que é semelhante à via clássica. As lectinas são proteínas, ou glicoproteínas, que se ligam a carboidratos e podem ativar a via clássica do complemento na ausência do complexo antígeno-anticorpo. A principal lectina é a proteína ligadora de manose (MBL), que faz o papel de C1q ao se ligar a resíduos de carboidratos da superfície de uma bactéria ativadora ou outras substâncias. A MBL está associada com duas pró-enzimas MASP-1 e MASP-2 (Serina Protease Associada à MBL). Quando a MBL se liga aos grupamentos manose terminais nos carboidratos bacterianos, MASP-1 e MASP-2 são ativadas e continuam a ativar a via clássica (TEVA et al., 2010).

Na via terminal comum, as C3 geradas pelas três vias do complemento iniciam a ativação dos componentes da via terminal do SC, que se clivam de C5 produzindo fragmentos que apresentam propriedades altamente quimiotáticas para neutrófilos e outras células inflamatórias e a C5b forma o núcleo para a formação do complexo de ataque a membrana, consistindo em componentes do complemento que podem levar a formação do complexo terminal do componente (CALICH, 2001).

Abaixo, segue a figura 4 que demonstra esquematicamente e resumidamente as três vias e a via terminal comum.

Figura 4- Vias clássica, alternativa e lecitina do sistema complemento

Via Clássica

Via Alternativa

Via Lecitina

Complexos Imunes	Superfície de patógenos	Carboidratos
C1q	C3B	MBL
C1r	Fator B	MASP1
C1s	Fator D	MASP2
C4	Properdina	C4
C2		C2
	C5	
	C5b	
Sequência	C6	
Comum	C7	
	C8	
	C9	

Fonte: Modificado de Teva et al.(2010).

A multiplicidade e a potência das atividades biológicas geradas quando o complemento é ativado, e, em particular, a capacidade do complemento em mediar as reações inflamatórias agudas e de produzir lesões letais nas membranas celulares constituem uma ameaça não apenas para os patógenos invasores, mas também às células e aos tecidos do hospedeiro. Esse potencial de autolesão da ativação do complemento é normalmente mantido sob controle efetivo por diversos inibidores e inativadores que atuam em pontos de amplificação enzimática, bem como em nível das moléculas efetoras. Em seu conjunto, as proteínas de controle do complemento realizam duas funções importantes: asseguram que a ativação do complemento seja proporcional à concentração e à duração da presença dos ativadores do complemento e protegem as células do hospedeiro contra o potencial dos produtos de ativação do complemento (HESS, 1998).

## 5 Interação entre imunidade inata e adaptativa

O processo de reação do sistema imunológico compreende dois tipos de resposta que se relacionam entre si. Uma delas é de largo espectro, designada de resposta imunológica inata ou natural; é mais imediata e com um espectro de ação alargado, atuando na presença de estruturas moleculares conservadas presentes em agentes patogênicos. A segunda é uma resposta imunológica mais específica designada de resposta imunológica adaptativa ou adquirida, levando mais tempo a desenvolver-se e é resultado da ativação de uma série de células (nomeadamente linfócitos) e moléculas solúveis, que interagem e funcionam de uma forma sinérgica e específica para eliminar ou apenas neutralizar um estímulo agressor. Os patógenos induzem o desenvolvimento da imunidade inata e adaptativa, estando a primeira relacionada com o desenvolvimento da segunda (NEVES, 2015).

#### Referências bibliográficas

- 1- ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. 536 p.
- 2- AGERO, Ubirajara. **Microscopia de desfocalização aplicada ao estudo de fagocitose por macrófagos**. 2003. Tese de Doutorado. Tese de Doutorado, Departamento de Física, ICEX, UFMG.
- 3- BACHIEGA, Tatiana Fernanda. **Produção de citocinas pró e anti-inflamatórias por macrófagos estimulados in vitro com própolis, alecrim-do-campo, capim-limão e cravo-da-índia**. 2011.
- 4- BÁRTHOLO, Rogério de Matos; BÁRTHOLO, Thiago Prudente. **Imunidade inata e a importância dos receptores Toll-similar**. Revista Pulmão, RJ. 2009 Suplemento 2:52-58.
- 5- BENJAMINI, Eli; COICO, Richard; SUNSHINE, Geoffrey. **Imunologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 2002. 288 p.
- 6- BRICKS, Lucia F. **Vacina antipneumocócica: eficácia em diferentes grupos de risco e recentes avanços no desenvolvimento de uma vacina mais imunogênica: atualização**. J. Pediatr, 1994, 70: 75-81.
- 7- CALICH, Vera Lucia Garcia; CALICH, Vera Lúcia Garcia; VAZ, Celidéia A. Coppi. **Imunologia**. [S.l: s.n.], 2001.
- 8- CANHAS, Isabela. Mestrado em **Genética Sistema imunológico**. (UFMG, 2011).Disponível em:<<https://www.infoescola.com/biologia/sistema-imunologico/>>
- 9- CARVALHO, Lucas P. **Imunidade Inata**. Disponível em: <https://pt.slideshare.net/labimuno/resposta-inata>., Acesso em : 23/04/19.
- 10-CLIMENI, Bruno Santi Orsi, et al. **Sistema Complemento- Revisão de literatura**. Revista Científica eletrônica de Medicina Veterinária. ISSN: 1679-7353. Ano VII – Número 12 – Janeiro de 2009.

- 11-COOPER, David A. **Basic Immunology and its Medical Application.** Pathology. 13 (3). 649 páginas. ISSN 0031-3025. doi:10.1016/s0031-3025(16)37549-3.1991.
- 12-CRUVINEL, Wilson de Melo et al. **Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória.** Rev. Bras. Reumatol., São Paulo, v. 50, n. 4, p. 434-447, Aug. 2010. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0482-50042010000400008&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000400008&lng=en&nrm=iso)>. access on 26 Mar. 2021. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000400008>
- 13-DEBORA SILVA, **Fagocitose**, 2014. Disponível em: <https://www.estudopratico.com.br/fagocitose/> Acesso em: 16/04/19.
- 14-DELVES, P.J. **Imunologia.** PhD, Professor of Immunology, Division of Infection & Immunity, Faculty of Medical Sciences, University College London, London, UK, 2016
- 15-DELVES, P.J. et al. Roitt, **Fundamentos de imunologia.** 12 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2013
- 16-DE SOUSA-FILHO, Reginaldo Pereira, et al. **A relação entre microbiota intestinal e células do sistema imune no desenvolvimento da Doença Inflamatória Intestinal em gatos: uma revisão.** Pubvet, 2020, 14: 135.
- 17-DINARELLO, C. A. **Interleukin 1 And Interleukin 18 As Mediators Of Inflammation And The Aging Process.** Massachusetts, USA. The American Journal of Clinical Nutrition. 2006
- 18-ELMORE, S. Apoptosis: **A review of programmed cell death.** Toxicol. Pathol., 35, pp. 395-516, 2007.
- 19-FALCÃO, R. P.; CALADO, R. T. **Heterogeneidade das Células do Sangue. Órgãos hematopoéticos e linfopoéticos.** Hematologia: Fundamentos e práticas, São Paulo: Atheneu, p. 3-13, 2001.
- 20-GELLER, Priscila; GELLER, Mário. **Citocinas e imunorregulação.** A. Acad. Nac. Med, 1997, 97-102.
- 21-GONZAGA, Daniel Vinícius Barbosa. **Interleucina-1: Revisão de literatura das funções biológicas dos membros da família IL-1.** Acervo da Iniciação Científica, 2013, 1.
- 22-HESS, C.; STEIGER, J.U.; SCHIFFERLI, J.A. **Complemento e seu papel na resposta imune.** Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 1998, 128.11: 393-399.
- 23-ITURRY-YAMAMOTO, G.R.; PORTINHO, C.P. **Sistema complemento: ativação, regulação e deficiências congênitas e adquiridas.** Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 47, n. 1, p. 41-51, Mar. 2001. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302001000100029&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302001000100029&lng=en&nrm=iso)>. access on 22 Apr. 2021. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302001000100029>.
- 24-JANEWAY J.R. et al. **Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença.** In: Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença. 2007. p. 824-824.
- 25-KLAFKE, Karina. Determinação do papel das citocinas inflamatórias IL-6 e IL-8 na proliferação, resistência quimioterápica e invasão celular em glioblastoma humano. 2015.



- 26-LEE, S. H., Kwon, E. J., & Cho, M.L. (2018). **Immunological pathogenesis of inflammatory bowel disease**. *Intestinal Research*, 16(1), 26–42. DOI: <https://dx.doi.org/10.5217%2>
- 27-MALE, D.; BROSTOFF, J.; ROTH, D. B.; ROITT, I. *Immunology*. 7. ed. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier, 2006. p. 8.
- 28-OLIVEIRA, Lílian M.G. Bahia. **Imunologia**. v. 1 / Lílian M. G. Bahia Oliveira; Milton M. Kanashiro. Rio de Janeiro: Fundação CECIERJ, 2010.
- 29-PACHECO, Francisco C.; CARDOSO, Elsa M. **Imunidade Inata e inflamação**. 2012.
- 30-PAROLIN, Mônica Beatriz; REASON, Iara J. Messias. **Apoptose como mecanismo de lesão nas doenças hepatobiliares**. *Arq. Gastroenterol.*, São Paulo, v. 38, n. 2, pág. 138-144, abril de 2001. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0004-28032001000200011&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032001000200011&lng=en&nrm=iso)>. acesso em 19 de abril de 2021. <https://doi.org/10.1590/S0004-28032001000200011> .
- 31-MACHADO, Paulo RL et al. Mecanismos de resposta imune às infecções. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 79, p. 647-662, 2004.
- 32-MARQUESI, Kaís Fernanda; REIGOTA, Kelei Cristina da Fonseca Ribeiro; DE OLIVEIRA BUENO, Amanda Priscila. **Resposta imune e quimiocinas: uma revisão**. *Revista Científica*, 2018, 1.1.
- 33-MAYER, J E. Professor. University of South Carolina School of Medicine. **Imunologia, Capítulo 1; Imunidade**, 2007. Disponível em: <https://www.microbiologybook.org/Portuguese/immuno-port-chapter1.htm> acesso em: 20/05/19.
- 34-MIZOBE-ONO, Lia; ARAÚJO, João Luiz Pereira de; SANTOS, MC dos. **Componentes das imunidades inata e adaptativa presentes na saliva humana**. *Revista de Odontologia da UNESP*, 2013, 35.4: 253-261.
- 35-NEVES, Emília Maria dos Santos Ferreira Trindade. **Macrófago: biologia, diversidade e função**. 2015. PhD Thesis. [sn].
- 36-SANTOS, Vanessa Sardinha dos. **Fagocitose**; Brasil Escola. Disponível em: <https://brasilescola.uol.com.br/biologia/fagocitose.htm>. Acesso em 19 de junho de 2019.
- 37-SILVA, Ítala Cristine. **Neutrófilos: aspectos clássicos, plasticidade e novas funções imuno regulatórias**. *Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais-Animais e Humanos Interdisciplinary Journal of Experimental Studies*, 2015, 7.1.
- 38-TEVA, Antônio; FERNANDEZ, José Carlos Couto; SILVA, Valmir Laurentino. *Imunologia*. In: MOLINARO, Etelcia; CAPUTO, Luzia; AMENDOEIRA, Regina (Org.). **Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde**. 1. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2010, v. 4, p. 19-124.

## **CAPÍTULO 5**

### **Reação Inflamatória**

**Carla Pereira Fiuza Rodrigues**

#### Introdução

Inflamação é uma resposta de defesa que ocorre após dano celular causado por micróbios, agentes físicos (radiação, trauma, queimaduras), químicos (toxinas, substâncias cáusticas), necrose tecidual e/ou reações imunológicas. A principal maneira pela qual o sistema imune lida com as infecções e lesões teciduais é estimulando a inflamação aguda, que é o acúmulo de leucócitos, proteínas plasmáticas e fluido derivado do sangue em tecido extravascular, local de infecção ou lesão (ABBAS, 2015).

O presente capítulo tem como objetivo a discussão a respeito dos mecanismos que induzem à resposta inflamatória bem como os seus efeitos no organismo humano, à luz de pesquisas pertinentes e detalhadas sobre o assunto. Neste sentido, tratou-se dos componentes do sistema imunitário e das suas principais funções no organismo, com o objetivo de elucidar a importância da reação inflamatória no ser humano, descrevendo as fases da mesma e os tipos de inflamação.

#### 1 Reação inflamatória

A inflamação tem sido intensamente investigada desde o início da era cristã, quando Celsus (30 a.C.) definiu os quatro sinais principais ou cardeais da inflamação (rubor, tumor, calor e dor). A estes sinais, Galeno, médico da Antiguidade, segundo alguns autores, ou Virchow, segundo outros, no século XIX, acrescentou um quinto sinal, a perda de função da parte afetada. Na segunda metade do século XIX, com os patologistas alemães Virchow, Conheim, Arnold, Ziegler e com o naturalista russo Metchnikoff, o processo inflamatório experimentou novos e importantes avanços tais como a fagocitose, o papel primordial das alterações vasculares e diapedese de células do sangue por junções interendoteliais (BECHARA; SZABÓ, 2006).

A inflamação é definida como a resposta homeostática de tecidos vascularizados no sentido de remoção de agentes lesivos e restauro de suas funções normais (OLIVEIRA JUNIOR, 2016). A finalidade desse processo é remover o estímulo indutor da resposta e iniciar a recuperação tecidual local. Em geral, o sucesso na remoção do estímulo desencadeador leva ao término da resposta aguda e reparo tecidual completo (CRUVINEL et al., 2010).

Após a passagem pelas barreiras físico, químicas e biológicas do organismo humano, como discutido no capítulo referente à imunidade inata, há uma segunda fase induzida da resposta imune inata, referente à disseminação de patógenos. Essa fase controlada com frequência pela resposta inflamatória, recruta mais moléculas e células efetoras do sistema imune inato, provenientes do sangue para os tecidos, ao mesmo tempo em que induz a cascata de coagulação nos pequenos vasos sanguíneos para impedir que haja a disseminação do patógeno pelo sangue. A resposta imune inata induzida atua por vários dias. Durante esse tempo, a resposta imune adaptativa inicia sua ação em resposta à apresentação de antígenos do patógeno nos tecidos linfóides locais pelas células dendríticas (JANEWAY, 2007), fato esse que será estudado em capítulos posteriores.

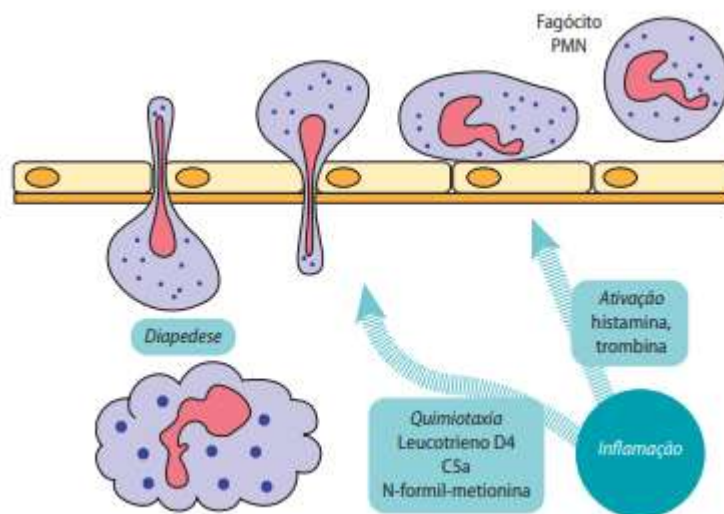
A resposta inflamatória inclui a participação de diferentes tipos celulares, tais como neutrófilos, macrófagos, mastócitos, linfócitos, plaquetas, células dendríticas, células endoteliais e fibroblastos, entre outras. Durante a infecção, a quimiotaxia é um importante evento para o recrutamento de células para o sítio de inflamação. As primeiras células a chegarem ao parênquima lesado são os neutrófilos e, subsequentemente, os macrófagos teciduais (LIMA et al., 2007).

Os neutrófilos são células fagocitárias capazes de emitir pseudópodes que envolvem partículas estranhas, a serem digeridas por enzimas presentes nos vacúolos celulares. Após a entrada da partícula forma-se o fagossomo onde os microrganismos serão mortos pela liberação de enzimas hidrolíticas e de espécies reativas de oxigênio (KITAMURA et al., 1987).

Estudos desenvolvidos durante a década de 1980, já demonstravam a importância dos neutrófilos na defesa orgânica, principalmente contra microrganismos. Portanto, a migração destas células para os tecidos agredidos é de crucial importância para a sobrevivência do indivíduo. Crianças com

anormalidades na migração de neutrófilos apresentaram infecções repetitivas e animais “depletados” experimentalmente de neutrófilos circulantes mostraram-se incapazes de combater bactérias gram-negativas presentes em seus pulmões (MALAFAIA; REZENDE, 2009). A figura 1 exemplifica a ativação, quimiotaxia e diapedese dos neutrófilos para o sítio inflamatório.

Figura 1 - Ativação, quimiotaxia e diapedese de neutrófilos para o sítio inflamatório.



Fonte: MAYER (2010).

Em relação aos macrófagos, outra importante célula na reação inflamatória, estas são células de grandes dimensões do tecido conjuntivo, ricos em lisossomos, que fagocitam elementos estranhos ao corpo. Os macrófagos derivam dos monócitos do sangue e de células conjuntivas ou endoteliais e atuam na defesa do organismo contra infecções (VERRASTO, 2005). Como células fagocíticas que são, apresentam no seu citoplasma uma quantidade apropriada de lisossomas, facilmente identificáveis, onde se acumulam numerosas enzimas hidrolíticas como sejam as lipases, as nucleases e as glicosilases, com atividade ótima em pH ácido, permitindo a digestão de partículas (NEVES, 2015).

Existem ainda diversos mediadores ativos que são produzidos em resposta a vários estímulos. Estes estímulos incluem produtos microbianos, substâncias liberadas de células necróticas e as proteínas do complemento,

cininas e sistemas de coagulação que são ativados por micróbios e tecidos danificados (KUMAR, 2010).

## 2 Fases da reação inflamatória

A reação inflamatória aguda caracteriza-se por uma série de eventos inter-relacionados, entre os quais aumento no fluxo sanguíneo e permeabilidade vascular na região afetada, exsudação de fluido (edema), dor localizada, migração e acúmulo de leucócitos inflamatórios dos vasos sanguíneos para dentro do tecido, formação de tecido de granulação e reparo tecidual (LIMA et al., 2007).

### 2.1 Aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular

As alterações que ocorrem nos vasos sanguíneos da microcirculação nas primeiras horas após uma injúria subletal envolvem, em graus variados, três tipos de processos, a saber: modificação no calibre dos vasos e no fluxo sanguíneo; aumento da permeabilidade vascular e exsudação de plasma e de células para o meio extravascular (BECHARA; SZABÓ, 2006).

A resposta inflamatória aguda evolui a partir de uma fase vascular iniciada pelas células residentes no tecido imediatamente após o dano. Em condições basais, apenas uma fração dos capilares que compõem a rede tecidual está pérvia, mas, após uma agressão, ocorre vasodilatação local e aumento da permeabilidade capilar mediados por aminas vasoativas, histamina e serotonina, liberadas por mastócitos e monócitos minutos após a agressão. Inicialmente, saem do leito capilar eletrólitos e pequenas moléculas, constituindo o transudato; posteriormente saem também moléculas maiores como albumina e fibrinogênio, constituindo o exsudato. A saída de proteínas para o espaço extravascular é acompanhada de saída de água, e marginalização dos leucócitos, que passam a circular junto ao endotélio. O endotélio local torna-se ativado, expressando moléculas de superfície que favorecem a aderência dos leucócitos e a eventual migração destes para os tecidos. Saem também para o espaço extravascular e são ativados alguns componentes do sistema complemento, do sistema gerador de cininas e do sistema da coagulação.

Macrófagos residentes no tecido lesado liberam citocinas inflamatórias, como IL-1, TNF- $\alpha$  e quimiocinas (CRUVINEL et al., 2010).

## 2.2 Migração e acúmulo de leucócitos

Os primeiros leucócitos atraídos para o local da infecção são os neutrófilos. Estes são seguidos por monócitos, que se diferenciam em macrófagos no tecido. Os monócitos também são capazes de originar células dendríticas nos tecidos, dependendo dos sinais precisos que recebem de seu ambiente: por exemplo, o fator estimulante de colônias granulocíticas e macrofágicas (GM-CSF, do inglês granulocyte-macrophagecolony-stimulatingfactor), junto com a interleucina (IL)-4, induzirá os monócitos a se diferenciarem em células dendríticas, enquanto o fator estimulante de colônias macrofágicas (M-CSF, do inglês macrophagecolony-stimulatingfactor) induz a diferenciação em macrófagos. Nos estágios tardios da inflamação, outros leucócitos, como eosinófilos e linfócitos também entram no local infectado (JANEWAY, 2007).

O influxo de células inflamatórias é o evento central da inflamação contribuindo não só para eliminação do agente, mas também para a resolução do processo inflamatório (cicatrização e regeneração). O fenômeno de migração transendotelial de leucócitos ocorre nas vênulas pós capilares próximas ao foco inflamatório. Os neutrófilos são os primeiros a migrar e, para alcançar o espaço extravascular, passam através das junções entre as células endoteliais. Esse processo, chamado diapedese, não causa injúria à célula endotelial. A saída de leucócitos dos vasos e seu acúmulo no sítio inflamatório implica em interações complexas de células endoteliais com os leucócitos circulantes, as quais envolvem moléculas de adesão, citocinas e outras moléculas ativadoras (CALICH, 2001).

Nota-se que quando há vasodilatação, a velocidade do fluxo sanguíneo diminui e as células circulantes colidem mais frequentemente com as células endoteliais ativadas que expressam moléculas de superfície capazes de se ligar aos leucócitos (CRUVINEL et al., 2010).

Neutrófilos e macrófagos que são recrutados para os locais de infecção ingerem microrganismos nas vesículas por um processo de fagocitose,

destruindo-os. A fagocitose é um processo ativo, dependente de energia de englobamento de grandes partículas (> 0,5 µm em diâmetro) pelas vesículas. As vesículas fagocíticas se fundem com lisossomas, onde as partículas ingeridas são destruídas. Desse modo, os mecanismos de morte, que poderiam potencialmente danificar o fagócito, são isolados do resto da célula (ABBAS, 2015).

### 2.3 Formação de tecido de granulação e reparo tecidual

O reparo completo de tecidos resulta de alternâncias sucessivas de reações anabólicas e catabólicas que têm os leucócitos como um de seus mais importantes protagonistas. Essas células, além de suas conhecidas atividades imunes, estão intimamente envolvidas com as reações catabólicas de degradação de tecidos pela produção de proteases e espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e também com as reações anabólicas de formação de tecidos pela produção de fatores de crescimento, responsáveis pela recomposição da celularidade regional ou restabelecimento da sua homeostasia pela formação da cicatriz (BALBINO et al., 2007).

O influxo de neutrófilos é seguido da migração de monócitos que se transformam em macrófagos no tecido, aumentando o número dessas células no foco inflamatório. Os macrófagos ativados produzem citocinas, além de fatores de crescimento de proliferação celular. Esses fatores induzem a proliferação e migração de fibroblastos, a neoformação de capilares sanguíneos, a síntese de componentes da matriz extracelular como fibronectina, colágenos e proteoglicanos. Os macrófagos são, portanto, células essenciais para promover a limpeza dos tecidos afetados pela inflamação/infecção, fagocitando restos celulares e promovendo síntese de componentes da matriz extracelular e formação de novos vasos, necessários para o reparo dos tecidos lesados (CALICH, 2001).

O ser humano possui três interfaces de contato com o meio ambiente: as mucosas do trato gastrointestinal, do trato pulmonar e da pele. Esta, por sua vez, está sujeita a diferentes tipos de estímulos danosos, os quais desencadeiam diversas vias biológicas que tentam restaurar as funções perdidas. O conjunto dessas vias recebe o nome de processo de cicatrização (ISAAC et al., 2010).

O processo cicatricial é comum a todas as feridas, independentemente do agente que a causou, é sistêmico e dinâmico e está diretamente relacionado às condições gerais do organismo. A cicatrização de feridas consiste em perfeita e coordenada cascata de eventos celulares, moleculares e bioquímicos que interagem para que ocorra a reconstituição tecidual. Esse processo consiste em três fases divididas, didaticamente em fase inflamatória, fase de proliferação ou de granulação e fase de remodelamento ou de maturação (CAMPOS, 2007), tais como descrito a seguir.

### 2.3.1 Fase inflamatória

Na inflamação, geralmente ocorre ruptura de vasos sanguíneos e o extravasamento de seus constituintes. Os eventos iniciais do processo de reparo estão, nos primeiros momentos, voltados para o tamponamento desses vasos. Quase concomitante ao estímulo lesivo, e devido à influência nervosa (descargas adrenérgicas) e ação de mediadores oriundos da degranulação de mastócitos, ocorre vasoconstrição como primeira resposta. Há deposição das plaquetas, prosseguindo com sua ativação e posterior recrutamento de novas plaquetas e formação do trombo plaquetário que se transforma em trombo fibrinoso (BALBINO et al., 2005).

O coágulo é formado por colágeno, plaquetas e trombina, que servem de reservatório protéico para síntese de citocinas e fatores de crescimento, aumentando seus efeitos. Os neutrófilos, primeiras células de defesa a chegarem ao local, aderem à parede do endotélio mediante ligação com as selectinas (receptores de membrana). Eles produzem radicais livres que auxiliam na destruição bacteriana e são gradativamente substituídos por macrófagos. Os macrófagos migram para a ferida após 48 - 96 horas da lesão, e são as principais células antes dos fibroblastos migrarem e iniciarem a replicação, sendo fundamentais para a transição desta para a fase proliferativa (CAMPOS, 2007).

### 2.3.2 Fase proliferativa

A proliferação é a fase responsável pelo fechamento da lesão propriamente dita. Compreende a reepitelização, que se inicia horas após a



lesão, com a movimentação das células epiteliais oriundas tanto da margem como de apêndices epidérmicos localizados no centro da lesão; fibroplasia e angiogênese, que compõem o chamado tecido de granulação responsável pela ocupação do tecido lesionado cerca de quatro dias após a lesão. Os fibroblastos produzem a nova matriz extracelular necessária ao crescimento celular enquanto os novos vasos sanguíneos carregam oxigênio e nutrientes necessários ao metabolismo celular local (MENDONÇA; COUTINHO-NETTO, 2009).

### 2.3.3 Fase de maturação ou remodelamento

A última fase do processo de cicatrização é responsável pelo aumento da resistência do leito danificado. Ao final da primeira semana após o surgimento da ferida, ocorre restauração de 3% da resistência da pele íntegra; na terceira semana de 30%, e em três meses de 80%. Em cerca de um ano ou mais, a relação entre o colágeno I e III atinge proporção semelhante à anterior à ferida, entretanto a ferida nunca atingirá 100% de sua resistência fisiológica (ISAAC et al., 2010).

### 3 Citocinas envolvidas no processo de cicatrização

São várias as citocinas envolvidas no processo de cicatrização conforme descritas na tabela 1 abaixo, além das células produtoras e seus efeitos biológicos no processo.

Tabela 1- Citocinas envolvidas no processo de cicatrização, seus efeitos biológicos e células produtoras

<b>CITOCINAS</b>	<b>CÉLULAS PRODUTORAS</b>	<b>EFEITOS BIOLÓGICOS</b>
IL-1 (interleucina-1)	Macrófagos, Endotélio, Queratinócitos	Super-expressão de selectinas no endotélio e aumento da síntese de NOSi.
IL-8 (interleucina-8)	Macrófagos, Fibroblastos	Quimioatraente para polimorfonucleares e macrófagos

IFN- $\gamma$ (interferon gama)	Macrófagos	Diferenciação de monócitos em macrófagos e ativação desses; aumento da síntese de NOSi (óxido nítrico).
TNF- $\alpha$ (fator de necrose tumoral alfa)	Macrófagos, Endotélio	Super-expressão de selectinas no endotélio, aumento da síntese de NOSi e supra-regulação de integrinas
EGF (fator de crescimento epidérmico)	Plaquetas, Macrófagos	Quimiotaxia e proliferação de fibroblastos; proliferação e quimioatração de queratinócitos.
FGF (fator de crescimento dos fibroblastos)	Macrófagos, Endotélio, Fibroblastos	Quimiotaxia e proliferação de fibroblastos e queratinócitos; potente fator angiogênico.
KGF (fator de crescimento dos queratinócitos)	Fibroblastos	Quimiotaxia e proliferação de queratinócitos.
HGF (fator de crescimento dos hepatócitos)	Células Mesenquimais	Quimiotaxia e proliferação de queratinócitos.
VEGF (fator de crescimento vascular endotelial)	Macrófagos, Queratinócitos	Potente fator angiogênico.
PDGF (fator de crescimento derivado de plaquetas)	Plaquetas, Macrófagos, Endotélio, Queratinócitos	Quimiotaxia de polimorfonucleares; proliferação de fibroblastos e diferenciação para miofibroblasto; degradação do colágeno I e síntese do III
TGF- $\beta$ (fator transformador do crescimento beta)	Plaquetas, Macrófagos, Endotélio, Queratinócitos, Fibroblasto	Quimiotaxia de polimorfonucleares; síntese de NOSi; proliferação de fibroblastos e diferenciação para miofibroblasto; degradação do colágeno III e síntese do I; fator angiogênico.

Fonte: ISAAC et al (2010)

#### 4 Tipos de reação inflamatória

A inflamação é caracterizada morfologicamente pela saída de líquidos, moléculas e células do sangue para o local da infecção ou da lesão tecidual. O processo pode ser agudo ou crônico de acordo com o tempo de reação do organismo (ABBAS, 2015).

#### 4.1 Reação inflamatória aguda

A inflamação aguda é uma resposta rápida do hospedeiro que serve para levar leucócitos e proteínas do plasma, tais como anticorpos, para os locais de infecção ou tecido injuriado. A inflamação aguda tem três principais componentes: alterações no calibre vascular que levam a um aumento no fluxo sanguíneo, causando eritema (rubor) e calor; mudanças estruturais na microvasculatura que permitem que as proteínas do plasma e os leucócitos saiam da circulação, gerando edema e dor, e ainda a emigração de leucócitos da microcirculação, seu acúmulo no foco da injúria e sua ativação para eliminar o agente agressor (KUMAR, 2010).

A febre também presente nos processos inflamatórios agudos teve como principais funções na resposta imune: aceleração da quimiotaxia de neutrófilos e da secreção de substâncias antibacterianas (peróxidos, superóxidos, lisozima e lactoferrina); aumento da produção e das ações antiviral e antitumoral dos interferons; estimulação das fases de reconhecimento e sensibilização da resposta imunológica, resultando em uma interação mais eficiente entre macrófago e linfócito T e maior proliferação destes últimos. As fases efetoras da resposta imune, como a citotoxicidade de linfócitos T e NK, são inalteradas ou mesmo deprimidas pelo aumento de temperatura e, finalmente, mas, não menos importante a diminuição da disponibilidade de ferro, a qual limita a proliferação bacteriana e de alguns tumores. Este fenômeno é causado pela hipotransferrinemia, pelo aumento da afinidade do Fe pela lactoferrina intracelular e pela menor produção de proteínas quelantes de ferro pelas bactérias (VOLTARELLI, 1994).

A inflamação aguda caracteriza-se, segundo Kumar, Abbas e Fausto (2005), como uma resposta rápida a um agente nocivo encarregada de levar mediadores da defesa do hospedeiro — leucócitos e proteínas plasmáticas — ao local da lesão.

Tal tipo de resposta inflamatória tem em geral início rápido, desenvolvendo logo após o aparecimento da lesão, e por consequência tem também finalização e indução do processo de cura, acontecendo de forma rápida e representativa (DE PAULO, 2010).

#### 4.2 Reação inflamatória crônica

A inflamação desempenha papel central na luta contra patógenos e pode ser considerada, portanto, como um conjunto de reações biológicas, cujo objetivo é restaurar a integridade do organismo. Quando a inflamação se manifesta por curto espaço de tempo, ela tem consequências terapêuticas. Entretanto, quando a inflamação torna-se crônica ou permanece por muito tempo, pode tornar-se perigosa (SILVA et al., 2015).

Assim, ao contrário da inflamação aguda, que se caracteriza pelo predomínio dos fenômenos vasculares, aumento da permeabilidade vascular, edema e infiltrado inflamatório rico em neutrófilos, a inflamação crônica é caracterizada pela participação de células mononucleadas, particularmente linfócitos, plasmócitos e macrófagos, e fenômenos proliferativos (fibro e angiogênese), havendo concomitantemente fenômenos de inflamação aguda (destruição), de reparação (tecido de granulação e fibrose) e de resposta imune, mantendo-se o equilíbrio entre hospedeiro e agente agressor (KOGA, 2016).

Assim, a inflamação crônica tem por definição, a duração prolongada, sendo essa duração de semana ou meses, onde a inflamação, a eliminação do agressor e do tecido adjacente e também a tentativa de reparação do local agredido acontecem de forma conjunta. O início da mesma, não tem em geral causa específica, mas pode ser ligada a continuação da inflamação aguda, no entanto, a mesma tem também como agentes causais, alguns que acometem o hospedeiro de forma assintomática, lenta e persistente (DE PAULO, 2010).

### 5 Inflamação como mediação entre imunidade inata e adquirida

A Imunidade inata é primeira linha de defesa do organismo, representada por barreiras físicas, químicas e biológicas, células e moléculas, presentes em todos os indivíduos, sendo a reação inflamatória a reação a

infecções com danos tissulares que fazem a migração de células fagocitárias para a área afetada. A resposta imune inata é capaz de prevenir e controlar diversas infecções, e ainda pode otimizar as respostas imunes adaptativas contra diferentes tipos de microorganismos. É ela quem avisa sobre a presença de uma infecção, acionando assim os mecanismos de imunidade adaptativa contra os microorganismos causadores de doenças que conseguem ultrapassar as defesas imunitárias inatas (ABBAS, 2015).

#### Referências bibliográficas

- 1- ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H. PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. 536 p.
- 2- BALBINO, Carlos Alberto; PEREIRA, Leonardo Madeira; CURI, Rui. **Mecanismos envolvidos na cicatrização: uma revisão**. Revista brasileira de ciências farmacêuticas, 2005, 41.1: 27-51.
- 3- BECHARA, Gervásio Henrique; SZABÓ, Matias Pablo Juan. **Processo inflamatório**. Jaboticabal, SP UNESP-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2006.
- 4- CALICH, Vera Lucia Garcia; CALICH, Vera Lúcia Garcia; VAZ, Celidéia A. Coppi. **Imunologia**. [S.l: s.n.], 2001.
- 5- CAMPOS, Antonio Carlos Ligocki; BORGES-BRANCO, Alessandra; GROTH, Anne Karoline. **Cicatrização de feridas**. ABCD, arq. sutiãs cir. escavação. , São Paulo, v. 20, n. 1, pág. 51-58, março de 2007. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-67202007000100010&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202007000100010&lng=en&nrm=iso)>. acesso em 26 de abril de 2021. <https://doi.org/10.1590/S0102-67202007000100010> .
- 6- DE PAULO, LUIS FERNANDO, et al. **Inflamação: história, tipos e causas**. Revista Uningá review, 2010, 1.1.
- 7- ISAAC, Cesar, et al. **Processo de cura das feridas: cicatrização fisiológica**. Revista de Medicina, 2010, 89.3-4: 125-131.
- 8- JANEWAY JR, Charles A. et al. **Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença**. In: Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença. 2007. p. 824-824.
- 9- KIITAMURA, Y.; KANAKURA, Y.; FUJITA, J.; NAKANO, T. **Differentiation and transdifferentiation of mast cells: a unique member of the hematopoietic cell family**. Int J Cell Cloning 1987; 3:108-21.
- 10-KOGA, DH, et al. 166 Oslei Paes de Almeida. **Patologia Oral: Série Abeno: Odontologia Essencial-Parte Básica**, 2016, 31: 165.
- 11-KUMAR, V.; ABBAS A. K.; FAUSTO, N. Robbins e Cotran **Patologia Estrutural e Funcional**. 7ª. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005
- 12-KUMAR, Vinay. Robbins & cotran- **Patologia: bases patológicas das doenças** 8a edição. Elsevier Brasil, 2010.
- 13-LIMA, Rafael Rodrigues, et al. **Inflamação em doenças neurodegenerativas**. Revista Paraense de Medicina, 2007, 21.2: 29-34.

- 14-MALAFAIA, Guilherme; REZENDE, Simone Aparecida. **O papel dúbio dos neutrófilos na infecção por parasitos do gênero Leishmania: uma breve discussão**. SaBios- Revista de Saúde e Biologia, 2009, 4.1.
- 15-MAYER, Gene. **Imunidade inata**. University of South Carolina. Disponível em: . Acesso em: 10 mar. 2010.
- 16-MENDONÇA, Ricardo José de; COUTINHO-NETTO, Joaquim. **Aspectos celulares da cicatrização**. Anais Brasileiros de Dermatologia, 2009, 84.3: 257-262.
- 17-OLIVEIRA JUNIOR, José Oswaldo de; PORTELLA JUNIOR, Caio Sander Andrade; COHEN, Cláudia Panossian. **Mediadores inflamatórios na dor neuropática**. Rev. dor , São Paulo, v. 17, supl. 1, pág. 35-42, 2016. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-00132016000500035&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-00132016000500035&lng=en&nrm=iso)>. acesso em 23 de abril de 2021. <https://doi.org/10.5935/1806-0013.20160045> .
- 18-SILVA, Cláudia Regina dos Santos, et al. **Análise da expressão de genes envolvidos na resposta inflamatória em crianças com síndrome de Down**. 2015.
- 19-VERRASTRO, Therezinha. Atheneu, ed. **Hematologia e hemoterapia Fundamentos de Morfologia, Fisiologia, Patologia e Clínica**. 2005. São Paulo: [s.n.] ISBN 85-7379-227-2
- 20-VOLTARELLI, Júlio C. **Febre e inflamação**. Medicina, Ribeirão Preto, 1994, 27.1/2: 7-48.

## **CAPÍTULO 6**

### **Imunidade Adquirida**

**Carla Pereira Fiuza Rodrigues**

#### Introdução

A necessidade de discutir sobre o sistema imunológico deve-se ao fato concreto de que vivemos em um mundo hostil, cercados por uma grande quantidade de agentes infecciosos e alérgicos, sob a forma de vírus, bactérias, protozoários e uma infindável gama de substâncias presentes na natureza ou produzidas pelo homem, contra as quais desenvolvemos uma série de mecanismos de defesa (CREPE, 2009).

No organismo humano há duas formas de defesa, a imunidade inata e a imunidade adquirida. A imunidade inata é aquela na qual o indivíduo nasce com ela, não possuindo memória ou especificidade, já a adquirida (ou adaptativa) é desenvolvida após o nascimento e possui tanto memória quanto especificidade (MURPHY, 2014).

A resposta imune adaptativa se desenvolve mais tarde, sendo mais eficaz contra as infecções. Os linfócitos são as principais células da resposta imune adaptativa, que é formada pela imunidade humoral e imunidade celular, responsáveis pela defesa contra microrganismos extracelulares e intracelulares, respectivamente. Especificidade e diversidade de reconhecimento, especialização de resposta, memória imunológica e tolerância aos antígenos próprios são características importantes da imunidade adaptativa (MARCHESI et al., 2018).

Este capítulo irá tratar da resposta imune adaptativa ou adquirida, trabalhando as propriedades inerentes à essa imunidade, tais como especificidade, diversidade, aquisição de memória e sensibilidade. Tratar-se-á também dos tipos de imunidade adquirida, ativa ou passiva e humoral ou celular.

#### 1 Imunidade Adquirida

É de grande importância a origem das células da imunidade adquirida. As células tronco pluripotentes da medula óssea dão origem às células progenitoras mielóides (progenitoras das células da imunidade inata) e linfóides que por sua vez, dão origem aos linfócitos T, B e células NK (Natural Killer). As células que vão se diferenciar em linfócitos T (LT) deixam a medula óssea e migram para o timo, onde ocorre todo o processo de seleção e maturação. Apenas os linfócitos T maduros deixam o timo e caem na circulação. As células, que vão se diferenciar em linfócitos B (LB) permanecem na medula óssea e, ao final de sua maturação, deixam a medula e entram na circulação, migrando para os órgãos linfóides secundários (JUNIOR et al., 2010).

Os linfócitos T, os linfócitos B e as células NK, juntos, correspondem ao percentual equivalente a 20-40% dos glóbulos brancos do sangue. Na linfa sua proporção é maior, isto é, 99% das células da linfa correspondem aos linfócitos T, B e células NK. Os linfócitos são as únicas responsáveis por duas características que definem a imunidade adaptativa: a especificidade refinada e a memória imunológica (OLIVEIRA, 2010).

A imunidade adquirida é uma contraposição à resposta inata, pois depende da ativação de células especializadas, tais como os linfócitos e moléculas solúveis produzidas por ele (CRUVINEL et al., 2010). Ela é ativada através de um estímulo pela exposição a agentes infecciosos e aumenta em magnitude e capacidade defensiva em cada exposição a determinado microrganismo particular. Pelo fato de esta forma de imunidade se desenvolver como uma resposta à infecção e se adaptar a infecção, ela também é chamada de imunidade adaptável ou específica (ABBAS, 2015).

Há dois principais tipos de células que participam da imunidade adquirida, os linfócitos B, assim denominados devido à diferenciação na Bursa de Fabricius, nas aves e na medula óssea, nos mamíferos e os linfócitos T, assim denominados pela sua diferenciação no timo. Os linfócitos B e T são responsáveis pela especificidade apresentada pela resposta imune adquirida (BENJAMINI et al., 2002).

## 2 Propriedades da Imunidade Adquirida

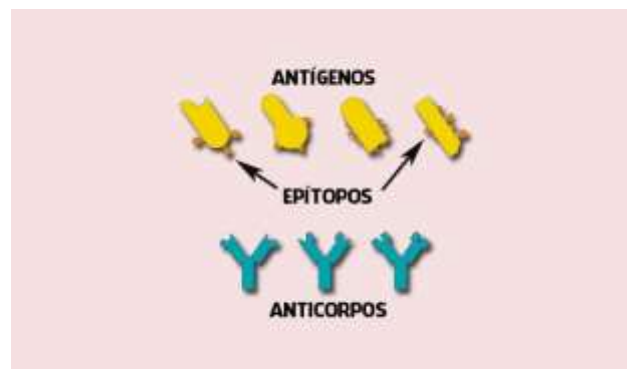


## 2.1 Especificidade

As respostas imunes adquiridas são específicas para cada antígeno, apresentando distinção para diferentes porções de uma proteína complexa, um polissacarídeo ou qualquer macromolécula. As partes dos antígenos que são reconhecidas pelos linfócitos são denominadas de determinantes antigênicos ou epítopos. Todo esse processo ocorre, pois o linfócito apresenta em sua superfície receptores que são capazes de distinguir pequenas diferenças entre antígenos distintos (CALICH et al., 2001).

É importante salientar que um epítipo é qualquer estrutura molecular que pode ser reconhecida pelo sistema imune e pode ser composto por proteínas, carboidratos, lipídeos, nucleotídeos ou uma combinação dos mesmos. É por meio do reconhecimento de epítopos estranhos (não pertencentes ao próprio organismo) que o sistema imune pode identificar e destruir os patógenos (DE MACEDO JR, 2019). Os epítopos estão representados na figura 1 a seguir.

Figura 1- Epítipo



Fonte: <https://biomedicinabrasil.com.br/imunologia/interacoes-antigeno-anticorpo/>

A especificidade refinada dos linfócitos se deve a uma propriedade que é exclusiva destes tipos celulares e os diferem de todos os demais tipos celulares que compõem o sistema imunológico e os demais sistemas dos animais vertebrados. Essa propriedade diz respeito à organização genômica que codifica para os anticorpos e os receptores de células T (TCRs). Os genes que codificam para estas moléculas sofrem um processo de rearranjo somático denominado recombinação somática, o qual é aleatório e dotará cada linfócito B

e T de uma única estrutura molecular para reconhecimento antigênico (respectivamente o anticorpo e o TRC). Por causa desta característica, todos os demais linfócitos B e T que se originarem a partir daquele que sofreu a recombinação somática serão idênticos e pertencerão a um mesmo clone de linfócitos B ou de T. Portanto, apenas a partir do momento em que os linfócitos B e T sofrem o processo de recombinação somática é que os mesmos estão prontos (maduros) para atuarem como células competentes para a resposta imune (OLIVEIRA, 2010).

