Farhat

Infectologia Pediátrica



Regina Célia de Menezes Succi
Daisy Maria Machado
Maria Isabel de Moraes-Pinto
Fabianne Altruda de Moraes Costa Carlesse

4ª edição

Atheneu

Parte 1

Temas Gerais

Resposta Imunológica nas Relações Patógeno-Hospedeiro

1

Jorge Andrade Pinto

INTRODUÇÃO

O estudo de imunologia originou-se na observação de indivíduos que, uma vez recuperados de determinadas doenças infecciosas, tornavam-se subsequentemente protegidos dessas doenças. Da palavra latina *immunis*, significando isenção, deriva o termo imunidade. O conceito de imunidade foi formulado pela primeira vez no ano de 430 a.C. por Thucydides, historiador ateniense: ao descrever a Guerra do Peloponeso, menciona que apenas os soldados sobreviventes à peste poderiam ajudar os seus companheiros enfermos, uma vez que estariam protegidos de uma re-infecção. Entretanto, passaram-se cerca de dois mil anos para que as primeiras tentativas de manipulação do sistema imune pudessem ser efetivamente incorporadas à prática médica. Descoberta fundamental foi a demonstração, em 1798, pelo médico inglês Edward Jenner, que a inoculação de material obtido de pústulas de vacas que sofriam de varíola bovina protegia indivíduos de contraírem a varíola humana. A prática de vacinação (derivada da palavra latina *vacca*, vaca) foi, 100 anos depois, retomada e expandida por Louis Pasteur, que utilizou microrganismos atenuados na prevenção da raiva humana e do antrax em ovinos.

A defesa contra doenças infecciosas, porém, representa apenas uma das funções da resposta imune que, mais amplamente, tem como função distinguir o que é estranho ao nosso organismo. A partir do estudo dos mecanismos de defesa contra doenças infecciosas, a imunologia teve seu campo de atuação estendido para as doenças alérgicas, autoimunes, neoplásicas, genéticas e transplantes.

Este capítulo visa rever os mecanismos imunológicos básicos e mostrar a participação deste complexo sistema na defesa contra doenças infecciosas e parasitárias.

ASPECTOS BÁSICOS DA RESPOSTA IMUNE

Imunidade, o estado de proteção contra determinado agente infeccioso, tem componentes não específicos e específicos. Imunidade inata, não específica, é composta por mecanismos que existem previamente à exposição ao agente e não é potenciada por exposições subsequentes ao mesmo agente, isto é, não possui memória. Imunidade adaptativa ou específica é capaz de reconhecer e eliminar seletivamente o microrganismo estranho ou macromolécula estranha e de aumentar a intensidade da resposta imune após cada exposição sucessiva.

Imunidade inata

A imunidade inata pode ser entendida como quatro barreiras de defesa: anatômica, fisiológica, fagocítica e inflamatória.

As barreiras anatômicas são a primeira linha de defesa contra a entrada de patógenos. A pele íntegra, além de evitar a penetração da maioria dos patógenos, inibe o crescimento bacteriano por meio da produção de ácidos graxos e láctico. Outros mecanismos que inibem a colonização e penetração da barreira cutaneomucosa por patógenos são o movimento ciliar do epitélio respiratório e gastrintestinal, a remoção mecânica por meio da saliva, lágrimas e secreções mucosas.

As barreiras fisiológicas são compostas por temperatura, pH, tensão de oxigênio e vários fatores solúveis. Entre os fatores solúveis, citam-se lisozima, quimocinas, citocinas e complemento. A lisozima é uma enzima hidrolítica com ação na camada peptídio-glicólica da parede bacteriana. Quimocinas induzem a migração de leucócitos para sítios de inflamação. Citocinas, como o interferon, modulam a função dos leucócitos e a resposta inflamatória. O sistema do complemento é um grupo de proteínas séricas que circulam em estado inativo de proenzimas. Essas proteínas podem ser ativadas por mecanismos imunológicos específicos e inespecíficos que as convertem do estado inativo de proenzimas para o estado ativo de enzimas. Os componentes ativos do complemento participam de reações em cascata que lesam membranas e destroem organismos patogênicos.

Outro mecanismo de imunidade inata é a propriedade de fagocitose, ingestão de macromoléculas extracelulares por células especializadas, como monócitos, neutrófilos e macrófagos teciduais. A maioria dos microrganismos fagocitados é morta ao contato com as enzimas hidrolíticas do lisossomo. Entretanto, alguns patógenos podem sobreviver e multiplicar no interior dos macrófagos. Esses patógenos intracelulares incluem: *Listeria monocytogenes, Salmonella typhimurium, Neisseria gonorrhea, Mycobacterium avium, Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium leprae* e *Candida albicans*. Esses microrganismos são combatidos pelo componente celular do sistema imune, o qual será detalhado neste capítulo.

