

# Biologia Da Resposta Imunológica E A Covid 19

Prof. Dr. Sérgio N. M. Lima.\*

Profa. Dra. Izabel Yoko Ito.\*\*

## INTRODUÇÃO

**Resposta imunológica** é a reação do sistema imunológico a um antígeno. O processo de defesa do corpo através do Sistema Imunológico é chamado de '**resposta imune**'.

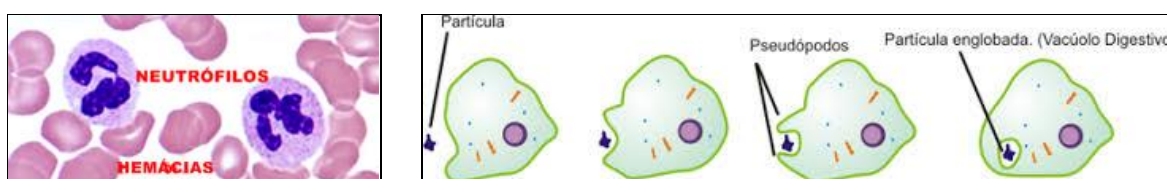
As respostas imunes estão associadas a reações inflamatórias e sempre foram uma grande preocupação para a saúde da população. Hoje, em virtude da Pandemia do Coronavírus, a doença Covid19 ganhou, pela sua importância, um destaque em todo o mundo científico.

Os estudos da maioria das doenças, desde tempos antigos, são relacionados ao processo inflamatório que o médico romano Celso, nos anos 50 d.C., estudou profundamente, cujos sinais descreveu com precisão válida até hoje: edema, calor, rubor, dor e perda da função.

O presente estudo sobre a Biologia da Resposta Imunológica tem por objetivo descrever os complexos mecanismos envolvidos no processo inflamatório. O Sistema de Defesa do organismo é complexo e perfeito em seus mecanismos. Nossas pesquisas e estudos, na Faculdade de Odontologia e Farmácia da USP, foram mais relacionados à boca, contudo seus resultados se aplicam à Biologia da Resposta Imunológica em todo o corpo humano.

Entendendo a complexidade do processo inflamatório: as reações inflamatórias são mecanismos altamente diferenciados e as respostas do processo de defesa do organismo podem ser natas e consideradas inespecíficas ou específicas.

A resposta **inespecífica** é mediada principalmente pelos neutrófilos, que têm a capacidade de fagocitar e destruir os patógenos (Ag). Os NEUTRÓFILOS são **células** sanguíneas leucocitárias que fazem parte essencial do sistema inato. Pertencem à classe dos granulócitos, junto aos eosinófilos e basófilos, apresentam núcleos lobulares e contêm grânulos citoplasmáticos. Estão envolvidos na defesa contra bactérias, fungos, vírus e partículas.



Na primeira foto vê-se uma lâmina de células sanguíneas, onde se pode observar dois neutrófilos e alguns glóbulos vermelhos. Na segunda foto, o esquema de uma célula fagocitando uma bactéria.

t

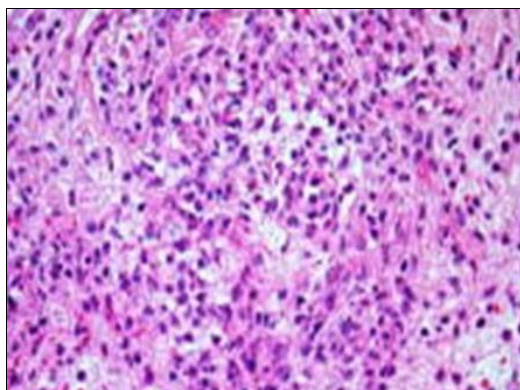
A resposta **específica** está diretamente relacionada com o Sistema Imunológico, guardião primordial de nossa saúde. O conhecimento de seu funcionamento é de suma importância para que a ciência desenvolva mecanismos, vacinas, antibióticos para a proteção de todos. No presente momento assumiu enorme importância seu conhecimento, devido à pandemia da Covid-19. Nós, mamíferos, temos vários sistemas: nervoso, circulatório, digestivo, respiratório entre outros. Como o próprio nome 'sistema' diz, é um grupo de órgãos em nosso corpo. Estes órgãos, juntos, executam determinadas tarefas. No caso, o Sistema Imunológico faz a **defesa de nosso organismo**.