Sabe-se, ainda, em relação à especificidade, que as respostas humoral ou celular são desencadeadas por diferentes tipos de microrganismos ou pelo mesmo microrganismo em diferentes estágios da infecção seja ele extracelular ou intracelular, elevando a eficiência do tipo de resposta (BENJAMINI et al., 2002).

## 2.2 Diversidade

Quanto à diversidade, o sistema imune é capaz de reconhecer milhares de antígenos diferentes e produzir uma resposta adequada para cada um deles. Calich et al. (2010) demonstra que o repertório linfocitário é o número total de especificidade antigênica de um indivíduo que pode ser de  $10^7$  a  $10^9$ . Isso significa que um indivíduo pode reconhecer 10.000.000 a 1.000.000.000 de determinantes antigênicos diferentes, sendo este número determinado geneticamente.

## 2.3 Aquisição de Memória

A imunidade adquirida leva tempo para se desenvolver após a primeira exposição a um novo antígeno. Entretanto, posteriormente, o antígeno é lembrado e a resposta subsequente àquele antígeno é mais rápida e eficaz comparada à resposta que ocorreu após a primeira exposição. Assim, a aquisição de memória é a capacidade de recordar um contato prévio com uma molécula não-própria e responder a um novo contato através de uma resposta diferencial, isto é mais rápida e mais ampla (BENJAMINI et al., 2002).

Sendo uma imunidade específica, é caracterizada pelo envolvimento de células chamadas linfócitos T e B, pela produção de anticorpos e pelo desenvolvimento da memória imunológica, a qual será responsável por gerar uma reação rápida, intensa e específica num próximo contato com o mesmo microrganismo (CREPE, 2009).

## 2.4 Sensibilidade

Esta propriedade garante que o sistema imune adaptativo discrimine os antígenos próprios daqueles não próprios/estranhos. Esta é sem dúvida uma das mais notáveis propriedades da resposta imune, pois garante a não agressão dos tecidos normais pelos mecanismos efetores do sistema imunológico (GUERRA et al., 2010).

A não reatividade ao próprio é a habilidade de reconhecer, responder e eliminar os antígenos estranhos enquanto não reagem negativamente as suas próprias substâncias antigênicas sendo uma das propriedades mais marcantes da imunidade adquirida. O que também é chamado de tolerância, nela é incluso a eliminação de linfócitos que expressam receptores específicos para alguns auto antígenos, inativando os linfócitos auto reativos ou suprimindo essas células pela ação de outras células regulatórias (ABBAS, 2015).

Assim, pode-se dizer que é importante distinguir as diferenças entre os tipos de reconhecimento antigênico por parte dos linfócitos T e B (imunidade adquirida) e por parte dos fagócitos através de seus PRRs (imunidade inata). As diferenças fundamentais entre ambas (imunidade inata e imunidade adquirida) se distinguem em três aspectos principais. O primeiro aspecto diz respeito ao tempo em que ambas começam a atuar no curso da resposta imune como um todo, ou seja, a resposta inata se inicia minutos após o organismo ter sido invadido por um patógeno, enquanto a resposta adquirida demora dias para se manifestar. O segundo aspecto está relacionado ao tamanho do repertório de ambos os tipos de resposta, sendo o repertório da imunidade adquirida bem maior do que o da imunidade inata. O terceiro aspecto diz respeito à capacidade de memória, que é propriedade exclusiva da imunidade adquirida. Devemos, ainda, destacar o fato de que cada linfócito T ou B reconhece um único

determinante antigênico ou epítipo através de um só tipo de receptor presente em sua superfície, que são os TCRs e os anticorpos, respectivamente (OLIVEIRA, 2010).

### 3 Células da imunidade adquirida: os linfócitos

Os linfócitos são as células responsáveis pela imunidade adquirida. São encontrados no sangue contribuindo para 20-40% dos leucócitos. A análise microscópica do sangue periférico mostra que um linfócito pequeno normal tem entre 10-12 micrômetros de diâmetro, um núcleo redondo com cromatina condensada e citoplasma escasso pouco basofílico. Normalmente, o linfócito pequeno tem o tamanho aproximado de uma hemácia (aproximadamente 7 micrômetros de diâmetro). O linfócito grande tem entre 12-16 micrômetros, núcleo redondo, cromatina nuclear menos condensada, citoplasma mais abundante e com contorno celular irregular. Os grandes e granulares apresentam grânulos azurófilos que contém enzimas lisossômicas. É impossível distinguir as células T e B no esfregaço de sangue periférico. Dividem-se em linfócitos T, linfócitos B e linfócitos NK (Natural Killers), sendo o linfócito T responsável, principalmente, pelo auxílio ao sistema imunitário e resposta imunitária celular, o linfócito B responsável pela resposta imunitária humoral e os linfócitos NK pela resposta imunitária inespecífica ou inata (FERREIRA et al., 2010; ABBAS, 2015).

### 4 Tipos de imunidade adaptativa quanto à administração de antígenos ou anticorpos: ativa e passiva

O sistema imunológico de um indivíduo começa a se formar na fase intrauterina, quando também recebe anticorpos da mãe através da via placentária. Após o nascimento, durante os primeiros meses de vida, o leite materno passa a ser a principal fonte de anticorpos da criança, até que a mesma produza seus próprios anticorpos em resposta à administração de vacinas ou mesmo após entrar em contato com agentes infecciosos. Desta forma é possível afirmar que a imunidade pode ser adquirida de forma passiva ou ativa (CREPE, 2009).

#### 4.1 Imunização passiva

A imunização passiva pode ser definida com a administração de anticorpos a um receptor, com o objetivo de fornecer proteção imediata contra um agente microbiano, uma substância tóxica ou célula. É geralmente indicada quando um indivíduo, não imune, é exposto a uma doença infecciosa, e a imunização ativa não é disponível ou está contraindicada ou não tenha sido administrada antes da exposição (TAVARES et al., 2005).

A Imunidade passiva também pode ser naturalmente adquirida, ou seja, aquela que é transferida da mãe para o feto através da transferência placentária de IgG ou transferência pelo colostro de IgA. A imunidade passiva artificialmente adquirida é frequentemente transferida artificialmente pela injeção com gamaglobulinas de outros indivíduos ou gamaglobulinas de um animal imunizado (GHAFAR & HAQUI, 2005). Esse tipo de imunidade produz uma rápida e eficiente proteção, que, contudo, é temporária, durando em média poucas semanas ou meses (CREPE, 2009).

#### 4.2 Imunização ativa

A imunização ativa refere-se à imunidade produzida pelo corpo após exposição à antígenos. A Imunidade ativa naturalmente adquirida acontece após a exposição a diferentes patógenos que levam a infecções subclínicas ou clínicas e que resultam em uma resposta imune protetora contra esses patógenos. A imunidade ativa artificialmente adquirida pode ser conseguida ao administrar patógenos vivos ou mortos ou seus componentes. Vacinas usadas para imunização ativa consistem em organismos vivos (atenuados), organismos completos mortos, componentes microbianos ou toxinas secretadas (que tenham sido detoxificadas) (GHAFAR; HAQUI, 2005).

5 Tipos de imunidade adaptativa quanto à célula predominante B ou T:  
humoral e celular

Quanto aos linfócitos que agem na imunidade adquirida, existem dois tipos de respostas imunes adaptativas, denominadas imunidade humoral e imunidade mediada por célula ou celular. A imunidade humoral é mediada pelos

anticorpos que são produzidos pelos linfócitos B e que atuam reconhecendo os antígenos microbianos, neutralizando a infectividade de microrganismos e focando para sua eliminação por vários mecanismos de defesa, sendo o principal meio contra os microrganismos extracelulares. A imunidade mediada por célula é feita pelos linfócitos T e atua nos microrganismos intracelulares (ABBAS, 2015).

Os pequenos linfócitos T e B que se diferenciam no timo e medula óssea respectivamente, mas que ainda não se encontraram com o antígeno, são referidos como linfócitos virgens ou em repouso. Estes elementos circulam continuamente do sangue para os tecidos linfóides periféricos, nos quais penetram por meio de interações adesivas especiais como os capilares e retornam para o sangue através dos vasos linfáticos ou, no caso do baço, diretamente ao sangue. Na presença de uma infecção, os linfócitos que reconhecem o agente infeccioso são retidos no tecido linfóide, onde proliferam e se diferenciam em células efetoras, capazes de controlar a infecção (TEVA et al., 2010).

Muitas bactérias que causam doenças infecciosas em humanos se multiplicam nos espaços extracelulares do corpo, e a maioria dos patógenos intracelulares se disseminam movendo-se de célula para célula por meio de líquidos extracelulares. Os espaços extracelulares são protegidos pela resposta imune humoral, na qual os anticorpos produzidos pelas células B causam a destruição dos microrganismos extracelulares e impedem a disseminação das infecções intracelulares. A ativação das células B virgens é acionada pelo antígeno e normalmente requer células T auxiliares, como as células T auxiliares foliculares (TFH) então, as células B ativadas diferenciam-se em células plasmáticas secretoras de anticorpos e em células B de memória (JANEWAY, 2007).

### 5.1 Imunidade celular

Os linfócitos T se originam de precursores do fígado fetal ou da medula óssea de adultos (TEVA et al., 2010) e são denominados dessa forma por sofrerem maturação e seleção no Timo e possuem receptores em sua membrana denominados TCR (T cell receptor). Cada clone de linfócitos possui

receptor específico para um antígeno. O conjunto de todos os clones forma o repertório de linfócitos capaz de responder aos mais diversos tipos de antígenos. Devido à presença de marcadores de membrana, isto é, a presença de uma determinada proteína na superfície da célula, podem ainda ser subdivididos em Linfócitos TCD8+ e TCD4+ (CALICH et al., 2001), sendo que as células T em desenvolvimento no timo são chamadas de timócitos (TEVA et al., 2010).

Dentre os principais linfócitos T (que fazem provável reconhecimento de antígenos presentes em mucosas e epitélios que fazem barreira com o meio externo), podem-se citar dois; o linfócito T CD4 ou T helper, cuja função é estimular a proliferação e diferenciação de células B (imunidade humoral) e ativar macrófagos, pelas citocinas secretadas, aumentando sua atividade microbicida (imunidade mediada por células). Já o linfócito T CD8 ou citotóxico elimina células infectadas por vírus, células tumorais e participa da rejeição de transplantes (imunidade mediada por células) (OLIVEIRA, 2010). Nos capítulos posteriores essas imunidades humoral e celular serão abordadas com maiores detalhes.

## 5.2 Imunidade humoral

A imunidade humoral se faz através dos linfócitos B (LB). Os LB são inicialmente produzidos no saco vitelino, posteriormente, durante a vida fetal, no fígado e finalmente na medula óssea (JUNIOR et al., 2010). Após serem produzidos e liberados pela medula óssea, povoam os órgãos linfóides secundários. Este grupo celular após ativação é transformado em plasmócito que é responsável pela produção de anticorpos (proteínas associadas à resposta imune adaptativa), que são moléculas produzidas para ligar-se especificamente a um antígeno (CALICH et al., 2001).

A produção de imunoglobulinas ou anticorpos fetais já se inicia desde a 10ª semana de gestação, atingindo pico com 26 semanas. A partir de então, cai drasticamente até o nascimento. Isso ocorre devido à baixa exposição intrauterina a antígenos e aos altos níveis de imunoglobulinas maternas transferidas passivamente ao feto. Dessa forma, ao nascimento a criança apresenta baixos níveis de imunoglobulinas (IgM, IgA e IgE), sendo a grande

maioria da IgG de origem materna. Após o nascimento, inicia-se a produção própria de imunoglobulinas em resposta a antígenos alimentares e ambientais. O período compreendido entre a queda dos anticorpos maternos e a produção sustentada de anticorpos próprios é chamado hipogamaglobulinemia transitória ou fisiológica. Ocorre entre o terceiro e o quinto meses de vida, com resolução completa entre dois e cinco anos (DINIZ; FIGUEIREDO, 2014).

Existem dois tipos de LB; sendo que em alguns, a sua resposta aos antígenos peptídicos requer a ajuda dos linfócitos T auxiliares e esses antígenos são, por isso, denominados antígenos T dependentes. Já muitos antígenos não proteicos, com epítomos repetitivos, não necessitam da cooperação dos linfócitos T e são denominados antígenos T independentes (JUNIOR et al., 2010).

Assim, o componente molecular próprio do sistema imunológico é formado pelas imunoglobulinas ou anticorpos (sistema de imunidade humoral). A sua produção é induzida pela exposição das células B a um antígeno, que é reconhecido de forma específica. Todas as células B derivadas da que foi estimulada pelo antígeno secretam imunoglobulinas, cuja região de interação com o antígeno é semelhante. As regiões constantes das imunoglobulinas são limitadas e pode-se identificar cinco tipos: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, sendo que cada clone de células B pode secretar os diferentes tipos (CÓRDOVA MARTÍNEZ; ALVAREZ-MON, 1999). As imunoglobulinas serão estudadas em capítulo posterior.

#### Referências bibliográficas

- 1 ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. 536 p.
- 2 BENJAMINI, Eli; COICO, Richard; SUNSHINE, Geoffrey. **Imunologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 2002. 288 p.
- 3 CÓRDOVA MARTÍNEZ, Alfredo; ALVAREZ-MON, Melchor. **O sistema imunológico (I): Conceitos gerais, adaptação ao exercício físico e implicações clínicas**. Revista Brasileira de Medicina do Esporte, 1999, 5.3: 120-125.
- 4 CREPE, Charles Alberto. **Introduzindo a imunologia: vacinas**. Apucarana: Secretaria de Estado da Educação do Paraná, 2009.
- 5 CRUVINEL, Wilson de Melo et al. **Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória**. Rev. Bras.



- Reumatol., São Paulo , v. 50, n. 4, p. 434-447, Aug. 2010 . Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0482-50042010000400008&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042010000400008&lng=en&nrm=iso)>. access on 26 Mar. 2021. <https://doi.org/10.1590/S0482-50042010000400008>
- 6 DE MACEDO JUNIOR, Lafayete Modesto; MELO, Tuane Ferreira; PECONICK, Ana Paula. **Predição in silico de epítomos antigênicos para produção de uma vacina humana contra leishmaniose visceral.** Scire Salutis, v. 9, n. 1, p. 62-71, 2019.
  - 7 DINIZ, Lílian Martins Oliveira; FIGUEIREDO, Bruna de Campos Guimarães. **O sistema imunológico do recém-nascido.** 2014.
  - 8 GHAFAR, A.; HAQUI.T. **Imunologia.** Capítulo 14. 2005.
  - 9 GUERRA, R.A.T (org) et al, **Cadernos Cb Virtual 5**, UFPB/BC, 2010.
  - 10 JANEWAY JR, Charles A. et al. **Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença.** In: Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença. 2007. p. 824-824.
  - 11 JUNIOR, Danilo Mesquita et al. **Sistema Imunitário – Parte II- Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B.** Rev Bras Reumatol 2010;50(5):552-80
  - 12 MURPHY, Kenneth. **Imunobiologia** de Janeway-8. Artmed Editora, 2014.
  - 13 MARQUESI, Kaís Fernanda; REIGOTA, Kelei Cristina da Fonseca Ribeiro; DE OLIVEIRA BUENO, Amanda Priscila. **Resposta imune a quimiocinas: uma breve revisão de literatura.** Revista Científica, 2018, 1.1.
  - 14 OLIVEIRA, Lílian M.G. Bahia. **Imunologia.** v. 1 / Lílian M. G. Bahia Oliveira; Milton M. Kanashiro. Rio de Janeiro: Fundação CECIERJ, 2010.
  - 15 TAVARES, Eduardo C.; RIBEIRO, José Geraldo; OLIVEIRA, Lorenza A. **Imunização ativa e passiva no prematuro extremo.** Jornal de Pediatria, 2005, 81.1: S89-S94.
  - 16 TEVA, Antônio; FERNANDEZ, José Carlos Couto; SILVA, Valmir Laurentino. Imunologia. In: MOLINARO, Etelcia; CAPUTO, Luzia; AMENDOEIRA, Regina (Org.). **Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde.** 1. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2010, v. 4, p. 19-124.

## **CAPÍTULO 7**

### **Imunidade Humoral**

**Carla Pereira Fiuza Rodrigues**

#### Introdução

O sistema imunológico compreende as vias principais através das quais o ser humano responde se adaptando aos desafios exógenos e endógenos. Está formado por uma série de células e moléculas, distribuídas pelo organismo, imprescindíveis para a sua defesa frente a infecções e/ou situações que comprometam a sua integridade. As proteínas do sistema imunológico representam 20 a 25% da concentração do total de proteínas plasmáticas e o seu componente celular representa aproximadamente 15% das células corporais (MARTINEZ, 1999).

A imunidade humoral é o processo de defesa do organismo em que atuam os anticorpos, moléculas proteicas encontradas no plasma sanguíneo também conhecidas como imunoglobulinas. O termo humoral vem do latim humor, que quer dizer fluido ou líquido corporal. Nesse processo de combate a invasores, os anticorpos, ao reconhecerem as substâncias estranhas, se combinam quimicamente com elas e inativam-nas. A reação antígeno-anticorpo é completamente exclusiva, ou seja, cada tipo de anticorpo é capaz de identificar apenas um tipo de antígeno, por isso dizemos que os anticorpos são proteínas específicas de defesa. Com a formação do complexo imune, a partícula estranha ao organismo não pode se desenvolver e multiplicar, sendo, portanto, neutralizada. Isso facilita a eliminação definitiva do antígeno pelas células fagocitárias, como os macrófagos principalmente. A imunidade humoral consiste no mais importante mecanismo de defesa contra microrganismos extracelulares e as substâncias tóxicas que são produzidas por alguns patógenos (AMABIS et al., 2004).

Aborda-se neste capítulo, a imunidade humoral com suas principais células de defesa, os linfócitos B, assim como sua origem, estrutura e função, e

os anticorpos que são produzidos a partir desses linfócitos, com suas características e peculiaridades.

## 1 Linfócitos B (LB)

É dada ênfase ao estudo dos linfócitos, pois deve-se ter em conta que essas células apresentam as respostas mais complexas do sistema imune. Porém, sabe-se que a resposta imune não é apenas a ativação dos linfócitos e sim um conjunto de mecanismos que estão crescendo de complexidade, desde mecanismos muito simples até a ativação desses linfócitos, assim como vários outros tipos de células (GRETZ et al., 1997).

Os LB são inicialmente produzidos no saco vitelino (JUNIOR et al., 2010); posteriormente, com oito semanas, os seus precursores estão no fígado onde já iniciam sua diferenciação e após o nascimento, a maturação das células B se verifica na medula óssea (HOLT; JONES, 2000).

As células que vão se diferenciar em LB permanecem na medula óssea durante sua maturação e os LB maduros deixam a medula e entram na circulação, migrando para os órgãos linfóides secundários (JUNIOR et al., 2001).

Quanto à sua aparência ao microscópio, há duas categorias de linfócitos: os grandes e pequenos. A maioria, mas não todos, os linfócitos grandes granulares são as chamadas Natural Killer (células NK ou exterminadoras naturais). Os linfócitos pequenos podem ser linfócitos T ou linfócitos B (FERREIRA et al., 2009). Nas colorações de Romanowsky são células de tamanho pequeno (6 a 15  $\mu\text{m}$ ), regulares e arredondadas, com relação nucleocitoplasmática elevada com o núcleo ocupando cerca de 90% da área da célula, citoplasma escasso e basófilo, núcleo regular e esférico, de tonalidade azul-arroxeadada e com cromatina sem nucléolo evidente (FALCÃO; CALADO, 2010).

O número total de linfócitos em um adulto saudável é de cerca de  $5 \times 10^{11}$ . Destes, ~2% estão no sangue, ~4% na pele, ~10% na medula óssea, ~15% nos tecidos linfóides mucosas dos tratos gastrintestinal e respiratório e ~65% nos órgãos linfóides (principalmente baço e linfonodos) (ABBAS, 2008).

Os linfócitos B, também chamados de células B (de bursa ou bolsa de Fabricius, nas aves, e derivadas da medula óssea, nos mamíferos), quando ativados, proliferam e se diferenciam em células plasmáticas ou plasmócitos, que são as células efectoras da linhagem B, cuja função principal é a secreção de anticorpos (TEVA et al., 2010).

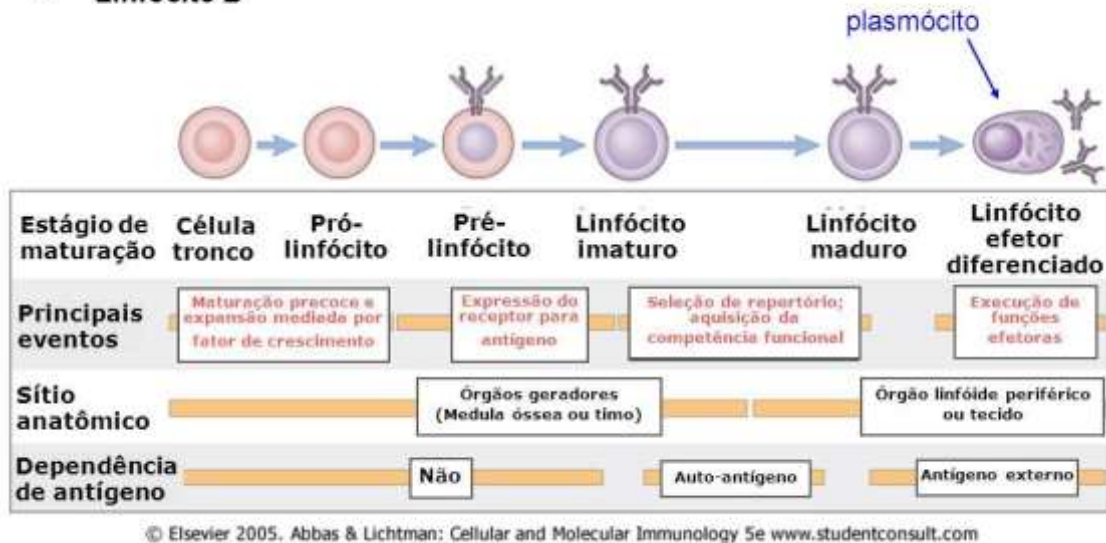
### 1.1 Maturação dos linfócitos B

Os LB são inicialmente produzidos no saco vitelino (JUNIOR et al., 2010). O processo de maturação dos linfócitos B nos mamíferos ocorre posteriormente no fígado fetal e após o nascimento, na medula óssea. A partir das células-tronco de origem linfóide são formadas as células pró-B precoces, que maturam para células pró-B tardias, células pré-B, células B imaturas até a fase de células B maduras. Durante o processo de maturação ocorrem: alterações sequenciais na expressão dos genes das cadeias leve e pesada das imunoglobulinas (Igs); proliferação e seleção dos linfócitos B maduros; expressão de moléculas importantes nos mecanismos de apresentação antigênica (MHC-II), moléculas do complexo do co-receptor (CD19, CD21) e moléculas coestimuladoras (CD40) (GOODNOW,1997), conforme evidencia a figura 1 abaixo.

Figura 1- Ontogenia e maturação de linfócitos B

## Diversidade de anticorpos

### • Linfócito B



Fonte: <https://slideplayer.com.br/amp/383646/>

Estima-se que cerca de apenas 10% (aproximadamente  $5 \times 10^6$  células) do total de células B produzidas na medula diariamente ganha a circulação sanguínea, isto é, sai da medula óssea. Os outros 90% morrem na própria medula sem nunca de lá terem saído. Acredita-se que parte dessa perda se deva ao processo de seleção negativa que ocorre para eliminar as células capazes de reconhecer antígenos próprios presentes na medula óssea. Este processo de seleção denomina-se seleção negativa e consiste na morte por apoptose de linfócitos B imaturos que reconhecem, por meio da IgM de membrana, auto antígenos na medula óssea, evitando, assim, a produção de auto anticorpos por parte daquelas células (OLIVEIRA; KANASHIRO, 2010).

## 2 Anticorpos ou imunoglobulinas- características e funções

Os linfócitos B são responsáveis por uma modalidade de defesa chamada Imunidade Humoral. Não formam clones. Cada vez que detectam a presença de agentes com antígenos estranhos, transformam-se inicialmente em células maiores chamadas plasmoblastos. Estas, então, passam a formar centenas de células chamadas plasmócitos. Cada plasmócito produz e libera na circulação, a cada segundo, milhares de moléculas protéicas de

imunoglobulinas. As imunoglobulinas são especificamente formadas com a capacidade de detectarem e aderirem-se a cada estrutura portadora daqueles mesmos antígenos detectados por suas células produtoras (ROITT; MALE, 2001).

Os anticorpos ou imunoglobulinas são glicoproteínas (Imunoglobulina – Ig) produzidas pelas células B em uma forma ligada à membrana, funcionando como receptor de célula B (BCR) para os antígenos. A maneira mais simples e direta de os anticorpos (Ac) protegerem o hospedeiro contra agentes patogênicos ou seus produtos tóxicos é através da neutralização. Nesse mecanismo o Ac se liga ao patógeno (ou toxina) bloqueando o acesso destas às células que poderiam ser infectadas ou destruídas. Em seguida, o patógeno neutralizado é fagocitado por macrófagos. Esse mecanismo é importante, por exemplo, contra patógenos como os vírus que ao serem neutralizados pelos Ac são impedidos de penetrar nas células e replicarem (FERREIRA et al., 2009).

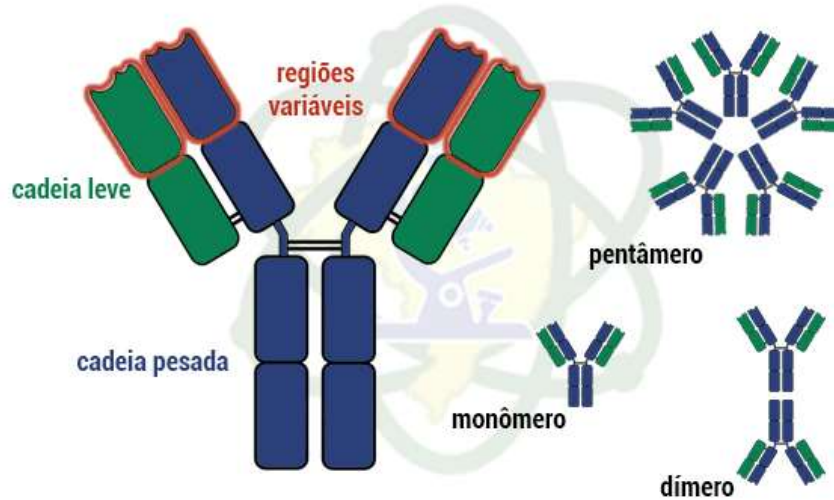
A produção de imunoglobulinas fetais já se inicia desde a 10<sup>a</sup> semana de gestação, atingindo pico com 26 semanas. A partir de então, cai drasticamente até o nascimento. Isso ocorre devido à baixa exposição intrauterina a antígenos e aos altos níveis de imunoglobulinas maternas transferidas passivamente ao feto. Dessa forma, ao nascimento a criança apresenta baixos níveis de imunoglobulinas (IgM, IgA e IgE), sendo a grande maioria da IgG de origem materna (HOLT; JONES, 2000).

A molécula de um anticorpo, cujo formato lembra a letra Y, é composta por quatro cadeias polipeptídicas: duas cadeias mais longas, denominadas cadeias pesadas; e duas mais curtas, que são chamadas de cadeias leves. Todas as cadeias possuem sítios de ligação, regiões onde os antígenos são reconhecidos e unidos à proteína de defesa, formando o complexo antígeno-anticorpo. Por fim, a molécula é “sustentada” por uma porção denominada região constante, que estabelece a interação entre o anticorpo e os demais componentes do sistema imunitário (AMABIS, 2004).

As imunoglobulinas são constituídas por proteínas (82% a 96%) e carboidratos (4 a 18%). Unindo as cadeias pesada e leve, assim como as duas cadeias pesadas, há pontes dissulfeto (-S-S-) intercadeia em número variável entre as diferentes moléculas de imunoglobulinas. Há também pontes dissulfeto intracadeia internamente a cada uma das cadeias polipeptídicas. A

representação esquemática da estrutura de uma imunoglobulina é mostrada na figura 2 que se segue (FERREIRA et al., 2009).

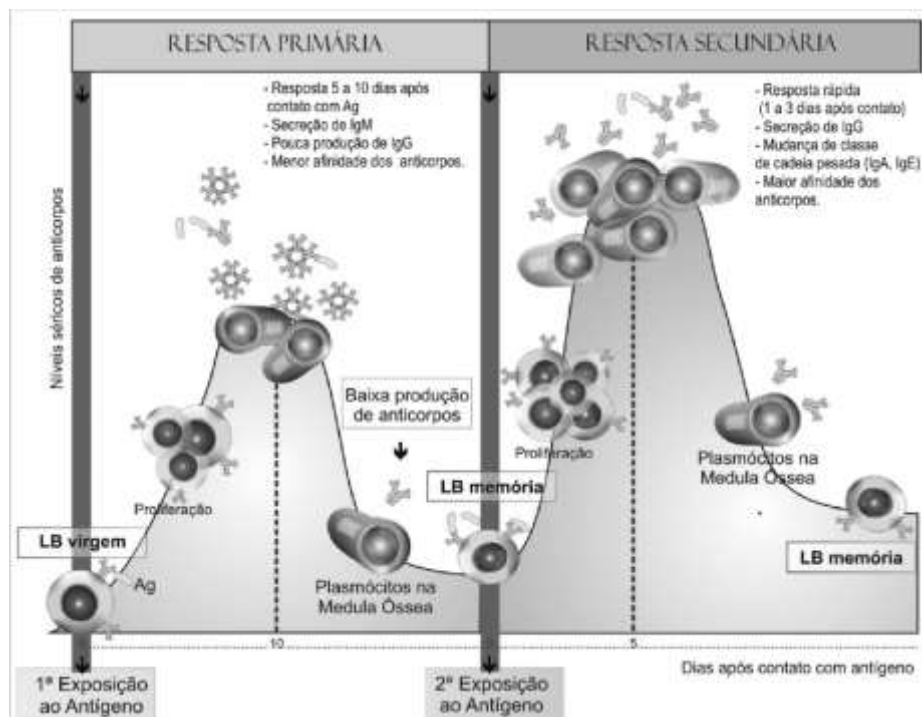
Figura 2- Estrutura de uma Imunoglobulina segundo as cadeias e regiões



Fonte: <https://biomedicinabrasil.com.br/imunologia/as-diferentes-classes-de-imunoglobulinas/>

Quanto à resposta dos anticorpos, têm-se duas fases, as fases primária e secundária. As células B virgens nos tecidos linfóides periféricos são ativadas a partir do contato com o antígeno, proliferam e diferenciam-se em células secretoras de anticorpos e células B de memória. A resposta secundária é mais rápida e ocorre a partir da ativação das células B de memória promovendo a produção de maiores quantidades de anticorpos (MESQUITA JÚNIOR, 2010), como mostrado na figura 3.

Figura 3- Fases primária e secundária da resposta humoral



Fonte: Júnior et al. (2010)

As imunoglobulinas ainda podem ser classificadas, de acordo com o tipo das cadeias pesadas e com a quantidade de unidades funcionais, em cinco classes: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, sendo as distribuições percentuais das classes de imunoglobulinas, bem como suas principais propriedades e a forma básica de suas estruturas estão apresentadas na Tabela 1 (OLIVEIRA, 2017).

Tabela 1 – Distribuição das classes de Imunoglobulinas no soro.

Ig	Soro (% Ig)	Peso Molecular (kDa)	Concentração	Estrutura no Soro (mg / mL)
IgG	75	150	8 – 17	Monômero
IgA	15	150	1 – 4	Monômero, Dímero
IgM	10	900	0,05 – 2	Pentâmero
IgD	< 0,5	180	< 1	Monômero
IgE	< 0,01	190	< 1	Monômero

Fonte: Adaptado de Oliveira (2017).

A etapa de diferenciação dessas imunoglobulinas caracteriza-se por alterações significativas na morfologia dos LB e também pela troca da porção constante da cadeia pesada de IgM ou IgD para IgG, IgA ou IgE, processo conhecido como mudança de classe. Esta etapa envolve eventos moleculares



complexos como rearranjo ao nível do DNA genômico e splicing alternativo ao nível do RNA mensageiro. Neste processo as porções variáveis das cadeias pesada e leve permanecem as mesmas e conseqüentemente a especificidade antigênica do anticorpo não é alterada, mas a resposta imune torna-se mais diversificada, uma vez que as diferentes classes de Ig apresentam diferentes características funcionais (JUNIOR et al., 2010).

Verificou-se, que tal como a região variável do anticorpo caracterizava a sua especificidade, a região constante apresentava as propriedades efetoras do anticorpo, determinando a sua classe ( $\mu, \alpha, \gamma, \delta, \epsilon$ ). As Igs receberam essa nomenclatura de acordo com as cadeias pesadas, sendo IgG – cadeias pesadas gama; IgM - cadeias pesadas mu; IgA - cadeias pesadas alfa; IgD - cadeias pesadas delta e IgE - cadeias pesadas épsilon (BARROSO, 2008).

São diversas as funções das imunoglobulinas, e Barroso (2008) as dispõe na tabela 2 abaixo de forma fácil para avaliação.

Tabela 2- Funções das imunoglobulinas

Neutralização de agentes patogênicos e de toxinas	A forma mais simples e rápida de atuação dos anticorpos frente a agentes patogênicos, é inibindo a sua ação, por ligação aos mesmos. Ao ocorrer a ligação dos anticorpos aos agentes patogênicos, como vírus ou bactérias, impede-se que estes se liguem às células alvo, bem como que as toxinas se liguem aos receptores celulares, não desencadeando assim a patologia.
Ativação do sistema complemento	Uma das funções dos anticorpos IgG e IgM é a ativação pela via clássica de um sistema de proteínas plasmáticas – sistema complemento. A ativação do complemento leva à destruição das células por lise. Esta ativação pode decorrer mediante a presença de anticorpos, ou na sua ausência, no caso da via clássica, a ativação do complemento terá início aquando da ligação do primeiro componente da cascata (C1) à porção Fc da IgM ou IgG.

Oponização e fagocitose	No caso de bactérias que se multiplicam no meio extracelular, ou de células tumorais, o anticorpo apresenta o papel de permitir que as células como neutrófilos e macrófagos fagocitem e destruam o agente patogênico. Assim, o processo de fagocitose é facilitado quando o agente patogênico fica rodeado de anticorpos, já que as células fagocíticas expressam receptores para a região Fc que ativam este processo. Encontram-se descritos receptores das células fagocíticas para a região Fc dos anticorpos IgG, IgM e IgA, podendo assim estes anticorpos também intervir neste processo efetor.
Citotoxicidade mediada por células e dependendo de anticorpos (ADCC)	A ativação de células citotóxicas (NK, macrófagos) pode ocorrer diretamente entre célula-anticorpo, quando na presença de um agente patogênico envolvido por anticorpos, a região Fc deste se liga a determinados receptores que ativam a secreção de enzimas e perforinas que levam à destruição celular.
Morte celular direta	Alguns anticorpos apresentam a capacidade de matar a célula de forma direta, ativando a apoptose celular.

Fonte: Adaptado de Barroso (2008).

## 2.1 Imunoglobulina G

A IgG é a imunoglobulina mais abundante no sangue e nos espaços extravasculares. É o anticorpo mais importante da resposta imune secundária e possui alta afinidade para ligação antígeno-específico, sendo considerada a mais versátil imunoglobulina porque é capaz de realizar todas as funções das moléculas de imunoglobulinas (KASSIR,1991).

Ela tem as seguintes características e propriedades: predomina no sangue, linfa e líquidos cérebro-espinhal e peritoneal; tem peso molecular de aproximadamente 150 kDa; atravessa a barreira placentária em virtude da composição química de seus fragmentos Fc; é ativadora do sistema complemento; apresenta citotoxicidade celular; possui opsonização e é

neutralizadora de toxinas, vírus e imobilizadora de bactérias (DE FARIA et al., 2013)

Sendo o principal anticorpo de resposta secundária, apresenta uma estrutura monomérica, com duas cadeias pesadas e duas leves, sendo a concentração desta imunoglobulina no soro de mamíferos consideravelmente elevada, representando cerca de 75% do total de imunoglobulinas circulantes. A IgG é muito estável no soro, apresentando um tempo de semivida prolongado, cerca de três semanas. Em humanos, podem ser classificadas em 4 subclasses de IgG, sendo estas a IgG1, IgG2, IgG3, e IgG4, sendo a IgG1 a imunoglobulina que se apresenta em maior concentração (BARROSO, 2008).

## 2.2 Imunoglobulina M

Os primeiros anticorpos a serem produzidos numa resposta imune humoral são sempre os IgMs. Estes são produzidos antes que a célula B tenha sofrido hipermutação somática; portanto, tendem a ser de baixa afinidade. Estas moléculas formam pentâmeros, cujos 10 sítios de ligação com o Ag podem se unir simultaneamente a antígenos multivalentes, tais como os polissacarídeos de parede celular bacteriana. Esta estrutura pentamérica também torna a IgM capaz de ativar o complemento de maneira mais eficaz, o que contribui para o controle mais eficiente de uma infecção (TEVA et al., 2010).

Os monómeros de IgM com um peso molecular de aproximadamente 108 kDa estão unidos à superfície das células B e têm um papel como BCR (Receptor de Células B) para o reconhecimento de antígenos. As IgM secretadas apresentam uma forma de pentâmero, circular na qual se juntam cinco subunidades de monômero unidas por ligações dissulfeto e uma cadeia J, esta forma pentamérica tem aproximadamente 900 kDa de peso molecular (MARTELLI et al., 2017).

Quanto às suas propriedades, a IgM é a terceira Ig mais comum no soro; é a primeira Ig a ser feita pelo feto e a primeira Ig a ser feita por uma célula B virgem quando é estimulada pelo antígeno. Como consequência da sua estrutura, a IgM também é uma boa Ig aglutinadora, além de agregar microrganismos para eliminação eventual para fora do corpo (ABBAS, 2008).

### 2.3 Imunoglobulina A

A imunoglobulina IgA predomina nas secreções seromucosas (leite materno, saliva, secreções traqueobrônquicas, vaginais, lágrimas, etc.). Esta molécula pode apresentar-se com diversas estruturas, nomeadamente, monômero ou dímero, consoante o local onde se encontra. Encontram-se descritas duas subclasses das IgA, sendo as IgA1 e IgA2. A IgA1 é caracterizada por se encontrar em elevadas concentrações no soro, enquanto que a IgA2 é caracterizada por encontrar-se em maior quantidade nas mucosas (BARROSO, 2008). Elas previnem a invasão de bactérias ou a penetração de toxinas nas células epiteliais (TEVA et al., 2010).

Dentre as suas propriedades, cita-se que a IgA é a segunda Ig mais comum no soro e é a principal classe de Ig em secreções, sendo importante na imunidade local (de mucosa). Normalmente IgA não fixa complemento, a menos que esteja agregada e ela pode se ligar a algumas células polimorfonucleares e alguns linfócitos (ABBAS, 2008).

### 2.4 Imunoglobulina E

A IgE está difundida de maneira moderada nos espaços extravasculares e tem como principal propriedade a sensibilização de mastócitos e basófilos, promovendo reação inflamatória, através da liberação de mediadores químicos como a histamina, que, por sua vez, promove vasodilatação, permitindo a passagem de anticorpos do vaso para a área lesada, e fatores quimioatraentes que recrutam fagócitos para o local de infecção. Além disso, podem estar envolvidas em processos alérgicos e na ajuda para eliminação de helmintos, quando sensibilizam eosinófilos (TEVA et al., 2010).

A molécula de imunoglobulina IgE é o anticorpo menos abundante no soro, com aproximadamente 190 kDa de peso molecular (ABBAS, 2008), apresentando concentrações 25 a 3000 vezes menor comparativamente com as restantes imunoglobulinas, e um tempo de semivida no soro também muito inferior às restantes (cerca de dois dias). Apesar da sua baixa concentração, esta imunoglobulina encontra-se ligada por longos períodos de tempo (semanas ou meses) a um receptor para Fc de elevada afinidade (FcεRI), que se encontra

associado à membrana plasmática dos basófilos e dos mastócitos (BARROSO, 2008).

## 2.5 Imunoglobulina D

A imunoglobulina IgD representa menos de 1% das imunoglobulinas plasmáticas, sendo a sua função ainda pouco conhecida, no entanto, sabe-se que esta molécula é um monômero que apresenta um peso molecular de cerca de 184 kDa, rica em carboidratos (9-14%) e oligossacarídeos, desempenhando um papel importante na diferenciação dos linfócitos, sendo um dos principais receptores para antígenos na superfície dos linfócitos B virgens ou naive, que ainda não entraram em contato com o antígeno (KUBY, 2002 apud BARROSO, 2008).

## Referências bibliográficas

- 1- Abbas, A. K.; LICHTMAN, A. H., PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**.6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- 2- AMABIS, José Mariano, MARTHO, Gilberto Rodrigues. **Biologia volume 3**. São Paulo: Moderna, 2004.
- 3- BALESTIERI, Filomena Maria Perrella. **Imunologia**. Barueri, SP, Manole,2006
- 4- BARROSO, Dianne Marie. Catalão. **Caracterização funcional do Anticorpo Monoclonal Humano BH1**. Universidade de Aveiro 2008.
- 5- DE FARIA, Ricardo Adriano Dorledo; BATISTA, Marina Lidiane; HENEINE, Luiz Guilherme Dias. **Purificação e caracterização de subtipos slow-moving e fast-moving de imunoglobulina G a partir de soro de coelho**. E-xacta, v. 6, n. 2, p. 55-60, 2013.
- 6- DINIZ, Lílian Martins Oliveira; FIGUEIREDO, Bruna de Campos Guimarães. **O sistema imunológico do recém-nascido**. 2014.
- 7- FALCÃO, R. P.; CALADO, R. T. **Heterogeneidade das Células do Sangue. Órgãos hematopoéticos e linfopoiéticos**. Hematologia: Fundamentos e práticas, São Paulo: Atheneu, p. 3-13, 2001.
- 8- FERREIRA, M. L. D. O.; PEREIRA, R. E. P.; NETO, E.C.; ALVES, R.M. SPIGOLON, Z. **Linfócitos**. Revista científica eletrônica de medicina veterinária. ISSN: 1679-7353. Ano VII – Número 12 – Janeiro de 2009
- 9- GARSIDE, P.; INGULLI, E.; MERICA, R. R., JOHNSON, J. G.; NOELLE, R. J.; JENKINS, M. K. **Visualization of specific B and T lymphocyte interactions in the lymph node**. Science, London, v. 281, p. 96–99, 1998.