O processo inflamatório constitui a quarta barreira de defesa não específica. Os sinais clássicos de inflamação – rubor, calor, edema e dor – refletem os três eventos da reação inflamatória: vasodilatação, aumento de permeabilidade vascular e quimiotaxia de macrófagos. A resposta inflamatória é iniciada pela interação de mediadores químicos gerados a partir do próprio patógeno, dos tecidos lesados, de enzimas plasmáticas (sistemas de coagulação, fribinolítico e complemento) e de proteínas solúveis (citocinas) secretadas por macrófagos.

Imunidade adaptativa

A imunidade adaptativa é capaz de reconhecer e eliminar seletivamente o patógeno ou macromolécula estranha ao organismo. Diferentemente da imunidade inata, apresenta cinco propriedades fundamentais presentes em toda resposta a antígenos: especificidade, diversidade, memória, autorregulação e discriminação entre o que é próprio e o não próprio ao organismo (*self* e *non-self*).

A especificidade é a característica mais marcante da interação hospedeiro-patógeno. O sistema imune é capaz de reconhecer diferenças sutis entre antígenos, mas, mesmo assim, mutações simples, como a substituição de um aminoácido, são suficientes para um patógeno escapar da resposta imune.

O repertório linfocitário, número de sítios antigênicos específicos dos linfócitos de um indivíduo, é da ordem de 10^9, conferindo ao sistema a capacidade de reconhecimento de bilhões de estruturas antigênicas diversas.

O sistema imune responde de maneira mais rápida, mais intensa e qualitativamente diferente quando exposto novamente a um antígeno. Esta propriedade é chamada memória imunológica e assegura imunidade de duradoura a diversos patógenos.

A resposta imune normal é autolimitada e cessa com a eliminação do estímulo antigênico. O sistema imune tem mecanismos regulatórios, ativados pelo antígeno e pela própria resposta imune, que modulam a intensidade da resposta e evitam o prolongamento da resposta e o dano tecidual. Esses mecanismos de autorregulação podem falhar e o choque séptico é um exemplo. Iniciado por um processo infeccioso, o mecanismo fisiopatológico básico do choque séptico consiste na produção e liberação descontroladas de citocinas com propriedades vasoativas e inflamatórias.

Finalmente, a capacidade do sistema imune de responder seletivamente a antígenos heterólogos indica que o sistema é capaz de distinguir entre o que é próprio (*self*) e o que é estranho (*non-self*) ao organismo. Esta propriedade fundamental, conhecida como tolerância imunológica, evita resposta inapropriada a antígenos próprios e a ocorrência de doenças autoimunes.

Imunidade adaptativa e imunidade inata não ocorrem independentemente. Os macrófagos, células do sistema fagocitário, são fundamentais na ativação da resposta imune específica e as citocinas, liberadas na resposta imune específica, amplificam sua atividade. Mediadores solúveis liberados na resposta inflamatória induzem a migração de linfócitos que, por sua vez, regulam a intensidade do processo inflamatório. Assim, os componentes não específicos e específicos do sistema imune funcionam conjuntamente em elaborado equilíbrio para eliminar o agente invasor (Figura 1.1).