Neste trabalho abordaremos o Sistema Imunológico, estudando as respostas biológicas envolvidas em seus numerosos mecanismos. Como veremos, esse sistema é composto por complexas redes de células

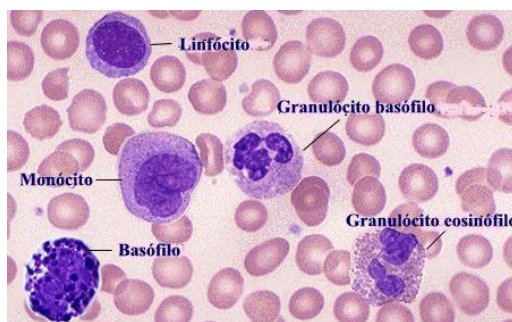
especializadas, de tecidos e de órgãos, tudo unido em um mesmo mecanismo para nos defender dos patógenos.

### CONSIDERAÇÕES

Os leucócitos são as principais células de defesa do organismo, formadas nos tecidos hematopoiéticos e histodiferenciam-se formando todos os tipos de células que estão no sangue. Os eritrócitos ou glóbulos vermelhos são os predominantes. A série branca se compõe de mastócitos, neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos, linfócitos T e linfócitos B.



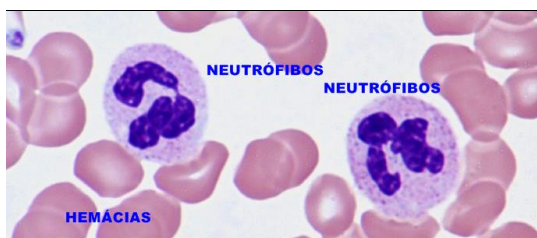
Nesta lâmina, vê-se um infiltrado inflamatório ativo. Corada com H/E, pode-se, ao microscópio, observar células de defesa presentes participando dos mecanismos de defesa do hospedeiro.



Esta lâmina mostra células brancas de defesa do organismo.

### DOS NEUTRÓFILOS

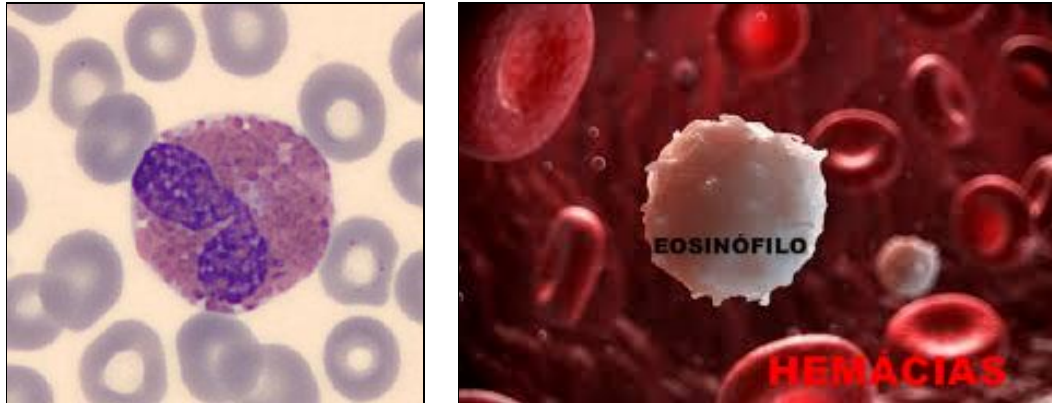
Os Polimorfos Nucleares Neutrófilos (PNN), são células histodiferenciadas do tecido hematopoiético, que circulam pela corrente sanguínea. Quando um microrganismo, ou corpo estranho, penetra no tecido conjuntivo, estas células saem dos vasos sanguíneos e, por diapedese, passam pelo Sistema Retículo Endotelial e fagocitam os microrganismos, iniciando o mecanismo de defesa do hospedeiro.



Importante salientar que os neutrófilos pertencem ao Sistema Imune Inato, ou imunidade **inata**, conjunto de formas de imunidade que nasce com o indivíduo, sem necessidade de introdução de substâncias ou estruturas exteriores ao organismo.