- 10-GOODNOW, C. C. **Chance encounters and organized rendezvous.** Immunology, Oxford, v. 156, p. 5–10, 1997.
- 11-GRETZ, J. E.; ANDERSON, A. O.; SHAW, S. **Cords, channels, corridors and conduits: critical architectural elements facilitating cell interactions in the lymph node cortex.** Immunology, Oxford, v. 156, p. 11–24, 1997.
- 12-HOLT, P.G.; JONES, C.A. **The development of the immune system during pregnancy and early life.** Allergy. 2000;55:588-697.
- 13-ITANO, A. A.; JENKINS, M. K. **Antigen presentation to naïve CD4 T cells in the lymph node.** Nature Immunology, New York, v. 4, p. 733–739, 2003.
- 14-JACOB, J.; KASSIR, R.; KELSOE, G. **In situ studies of the primary immune response to (4-hydroxy-3-nitrophenyl) acetyl. I The architecture and dynamics of responding cell populations.** Journal of Experimental Medicine, New York, v. 173, p. 1165–1175, 1991.
- 15-JÚNIOR, Danilo Mesquita *et al.* **Sistema Imunitário: Parte II Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B.** Rev Bras Reumatol, São Paulo, p. 552-565, 23 set. 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbr/v50n5/v50n5a08.pdf>. Acesso em: 26 de março 2021
- 16-KELSOE, G. **Life and death in germinal centers (redux).** Immunity, Cambridge, v. 4, p. 107–111, 1996.
- 17-LEVINSON, Warren. **Microbiologia médica e imunologia/** Warren Levinson e Ernest Jawetz; trad. José Procópio M. Senna, 7.ed. – Porto Alegre: Artmed, 2005
- 18-MARTÍNEZ, Alfredo Córdoba; ALVAREZ-MON, Melchor. **O sistema imunológico (I): Conceitos gerais, adaptação ao exercício físico e implicações clínicas.** Revista Brasileira de Medicina do Esporte, v. 5, n. 3, p. 120-125, 1999.
- 19-MARTELLI, Paolo *et al.* **Immunology Research Unit.** Universidade de Parma. Itália, 2017.
- 20-MESQUITA JÚNIOR, Danilo *et al.* **Sistema imunitário-parte II: fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B.** Revista Brasileira de Reumatologia, v. 50, n. 5, p. 552-580, 2010.
- 21-OLIVEIRA, Lílian MG Bahia; KANASHIRO, Milton M. **Imunologia.** Módulo 2. 2.ed. – Rio de Janeiro: Fundação CECIERJ, 2010.
- 22-PAPE, A. K.; CATRON, D. M.; ITANO, A. A.; JENKINS, M. K. **The humoral immune response is initiated in lymph nodes by B cells that acquire soluble 62 antigen directly in the follicles.** Immunity, Cambridge, v. 26, p. 491-502, 2007.
- 23-ROITT, I., Brostoff, J. & MALE, D., 2001, **Immunology**, Mosby, 6th edition, London, 480p.
- 24-STEVENS, A.; LOWE, J. **Histologia humana.** 2 ed. São Paulo: Editora Manole Ltda. 2001, 408p
- 25-TEVA, Antônio; FERNANDEZ, José Carlos Couto; SILVA, Valmir Laurentino. **Imunologia.** In: MOLINARO, Etelcia; CAPUTO, Luzia; AMENDOEIRA, Regina (Org.). **Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde.** 1. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2010, v. 4, p. 19-124.

26-TIZARD, I. **Imunologia veterinária – uma introdução**. 6 ed. São Paulo:  
Editora Roca. 2002, 532p

## CAPÍTULO 8

### Imunidade Celular

Carla Pereira Fiuza Rodrigues

#### Introdução

A resposta imune tem papel fundamental na defesa contra agentes infecciosos e se constitui no principal impedimento para a ocorrência de infecções disseminadas, habitualmente associadas com alto índice de mortalidade. É também conhecido o fato de que, para a quase-totalidade das doenças infecciosas, o número de indivíduos expostos à infecção é bem superior ao dos que apresentam doença, indicando que a maioria das pessoas tem condições de destruir esses microrganismos e impedir a progressão da infecção. Em contraste, as deficiências imunológicas, sejam da imunidade inata (disfunções de células fagocíticas e deficiência de complemento) ou da imunidade adaptativa (deficiência de produção de anticorpos ou deficiência da função de células T) são fortemente associadas com aumento de susceptibilidade a infecções (JANEWAY, 2001).

Já foi descrito anteriormente sobre a imunidade humoral e, vislumbra-se agora a imunidade celular que é aquela em que predominam os linfócitos T, cujas principais funções são erradicar infecções por microrganismos intracelulares e ativar outras células, tais como os macrófagos e os linfócitos B. As diferentes células T devem ser capazes de responder a antígenos microbianos em diferentes compartimentos celulares. Por exemplo, a defesa contra vírus na circulação tem de ser mediada por anticorpos e a produção dos anticorpos mais eficazes requer a participação das células T auxiliares CD4+. Mas, se o mesmo vírus infectar uma célula de tecido, ele se torna inacessível ao anticorpo e sua erradicação requer que os linfócitos T citotóxicos CD8+ (CTLs) matem células infectadas e eliminem o reservatório de infecção. Esta dicotomia existe, pois as células apresentadoras de antígenos (APCs) lidam com os antígenos derivados de locais extracelulares ou intracelulares e apresentam-os



para as diferentes classes de células T de maneiras diferentes (ABBAS et al., 2008).

Dessa forma, neste capítulo será abordada a imunidade celular, as suas principais células, os linfócitos T, assim como sua classificação e características.

## 1 Linfócitos T (LT)

Os linfócitos são encontrados no sangue contribuindo com 20-30% dos leucócitos. Análise microscópica do sangue periférico mostra que um linfócito pequeno normalmente tem entre 10-12 micrômetros de diâmetro, tem um núcleo redondo com cromatina condensada e citoplasma escasso pouco basofílico. Normalmente, o linfócito pequeno tem o tamanho aproximado de uma hemácia (cerca de 7 micrômetros de diâmetro), enquanto o linfócito grande tem entre 12-16 micrômetros, núcleo redondo, cromatina nuclear menos condensada, citoplasma mais abundante e contorno celular irregular (ABBAS et al., 2008).

Os linfócitos são agranulócitos (não apresentam grânulos no seu citoplasma) que são identificáveis pela microscopia óptica pela sua imensa massa nuclear esférica e maciça, que ocupa quase todo o seu citoplasma. Tratam-se de células indiferenciadas entre si através deste tipo de microscopia, sendo, contudo, possível diferenciarem-se vários tipos de linfócitos por técnicas imunocitoquímicas de detecção de receptores específicos membranares. Os linfócitos T possuem um receptor, designado por TCR, que é específico e que, funcionalmente serve para reconhecer o antígeno que lhe é apresentado a ativar o linfócito (MARTINHO et al., 2004).

Os linfócitos T são assim chamados, pois sofrem maturação no timo sendo também conhecidos pelo nome de timócitos e são responsáveis pela imunidade celular. Organismos estranhos ou células infectadas são destruídos pelas células T em um complexo mecanismo. Há vários tipos de linfócitos T, tais como linfócitos CD8+, T8, Tc ou citotóxicos, cuja função é destruir as células infectadas através de mecanismo de apoptose, que é a morte celular programada; linfócitos CD4+, T4, Th ou auxiliares (T helper) que são os intermediários da resposta imunitária que proliferam após o contato com o

antígeno para ativar outros tipos de células que agirão de maneira mais direta. E ainda existem 2 subtipos conhecidos de linfócitos T auxiliares: Th1 e Th2; linfócitos T supressores; linfócitos T reguladores (NETO, 2009).

As funções da maioria dos linfócitos T requer que eles interajam com outras células, que podem ser células dendríticas, macrófagos, linfócitos B, ou qualquer célula hospedeira infectada. Para garantir que as células T interajam com outras células e não com os antígenos solúveis, os receptores de antígenos de células T são desenhados de modo a enxergar antígenos apresentados por moléculas de superfície celular e não antígenos em microrganismos ou antígenos que estão livres na circulação ou em fluidos extracelulares. Isto está em forte contraste com os linfócitos B, cujos receptores de antígeno e produtos de secreção, os anticorpos, são capazes de reconhecer antígenos em superfícies microbianas e antígenos solúveis, bem como antígenos associados a células. A tarefa de apresentar os antígenos associados às células hospedeiras para reconhecimento por células TCD4+ e CD8+ é realizado por proteínas especializadas denominadas complexo principal de histocompatibilidade (MHC), moléculas que são expressas na superfície das células hospedeiras (ABBAS et al., 2008).

### 1.1 Maturação dos linfócitos T

O processo de desenvolvimento de linfócitos contém numerosas etapas intrínsecas, denominadas pontos de controle, nas quais as células em desenvolvimento são testadas e somente algumas delas continuam a amadurecer (ABBAS et al., 2008).

Assim, as células pré-T entram no córtex tímico pelas artérias e durante o processo de seleção e maturação migram em direção à medula, de onde saem para a circulação. Os timócitos, ou linfócitos imaturos, começam a expressar baixos níveis de CD4 e CD8 na superfície, sendo, portanto, duplo-positivos. Nesta fase, os timócitos migram em direção à medula tímica e entram em contato com Ag próprios apresentados pelas células epiteliais do estroma tímico. Apenas aqueles que se ligam ao complexo MHC/Ag com afinidade adequada recebem estímulo para sobreviver (seleção positiva). Os timócitos cujo TCR não apresenta afinidade pelo MHC próprio sofrem apoptose pela falta

de estímulo (morte por negligência). A interação com moléculas MHC de classe I ou II determina a diferenciação do timócito em LT CD8+ ou CD4+, respectivamente. Continuando a maturação, os timócitos  $\alpha\beta$  que sobreviveram à seleção positiva e expressam apenas CD4 ou CD8 entram em contato na medula com células dendríticas e macrófagos, células apresentadoras de antígenos (APCs) extremamente eficientes, que apresentam Ag próprios associados ao MHC. Os timócitos imaturos que interagem com muita afinidade com esses complexos morrem por apoptose (seleção negativa). As células que sobrevivem tornam-se LT maduros, prontos para deixarem o timo e exercerem suas funções na periferia. Apenas cerca de 5% das células que entram no timo tornam-se LT maduros (JUNIOR et al., 2010; STUMAN, 1978).

Quanto ao receptor de antígeno da célula T (TCR), este constitui uma classe heterogênea de proteínas de membrana que, embora estejam relacionadas evolutivamente com as imunoglobulinas, são diferentes delas, já que estão adaptadas para detectar antígenos derivados de proteínas estranhas ou patógenos que entram nas células hospedeiras. Todavia, em contraste com as imunoglobulinas, os TCRs nunca são secretados, de modo que a célula T precisa migrar até as áreas de lesão para exercer seus efeitos protetores, por meio de contato direto com a célula alvo ou para influenciar as atividades de outras células do sistema imunitário. Juntamente com os macrófagos, as células T desenvolvem uma categoria de resposta imune denominada imunidade mediada por células (TEVA et al., 2010).

Antes de progredir para a diferenciação das células T e suas funções, dever-se-á entender sobre os receptores de antígenos e moléculas acessórias dos linfócitos T.

## 2 Receptores de antígenos e moléculas acessórias dos linfócitos T

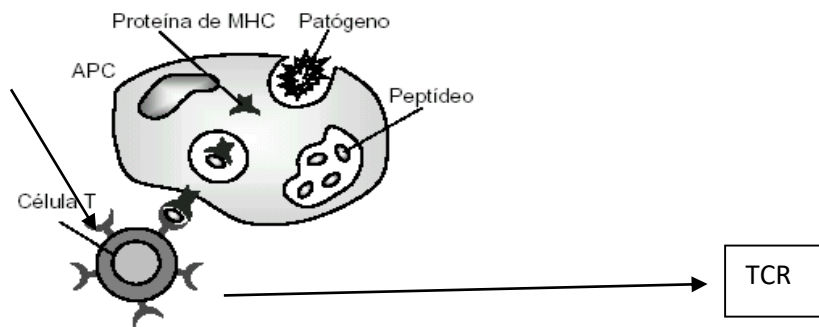
O receptor de antígeno das células T (TCR - T Cell Receptors) é uma glicoproteína heterodimérica gerada por quatro diferentes grupos de genes ( $\alpha\beta$  – presentes na maioria dos linfócitos T periféricos e  $\gamma\delta$  – presentes numa subpopulação de linfócitos T tímicas e numa subpopulação menor de linfócitos T periféricos), ligada por pontes dissulfídicas que permitem o reconhecimento de uma ampla variedade de antígenos pelos linfócitos T. Encontra-se associada, na

superfície da célula, a um complexo de peptídeos conhecidos por CD3, sendo este componente, provavelmente, necessário ao sinal de transdução após o reconhecimento do antígeno pelo TCR (MARTINHO et al., 2004).

Além dos componentes do complexo TCR, as células T apresentam várias proteínas de membrana, as quais exercem papel crucial na resposta destas células no reconhecimento do antígeno. Essas moléculas presentes na membrana de linfócitos ligam-se especificamente a outras moléculas da membrana de outras células, como as APCs, células do endotélio de vasos e da matriz extracelular. Essas moléculas não apresentam regiões variáveis, não são polimórficas, são idênticas em todas as células T de todos os indivíduos de uma mesma espécie, e são responsáveis pela transdução de sinais bioquímicos para o interior das células T. Essa propriedade assegura que as células T e as APCs permaneçam ligadas o tempo suficiente para permitir aos TCRs a oportunidade de localizar, reconhecer e responder ao complexo peptídeo-MHC na APC (TEVA et al., 2010).

Somente após a descoberta de como o receptor de célula T (TCR) reconhece o antígeno é que o papel dos genes de MHC na resposta imune foi compreendido. Foi demonstrado que o TCR reconhece peptídeos antigênicos em associação com moléculas de MHC. Células T reconhecem porções de proteínas antigênicas que são ligadas covalentemente a produtos dos genes de MHC. Células T citotóxicas (T<sub>c</sub>) reconhecem peptídeos ligados a moléculas de MHC classe I e células T auxiliares (T<sub>h</sub>) reconhecem peptídeos ligados a moléculas de MHC classe II (ABBAS et al., 2008). A figura 1 demonstra o MHC, TCR e APC.

Figura 1- MHC, TCR e APC



Fonte: Adaptado de labs.icb.ufmg.br

### 3 MHC (complexo principal ou maior de histocompatibilidade)

No genoma de mamíferos e, mais especificamente, no genoma humano, a região mais variável conhecida forma o complexo principal de histocompatibilidade (MHC - Major Histocompatibility Complex), que carrega um grande número de diferentes loci, que codificam genes funcionais. Alguns desses genes também exibem muitas variantes (alelos), caracterizando uma região extremamente polimórfica. Esses genes pertencem ao sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA, human leukocyte antigen) e codificam as principais moléculas encarregadas da apresentação do antígeno na superfície celular (GOLDEBERG; RIZZO, 2015).

No sistema de antígenos leucocitários humanos (HLA), o MHC é uma parte importante do sistema imunológico e é controlado por genes localizados no cromossomo 6. Ele codifica moléculas na superfície das células especializadas na apresentação de peptídeos antigênicos ao TCR nas células T (DELVES, 2018).

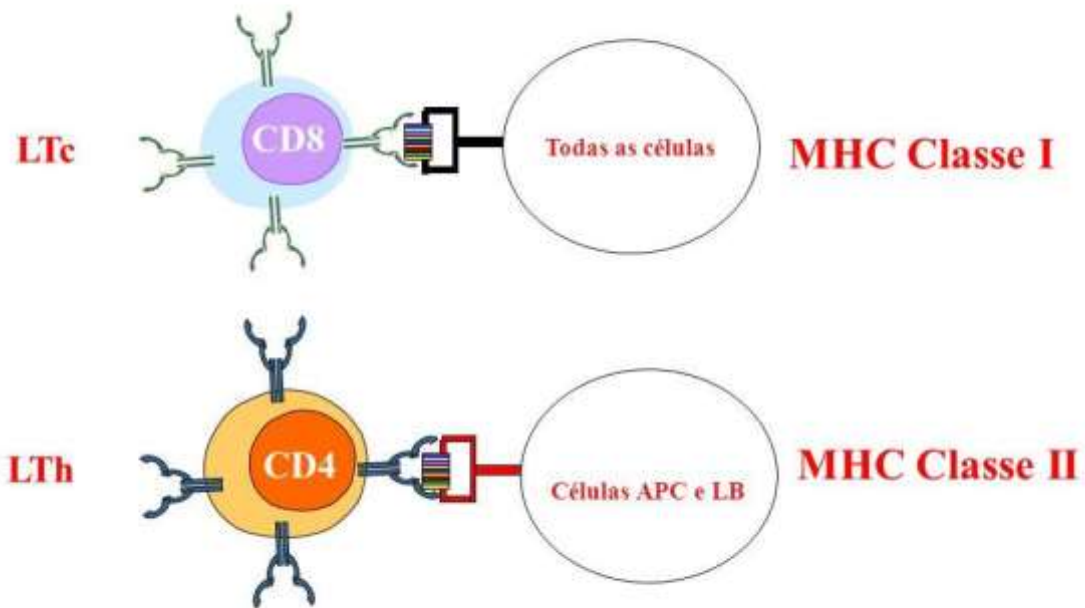
De maneira geral, acontece que as proteínas são degradadas dentro das células, e os peptídeos derivados desse processo são acoplados às moléculas de HLA (MHC) e transportados para a superfície celular. As moléculas MHC de classe I e II transportam peptídeos produzidos em compartimentos celulares distintos (proteassomos e endossomos, respectivamente), nos quais as diferentes estratégias de proteólise usadas geram a variedade de peptídeos necessários para uma apresentação eficiente para o reconhecimento pelos

receptores de células T. O MHC com peptídeo de um lado, ligando-se ao receptor de célula T do outro, forma o complexo trimolecular que desencadeia e confere a especificidade da resposta imune efetora (NEEFJES et al., 2015).

O MHC (Major Histocompatibility Complex) se divide em dois conjuntos de moléculas de superfície celular altamente polimórficas, o MHC-Classe I e o MHC-Classe II. O MHC-I está presente na membrana celular de quase todas as células do organismo, exceto nas hemácias e plaquetas. Esta classe de MHC reconhece os antígenos protéicos externos (incluindo tecidos transplantados) e são reconhecidos por linfócitos T com especificidade antigênica. Geralmente, as moléculas de classe I são reconhecidas por LT citotóxicos ou CD8+. O MHC-I das células de um indivíduo só é igual a outro se os indivíduos forem gêmeos univitelinos. Já os MHC-II encontram-se apenas em células que apresentam antígenos (APC – Antigen-Presenting Cells) como os linfócitos B, os macrófagos e as células dendríticas. Pensa-se que os MHC de classe II são os que desempenham o papel predominante na resposta imunitária inicial a antígenos de tecidos transplantados. Ao entrarem em contato com um antígeno non-self, os HLA de classe II ativam os LTh (helper ou CD4+) que, por sua vez, sofrem uma expansão clonal através da produção de citocinas reguladoras (ABBAS et al., 2008; MARTINHO, 2004), tal como mostrado na figura 2.

Figura 2- MHC classes I e II

## Reconhecimento – Linfócito T



Fonte: flaviogimenis.com.br

### 3.1 MHC Classe I

As moléculas do MHC classe I estão presentes como glicoproteínas de transmembrana na superfície de todas as células nucleadas. As moléculas intactas classe I são formadas por uma cadeia alfa pesada ligada a uma molécula de beta 2 microglobulina. A cadeia pesada consiste em 2 domínios de ligação de peptídeo, um domínio tipo Ig e uma região que atravessa a membrana com um prolongamento no citoplasma. Células T que expressam moléculas CD8 reagem às moléculas do MHC classe I. Esses linfócitos geralmente têm uma função citotóxica, sendo necessário que sejam capazes de reconhecer qualquer célula infectada. Como todas as células nucleadas expressam moléculas MHC da classe I, todas as células infectadas podem agir como uma CAA para células T CD8 (CD8 se liga na região não polimórfica da cadeia pesada de classe I). Alguns genes MHC da classe I codificam moléculas MHC não clássicas, como HLA-G (que pode ter um papel na proteção do feto contra a resposta imunitária

materna) e HLA-E (que apresenta peptídeos para certos receptores nas células NK) (DELVES, 2018).

Essa via de processamento de antígenos, chamada de citosólica ou endógena, é perfeitamente adequada para a apresentação de peptídeos virais quando a célula é infectada, já que os vírus empregam a maquinaria celular para produzir suas próprias proteínas e novas partículas virais. A resposta citotóxica (via linfócitos T CD8+) contra vírus é um aspecto essencial da defesa pelo organismo infectado e é frequentemente alvo de processos de evasão imune orquestrados pelo patógeno invasor. Há vírus (exemplos: citomegalovírus, herpes-vírus simples ou da imunodeficiência humana) que sintetizam proteínas capazes de interromper o fluxo de peptídeos, de bloquear a proteína TAP ou a produção de moléculas de classe I (GOLDEBERG; RIZZO, 2015).

### 3.2 MHC Classe II

A despeito da grande similaridade estrutural e da função compartilhada de apresentação de antígenos, MHC I e MHC II exibem diferenças importantes no perfil de expressão e na fonte de peptídeos carregados, levando a um papel muito diferente na resposta imune adaptativa (GOLDEBERG; RIZZO, 2015).

As moléculas MHC da classe II geralmente encontram-se nas células apresentadoras de antígenos “profissionais” (células B, macrófagos, células dendríticas e células de Langerhans), no epitélio tímico e são ativadas nas células T ativas (mas não nas células T em repouso). A maior parte das células nucleadas podem ser induzidas a expressar MHC da classe II pelo IFN gama. As moléculas MHC da classe II são formadas de 2 cadeias polipeptídicas [alfa ( $\alpha$ ) e beta ( $\beta$ )], sendo que cada cadeia possui um domínio de ligação do peptídeo, um domínio tipo imunoglobulina e uma região que atravessa a membrana com prolongamento no citoplasma. As células T reativas às moléculas classe II expressam CD4 e são geralmente células T auxiliares, capazes de estimular os plasmócitos a produzirem anticorpos (DELVES, 2018).

Na tabela 1 abaixo, seguem as principais diferenças entre os MCH classe I e II.

Tabela 1- Diferenças nos MHC Classes I e II



	<b>MHC Classe I</b>	<b>MHC Classe II</b>
<b>Fonte do ag</b>	Endógena	Exógena
<b>Enzimas processadoras</b>	Proteossomas	Lisossomais
<b>Células processadoras</b>	Todas as células nucleadas	APC profissionais
<b>Local de ligação do MHC com o peptídeo</b>	Retículo endoplasmático rugoso	Fagossossoma
<b>Molécula do MHC</b>	I	II
<b>Apresentação para</b>	Células CD8+	Células CD4+

Fonte: Adaptado de variasclasses.blogspot.com

### 3.3 MHC Classe III

A região do MHC classe III do genoma codifica algumas moléculas importantes no processo inflamatório, como componentes do sistema complemento C2, C4 e fator B, fator de necrose tumoral (TNF alfa), linfotóxina alfa, linfotóxina beta e três proteínas de choque térmico (DELVES, 2018).

## 4 Linfócitos T CD8+

A resposta mediada pelas células T é extremamente efetiva no mecanismo de defesa contra agentes intracelulares, como vírus, protozoários, fungos e bactérias intracelulares. As células T podem exercer sua função através da citotoxicidade mediada por células CD8+ ou através da secreção de citocinas que vão ativar macrófagos para destruir os agentes intracelulares (MACHADO et al., 2004).

Os LT CD8 reconhecem antígenos intracitoplasmáticos apresentados por moléculas MHC de classe I, que são expressas por praticamente todas as células nucleadas. Células infectadas por vírus e células tumorais normalmente são reconhecidas pelos LT CD8. Após adesão às células alvo apresentando um antígeno associado ao MHC e coestímulo adequado, os LT CD8 proliferam e, em um encontro subsequente, podem eliminar por citotoxicidade qualquer célula que apresente esse antígeno específico, independente da presença de

moléculas coestimulatórias. Os LT CD8 induzem a via de morte celular programada (apoptose) na célula alvo pela ação de perforinas e granzimas (JUNIOR et al., 2010).

A perforina está envolvida com a formação de poros na célula alvo, causando sua eliminação por meio da lise osmótica que é uma entrada de grande quantidade de água na célula, já as granzimas são associadas à ativação do processo de apoptose da célula em questão (CALICH & VAZ, 2008).

## 5 Linfócitos T CD4+

Os LT CD4 são responsáveis por orquestrar outras células da resposta imune na erradicação de patógenos e são também muito importantes na ativação dos linfócitos B, macrófagos ou mesmo LT CD8 (JUNIOR et al., 2010)

Esta subpopulação de linfócitos, também denominada T helper (LTh) ou T auxiliar não elimina antígenos ou células alvo diretamente, mas possui a importante função de liberar hormônios chamados citocinas capazes de estimular vários tipos celulares, tais como: macrófagos, linfócitos TCD8+ e linfócitos B, possibilitando a ampliação e manutenção da ativação da resposta imune adaptativa (CALICH; VAZ, 2008).

Os LTh são subdivididos funcionalmente pelo padrão de citocinas que produzem. Durante o estímulo fornecido por uma APC, um linfócito precursor Th0 pode se tornar um linfócito Th1, Th2 ou Th17, na dependência do ambiente de citocinas presente. Embora morfologicamente indistinguíveis, essas células apresentam distintos padrões de citocinas secretadas e, conseqüentemente, diferentes respostas efectoras (JUNIOR et al., 2010).

### 5.1 Linfócitos Th1

Os LTh1 produzem grandes quantidades de IL-2, que induz proliferação de LT (incluindo os próprios LTCD4 de maneira autócrina) e também induz a proliferação e aumenta a capacidade citotóxica dos LT CD8. A outra citocina produzida em grandes quantidades pelos LTh1 é o INF- $\gamma$ , uma citocina muito importante na ativação de macrófagos infectados com patógenos

intracelulares como micobactérias, protozoários e fungos, que apresenta também um papel relevante na ativação de LT CD8 (JUNIOR et al., 2010).

As citocinas do tipo Th1 tendem a produzir as respostas pró-inflamatórias responsáveis por matar os parasitas intracelulares e por perpetuar as respostas autoimunes. O interferon gama é a principal citocina Th1. Respostas pró-inflamatórias excessivas podem levar a danos tissulares descontrolados, portanto, deve haver um mecanismo para neutralizar isso (BERGER, 2000).

## 5.2 Linfócitos TH2

A segunda população Th muito importante nas respostas imunes humorais é o LTh2, que produz IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10, favorecendo a produção de anticorpos. As respostas Th2 estão associadas com as doenças alérgicas e infecções por helmintos, uma vez que a IL-4 induz a troca de classe de imunoglobulinas nos linfócitos B para IgE e a IL-5 induz a produção e ativação de eosinófilos. De forma análoga ao INF- $\gamma$ , a IL-4 também promove retroalimentação positiva para a via Th2 e suprime a via Th1 (JUNIOR et al., 2010); ou seja, em excesso, as respostas Th2 irão neutralizar a ação microbicida mediada por Th1 (BERGER, 2000).

## 5.3 Linfócitos Th17

Os LTh17 representam um novo subtipo de LT efetores importantes na proteção contra infecção por microorganismos extracelulares (JUNIOR et al., 2010).

Os linfócitos Th17 fazem parte desse novo panorama de linfócitos T e mostram um fenótipo de linfócitos T CD4<sup>+</sup> ativados caracterizado pela produção de elevadas quantidades de IL-17. Os linfócitos Th17 parecem desempenhar um papel crucial no desenvolvimento de uma ampla gama de transtornos inflamatórios crônicos e autoimunes (ARAÚJO et al., 2016).

Sabe-se que a interleucina 17A (IL-17A) foi descoberta em 1993 e é o membro do protótipo da subclasse mais recente de citocinas. Foi reconhecido como uma citocina inflamatória que exerce sua função principalmente em células

mieloides e células mesenquimais induzindo a expressão do fator estimulante de colônias de granulócitos (G-CSF), IL-6 e de outras quimiocinas, que aumentam a granulopoiese e recrutam neutrófilos para o local da infecção (FLORES; TALAMAS, 2012).

#### Referências bibliográficas

- 1 ABBAS, A. K., LICHTMAN, A. H., PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**.6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008
- 2 ARAÚJO, Júlio Antônio Pereira et al. **Linfócitos Th17 e linfócitos T CD4+ multifuncionais em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico**. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 56, n. 1, p. 28-36, 2016.
- 3 BERGER, Abi. **Th1 and Th2 responses: what are they?** Bmj, v. 321, n. 7258, p. 424, 2000.
- 4 CALICH, V.; VAZ, C. **Imunologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2008.
- 5 DELVES, P.J. **Sistema de antígeno leucocitário humano (HLA)**. University College London, London, UK. 2018.
- 6 FLORES, G.Y.; TALAMÁS, R.P. **Interleucina 17, funciones biológicas y su receptor**. Revista de Educación Bioquímica, v. 31, n. 1, p. 3-9, 2012.
- 7 GOLDBERG, Anna Carla; RIZZO, Luiz Vicente. **Estrutura do MHC e função–apresentação de antígenos. Partes 1**. Einstein (São Paulo), v. 13, n. 1, p. 153-156, 2015.
- 8 GOLDBERG, Anna Carla; RIZZO, Luiz Vicente. **Estrutura do MHC e função– apresentação de antígenos. Parte 2**. Einstein (São Paulo), v. 13, n. 1, p. 157-162, 2015.
- 9 JANEWAY, C.A .Jr. **How the immune system protects the host from infection**. Microbes Infect. 2001;3:1167-71.
- 10 JUNIOR, Danilo Mesquita et al. **Sistema Imunitário – Parte II- Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B**. Rev Bras Reumatol 2010;50(5):552-80
- 11 MACHADO, Paulo RL et al. **Mecanismos de resposta imune às infecções**. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 79, n. 6, p. 647-662, 2004.
- 12 MARTINHO, A.; BARROS, P.; BARROS, P. **A diversidade de linfócitos T e a sua importância na resposta imunitária celular específica**. Évora: Departamento de Biologia e Imunologia, 2004.
- 13 NETO, E.C. et al. **Linfócitos**. Revista científica eletrônica de medicina veterinária – ISSN: 1679-7353. Ano VII – Número 12 – Janeiro de 2009.
- 14 NEEFJES, J.; JONGSMA, M.L.; PAUL, P.; BAKKE, O. **Towards a systems understanding of MHC class I and MHC class II antigen presentation**. Nat Rev Immunol. 2011;11(12):823-36. Review.
- 15 STUMAN, O. **Intrathymic and extrathymic T cell maturation**. ImmunolRev 1978; 42:138-84.

- 16 TEVA, Antônio; FERNANDEZ, José Carlos Couto; SILVA, Valmir Laurentino. Imunologia. In: MOLINARO, Etelcia; CAPUTO, Luzia; AMENDOEIRA, Regina (Org.). **Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde**. 1. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2010, v. 4, p. 19-124.

## **CAPÍTULO 9**

### **Imunidade aos patógenos**

**Carla Pereira Fiuza Rodrigues**

#### Introdução

Embora o nosso organismo esteja constantemente exposto a agentes infecciosos, a doença infecciosa é relativamente rara. A resposta imune adequada é, de certo modo, garantia de integridade e resistência do organismo a infecções. Essa resposta é realizada pelo sistema imunológico, representado didaticamente pelos mecanismos específicos e não específicos que atuam de modo sincronizado e defendem o indivíduo contra infecções, além de promoverem vigilância contra tumores e a rejeição de enxertos não compatíveis (CARVALHO et al., 1998).

O ambiente em que vivemos é povoado por muitas espécies de microrganismos onde uma pequena parcela tem a capacidade de causar doenças. Os agentes infecto-parasitários diferem em sua patogenicidade e virulência, sendo que a patogenicidade refere-se à capacidade de um organismo causar doença, e a virulência é o grau de patogenicidade. Portanto, a patogenicidade depende das características do agente, do estado imunitário do hospedeiro e dos determinantes socioambientais. Em indivíduos com sistema imunitário íntegro, os agentes infecto-parasitários devem ser suficientemente virulentos para se estabelecer e causar infecção. Por outro lado, indivíduos com sistema imunitário debilitado, agentes pouco virulentos, tais como os comensais, podem causar lesões graves (TEVA et al., 2010).

Sabe-se que a defesa contra microrganismos é mediada pelos mecanismos efetores da imunidade inata e adaptativa. O sistema imune inato fornece a defesa inicial e o sistema imune adaptativo proporciona uma resposta mais forte e sustentada. Muitos microrganismos patogênicos evoluíram para resistir à imunidade inata e a proteção contra essas infecções é criticamente dependente das respostas imunes adaptativas. Nas respostas adaptativas, um grande número de células efectoras e de moléculas de anticorpos são gerados a

fim de eliminar os microrganismos e células de memória que protegem o indivíduo de infecções repetidas (ABBAS et al., 2008).

Assim, o estabelecimento de uma infecção, em um hospedeiro suscetível, envolve vários mecanismos, sendo um dos mais relevantes o modo de interação do microrganismo com o sistema imune e a resposta desse contra o agente invasor. A resposta inata serve como um alerta para o sistema imune e permite uma resposta ativa contra o patógeno, até que a ativação da resposta imune adaptativa esteja pronta para atuar, sendo que na verdade, ambas respostas ocorrem simultaneamente durante o controle de uma infecção. No entanto, diferente da resposta imune inata, a adaptativa responde especificamente contra os diferentes agentes invasores e, após o primeiro contato, em geral, gera células de memória (COELHO-CASTELO, 2009).

Neste capítulo, tratar-se-á da resposta do organismo às bactérias extra e intracelulares, vírus, fungos e parasitas com seus mecanismos de ação e resposta imunológica.

## 1 Imunidade às bactérias

As bactérias são parte integral e inseparável da vida na terra, encontradas em qualquer lugar, revestem a pele, as mucosas e cobrem o trato intestinal dos homens e dos animais. Elas estão intrinsecamente ligadas à vida de organismos e aos amplos ambientes em que habitam (SANTOS, 2004). São microrganismos encontrados de forma isolada ou em colônias, sendo constituídos por uma célula (unicelulares), não possuem organelas membranosas, e são variáveis quanto ao tamanho e quanto às formas (JORGE, 2012).

Apresentam também parede celular, membrana plasmática e algumas espécies possuem uma terceira camada externa denominada cápsula, formada por polissacarídeos com consistência de muco, o que lhes confere resistência. De acordo com a composição química e a integridade da parede celular, as bactérias se dividem em: Gram-positivas e Gram-negativas. As Gram-positivas possuem uma espessa camada de peptidoglicano e ácidos teicóicos e as Gram-negativas possuem peptidoglicano e uma membrana externa

composta de lipopolissacarídeos (LPS), lipoproteínas e fosfolipídios (PIMENTEL, DIONÍSIO; SIGNOR, 2016).

Os principais mecanismos envolvidos na infecção bacteriana são: a) contato com as células do hospedeiro; b) proliferação; c) invasão do tecido e d) indução de lesões teciduais principalmente por liberação de toxinas. Do ponto de vista da resposta imune, as bactérias são classificadas em duas categorias conforme sua localização: bactérias intracelulares, que são capazes de se replicarem no interior das células do hospedeiro como nos fagossomos, no citoplasma, sendo que algumas bactérias, desse grupo, são ditas intracelulares obrigatórias, pois só sobrevivem dentro da célula do hospedeiro e bactérias extracelulares, que se replicam fora das células do hospedeiro (na circulação, no lúmen intestinal e vias aéreas) (COELHO-CASTELO, 2009).

### 1.1 Resposta imune às bactérias extracelulares

Como as bactérias extracelulares são capazes de se replicarem no exterior das células do hospedeiro, algumas barreiras iniciais são importantes para limitar a infecção bacteriana, contribuindo para a eliminação dos patógenos. Dentre essas barreiras citam-se os movimentos peristálticos, a secreção de muco do trato gastrointestinal, os movimentos ciliares das vias aéreas, além de um epitélio íntegro que atua como uma barreira física entre o patógeno e o tecido do hospedeiro. No caso das bactérias que habitam o sistema circulatório, essas são removidas pelo baço e pelo fígado, uma vez que esses locais são ricos em células fagocitárias e a circulação sanguínea é lenta, favorecendo assim a eliminação das bactérias extracelulares (TORRES, 2016).

As bactérias extracelulares causam doença de duas maneiras: induzindo reação inflamatória que resulta na destruição tecidual no local da infecção e produzindo toxinas, que possuem diversos efeitos patológicos, podendo estas serem endotoxinas (componentes da parede celular bacteriana) ou exotoxinas (ativamente secretadas pelas bactérias). Portanto, as respostas imunes contra bactérias extracelulares visam eliminar a bactéria e o efeito de suas toxinas (TEVA et al., 2010).

Os principais mecanismos de imunidade inata contra bactérias extracelulares são a ativação do complemento, a fagocitose e a resposta



inflamatória. Na ativação do complemento, os peptidoglicanos na parede celular das bactérias Gram-positivas e o LPS em bactérias Gram-negativas ativam o complemento da via alternativa. Já outras bactérias podem se ligar à lectina, ativando o complemento pela via das lectinas. O resultado da ativação do complemento é a opsonização e fagocitose aumentada de bactérias. Além disso, o complexo de ataque à membrana gerado pela ativação do complemento leva à lise de bactérias (ABBAS et al., 2008).

Quanto à resposta adaptativa, a imunidade humoral é o principal mecanismo envolvido na eliminação das bactérias extracelulares. Os anticorpos, produzidos contra esses patógenos, desempenham mecanismos efetores importantes como: neutralização, opsonização seguido de fagocitose, e a ativação do complemento pela via clássica. Na neutralização contra a bactéria ou contra suas toxinas, os anticorpos (IgG, IgA) impedirão a ligação dos mesmos a receptores presentes na superfície das células alvo, ou seja, a ligação dos anticorpos com estruturas bacterianas interfere na capacidade do patógeno em interagir com os receptores celulares, neutralizando, assim, a ação desses microrganismos (COELHO-CASTELO, 2009).

A imunidade humoral específica é a principal resposta protetora contra essas bactérias e consiste do reconhecimento de antígenos proteicos por células CD4<sup>+</sup> Th2, apresentados via MHC de classe II. Os anticorpos específicos, além de neutralizar bactérias e suas toxinas, impedindo sua ligação às células alvo, ativam o sistema complemento potencializando suas ações (TEVA et al., 2010).

As principais consequências prejudiciais da resposta do hospedeiro contra as bactérias extracelulares são a inflamação e choque séptico. As mesmas reações de neutrófilos e macrófagos que agem para erradicar a infecção também causam danos teciduais através da produção local de espécies reativas de oxigênio e enzimas lisossomais. Estas reações inflamatórias geralmente são autolimitadas e controladas. As citocinas secretadas por leucócitos em resposta a produtos bacterianos também estimulam a produção de proteínas de fase aguda e causam as manifestações sistêmicas da infecção (ABBAS et al., 2008).

## 1.2 Resposta imune às bactérias intracelulares

Quanto às bactérias que sobrevivem no interior de células hospedeiras, as mais patogênicas são aquelas que sobrevivem no interior dos macrófagos, como as micobactérias. Por serem praticamente inacessíveis aos anticorpos, sua eliminação requer mecanismos diferentes daqueles observados para bactérias extracelulares (TEVA et al., 2010).

O passo inicial para a eliminação do patógeno envolve componentes do sistema imune inato, tais como células fagocíticas, células NK (natural killer), produção de citocinas e quimiocinas. Desta forma, após a invasão do patógeno, células fagocíticas, principalmente neutrófilos e macrófagos, são recrutados para o sítio de replicação bacteriana por meio de quimiocinas (IL-8, MCP-1) e citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ). Na tentativa de eliminar as bactérias intracelulares, macrófagos e neutrófilos ativados produzem uma variedade de mediadores bioquímicos que atuam diretamente contra as bactérias, dentre eles, peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), ânion superóxido (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) e o óxido nítrico (NO) (COELHO-CASTELO, 2009).

A principal resposta imunológica protetora contra bactérias intracelulares é o recrutamento e ativação de fagócitos mediados por células T (imunidade mediada por células) (ABBAS et al., 2008).

As células TCD8 citotóxicas têm papel fundamental na eliminação das bactérias intracelulares através da lise das células infectadas. Isto pode ocorrer uma vez que os antígenos bacterianos podem escapar das vesículas celulares, penetrando no citosol sendo apresentadas vias MHC de classe I para as células T citotóxicas. As bactérias intracelulares dispõem de mecanismos de escape contra a resposta imune, sendo os macrófagos os alvos preferenciais. Macrófagos que falham na eliminação das bactérias intracelulares podem levar ao estabelecimento de uma infecção crônica, que resultará na formação de uma estrutura característica conhecida como granuloma, o qual tem como finalidade conter o agente infeccioso, evitando assim a sua disseminação (COELHO-CASTELO, 2009).

## 2 Imunidade aos vírus

Os vírus tem como principais características: são acelulares, ou seja não possuem célula (nenhum tipo de estrutura celular, ou maquinaria celular); possuem apenas um tipo de ácido nucléico DNA ou RNA (exceto o citomegalovírus que possui ambos); não possuem capacidade de se reproduzir sozinho; não apresentam sensibilidade aos antibióticos, tem grande capacidade mutagênica devido às fusões de material genético; apresentam pouca sobrevivência em ambientes externos, sendo chamados de vírions quando estão fora das células; e são parasitas intracelulares obrigatórios (TEIXEIRA, 2020).

Os vírus são responsáveis por milhares de mortes no mundo todos os anos. Cada vírus é composto por dois tipos de estruturas: o capsídeo viral e o ácido nucléico. Os ácidos nucléicos contêm a informação genética necessária para programar a maquinaria de síntese protéica da célula hospedeira para a replicação viral sendo que o vírus pode conter DNA (Ácido Desoxirribonucléico) ou RNA (Ácido Ribonucléico). O capsídeo viral é composto por proteínas que têm duas funções principais: em primeiro lugar, proteger os ácidos nucléicos dos insultos do ambiente extracelular, como nucleases e segundo, permitir a ligação do capsídeo à membrana da célula hospedeira. Após a interação do capsídeo viral com a célula hospedeira ocorre a penetração do genoma viral e posteriormente a replicação do vírus na célula parasitada (SALUTIS, 2011).

Dessa forma, os vírus são microrganismos intracelulares obrigatórios que utilizam os componentes do ácido nucléico e a maquinaria de síntese proteica das células do hospedeiro para se replicar. Os vírus possuem a capacidade de infectar diversos tipos de células, invadindo-as a partir da utilização de moléculas de superfície como receptores para entrar nas células. Após entrar nas células, os vírus podem causar lesão tecidual por diversos mecanismos. A replicação viral interfere na síntese de proteínas e na função de células e leva à lesão e à morte da célula infectada (CALICH, 2008). Este resultado é um tipo de efeito citopático do vírus e a infecção é dita lítica porque a célula infectada é lisada. Respostas imunes inatas e adaptativas contra os vírus têm como objetivo bloquear a infecção e eliminar as células infectadas (ABBAS et al., 2008).

## 2.1 Resposta imune aos vírus

A maioria dos vírus infecta seus hospedeiros pelas mucosas, principalmente pelas vias aéreas, o trato gastrintestinal e o trato urogenital, onde células de Langerhans podem capturar o agente invasor, dando início à resposta imune nos linfonodos periféricos. Desse modo, a primeira barreira contra a infecção é a resposta imune inata. O ambiente ácido da mucosa gástrica e o microambiente da mucosa vaginal também servem como barreiras químicas contra a penetração dos vírus. Outro mecanismo de defesa contra os vírus são as defensinas que são expressas por células epiteliais e neutrófilos. Esses polipeptídeos formam poros em membranas ricas em fosfolipídios aniônicos como a dos vírus (e algumas bactérias) causando a destruição dos mesmos. Vencida essas barreiras, os vírus têm que penetrar nas células. Normalmente essa ação é mediada por interação com receptores específicos expressos pelo tipo celular ao qual o vírus é específico e a esse mecanismo é dado o nome de tropismo celular (COELHO-CASTELO, 2009).

Dentro da imunidade inata, deve-se destacar a importância dos receptores do tipo Toll (TLR). Esses receptores presentes em vários tipos de células do sistema imune são capazes de ativar essas células gerando uma potente resposta imune (ABBAS et al., 2008). Existem 7 tipos de TLR envolvidos na resposta contra vírus. Esses TLRs têm como principal alvo de reconhecimento os ácidos nucléicos. Devido à grande variação do tipo de ácido nucléico que os vírus podem conter, o sistema imune desenvolveu variações de TLRs específicas para cada tipo de DNA ou RNA presente nos mesmos (SALUTIS, 2011).