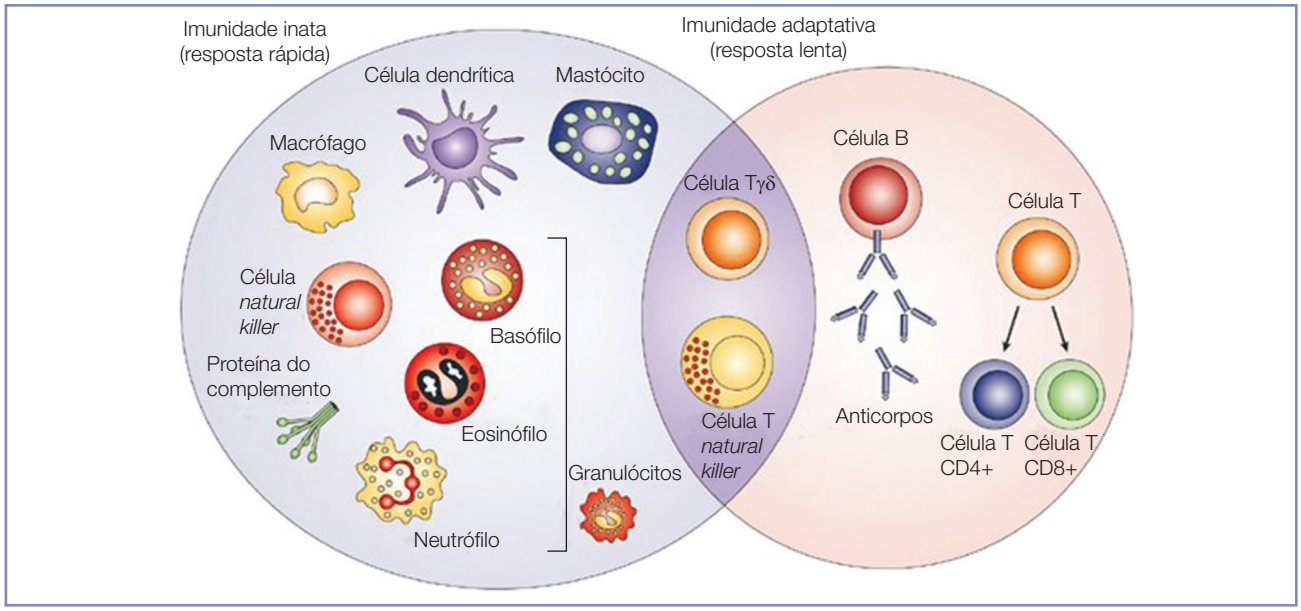

Figura 1.1 – Imunidade inata – Imunidade adaptativa.
Fonte: Adaptada de Nature Reviews Cancer.

Seleção clonal

Um indivíduo imunocompetente possui imenso repertório de clones de linfócitos que reconhecem antígenos. Cada clone deriva de um único precursor e é específico para um único determinante antigênico. Essa especificidade é determinada previamente ao contato com o antígeno. A maioria desses clones nunca será ativada, permanecendo em estado latente com divisões infrequentes (a cada 3,5 anos). O papel do antígeno torna-se crítico ao selecionar um clone preexistente específico. No processo de seleção clonal, o antígeno interage com determinado clone de linfócito que, ativado, prolifera-se e diferencia-se entre células efetoras e células de memória que conservam a mesma especificidade antigênica da célula precursora. O clone ativado divide-se rapidamente (ciclos celulares de 4 a 8 horas), com expansão até 100 vezes para potencializar a resposta imune.

A seleção clonal facilita a compreensão dos três aspectos básicos da resposta imune adaptativa: especificidade, memória e reconhecimento do *self/non-self*. Especificidade é demonstrada quando apenas linfócitos, cujos receptores são específicos para determinado antígeno, são mobilizados para a resposta imune. A observação de uma resposta mais rápida e ampla à segunda exposição a um antígeno indica a expansão clonal de linfócitos antígeno-específicos, que se segue à resposta imune primária (Figura 1.2). Discriminação entre *self/non-self* ocorre pela eliminação ou inativação, durante o processo de maturação, dos clones de linfócitos que contenham receptores antigênicos contra o *self*.

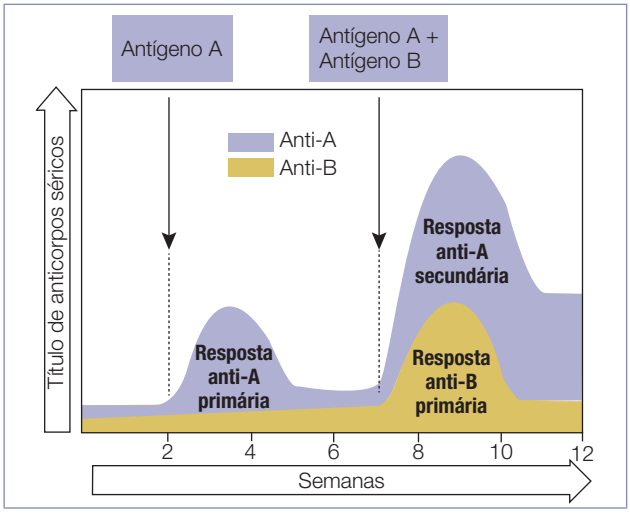

Figura 1.2 – Especificidade, memória e autorregulação da resposta imune.
Fonte: Adaptada de Abbas A et al., 2021[1].

Células do sistema imune

Dois grandes grupos de células estão envolvidos na resposta imune: linfócitos e células apresentadoras

de antígeno. Linfócitos são produzidos na medula óssea, amadurecem na própria medula (linfócitos B) ou no timo (linfócitos T), circulam nos vasos sanguíneos e linfáticos e residem nos diversos órgãos linfoides do organismo. As características de especificidade, memória, diversidade e reconhecimento do *self/non-self* são mediadas pelos linfócitos, que possuem em sua membrana receptores antigênicos específicos. Há três principais populações de linfócitos: linfócitos B (LB), linfócitos T (LT) e linfócitos *natural killer* (NK).