## DOS EOSINÓFILOS

São células sanguíneas responsáveis pela defesa ou imunidade do organismo, juntamente com outros tipos de células que constituem a parte sólida, ou seja, celular, do sangue.

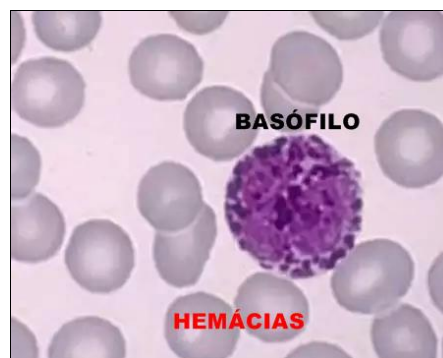


A primeira imagem é uma célula eosinofílica de uma lâmina corada com H/E. A segunda imagem, retirada do Google e feita por microscópio eletrônico de varredura M/E, é um eosinófilo.

Os **eosinófilos** são um tipo de glóbulo branco do sangue que desempenha papel importante na resposta do organismo a reações alérgicas, asma e infecção por parasitas. Participam da imunidade protetora contra certos parasitas, mas também contribuem para a inflamação que ocorre em distúrbios alérgicos.

## DO BASÓFILO

Possui forma esférica e núcleo irregular em forma de trevo. Tem tamanho de aproximadamente 10-15  $\mu\text{m}$ . Seu núcleo geralmente é segmentado ou bilobulado, raramente com três ou mais lóbulos. Seu citoplasma é levemente basofílico (cor azul) e quase sempre ofuscado pelos vários grânulos grosseiros corados de roxo, dispostos irregularmente cobrindo também o núcleo.

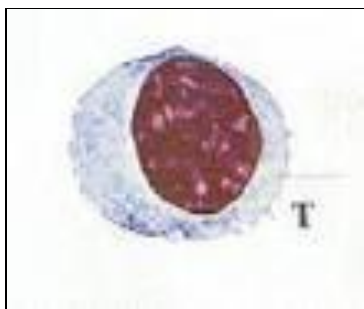


Os **basófilos** possuem em sua estrutura inúmeros grânulos, que, em situações de inflamação ou alergia, por exemplo, liberam heparina e histamina para combater o antígeno, que se fixa com corantes básicos. São granulócitos derivados de progenitores na medula óssea, onde amadurecem, constituindo menos de 1% dos leucócitos do sangue periférico.

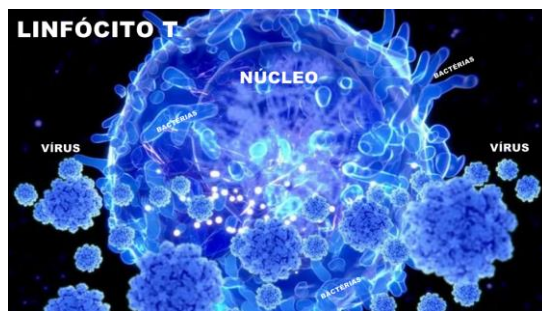
Embora não estejam normalmente presentes nos tecidos, podem ser recrutados para sítios inflamatórios, em conjunto com eosinófilos. Os grânulos presentes nos basófilos apresentam mediadores similares aos dos mastócitos. Os basófilos também expressam Fc, ligam IgE (anticorpo) e são ativados por complexos IgE+antígeno, podendo contribuir para reações de hipersensibilidade imediata (tipo I).

## CÉLULAS BRANCAS DE DEFESA MONOMORFO NUCLEARES

Os **linfócitos T** ou **células T** pertencem a um grupo de glóbulos brancos do sangue, principais efectores da chamada imunidade celular. São originados a partir de células hematopoiéticas pluripotentes na medula óssea (assim como os demais leucócitos) e sofrem posterior maturação no timo, onde adquirem os receptores de membrana específicos CD4 ou CD8.