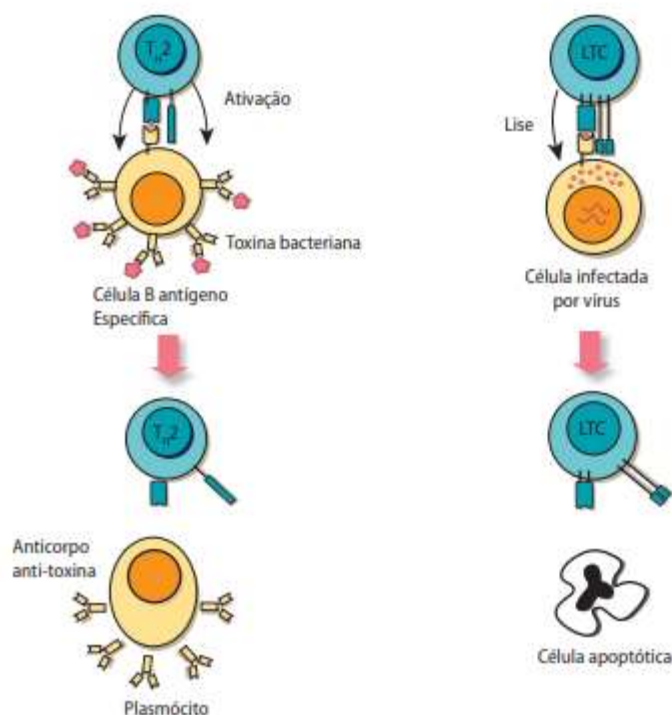
Na fase inicial das infecções virais, o controle dessas infecções é feito pelos interferons tipo I (IFN- $\alpha$  e IFN- $\beta$ ) pelos macrófagos e pelas células NK (MACHADO et al., 2004). A estimulação direta de IFN  $\alpha$  e  $\beta$  pelas células infectadas funciona inibindo a replicação viral e fazendo a lise das células infectadas através das células NK. Além desses mecanismos, a ativação do sistema complemento e a fagocitose servem para eliminar vírus de locais extracelulares (TEVA et al., 2010).

Porém, muitos vírus conseguem sobrepujar a resposta imune inata devido principalmente a sua alta taxa de replicação, por isso, paralelamente à resposta inata, também ocorre a ativação da resposta antígeno específica. Normalmente células dendríticas e macrófagos realizam esse papel. Devido à

natureza de infecção intracelular dos vírus, os antígenos dos mesmos são apresentados principalmente em contexto de MHC de classe I desencadeando uma resposta de linfócitos TCD8+ (SALUTIS, 2011), que será potencializada pela ativação de linfócitos TCD4+, após mecanismos de apresentação cruzada. Células TCD4+ podem se diferenciar em um padrão Th1 ou Th2 dependendo das citocinas presentes no ambiente da infecção. Em geral, na resposta imune adaptativa observa-se uma preferência para ativação do padrão Th1. No entanto, podem ocorrer respostas mistas, como no caso do vírus da rubéola que induz uma resposta do padrão Th1 no início da infecção e já na fase final da doença essa resposta muda para o padrão Th2. Apesar disso, o mecanismo de defesa mais ativo contra a infecção viral é o mediado por linfócitos TCD8+ específicos (COELHO-CASTELO, 2009).

Também os vírus desenvolveram numerosos mecanismos para fugir da imunidade do hospedeiro. Eles podem alterar seus antígenos e, portanto, deixam de ser alvos da resposta imune. Os principais mecanismos de variação antigênica são mutações pontuais e rearranjo dos genomas de RNA (em vírus de RNA), que conduzem a variação e mudança antigênica. Os dois principais antígenos do vírus são a hemaglutinina viral trimérica (o pico de proteína viral) e a neuraminidase. Os genomas virais sofrem mutações nos genes que codificam essas proteínas de superfície e a variação que ocorre como resultado é chamada de mudança antigênica (ABBAS et al., 2008), tais como mostrado na figura 1.

Figura 1 - Reconhecimento dos antígenos extracelulares e intracelulares



Fonte: MURPHY et al. (2008).

### 3 Imunidade aos fungos

Os fungos são organismos eucariontes que não contêm clorofila, mas possuem parede celular, estruturas filamentosas e produzem esporos. Esses organismos crescem como saprófitos e decompõem matéria orgânica. Existem entre 100.000 a 200.000 espécies de fungos, variando de acordo com a classificação utilizada. Cerca de 300 espécies são reconhecidas atualmente como patogênicas para o homem. Os fungos possuem diversos tipos de habitat visto que são encontrados no solo, na água, nos vegetais, nos animais, no homem e nos detritos em geral. Como principais características, os fungos são eucariontes; quanto ao metabolismo são heterotróficos, saprófitos ou parasitários; são uni ou pluricelulares; tem a parede celular de quitina; podem ser aeróbios, anaeróbios e anaeróbios facultativos e se desenvolvem em locais úmidos e quentes (TEIXEIRA, 2020).

Algumas infecções fúngicas são endêmicas e estas infecções são normalmente causadas por fungos presentes no ambiente e cujos esporos penetram nos humanos. Outras infecções fúngicas são chamadas de oportunistas, pois os agentes causadores causam doenças brandas ou não

manifestam doença em indivíduos saudáveis, mas podem infectar e causar doença grave em pessoas imunodeficientes. A imunidade comprometida é o fator predisponente mais importante para infecções fúngicas clinicamente significativas (ABBAS et al., 2008).

### 3.1 Resposta imune aos fungos

Os principais mediadores da imunidade inata contra fungos são os neutrófilos e macrófagos. Os pacientes com neutropenia são extremamente suscetíveis a infecções por fungos oportunistas. Os fagócitos e células dendríticas reconhecem os organismos fúngicos através dos TLRs e dos receptores do tipo lectina chamados dectinas. Os neutrófilos presumivelmente liberam substâncias fungicidas, tais como as espécies reativas de oxigênio e enzimas lisossômicas e fagocitam os fungos para a morte intracelular (ABBAS et al., 2008).

A participação de IFN é imprescindível, pois aumenta a capacidade fungicida dos fagócitos, favorecendo a destruição dos patógenos. O TNF também é uma citocina importante desde que está envolvida com a formação do granuloma para conter o patógeno (COELHO-CASTELO, 2009).

A resposta efetiva contra organismos fúngicos requer a contribuição coordenada da imunidade inata e adaptativa. O sistema imune adaptativo, sob estimulação do sistema inato, desempenha um papel crucial na resposta imune, com participação imprescindível das células B e T. Estas últimas compreendem os tipos citotóxico (células T<sub>c</sub>) e “helper” (células T<sub>h</sub>), as quais, por sua vez, podem sofrer diferenciação para diversos fenótipos com ações efetoras ou de memória. Os diferentes fenótipos de T<sub>h</sub> são o resultado da ativação das células T “naive” face a diferentes estímulos (FERREIRA, 2010).

As células T<sub>h1</sub> produzem IFN, IL-2, TNF, e são eficientes na eliminação de patógenos intracelulares, via ativação de macrófagos. As células T<sub>h2</sub> liberam IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, que ativam a imunidade humoral e são secretadas de maneira acentuada na presença de antígenos persistentes (RENGARAJAN et al., 2000).

A imunidade celular é o principal mecanismo de imunidade adaptativa contra infecções fúngicas, porém muitos fungos extracelulares provocam fortes

reações e induzem respostas específicas de anticorpos que podem ser protetoras (ABBAS et al., 2008).

O sucesso do estabelecimento e sobrevivência dos fungos no hospedeiro depende principalmente dos mecanismos desenvolvidos por eles para se esquivarem do sistema imune. Dentre estes mecanismos os principais são: penetração e multiplicação em células, evitando mediadores extracelulares; variação de antígenos de superfície, o que dificulta o reconhecimento e ativação de receptores da imunidade; revestimento de PAMP (Padrões Moleculares Associados à Patógenos) que impede o reconhecimento pelos receptores; modulação de sinais inflamatórios; internalização de células não-fagocíticas, e com isso escape de mecanismos de defesa extracelulares; modulação de TLR (receptores do tipo toll) para infectar células e garantir sua multiplicação; persistência nos macrófagos, indicando que a fagocitose não é necessariamente a morte do microrganismo; evasão do sistema complemento através da ligação com os inibidores do complemento; evasão da resposta inata humoral, através da produção de moléculas de superfície anti-complemento dentre outros (LEVINSON, 2008).

#### 4 Imunidade aos parasitas

O termo parasita muitas vezes é utilizado para se referir a qualquer tipo de patógeno, entretanto, formalmente, essa denominação se reserva aos patógenos metazoários, dentre eles os protozoários, helmintos e ectoparasitas. Embora estes organismos sejam muito distintos filogeneticamente, variando desde eucariotos unicelulares até vermes multicelulares, a maioria compartilha algumas características, como ciclos biológicos complexos muitas vezes envolvendo mais de um hospedeiro, e com variabilidade de formas, estágios e a capacidade de infectar diferentes tecidos ou células do hospedeiro (COELHO-CASTELO, 2009).

A maioria dos parasitas passa por ciclos de vida complexos, parte dos quais ocorrem em seres humanos (ou em outros vertebrados) e a outra parte ocorre em hospedeiros intermediários, tais como moscas, carrapatos e caracóis. Os seres humanos são geralmente infectados por picadas de hospedeiros



intermediários infectados ou através do compartilhamento de um habitat especial com um hospedeiro intermediário (ABBAS et al., 2008).

A imunidade do organismo humano tem o principal papel de construir uma defesa contra agentes infecciosos, impedindo a sua disseminação no organismo e evitando que ocorra uma infecção, a qual é um grande fator de mortalidade (MACHADO et al., 2004).

#### 4.1 Resposta imune aos parasitas

A imunidade inata tem como uma das características, rapidez em sua resposta; isso ocorre porque seu mecanismo de defesa já está preparado e seus componentes estão em vários lugares estratégicos do meio externo, como pele e mucosas, mesmo sem ter tido contato com agentes infecciosos. É composta por barreiras anatômicas, moléculas de secreção e componentes celulares, ou seja, estão a todo tempo preparados para atacar. Um dos mecanismos de defesa usado pelos leucócitos é a liberação de peptídeos como as defensinas e catelicidinas. As defensinas são produzidas pelas células epiteliais das superfícies mucosas e leucócitos no intestino a partir do estímulo de algumas citocinas e tem como finalidade controlar a quantidade de microrganismos. Já as catelicidinas são produzidas pelos neutrófilos, células da barreira epitelial da pele, entre outros, a partir dos estímulos por citocinas e produtos microbianos, cuja função é proteger o organismo de múltiplos mecanismos, como a toxicidade direta e uma variedade de microrganismos (ABBAS et al., 2008; BARROS, 2016).

O principal mecanismo celular da imunidade inata, com visto para a maioria dos microrganismos até agora estudados, é a fagocitose por macrófagos. Entretanto, muitos parasitas conseguem escapar da morte nos fagossomas (COELHO-CASTELO, 2009).

Os eosinófilos estão associados a infecções helmínticas e se encontram envolvidos especificamente na defesa contra os estágios teciduais de helmintos, que são grandes demais para serem fagocitados. A reação do mastócito dependente de IgE consta primariamente em localizar os eosinófilos próximos ao parasito e, então, potencializar suas funções antiparasitárias (TEVA et al., 2010).

Ainda segundo Teva et al., (2010), o sistema complemento exerce um papel nesta fase, uma vez que vários tipos de parasitos, incluindo os vermes adultos e as larvas infectantes, possuem moléculas em sua superfície de revestimento que ativam a via alternativa. Macrófagos, neutrófilos, eosinófilos e plaquetas constituem a primeira linha de defesa sendo que os macrófagos teciduais, monócitos e granulócitos possuem alguma atividade intrínseca antes mesmo da potencialização.

Diferentes protozoários e helmintos variam muito com relação às suas propriedades estruturais e bioquímicas, os ciclos de vida e seus mecanismos patogênicos. Portanto, não é surpreendente que diferentes parasitas provocam respostas imunológicas adaptativas distintas. Alguns protozoários patogênicos evoluíram para sobreviver no interior das células hospedeiras, de modo que a imunidade protetora contra estes organismos é mediada por mecanismos semelhantes aos que eliminam as bactérias intracelulares e os vírus. Em contrapartida, os metazoários, tais como os helmintos sobrevivem em tecidos extracelulares e sua eliminação é muitas vezes dependente de tipos especiais de respostas de anticorpos (ABBAS et al., 2008).

O principal mecanismo de defesa contra os protozoários que sobrevivem dentro de macrófagos é a resposta imunológica mediada por células, principalmente pela ativação de macrófagos por citocinas derivadas de células Th1. Protozoários que se replicam dentro das células do hospedeiro, rompendo-as, estimulam anticorpos específicos e respostas de CTLs. A defesa contra infecções por helmintos é mediada pela ativação das células Th2, resultando na produção de anticorpos IgE e na ativação de eosinófilos. Os helmintos estimulam a diferenciação de células T CD4+ em de células efetoras Th2, que secretam IL-4 e IL-5. A IL-4 estimula a produção de IgE, que se liga ao receptor Fc de eosinófilos e de mastócitos, e a IL-5 estimula o desenvolvimento dos eosinófilos e ativa os eosinófilos (CALICH, 2008).

Diferentes parasitas desenvolvem mecanismos notavelmente eficazes de resistir à imunidade. Os parasitas mudam seus antígenos de superfície durante o ciclo de vida nos hospedeiros vertebrados. Os protozoários parasitas podem se esconder do sistema imunológico vivendo dentro das células do hospedeiro ou desenvolvendo cistos que são resistentes aos efetores imunológicos. Alguns parasitas helmínticos vivem no lúmen intestinal e são

protegidos dos mecanismos imunológicos efetores mediados por células. Além disso, também podem expelir suas coberturas antigênicas, de modo espontâneo ou após ligação aos anticorpos específicos. A expulsão de antígenos torna os parasitas resistentes ao ataque subsequente mediado por anticorpos (LEVINSON, 2011; BENJAMINI et al., 2012).

#### Referências bibliográficas

- 1 ABBAS, A. K., LICHTMAN, A. H., PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**.6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- 2 BARROS, Michaelle Fernanda Rezende de. **Parasitas e resposta imunitária: a ação da resposta inata**. 2016.
- 3 BENJAMINI, E.; COICO, R.; SUNSHINE, G. **Imunologia**. Tradução de Rafael Silva Duarte, Walter Martin Roland Oelemann. 4ed. Rio de Janeiro; Guanabara Koogan; 2012
- 4 CALICH, V.; VAZ, C. **Imunologia**. 2. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2008.
- 5 CARVALHO, Beatriz Tavares Costa; NUDELMAN, Víctor; CARNEIRO-SAMPAIO, Magda Maria Sales. **Mecanismos de defesa contra infecções**. J Pediatr, v. 74, n. 1, p. 3-11, 1998.
- 6 COELHO-CASTELO, Arlete A.M. et al. **Resposta imune a doenças infecciosas**. Medicina (Ribeirão Preto), v. 42, n. 2, p. 127-142, 2009.
- 7 FERREIRA, Lucas Souza. **Modulação da resposta imune por antígenos da parede celular de Sporothrix schenckii em modelo murino de esporotricose**. 2010.
- 8 JORGE, Antonio. **Microbiologia e imunologia oral**. Elsevier Brasil, 2012.
- 9 LEVINSON, W. **Microbiologia médica e imunologia**. Tradução:Martha Maria Macedo Kyau. 10ed. Porto Alegre; Artmed; 2011
- 10 MACHADO, P.R.L. et al. **Mecanismo de resposta imune às infecções**. Anais Brasileiros de Dermatologia, Rio de Janeiro, v. 79, n. 6, p. 647- 662, Nov/Dez. 2004.
- 11 MURPHY, Kenneth; TRAVERS, Paul; WALPORT, Mark. Janeway's immunobiology. 7. ed. New York: Garland Science, 2008.
- 12 PIMENTEL, Ida Chapaval; DIONÍSIO, J. A.; SIGNOR, D. Bactérias. **Embrapa Semiárido-Capítulo em livro científico (ALICE)**, 2016.
- 13 RENGARAJAN, J.; SZABO, S. J.; GLIMCHER, L. H. **Transcriptional regulation of Th1/Th2 polarization**. Immunol Today, v.21, n.9, p.479-483, 2000.
- 14 SANTOS, Neusa de Queiroz. **La resistencia bacteriana en el contexto de la infección hospitalaria**. Texto & Contexto-Enfermagem, v. 13, n. spe, p. 64-70, 2004.
- 15 SALUTIS, Scire. **Resposta imune contra infecções virais**. Scire **Salutis**, Aquidabã, v.1, n.2, setembro, 2011. ISSN 2236-9600
- 16 TEIXEIRA, D.A. **Microbiologia Básica**- E book. ISBN: 978-65-992205-0-0. TEÓFILO OTONI/MG - AGOSTO/2020

- 17 TEVA, Antônio; FERNANDEZ, José Carlos Couto; SILVA, Valmir Laurentino. **Imunologia**. In: MOLINARO, Etelcia; CAPUTO, Luzia; AMENDOEIRA, Regina (Org.). Conceitos e métodos para formação de profissionais em laboratórios de saúde. 1. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2010, v. 4, p. 19-124.
- 18 TORRES, ISABELA. **Imunidade contra microorganismos**. Uma análise em relação às defesas inatas e adquiridas. CIÊNCIA AMAZÔNIDA, v. 1, n. 1, 2016.

## **CAPÍTULO 10**

### **Hipersensibilidades**

**Carla Pereira Fiuza Rodrigues**

#### Introdução

As respostas imunológicas que ocorrem nos organismos possuem a capacidade de identificar e diferenciar os componentes das moléculas de um patógeno. O que diferencia as respostas imunológicas normais de uma reação de hipersensibilidade é a excessividade do mecanismo imunológico, que em geral causa destruição tecidual, doenças e desconforto ao organismo prejudicado; enquanto as respostas imunológicas normais agem com a finalidade de remover o antígeno sem causar muito dano ao tecido (BERBET, 2003).

A hipersensibilidade se refere às reações excessivas e prejudiciais (anafilaxia) ao organismo, causadas por uma resposta imune adaptativa contra antígenos não associados a agentes infecciosos, resultando em reação inflamatória e/ou dano tecidual (BENJAMINI et al., 2002).

O termo anafilaxia foi introduzido por Portier e Richet em 1902, o que valeu a Richet o Prêmio Nobel de Medicina em 1914. Trabalhos posteriores evidenciaram que, em determinadas situações clínicas, alguns indivíduos reagiram diferentemente quando em contato com fatores já conhecidos (antígenos). Isso se deve à formação exagerada de anticorpos específicos da classe IgE que culminam com a liberação de mediadores químicos vasoativos que explicam, então, as reações ditas anafiláticas, com todas as repercussões clínicas hoje conhecidas (PIVATO; LOPES, 2012).

A hipersensibilidade é uma característica do indivíduo e geralmente não se manifesta no primeiro contato com o antígeno indutor da reação de hipersensibilidade, mas sim em contatos subsequentes. De acordo com a definição e classificação de Coombs e Gell, as reações de hipersensibilidade podem ser divididas didaticamente em quatro tipos (I, II, III e IV). É preciso dizer que, in vivo, estas reações não ocorrem isoladamente. Os três primeiros tipos

são mediados por anticorpos, enquanto que o quarto tipo é mediado primariamente por células T e macrófagos (ANDRADE, 2018).

O objetivo deste capítulo, é descrever as principais reações de hipersensibilidade, com seus mecanismos de ação e exemplos.

## 1. Reações de hipersensibilidade

A hipersensibilidade é um processo de dano tissular secundário a uma reação inflamatória. As reações de hipersensibilidade são classificadas de I a IV pela classificação de Gell e Coombs (KENNEDY; DIXIT, 2015).

As reações de hipersensibilidade do tipo I, nesta classificação, são reações alérgicas do tipo imediatas mediada por anticorpos IgE, mas muitas das doenças alérgicas iniciadas por anticorpos IgE, como a asma alérgica, têm características crônicas de outros tipos de resposta imune, sobretudo de reação de hipersensibilidade tipo IV mediada por células TH2. Na maioria das alergias, como à comida, ao pólen e à poeira, as reações ocorrem quando o indivíduo começa ser sensibilizado contra um antígeno inócuo - o alérgeno - pela produção de anticorpos IgE contra este. A exposição subsequente ao alérgeno ativa a ligação de IgE às células, principalmente mastócitos e basófilos, no tecido exposto, levando a uma série de reações que são características desse tipo de reação alérgica (BERBET, 2003).

As reações de hipersensibilidade tipo II, também chamadas reações citotóxicas ocorrem quando determinados antígenos, por exemplo antígenos  $\beta$ -lactâmicos ligam-se à superfície das células sanguíneas ou do interstício renal, alterando-a e sendo identificados por anticorpos específicos IgG ou IgM. Esses anticorpos específicos ao interagirem com estes antígenos, determinam a ativação do sistema complemento e, conseqüentemente, lise celular. Este fenômeno ocorre mais frequentemente em pacientes com uso prolongado de penicilinas e antibióticos relacionados. As manifestações clínicas incluem anemia hemolítica, trombocitopenia, granulocitopenia ou nefrite induzida por droga (ENSINA et al., 2009).

Nas reações de hipersensibilidade do tipo III ocorre o depósito de complexos imunológicos, o que resulta em uma ativação complementar e inflamação. Por esta razão, elas também são conhecidas como reações de

hipersensibilidade mediada por complexos imunes. Em um indivíduo saudável, os complexos antígeno/anticorpo são mantidos como complexos solúveis no sangue pelas proteínas C2 e C4 do sistema complemento. Estes complexos imunes ligam-se a receptores do complemento ou de células vermelhas, permitindo seu transporte até o baço, onde os complexos serão removidos e destruídos. A patologia pode ser percebida quando a produção de complexos é maior que o clearance (KENNEDY; DIXIT, 2015).

As reações de hipersensibilidade do tipo IV, ou de hipersensibilidade tardia (celular), dependem de diversos eventos que caracterizam a resposta imunológica celular e envolvem um número significativo de células recrutadas. Por estes motivos, levam mais de 12 horas para se desenvolver. Podem ser demonstradas na patogênese de muitas doenças autoimunes e infecciosas (tuberculose, lepra, toxoplasmose, leishmaniose, etc.). Outra forma de hipersensibilidade celular é a dermatite de contato, que apresenta lesões mais papulares. O mecanismo de dano na hipersensibilidade celular inclui linfócitos T, macrófagos e monócitos, sendo que os macrófagos são os responsáveis pela magnitude da lesão tecidual (ANDRADE, 2018). Segue na tabela 1 as principais diferenças entre as hipersensibilidades.

Tabela 1- Principais diferenças entre as hipersensibilidades

<b>Características</b>	<b>Tipo I (anafilático ou hipersensibilidade imediata)</b>	<b>Tipo II (citotóxico anticorpo dependente)</b>	<b>Tipo III (complexos imunes)</b>	<b>Tipo IV (tardio ou celular)</b>
<b>Anticorpo</b>	IgE	IgM, IgG	IgM, IgG	Nenhum
<b>Antígeno</b>	Exógeno	Superfície celular	Solúvel	Tecidos e órgãos
<b>Tempo de resposta</b>	15-30 minutos	Minutos-horas	3-8 horas	48-72 horas
<b>Expressão</b>	Eczema	Lise e necrose	Eritema, edema e necrose	Eritema e endurecimento

<b>Histologia</b>	Acúmulo de neutrófilos, basófilos e eosinófilos.	Anticorpo e complemento, fagocitose.	Complemento e neutrófilos (às vezes macrófagos)	Monócitos e linfócitos.
<b>Transferência</b>	Anticorpo	Anticorpo	Anticorpo	Células T
<b>Exemplos</b>	Asma alérgica, anafilaxia, rinite alérgica, urticária	Eritroblastose fetal, síndr. de Goodpasture, Miastenia grave	Lúpus eritematoso sistêmico, glomerulonefrite	Doenças granulomatosas, tireoidite de Hashimoto.

Fonte: adaptado de Andrade (2018).

## 2.0 Hipersensibilidade tipo I

As reações de hipersensibilidade do tipo I também são conhecidas como reações imediatas e são vistas na anafilaxia, asma alérgica e eczema. O indivíduo deve ter sido sensibilizado pelo antígeno previamente para correr o risco de desenvolver uma reação destas. A primeira exposição produziria imunoglobulinas E (IgE) específicas ao antígeno, então uma memória para esta IgE é guardada pelas células de memória. A hipersensibilidade acontece na exposição subsequente ao antígeno, em que induz-se grande produção de IgE, que por sua vez irá se ligar aos receptores Fcε dos mastócitos. A interação dos mastócitos ligados a IgE com o antígeno induz a sua degranulação e libera mediadores inflamatórios (KENNEDY; DIXIT, 2015).

A hipersensibilidade tipo I acontece em 3 fases, como descrito a posteriori.

### 2.1 Fase de sensibilização

No processo de hipersensibilidade imediata, a sequência típica de eventos consiste na exposição a antígenos (alérgenos), que são proteínas



ambientais comuns e substâncias químicas diversas (às quais a maioria dos indivíduos não responde produzindo IgE e não desenvolve reações potencialmente perigosas); posteriormente, há a ativação de células Th2 (linfócitos T helper auxiliares 2) específicas para esse antígeno, cujas citocinas produzidas são responsáveis por muitas das características da hipersensibilidade imediata; daí se tem a produção de anticorpos do tipo imunoglobulina E (IgE), a qual é responsável pela sensibilização dos mastócitos e permite o reconhecimento do antígeno e finalmente, a ligação destes anticorpos aos receptores Fc dos mastócitos e na estimulação dos mastócitos mediante reexposição ao antígeno, o que resulta na liberação de mediadores pelos mastócitos e na reação patológica subsequente (PIVATO; LOPES, 2012).

Mais especificamente, os mecanismos propostos para esse tipo de reação envolvem um período de exposição ao alérgeno, que, provavelmente, favoreça a resposta de linfócitos do subtipo Th2 e a produção de IgE. O processo de sensibilização se inicia com a entrada do alérgeno em uma célula apresentadora de antígeno (APC - antigen presenting cell), sendo que no compartimento do endossomo da APC, os fragmentos de peptídeos do alérgeno, processados, são ligados a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade de classe II (MHC - major histocompatibility complex), sintetizadas “de novo” e transportadas para a superfície da célula. Os complexos formados pela união das moléculas do MHC e do antígeno, na superfície da célula, são apresentados juntamente com moléculas de coestimulação aos linfócitos T CD4+, que produzem citocinas, como a interleucina-4 (IL-4), que, por sua vez, estimulam a produção de IgE pelos linfócitos B (SILVA; ROSELINO, 2003).

Assim, dá-se o nome de sensibilização à ligação de IgE aos mastócitos, pois os mastócitos revestidos de IgE ficam prontos para serem ativados ao encontrarem o antígeno (PIVATO; LOPES, 2012).

## 2.2 Fase de ativação

Quando o antígeno for encontrado novamente, irá ligar-se aos receptores e ativar as células a liberarem seus mediadores inflamatórios. A

degranulação inicial é seguida pela síntese induzida de uma maior variedade de mediadores. Essas características combinam-se para acelerar e fortalecer a resposta a qualquer antígeno ao qual uma pessoa tenha sido sensibilizada. Quando um desses antígenos penetrarem um tecido, todos os mastócitos próximos que portam IgE específica para aquele antígeno são ativados para degranular imediatamente (BERBET, 2003).

### 2.3 Fase efetora

Sob ativação, os mastócitos e/ou basófilos apresentam rápida liberação de mediadores pré-formados, isto é, aminas biogênicas e macromoléculas granulares, que incluem a histamina, triptase, carboxipeptidase A e proteoglicanas (PIVATO; LOPES, 2012).

As manifestações clínicas das reações de hipersensibilidade tipo I estão relacionadas aos efeitos biológicos dos mediadores que são liberados durante a degranulação dos mastócitos e basófilos. Estes mediadores são agentes farmacologicamente ativos que agem nos tecidos locais e nas populações de células efetoras secundárias (BERBET, 2003).

Quanto aos mediadores, segue a tabela 2 com os principais e suas principais funções.

Tabela 2- Principais mediadores e funções

<b>Mediadores pré formados em grânulos</b>	
Histamina	Broncoconstrição, secreção de muco, vasodilatação, permeabilidade vascular
Triptase	Proteólise
Cininogenase	Cininas e vasodilatação, permeabilidade vascular, edema
ECF-A (tetrapeptídios)	Atrai eosinófilos e neutrófilos

<b>Mediadores recém formados</b>	
Leucotrieno B4	Atrai basófilos
Leucotrieno C4, D4	Mesmo que histamina mas 1000x mais potente
Prostaglandinas D2	Edema e dor
PAF	Agregação plaquetária e liberação de heparina: microtrombos

Fonte: Adaptado de GHAFAR ( 2017).

As reações de hipersensibilidade tipo I podem ser divididas em dois estágios, ambos resultantes da ligação cruzada dos anticorpos IgE mediada por alérgeno, nos mastócitos e basófilos. O primeiro estágio é denominado reação imediata, que ocorre em poucos minutos após o encontro com o alérgeno, essa reação é causada pela liberação de mediadores inflamatórios dos mastócitos e basófilos, tendo como consequência dilatação capilar e aumento da permeabilidade vascular, grande concentração de eritrócitos e de líquido no local do alérgeno, resultando nas manifestações clínicas iniciais das reações locais e sistêmicas de tipo I. O segundo estágio ocorre após a reação imediata, sendo denominada reação de fase tardia. Essa reação, que se manifesta dentro de várias horas após o contato com o alérgeno, é causada por citocinas, incluindo quimiocinas, e outros fatores quimiotáticos no local de encontro dos mesmos. As reações de hipersensibilidade imediata acontecem em sua maioria, no local de entrada do alérgeno no organismo, podendo ser local ou sistêmica (BERBET, 2003).

Entretanto, algumas pessoas podem ter uma anormalidade denominada atopia uma predisposição hereditária ao desenvolvimento das reações de hipersensibilidade do tipo I, contra os antígenos ambientais comuns (BENJAMINI et al., 2000).

Dentre os vários exemplos de hipersensibilidade tipo I, pode-se citar a anafilaxia. Anafilaxia é o exemplo mais dramático de uma reação de hipersensibilidade tipo I que resulta de uma disseminação sistêmica do antígeno. O tempo de curso para a anafilaxia depende da forma com que o antígeno foi recebido. Se for de forma sistêmica para um indivíduo sensibilizado, por exemplo, através de uma picada de abelha ou droga endovenosa, a anafilaxia ocorre rapidamente. Quando o antígeno é absorvido através da pele ou trato

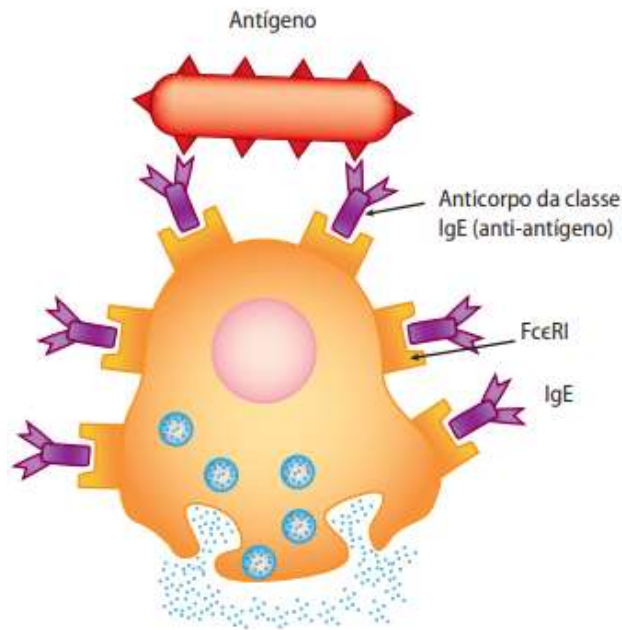
gastrointestinal, o início dos sintomas anafiláticos pode ser mais lento, como em uma alergia ao látex ou amendoim (KENNEDY; DIXIT, 2015).

Já as atopias geralmente são caracterizadas por reações locais que ocorrem no sítio de entrada do alérgeno no corpo, isto é, em superfícies mucosas ou em linfonodos locais, acarretando algumas síndromes locais como a febre do feno, também denominada rinite alérgica, em que os alérgenos consistem em geral, de componentes de pólen de gramíneas ou de árvores (MURPHY, 2014).

Quanto às reações adversas a medicamentos, estas são causa importante de morbidade e mortalidade tendo impacto significativo na prática médica diária. As reações de hipersensibilidade a drogas afetam mais de 7% da população em geral, constituindo em grave problema de saúde pública. As reações de hipersensibilidade alérgica e não alérgica representam 15% das reações adversas à medicamentos. Em nosso meio, os medicamentos mais frequentemente envolvidos nas reações de hipersensibilidade são os antibióticos e os anti-inflamatórios não-esteroidais (ENSINA et al., 2009).

Importante citar também a asma, pois é uma doença caracterizada pela inflamação crônica das vias aéreas e por limitação variável do fluxo expiratório, sendo uma das maiores causas de hospitalizações durante episódios de crise, a qual é induzida por uma reação de hipersensibilidade imediata, envolvendo células do sistema imunológico. Diante da exposição a fatores precipitantes da crise asmática, como os alérgenos, ocorre uma liberação excessiva de mediadores inflamatórios que acentuam os sintomas, podendo ser graves, necessitando de uma abordagem terapêutica imediata (COSTA; COSTA, 2021). A figura 1 representa a degranulação de mastócitos.

Figura 1 - Degranulação de mastócitos mediada pela ligação cruzada do antígeno às moléculas de IgE.



Fonte: COICO; SUNSHINE (2009)

## 2.1 Papel protetor da IgE

Embora a maior parte do nosso conhecimento sobre as respostas mediadas pelos mastócitos e pelos basófilos seja proveniente de análises da hipersensibilidade ou de doenças, é lógico supor que essas respostas evoluíram porque proporcionam funções protetoras. De fato, alguma evidência mostra que as respostas mediadas pela IgE ou pelos mastócitos são importantes para a defesa contra alguns tipos de infecções (BENJAMINI et al., 2002).

A principal função protetora das reações imunes iniciadas pela IgE é a erradicação dos parasitas. A destruição dos parasitas revestidos de IgE é efetuada pelos eosinófilos e é uma defesa eficaz contra esses organismos. Foi também especulado que a ativação dos mastócitos depende da IgE no trato gastrointestinal e promove a expulsão dos parasitas por aumentar a peristalse e pelo aumento do muco. Os mastócitos também exercem um papel importante como parte da resposta imune inata às infecções bacterianas (BRASILEIRO FILHO, 2006).

## 2.2 Intervenções

Quanto à intervenção ambiental, esta visa evitar a exposição aos alérgenos conhecidos, como o pólen, e utilizar máscaras e filtros de ar que também são úteis, mesmo que seja difícil evitar a exposição (BENJAMINI et al., 2002).

A intervenção farmacológica faz-se com o auxílio de drogas desenvolvidas pela indústria farmacêutica, tais como a cromalina de sódio que estabiliza membranas e previne o influxo de  $Ca^{2+}$ , inibindo a degranulação de mastócitos quando administrada antes da exposição ao alérgeno; corticosteróides que bloqueiam as vias metabólicas envolvendo o ácido araquidônico e exercem efeitos anti-inflamatórios e as anti-histaminas que são inibidores competitivos específicos aos receptores da histamina (ROITT et al., 2003).

A epinefrina ou adrenalina trata eficientemente os efeitos sistêmicos da anafilaxia que põem em risco a vida. Atua relaxando a musculatura lisa e diminuindo a permeabilidade vascular (JANEWAY et al., 2007).

Para a intervenção imunológica, utiliza-se de uma imunoterapia, chamada de hipossensibilização, em que são injetados nos pacientes quantidades crescentes do antígeno ao qual são sensíveis por longos períodos de tempo. A razão mais lógica se baseia na observação de que tais injeções levam a um aumento da síntese de IgG específica contra o alérgeno. Outros achados durante a hipossensibilização incluem um aumento inicial dos níveis de IgE, seguido por uma diminuição prolongada durante o percurso da terapia (BENJAMINI et al., 2002).

### 3 Hipersensibilidade Tipo II

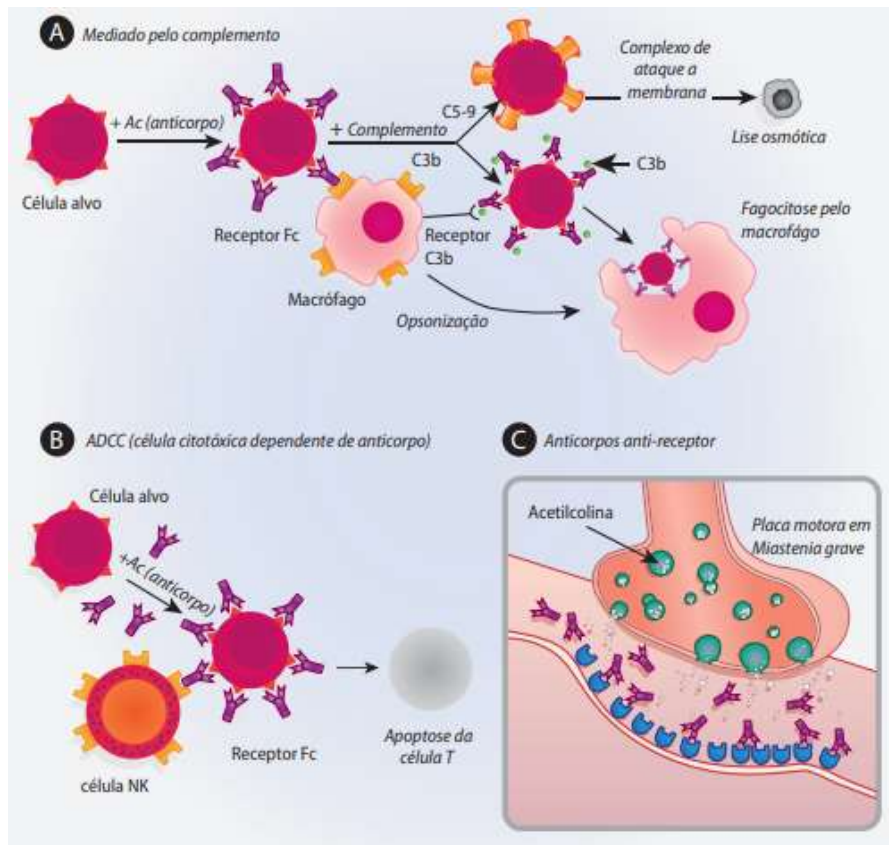
A reação de hipersensibilidade do tipo II envolve toxicidade por anticorpo contra antígenos na proximidade da célula ou como integrante da membrana celular. Anticorpos específicos são necessários para iniciar essa forma de reação citotóxica, mas, em contraste com as reações do tipo I, são das classes IgG ou IgM (SILVA; ROSELINO, 2003).

Quanto aos mecanismos da hipersensibilidade tipo II, pode-se citar a lise direta por anticorpos, quando imunoglobulinas IgM ou IgG reagem contra antígenos de superfície, levando à ativação do sistema complemento, que

promove a montagem do complexo de ataque à membrana (C5-9), o qual levará à formação de furos em sua superfície e, conseqüentemente, à perda de sua integridade. Como segundo mecanismo, ocorre a opsonização da célula por meio da ligação dos anticorpos ou do fragmento C3b à superfície celular e, assim, estímulo à fagocitose. E finalmente a citotoxicidade celular dependente de anticorpos, com lise celular sem fagocitose, não dependente do complemento, que ocorre por meio da interação entre o receptor para Fc de leucócitos não-sensibilizados e a porção Fc de IgG em células alvo revestidas com baixas concentrações desses anticorpos (TEIXEIRA, 2012).

Como exemplos de doenças autoimunes por reação do Tipo II tem-se a anemia hemolítica autoimune, em que há anticorpos específicos para antígenos de eritrócitos e miastenia graves, em que anticorpos são produzidos contra receptores de acetilcolina. A destruição de ambos os alvos ocorre, acarretando em anemia e fraqueza neuromuscular, respectivamente. Algumas reações do tipo II ocorrem em resposta a antígenos externos ou células transfundidas ou transplantadas. Nestes casos, embora não desejada, esta reação ocorre devido a um sistema imunológico funcionante. O risco da rejeição em transplantes e transfusões é reduzido ao comparar o tecido do doador e do receptor (KENNEDY; DIXIT, 2015). A figura 2 mostra os mecanismos envolvidos na hipersensibilidade tipo II.

Figura 2 - Mecanismos imunológicos envolvidos nas reações de hipersensibilidade do tipo II



Fonte: COICO; SUNSHINE (2009).

#### 4 Hipersensibilidade Tipo III

A hipersensibilidade do tipo III resulta da deposição de complexos imunes nos tecidos e nos vasos sanguíneos. Os anticorpos são da classe IgG ou IgM e resultam de uma exposição contínua. Complexos antígeno/anticorpos são formados, com ativação da cascata de proteínas do sistema complemento. As manifestações clínicas, frequentemente, são semelhantes às da doença do soro, como exantema cutâneo, febre, linfadenopatia e artralgia (SILVA; ROSELINO, 2003).

Os locais afetados por estes complexos dependem da localização do antígeno nos tecidos e pela maneira como os complexos são depositados. A persistência do antígeno por uma infecção contínua ou uma autoimunidade, assim como defeitos nos fagócitos podem levar a uma doença por complexo imune. Alguns fatores predispõem a deposição desses complexos, tais como a permeabilidade vascular aumentada; a pressão sanguínea local elevada; o

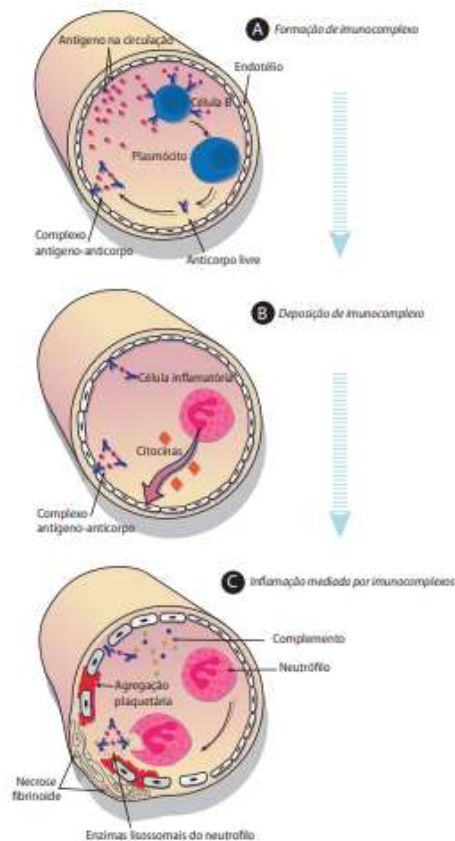


tamanho, tipo e afinidade da imunoglobulina pelo tecido e a capacidade de estímulo à secreção local de mediadores vasoativos (SOUZA, 2015).

A doença sistêmica por imunocomplexo apresenta fases durante sua evolução, sendo a primeira fase quando o antígeno na circulação entra em contato com células imunocompetentes, levando à produção de anticorpos (IgG ou IgM) após cerca de 5 dias, sendo formado, então, o imunocomplexo. Na segunda fase há deposição dos complexos em vários tecidos, o que será influenciado pelo tamanho dos imunocomplexos e pelo estado funcional do sistema fagocitário. Complexos grandes, com maior quantidade de anticorpos, são removidos mais rapidamente pelos fagócitos, o que os torna mais inofensivos. Complexos pequenos ou intermediários são considerados mais patogênicos, circulam durante maior tempo e possuem menor avidéz de ligação com fagócitos. Os imunocomplexos induzem a liberação de mediadores vasoativos e citocinas pela ligação a receptores Fc ou C3b nas células inflamatórias, o que gera aumento da permeabilidade vascular e permite que os complexos deixem a microcirculação e se depositem dentro ou fora da parede vascular. Na terceira fase há reações inflamatórias em áreas dispersas por todo o corpo por volta de 10 dias após contato com o antígeno, o que pode ser evidenciado pela presença de febre, urticária, artralgia, aumento de linfonodos e proteinúria (TEIXEIRA, 2012).

Como exemplos de doenças causadas por imunocomplexos, pode-se citar a Glomerulonefrite pós estreptocócica; Lúpus eritematoso sistêmico e Poliarterite nodosa. A classe das imunoglobulinas interfere na taxa de depuração dos imunocomplexos. A persistência dos complexos na circulação não é em si prejudicial ao organismo: o problema ocorre quando estes se depositam nos tecidos (SOUZA, 2015). A figura 3 assinala os mecanismos imunológicos envolvidos nas reações de hipersensibilidade do tipo III.