Linfócitos B são definidos fenotipicamente por expressar em sua superfície moléculas de imunoglobulina que podem reconhecer antígenos solúveis, não processados por células apresentadoras. Na interação com antígenos, os linfócitos B proliferam e diferenciam-se em células de memória e em células plasmáticas que secretam ativamente grandes quantidades de imunoglobulinas. As células de memória podem sobreviver por mais de vinte anos em estado quiescente, porém preservam a afinidade antigênica da célula-mãe. As células plasmáticas sobrevivem poucos dias, não expressam receptores de membrana e são responsáveis pela reposta imune humoral.

Linfócitos T expressam receptores transmembrana denominados receptores de células T (TCR: *T cell receptors*) e, diferentemente dos linfócitos B, reconhecem antígenos apenas quando estes estão ligados a proteínas de membrana celular, conhecidas como complexo maior de histocompatibilidade (MHC: *major histocompatibility complex*) presentes nas células apresentadoras de antígeno. Os LT são divididos em duas populações funcionais: linfócitos T auxiliares e linfócitos T citotóxicos, distinguíveis entre si por apresentarem a glicoproteína de membrana CD4+ ou CD8+, respectivamente. Os LT CD4+ são chamados auxiliares por secretarem citocinas que amplificam e controlam virtualmente todos os aspectos da resposta imune. Ao estímulo antigênico, os LT auxiliares respondem com produção de citocinas que promovem a proliferação e diferenciação de LTs, LBs e macrófagos. As citocinas são mediadoras do processo inflamatório, uma vez que representam ligação entre as respostas imune adaptativa e inata. Variações no tipo de citocinas secretadas pelos LT auxiliares determinam padrões de resposta imune qualitativamente diferentes (vide seção de citocinas). Os LT CD8+ secretam poucas citocinas, mas possuem capacidade citotóxica, pois atuam como células efetoras na eliminação de microrganismos intracelulares.

Enquanto LB e LT são responsáveis pela resposta imune específica, os linfócitos NK são componentes da resposta imune inata, realizando citotoxicidade direta contra células infectadas por vírus e células tumorais. Os linfócitos NK cooperam na resposta imune adaptativa por meio da citotoxicidade dependente de anticorpos e produção de citocinas.

A ativação da resposta imune humoral ou celular é regulada pela produção de citocinas pelos LT auxiliares. Os LT auxiliares, por sua vez, são ativados quando reconhecem antígenos apresentados por células especializadas, denominadas células apresentadoras de antígenos (APC: *antigen presenting cells*). Leucócitos responsáveis pelo processamento e apresentação antigênica são monócitos, macrófagos, células de Langerhans na pele, células de Kupffer no fígado e células dendrítico-foliculares nos órgãos linfoides. O processamento antigênico pelas APCs envolve degradação do antígeno proteico e expressão dos fragmentos de peptídios em suas superfícies, ligados a proteínas do MHC. O LT CD4+ reconhece sequências de peptídios associados ao MHC de classe II. O LT CD8+ reconhece peptídios associados ao MHC de classe I. O LT CD4+ potencializa a produção de imunoglobulinas pelos LB e a atividade microbicida dos macrófagos, principais mecanismos de defesa contra microrganismos extracelulares. O LT CD8+ exerce sua atividade citotóxica direta contra células infectadas por microrganismos intracelulares.

Papel do MHC na resposta imune

O MHC traz o código dos antígenos leucocitários humanos (HLA*: human leucocyte antigens*), que é a base molecular para discriminação entre *self/non-self* pelo LT. Por compor o contexto no qual os LTs reconhecem antígenos, o MHC influencia a resposta imune contra agentes infecciosos. Há duas classes de moléculas de HLA: HLA-A, -B e -C compõem antígenos de classe I; HLA-DR, -DP e -DQ são os antígenos de classe II. Antígenos de classe I são encontrados em praticamente todas as células humanas nucleadas; antígenos de classe II são encontrados apenas em células imunocompetentes: monócitos, macrófagos, LTs e LBs.

Moléculas de MHC classe I ligam-se a peptídios resultantes da degradação intracelular de proteínas

virais ou de bactérias intracelulares e os expressam na superfície celular para o reconhecimento dos LT CD8+. Peptídios ligados às moléculas de MHC classe II derivam de proteínas que sofreram fagocitose ou endocitose pelas APCs. Essas proteínas exógenas geralmente são produtos de bactérias, parasitas e partículas virais liberadas por outras células e são reconhecidas por LT CD4+.

Resposta imune adequada tem papel primordial no controle de doenças infecciosas. Alguns indivíduos respondem eficientemente a antígenos vacinais; já outros são incapazes de desenvolver imunidade a esses antígenos. O nível da resposta é influenciado por vários fatores: intensidade da infecção, número e função dos LTs e componentes genéticos que, ao interagir com o sistema imune, determinam o desfecho do contato entre o agente e hospedeiro.