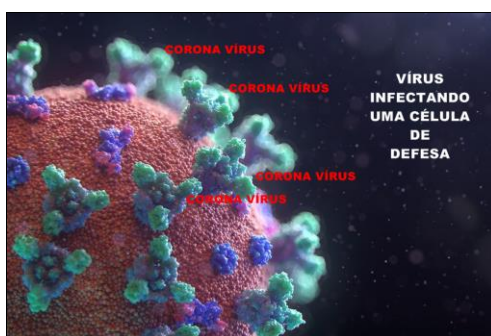
Esta é uma fotografia de uma lâmina corada com H/E em um microscópio ótico. Normalmente, o núcleo do linfócito T, ocupa grande parte de seu citoplasma.



Esta é uma imagem extraordinária do Google com técnicas especiais e M/E que mostra antígenos, bactérias, vírus e partículas em contato com a célula de defesa.

O linfócito T auxiliar, CD4<sup>+</sup> tem a função de coordenar a função de defesa imunológica contra vírus, bactérias e fungos, principalmente através da produção e liberação de citocinas e interleucinas. São capazes de estimular a resposta imune humoral através de ligação direta com linfócitos B, ativados através da expressão de MHC de classe II carregado com antígeno, que interagem com o TCR.

Já o linfócito T citotóxico CD8<sup>+</sup> tem como função principal a eliminação de células infectadas por parasitas intracelulares, nominalmente os vírus. Dentro dessas células, a produção de proteínas não pertencentes ao indivíduo são em parte processadas pelo proteassoma, produzindo peptídeos exógenos, que, após envio ao Retículo Endoplasmático Rugoso, com auxílio da proteína TAP, são expostos na parte de fora da célula. Ao reconhecer um antígeno como não próprio, o linfócito citotóxico libera grânulos contendo perforinas e granzimas que causam dano direto às células adjacentes.

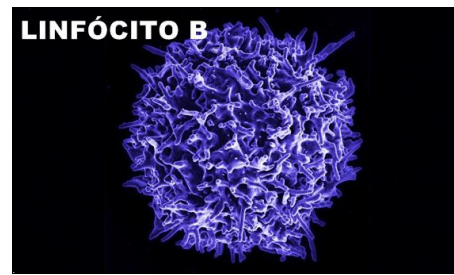


Segundo os cientistas, esta imagem é de paciente já teve contacto com o vírus e está imunizado. Desta maneira os vírus não conseguirão penetrar na célula e se multiplicar para contaminar o paciente. O objetivo da vacina é imunizar todos, de maneira que os antígenos (Ag) vírus, ao penetrarem no organismo, encontrem anticorpos (Ig) que os impedirão de se multiplicar nas células do organismo humano.

### LINFÓCITO B

A diferenciação entre os linfócitos T e B é feita por reações imunogênicas. O **linfócito B** ou **célula B** é do tipo que constitui o Sistema Imune, papel importante na imunidade humoral, essencial componente do Sistema Imune Adaptativo. Sua principal função é a produção de anticorpos (Ig) contra antígenos (Ag).

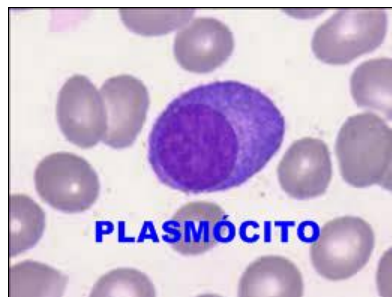




A primeira fotografia é uma lâmina corada com H/E em microscópio ótico. A segunda, com técnicas especiais em microscópio eletrônico, mostra pontos de fixação da parede celular.

Após sua ativação, pode sofrer diferenciação em plasmócitos ou células B de memória. O "B" em sua nomenclatura remete à bursa, um divertículo da cavidade cloacal das aves. Embora inexistente em mamíferos, nesses os tecidos linfóides associados à bursa podem ser encontrados nas paredes do intestino, apêndice, amígdalas, baço e outros órgãos. Os chamados linfócitos T desenvolvem-se usualmente no timo.

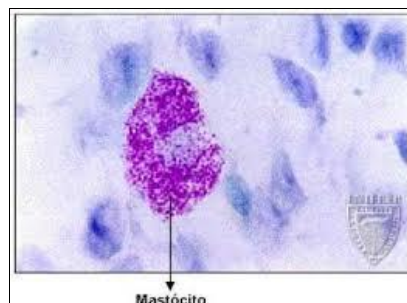
Os Linfócitos B, em presença dos antígenos (Ag), irão se transformar em plasmócitos e produzir as imunoglobulinas (Ig), anticorpos específicos nas reações imunológicas nos hospedeiros. Ou seja, Ig X Ag.