Figura 3 - Mecanismos imunológicos envolvidos nas reações de hipersensibilidade do tipo III



Fonte: COICO, SUNSHINE (2009).

## 5 Hipersensibilidade Tipo IV

As reações de hipersensibilidade tipo IV surgem através de reações estimuladas por antígenos específicos de células T. Estas reações podem levar mais de 12 horas para se desenvolver e, portanto, também são conhecidas como reações de hipersensibilidade tardias. Tipicamente estas reações ocorrem após o contato de um antígeno sensibilizante com a pele, em que os efeitos são visualizados como na dermatite de contato. O antígeno é pego no local por células da resposta inata, como macrófagos, que então agem como apresentadoras de antígenos e ativam células T CD4+ específicas para os antígenos. As células T ativadas desta forma tendem a adotar um perfil de Th1 e migrar para a área com alta concentração de antígenos, onde liberam citocinas inflamatórias como interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), IL-1, IL-2 e IL-6. O resultado das citocinas é inflamação local pelo aumento da permeabilidade vascular e pela migração e ativação de outras células (KENNEDY; DIXIT, 2015).

A citotoxicidade mediada por células T (linfócitos T citotóxicos) dirigidas contra antígenos de histocompatibilidade na superfície celular por meio de receptores geram destruição celular por dois mecanismos diferentes, sendo o primeiro a destruição dependente de perforina-granzima, com formação de furos que permitem a entrada de água na célula levando à lise osmótica. As granzimas são proteases que ativam a apoptose e são entregues à célula-alvo por meio dos poros gerados pela perforina. O segundo mecanismo consiste na destruição dependente de Fas-Ligante de Fas, cuja interação gera apoptose na célula-alvo (TEIXEIRA, 2012).

Três tipos de hipersensibilidade celular são distinguidos de acordo com a histologia e apresentação clínica. Tais tipos estão listados na tabela 3 e serão tratados resumidamente, abaixo.

Tabela 3- Tipos de hipersensibilidade tipo IV

<b>Tipo</b>	<b>Tempo de reação</b>	<b>Aparência clínica</b>	<b>Antígenos e sítio</b>
<b>Contato</b>	48 a 72 hs	Eczema	Na epiderme (produtos químicos orgânicos, venenos, metais pesados, etc.).
<b>Tuberculínica</b>	48 a 72 hs	Enduração local	Intradérmico (tuberculina, etc.).
<b>Granulomatosa</b>	21 a 28 dias	Enduração local	Persistência do antígeno ou presença de corpo estranho (tuberculose, lepra, etc.).

Fonte: adaptado de Andrade (2018).

Importante salientar que nem todas as reações do tipo IV ocorrem de forma cutânea. O mesmo mecanismo parece contribuir para o desenvolvimento

de diabetes tipo I e esclerose múltipla, nas quais atacam-se células  $\beta$  do pâncreas e a mielina (KENNEDY; DIXIT, 2015).

### 5.1 Dermatite de Contato

A dermatite de contato é uma hipersensibilidade tardia (DTH) em que a pele é o órgão atingido e uma reação inflamatória ocorre após o contato com substâncias sensibilizantes. A sensibilização da pele é produzida logo após o contato com substâncias químicas simples como níquel, cromo presentes em joias e fechos de roupas, que manifesta aparentemente pelo modo de quelação (interação iônica) com as proteínas da pele; cosméticos, sabões, plantas tóxicas (hera venenosa) (BENJAMINI et al., 2002).

A hipersensibilidade de contato ocorre como consequência de uma cascata de processos físico-químicos e imunes que podem ser divididos em duas fases: de indução, conhecida também de aferente, e de elicitação ou eferente. A fase de indução envolve todos os passos, desde o contato com o alérgeno até o desenvolvimento da sensibilização. A elicitação inicia-se após o contato com o hapteno em um indivíduo previamente sensibilizado e resulta na dermatite de contato (CAMPOS et al., 2003; GOBER; GASPARI, 2003).

### 5.2 Hipersensibilidade Tuberculínica

A hipersensibilidade do tipo tuberculina provavelmente seja uma das reações mais conhecidas da DTH, pelo fato de ser observada e descrita por Koch em 1890. O teste da tuberculina é usado para verificar se uma pessoa teria se infectado com *Mycobacterium tuberculosis*; e consiste na aplicação de pequenas quantidades de tuberculina, uma mistura complexa de peptídeos e carboidratos provindos do *M.tuberculosis* que são injetados via intradérmica. Nos indivíduos expostos à bactéria anteriormente, ou infectados pelo patógeno ou ainda vacinados com BCG verifica-se a produção de uma reação inflamatória local mediada por células TH1, determinada por rubor, edema, e endurecimento tecidual, evoluindo em 48-72 horas (teste de Mantoux) (JANEWAY et al., 2007).

### 5.3 Hipersensibilidade granulomatosa

A hipersensibilidade granulomatosa é reconhecida pelo ponto de vista clínico como a mais importante variante da hipersensibilidade do tipo tardio (DTH) e normalmente acontece por formação de granuloma em lesões persistentes (resistência de agentes infecciosos, irritantes), complicados de serem destruídos no interior dos macrófagos. A formação de um granuloma protetor envolve a produção orquestrada de uma série de quimiocinas e citocinas, a sobre-regulação de seus receptores, juntamente com a regulação positiva de endereços, selectinas e integrinas para coordenar o recrutamento, migração e retenção de células para e dentro do granuloma. A reação granulomatosa pode se manifestar em doenças como tuberculose, hanseníase e leishmaniose (SAUNDE; COOPER, 2000).

#### Referências bibliográficas

- 1 ANDRADE, Bruno de Bezerril. **Hipersensibilidade tardia**. Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal Disciplina de Imunologia. 2018.
- 2 BENJAMINI, E.; COICO, R.; SUNCHINE, G. **Imunologia**. 4.ed. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Editora Guanabara Koogan S.A. 2002.
- 3 BERBET, Fernanda Scofield. **Hipersensibilidade do tipo I**. 2003.
- 4 CAMPOS, R.A.; SZCZEPANIK, M.; ITAKURA, A.; AKAHIRA-AZUMA, M.; SIDOBRE, S.; KRONEMBERG, M. **Cutaneous immunization rapidly activates liver invariant Valpha14 NKT cells stimulating B-1 B cells to initiate T cell recruitment for elicitation of contact sensitivity**. J Exp Med. 2003;198:1785-96.
- 5 COSTA, Karoline Isabelle Nunes; COSTA, Letícia Lopes. **Reação imunológica da exacerbação da asma decorrente de uma exposição a alérgenos**. Revista Multidisciplinar em Saúde, v. 2, n. 2, p. 54-54, 2021.
- 6 COICO, Richard; SUNSHINE, Geoffrey. Immunology: a short course. 6. ed. New Jersey: 2009. p. 223; 238 e 242.
- 7 BRASILEIRO FILHO, G. Bogliolo, **Patologia**. 7.ed. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Editora Guanabara Koogan S.A. 2006
- 8 ENSINA, Luis Felipe et al. **Reações de hipersensibilidade a medicamentos**. Rev bras allerg imunopatol, v. 32, n. 2, p. 42-47, 2009.
- 9 GHAFFAR, Abdul. **Imunologia: Capítulo dezessete - Reações de hipersensibilidade**. Disponível em: <http://www.microbiologybook.org/Portuguese/immuno-portchapter17.htm>. Acesso 30/06/2021
- 10 GOBER, M.D.; GASPARI, A.A. **Allergic contact dermatitis**. Curr Dir Autoimmun. 2008;10:1-26.
- 11 JANEWAY, Jr. A.C. et al. **Imunobiologia, O sistema imune na saúde e na doença**. 6.ed. Porto Alegre, RS, Brasil. Artmed editora.S.A. 2007.

- 12 PIVATO, Leandro Silva; LOPES, Renan Alves. **Hipersensibilidade Imediata: Uma Revisão Sobre Anafilaxia**. Saúde e Pesquisa, v. 5, n. 1, 2012.
- 13 KENNEDY, Katharine; DIXIT, Tushar. **Imunologia para anestesistas**. 2015.
- 14 MURPHY, Kenneth. **Imunobiologia de Janeway-8**. Artmed Editora, 2014.
- 15 ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. **Imunologia**. 6.ed. Barueri, São Paulo, Brasil. Editora Manole Ltda. 2003.
- 16 SAUNDE, B.; COOPER, A.M. **Restraining micobactéria: role of granulomas in mycobacterial infections**. Immunol Cell Biol, v.78, p.334-41, 2000.
- 17 SILVA, Lucienir M.; ROSELINO, Ana Maria F. **Reações de hipersensibilidade a drogas (farmacodermia)**. Medicina (Ribeirão Preto), v. 36, n. 2/4, p. 460-471, 2003.
- 18 SOUZA, Ricardo. **Hipersensibilidade Humoral**. Universidade Federal da Bahia Faculdade de Medicina Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal Disciplina de Imunologia, 2015.
- 19 TEIXEIRA, Viviane. **Hipersensibilidade**. Pet Docs, Sy TesK, 2012.

## **CAPÍTULO 11**

### **Imunologia dos grupos sanguíneos**

**Carla Pereira Fiuza Rodrigues**

#### Introdução

Os sistemas ABO e Rh são importantes do ponto de vista das transfusões sanguíneas, o que os tornam muito utilizados nas seleções de doadores. É do conhecimento geral que a hematologia é a área da ciência que estuda as células sanguíneas (hemácias, leucócitos e plaquetas), assim como a hemostasia. Essas células encontram-se imersas no plasma, líquido constituído basicamente de água, sais minerais, lipídios, glicídios e proteínas que formam o sangue. Após sofrer coagulação, o plasma passa a ser representado pelo soro e pelo coágulo, sendo que o soro apresenta composição menos rica que a do plasma, pois, ao ser formado, o coágulo incorpora e consome algumas substâncias. Já a imunologia é a área da ciência que estuda os mecanismos imunológicos relacionados às células e às moléculas do sistema imune, e, neste caso, as reações imunológicas, tais como a hipersensibilidade, auto imunidade e ação do sistema complemento aos antígenos eritrocitários (RIBEIRO et al., 2013).

O sistema ABO foi descoberto em 1900 e permanece até hoje como sendo o sistema mais importante dentro da prática transfusional. A transfusão ABO incorreta pode resultar na morte do paciente, com uma reação hemolítica intravascular, seguida de alterações imunológicas e bioquímicas. Os anticorpos ABO estão presentes nos soros dos indivíduos, dirigidos contra os antígenos A e/ou B ausentes nas hemácias (GAMBERO et al., 2004).

Esse sistema é representado por quatro grupos principais A, B, AB e O e relaciona-se à gravidade das reações transfusionais hemolíticas e a reações de incompatibilidade materno-fetal, que acontecem devido à presença no plasma do receptor/mãe de anticorpos "naturais" contra os antígenos A e B (GIRELLO; KUHN, 2013; HEMOCENTRO DE CAMPINAS, 2014).

Quanto ao sistema Rh, este é o segundo mais importante e o mais complexo dos sistemas de grupos sanguíneos. Assim como o sistema ABO, o Rh é muito importante na área transfusional, bem como na prevenção da doença hemolítica do recém-nascido (PEREIRA; SIEBERT, 2020).

Aqui salientar-se-á sobre os dois principais grupos sanguíneos (ABO e RH) e a sua importância nas reações de hipersensibilidade tipo II (reações transfusionais), além da incompatibilidade materno fetal.

## 1 Grupos sanguíneos

### 1.1 Grupo sanguíneo ABO

A primeira transfusão sanguínea direta é atribuída a Richard Lower (1631-1691), médico britânico, sendo realizada em animais na cidade de Oxford em fevereiro de 1665. Segundo Richard Lower, não ocorreram alterações nas características ou no comportamento dos cães, o que incentivou a realização de novos procedimentos transfusionais entre animais da mesma espécie, em que danos fatais eram raros. Entretanto, percebeu-se que transfusões entre espécies diferentes frequentemente causavam a morte. Jean Baptiste Denis (1625-1704), médico francês em sua primeira tentativa de transfusão em um homem, realizada em Paris em 1667, transferiu cerca de 300 ml de sangue da artéria carótida de um carneiro para a veia de um homem. Seu argumento para utilização de sangue de animais, ao invés de sangue humano, foi que aquele estaria menos contaminado por paixões e vícios. Como obteve sucesso, novas tentativas foram realizadas, até que o quarto paciente morreu com supostos sintomas de reação hemolítica (BATISTETI, 2007).

Lá pelo início do século XX, ocorreu um fato que revolucionou a medicina, foi descoberto pelo médico Karl Landsteiner o sistema ABO. Com algumas amostras sanguíneas, Karl observou que ao misturar o soro de determinadas amostras diferentes em células de uma outra amostra, as hemácias começavam a aglutinar, com isso, classificou os grupos sanguíneos (ORELLANA et al., 2014).

Assim, surge o sistema ABO, descrito em 1900, e permanece até hoje como o sistema mais importante dentro da prática transfusional. A transfusão



ABO incorreta pode resultar na morte do paciente, com uma reação hemolítica intravascular, seguida de alterações imunológicas e bioquímicas. Os anticorpos ABO estão presentes no soro dos indivíduos, dirigidos contra os antígenos A e/ou B ausentes nas hemácias (BENEGAS, 2006).

No sistema ABO, os indivíduos por volta dos 6 meses de idade produzem anticorpos contra os antígenos de que estão isentos. Como consequência a determinação deste grupo sanguíneo deve ser realizada nos eritrócitos e no plasma. Os anticorpos do sistema ABO são principalmente da classe IgM (SOUSA; MOTA, 2020).

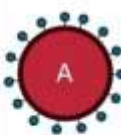
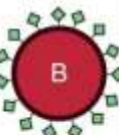
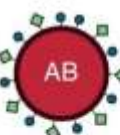
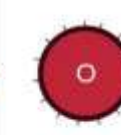






Nesse sistema, existem quatro tipos de sangue: A, B, AB e O. Estes tipos são caracterizados pela presença ou não de certas substâncias na membrana das hemácias - os aglutinogênios ou aglutinógenos - ou pela presença ou ausência de outras substâncias - as aglutininas - no plasma sanguíneo. Existem dois tipos de aglutinógenos ou antígeno - A e B - e dois tipos de aglutininas ou anticorpos - anti -A e anti- B. Pessoas do grupo sanguíneo A possuem aglutinogênio A nas hemácias e aglutininas anti- B no plasma; pessoas do grupo sanguíneo B possuem aglutinogênio B nas hemácias e aglutininas anti- A no plasma; pessoas do grupo sanguíneo AB possuem aglutinogênio A e B nas hemácias e não tem aglutininas no plasma e pessoas do grupo O não possuem aglutinogênios, mas possuem os dois anticorpos anti - A e anti- B no plasma (FRIDMAN, 2013). A tabela 1 e a figura 1 resume tais informações:

Tabela 1- Grupos sanguíneos ABO, aglutinogênios e aglutininas

<b>Grupos Sanguíneos</b>	<b>Aglutinógenos</b>	<b>Aglutininas</b>
<b>A</b>	A	Anti B
<b>B</b>	B	Anti A
<b>AB</b>	A e B	Ausente
<b>O</b>	Ausente	Anti A e Anti B

Fonte: Adaptado de Fridman (2013).

Figura 1- Grupos sanguíneos ABO, aglutinogênios e aglutininas

Tipo de sangue	A	B	AB	O
Tipo de hemácia				
Aglutinogênio (antígeno)	 antígenos A	 antígenos B	 antígenos A e B	Não há antígenos A e B
Aglutinina (anticorpo)	 Anti-B	 Anti-A	Não há anticorpos anti-A e anti-B	 Anti-A Anti-B

Fonte: [https://pt.wikipedia.org/wiki/Sistema\\_ABO](https://pt.wikipedia.org/wiki/Sistema_ABO)

Os anticorpos ABO estão presentes no soro dos indivíduos, dirigidos contra os antígenos A e/ou B ausentes nas hemácias. Existem dois tipos de anticorpos no sistema sanguíneo ABO: os de ocorrência natural e os imunes. Os anticorpos de ocorrência natural começam a aparecer no soro cerca de três a seis meses após o nascimento. Esses anticorpos naturais representam uma mistura com maior quantidade de imunoglobulinas da classe M (IgM) do que imunoglobulinas da classe G (IgG) (BENEGAS, 2006).

Sua produção máxima se dá entre cinco a dez anos, sendo que após os 65 anos o título desses anticorpos diminui. O surgimento aparentemente natural desses anticorpos pode ser explicado por estímulos passivos, particularmente da flora bacteriana intestinal, onde as bactérias saprófitas possuem em suas membranas celulares açúcares semelhantes aos açúcares imunodominantes dos antígenos A e B. Essas bactérias, assim como outras substâncias presentes na natureza (poeira, pólen, alimento, etc), vão estimular a formação dos anticorpos anti-A e/ou anti-B, que passam a ser classificados, portanto, como naturais e regulares. São anticorpos ativos a 4°C, não atravessam a barreira placentária e são hábeis em ativar o sistema complemento (GAMBERO et al., 2004).

Em relação aos anticorpos ABO imunes, estes são evocados por aloimunização prévia, que podem ocorrer através de hetero imunização por substâncias de origem animal ou bacteriana, ou por aloimunização por gestação ou transfusão ABO incompatível. Esses anticorpos são usualmente referidos como hemolisinas, sendo a maioria da classe IgG (BENEGAS, 2006).

Esses anticorpos são usualmente referidos como hemolisinas. A maioria das hemolisinas é da classe IgG, sendo ativas à 37°C. Têm capacidade de ativar o sistema complemento e atravessar a placenta, portanto, podem causar a doença hemolítica do recém-nascido (DHRN) (GAMBERO et al., 2004).

No estudo para a determinação dos grupos sanguíneos (hemaglutinação in vitro), anticorpos específicos (produzidos em cobaias sensibilizadas com os antígenos do sistema ABO e Rh) são capazes de se ligar e aglutinar apenas as hemácias que apresentam o correspondente antígeno em sua superfície (VIEIRA; AMARAL, 2021), conforme tabela 2:

Tabela 2- Grupos sanguíneos ABO e a forma de reação com os soros

<b>Grupos Sanguíneos ABO</b>	<b>Aglutinogênios</b>	<b>Aglutininas</b>	<b>Reação com Soro anti - A</b>	<b>Reação com Soro anti - B</b>
<b>A</b>	A	Anti B	Aglutina	Nada
<b>B</b>	B	Anti A	Nada	Aglutina
<b>AB</b>	A e B	Ausente	Aglutina	Aglutina
<b>O</b>	Ausente	Anti A e Anti B	Nada	Nada

Fonte: Adaptado de <http://educacao.globo.com/biologia/assunto/hereditariedade/grupos-sanguineos.html>

Ainda em relação aos grupos sanguíneos, a tabela 3 dá uma descrição dos fenótipos e genótipos dos grupos sanguíneos ABO.

Tabela 3- Grupos sanguíneos ABO, genótipo e fenótipo

<b>Grupos Sanguíneos ABO</b>	<b>Fenótipo</b>	<b>Genótipo</b>
<b>A</b>	A	I A I A ou I A i
<b>B</b>	B	I B I B ou I B i
<b>AB</b>	A e B	I A I B
<b>O</b>	O	ii

Fonte: Adaptado de Vieira (2021).

Devido à presença desses anticorpos hemolíticos no sistema ABO, devem ser realizadas, sempre que possível, transfusões de isogrupos e, quando

estas não forem possíveis, realizar transfusões de hetero grupos respeitando o esquema clássico de compatibilidade, ou seja, não transfundir hemácias portadoras de antígenos que possam ser reconhecidos pelos anticorpos do receptor (BENEGAS, 2006).

## 1.2 Grupo sanguíneo Rh

O sistema Rh é o segundo mais importante e o mais complexo dos sistemas de grupos sanguíneos. Assim como o sistema ABO, o Rh tem grande importância na área transfusional, bem como na prevenção da doença hemolítica do recém-nascido (PEREIRA, 2020).

Os grupos sanguíneos do sistema Rh de humanos foram descobertos, em 1940, por Landsteiner e Wiener a partir do sangue de macaco do gênero Rhesus. Algum tempo após injetar o sangue desse macaco em coelhos, havia produção de anticorpos para combater as hemácias introduzidas. O soro produzido a partir do sangue dos coelhos continha anticorpos anti-Rh (ou anti-D) que poderia aglutinar as hemácias do macaco (VIEIRA, 2021).

Os aloanticorpos do sistema Rh, ao contrário do que ocorre com os do sistema ABO, não existem de forma natural no soro. São predominantemente IgG e não fixam complemento. Esses anticorpos são encontrados em casos de imunização com antígenos do sistema Rh (em casos de transfusões incompatíveis e em múltiparas cujos fetos apresentem especificidade Rh diferente da mãe) (STEPHENS et al., 2013).

No sistema Rh já foram identificados mais de 50 antígenos e seus respectivos anticorpos. O primeiro antígeno descrito foi o antígeno D ou Rho, cuja presença ou a ausência determina o fenótipo conhecido como Rh positivo e Rh negativo, respectivamente (figura abaixo), que tem sido atualmente bastante estudado em associação com o sistema ABO (ARRUDA et al., 2013). A figura 2 assinala o genótipo e fenótipo do fator Rh

FIGURA 2- Genótipo e fenótipo do fator Rh

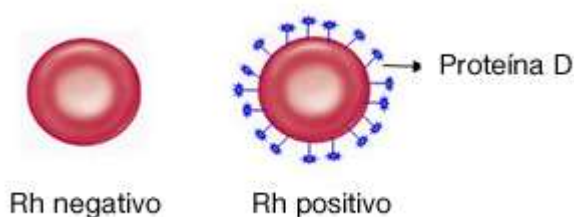
Genótipo	Grupo	Hemácias	Plasma
DD ou Dd	Rh+	Com antígeno Rh	Sem anticorpos anti-Rh
dd	Rh-	Sem antígeno Rh	Com anticorpos anti-Rh se recebeu hemácias c/ antígeno Rh

Fonte:

[https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww1.pucminas.br%2Fimage%2Fdocumento%2FDOC\\_DSC\\_NOME\\_ARQUI20140131095549.pdf&psig=AOvVaw2TwXOaC1K8ZN3JYZHggGWR&ust=1647976398718000&source=images&cd=vfe&ved=2ahUKEwjyYlQ9Nf2AhVchJUCHV7bCfMQR4kDegUIARCYAg](https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww1.pucminas.br%2Fimage%2Fdocumento%2FDOC_DSC_NOME_ARQUI20140131095549.pdf&psig=AOvVaw2TwXOaC1K8ZN3JYZHggGWR&ust=1647976398718000&source=images&cd=vfe&ved=2ahUKEwjyYlQ9Nf2AhVchJUCHV7bCfMQR4kDegUIARCYAg)

Testando por hemaglutinação in vitro o sangue de muitos indivíduos da espécie humana, Landsteiner verificou que, ao misturar gotas de sangue dos indivíduos com o soro contendo anti-Rh, cerca de 85% dos indivíduos testados apresentavam aglutinação e 15% não apresentavam (VIEIRA, 2021), como apresentado na figura 3 abaixo.

Figura 3 - Determinação do grupo sanguíneo RH



Fonte:

<https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fnikoguru.uai.com.br%2Fdisciplinas%2Fbiologia%2Fa-importancia-do-fator-rh-para-transfusoes-e-gravidez%2F&psig=AOvVaw2TwXOaC1K8ZN3JYZHggGWR&ust=1647976398718000&source=images&cd=vfe&ved=0CAwQtaYDahcKEwj4huDf9Nf2AhUAAAAHQAAAAAQDQ>

Dessa forma, o estudo do sistema Rh tem grande importância, pois apresenta um grande interesse clínico por seus anticorpos estarem envolvidos em destruição eritrocitária imunomediadas, isto é, reação transfusional hemolítica e doença hemolítica perinatal (DHPN) (NARDOZA et al., 2010).

## 2 Doença hemolítica do recém nascido

Segundo Pereira (2012), provavelmente, a primeira descrição da Doença Hemolítica Perinatal foi pela parteira Loyse Bourgeois em 1609 na França, onde descreveu um parto gemelar cuja a mãe deu à luz a uma menina hidrópica que morreu logo após seu nascimento e de seu irmão que permaneceu vivo, mas tornou-se fortemente amarelo e faleceu após alguns dias. Desde então surgiram diversas manifestações clínicas e uma grande quantidade de nomenclaturas descritas.

A Doença Hemolítica Perinatal, também conhecida como eritroblastose fetal é uma doença de origem imunológica caracterizada por aglutinação e hemólise dos eritrócitos fetais. Na maioria dos casos justifica-se pela mãe possuir sangue Rh negativo e o pai Rh positivo, sendo que a criança herda caráter do pai Rh positivo, ocasionando a incompatibilidade entre a mãe e o feto. Cerca de 98% dos casos de aloimunização materna por antígenos não ABO são devidos ao fator Rh (D) e em torno de 2% outros antígenos atípicos como os fatores Kell, E ou C. (MANOLO, et al., 2004).

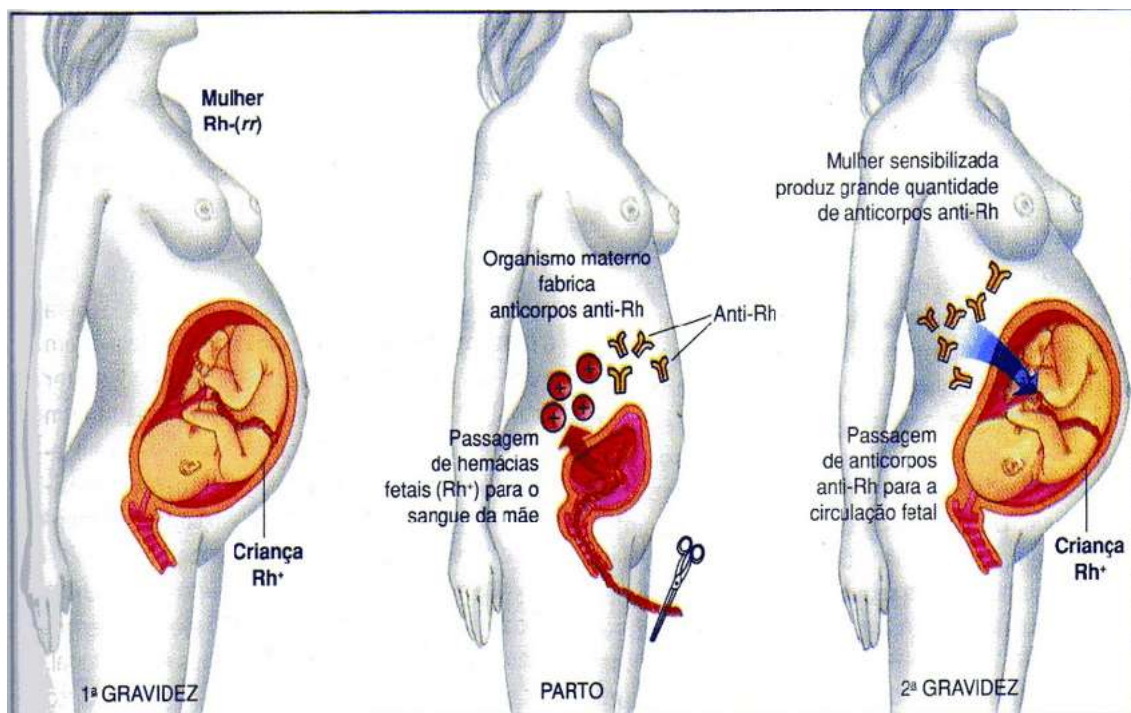
Portanto, está mais associada à incompatibilidade RH, sendo que a hemólise associada à incompatibilidade de classificação ABO é limitada às mães do tipo sanguíneo O nas quais os filhos são do grupo sanguíneo A ou B positivos (BAIOCHI; NARDOZZA, 2009).

Assim, a doença hemolítica perinatal (DHPN) é um quadro em que a mãe RhD negativo produz anticorpos contra hemácias fetais RhD positivo, levando à hemólise, à anemia e, por vezes, ao óbito intrauterino. Ela consiste em uma patologia imunológica ocasionando a destruição dos eritrócitos do neonato ou feto através da passagem, pela placenta, de anticorpos maternos do tipo IgG, dirigidos especificamente contra os antígenos presentes na membrana eritrocitária fetal ou do recém-nascido. As causas dessa patologia já descritas e comprovadas são as transfusões de sangue, derivados incompatíveis e

transfusão feto-materna por aborto, gravidez ectópica e parto. Os danos gerados acomete somente o feto ou recém-nascido, dentre eles estão à icterícia, reticulocitose, palidez, hepatoesplenomegalia e edema generalizado (LOPES; MELO, 2019).

Geralmente, essa incompatibilidade resulta dos seguintes eventos: 1) o feto recebe do pai o antígeno D, que a mãe não possui; 2) a mãe foi sensibilizada ao antígeno D por uma gestação prévia ou exposição a hemoderivados. Portanto, ela produz um tipo IgG de anticorpos anti-D em resposta ao estímulo antigênico “booster” de pequenas quantidades de hemácias fetais que cruzam a placenta durante a gravidez; 3) como as hemácias maternas não possuem o antígeno D, elas não reagem com os anticorpos. No entanto, o anticorpo IgG cruza a placenta e reage com as hemácias do feto, com conseqüente hemólise. Em condições normais, esse processo de isoimunização não tem efeito sobre o feto durante a primeira gravidez com um feto Rh-positivo porque a sensibilização inicial aos antígenos Rh raramente ocorre antes do início de trabalho de parto. Contudo, à medida que quantidades maiores de sangue fetal são transferidas para a circulação materna, durante a separação placentária, é estimulada a produção materna de anticorpos. Durante a gravidez subsequente com um feto Rh-positivo, esses anticorpos maternos previamente elaborados por células sanguíneas Rh-positivo penetram na circulação fetal através da qual atacam e destroem os eritrócitos fetais (SANTANA, 2007), segundo figura 4 anexa.

Figura 4: Esquema de Imunização Rh



Fonte: Mesquita et al. (2005).

Vai depender da quantidade de anticorpos maternos produzidos para definir o grau de hemólise, sendo que os efeitos da destruição podem ser mínimos, mas também podem ser severos, podendo ser uma hiperbilirrubinemia até uma anemia leve à moderada no útero, exigindo transfusões sanguíneas após o nascimento (PEREIRA, 2012).

Devido à imaturidade hepática do recém-nascido existe um acúmulo de bilirrubina não conjugada, surgindo icterícia. A mesma não sendo tratada evolui para deposição de bilirrubina no Sistema Nervoso Central, ocasionando uma Encefalopatia Bilirrubínica Aguda. Como é insolúvel em água e possui uma afinidade por lipídios, a bilirrubina não conjugada se liga a lipídios no cérebro em decorrência da barreira hematoencefálica pouco desenvolvida no recém-nascido, causando uma lesão séria do sistema nervoso central, nomeada Kernicterus. Excedendo o nível de bilirrubina não conjugada,  $250\mu\text{mol/L}$  (20 mg/dl), a deposição de pigmento biliar nos gânglios da base pode causar kernicterus com espasticidade generalizada e possibilidade de deficiência mental, epilepsia e surdez (DA SILVA; DA SILVA; MELO, 2016).

A eritroblastose pode ser diagnosticada por meio do exame clínico, laboratorial, ultrassonográfico e após o nascimento. O diagnóstico clínico consiste na investigação dos tipos sanguíneos dos pais e na pesquisa da



possibilidade de sensibilização materna prévia. No diagnóstico laboratorial, poderá ser feito o teste de Coombs indireto, em que os anticorpos maternos para o antígeno D são detectados no soro para determinar se a gestante já foi sensibilizada. A ultrassonografia pode ser realizada para analisar a placenta, o volume amniótico, bem como detectar o crescimento anormal do abdômen. Ainda existe um novo método, não invasivo, que consiste na medida do pico da velocidade sistólica da artéria cerebral média para detectar a anemia fetal (TARELLI et al., 2014).

O tratamento objetiva a prevenção de morte fetal intrauterina e prevenção da encefalopatia por hiperbilirrubinemia do recém-nascido, ou seja evitar que a bilirrubina não conjugada, que é lipossolúvel, aumente a um nível (aproximadamente 20 mg/dL) que possa lesar o tecido rico em lipídios do sistema nervoso central. Em casos em que a criança nasce afetada pela doença, pode-se fazer uma transfusão total do seu sangue. Usa-se neste caso sangue Rh(-), pois este tipo, não tendo o antígeno, não é destruído pelos anticorpos presentes no recém-nascido. O uso de transfusão de sangue (via artéria ou veia umbilical) tem melhorado o prognóstico dos fetos acometidos. O sangue do recém-nascido é retirado em pequenas quantidades (em geral 5 a 10 ml por vez) e substituído por sangue compatível. Após um certo tempo, as hemácias Rh(-) recebidas são totalmente substituídas por outras Rh(+) produzidas pela criança, não havendo mais o risco de sua destruição, pois agora a criança não terá mais os anticorpos que recebeu de sua mãe. A transfusão de sangue intra uterina e até mesmo a antecipação do parto são adotados em casos mais graves (SANTANA, 2007).

Nos anos 60, estudos realizados em mulheres voluntárias RhD negativo permitiram verificar que quando injetadas com glóbulos vermelhos RhD positivo e IgG anti-D, não produziam anticorpos anti-D. Decidiu-se que a IgG anti-D passaria a ser administrada a mães RhD negativo, depois do parto de recém-nascidos RhD positivo, ou quando ocorria hemorragia feto normal na altura ou logo a seguir ao parto, como forma de prevenir a aloimunização materna. Por volta dos anos 70 passou a vigorar no programa de saúde pública, na profilaxia da Doença Hemolítica Perinatal. Com base na prevenção, a principal forma de manuseio é prevenir a formação de anticorpos anti-D em mulheres Rh-D negativas. Podendo ser obtido pela administração de pequena

quantidade de anticorpo anti- D (IgG), que remove e destrói os eritrócitos fetais Rh-D positivos antes que eles possam sensibilizar o sistema imunológico da mãe para produzir anti-D. Deve também ser usada para gestantes Rh-D negativo ou D- parcial, com ausência de anticorpo anti- D (DA SILVA; DA SILVA; MELO, 2016).

Importante salientar que caso não haja uma prevenção após o primeiro parto, a partir da segunda gestação, todas as gestações terão fetos que sofreram com a eritroblastose fetal. Em alguns casos mais graves chega a ocorrer aborto involuntário (SANTANA, 2007).

### Referências Bibliográficas

- 1 ARRUDA, Edson Henrique Pereira; DE ARRUDA ORTIZ, Tatiana; DE OLIVEIRA PINHEIRO, Daniela. **Importância do autoconhecimento dos grupos sanguíneos (ABO e Rh) de alunos de Tangará da Serra-MT**. Journal of Health Sciences, v. 15, n. 3, 2013.
- 2 BAIOSCHI, E; NARDOZZA, L.M.M. **Aloimunização**. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia, 2009.
- 3 BATISTETI, Caroline Belotto et al. **O sistema de grupo sanguíneo Rh**. Filosofia e História da Biologia, v. 2, n. 1, p. 85-101, 2007.
- 4 BENEGAS, A. R. **Prevalência da distribuição do Sistema ABO entre doadores de sangue do Hemocentro Regional de Jataí-Goiás**. Revista AMRIGS, v. 50, n. 4, p. 277-279, 2006.
- 5 DA SILVA, Mikaila Luana Alves; DA SILVA, José Onício Rosa; MELO, Hugo Christiano Soares. **ERITROBLASTOSE FETAL: diagnóstico e aspectos imunológicos**. 2016.
- 6 FRIDMAN, C. **Replicação de DNA, genótipo/fenótipo e herança quantitativa**. Genética e Bioestatística.[SI][2013].
- 7 GAMBERO, Sheley et al. **Frequência de hemolisinas anti-A e anti-B em doadores de sangue do Hemocentro de Botucatu**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 26, p. 28-34, 2004.
- 8 GIRELLO, Ana; KUHN Telma. **Fundamentos de imuno-hematologia eritrocitária**. São Paulo: Senac, 2013.
- 9 HEMOCENTRO DE CAMPINAS. **Manual básico de orientações transfusionais**. Disponível em:<http://www.hemocentro.unicamp.br/pdfs/manualtecnicotransfusional2010.pdf>. Acesso em: 25/02/2022.
- 10 LOPES, Letícia Bandeira Mascarenhas; MELO, Tiago Sousa. **Biomedicina e Farmácia: Aproximações 3**, 2019.
- 11 MANOLO, José et al. **Doença Hemolítica do Recém Nascido**. Disponível no site:[http://www.spp.pt/UserFiles/File/Consensos\\_Nacionais\\_Neonatologia\\_2004/Doenca\\_Hemolitica\\_RecemNascido.pdf](http://www.spp.pt/UserFiles/File/Consensos_Nacionais_Neonatologia_2004/Doenca_Hemolitica_RecemNascido.pdf) Acesso em: 21/03/2022.

- 12 MESQUITA, S.; PROENÇA, E.; ALEXANDRINO, A.M. **Isoimunização Rh e múltiplos antígenos**. *Nascer e Crescer*, v.14, n.1, p. 31-34, 2005.
- 13 NARDOZZA, Luciano Marcondes Machado et al. **Bases moleculares do sistema Rh e suas aplicações em obstetria e medicina transfusional**. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 56, n. 6, p. 724-728, 2010.
- 14 ORELLANA, P.; CÓRDOVA, J.; UZEDA, B.; GUMIEL, L.; CORIA, R.; CAMPERO, P. **Frecuencia de antígenos eritrocitarios del sistema abo y rh. Hospital de clínicas “santa bárbara”**. Sucre. 2006- 2007. *Revista de Energía Química y Física, Bolivia*, v.1, n.1, p.58-65, 2014.
- 15 PEREIRA, Lara Maria Martins; SIEBERT, Tiago Henrique Rodrigues. **Frequência fenotípica dos grupos sanguíneos ABO e fator RH em Santarém, Pará– Brasil**. *Brazilian Journal of Development*, v. 6, n. 10, p. 78472-78481, 2020.
- 16 PEREIRA, Pâmela do Carmo Mesquita. **Isoimunização Rh materna. Profilaxia, diagnóstico e tratamento: aspectos atuais** [Monografia] [Internet] Salvador; Universidade Federal da Bahia; 2012. Disponível no site: [https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/8102/1/P%C3%A2mela%20do%20Carmo%20Mesquita%20Pereira%20\(2012.1\).pdf](https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/8102/1/P%C3%A2mela%20do%20Carmo%20Mesquita%20Pereira%20(2012.1).pdf) Acesso em: 04/04/2022
- 17 RIBEIRO, Flávia Coelho et al. **Hematologia e imunologia aplicadas em imuno-hematologia**. EPSJV, 2013.
- 18 SANTANA, Daiani. **Doença hemolítica do recém-nascido (eritroblastose fetal)**. *Anais da Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto*, v. 1, 2007.
- 19 SOUSA, Maria; MOTA, Sandra. **Manual prático de imunohematologia**. 2020.
- 20 STEPHENS, Paulo Roberto Soares et al. **Hematologia e imunologia aplicadas em imuno-hematologia. Conceitos básicos e aplicados em imuno-hematologia**. Rio de Janeiro: EPSJV, p. 35-63, 2013.
- 21 TARELLI, Camila Alquati et al. **Eritroblastose fetal: uma atualização da literatura**. II Congresso de Pesquisa e Extensão. Caxias do Sul – RS, de 27 a 29 de Maio de 2014.
- 22 VIEIRA, M. S.; AMARAL, F. C. **Abordagem genética e imuno fisiológica dos Sistemas Sanguíneos ABO e Rh para melhor compreensão e ensino da Eritroblastose Fetal: material de apoio para o professor**. 2021.



## **CAPÍTULO 12**

### **Doenças autoimunes**

**Carla Pereira Fiuza Rodrigues**

#### Introdução

O sistema imune engloba funções muito distintas e importantes para o funcionamento do organismo. O primeiro papel desempenhado por ele que se pode citar é o reconhecimento e respeito pelo "self" (próprio). Esse sistema é responsável por reconhecer produtos celulares próprios como hormônios, organelas e outras estruturas sem estabelecer uma resposta contra elas. O segundo papel é reconhecer o "non self"- partículas não próprias que podem ser bactérias, vírus e toxinas, por exemplo - e ser capaz de destruí-las. A terceira função, e não menos importante, é a habilidade de reconhecer quando o "self" foi modificado (anormal) e destruí-lo; nesse caso temos as células tumorais ou mutantes (FERREIRA, 2019).

Uma das características primordiais do sistema imune é a sua capacidade de discriminar os antígenos próprios dos não-próprios. Tal característica única é realizada por linfócitos previamente educados, capazes de reconhecer e responder contra os antígenos estranhos e não responder contra auto antígenos. A não-responsividade das células do sistema imune contra os antígenos próprios tem sido designada como tolerância imunológica e a perda do controle dos mecanismos que mantêm a tolerância tem sido referida como autoimunidade. As doenças autoimunes (DAI) são causadas por uma perda persistente dos mecanismos de controle responsáveis pela manutenção da tolerância aos antígenos próprios (WASTOWSKI et al., 2009).

A resposta imunológica é complexa, multifatorial, individualizada e muitas vezes imprevisível. Existem vários sistemas interconectados que permitem um equilíbrio entre os processos auto reativos fisiológicos e a autoimunidade patológica com a consequente doença autoimune específica do órgão ou sistêmica. Com base no conceito de mosaico autoimune, até 50% das doenças autoimunes não apresentam um fator etiológico evidente. Para obter uma compreensão clara dos diferentes sistemas que influenciam o

desenvolvimento de doenças autoimunes, o auto imunologista clínico precisa de uma visão dinâmica e abrangente de todas as vias interconectadas que mantêm um equilíbrio preciso no organismo; isso foi e continuará sendo um desafio (CORONEL-RESTREPO et al., 2017).

Nesse breve capítulo serão citados alguns dos aspectos considerados importantes das doenças autoimunes.

## 1 Doenças autoimunes (DAI)

As doenças autoimunes são um grupo de mais de 100 doenças relacionadas entre si, que podem envolver qualquer órgão ou sistema do nosso organismo. Incluem doenças que atingem simultaneamente ou sequencialmente esses órgãos ou sistemas, e outras dirigidas especificamente contra alguns deles (BATISTA, 2016).

Dados atuais mostram que cerca de 3% a 5% da população em geral é afetada pelas doenças autoimunes, porém pode-se observar que algumas populações são mais suscetíveis. Essa susceptibilidade está relacionada com o background genético, mas também está associado com fatores ambientais. Um fato interessante é que 80% dos casos reportados de doenças autoimunes são encontrados em mulheres em idade reprodutiva, mostrando também a importância dos hormônios (FERREIRA, 2019).

Assim, as desordens autoimunes compõem um grupo heterogêneo de doenças, cuja as causas não são totalmente compreendidas, envolvendo a interação de inúmeros fatores que regulam importantes vias moleculares e celulares do organismo e seu sistema imune que, quando comprometidas resultam na falha pelo organismo em sustentar tolerância às suas próprias moléculas em decorrência de fatores que incluem variantes como a genética, status hormonal, exposição a xenobióticos, patógenos, variáveis epigenéticas – relação da interação dos fatores genéticos com os fatores ambientais, dieta e estresse (COSTA et al., 2019).

As doenças autoimunes têm um caráter recidivante-remitente, caracterizando-se por períodos de piora sintomática — agudizações ou flares — e por períodos de melhoria ou ausência de sintomas — períodos de remissão da doença. O dano vai-se desenvolvendo, cumulativamente, neste ritmo de

recidiva-remissão. Os sintomas são variáveis de uma doença para outra, dependendo do tipo e localização da resposta inflamatória autoimune. Os órgãos ou tecidos mais comumente afetados são as articulações, os músculos, a pele, os vasos sanguíneos, o tecido conjuntivo e as glândulas endócrinas. A variabilidade de sintomas também existe dentro de uma mesma doença — podendo esta manifestar-se de forma singular em diferentes indivíduos ou diferentes idades. Apesar disso, são sintomas comuns a muitas doenças autoimunes, a fadiga, a febre baixa, o emagrecimento, a sensação de mal-estar geral, a dor e sintomas psiquiátricos como ansiedade e depressão (BATISTA, 2016).