Como o MHC tem papel central na regulação da resposta imune, também regula os mecanismos de resistência e suscetibilidade a agentes infecciosos.

Mecanismos efetores da resposta imune

Citocinas

A fase efetora da resposta imune inata ou adaptativa é mediada em grande parte por citocinas. As citocinas compõem grupo diverso de proteínas produzidas por monócitos/macrófagos (monocinas) e linfócitos T (linfocinas). As citocinas produzidas por monócitos/macrófagos provocam migração de neutrófilos e reação inflamatória que limitam e, eventualmente, erradicam infecções por microrganismos. As citocinas produzidas por LTs regulam o crescimento e a diferenciação de diversas populações de linfócitos, além de ativar e regular células inflamatórias como macrófagos, neutrófilos e eosinófilos. Os LTs e monócitos/macrófagos produzem também os fatores estimulantes de colônias (CSF: *colony-stimulating factors*) que promovem o crescimento e a diferenciação de leucócitos imaturos na medula óssea.

Os LTs CD4+ podem ser classificados de acordo com o perfil de citocinas que produzem. Na imensa diversidade de tipos de citocinas, emergem dois padrões distintos que definem diferentes respostas inflamatórias. Os LTs que produzem predominantemente IL-2, gama-interferon (gama-IFN) e fator de necrose tumoral beta (TNF-beta) são chamados linfócitos tipo TH1. LTs que produzem IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13 são chamados linfócitos TH2. Neste sistema, gama-IFN age de modo a estimular a diferenciação do LT para perfil TH1, e IL-4 estimula a diferenciação para perfil TH2. As citocinas tipo TH1 conduzem à resposta imune celular; já as do tipo TH2 mediam resposta imune humoral e estão também presentes nas manifestações alérgicas (Figura 1.3).

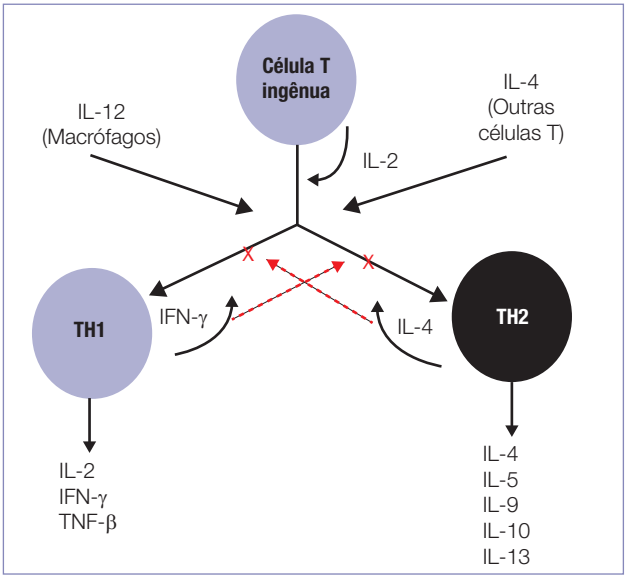

Figura 1.3 – Diferenciação entre linfócitos TH1 e TH2.
Fonte: Adaptada de Huston DP, 1997[3].

Imunoglobulinas

Imunoglobulinas (Igs) são glicoproteínas cuja estrutura básica é formada por duas cadeias pesadas idênticas, ligadas entre si por pontes dissulfídicas, as quais são ligadas, também por pontes dissulfídicas, duas cadeias leves (Figura 1.4). Os isotipos IgG e IgE circulam como monômeros, a IgA tem estrutura dimérica e a IgM pentamérica. Isotipos M e D são encontrados em LBs maduros não ativados e ontogenicamente precedem os outros isotipos. IgA e IgG têm subclasses denominadas IgA1, IgA2, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, respectivamente. A especificidade antigênica da imunoglobulina está na conformação tridimensional das áreas hipervariáveis da região amino-terminal das cadeias leves e pesadas que formam a superfície de contato com o antígeno. Na região carboxi-terminal CH2 ocorrem a fixação do complemento e ligação com os receptores Fc da superfície celular.