Estas células têm a capacidade de produzir anticorpos contra substâncias e organismos estranhos que casualmente invadem o tecido conjuntivo. Ricas em ergastoplasma, são células anti-inflamatórias que se originam na diferenciação dos linfócitos B e chegam até os tecidos conjuntivos através do sangue.

### MASTÓCITO

É uma célula do tecido conjuntivo originada de células do tecido hematopoiético. Contém em seu interior grande quantidade de grânulos de Histamina (substância envolvida nos processos de reações alérgicas) e Heparina (uma substância anticoagulante). A sua função mais conhecida está em reações alérgicas, mais imediata, e a reação a qualquer agressão ao tecido conjuntivo. Os mastócitos armazenam potentes mediadores químicos da inflamação, como heparina (anticoagulante), histamina (vasodilatador) e serotonina.



As células eosinófilas, em função da quimiotaxia dos mastócitos, estão presentes no Sistema Imune, responsável pela ação contra parasitas multicelulares e certas infecções nos vertebrados. Desenvolvem-se na medula óssea (hematopoiese) antes de migrar para o sangue periférico. Tais células possuem "afinidade por ácido", normalmente transparentes, aparecem na cor vermelho-tijolo na coloração com o corante eosina, que é vermelho e ácido, concentrada em pequenos grânulos no citoplasma celular, que contém vários mediadores químicos, como histamina e proteínas como a peroxidase de eosinófilos, ribonuclease

(RNase), desoxirribonucleases, lipase, plasminogênio, e a proteína básica maior. Estes mediadores são liberados por um processo chamado degranulação após a ativação do eosinófilo, e são tóxicos para os tecidos do parasita e hospedeiro.

## FUNÇÕES

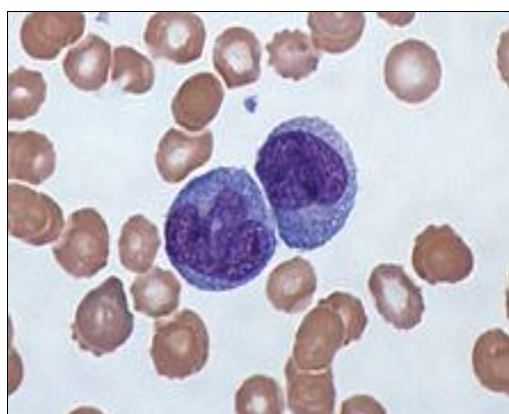
As células envolvidas nas reações de hipersensibilidade imediata, acredita-se que também participam de processos alérgicos e produzem histamina e heparina. Não são considerados os precursores dos mastócitos, pois eles têm origens diferentes.

Os basófilos são ativados pela presença de estímulos como as anafilotoxinas (complementos C3a, C4a e C5a) e os complexos IgE-antígeno. A sua resposta traduz-se em dois processos complementares: 1) desgranulação e liberação de histamina e 2) síntese e liberação dos produtos da cascata do ácido araquidônico: leucotrienos, tromboxanos e prostaglandinas.

A sua participação no choque anafilático (sistêmico) é maior que a dos mastócitos, pois os basófilos são células que realmente estão presentes no sangue e liberam os mediadores para a circulação

## MACRÓFAGOS

Estas células pertencem ao tecido conjuntivo, são grandes, possuem características morfológicas variáveis, dependendo de seu estado funcional. Seu tamanho varia de 10 a 30 µm. Estas células são derivadas dos monócitos. Elas têm a capacidade de fagocitose.



A primeira imagem são 2 macrófagos, em um esfregaço corado com H/E, examinado com 1.000X. A segunda, retirada do Google, é um macrófago, em terceira dimensão, com seus prolongamentos filopódios, agindo como tentáculos, para incorporar as bactérias em seu citoplasma e destruí-las.