As DAI podem ser classificadas em sistêmicas ou órgão-específicas. As respostas imunes contra antígenos e/ou células de vários tecidos produzem doenças sistêmicas, ao passo que a resposta autoimune, contra antígenos de distribuição restrita a tecidos ou grupos celulares, produz doenças órgãos específicas. As DAI também podem ser classificadas pelo tipo de resposta imune responsável pelo início da doença, podendo esta ser humoral (auto anticorpos) ou celular (linfócitos T auto reativos) (WASTOWSKI et al., 2009).

Wastowski et al. (2009), ainda cita que os exemplos mais típicos de DAI sistêmicas são as doenças reumáticas, como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a artrite reumatóide (AR), a artrite reumatóide juvenil, a síndrome de Sjögren, a esclerose sistêmica e a dermatopolimiosite. Nessas doenças, vários antígenos nucleares, citoplasmáticos e de membrana celular já foram identificados como alvos da resposta autoimune. Por outro lado, as principais doenças órgão-específicas são a miastenia gravis, o pênfigo, a anemia hemolítica autoimune e a púrpura trombocitopênica idiopática. Todas elas caracterizadas por resposta a um ou mais antígenos restritos a certos tecidos ou células.

## 1.2 Doenças autoimunes e resposta humoral (auto anticorpos)

Os auto anticorpos (AA) são peça chave neste processo de autoimunidade e se apresentam como marcadores sorológicos de diversas doenças autoimunes, sobretudo, das doenças reumáticas. Historicamente, os auto anticorpos têm sido utilizados primariamente para auxiliar o médico no

discernimento, diagnóstico e classificação das doenças reumáticas autoimunes sistêmicas. No entanto, existe uma série de limitações quanto ao emprego e a correta interpretação dos resultados de um auto anticorpo, tornando-se fundamental a análise crítica e individualizada de cada marcador frente aos achados clínicos de cada paciente em um contexto global. Quando utilizados em conjunto com a história e exame físico, o teste de AA pode ser muito útil para o diagnóstico precoce e, em alguns casos, contribuir para o manejo terapêutico e prognóstico do paciente (CALASANS et al., 2013).

A miastenia gravis, por exemplo, caracteriza-se por auto anticorpos contra os receptores musculares de acetilcolina, o que resulta em degradação destes e conseqüentemente disfunções que culminarão em fraqueza muscular. O mesmo processo ocorre na Doença de Graves, em que auto anticorpos se ligam ao receptor do TSH, causando, assim, o hipertireoidismo (WASTOWSKI et al., 2009).

### 1.3 Doenças autoimunes e resposta celular (linfócitos T auto reativos)

Os linfócitos T auto reativos (que respondem aos componentes do próprio organismo) escapam do processo de apoptose durante a seleção central no timo e chegam na periferia (órgão linfóide periférico) aptos para reagir contra antígenos do próprio organismo. A seleção tímica é um dos mecanismos fisiológicos que impedem que os linfócitos T auto reativos circulem no organismo; no entanto, muitas dessas células não morrem e permanecem na circulação em estágio anérgico, ou seja, não respondem aos antígenos (DE FRANÇA, 2019).

No caso da esclerose múltipla, linfócitos T auto reativos são responsáveis primariamente pela destruição da bainha de mielina e conseqüente perda neurológica; o mesmo ocorre no diabetes mellitus do tipo 1, no qual as células  $\beta$  pancreáticas são destruídas por resposta celular citotóxica (WASTOWSKI et al., 2009).

### 1.4 Tipos de processos das doenças autoimunes



Segundo De França (2019), as principais doenças autoimunes podem ser enquadradas em alguns processos de hipersensibilidade, tais como:

#### 1.4.1 Hipersensibilidade citotóxica

As reações citotóxicas ou hipersensibilidade tipo II ocorrem quando determinados antígenos, por exemplo antígenos  $\beta$ -lactâmicos ligam-se à superfície das células sanguíneas ou do interstício renal, alterando-a e sendo identificados por anticorpos específicos IgG ou IgM. Esses anticorpos específicos ao interagirem com estes antígenos, determinam a ativação do sistema complemento e, conseqüentemente, lise celular (ENSINA, 2009).

Como exemplos cita-se o pênfigo, anemia hemolítica auto imune, febre reumática, púrpura trombocitopênica, Doença de Graves e miastenia gravis (DE FRANÇA, 2019).

#### 1.4.2 Hipersensibilidade por complexo imune

A hipersensibilidade do complexo imune ou hipersensibilidade tipo III resulta da deposição de complexos imunes nos tecidos e nos vasos sanguíneos. Os anticorpos são da classe IgG ou IgM e resultam de uma exposição contínua. Complexos antígeno/anticorpos são formados, com ativação da cascata de proteínas do sistema complemento. As manifestações clínicas, frequentemente, são semelhantes às da doença do soro, com exantema cutâneo, febre, linfadenopatia e artralgia (SILVA, ROSELINO, 2003).

Os locais afetados por estes complexos dependem da localização do antígeno nos tecidos e pela maneira como os complexos são depositados, podendo-se citar doenças tais como o lúpus eritematoso sistêmico e endocardite bacteriana (DE FRANÇA, 2019).

#### 1.4.3 Hipersensibilidade tardia

As reações de hipersensibilidade do tipo IV ou de hipersensibilidade tardia (celular), dependem de diversos eventos que caracterizam a resposta imunológica celular e envolvem um número significativo de células recrutadas.

Por estes motivos, levam mais de 12 horas para se desenvolver. O mecanismo de dano na hipersensibilidade celular inclui linfócitos T, macrófagos e monócitos. Linfócitos T citotóxicos (L-Tc) causam dano tecidual direto enquanto Linfócitos T auxiliares (L-Th) secretam citocinas que ativam e recrutam L-Tc, monócitos e macrófagos, sendo que os macrófagos são os responsáveis pela magnitude da lesão tecidual (ANDRADE, 2018). Dentre as doenças, cita-se a artrite reumatoide, esclerose múltipla e diabetes tipo I (DE FRANÇA, 2019).

## 2 Tolerância imunológica

Entende-se por tolerância imunológica o fenômeno pelo qual o organismo é capaz de reconhecer determinados antígenos, porém não desencadeia uma resposta imunológica, sendo esta tolerância induzida após exposição prévia a este antígeno. De um modo geral, indivíduos que não desempenham bem este mecanismo de tolerância, desenvolvem certas patologias designadas em conjunto como doenças autoimunes. Quando um linfócito específico encontra os antígenos, o linfócito pode ser ativado iniciando uma resposta imunológica contra este antígeno ou essas células podem ficar inativas ou ser eliminadas por um processo de tolerância imunológica (DELVES; ROITT, 2010).

Dessa forma, a tolerância imunológica consiste na não-responsividade aos antígenos próprios e pode ser induzida quando os linfócitos em desenvolvimento encontram esses antígenos nos órgãos linfóides geradores (medula óssea e timo), chamada de “Tolerância Central”, ou quando os linfócitos maduros encontram antígenos próprios nos tecidos periféricos, chamada de “Tolerância Periférica”. Há três tipos de respostas possíveis quando um linfócito é exposto ao antígeno para o qual possui receptores: linfócitos são ativados, proliferam-se e diferenciam-se em células efetoras, gerando resposta imune produtiva. Tais antígenos são ditos “imunogênicos”. Ainda os linfócitos podem ser funcionalmente inativados ou eliminados, resultando em tolerância. Os antígenos que induzem tolerância são ditos “tolerogênicos”. Ou tem linfócitos que não reagem de qualquer maneira, fenômeno chamado de “Ignorância Imunológica” (ABBAS, 2008).

Assim, quando um linfócito específico encontra os antígenos, o linfócito pode ser ativado iniciando uma resposta imunológica contra esse antígeno ou essas células podem ficar inativas ou serem eliminadas por um processo de tolerância imunológica. As células que respondem aos antígenos ativam e proliferam-se no intuito de debelar o mesmo. Já os antígenos tolerogênicos podem induzir a uma não resposta a esse antígenos (anergia: a célula não foi sinalizada e não responde imunologicamente) ou causar morte dos linfócitos específicos por apoptose, tornando essas células incapazes de responder contra esse antígenos (tolerância) (NETTO, 2016).

Os linfócitos T e B participam avidamente de mecanismos de tolerância. Os tipos de tolerância que os linfócitos são submetidos são a tolerância central (que acontece nos órgãos linfóides primários) e a tolerância periférica (que ocorre nos órgãos linfóides secundários). Na tolerância central dos linfócitos T, o mecanismo acontece no timo e as células T imaturas que reconhecem antígenos com alta avidéz sofrem deleção clonal (apoptose). Na tolerância periférica dos linfócitos T, o mecanismo que acontece nos órgãos linfóides secundários pelo qual as células T maduras que eventualmente reconheçam antígenos próprios tornam-se incapazes de responder contra esses antígenos por meio de quatro mecanismos de inativação, tais como a deleção clonal; anergia clonal; regulação e ignorância clonal. Na tolerância central dos linfócitos B, o mecanismo acontece na medula óssea e as células B imaturas que reconhecem antígenos próprios com alta avidéz sofrem deleção clonal, anergia clonal ou a chamada edição de receptor, enquanto que a tolerância periférica dos linfócitos B acontece nos órgãos linfóides secundários pelo qual os linfócitos B que eventualmente reconhecem antígenos próprios são inativados por deleção clonal e anergia clonal (SOUSA, 2016).

## 2.1 Apoptose e deleção clonal

O processo de apoptose é extremamente importante no desenvolvimento, homeostase, controle de neoplasias e nas funções do sistema imune, além da remoção de células em excesso, defeituosas, lesadas ou reativas. Apoptose é um fenômeno no qual a célula morre de forma programada sem que haja a presença de inflamação. Há evidências de que todas as células

animais expressam constitutivamente as proteínas necessárias para que ocorra a apoptose, um processo complexo que envolve uma variabilidade de vias de sinalização que levam a múltiplas mudanças na célula em processo de morte. A morte celular está associada com a renovação de células danificadas ou de células que não recebem suporte do seu microambiente (fatores de sobrevivência) (CARVALHO et al., 2012).

Quando ocorre a estimulação repetida dos linfócitos T (por uma grande produção de IL-2, por exemplo) por antígenos, isso resulta na morte das células ativadas por um processo de apoptose (deleção). Este mecanismo de morte celular regulada é chamada de morte celular induzida por ativação. Ela é induzida quando um grande número de células T recentemente ativadas é reativado por antígenos ou por agentes similares aos antígenos. A morte celular induzida por ativação é uma forma de apoptose produzida pelos sinais originados dos receptores de morte da membrana (DELVES; ROITT, 2010).

## 2.2 Anergia clonal

A anergia clonal foi descrita por Lamb et al., e corresponde a um estado de não resposta pelos linfócitos caracterizado por ausência de proliferação e da produção de interleucina-2 (IL-2), com expressão diminuída do receptor da interleucina (BUENO; PACHECO-SILVA, 1999). Na anergia, há uma não responsividade do sistema imune a células apresentadores de auto antígenos, evitando o desenvolvimento de uma resposta imunológica (BOLON, 2012).

## 2.3 Ignorância imunológica

A ignorância imunológica pode ser decorrente da separação física entre os antígenos e os linfócitos T, tal qual ocorre na barreira hematoencefálica, ou de níveis insuficientes de antígeno para provocar ativação dos respectivos linfócitos (SOUZA et al., 2010). Na ignorância imunológica há a repressão dos linfócitos auto reativos por citocinas produzidas por outros linfócitos (BOLON, 2012).

## 2.4 Edição de receptor ou editoramento de receptor

Na edição de receptor, as células B que, na medula óssea, encontram antígenos próprios podem também responder a esses antígenos pela reativação dos seus genes e expressando uma nova cadeia leve de imunoglobulina, desta forma adquirindo uma nova especificidade, com uma conformação molecular diferente. Dessa maneira, ao invés de apresentar aquele formato que reconhecia proteínas do próprio, depois dessa edição, o linfócito B expressará apenas imunoglobulinas que não reconhecem espacialmente estas proteínas. Este processo é um mecanismo potencial para as células B auto reativas perderem sua reatividade e sobreviverem (DELVES; ROITT, 2010).

## 3 Imunobiológicos

A terapia imunobiológica empregada inclui principalmente citocinas, anticorpos monoclonais e receptores solúveis de citocinas. Diversas citocinas e seus receptores, moléculas de adesão e células que participam da resposta imune, como linfócitos B e T, são alvos da terapia imunobiológica. A terapia imunobiológica é empregada em diferentes especialidades médicas, incluindo reumatologia, oncologia, hematologia, gastroenterologia, neurologia, nefrologia, entre outras (SOUZA et al., 2010).

Os imunobiológicos são estruturalmente anticorpos ou receptores direcionados a um alvo específico. São verdadeiros “bisturis farmacológicos”, capazes de interações pontuais no sistema imune. Seus mecanismos de ação principais são o bloqueio de substâncias inflamatórias e solúveis no sangue, chamadas de citocinas, ação direcionada contra tipos específicos de células do sistema imune, causando morte celular, redução da ativação e diferenciação ou limitação da migração até tecidos e interação com etapas da resposta imunológica, podendo reduzi-las ou estimulá-las (FINOTTI, 2016).

### Referências bibliográficas

- 1 ABBAS, Abul K. **Imunologia celular e molecular**. Elsevier Brasil, 2008.

- 2 ANDRADE, Bruno de Bezerril. **Hipersensibilidade tardia**. Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal Disciplina de Imunologia. 2018.
- 3 BATISTA, Joana Veiga Anjos. **Adaptação à doença crônica- O caso das doenças autoimunes**. 2016.
- 4 BOLON, B. **Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Diseases**. Journal of Toxicologic Pathology, 2012; (40), 216-229.
- 5 BUENO, Valquiria; PACHECO-SILVA, Alvaro. **Tolerância oral: uma nova perspectiva no tratamento de doenças autoimunes**. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 45, p. 79-85, 1999.
- 6 CALASANS, Monica Losilla; CRUZ, Gabriela Andrade Oliveira Pena; DE OLIVEIRA, Patricia Bermudes; SANTOS, Rebeqa Paulo; CAETANO, Avelino Zacarias. **Auto anticorpos: um desafio no diagnóstico e manejo das doenças reumáticas autoimunes**. Pneumologia Paulista Vol. 27, No.3/2013
- 7 CARVALHO, Gabriel Domingos et al. **Apoptose e morte celular induzida por ativação (AICD)**. PUBVET, v. 5, p. Art. 1143-1149, 2011.
- 8 CORONEL-RESTREPO, N.; POOS-OSÓRIO, I.; NARANJO-ESCOBAR, J.; TOBÓN, G.J. **Autoimmune diseases and their relation with immunological, neurological and endocrinological axes**. Autoimmun Rev. 2017 Jul;16(7):684-692. doi: 10.1016/j.autrev.2017.05.002. Epub 2017 May 4. PMID: 28479489.
- 9 COSTA, Anderson Luiz Pena; SILVA-JÚNIOR, Antonio Carlos Souza; PINHEIRO, Adenilson Lobato. **Fatores associados à etiologia e patogênese das doenças autoimunes**. Arquivos Catarinenses de Medicina, v. 48, n. 2, p. 92-106, 2019.
- 10 DE FRANÇA, Thamara Alves. **Doenças autoimunes –Autoimunidade**. <https://medpri.me/upload/texto/texto-aula-1154.html>. 2019
- 11 DELVES, P.J.; ROITT, I.M. **Fundamentos de Imunologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 10ª edição, 2010.
- 12 ENSINA, Luis Felipe et al. **Reações de hipersensibilidade a medicamentos**. Rev bras alerg imunopatol, v. 32, n. 2, p. 42-47, 2009.
- 13 FERREIRA, A. **Desvendando os mistérios da autoimunidade e doenças autoimunes**. Disponível em <http://www.microbiologia.ufrj.br/portal/index.php/pt/destaques/novidades-sobre-a-micro/645-desvendando-os-misterios-da-autoimunidade-e-doencas-autoimunes>. Acesso em 21 setembro de 2021.
- 14 FINOTTI, Leandro. **Imunobiológicos - A revolução da reumatologia**. 2016.
- 15 NETTO, Arlindo Ugolino. Tolerância Imunológica. Medresumos, 2016.
- 16 SILVA, Lucienir M.; ROSELINO, Ana Maria F. **Reações de hipersensibilidade a drogas (farmacodermia)**. Medicina (Ribeirão Preto), v. 36, n. 2/4, p. 460-471, 2003.
- 17 SOUSA, Isabel Garcia. **Linfócitos T: uma análise do perfil diferencial da expressão gênica na imunorregulação**. 2016.
- 18 SOUZA, Alexandre Wagner Silva de et al. **Sistema imunitário: parte III. O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade**. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 50, p. 665-679, 2010.

19 WASTOWSKI, Isabela J.; DE CARVALHO, Ivan F.; DONADI, Eduardo A.  
**Patogenia das doenças autoimunes.** Immunologia Clínica na Prática Médica, v. 1, 2009.

## **CAPÍTULO 13**

### **Imunologia dos transplantes**

**Carla Pereira Fiuza Rodrigues**

#### Introdução

O corpo humano tem um sistema imunológico que é ativado desde o início da vida e que se aprimora com os constantes ataques de vírus, bactérias e outros patógenos, que provocam inflamações, doenças e infecções, designados de imunidade inata e a imunidade adaptativa. A imunologia dos transplantes estuda a compatibilidade imunogenética entre os doadores e os receptores ao transplante de órgãos ou de tecidos. O complexo maior de histocompatibilidade (MHC), denominado no homem de Sistema HLA (Human Leukocyte Antigen) está envolvido nos mecanismos de reconhecimento celular, tendo em vista proteger o organismo de agressões externas e da regulação da resposta imunológica (MACHADO et al., 2004).

A função fisiológica do sistema imunológico é promover a prevenção a infecções e a erradicação das já estabelecidas; distinguir o que é “próprio” do que “não é próprio” do organismo, identificando e defendendo do que lhe é estranho. As respostas imunológicas representam os principais obstáculos aos transplantes devido ao ataque de células do doador contra os aloantígenos do receptor, que é de fundamental e grande importância quando ocorre a falência de algum órgão (ABBAS; LICHTMAN, 2007).

O transplante é um procedimento cirúrgico que é caracterizado pela transferência de tecidos, células e órgãos vivos com o propósito de restabelecer a função perdida de algum órgão que não exerce mais sua atividade. Como forma de tratamento para inúmeras deficiências do organismo, o transplante tem apresentado inúmeros avanços ao longo dos anos. Embora muitas questões básicas relacionadas aos mecanismos responsáveis pela aceitação ou rejeição dos transplantes ainda não estejam completamente esclarecidas, o conhecimento de alguns desses processos tem auxiliado no desenvolvimento de novas formas de supressão do sistema imunológico, permitindo assim, uma sobrevida cada vez maior do órgão transplantado (KANENO, 2003).



O obstáculo da rejeição de transplantes tem vindo a ser solucionada com a utilização de agentes imunossuppressores, mas novos métodos de indução de tolerância específica ao transplante, sem suprimir outras respostas imunitárias estão a ser desenvolvidos, prometendo uma maior sobrevivência dos transplantes sem comprometer a imunidade do receptor, sendo que um fator significativo para o sucesso e a sobrevivência do órgão transplantado é a semelhança genética entre o doador e o receptor (COSTA et al., 2002).

Neste capítulo serão feitas referências sobre os transplantes, as bases imunológicas da rejeição, além das características dos doadores e receptores e tipos de rejeição.

## 1 Relação doador e receptor e tipos de transplantes

Para a realização do transplante, é necessário que exista um “doador”, que irá ceder um órgão que será enxertado no “receptor” (ABBAS et al., 2008). O doador poderá ser um cadáver ou falecido ou doador vivo. No falecido, este pode ser um doador com morte encefálica (definida como a parada total e irreversível da atividade do tronco e hemisférios cerebrais, respeitando-se a resolução nº 1.480/97 do Conselho Federal de Medicina, sendo necessários dois exames clínico neurológicos e um exame gráfico complementar; sendo que nessa situação a função cardiorrespiratória é mantida através de aparelhos e medicações); ou ainda um doador com coração parado recente ou doador sem batimentos cardíacos. Pode também ser um doador vivo quando se refere ao indivíduo saudável disposto a doar órgão ou tecido (ABTO, 2009).

De acordo com o tipo de doador, os transplantes podem ser classificados como auto transplantes (transplantes autólogos), alotransplantes (transplantes alogênicos) ou xenotransplantes (transplantes xenogênicos), de maneira que a intensidade da resposta imunológica poderá variar conforme o tipo de transplante (ABBAS et al., 2008).

Segundo Benjamini et al. (2002), a classificação fica assim definida: o auto-enxerto é um transplante de um área para outra no mesmo indivíduo, como ocorre durante o transplante de pele normal de um área do corpo do paciente para outra área queimada do seu corpo. O enxerto é reconhecido como autóctone ou autólogo (“próprio”), e não desencadeia nenhuma resposta imune.

Superando as dificuldades técnicas do processo de transplante, o enxerto vai sobreviver e se “adaptar” ao novo local. O isoenxerto ou sinenxerto é um enxerto ou transplante de células, tecidos ou órgãos de um indivíduo para o outro, singênico (geneticamente idêntico) com o doador. Um exemplo de isoenxerto é o transplante de rim de um gêmeo idêntico (univitelino) para outro. No caso de um auto enxerto, o receptor — que é geneticamente idêntico ao doador — reconhece o tecido do doador como “próprio” e não fornece resposta imune. Os dois indivíduos (o doador e o receptor) são considerados histocompatíveis. Já um aloenxerto é um enxerto transplantado de um indivíduo para o outro da mesma espécie mas geneticamente diferentes. Já que todos os indivíduos — com exceção de gêmeos univitelinos — de uma determinada espécie não relacionada são alogênicos (geneticamente diferentes), independente do grau do seu parentesco, um enxerto é reconhecido pelo receptor como não próprio e rejeitado pelo sistema imune. Neste caso, o doador e o receptor são não-histocompatíveis, ou seja, são histoincompatíveis. Finalmente, o xenoenxerto é um enxerto entre um doador e o receptor de espécies diferentes, transplante reconhecido como não- próprio, e causa uma resposta imune que vai destruir ou rejeitá-lo, sendo que o doador e o receptor são, de novo, histoincompatíveis.

## 2 Imunologia da rejeição

Os antígenos que dão estímulo à resposta imune associada a rejeição de enxertos, chamados de antígenos de transplante, ou antígenos de histocompatibilidade são moléculas da superfície celular codificadas por genes de histocompatibilidade (genes H) localizado no locus de histocompatibilidade (locus H). Como cada locus H em diferentes indivíduos possui alelos diferentes que codificam para formas alélicas dos antígenos de histocompatibilidade, tais antígenos também são chamados de aloantígenos (BENJAMINI et al., 2002).

Os aloantígenos responsáveis pela rejeição são conhecidos como antígenos de histocompatibilidade e podem ser divididos em: antígenos primários de histocompatibilidade, representados pelo MHC (no homem, HLA) e causam respostas mais fortes individualmente e os antígenos secundários de histocompatibilidade são os demais aloantígenos que causam respostas fracas

individualmente, porém conseguem respostas fortes se combinados (DELVES; ROITT, 2000).

O sucesso de qualquer transplante está na capacidade de controlar a resposta imunológica, o que possibilita a adaptação do mesmo, evitando assim, que ocorra a sua rejeição. O transplante pode estimular os variados mecanismos da imunidade celular e humoral, específicos e não específicos (ABBAS e LICHTMAN, 2008). A rejeição pode ser entendida como a deterioração funcional e estrutural do enxerto, e que pode ser medida por anticorpos e/ ou células (LAROCCA, 2009).

Os linfócitos T são os grandes motivadores na rejeição dos transplantes. Eles podem ser divididos em subpopulações especializadas. Progenitores dos linfócitos T oriundos da medula óssea entram no timo como células CD4-CD8-(duplamente negativas) e seguem um processo de maturação através de vários estágios prévios à expressão do receptor específico de células T (TCR) e deixam o timo para exercer as suas funções linfocitárias na periferia. Estes linfócitos T apresentam na sua superfície o receptor para antígeno formado por cadeias alfa e beta e são chamados de linfócitos T CD4 e T CD8. Os linfócitos T regulatórios, que também fazem parte da subpopulação de linfócitos T, foram inicialmente descritos como derivados do timo. Entretanto, descobertas recentes indicam que essas células também podem ser geradas na periferia, uma vez que estudos demonstraram que em neonatos timectomizados as células que inicialmente estavam ausentes, foram reaparecendo lentamente até que no terceiro mês estas já constituíam até 20% das células T esplênicas de CD4+. As células T CD4+ foram então denominadas células T reguladoras e, desde então, as mesmas têm sido intensivamente caracterizadas por muitos grupos, sendo que normalmente constituem uma pequena fração das células T CD4+ circulantes no humano adulto (FARIA et al., 2018).

Ainda segundo os mesmos supracitados, Faria et al. (2018), as células T regulatórias apresentam habilidade de suprimir a morbidade e letalidade da doença do enxerto contra o hospedeiro (DECH). O mecanismo de supressão, assim como nas demais atividades supressoras, permanece incerto. Porém, modelos começaram a ser estudados, apresentando conclusões que o início e curso da DECH dependerá do maior grau e menor disparidade de MHC e células T.

A rejeição aguda mediada por células é caracterizada pelo intenso infiltrado inflamatório celular, composto de células mononucleares como macrófagos e principalmente linfócitos CD4+ e CD8+ que leva à lesão tecidual e subsequente necrose. O que diferencia a fase aguda da crônica é a formação de fibrose devido aos produtos produzidos pelos macrófagos, o que leva à perda da função do órgão ou tecido (LAROCCA, 2009).

Assim, o sucesso de qualquer transplante está na capacidade de controlar a resposta imune, permitindo a sua adaptação e evitando a rejeição. Os principais genes responsáveis pelo reconhecimento de antígenos externos, o complexo de histocompatibilidade maior (MHC), estão localizados no braço curto do cromossoma 6. Nos seres humanos, estes genes codificam várias proteínas da superfície da membrana celular. Estes aloantígenos são conhecidos como antígenos de leucócitos humanos (HLA – Human leukocyte antigens) e o seu elevado polimorfismo permite ao sistema imunitário reconhecer antígenos self e non-self. Os genes MHC podem ser divididos em duas classes: os MHC de classe I (HLA-A, HLA-B e HLA-C) encontram-se em praticamente todas as superfícies celulares. Esta classe de MHC reconhece antígenos protéicos externos, incluindo tecidos transplantados e são reconhecidos por linfócitos T com especificidade antigênica. Geralmente, as moléculas de classe I são reconhecidas por linfócitos T citotóxicos ou CD8+. Por outro lado, os MHC de classe II (HLA-DR, HLA-DP e HLA-DQ) apenas se encontram em células que apresentam antígenos (APC – antigen-presenting cells) como os linfócitos B, macrófagos e células dendríticas. Pensa-se que os MHC de classe II são os que desempenham o papel predominante na resposta imunitária inicial a antígenos de tecidos transplantados. Ao entrarem em contacto com um antígeno non-self, os HLA de classe II ativam os linfócitos TH (helper ou CD4+) que, por sua vez, sofrem uma expansão clonal através da produção de citocinas reguladoras (COSTA et al., 2002).

A rejeição mediada por anticorpos ocorre quando há anticorpos pré-formados presentes na circulação do receptor, com especificidade para antígenos expressos em células do enxerto. Tais anticorpos são classificados em anticorpos de baixa afinidade como imunoglobulina M, que são específicos para os antígenos dos grupos ABO entre outros e IgG de alta afinidade dirigidos contra os antígenos do MHC. A ligação destes anticorpos nas células alvo

desencadeia a ativação da cascata de coagulação, sistema complemento e cascata de cininas, levando à trombose, isquemia e necrose do tecido (LAROCCA, 2009).

Entretanto, o processo de rejeição é definido como um processo complexo que envolve não somente a ativação e proliferação dos linfócitos T, mas também múltiplos componentes inflamatórios acompanhados do aumento de expressão de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e respectivos receptores, além de moléculas de adesão (FARIA et al., 2008).

### 3 Tipos de rejeição

Um dos principais problemas após o transplante é a rejeição. O sistema imunológico protege o organismo de tudo que identifica como estranho. As células desse sistema percorrem todo o corpo procurando e conferindo se existe algo diferente do que elas estão acostumadas a encontrar. Essas células identificam o órgão transplantado como algo diferente do resto do corpo e ameaçam destruí-lo. Para preservar o órgão evitando a rejeição é necessário fazer o uso de uma medicação imunossupressora pela vida toda. Ela atua de forma que “confunda” o sistema imunológico e que este não rejeite o órgão transplantado. Após o transplante, nos primeiros dias as doses da medicação são maiores e são diminuídas aos poucos. As rejeições de aloenxertos se enquadram em três principais categorias: hiperaguda, aguda e crônica (PEREIRA, 2009).

#### 3.1 Rejeição hiperaguda

A rejeição hiperaguda acontece devido a rejeição dos anticorpos IgA contra a classe I HLA no órgão transplantado, ocorrendo minutos ou dias após o transplante. Ela é o resultado da destruição do transplante por anticorpos pré-formados, específicos para antígenos do MHC incompatíveis e, em alguns casos, carboidratos expressos no tecido transplantado, como por exemplo em células endoteliais. Às vezes, tais anticorpos pré-formados são gerados como resultado de um transplante prévio, uma transfusão sanguínea, ou durante a gravidez. Estes anticorpos citotóxicos ativam o sistema complemento, levando à ativação das plaquetas e causando seu depósito. Esse processo causa um

edema e uma hemorragia intersticial no tecido transplantado, levando a uma diminuição da circulação sanguínea no tecido. O receptor pode apresentar febre, leucocitose, e produzir pouca ou nenhuma urina e pode ter vários elementos celulares, como eritrócitos. Os transplantes renais são propensos à rejeição hiperaguda. Não há participação da imunidade mediada por células na rejeição hiperaguda (COSTA, 2002).

### 3.2 Rejeição aguda

A rejeição aguda pode ser observada em receptores que não foram previamente sensibilizados contra o transplante. A causa primária da rejeição aguda é a imunidade celular mediada por células T. Este tipo de rejeição é o mais comumente encontrado em indivíduos que recebem tecido transplantado incompatível, ou que recebem um aloenxerto sem tratamento imunossupressor adequado para prevenir a rejeição. Por exemplo, uma rejeição aguda pode iniciar-se dentro de alguns dias após um transplante renal, levando a perda completa da função renal em 10 - 14 dias. Na histologia, a imunidade celular se manifesta no local da rejeição por uma intensa infiltração de linfócitos e macrófagos. A rejeição aguda é o tipo mais comum de rejeição precoce e a única para qual existe tratamento efetivo; pode ser reduzida através de uma terapia imunossupressora, por exemplo, com corticosteróides, ciclosporina e outras drogas (BENJAMINI et al., 2002).

### 3.3 Rejeição crônica

A rejeição crônica ocorre ao longo da evolução do transplante, levando à perda funcional lenta e progressiva do órgão transplantado. Há maior chance de ocorrer nos transplantes feitos a partir de doadores mortos, de doadores vivos não relacionados e em pacientes que apresentam episódios de rejeição aguda. É causada pelos anticorpos e pela imunidade celular, e ocorre em transplante de aloenxerto ao longo da evolução do transplante. Histologicamente, as reações crônicas são acompanhadas por lesões inflamatórias proliferativas das pequenas artérias, espessamento da membrana basal glomerular e fibrose intersticial. Uma terapia imunossupressora neste

estágio é inútil; pouco pode ser feito para salvar o enxerto, uma vez que os danos causados pelas lesões imunes já ocorreram (ABTO, 2009).

Resumindo, a intensidade da rejeição depende, em parte, dos mecanismos efetores sendo que a classificação do tipo de rejeição pode ser ilustrada na tabela 1.

Tabela 1. Tempo das reações de rejeição e causa

<b>Tipo de rejeição</b>	<b>Tempo decorrido</b>	<b>Causa</b>
<b>Hiperaguda</b>	Minutos a horas	Anticorpos anti doador e pré-formados e complemento
<b>Acelerada</b>	Dias	Reativação de células T sensibilizadas
<b>Aguda</b>	Dias a semanas	Aguda Ativação primária de células T
<b>Crônica</b>	Meses a anos	Causas obscuras; anticorpos, complexos imunes, reação celular lenta, recorrência da doença

Fonte: Modificado DELVES; ROITT (2000)

#### 4 Testes para os antígenos de histocompatibilidade

Para minimizar as complicações pós-transplante, se faz necessário o encontro de doador com o menor número possível de discrepâncias alélicas com o receptor, no complexo principal de histocompatibilidade humano (HLA), sendo a probabilidade teórica de encontro de doador aparentado (irmão) compatível no sistema HLA é de apenas 25% (LIEBER et al., 2016).

Diversos testes laboratoriais são realizados para diminuir o risco de rejeição imunológica aos transplantes. Estes incluem a tipagem sanguínea ABO, a determinação de alelos HLA dos doadores e receptores (tipagem HLA), a detecção de anticorpos pré-formados nos receptores e as provas cruzadas entre doador e receptor (GIL, 2013).

A tipagem sanguínea verifica a compatibilidade dos tipos de sangue do doador e do receptor (CASTRO, 2009). O grau de histocompatibilidade HLA

entre doador e receptor é proporcional ao número de antígenos HLA presentes no doador e ausentes no receptor. Portanto, quanto maior a semelhança entre o HLA do doador e receptor, melhor sucedido será o transplante. Para realização dessa compatibilidade é necessária a tipagem HLA de cada indivíduo, principalmente nos locais HLA-A, B e DR (GIL, 2013).

A prova-cruzada de linfócitos (cross-match) revela se o receptor tem anticorpos dirigidos contra os antígenos do doador e se rejeita o órgão. A prova-cruzada positiva significa que existem anticorpos e pode ocorrer uma forte reação entre doador e receptor (é provável que o receptor rejeite esse órgão) e nesse caso o transplante é em geral contraindicado (CASTRO, 2009).

#### Referências bibliográficas

- 1 ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H. **Imunologia Básica – Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico**. Philadelphia: W. B. Saunders, 2 ed. 2007.
- 2 ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. **Imunologia celular e molecular**. São Paulo, Elsevier, 2008.
- 3 ARMITAGE, J.O. Bone Marrow **Transplantation**. N Engl J Med 1994; 330: 827-38.
- 4 ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TRANSPLANTE DE ÓRGÃOS et al. **Diretrizes básicas para captação e retirada de múltiplos órgãos e tecidos da Associação Brasileira de Transplante de Órgãos**. São Paulo: ABTO, 2009.
- 5 BENJAMINI, E; COICO, R; SUNSHINE, G. **Imunologia dos Transplantes**. Imunologia. 2002.
- 6 CASTRO, M. C. R. **Manual de Transplante Renal–Período pós transplante**. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos, p. 197-219, 2004.
- 7 COSTA, H; VALE, P; ÁGUAS, R. **Transplantes e Rejeição**. A Doença Graft vs. Host. Imunologia. 2002.
- 8 DELVES, Peter J.; ROITT, Ivan M. **O sistema imunológico**. New England Journal of Medicine, v. 343, n. 1, pág. 37-49, 2000.
- 9 FARIA, Bruno A. et al. **Ação dos linfócitos T regulatórios em transplantes**. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, v. 30, p. 309-315, 2008.
- 10 GIL, Beatriz Chamun. **Pesquisa de anticorpos anti-HLA doador específico em pacientes submetidos a transplante renal**. 2013.
- 11 KANENO, R. **Imunologia do Transplante**. Depto Microbiologia e Imunologia IBB – UNESP. 2003.



- 12 LAROCCA, Rafael Assumpção. **Modulação da resposta imune a aloantígenos por células-tronco derivadas do tecido adiposo**. 2009. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
- 13 LIEBER, S. R.; GONÇALVES, A. C.; TABOSS, M. R.; MARQUES, S. B. D.; SOUZA, A.; GUARIENTO, E. G.; CONRRADINE, E. C. G. **Tipagem Hla-a e hla-b: da sorologia e biologia molecular**. Síntese: Revista Eletrônica do SimTec, Campinas, SP, n. 2, p. 220–220, 2016. DOI: 10.20396/sínteses.v0i2.8597. Disponível em: <https://econtents.bc.unicamp.br/inpec/index.php/simtec/article/view/8597>. Acesso em: 15 set. 2021.
- 14 MACHADO, Paulo RL et al. **Mecanismos de resposta imune às infecções**. Anais Brasileiros de Dermatologia, v. 79, p. 647-662, 2004.
- 15 PEREIRA, Walter Antônio (coordenador executivo). **Manual de Transplante Renal. Associação Brasileira de Transplante de Órgãos**, 2009.
- 16 THORSBY, E. **Transplantation immunology: a brief update**. In: Transplantation proceedings. Elsevier, 1997. p. 3129-3134.

## **CAPÍTULO 14**

### **Imunologia dos tumores e cânceres**

**Carla Pereira Fiuza Rodrigues**

#### Introdução

O câncer é um grave problema de saúde em todo o mundo e uma das causas mais importantes de morbidade e mortalidade em crianças e adultos. A letalidade dos tumores malignos deve-se ao seu crescimento descontrolado dentro dos tecidos normais, causando danos e prejuízos funcionais (ABBAS et al., 2008).

Vem do latim cancer, derivado da palavra grega karkinos que quer dizer caranguejo, e designa uma doença caracterizada por um conjunto de alterações multifatoriais, os quais compartilham um evento em comum, a proliferação e o crescimento desordenado de células (SCUTTI, 2010).

Em contraste com o crescimento policlonal regulado e não maligno, uma determinada célula pode sofrer um evento transformador e adquirir o potencial de produzir células filhas capazes de proliferar independente de sinais externos de crescimento. É esse crescimento monoclonal e desregulado que caracteriza as células malignas, que são capazes de invadirem tecidos normais e desorganizá-los (DELVES, 2017).

O câncer pode ser caracterizado de acordo com o seu potencial de agressividade, sendo maligno, quando adquire a capacidade funcional de se espalhar por metástases para outras regiões do corpo, e assim, dividem-se mais rapidamente e tornam-se incontroláveis, fato este que determina o acúmulo de células cancerosas e colonização total de um tecido. Por outro lado, o comportamento de uma massa tumoral com um potencial de multiplicação vagarosa e localizada que se assemelha ao seu tecido de origem é caracterizado como benigno (ALBERTS et al., 2002).

Neste capítulo, o objetivo é discorrer sobre o câncer e como age o sistema imunológico na presença do mesmo, com citação dos principais antígenos tumorais, citocinas e a imunoterapia.

## 1. Conceito e características do câncer: uma visão geral

Cânceres são doenças genéticas, caracterizadas pelo acúmulo progressivo de mutações no genoma das células alteradas (CHAMMAS et al., 2009). A célula cancerosa é originada de uma célula normal que foi induzida a mudar suas características naturais relacionadas à sua vida celular. Entre essas características destacam-se um descontrole da reprodução celular, ou seja, num determinado tempo do seu período vital a célula produz o dobro ou o triplo de células. Sabe-se ainda que na célula eutrófica, após o ciclo normal de vida, a célula morre naturalmente por desgaste metabólico do DNA e organelas num processo conhecido por apoptose, sendo que na célula cancerosa esse ciclo de vida se prolonga por muito tempo. As consequências desses dois processos, geralmente de ocorrência individualizada, se devem ao acúmulo de células anormais que iniciam a formação do tumor (NAOUM, 2013).

Assim, câncer é o nome que se dá a um tumor maligno que pode ser caracterizado como aquele que tem um crescimento invasivo. Já um tumor que não cresce invadindo os tecidos adjacentes, é um tumor benigno. O tumor maligno pode sofrer metástase. Nesse caso, uma ou mais células cancerosas migram para os vasos sanguíneos ou linfáticos, instalando-se em outros tecidos, onde continuam a crescer (JESUS, 2002).

As células alteradas apresentam vantagens quanto à proliferação e/ou resistência a mecanismos de indução de morte celular, o que culmina na manutenção da célula geneticamente alterada no tecido de origem. Ao longo do tempo, as células alteradas podem adquirir capacidade de invasão local, indução sustentada de alterações no microambiente tecidual, como por exemplo, formação de novos vasos (angiogênese), e finalmente a capacidade de metastatização, responsável pela morte de cerca de 2 a cada 3 pacientes com câncer. Modelos genéticos e epidemiológicos sugerem que seriam necessárias de 4 a 7 mutações no genoma das células transformadas para a geração do câncer (CHAMMAS et al., 2009).

Vários eventos biológicos induzem uma célula normal a se tornar tumoral, dos quais algumas causas são bem conhecidas; a primeira, uma infecção por vírus específicos que desarranjam o controle genético da célula por interferência no DNA (por exemplo: vírus da hepatite C, vírus do papiloma

humano ou HPV, etc), segundo a indução por agentes físicos (raio X e outras radiações) ou por agentes químicos (ex.: ácido carbólico do fumo, radicais livres provenientes de substâncias carcinogênicas, gorduras trans e defumadas que produzem moléculas com alto potencial oxidante nocivas para o DNA, etc.) que promovem a quebra cromossômica e induzem ações de oncogenes ou reduzem as do genes supressores. Citam-se ainda as mutações espontâneas (fresh mutation) que provocam deleções ou mutações de bases nitrogenadas do DNA, sendo que essas alterações são capazes de induzirem os protooncogenes tornando-os oncogenes, ou reprimirem as atividades de genes supressores de oncogenes. E finalmente as translocações de cromossomos provenientes da “quebra” de partes de dois cromossomos. As partes “quebradas” são trocadas entre os dois cromossomos lesionados, fatos que podem ocorrer espontaneamente durante as várias reproduções das células ou induzidas por carcinógenos ambientais (ex: radiações). Nas translocações patológicas e que originam várias patologias moleculares, entre as quais alguns tipos de cânceres e neoplasias hematológicas, a “quebra” pode acontecer justamente na junção do proto-oncogene com o seu gene supressor. A “separação” de um proto-oncogene do seu gene supressor torna-o oncogene ativo (NAOUM, 2013).

Dessa forma, ao longo desta transformação, uma célula normal pode vir a expressar uma proteína em níveis anormais ou mesmo novas proteínas que não tinham expressão anteriormente, perdendo o controle dos processos celulares vitais. Isto faz com que células tumorais apresentem na sua superfície antígenos alterados em relação às células normais (ABBAS et al., 2008).

Conforme o tecido no qual o câncer se origina, ele pode ser classificado em quatro tipos. Os carcinomas são originados nos tecidos epiteliais; os sarcomas são derivados dos tecidos mesenquimais; os linfomas são originados nos tecidos linfóides como o timo, medula óssea ou os linfonodos e as leucemias são os cânceres das células originadas no sangue e na medula óssea (JESUS, 2002).

## 2 Imunovigilância (teoria da vigilância imunológica)

O termo imunovigilância foi proposto primeiramente por Paul Erlich em 1909. Nessa teoria, o sistema imune seria capaz de defender o organismo

do desenvolvimento de neoplasias. O conceito dessa teoria foi retomado e ampliado por Thomas e Burnet em 1957, segundo qual o sistema imune não apresenta somente a função de defesa contra microrganismos externos, mas estende-se na proteção do self, ou seja, à capacidade de reconhecimento de suas próprias células e rejeição do non-self (DE LIMA, 2010).