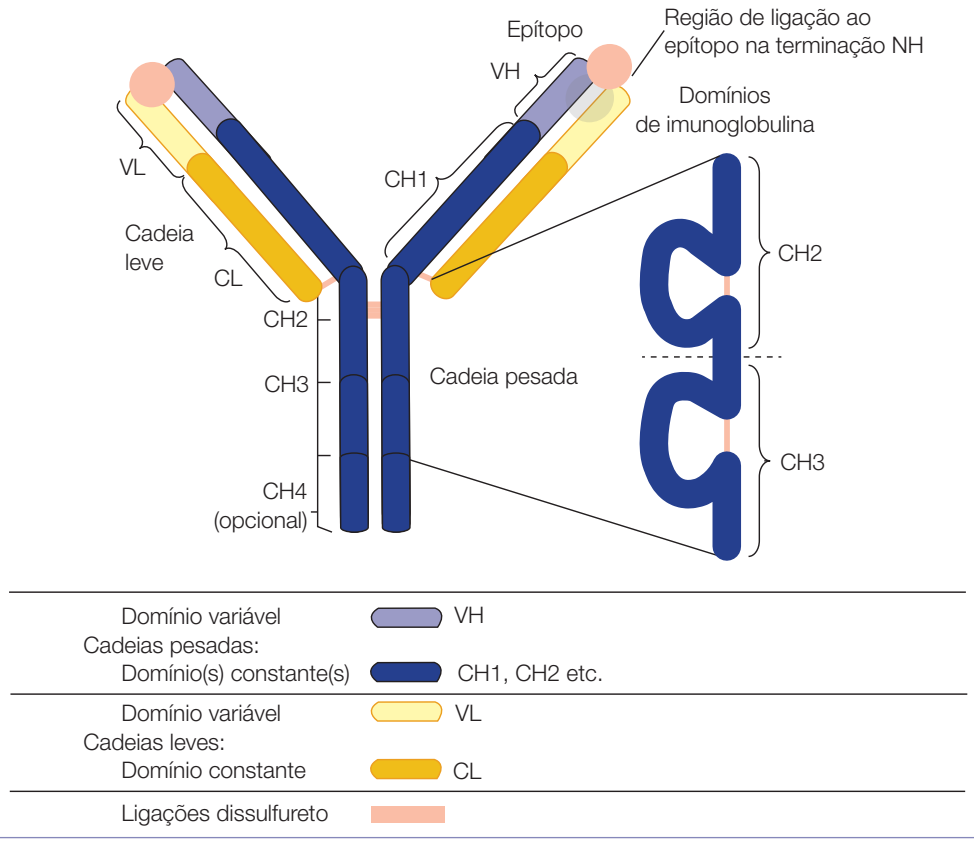

Figura 1.4 – Estrutura da imunoglobulina.
Fonte: Adaptada de Doan T et al., 2021[2].

As Igs exercem funções diversas que dependem da sua estrutura, localização e isotipo. Ligadas à superfície do LB, funcionam como receptores de membrana que, ao interagirem com o antígeno, transmitem sinais que iniciam a proliferação clonal e secreção de anticorpos pelo LB. Igs solúveis de qualquer isotipo são capazes de neutralizar a ação de toxinas microbianas. Igs de classes IgM e IgG ativam, através da via clássica, o sistema de complemento que medeia a maior parte da atividade citolítica e inflamatória da resposta humoral. Moléculas de IgG revestem partículas antigênicas num processo conhecido como opsonização e a interação da fração Fc da IgG com receptores de macrófagos aumenta a eficiência da fagocitose do organismo opsonizado. Os linfócitos NK, eosinófilos e neutrófilos podem provocar a lise de células infectadas. Para que isto ocorra, é necessário que as células-alvo estejam revestidas por IgG; este processo é denominado citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo (ADCC: *antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*). Na defesa contra helmintos, organismos particularmente resistentes à atividade lítica de neutrófilos e macrófagos, há um tipo especial de ADCC mediada por IgE e efetuada por eosinófilos. A imunidade mucosa dos tratos respiratório, digestivo e geniturinário é assegurada pela IgA que, conjugada à peça secretória, neutraliza patógenos e participa da ADCC. A IgE, ligada aos receptores de superfície de mastócitos e basófilos, participa das reações de hipersensibilidade imediata que causam aumento da permeabilidade vascular, contração da musculatura lisa bronquial e visceral, bem como resposta inflamatória local.

Complemento

O sistema de complemento consiste em um grupo de cerca de 30 proteínas plasmáticas e de membrana que atuam em sequência para eliminação de microrganismos invasores. Esse sistema é particularmente importante como mecanismo efetor da imunidade humoral e da resposta inflamatória. A ativação do complemento pela via clássica se dá por meio da interação com complexos antígeno-anticorpo circulantes que utilizam C1, C4 e C2 para ativar C3, que catalisa a

ativação de C5 a C9 e a formação de complexo de ataque de membrana celular que causa a lise osmótica da célula. A via alternativa de ativação do complemento prescinde da interação com imunocomplexos e é ativada ao contato com polissacarídios da membrana de microrganismos, o que constitui importante mecanismo na resposta imune inata.

Os mecanismos antimicrobianos do complemento são neutralização e opsonização, lise de células infectadas e amplificação das respostas inflamatória e imune específica. Deficiências do componente C3 ou dos componentes terminais (C5 a C9) são associados com frequência aumentada de infecções invasivas por bactérias encapsuladas do gênero *Neisseria*. Deficiências dos componentes iniciais (C1, C4 e C2) manifestam como infecções repetidas por bactérias Gram-positivas.

Resposta imune mediada por linfócitos T

O LT participa como célula efetora da resposta imune por diversos mecanismos. Nas reações de hipersensibilidade tardia, importante mecanismo de defesa contra bactérias intracelulares como micobactérias e *Listeria monocytogenes*, o LT secreta citocinas (linfotoxinas e fator de necrose tumoral) que possibilitam o recrutamento de leucócitos inflamatórios pelas células endoteliais, por meio da vasodilatação e do aumento do fluxo sanguíneo no local de entrada do antígeno. A expressão local de moléculas de adesão para leucócitos (lecitinas e integrinas: VCAM-1 e ECAM-1) e produção de quimocinas na superfície endotelial permitem o extravasamento de leucócitos e macromoléculas para o local de introdução do antígeno, fundamental para a resposta inflamatória ao agente infeccioso.

O LT citotóxico (LTC), que expressa molécula CD8+, tem importante função na defesa contra microrganismos intracelulares, efetuando lise de células que expressam antígenos ligados ao MHC de classe I. Em contraste com o mecanismo de hipersensibilidade tardia, os LTCs são capazes de destruir células infectadas de linhagem não fagocitária.

Linfócitos NK constituem a resposta inicial contra vírus intracelulares, pois atuam antes da resposta específica proporcionada pelos LTCs. Constituem células efetoras na resposta ADCC. São ativados por citocinas da imunidade inata (alfa-IFN, gama-IFN, IL-12) assim como por IL-2 produzida por LT CD4+.

Nas helmintíases, o LT CD4+ secreta citocinas do tipo TH2 (IL-4, IL-5) que ativam mastócitos e recrutam basófilos e eosinófilos para o local da infecção. A produção de IgE e a resposta ADCC mediada por eosinófilos são o mecanismo de defesa típico contra os helmintos.

RESPOSTA A AGENTES INFECCIOSOS

Os sistemas de imunidade inata e adaptativa do hospedeiro asseguram proteção contra amplo espectro de patógenos que variam em tamanho, via de entrada no corpo, tropismo, reprodução e patologias. Muitos patógenos apresentam características estruturais ou evolutivas que permitem evadir ou subverter a resposta imune direcionada contra eles. O sistema imune apresenta redundância intrínseca, o que ativa diversos tipos de resposta contra um mesmo patógeno. Essa característica assegura a eliminação ou controle da infecção por múltiplas vias de ativação da resposta imunológica.

Na interação com o hospedeiro, patógenos infecciosos se beneficiam de nichos específicos do hospedeiro, intracelulares ou extracelulares. O sistema imune deve ser versátil o suficiente para detectar, conter e atacar os patógenos nesses diversos ambientes. A via de resposta imunológica mais efetiva é determinada pela característica do agente infeccioso.

Tabela 1.1 – Componentes da resposta inata envolvidos na interação com patógenos infecciosos.

Patógenos	Representantes	Fagocitose[a]	Neutrófilos	Complemento[a, b]	Células NK[c]
Vírus (intracelular, citoplasmático)	*Influenza*	■			■
	Caxumba/paramixovírus	■			■
	Sarampo	■			■
	Rinovírus	■			■
Bactéria (intracelular)	*Listeria monocytogenes*		■		■
	Legionella spp.		■		■
	Mycobacteria		■		■
	Rickettsia		■		

(*Continua*)

Tabela 1.1 – Componentes da resposta inata envolvidos na interação com patógenos infecciosos. (*Continuação*)

Patógenos	Representantes	Fagocitose[a]	Neutrófilos	Complemento[a, b]	Células NK[c]
Bactéria (extracelular)	*Staphylococcus* spp.	■		■	
	Streptococcus spp.	▪		▪	
	Neisseria spp.	▪		▪	
	Salmonella typhi	■		■	
Protozoário (intracelular)	*Plasmodium malariae*				
	Leishmania donovani				
Protozoário (extracelular)	*Entamoeba histolytica*	■		■	
	Giardia lamblia	■		■	
Fungo (extracelular)	*Candida* spp.			■	
	Histoplasma			■	
	Cryptococcus			■	

[a] Resposta normal ■; efetividade reduzida devido a cápsula bacteriana ▪. [b] Iniciando lise e/ou opsonização. [c] Células NK podem ser ativadas para secretar gama-IFN, amplificando a atividade celular fagocitária.
Fonte: Adaptada de Abbas A et al., 2021[1].

Tabela 1.2 – Componentes da resposta adaptativa envolvidos na interação com patógenos infecciosos.