Segundo a Teoria de Burnet e Thomas (1957), apesar dos indivíduos imunodeficientes ou imunossuprimidos apresentarem mais casos de câncer, deve-se ressaltar que estes são do sistema imune, o que nos leva a crer que, possivelmente, as drogas imunossupressoras são um carcinógeno em potencial. Além disso, não está claro que os sistemas imunes de recém-nascidos e idosos sejam realmente deprimidos. Outro dado incompatível com a Teoria da Vigilância Imunológica é o da quantidade de células cancerosas que poderiam ser reconhecidas e destruídas pelo sistema imune já que estudos experimentais em camundongos mostraram que pequenas quantidades de células cancerosas podem passar despercebidas pelo sistema imune e se desenvolverem, enquanto grandes quantidades são rejeitadas. A Teoria prediz também que as células tumorais expressam antígenos qualitativamente diferentes dos das células normais, mas sabemos que na maioria das vezes estes antígenos não são específicos de tumor e por isso, conclui-se que o reconhecimento do sistema imune dá-se de acordo com a quantidade desse antígeno que as células tumorais estão expressando. Finalmente, apesar de o sistema imune ser capaz de gerar uma resposta contra os tumores, a Teoria da Vigilância Imunológica ainda não foi provada (JESUS, 2002).

### 3 Antígenos tumorais

Os antígenos tumorais são antígenos que estão presentes apenas em células tumorais. Os avanços nos métodos imunológicos e de biologia molecular (que são responsáveis pela identificação desses antígenos tumorais capazes de induzir reações imunes) tem facilitado bastante o diagnóstico da presença de tais antígenos nas células. Há três mecanismos possíveis que podem levar ao aparecimento desses antígenos tumorais exclusivos, tais como a mutação, ativação gênica e amplificação clonal, sendo o papel principal do sistema imune a detecção desses antígenos para permitir um alvo imediato para erradicação.

Além da estrutura estranha, a resposta imune aos antígenos tumorais é variável, sendo muitas das vezes insuficiente para evitar o crescimento do tumor (BENJAMINI et al., 2002).

As células tumorais apresentam muitas diferenças fenotípicas se comparadas com a célula genitora normal do tumor. Isso acontece porque erros no DNA são passados de célula em célula durante a mitose, acumulando-os. Essas modificações podem acarretar perda ou ganho de novos componentes celulares que podem ser reconhecidos pelo sistema imunológico e são chamados de antígenos tumorais. Assim que o sistema imune reconhece essas alterações ele emprega os mecanismos efetores para atuar na destruição das células tumorais. Para mostrar essa resposta imune contra as células neoplásicas, modelos experimentais e humanos foram usados. Desses estudos, notou-se que existem vários tipos de antígenos tumorais e que eles podem ser diferentes para cada tumor e entre os tumores e os tecidos normais. Por isso, os antígenos tumorais foram classificados em dois grupos principais: os antígenos tumorais específicos e os antígenos tumorais associados (JESUS, 2002).

Os antígenos tumorais exclusivos ou específicos só estão presentes nas células tumorais, mas não nas células normais do hospedeiro. Abordagens moleculares são mais gratificantes para identificar esses antígenos do que os de anticorpos monoclonais (BENJAMINI et al., 2002). Como exemplo, pode-se citar os antígenos de transplante tumor-específicos (TSTA) que são próprios de células tumorais e não se expressam em células normais. Eles são responsáveis pela rejeição dos tumores (RAMOS et al., 2016).

Ainda como exemplos de antígenos tumor-específicos cita-se o produto do gene TP53, que se encontra alterado em cerca de 50% dos tumores humanos; o produto do gene RAS, p21ras, frequentemente mutado nos códons 12, 13 e 61 em diferentes tumores humanos, como o adenocarcinoma de pâncreas; o produto da fusão de BCR-ABL, na leucemia mielóide crônica; variantes de  $\beta$ -catenina em diferentes carcinomas (CHAMMAS et al., 2009).

Já os antígenos associados a tumores podem ocorrer em algumas células normais, porém a expressão quantitativa ou associada a outros marcadores serve para identificar as células tumorais (BENJAMINI et al., 2002). Apesar de serem encontrados em células normais, acumulam-se em células tumorais, sendo expressos de maneira qualitativamente ou quantitativamente

alterada nessas últimas. Estes antígenos incluem os chamados antígenos oncofetais (como o antígeno carcinoembrionário, CEA; a alfa-fetoproteína (AFP) e a gonadotrofina coriônica (CHAMMAS et al., 2009).

O antígeno carcinoembrionário (CEA) é expresso durante os três primeiros trimestres de vida fetal no intestino, pâncreas e fígado e a sua expressão é intensificada nos carcinomas de cólon, pâncreas e estômago. A AFP é produzida pelo saco vitelino e pelo fígado fetal e nos adultos é substituída pela albumina. Níveis altos de AFP são encontrados no soro de pacientes com carcinoma hepatocelular, tumores de células germinativas e cânceres gástricos e pancreáticos (JESUS, 2002).

#### 4 Mecanismos imunológicos contra células tumorais

Os experimentos com tumores transplantáveis em animais ou experimentos in vitro são, atualmente, a fonte de informações a respeito dos mecanismos imunológicos efetores contra tumores e sua capacidade de lisar as células cancerosas (BENJAMINI et al., 2002).

O reconhecimento de uma célula tumoral pelo sistema imunológico pode se processar de maneiras distintas e complementares (CHAMMAS et al., 2009). O reconhecimento de antígenos tumorais envolve vários tipos celulares e moléculas do sistema imunológico. Em tecidos neoplásicos são encontrados macrófagos ativados, células NK, linfócitos T CD4+ e CD8+ específicos para peptídeos tumorais, assim como altos títulos de imunoglobulinas contra um vasto repertório destes antígenos. A presença destas células permite um aumento da capacidade proliferativa do sistema imune e da frequência de células específicas contra antígenos tumorais, principalmente linfócitos T CD8+. A eliminação das células tumorais requer o envolvimento dos componentes da imunidade inata, assim como os da imunidade adaptativa, por meio da geração de uma resposta imune humoral e celular integrada (ABBAS et al., 2008).

Na imunidade inata, os macrófagos representam a primeira linhagem de defesa do hospedeiro contra o crescimento das células transformadas. Também representam um auxílio quando recrutadas pelas células T. Sua ação é mediada pela liberação de fatores citotóxicos ou de granzinas e perforinas (BENJAMINI et al., 2002). As perforinas induzem a formação de poros nas

células-alvo, permitindo a entrada das granzimas que induzem apoptose por meio da ativação de caspases (RODRIGUES, 2013).

Eles são frequentemente encontrados no microambiente de tumores. Quando estimulados por citocinas pró-inflamatórias, isto é, quando num contexto apropriado, os macrófagos ativados podem secretar citocinas com atividade tumoricida, como por exemplo TNF- $\alpha$ . A secreção de TNF- $\alpha$  induz morte por apoptose (ativação da chamada via extrínseca), desencadeada por ativação do receptor de TNF- $\alpha$ . O processo de apoptose é frequentemente seguido de fagocitose dos corpos apoptóticos e subsequente criação de um ambiente anti-inflamatório (caracterizado pela secreção de citocinas como IL -10 e TGF- $\beta$ , por exemplo). Estas condições tendem a ser menos eficientes na geração de uma resposta imunogênica do que quando a morte das células tumorais ocorre por necrose, que é acompanhada da persistência de um contexto pró-inflamatório (CHAMMAS et al., 2009).

Quanto às células dendríticas (CDs), estas desempenham uma extraordinária capacidade de induzir, sustentar e regular a ativação de células do sistema imune e assim coordenar a prevenção dos tumores já que os mesmos são repletos de antígenos, os quais são captados e apresentados pelas CDs através de “cross-priming”. As CDs ainda representam um elo importante entre imunidade inata e adaptativa, pois estão associadas a respostas efectoras tanto de células NK e NKT como de linfócitos T-CD4+ helper e T-CD8+ citotóxicos (SCUTTI, 2010).

A função desempenhada pelas CDs é, então, crucial na modulação da imunidade, ao estabelecer a ligação entre imunidade inata e adaptativa, direcionando a resposta imune ou promovendo tolerância antigênica. O tipo de resposta depende do estímulo indutor da maturação das CDs; do perfil de maturação induzido; da concentração do antígeno; da intensidade e duração da interação com os linfócitos e dos fatores inerentes a estes (OLIVEIRA et al., 2013).

Descreve-se também o papel das células NK (Natural Killer) que são potentes efectoras do sistema imune inato e estão envolvidas principalmente na lise de células tumorais. Sua função citolítica é regulada pelo balanço de sinais ativadores e inibitórios, os quais são transmitidos por receptores de membrana após a complexação íntima de seus ligantes (SCUTTI, 2010).



As células NK atuam junto com anticorpos num mecanismo denominado citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC). Na ADCC, o anticorpo específico liga-se aos antígenos tumorais, ativando uma célula NK, que possui receptor Fc do anticorpo, e mata a célula tumoral. Um outro mecanismo usado pelos anticorpos é a citotoxicidade dependente do complemento, onde os anticorpos fixam-se às células tumorais e ativam o sistema complemento, resultando na destruição celular por desintegração osmótica (JESUS, 2002).

Entre os efetores da imunidade adaptativa encontram-se os linfócitos B e linfócitos T. No momento, tem-se considerado como objetivo final da maioria das imunizações contra o câncer a geração de linfócitos T antígeno- específicos. Neste contexto, as células apresentadoras de antígenos (APC) ou células dendríticas ocupam uma posição central. As células apresentadoras de antígeno podem capturar antígenos tumorais, processá-los e apresentá-los em um contexto MHC I ou MHC II juntamente com co-estimulação. Subpopulações de linfócitos CD4+ e CD8+ seriam então estimulados e atuariam montando uma resposta efetora específica que culminaria na geração dos linfócitos T citotóxicos que induziriam a morte das células tumorais (CHAMMAS et al., 2009).

Os linfócitos T são os principais componentes na imunidade protetora antitumoral. Vários estudos *in vitro* têm demonstrado a eficácia da destruição de células tumorais por linfócitos T específicos para uma variedade de tumores. Os estudos em animais experimentais também têm obtido bons resultados, como os casos de rejeição de tumores mediada pela resposta de células T CD8+ (BENJAMINI et al., 2002). Os vários experimentos mostram que os linfócitos T citolíticos têm um papel importante na vigilância imunológica e que podem matar as células cancerosas que expressam antígenos tumorais apresentados pelas moléculas de classe I do MHC. Os linfócitos T CD4+ não são citotóxicos para as células tumorais, mas elas agem liberando citocinas para efetivar as células T citolíticas, fator de necrose tumoral e interferons que podem aumentar a quantidade de moléculas de classe I do MHC e melhorar o efeito de lise dos linfócitos T citolíticos (ABBAS et al., 2008).

O processo de ação dos linfócitos T acontece quando as células tumorais são ingeridas por fagócitos e seus antígenos podem ser deslocados do fagossoma para o citoplasma. Elas serão processadas e apresentadas para

linfócitos T CD8+ por meio de moléculas de MHC de classe I. Este processo de fagocitose é o caminho natural para ativação de linfócitos T CD4+ por meio da apresentação de peptídeos tumorais por moléculas de MHC de classe II. Após o reconhecimento, os linfócitos são ativados e iniciam um processo de proliferação e diferenciação celular, originando linfócitos T CD8+ efetores capazes de induzir a lise das células-alvo. Por meio da produção de citocinas, os linfócitos T CD4+ possuem um papel fundamental na sustentação da expansão clonal linfocitária e na geração de uma resposta inflamatória. A ativação destes linfócitos acontece por meio do reconhecimento de antígenos associados a moléculas de MHC de classe II na superfície de fagócitos. Estes antígenos são produtos da endocitose de células tumorais e do processamento de seus peptídeos no citoplasma das células apresentadoras. Após a ativação, os linfócitos T CD4+ produzem altos níveis de IL-2, que é um fator de crescimento e proliferação linfocitária, tanto para linfócitos T CD4+ como para linfócitos T CD8+. Além de IL-2, estes linfócitos produzem altos níveis de INF- $\gamma$ , IL-4, IL-5, IL-6 e TNF- $\alpha$ , entre outras citocinas (RODRIGUES, 2013).

Os linfócitos B participam da resposta imune (adaptativa e humoral) contra tumores produzindo anticorpos específicos contra antígenos tumorais. Estes anticorpos se ligariam a antígenos específicos nas células tumorais facilitando seu reconhecimento e destruição pelas células NK ou fagocitose por macrófagos, ou ainda ativando a via do complemento, levando à lise tumoral (CHAMMAS et al., 2009).

O reconhecimento de antígenos tumor-associados pelas células T auxiliares CD4+ também pode desencadear uma resposta humoral mediada por células B, com conseqüente produção de anticorpos que reconhecem antígenos associados ao tumor. Infelizmente, apesar desse mecanismo de imunidade antitumoral, os resultados obtidos em experimentos realizados com animais sugerem que anticorpos de ocorrência natural exercem papel pouco significativo na resposta antitumoral efetiva. Entretanto, a administração de anticorpos manufaturados dirigidos contra antígenos tumor-associados pode ser útil para deflagrar uma resposta antitumoral efetiva. Especificamente, estes anticorpos podem facilitar a citotoxicidade celular dependente de anticorpos (CCDA) mediada por células NK e macrófagos. Estes anticorpos podem ser utilizados para destruir células tumorais por mecanismos diretos (p. ex., indução de

apoptose ou fixação de complemento) ou indiretos. Neste último caso, os anticorpos podem ser conjugados (quimicamente associados) a toxinas celulares (p. ex., ricina ou toxina diftérica) ou radionuclídeos emissores de radiação. A ligação dos anticorpos às células tumorais resulta na morte destas a partir da internalização da toxina ou em consequência da exposição à radiação ionizante (REDMAN; CHANG, 2009).

Embora a imunidade celular seja, provavelmente, mais importante que os anticorpos na imunidade antitumoral, grande número de doentes com câncer produzem anticorpos contra antígenos tumorais (DE LIMA, 2020), sendo que a pesquisa de diferentes anticorpos presentes no soro de pacientes com tumor pode ser útil na determinação de alguns antígenos e trazer subsídios para o desenvolvimento de anticorpos terapêuticos com aplicação clínica (CHAMMAS et al., 2009).

## 5 Citocinas na reação imunológica aos tumores

As citocinas são polipeptídeos produzidos por vários tipos celulares, podendo vir tanto de células do sistema imune inato quanto do adquirido, sendo capazes de mudar a resposta de diversas células. As citocinas podem ter algumas funções que auxiliam na eficácia dos mecanismos imunes efetores contra o câncer, mas dependendo dos tipos de citocinas produzidas esses mecanismos efetores podem estimular ou inibir o crescimento de células pré-malignas ou malignas vindas da imunidade inata ou adquirida. Existem citocinas que possuem efeitos antitumorais como a TNF e IFN- $\gamma$  que atuam regulando os antígenos das classes I e II do MCH em algumas células tumorais. A expressão reduzida desses antígenos permite que as células tumorais escapem das ações das células T citotóxicas e das células NK (BENJAMINI et al., 2002).

O Fator de Necrose Tumoral (TNF) é sintetizado principalmente por macrófagos, sendo que monócitos, neutrófilos, células T e NK, após estimulação, também o sintetizam. A principal atividade biológica do TNF é uma acentuada citólise e citoestase em diferentes linhagens neoplásicas, tendo ação antitumoral importantíssima. É o principal mediador na caquexia das neoplasias malignas. O TNF também pode ser útil no tratamento de neoplasias secundárias da AIDS, principalmente no sarcoma de Kaposi. Injeções intralesionais ou

sistêmicas são aplicadas, havendo certa regressão da neoplasia. Receptores solúveis de TNF (sTNF-R1) podem ser utilizados como adjuvante na terapêutica convencional (VARELLA; FORTE, 2001).

O IFN- $\gamma$  tem sua produção regulada principalmente por células natural killer (NK) e natural killer T (NKT) na imunidade inata, enquanto as células T CD8<sup>+</sup> e CD4<sup>+</sup> são as principais fontes parácrinas de IFN- $\gamma$  durante a resposta imune adaptativa. Ele desempenha um papel fundamental na ativação da imunidade celular e, subsequentemente, na estimulação da resposta imune antitumoral. Com base em suas funções citostática, pró-apoptótica e antiproliferativa, o IFN- $\gamma$  é considerado potencialmente útil para imunoterapia adjuvante em diferentes tipos de câncer. No microambiente tumoral (TME), orchestra consistentemente a imunidade pró-tumorigênica e antitumoral. Atua como uma citocina citotóxica junto com a granzima B e a perforina para iniciar a apoptose em células tumorais, mas também permite a síntese de moléculas inibidoras do ponto de verificação imunológico estimulando assim outros mecanismos imunossupressores. Curiosamente, os efeitos biológicos e patológicos contraditórios do IFN- $\gamma$  continuam sendo uma área de foco de estudo na literatura (JORGOVANOVIC et al., 2020).

Cita-se também a Interleucina-2 (IL-2) como uma potente citocina imunorreguladora envolvida na mediação de células na resposta imune, sendo importante para a proliferação de linfócitos T ativados e posteriormente ativação dos fagócitos com a finalidade de destruição do material captado (ativação-Th1). A IL-2 também pode aumentar a ativação da indução de morte celular em linfócitos T, podendo participar na finalização da resposta dos linfócitos ao induzir a supressão da produção de células T. A administração de doses elevadas de IL-2 em casos de melanomas e cânceres renais está associada a uma melhoria na sobrevida livre de doença, embora os efeitos adversos de sua administração sejam notavelmente graves para a maioria dos pacientes (MARTINS et al., 2015).

A IL-2 ativa ainda células B, necessitando para tal de fatores adicionais, como a IL-4. Estimula a proliferação e ativação de células NK, tendo assim atividade anti-humoral. Promove a síntese de IL-1, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , sendo esta ação mediada pela produção de IFN- $\gamma$  (VARELLA; FORTE, 2001).

## 6 Mecanismos de escape das células tumorais

Embora seja certo que os tumores possam estimular uma resposta imune antitumoral, está muito claro que esta resposta quase sempre é ineficaz, já que os casos de câncer têm aumentado e cada vez mais pacientes morrem desta doença. Esta falha do sistema imune tem muitas causas e são conhecidas como mecanismos de escape (JESUS, 2002).

Tumores são capazes de desenvolver mecanismos de resistência à resposta imunológica gerada pelo organismo e escapar do combate do sistema imune. A alta taxa de reposição e proliferação das células cancerosas dificulta um controle efetivo do sistema imune e, assim, algumas células conseguem escapar dos mecanismos de defesa (RODRIGUES, 2013).

Um dos mecanismos é a alteração nas moléculas de classe I do MHC das células tumorais causadas pela transformação maligna. Esta alteração pode ser uma diminuição ou perda completa destas moléculas pelas células tumorais ocasionando uma falha da resposta imune mediada por linfócitos T CD8+, que reconhecem apenas antígenos associados a moléculas do MHC de classe I (JANEWAY et al., 2002). Entretanto, aqueles tumores que expressam corretamente as moléculas de classe I do MHC podem também ter falha na resposta do sistema imune. As células tumorais humanas, na sua grande maioria, não possuem moléculas do MHC de classe II. Essa ausência representa a inativação de células T CD4+ auxiliares e, conseqüentemente, os linfócitos T CD8 + não recebem, os sinais necessários para a sua ativação (JESUS, 2002).

Outro mecanismo de escape frequentemente encontrado em tumores é a indução da diminuição da expressão de moléculas co-estimuladoras nas APCs, uma vez que a presença destes receptores na superfície das células fagocíticas é fundamental para a ativação de linfócitos T CD8+ e CD4+ específicos contra o tumor. Finalmente, a expressão de algumas proteínas nas membranas de células tumorais pode gerar uma inibição tanto de células NK quanto de linfócitos T CD8+ citotóxicos e consolidar o estabelecimento do tumor (SCHULTZE; VONDERHEIDE, 2001).

Ainda conforme afirma Jesus (2002), uma outra causa de escape é a de que alguns tumores expressam altos níveis de antígenos e estes caem na

circulação sanguínea fazendo com que os anticorpos produzidos se liguem aos antígenos circulantes (complexos imunes circulantes) não chegando ao alvo tumoral. Além disso, estes complexos imunes podem inibir a ação das células T e a citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC). Cita-se também que a maneira como o tumor cresce pode determinar a fixação de um tumor imunologicamente resistente antes que o sistema imune entre em ação. Uma razão para esse mecanismo, chamado de penetração furtiva, é que pequenas quantidades de células tumorais podem não ser reconhecidas pelo sistema imune e, conforme o tumor cresce, as células já sofreram inúmeras mutações que dificultam seu reconhecimento.

Conclui-se então que muitos tumores malignos desenvolvem mecanismos que lhes permitem escapar das respostas imunes antitumorais. Estes mecanismos podem ser divididos entre aqueles que são intrínsecos às células tumorais e aqueles que são mediados por outras células (ABBAS et al., 2008).

## 7 Imunoterapia

O desenvolvimento dos conhecimentos na área da Imunologia bem como a crescente capacidade do pesquisador em modificar elementos da resposta imune *ex vivo*, têm permitido o desenho de novas estratégias de modulação da resposta imune com resultados bastante promissores em modelos experimentais. O desafio dos próximos anos será o de traduzir estes avanços para a prática clínica, trazendo benefícios mensuráveis para os pacientes (CHAMMAS et al., 2009).

A ideia de imunoterapia é bastante antiga, porém quase nunca é utilizada como forma de tratamento. Essa rejeição acontece porque ainda não foi comprovada a eficiência deste tratamento quando utilizado sozinho nem quando utilizado junto com quimioterapia, radioterapia e cirurgia. Existem dois tipos de imunoterapia: a imunoterapia ativa e a imunoterapia passiva. A imunoterapia ativa consiste no aumento da eficiência imunológica contra os tumores em um hospedeiro imunocompetente (JESUS, 2002).

Na imunoterapia ativa, as primeiras tentativas de aumentar a imunidade antitumoral basearam-se na estimulação imune inespecífica. Mais

recentemente, vacinas compostas de células tumorais mortas, antígenos tumorais ou células dendríticas incubadas com antígenos tumorais foram administradas a pacientes (ABBAS et al., 2008). A vacinação com células tumorais mortas, assim como a vacinação com antígenos ou peptídeos tumorais têm como objetivo limitar o crescimento tumoral com a ajuda de células T de memória que reconhecem os antígenos tumorais purificados expressos pelas células mortas do tumor. Estas vacinações também potencializam o posterior desenvolvimento das células T de memória (JESUS, 2002).

A indústria farmacêutica e os pesquisadores têm procurado obter novas terapias para também “armar uma cilada” contra as células cancerosas. Entre essas novas terapias feitas com drogas biotecnológicas destacam-se os anticorpos monoclonais – anticorpos idênticos que são capazes de atacar antígenos de células cancerosas. Os anticorpos monoclonais são classificados de imunoterapia passiva porque são produzidos em culturas de células ou em cobaias e depois de conhecida sua estrutura química são sintetizadas em laboratório, purificadas e injetadas no paciente. Esse processo induzido laboratorialmente é mais rápido e eficiente em relação à reação imunológica em que o próprio paciente produz o seu anticorpo contra os antígenos das células cancerosas (NAUON, 2013).

Resumindo, segue na tabela 1 anexa as principais imunoterapias ativas e passivas.

Tabela 1- Imunoterapias ativa e passiva

Ativa	Não específica	BCG, Propionibacterium acnes, levamisol, genes de citocina, etc
	Específica	Vacina da hepatite B, Vacina do papiloma vírus humano, células tumorais mortas ou seus extratos, antígenos recombinantes, etc.
Passiva	Não específica	Células LAK*, citocinas**, células dendríticas pulsadas com antígenos tumorais.
	Específica	Anticorpos sozinhos ou acoplados a drogas, toxinas pró-drogas ou radioisótopos, anticorpos bi-específicos, células T
	Combinada	Células LAK e anticorpos bi-específicos

Fonte: Adaptado de GHAFAR (2017).

\*Células assassinas ativadas por linfocina (LAK) que são células T e NK ativadas por IL-2.

\*\*Citocinas: IL-2: ativa células T/NK expressando receptores de IL-2. É usado no tratamento de carcinoma celular renal e melanoma; IFN-alfa: induz a expressão de MHC em tumores e é usado no tratamento de leucemias pilosas de células B e IFN-gama aumenta a expressão de MHC de classe II; usado no tratamento de cânceres ovarianos.

## Referências Bibliográficas

- 1 ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia celular e molecular**.6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008.
- 2 ALBERTS, Bruce et al. **Controle extracelular da divisão celular, crescimento celular e apoptose**. In: Molecular Biology of the Cell. 4ª edição. Garland Science, 2002.
- 3 BENJAMINI, E; COICO,R SUNSHINE, G. **Imunologia**. 4.ed.Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002.
- 4 CHAMMAS, Roger et al. **Imunologia clínica das neoplasias**. Imunologia Clínica na Prática Médica, p. 447-460, 2009.
- 5 DE LIMA, Jackeline Cristina Gomes. **Imunovigilância e mecanismos de escape tumoral: principais abordagens terapêuticas**. Academia de Ciência e Tecnologia -São José do Rio Preto, 2010.
- 6 DELVES, Peter J. et al. **Imunologia essencial de Roitt**. John Wiley & Sons, 2017.
- 7 GHAFAR, Abdul. Imunologia: Capítulo dezoito – **Imunologia dos tumores**, 2017. Disponível em: <http://www.microbiologybook.org/Portuguese/immuno-portchapter17.htm>. Acesso 30/07/2021
- 8 JANEWAY CA, TRAVERS P, WALPORT Mark, SHLOMCHIK M. Imunobiologia. **O sistema imune na saúde e na doença**. 5ª ed., Editora Artmed, 2002.
- 9 JESUS, Mariana Cintra de. **Imunologia do câncer**. Centro Universitário de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde; Licenciatura em Ciências Biológicas, 2002.
- 10 JORGOVANOVIC, Dragica et al. **Roles of IFN- $\gamma$  in tumor progression and regression: A review**. Biomarker Research, v. 8, n. 1, p. 1-16, 2020.
- 11 MARTINS, Mariana Bonjiorno et al. **Estudo das interleucinas pró-inflamatórias (IL-2, IL-2R, IL-6, IL-6R, IL-8 e IL-12) e Anti-Inflamatórias (IL-4, IL-4R e IL-10) no carcinoma diferenciado da tireóide**. 2015.
- 12 MOREIRA, Sérgio Selos et al. **Estudo de interleucina 1 e interleucina 2 em pacientes com câncer**. 1992.
- 13 NAOUM, Paulo Cesar. **Imunologia do Câncer**. Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto, SP, 2013
- 14 OLIVEIRA, T. G.; BORGES, O.; CRUZ, M. T. **Imunoterapia anti-tumoral com células dendríticas**. Acta Farmacêutica Portuguesa, v. 2, n. 2, p. 45-60, 2013.
- 15 RAMOS, A.J.; SOUSA, J.M.C.; SILVA, M.S.; TEIXEIRA, D.P.; LOPES, T.S.; NETA, A.M.B.; ANDRADE, D.S.; MORAIS, L.R.S.; MARTINS, W.F.;



- REIS, R.C. **Imunologia dos Tumores: Uma revisão bibliográfica.** Revista Interdisciplinar de Ciências Médicas - Anais - Teresina-PI CNPJ:14.378.615/0001-60, 2016.
- 16 REDMAN,B.G.; CHANG,A.E. **Tumor immunology.** ACP Medicine. 2009;1-10.
- 17 RODRIGUES, André Felipe Freitas. **Sistema Imunológico no combate ao câncer: Evasão da Vigilância Imunológica.** FACIDER-Revista Científica, v. 3, n. 3, 2013.
- 18 SCUTTI, Jorge Augusto Borin. **Efeito do silenciamento do supressor de sinalização de citocinas 1 (SOCS-1) em células de melanoma murino B16F10-Nex2.** 2010.
- 19 **SCHULTZE,J.L.; VONNDRHEIDE,R.H. From cancer genomics to cancer immunotherapy: toward second-generation tumor antigens.** Trends Immunol 2001; 22:516-23.
- 20 VARELLA, Pedro PV; FORTE, Wilma C. Neves. **Citocinas: revisão.** Rev. bras. alergologia imunopatol, p. 146-154, 2001.

## **CAPÍTULO 15**

### **Psiconeuroimunologia**

**Carla Pereira Fiuza Rodrigues**

#### Introdução

Tem sido grande a evolução do conhecimento das relações entre fatores psicológicos, neuro endócrinos e imunológicos desde que Solomon (1964) publicou o artigo intitulado "Emotions, Immunity, and Disease: A Speculative Theoretical Integration" no qual introduziu o termo psicoimunologia, sendo que posteriormente, em 1969, publicou qual o propósito dos efeitos supressores da imunidade relacionados ao stress (TEIXEIRA,1995).

Porém, o termo psiconeuroimunologia foi introduzido por Robert Ader, em 1981, para definir o estudo da interação entre o sistema nervoso central (SNC) e o sistema imunológico. Graças aos avanços nas áreas da biologia celular e molecular, genética e neurociência, tem sido possível cada vez mais compreender as ligações entre o cérebro, comportamento e sistema imunológico, e as implicações que estas ligações podem ter ao nível da saúde (FRANÇA, 2013).

A psiconeuroimunologia é um campo da ciência que se dedica especialmente em compreender porque as emoções ou os acontecimentos da vida podem comprometer a saúde. O resultado é que gatilhos estressantes podem trazer doenças, entretanto, a mesma experiência negativa pode ser encarada e recebida de forma diferente por cada um. Ou seja, para a maioria dos animais, o estresse está ligado a crises de curta duração, porém, os humanos tendem a ruminar uma situação estressante e com isso, ativam reações de estresse apenas pensando sobre um problema. O estresse é o gatilho que ativa a rede neural, e desencadeia uma cascata neuroquímica, afetando o sistema imunológico (CHRISTIAN, 2018).

Esse campo da ciência tornou-se, hoje em dia, a área interdisciplinar de maior importância para a Psicologia da Saúde, trazendo conhecimentos relevantes para a promoção da saúde e prevenção da doença. Seja como for, muitas áreas relacionadas com a saúde estão abertas ao desenvolvimento de

investigação psiconeuroimunológica: stress, saúde e doença; variáveis de personalidade e sua influência na manutenção da saúde e/ou no aparecimento da doença; gravidez e maternidade; procedimentos médicos de diagnóstico e de tratamento indutores de stress e sua influência na imunidade; potencialidades das intervenções psicológicas (técnicas comportamentais, aconselhamento de saúde, etc.) para otimizarem as respostas imunológicas de sujeitos saudáveis ou doentes e características da adaptação psicológica à doença e imunidade, entre outras (TEIXEIRA, 1995).

Dessa forma, existe sempre uma informação que chega ao organismo e é captada pelo cérebro. Se ocorre um estímulo compreendido pelo corpo como uma ameaça, ela é percebida pelo diencéfalo, que por sua vez provoca uma reação no hipotálamo, fazendo trabalhar o sistema nervoso simpático e liberando substâncias como as catecolaminas, adrenalina ou noradrenalina, sendo que o cérebro humano coordena as atividades corporais no sentido de preservar a vida. Em condições de alta exigência esse aparato programado para fazer o animal sobreviver irá providenciar defesas. O corpo consegue detectar a existência dessa demanda, diante de uma situação de perigo, ao receber uma informação. É a informação que desencadeia todo o processo neuroimunológico (BOTTURA, 2007).

Diante disso, neste texto citar-se-á algumas relações entre o SNC, as emoções e a imunidade.

## 1 Sistema nervoso central e imunidade

A psiconeuroimunologia inter-relaciona o cérebro ao sistema imunológico, com influência das manifestações psicológicas individuais e/ou sociais e sua principal teoria fala sobre como o estresse físico, psicológico e psicossocial age no funcionamento da imunidade e mostra como ela responde aos agentes externos. Ou seja, o ser humano deve ser interpretado em sua totalidade, assim como o que o cerca e compreender que as emoções, ocasionadas pelo meio social ou pela psique (fator real ou fictício, simbólico) geram alterações bioquímicas (RAMOS, 2017).

O conceito de estresse foi apresentado inicialmente por Hans Selye em 1936, tendo havido posteriormente um crescente interesse dos

pesquisadores quanto à identificação dos agentes estressores, bem como dos eventos fisiológicos envolvidos na resposta ao estresse. O estresse é comumente definido como uma condição ou estado em que a homeostase do organismo é perturbada, como resultado de estímulos estressores. É uma constelação de eventos, envolvendo a participação de diferentes sistemas do organismo em resposta a agentes estressores, como fatores climáticos, superpopulação, infecções, exercício físico intenso, desnutrição, ruído, odor, entre muitos outros (PAGLIARONE; SFORCIN, 2009).

A relação entre estresse e imunidade, envolvendo o sistema neuroendócrino e vários outros órgãos tem sido amplamente investigada. Sabe-se que o cérebro deve ser entendido como um sistema de transmissão de dados. Ele contém de 50 a 100 bilhões de neurônios e é um instrumento ativíssimo. Esse engenhoso aparato serve para processar informação, sendo que quanto mais fiel à realidade a informação que o cérebro obtiver, melhor a reação do organismo. Mas, para estímulos diferentes o corpo é capaz de gerar respostas fisiológicas semelhantes, não importando se a ameaça vem de um vírus ou de uma bactéria ou do temor subjetivo de uma barata ou de falar em público; para o cérebro tudo isso pode ser entendido como informação de perigo (BOTTURA, 2007).

Ainda segundo Bottura (2007), as pessoas tendem a procurar nos macro traumas as razões para o desencadeamento do estresse, mas uma investigação mais profunda costuma revelar que estes não têm tanta relevância nesse processo quanto os micro traumas – as “agressões silenciosas”. O desequilíbrio compromete órgãos e interfere na produção de substâncias, gerando uma reação em cadeia, que dependendo da frequência, da intensidade e da duração desses estímulos repetitivos, há o consumo maior ou menor de algumas substâncias. Como é necessário repor o que se perde e se o desequilíbrio for constante, pode ser gerada uma enfermidade.

Assim, em resposta à condição de estresse, Selye denominou como “Síndrome Geral de Adaptação” os eventos de resposta ao estresse que ocorrem em três importantes fases: a reação de alarme, na qual o organismo percebe o estímulo estressante; a fase de resistência, que consiste na tentativa de adaptação do organismo frente ao estímulo e a fase de exaustão, quando o

organismo perde a capacidade de adaptação. O estresse é uma resposta adaptativa fundamental (PAGLIARONE; SFORCIN, 2009).

O estresse pode ser crônico ou agudo, e pode vir de diversas fontes como a psique ou o cotidiano ou a rotina de trabalho. Quando o cérebro capta o estresse, o principal eixo a respondê-lo é o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA), com a participação de neuropeptídeos e hormônios como HLC ou CRH (hormônio liberador de corticotrofina), ACTH (hormônio adrenocorticotrófico) e os glicocorticóides ou corticosteróides (RAMOS, 2017).

O eixo hipotálamo-pituitária-adrenal (HPA) e o sistema simpático adrenomedular são os componentes neuroendócrinos e neuronais primários da resposta ao estresse. A liberação do cortisol a partir do córtex adrenal, das catecolaminas a partir da medula adrenal e da norepinefrina a partir dos terminais nervosos preparam o indivíduo para lidar com as demandas dos estressores metabólicos, físicos e/ou psicológicos e servem como mensageiros cerebrais para a regulação do sistema imunológico. Por outro lado, o sistema imunológico produz mensageiros químicos (citocinas) que desempenham um papel crucial em mediar as respostas inflamatórias e imunes e também servem como mediadores entre os sistemas imunológico e neuroendócrino. As citocinas pró-inflamatórias, liberadas na periferia, estimulam o SNC ativando o eixo HPA, consequentemente levando à produção de corticosteróide por parte da glândula adrenal (MARQUES-DEAK; STERNBERG, 2004).

Dessa forma, a resposta ao estresse regula o sistema imunológico quando uma resposta imune não mais é necessária. As interrupções nessa alça regulatória desempenham um papel importante na susceptibilidade e resistência às doenças autoimunes, inflamatórias, infecciosas e alérgicas. A liberação excessiva desses hormônios de estresse anti-inflamatórios, tais como o cortisol, no momento equivocado, como ocorre durante o estresse crônico, pode predispor o hospedeiro a mais infecções devido à imunossupressão relativa. Por outro lado, uma ativação insuficiente da resposta hormonal ao estresse pode predispor a doenças autoimunes e inflamatórias tais como artrite, lúpus eritematoso sistêmico, asma alérgica e dermatite atópica (MARQUES-DEAK; STERNBERG, 2004).

É importante citar que as respostas imunes são reguladas por células apresentadoras de antígenos (monócitos/macrófagos, células dendríticas e

outros fagócitos) as quais são componentes da resposta imune dita inata e também por linfócitos das subclasses TH1 e TH2, que compõem a resposta chamada adquirida. Basicamente, o que diferencia essas duas populações de linfócitos é o perfil de citocinas por eles liberadas. Assim, a subpopulação de linfócitos TH2 secretam citocinas como IL-12, Interferon-g (IFN-g) e TNF- $\alpha$ ; essas citocinas atuam como promotoras da atividade imune celular. Já a subpopulação de linfócitos TH2 libera, entre outras, IL-4, IL-9, IL-10 e IL-13, que estimulam a atividade imune humoral. Nesse sentido, quando produzidas, IL-12 e TNF- $\alpha$  aumentam a resposta imune inata ou TH1 e inibem as respostas do tipo humoral ou TH2. As interleucinas IL-4 e IL-10 produzem efeito oposto, isto é, desloca o equilíbrio TH1/TH2 para o padrão TH2. Considerando-se esse balanço, o estresse - via secreção de glicocorticóides - favorece as respostas do tipo TH2. No stress, observa-se uma diminuição da resposta imune celular e um aumento daquela dita humoral; nesta situação, aumentando, nesse paciente a susceptibilidade às alergias e às doenças autoimunes mediadas por anticorpos (IWAKABE, 1998, *apud* ALVES; PALERMO-NETO, 2007).

Ou seja, no estresse agudo ou crônico, o cortisol é o principal causador de imunossupressão, por intermédio das interleucinas, pois inibe a principal interleucina responsável pela diferenciação dos linfócitos T Help, a IL-2. Isso implica em um conjunto de ações que resulta na supressão da proliferação, diferenciação e ativação das demais células do sistema imune. Esse hormônio também bloqueia a fosfolipase A2, a liberação do ácido radônio dos fosfolípidios e conseqüentemente o processo inflamatório mediado por prostaglandina e leucotrienos. Desse modo a hipercortisolemia, promove a supressão do processo inflamatório, das defesas mediadas por anticorpos, das células NK, dos linfócitos T citotóxicos que agem sobre células infectadas, e, principalmente os Linfócitos T Help responsável pela liberação de maior quantidades de citocinas responsáveis pela comunicação entre o sistema, ativação e diferenciação dessas células. Portanto o estresse influencia várias funções e sistemas, pois além de desencadear diversas doenças, desestabiliza todo o sistema imunológico (FONSECA et al., 2015).

Cabe aqui concluir que o estresse relativamente agudo parece favorecer as funções imunológicas. Tanto os experimentos em animais quanto em humanos demonstram que a exposição aos estressores agudos pode

aumentar a resposta imune a patógenos. Indivíduos vacinados contra o vírus influenza apresentaram aumentada produção de anticorpos após serem submetidos a estresse agudo. Ademais, o estresse psicológico agudo pode induzir a resposta imune celular, através do aumento do número de células natural killer (NK) e de granulócitos. Porém, há evidências de que as respostas ao estresse crônico possam causar, clinicamente, relevante imunossupressão, embora nem sempre haja concordância entre os pesquisadores quanto ao tipo, duração e intensidade do estresse psicológico (PAGLIARONE; SFORCIN, 2009).

Portanto, faz-se necessário mudar a forma de encarar a informação que pode melhorar o modo de funcionamento do organismo. Se o estresse é oriundo de um pensamento interno, fazendo com que todo estímulo virtual seja percebido como real, serão constantemente acionados os mecanismos de defesa e o estresse sobrecarregará o corpo. Por isso se pode inferir que a informação concreta e consistente é uma forma de proteção. Quando se fecha o ciclo o organismo tende a funcionar de modo equilibrado e a produzir substâncias corretamente. Se, ao contrário, o ciclo não é fechado, são criados outros desequilíbrios bioquímicos no organismo e como consequência alterações na saúde do sistema imunológico, dentre outros (BOTTURA, 2007).

As doenças são desencadeadas pelo desequilíbrio causado pela ativação imprópria (tanto exacerbada quanto de intensidade abaixo do normal) do sistema neuroendócrino, refletindo no funcionamento e atividade do sistema imune. Esta disfunção é principalmente caracterizada pelo desequilíbrio do padrão de produção das citocinas produzidas, e os glicocorticóides e as catecolaminas liberados durante o estresse têm sido considerados os principais indutores deste desequilíbrio imune, uma vez que, quando liberados em altas concentrações, podem inibir a resposta Th1, levando à ocorrência de doenças autoimunes, depressão e câncer. Por outro lado, quando produzidos em níveis abaixo do basal, ocorre prevalência da produção de citocinas Th2, favorecendo, deste modo, doenças alérgicas e infecciosas (PAGLIARONE; SFORCIN, 2009).

## 2 Principais hormônios do estresse e seus efeitos no sistema imune

O eixo HPA e o SNA são vias neuroendócrinas ativadas em resposta ao estresse e controlam o sistema imune através da liberação de hormônios resultantes de sua ativação, como os glicocorticóides e as catecolaminas, respectivamente. No entanto, há outros fatores neuroendócrinos envolvidos durante o estresse, também capazes de regular o sistema imune (PAGLIARONE; SFORCIN, 2009).

## 2.1 Prolactina

A prolactina (PRL) é uma proteína que desempenha dupla ação: como hormônio, devido à produção hipofisária, e como citocina, secundária à produção extra-hipofisária. A PRL, no papel de citocina, apresenta ações autócrinas e parácrinas em diversos órgãos e tecidos, participando de funções ligadas à reprodução, metabolismo, controle de água e eletrólitos, crescimento e desenvolvimento, e modulação do sistema imunológico. É considerada uma citocina por vários motivos: ser secretada por células imunológicas; seu receptor pertencer à família de receptores de citocinas tipo 1 (interleucinas, eritropoetina, trombopoetina, leptina, granulocyte macrophage colony stimulating factor, granulocyte-colony stimulating factor); compartilhar a via de sinalização intracelular com a de outras citocinas; e o gene que a codifica estar localizado no cromossomo seis, próximo ao complexo HLA (GLEZER et al., 2009).

Alguns autores relatam que o estresse é o gatilho de alterações neuroendócrinas envolvendo dopamina e serotonina, que afetam a liberação de prolactina. A prolactina é secretada também pela hipófise em resposta a vários estressores. Dessa forma, as alterações fisiológicas ocorrem devido às respostas emitidas rapidamente ocorrendo reações de “luta ou fuga” estimulando uma resposta ao estressor no Sistema Nervoso Central (SNC) e ativando o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) com o aumento do nível de concentração sanguínea de cortisol, onde envolve ao sistema nervoso autônomo (BARBOZA, 2011).

A elucidação do papel da prolactina como importante fator na modulação do sistema imune tem sido alvo de diversas pesquisas. Alguns autores demonstraram que ela atua como um fator mitogênico no sistema imune e age em sinergismo com a IL-2 promovendo a proliferação e diferenciação de



células NK e ativação de linfócitos T, além de estimular a produção de IFN- $\gamma$  por esses dois tipos de células. Os efeitos compartilhados e a redundância entre a prolactina e a IL-2 se devem ao fato da semelhança entre os receptores das duas substâncias, ou seja, tanto o hormônio quanto a citocina são responsáveis pela ativação dos mesmos alvos (FILIPIN, 2013).

A PRL tem também papel regulatório no processo de linfopoiese. A curto prazo, estimula a proliferação de linfócitos T, a expressão de IL-2 e de seus receptores, tendo um efeito comitogênico com a IL-2. Cronicamente, estimula a ativação de mononucleares, a diferenciação e maturação das células B e T; aumenta a apresentação de antígenos e de autoantígenos; e aumenta a produção de imunoglobulinas (GLEZER et al., 2009).

Assim, observa-se que em ratos a prolactina é liberada durante o estresse, embora o oposto também possa ocorrer, dependendo das condições (PAGLIARONE; SFORCIN, 2009). Na imunorregulação, a prolactina faz estimulação da resposta imunitária (se níveis modestos); e inibição da imunidade (se níveis elevados, como por exemplo, durante a gravidez) (GUELHO et al., 2016).