Patógenos	IgM, IgG, IgA				IgE	CTL	DTH
	Ativação complemento	Opsonização	ADCC	Anticorpos neutralizantes			
Vírus				■		■	
Bactérias (intracelular)				■		■	■
Bactérias (extracelular)	■	■		■			
Protozoários (intracelular)				■			■
Protozoários (extracelular)	■	■	■	■			
Fungos							■
Platelmintos					■		■
Nematelmintos			■		■		■

ADCC: citotoxicidade mediada por célula dependente de anticorpo (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity)*; CTL: linfócito T CD8+ citotóxico (CD8+ *cytotoxic T cells*); DTH: hipersensibilidade tardia mediada por linfócito T CD4+ (*cell-mediated delayed type hypersensitivity*).
Fonte: Adaptada de Abbas A et al., 2021[1].

Mecanismos de evasão microbiana à resposta imune

Na interação patógeno-hospedeiro, os agentes infecciosos desenvolvem mecanismos para evadir, comprometer o funcionamento ou destruir a resposta imune do hospedeiro.

▪ Evasão

Em uma pessoa infectada por vírus respiratório, são produzidos cerca de 10^{12} vírions, partículas virais infectantes. Para vírus com altas taxas de mutação, essa multiplicação maciça permite rápida evolução sob a pressão imunológica do hospedeiro. Se essas

mutações resultam em uma substituição de aminoácidos que diminuem a antigenicidade de determinado antígeno proteico, ocorre a variação antigênica (*antigenic drift*). O vírus mutante que escapa à resposta imune mediada por anticorpos neutralizantes ou lise celular torna-se dominante na população e substitui o vírus ancestral. Portanto, o fenômeno de variação antigênica refere-se à acumulação evolucionária de substituições de aminoácidos selecionadas pela resposta imune adaptativa do hospedeiro, decorrente da circulação do vírus em uma população. O mecanismo de variação antigênica é crítico para vírus de circulação global, como *influenza*, SARS-CoV-2 e HIV-1, impondo desafios à imunização e aos tratamentos.

Outro mecanismo de evasão utilizado pelo vírus *influenza* é a mudança genética (*genetic shift*) que ocorre quando vírus de diferentes espécies (p. ex., suína e aviária) infectam a mesma célula. A interação entre os dois, gera um vírus geneticamente híbrido, com características antigênicas distintas dos vírus ancestrais. As cepas de vírus *influenza* derivadas desse mecanismo frequentemente têm virulência elevada e causam surtos epidêmicos de alta morbimortalidade.

Mudanças antigênica ou genética não são os únicos mecanismos utilizados pelos microrganismos para evadir da resposta imune do hospedeiro. Bactérias como a *Neisseria gonorrhoeae* e protozoários como o *Trypanosoma* podem alternar suas moléculas da superfície celular responsáveis pelo reconhecimento antigênico. O revestimento lipopolissacarídio de certas bactérias encapsuladas, como *Streptococcus* e *Haemophilus*, pode resistir à ligação de componentes do complemento que iniciam a opsonização ou a formação com complexo de ataque da membrana. O *Plasmodium* causador da malária torna-se protegido da resposta imune humoral e celular ao infectar o eritrócito, célula enucleada que não expressa MHC de classe I ou II. O *Schistosoma* é capaz de incorporar em sua superfície moléculas do hospedeiro que impedem sua identificação pelo sistema imune.

Rotura do funcionamento

Agentes infecciosos secretam substâncias que interferem com a resposta imune dirigida contra eles. Microbactérias modificam o pH do fagolisossoma e *Legionella* inibe a fusão dos endossomas com os lisossomas. Vírus como o HIV, CMV e adenovírus desenvolvem mecanismos de evasão da citotoxicidade mediada por LT CD8+ por inibição da apresentação de MHC classe I. Certas bactérias, *Neisseria*, *Haemophilus* e *Streptococcus*, bem como o *Schistosoma*, secretam enzimas que promovem degradação tecidual de imunoglobulinas e complemento. O vírus Epstein-Barr secreta mediadores que inibem a atividade de leucócitos.

Destruição

O HIV inicialmente infecta células dendríticas e macrófagos, expandindo para LTs, particularmente LTs CD4+. A destruição gradual desses leucócitos, com depleção grave da população de LTs CD4+, resulta em deficiência de funções primordiais da resposta imune, de modo a tornar o indivíduo infectado suscetível a diversas infecções por patógenos oportunistas, o que prejudica a vigilância tumoral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas A, Lichtman A. Cellular and molecular immunology. 10th ed. February 19, 2021.
2. Doan T, Lievano F, Viselli SM, Swanson-Mungerson M. Immunology: Lippincott's illustrated review. 3rd ed. April 12, 2021.
3. Huston DP. Biology of the immune system. JAMA, December 1997, 278(22):1804-1814.