## 2.2 Glicocorticóides (GH)

O GH, assim como a prolactina, também é secretado pela pituitária (hipófise) anterior. Tem como papel principal promover o crescimento longitudinal pós-natal via interação com o seu receptor (GHR), e também regula carboidratos, lipídios, nitrogênio e o metabolismo mineral (KELLEY et al., 2007).

Os glicocorticóides são comumente utilizados como agentes terapêuticos tanto em inflamações agudas quanto crônicas, além de serem utilizados para o tratamento de doenças autoimunes e de pacientes submetidos a transplantes, devido às suas ações anti-inflamatórias e imunossupressoras. Os hormônios glicocorticóides regulam vários processos biológicos, como proliferação celular, inflamação e podem inibir o tráfego de células T, B, NK, eosinófilos, basófilos, macrófagos e monócitos. Além disso, os glicocorticóides podem interferir em vias de sinalização de fatores de transcrição, inibindo a transcrição de moléculas pró-inflamatórias. A atividade imunossupressora dos glicocorticóides resulta de suas ações sobre vários alvos moleculares, regulando

negativamente moléculas de adesão da superfície celular, inibindo a regulação do ligante de CD40 em células T CD4+ e inibindo diretamente eventos de sinalização do receptor de célula T (TCR). No entanto, a inibição da produção de citocinas é considerada como o fenômeno biológico mais relevante da imunossupressão induzida pelos glicocorticóides. É iminente que as mudanças fisiológicas nos níveis de glicocorticóides circulantes estão associadas com desequilíbrio no padrão de citocinas produzidas. A diminuição da resposta Th1 em relação à Th2 leva a uma maior suscetibilidade a infecções fúngicas, virais e bacterianas, tanto em animais quanto em humanos, sendo esse desequilíbrio considerado o principal fator que leva ao desenvolvimento de doenças infecciosas (PAGLIARONE; SFORCIN, 2009).

Sendo o cortisol um glicocorticóide importante para a manutenção da homeostasia corpórea, produzindo efeitos catabólicos, ainda tem efeito anti-inflamatório, pois reduz a síntese de lipocortina inibindo a produção de interleucina-2 (IL-2), diminuindo assim a produção de linfócitos T, histaminas e serotonina, e, como consequência, há supressão da resposta imune (FONSECA et al., 2015).

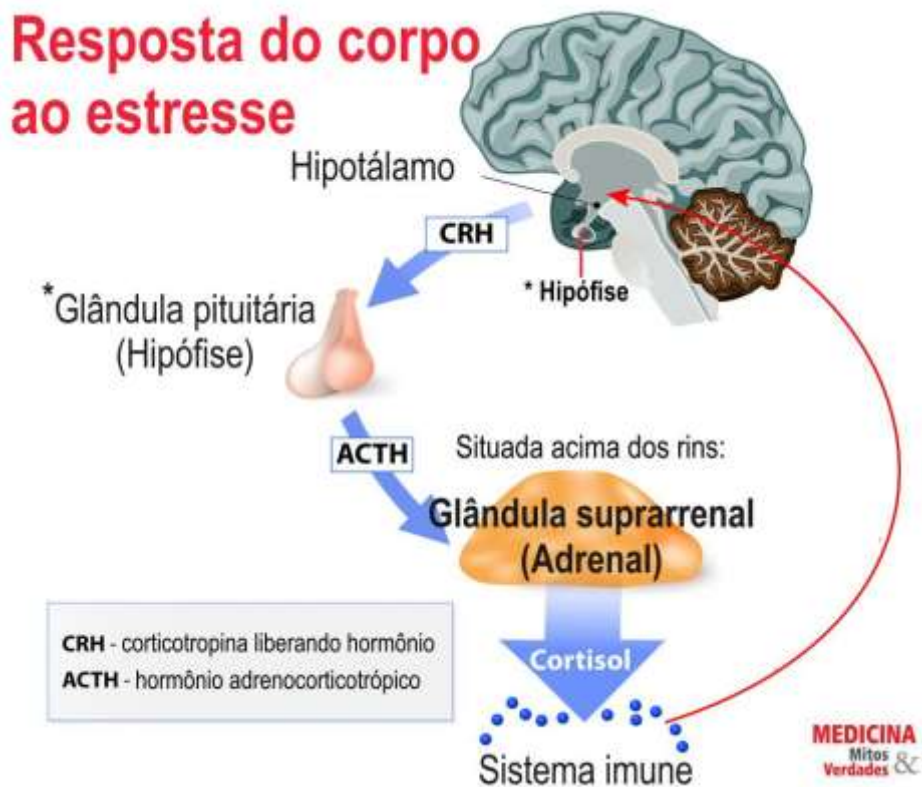
Dessa forma, a ativação do eixo HPA e a consequente produção dos glicocorticóides durante o estresse são um dos principais mecanismos responsáveis pelas alterações da resposta imune encontradas no decorrer deste processo (ALVES; PALERMO-NETO, 2007).

### 2.3 Catecolaminas

As catecolaminas, assim como os glicocorticóides, também podem ser consideradas imunossupressoras. A curto prazo, elas podem inibir a proliferação de linfócitos T através de receptores  $\beta$ -adrenérgicos e por inibir a produção de IL-12, IFN- $\gamma$  e TNF- $\alpha$ , ou até mesmo por induzir maiores níveis de cAMP intracelular. No entanto, em certas regiões e condições, elas podem favorecer a resposta imune local, induzindo a produção de IL-1, TNF- $\alpha$  e IL-8. As catecolaminas também podem estimular a produção de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e TGF- $\beta$ . (PAGLIARONE; SFORCIN, 2009).

A figura 1, abaixo, resume a resposta do corpo ao estresse.

Figura 1- Resposta do corpo ao estresse



Fonte:

[https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Frevistafacesa.senaaires.com.br%2Findex.php%2Frevista%2Farticle%2FviewFile%2F316%2F225&psig=AOvVaw10bPM07\\_cEpdCKh1EnuU9e&ust=1632254664589000&source=images&cd=vfe&ved=2ahUKEwjhvP\\_Mrl7zAhVcrJUCHf7uDdlQr4kDegQIARB7](https://www.google.com/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Frevistafacesa.senaaires.com.br%2Findex.php%2Frevista%2Farticle%2FviewFile%2F316%2F225&psig=AOvVaw10bPM07_cEpdCKh1EnuU9e&ust=1632254664589000&source=images&cd=vfe&ved=2ahUKEwjhvP_Mrl7zAhVcrJUCHf7uDdlQr4kDegQIARB7)

Referências bibliográficas

- 1 ALVES, Gláucio Jussilane; PALERMO-NETO, João. **Neuroimunomodulação: sobre o diálogo entre os sistemas nervoso e imune.** Brazilian Journal of Psychiatry, v. 29, p. 363-369, 2007.
- 2 BARBOZA, Katy Helen et al. **Exercício físico promove tamponamento sobre o estresse: uma revisão.** Revista Brasileira de Prescrição e Fisiologia do Exercício (RBPFE), v. 5, n. 25, p. 1, 2011.
- 3 CHRISTIAN, Marley. **Emoções e Sistema Imunológico: você precisa saber.** Emoções em Pauta, 2018.
- 4 BOTTURA, Wimer. **Psiconeuroimunologia.** Revista de Medicina, v. 86, n. 1, p. 1-5, 2007.
- 5 FILIPIN, Marina Del Vecchio. **Ações imunomoduladoras da prolactina durante a fase aguda da Doença de Chagas experimental.** 2013. Tese de doutorado em Biociências aplicada à Farmácia. Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2013. Doi:10.11606/T.60.2013. Acesso em 20/09/2021.
- 6 FONSECA, Neura Cirqueira; GONÇALVES, Jacqueline Coimbra; ARAUJO, Graziela Silveira. **Influência do estresse sobre o sistema imunológico.** Brasília: Faculdades Promove, p. 1-8, 2015.
- 7 FRANÇA, Suzanne Marie. **Psiconeuroimunologia- relação entre o cérebro e o sistema imunológico.** Oficina de Psicologia, 2013.
- 8 GLEZER, Andrea; PARAÍBA, Diane Belchior; CARVALHO, Jozélio Freire de. **O papel da prolactina no lúpus eritematoso sistêmico: onde estamos.** Revista Brasileira de Reumatologia, v. 49, p. 153-157, 2009.
- 9 GUELHO, Daniela et al. **Prolactina e metabolismo—uma perspectiva diferente de uma hormona multifuncional.** Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo, v. 11, n. 2, p. 268-276, 2016.
- 10 IWAKABE, Kenji et al. **O estresse de restrição leva a uma mudança no equilíbrio Th1 / Th2 em direção à imunidade Th2 dominante em camundongos.** Cartas de imunologia, v. 62, n. 1, pág. 39-43, 1998.
- 11 KELLEY, K.W.; WEIGENT, A.; KOOIJMAN, R. **Protein hormones and immunity.** Brain Behav Immun. 2007; 21 (4): 384-392. doi: 10.1016 / j.bbi.2006.11.010
- 12 MARQUES-DEAK, Andrea; STERNBERG, Esther. **Psiconeuroimunologia: a relação entre o sistema nervoso central e o sistema imunológico.** 2004.
- 13 PAGLIARONE, Ana Carolina; SFORCIN, José Maurício. **Estresse: revisão sobre seus efeitos no sistema imunológico.** Biosáude, v. 11, n. 1, p. 57-90, 2009.
- 14 RAMOS, Isabela Rodrigues. **Abordagem psiconeuroimunológica sobre o câncer: relação entre o estresse e o desenvolvimento tumoral.** 2017.
- 15 TEIXEIRA, José A. Carvalho. **Psico-neuro-imunologia: Área de interesse em Psicologia da Saúde.** Análise Psicológica, v. 13, p. 327-329, 1995.

## **CAPÍTULO 16**

### **Imunossenescência**

**Paloma Benigno Morais**

#### Introdução

O processo de envelhecimento e sua consequência natural – a velhice – constituem uma das maiores preocupações da sociedade moderna, sobretudo devido ao rápido crescimento da parcela idosa da população com relação aos demais grupos etários (TONET; NÓBREGA, 2008).

O envelhecimento está relacionado a uma série de alterações em diversos órgãos e sistemas. As alterações do sistema imunológico resultantes do envelhecimento são denominadas de imunossenescência e acarretam uma série de consequências para os idosos. É um dos sistemas mais atingidos no envelhecimento, sofrendo modificações nas subpopulações celulares, nos padrões de secreção de citocinas, na tolerância imunológica, entre outras funções. Dessa forma, idosos apresentam maior incidência de determinadas doenças, como infecções dos tratos respiratório e urinário, endocardite, septicemia e tuberculose (TONET; NÓBREGA, 2008).

A imunossenescência é um fenômeno complexo que submete o organismo a inúmeras alterações fisiológicas, afetando sua integridade e permitindo o surgimento das doenças crônicas na velhice, com impacto sobre a saúde e a qualidade de vida do idoso. Dentre os sistemas do organismo, os que mais sofrem efeitos do envelhecimento são o nervoso, endócrino e o imunológico (FRANCESCHI; BARBIERI, 2005).

Neste capítulo, o processo de envelhecimento será abordado sob a ótica das alterações relacionadas ao sistema imunológico.

#### 1. Resposta imunológica inata e adquirida no envelhecimento

O sistema imunológico é uma rede complexa e integrada de células e órgãos linfóides, consistindo-se de dois componentes que interagem e atuam em

conjunto para combater os patógenos. Estudos acerca da resposta imune inata mostram que numericamente, seus componentes - neutrófilos, monócitos, células dendríticas e Natural Killer (NK) - estão preservados em idosos saudáveis. Contudo, a atividade funcional dessas células aparece comprometida em diferentes situações. A imunossenescência da resposta inata apresenta uma complexidade considerável, havendo evidências cumulativas de que as alterações decorrentes do envelhecimento dos seus componentes constituam a base da suscetibilidade aumentada dos idosos a doenças infecciosas (BAUER, 2005).

A maturação de células dendríticas, cujo papel central é a apresentação de antígenos aos linfócitos T, é defeituosa em indivíduos idosos e sua causa é atribuída a alterações redox em consequência da diminuição de glutathione – importante aminoácido endógeno com função antioxidante. Não há também uma redução do número dos neutrófilos com o envelhecimento e nem tão pouco a perda da capacidade de resposta com neutrofilia frente a uma infecção. Em contraste, com o envelhecimento, os neutrófilos humanos demonstram uma redução da sua atividade, apresentando alteração na maioria das etapas da sua função microbiana. Quanto a alterações no repertório de células NK, que desempenham importante papel na imunovigilância, dados envolvendo grupos de idosos saudáveis, indicam que o percentual dessas células se mantém constante na circulação, com atividade citotóxica preservada (FARAG et al., 2002).

O processo de envelhecimento é controlado por uma variedade de funções de defesa contra situações de estresse que agem como um mecanismo anti-envelhecimento. Os fatores de estresse são diversos e incluem diferentes agentes: físicos (radiação ultravioleta), químicos (produtos do metabolismo, como radicais livres de oxigênio) e biológicos (vírus e bactérias). Outros trabalhos associam baixos níveis de citotoxicidade por células NK ao desenvolvimento da aterosclerose e de neoplasias (DELAROSA, 2006).

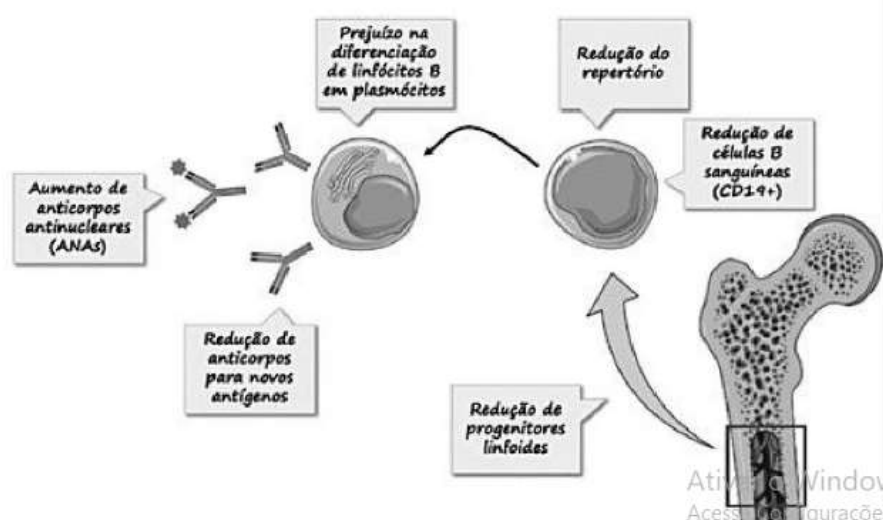
Tem sido proposto que a análise funcional da atividade citotóxica de células NK pode ser um importante marcador da imunossenescência. A eficiência deste mecanismo de defesa, que inclui enzimas de reparo de DNA, antioxidantes, proteínas de choque térmico e outras proteínas do estresse é geneticamente controlada. A redução na capacidade de defesa contra estes

fatores de estresse e o aumento progressivo concomitante no status inflamatório contribuem para um estímulo contínuo do sistema imunológico, sendo denominado de *inflamm-aging*, que é a principal característica do processo de envelhecimento (CANDORE, 2007).

As respostas imunes adaptativas apresentam um importante declínio durante o envelhecimento. Deve-se ressaltar que esse declínio não é uniforme nas populações humanas, pois é modulado por variáveis extrínsecas que afetam o ritmo da imunossenescência, como polimorfismos genéticos, nutrição, exercício físico, estresse crônico e hormônios (BAUER, 2019).

Durante o envelhecimento, ocorre um declínio gradual na produção de células progenitoras de linfócitos B na medula óssea (MCKENNA et al., 2001), como demonstrado na figura 1 abaixo ilustrada. Isso acarreta uma diminuição do número de células B maduras no sangue e do repertório dos receptores de superfície (GIBSON et al., 2009), mas cabe ressaltar que a linfopoiese das células B ocorre durante toda a vida. No entanto, existem perdas importantes no processo de diferenciação de linfócitos B em plasmócitos, acarretando também uma menor diversidade, afinidade de anticorpos secretados e impactando as respostas vacinais (BULATI et al., 2011).

Figura 1 - Defeitos das células B observados no envelhecimento



Fonte: BAUER (2019)

Os dados atuais sugerem que a involução do timo é bem conhecida juntamente com o declínio funcional das células T com a idade. Inclui defeitos no estroma tímico, onde possivelmente os precursores de células epiteliais/células tronco são afetados (LEPLETIER; CHIDGEY; SAVINO, 2015).

As alterações histológicas do timo involuído incluem reduções volumétricas nas regiões corticais e medulares, assim como uma troca do estroma funcional por tecido adiposo. As células adiposas podem produzir citocinas inflamatórias (IL6) que prejudicam a timopoiese. Vários fatores extrínsecos do envelhecimento podem contribuir para a involução tímica, incluindo uso crônico de glicocorticóides sintéticos e estresse crônico. Essa involução tímica é transitória, reversível após fim do estresse ou uso do medicamento, e decorre da elevada sensibilidade dos timócitos aos glicocorticóides (BAUER, 2019).

## 2. Eixo neuro- imuno- endócrino e envelhecimento

A diminuição da amplitude de parâmetros imunitários no envelhecimento está relacionada com fatores comumente observados em idosos como alterações do ciclo circadiano, levando a modificações no sono e redução da reserva funcional, e do eixo neuroendócrino pela diminuição na produção de hormônios neurotransmissores e neuropeptídeos. Entretanto, recentemente, maior atenção vem sendo dada ao status psicológico, que pode constituir um importante fator de risco para a imunossenescência. Vários estudos têm mostrado que ansiedade, depressão e estresse são mais comumente observados em idosos quando comparados com jovens e adultos até a quinta década de vida. Com base nessas observações, alguns autores defendem que alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal sejam determinantes das



modificações de resposta imune observadas no envelhecimento (GRUVER et al., 2007).

Trabalhos relacionando resposta imune com depressão têm demonstrado que a grande maioria de pacientes geriátricos portadores de depressão severa apresentam produção aumentada de mediadores inflamatórios e de auto anticorpos, levando a um maior acometimento de inflamações crônicas e doenças autoimunes (HOWARD et al., 2006).

Os mesmos achados são descritos em idosos submetidos a estresse crônico, como por exemplo, familiares cuidadores de pacientes com doenças neurodegenerativas, frequentemente demenciados e/ou incapacitados fisicamente. Nesses indivíduos com importante sobrecarga emocional, as taxas de cortisol estão mais elevadas enquanto os níveis de d-hidro-epiandrosterona (DHEA) encontram-se significativamente reduzidos (DELAROSA, 2006).

O desequilíbrio na correlação cortisol/DHEA induz produção de IL-6, IL-10 e Fator de Necrose Tumoral-alfa (TNF- $\alpha$ ), além da diminuição da atividade citotóxica por células NK. Dessa forma, o aumento de glicocorticóides provocado pelo estresse crônico contribui para o desenvolvimento de infecções virais, doença cardiovascular, diabetes tipo II, osteoporose, artrite e neoplasias (TRZASKOWSKI, 2004).

Embora haja uma associação entre a progressão da idade e aumento dos níveis de cortisol, não estão totalmente esclarecidos os mecanismos pelos quais o eixo neuroendócrino modula especificamente a resposta imune (BAUER; STRESS, 2005).

### 3. Vacinação em idosos

Sabe-se que a redução da resposta imune observada durante o envelhecimento, a qual justifica os baixos níveis de proteção de diversas vacinas, está estritamente relacionada com alterações que ocorrem no timo durante a senescência. Tais alterações acabam por afetar a produção de células T, impedindo uma resposta imune eficaz ao antígeno vacinal e/ ou contra o próprio patógeno invasor. É crescente o número de evidências sugestivas de que um programa de imunização adequado, principalmente contra influenza,

infecções pneumocócicas e tétano-difteria, possa proteger um número considerável de idosos. Trabalho de Kovaiou e colaboradores, relatou que aproximadamente um milhão de óbitos são evitados por ano a partir de vacinação contra microrganismos infecciosos (ONGRÁDI; KOVESDI, 2010).

Entretanto, estudos com grupos de idosos vacinados contra influenza apontaram diminuição em até 50% na proteção contra a doença quando comparados com indivíduos jovens e adultos, redução esta caracterizada in vivo por um menor número de anticorpos séricos e in vitro pela baixa proliferação de linfócitos T após a imunização (AHMED, 1996).

A redução da eficácia da vacinação em idosos tem sido atribuída a vários fatores tais como a diminuição da capacidade fagocítica de neutrófilos e macrófagos e redução do número de células de Langerhans na epiderme. Além disso, o estímulo crônico persistente do inflammaging compromete a capacidade do organismo idoso de reconhecer tanto patógenos quanto vacinas como "sinais de perigo". Pode ser que a infecção latente por CMV comumente observada no envelhecimento module negativamente, pelo menos em parte, o efeito protetor das vacinas (ACIP, 2007).

Conforme demonstrado no estudo de Weksler & Goodhardt, na medida em que os organismos vivos envelhecem, mudanças qualitativas na resposta imune humoral ocorre, passando de altamente específicas contra antígenos estranhos, para mais específicas contra antígenos próprios. Para os autores, a perda gradual da capacidade de discriminação de antígenos estranhos estaria associada a um aumento na produção de auto anticorpos naturais, ocasionando uma diminuição da produção de plasmócitos e, conseqüentemente, da produção de anticorpos nominais (WEKSLER; GOODHARDT, 2002).

#### Referências Bibliográficas

- 1 ABBAS, AK; LICHTMAN, AH, Pillai S. **Cellular and Molecular Immunology** 6th edition, Elsevier 2007.
- 2 AHMED R., Gray D. **Immunological memory and protective immunity :Understanding their relation.** Science 1996; 272:54.
- 3 BAUER. **Imunossenescência: envelhecimento do Sistema imune** – Porto Alegre: EDIPUCRS, 2019.
- 4 BAUER, M. E. **STRESS, glucocorticoids and aging of the immune system.** Stress, v. 8, n. 1, p. 69-83, Mar. 2005.

- 5 BERTI, S. et al. **Age-dependent modifications of Type 1 and Type 2 cytokines within virgin and memory CD4+ T cells in humans.** Mech Aging Dev, v. 127, n. 6, p. 560-6, 2006.
- 6 CANDORE, G. et al. **Immunogenetics, gender, and longevity.** Ann N Y Acad Sci, v. 1089, p. 516-37, Nov. 2007.
- 7 Centers for Disease Control and Prevention. **Prevention of Influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).** MMWR;2007 ;47 (RR-6):1-2.
- 8 CHIARINI, A. et al. **The killing of neurons by beta-amyloid peptides, prions, and pro-inflammatory cytokines.** Ital J Anat Embryol, v. 111, n. 4, p. 221-46, Oct./Dez. 2006.
- 9 DELAROSA, O. et al. **Immunological biomarkers of aging in man: changes in both innate and adaptive immunity are associated with health and longevity.** Biogerontology, v. 7, n. 5-6, p. 471-81, 2006.
- 10 FARAG, SS; FEHNIGER, TA; RUGGERI, L; VELARDI, A; CALIGIURI, MA. **Natural killer cell receptors: new biology and insights into the graft-versus leukemia effect Blood.** 2002;100:1935-47.
- 11 FRANCESCHI C.; BARBIERI D.M.D. **Immunosenescence in humans : Deterioration or remodeling?** International Reviews of Immunology 2005 ; 12(1):57.
- 12 GRUVER, A. L; HUDSON, L. L; SEMPOWSKI, G. D. **Immunosenescence of ageing.** J Pathol, v. 211, n. 2, p. 144-56, Jan. 2007.
- 13 HOWARD, W. A; GIBSON, K. L; DUNN-WALTERS, D. K. **Antibody quality in old age.** Rejuvenation Res, v. 9, n. 1, p.117-25, Spring 2006.
- 14 LONGO, D. L. Immunology of Aging. In: Paul, W. E. (ed.) **Fundamental immunology.** 50th. ed., New York, USA: Lippincott-Raven Publishers, 2003. p.1043-77. Chapter 33.
- 15 ONGRÁDI, J; KOVESDI, V. **Factors that may impact on immunosenescence: an appraisal.** Immun Aging 2010;7:7(p. 1-14).
- 16 TONET, AC, Nóbrega OT. **Imunossenescência: a relação entre leucócitos, citocinas e doenças crônicas.** Rev bras geriatr gerontol 2008;11:259-73
- 17 TRZONKOWSKI, P. et al. **Immune consequences of the spontaneous pro-inflammatory status in depressed elderly patients.** Brain Behav Immun, v. 18, n. 2, p. 135-48, Mar. 2004.
- 18 WEKSLER, Marc E.; GOODHARDT, Michele. **Do age-associated changes in physiologic autoantibodies contribute to infection, atherosclerosis, and Alzheimer's disease?.** Experimental gerontology, v. 37, n. 8-9, p. 971-979, 2002.



## **CAPÍTULO 17**

### **Imunidade e nutrição**

**Karine Rodrigues da Silva Neumann**

#### Introdução

Desde o início da década de 70 já se estudava a relação entre imunidade e nutrição quando para avaliar o estado nutricional foram inseridos testes imunológicos (KATONA, 2008).

A imunidade do nosso corpo, ou seja, todo o sistema imunológico conforme estudado em capítulos anteriores é complexo e envolve inúmeras reações bioquímicas. Para que essas reações sejam possíveis é necessário a presença de nutrientes específicos (MAZUR; RODRIGUES; BIASEBETTI, 2018).

Os nutrientes são essenciais para o funcionamento do sistema imunológico, existindo uma direta relação entre nutrição, infecção e imunidade, pois quando a nutrição está comprometida a resposta imune é insuficiente (MAGGINI; PIERRE; CALDER, 2018).

Outro aspecto relevante na relação entre nutrição e sistema imunológico diz respeito à complexa interação entre a ingestão inadequada de nutrientes, a exacerbação do estresse oxidativo e a ocorrência de processos infecciosos (KATONA, 2008).

Os nutrientes no sistema imunitário auxiliam na proliferação das células T, estão correlacionados à mediadores de interleucina 1 e 2 (LANDIM et al., 2020), bem como aumentam a efetividade da resposta, fundamental para aumentar a imunidade (CALDER, 2020).

De acordo com estudos de Sarni et al. (2010), a função imunológica é prejudicada quando há deficiência de nutriente, gerando defeitos tanto na resposta inata quanto na adaptativa, além de alteração negativa na resposta de células fagocitárias.

Diante disso, neste capítulo citar-se-á algumas relações entre sistema imunitário e a nutrição, observando a importância dos macronutrientes

(carboidratos, proteínas e lipídios) e micronutrientes (vitaminas e minerais), para as funções das células de defesa do organismo.

## 1 Macronutrientes e sistema imune

De acordo com as diretrizes nutricionais, a ingestão adequada de macronutrientes e calorias é fundamental para garantir a saúde bem como prevenir e melhorar doenças, pois está associada diretamente à imunidade. Para garantir o funcionamento das células do sistema imune, que é complexo, é necessário que todos os macronutrientes – carboidratos, lipídios e proteínas estejam presentes na alimentação (KWON et al., 2020).

Estudos realizados por Theilla et al. (2012) verificou que em pacientes com intervenção nutricional garantindo todos os macronutrientes houve um aumento na melhora da resposta imune, assim como da porcentagem de linfócitos, mostrando que os macronutrientes são essenciais no processo imunológico. Os carboidratos representam a maior fonte de energia para as células, atuam como sinalizadores no organismo e também na formação da estrutura da parede celular.

Além disso, de acordo com Melis et al. (2006) os polissacarídeos atuam no sistema imune por terem propriedades imunomoduladoras, pois impedem imunodepressão induzida por intervenções cirúrgicas, diminuindo complicações infecciosas.

Estudos realizados por Silva (2011) mostram também a relação do carboidrato e o sistema imune em atletas. Durante o exercício/atividade o carboidrato promove redução no número de neutrófilos e aumento na produção de interleucina e fator de necrose tumoral-alfa (TNF $\alpha$ ). São citados também um aumento da proliferação e ativação das células natural Killer.

Constituintes das proteínas, os aminoácidos e seus metabólitos são importantes reguladores das principais vias metabólicas, tendo papel importante também na imunidade e resistência a diversos agentes estressores (GONDIM et al., 2010). Já, Venter (2020) afirma que os aminoácidos são condicionalmente essenciais, pois exercem função regulatória, imunológica e celular.

Dentre os aminoácidos um dos mais estudado e considerado essencial é a glutamina, proteína de alto valor biológico que está associada ao

combate de infecções (BARNI; SANTOS, 2011). A glutamina atua no processo inflamatório, reduz o risco de infecção e aumenta a cicatrização (CORREIA et al., 2011)

A glutamina, de acordo com Padove et al. (2011), promove redução de sintomas de distúrbios inflamatórios, diminui a taxa de infecção, inflamação e melhora a função imunológica, especialmente a imunidade mediada por células em pacientes doentes.

Os lipídeos são macronutrientes que têm vários estudos mostrando sua relação com o sistema imunológico. Eles atuam diretamente na resposta imune inflamatória, pois servem de substrato para a síntese de eicosanóides, importantes mediadores inflamatórios. Saker (2006) também descreve como funções a participação na membrana das células imunes, alterando a função de transportadores, receptores e enzimas.

A imunomodulação dos sistemas específicos e inespecíficos é influenciada principalmente pelos lipídios ômega-6 e ômega-3. Gombart et al. (2020) afirma que eles promovem proliferação celular significativa durante a resposta imune, por isso a relevância.

## 2 Micronutrientes e sistema imune

Os micronutrientes representados por vitaminas e minerais são essenciais para a função do organismo. Dentro do sistema imune eles exercem papel de destaque, pois influenciam direta ou indiretamente vários estágios da resposta imune (SARNI,2010)

Os micronutrientes exercem papel fundamental na função imunológica. Em situações onde há deficiência de um ou mais nutrientes pode haver imunossupressão, aumentando a suscetibilidade à infecção, pois ocorre um comprometimento da imunidade inata e adaptativa (PECORA et al., 2020).

### 2.1 Vitaminas

As vitaminas e seus metabólitos exercem papel essencial na maturação e diferenciação da resposta celular imunológica, além de atuar diretamente na expressão gênica das células imunes (CALDER, 2020). Dentre

as vitaminas de relevância podemos citar algumas como as vitaminas A, D, C e vitamina E. A vitamina A é um micronutriente encontrado em alimentos de origem animal e vegetal que atua tanto na visão quanto nas células que compõem vários tecidos. De acordo com De Souza; Da Costa (2002) a vitamina A estimula a fagocitose, ativa a citotoxicidade mediada por células e aumenta a expressão de receptores de IL-2 em suas células precursoras. Hosseini et al. (2016) afirmam que a vitamina A atua na redução de citocinas inflamatórias.

A deficiência de vitamina A está associada à diminuição de células Natural Killer e redução na produção de anticorpos (SARNI et al., 2010). Prejuízo das respostas imunes e aumento da suscetibilidade a uma série de infecções também são citados como consequência da deficiência de vitamina A (BASTOS et al., 2009).

Além da atuação no metabolismo ósseo na homeostase de cálcio e fósforo, a vitamina D é citada pelo fato de ter impacto positivo na resposta imunológica (GONÇALVES-MENDES et al., 2019). Pelo fato de reduzir a síndrome de liberação de citocinas e aumentar a imunidade celular, Bastos et al. (2009) afirmam que a Vitamina D exerce uma importante função anti-inflamatória.

Por ter propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras alguns estudos randomizados têm demonstrado que a vitamina D pode apresentar efeitos antivirais pois interferem na replicação viral (TEYMOORI-RAD et al., 2019). A deficiência dessa vitamina promove aumento da inflamação e da autoimunidade (GONÇALVES-MENDES et al., 2019).

A Vitamina C ou ácido ascórbico é um importante antioxidante no organismo, ou seja, protege as células saudáveis do organismo contra a ação oxidante dos radicais livres e por isso tem um impacto positivo no sistema imunológico (BOMFIM; GONÇALVES, 2020). Pelo fato de ter ação antioxidante, a vitamina C desempenha papel importante como imunomodulador, sendo cofator entre algumas enzimas biossintéticas e reguladoras genéticas. Ela atua tanto no sistema imune inato quanto no adaptativo (CARR et al., 2010).

Fagocitose bacteriana, ação na função do linfócito T e na atividade das células Natural Killer, migração de leucócitos para os pontos de infecção e produção de anticorpos são citados como funções da vitamina C (HEMILÄ, 2016). Estudos realizados por Theilla et al. (2012) demonstram que a Vitamina



C além da função de proteção antioxidante na fagocitose, atua no controle das indicações anti-inflamatórias e pró-inflamatórias, pois reduz a cascata inflamatória.

A Vitamina E conhecida como tocoferol além de ser um poderoso antioxidante atua na função imunitária, contribui para melhorar a resposta imune e reduzir a produção da prostaglandina E2 (GREDEL, 2012).

Vários estudos voltados para vitamina E demonstram influência positiva da suplementação com essa vitamina, pois além de atuar nas respostas de anticorpos, aumenta a expressão de células B, assim como a atividade das células Natural killer, importantes no sistema imunitário (WU et al., 2019). A deficiência desta vitamina além de problemas neuromusculares e aumento de doenças cardiovasculares compromete o sistema imunológico em vários aspectos e principalmente na imunidade mediada por células T e B (GREDEL, 2012).

## 2.2 Minerais

Para cada estágio da resposta imunológica, é necessária a presença de alguns micronutrientes como os minerais que são essenciais para o seu bom funcionamento. Eles são componentes da dieta necessários para o crescimento, desenvolvimento e homeostase. De importância para o sistema imunológico podemos citar zinco, ferro e selênio.

Zinco é um mineral muito importante, pois participa de mais de 300 reações no organismo. Estudos realizados por Barnett et al., (2016) demonstram que esse mineral atua no sistema imune, pois aumenta a porcentagem de linfócitos e melhora a função das células T.

Martins; Oliveira (2020) cita que o papel do zinco no sistema imunológico está associado à proliferação e maturação das células de defesa. Suskind (2009) afirma que o zinco tem importante função imunológica, pois atua como catalisador, além de influenciar na apoptose e na atividade da proteína C quinase. MacDonald (2000) complementa que há relação entre o zinco e as células do sistema imunológico. Analisando essa relação tem-se que o mineral está associado a apoptose de células mielóide e linfóide, desenvolvimento e

proliferação de linfócitos T citotóxicos, produção de interleucina (IL)-2, atividade de células T auxiliaadoras e hipersensibilidade retardada.

Indivíduos que apresentam deficiência desse mineral são mais susceptíveis a infecções, pois há disfunção imunológica, estresse oxidativo, aumento da inflamação além do risco de osteoporose e de doenças cardiorrespiratórias (BABAALI et al., 2020).

O ferro é um micronutriente essencial para formação dos glóbulos vermelhos e para o transporte de oxigênio para todo organismo, atuando também na diferenciação e crescimento do tecido epitelial (GOMBART; PIERRE; MAGGINI, 2020).

Associando o ferro ao sistema imune, Maggini et al. (2018) cita a importância do mesmo para o crescimento celular e como componente de enzimas que atuam no desenvolvimento de células imunes.

A deficiência de ferro está relacionada a defeitos na resposta adaptativa reduzindo a proliferação, diferenciação e a quantidade de células T e consequentemente diminuição da produção de citocinas. Também há problemas na resposta inata, pois reduz a capacidade fagocitária de neutrófilos visto que promove falhas na atividade das células Natural Killer (PINTO, 2008).

Cassat e Skaar (2013) comungam da mesma opinião ao afirmar que a deficiência desse mineral gera diminuição da capacidade fagocitária dos neutrófilos, as citocinas e a proliferação e quantidade de células T.

O selênio é um mineral essencial para o ser humano envolvido em várias funções metabólicas, além de ser um poderoso antioxidante e auxiliar na regulação do sistema imunológico (AVERY; HOFFMANN, 2018).

De acordo Maggini et al.(2018) esse micronutriente é essencial para diversos processos fisiológicos, atuando no sistema imune a partir do momento que influencia nas respostas imunológicas de impacto. O sistema imune depende da ingestão diária de selênio que possui efeitos biológicos principalmente através da inserção nas selenoproteínas, um elemento ativo importante nos mecanismos de defesa dos organismos contra danos oxidativos (AVERY; HOFFMANN, 2018).

Referências bibliográficas

1. AVERY, Joseph C.; HOFFMANN, Peter R. Selenium, selenoproteins, and immunity. *Nutrients*, v. 10, n. 9, p. 1203, 2018.
2. BABAALI, E et al. **Ingestão dietética de zinco, cobre, magnésio, cálcio, fósforo e sódio pela população adulta geral com idade entre 20 e 50 anos em Shiraz, Irã: uma abordagem de estudo da dieta total.** *Nutrients* 2020, 12, 3370.
3. BARNETT, Junaidah B et al. **Efeito da suplementação de zinco na concentração sérica de zinco e na proliferação de células T em idosos de asilos: um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo.** *The American Journal of Clinical Nutrition* vol. 103,3 (2016).
4. BARNI, G. C.; SANTOS, Z. A. **Imunonutrição em pacientes com sepse?** *Revista Científica Médica. Porto Alegre*, v. 21, n. 3. 2011.
5. BASTO, D. H. M., Rogero, M. M., Arêas, J. A. G. (2009). **Mecanismos de ação de compostos bioativos dos alimentos no contexto de processos inflamatórios relacionados à obesidade.** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 53, 646 - 656.
6. BOMFIM, J. H. G. G.; GONÇALVES, J. S. **Suplementos alimentares, imunidade e COVID-19: qual a evidência?** *Vittalle – Revista de Ciências da Saúde*, v. 32, n. 1, p. 10- 21, 2020.
7. CALDER, P. C. **Nutrition, immunity and COVID -19.** *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, bmjnph – 2020 - 000085. <https://doi.org/10.1136/bmjnph - 2020 - 000085>
8. CARR, Anitra C.; MAGGINI, Silvia. **Vitamina C e função imunológica.** *Nutrientes*, v. 9, n. 11, pág. 1211, 2017.
9. CASSAT, J.E.; SKAAR, E.P. **Iron in Infection and Immunity.** *Cell Host & Microbe*, v.13, n.5, p.509-19, 2013.
10. CORREIA, M. I. T. D et al, Passos R.M. **Terapia Nutricional para Portadores de Úlceras por Pressão.** Sociedade Brasileira de Nutrição Parenteral e Enteral. Associação Brasileira de Nutrologia Sociedade Brasileira de Clínica Médica, 15 de julho de 2011.
11. DE SOUZA W.A.; DA COSTA VILAS BOAS, O.M. **Vitamin A deficiency in Brazil: an overview.** *Rev Panam Salud Publica* 2002; 12:173-9.
12. GOMBART, A. F., Pierre, A., & Maggini, S. **A Review of Micronutrients and the Immune System - Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection.** *Nutrients*, 12(1), 236.
13. GOMBAR, T.; ADRIAN, F. et al. **A Review of Micronutrients and the Immune System Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection.** *Nutrients* vol. 12,1 236. 16 Jan. 2020.
14. GONDIM, F.M.; GOMES, I.P.; FIRMINO, F. **Prevenção e tratamento da mucosite oral.** *Revista enfermagem UERJ* 2010; 18(1): 67-74.
15. GONÇALVES-MENDES, NICOLAS et al. **Impact of Vitamin D Supplementation on Influenza Vaccine Response and Immune Functions in Deficient Elderly Persons: A Randomized Placebo-Controlled Trial.** *Frontiers in immunology* vol. 10 65. 8 Feb. 2019
16. GREDEL, S. **Nutrição e imunidade no homem.** 2. ed. Bélgica: Ilsi Europe Concise Monograph Series, 2012. 32 p.

17. HEMILÄ, H. **Vitamin E administration may decrease the incidence of pneumonia in elderly males.** Clin Interv Aging, 11, 1379 - 1385. <https://doi.org/10.2147/cia.s114515>
18. HOSSEINI B.; Saedisomeolia, A.; Wood, L. G.; Yaseri, M.; & TAVASOLI, S. **Effects of pomegranate extract supplementation on inflammation in overweight and obese individuals: A randomized controlled clinical trial.** Complement. Ther Clin Pract, 22, 44 - 50. <https://doi.org/10.1016/j.ctcp.2015.12.003>
19. KATONA P. **The interaction between nutrition and infection.** J Clin Infect Dis 2008; 15: 46:1582-8.
20. KWON, Y. J. et al. **Associação da proporção da ingestão de carboidratos, gorduras e proteínas com a mortalidade por todas as causas em adultos coreanos.** Nutrients 2020, 12, 3208.
21. LADIN, L. A. S. R. **Influência da Nutrição no Sistema Imunológico: Uma Revisão – Nutrição em Pauta – 2020.**
22. MACDONALD RS. **The role of zinc in growth and cell proliferation.** J Nutr 2000; 130:1500S-8S
23. MAGGINI, S.; PIERRE, A.; CALDER, P. C. **“Immune function and micronutrient requirements change over the life course”.** Nutrients, vol. 10, n. 10, 2018.
24. MARTINS, M. C. C.; OLIVEIRA, A. S. S. **Zinco, vitamina D e sistema imune: papel na infecção pelo novo coronavírus.** Revista da FAESF, v. 4, p. 16-27, 2020.
25. MELIS, G. C.; VAN LEEUWEN, P. A.; VON BLOMBERG-VAN DER FLIER, B. M.; GOEDHART-HIDDINGA, A. C.; UITDEHAAG, B. M.; STRACK VAN SCHIJNDEL, R. J.; WUISMAN, P. I.; VAN BOKHORST-DE VAN DER SCHUEREN, M. A. **A carbohydrate-rich beverage prior to surgery prevents surgery-induced immunodepression: A randomized, controlled, clinical trial.** Journal of Parenteral & Enteral Nutrition, Baltimore, v. 30, n. 1, p. 21-26, 2006.
26. PADOVESE, R.; LIMA, M. R.; MARTINS, A. K. A. **Glutamina: um aminoácido “condicionalmente essencial”.** Laes e Haes Ver, v.21, n.124. 2011
27. PECORA, Francesco et al. **The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections.** Nutrients vol. 12, 10 3198. 20 Oct. 2020.
28. PINTO GM. **Deficiência de ferro: resistência ou suscetibilidade a infecções.** Rev Med Minas Gerais 2008; 18:19-16.
29. SAKER, K. E. **Nutrition and immune function.** Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice. Philadelphia, v. 36, n.6, p. 1199-1224, 2006.
30. SARNI, R. O., SOUZA, F. I., COCCO, R. R., MALLOZI, M. C., & SOLÉ, D. **Micronutrientes e sistema imunológico.** Rev Bras Alerg Immunopatol, v. 33, n. 1, 2010.
31. SILVA, Edgar Tavares da. **Efeito da suplementação com carboidrato sobre parâmetros imunológicos após um exercício realizado a altitude de 4200m simulada.** 2011. 41 f. Trabalho de conclusão de curso

- de graduação (Educação Física) - Instituto de Saúde e Sociedade, Universidade Federal de São Paulo, Santos, 2011
32. SUSKIND, D.L. **Nutritional deficiencies during normal growth.** *Pediatr Clin North Am* 2009; 56:1035-53.
  33. TEYMOORI- Rad, M., SHOKRI, F., SALIMI, V.; MARASHI, S. M. **The interplay between vitamin D and viral infections.** *Rev Med Virol*, 29(2), e2032. <https://doi.org/10.1002/rmv.2032>
  34. THEILLA, Miriam et al. **Ácidos graxos n-3 enterais e micronutrientes aumentam a porcentagem de neutrófilos positivos e moléculas de adesão de linfócitos: um mediador potencial de cicatrização de úlceras de pressão em pacientes criticamente enfermos.** *The British Journal of Nutrition* vol. 107,7 (2012).
  35. VENTER, Carina et al. **Nutrition and the Immune System: A Complicated Tango.** *Nutrients* vol. 12, 3 818. 19 Mar. 2020.
  36. WU, D.; LEWIS, E. D.; PAE, M.; & MEYDANI, S. N. **Nutritional Modulation of Immune Function: Analysis of Evidence, Mechanisms, and Clinical Relevance.** *Frontiers in immunology* 9, 3160. <https://doi.org/https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03160>