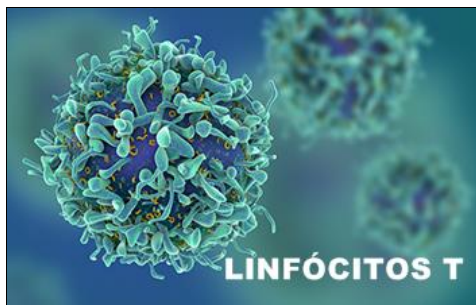
Seus prolongamentos estão capitulando microrganismo no tecido conjuntivo. Ao observar no M/E, apresenta-se superfície irregular, com protrusões e prolongamentos que caracterizam seu grande poder de fagocitose e pinocitose.

Suas funções são de extrema importância para o Sistema Imune. São “apresentadores” de Antígenos, pois vão fagocitar o Ag, digeri-lo no fagolisossoma e liberar as Interleucina I (IL-1). Após a produção da Interleucina, quando fagocitam bactérias e organismos invasores, dão de forma efetiva o alarme para todo Sistema Imune.

A interleucina 1 é a responsável pela febre nas infecções. Esta citocina (IL-1) estimula os linfócitos T, até a região do processo inflamatório.

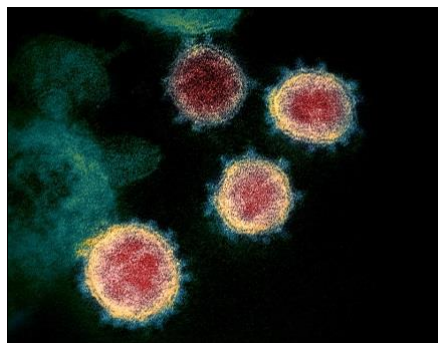
## LINFÓCITOS T (REAÇÃO CELULAR).

Passam pelo Timo, motivo do T no nome. Identificam e matam os patógenos e células infectantes. Existem os linfócitos T de memória. Os linfócitos T, são células do sistema imunológico e também um grupo de glóbulos brancos (leucócitos) responsáveis pela defesa do organismo contra antígenos (Ag).



Sua função principal é a imunidade específica e celular, induzindo a apoptose, isto é, a destruição de células, vírus, bactérias invasoras. Existem linfócitos T, citotóxicos (CD8), linfócito T auxiliar, linfócito natural killer (NKT), de memória (CD45) e reguladoras.

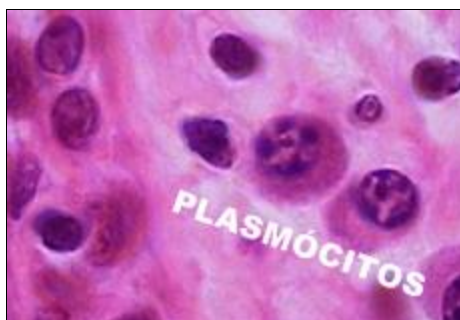
O linfócito T auxiliar, CD4, tem a função de coordenar a função de defesa imunológica contra **vírus**, bactérias e fungos, principalmente através da produção e liberação de citocinas e interleucinas. São capazes de estimular a resposta imune humoral através de ligação direta com linfócitos B, ativados através da expressão de MHC de classe II carregado com antígeno, que interagem com o TCR.



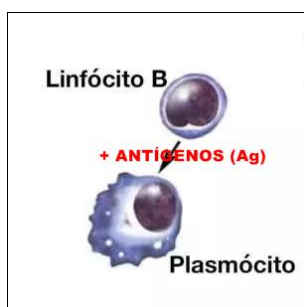
Os vírus são sistemas biológicos muito pequenos e simples que só conseguem replicar-se dentro de células vivas, pois não possuem metabolismo próprio.

### LINFÓCITO B (REAÇÕES HUMORAIS).

A principal função das células B é a produção de anticorpos contra antígenos. Após sua ativação os linfócitos B podem sofrer diferenciação em **plasmócitos**. Os Linfócitos B, quando expostos aos antígenos (Ag), se histodiferenciam em plasmócitos, produzem e secretam grandes quantidades de anticorpos (Ig), fundamentais na destruição dos microrganismos.



Os anticorpos ligam-se aos microrganismos que se tornam suscetíveis aos fagócitos e assim ativam o importante Sistema Complemento. A célula B somente se transforma em um plasmócitos frente a um antígeno específico, durante a resposta imune primária. Estas células (plasmócitos de memória) têm uma vida longa e estão prontas a responder a um antígeno específico, ou seja, ao mesmo antígeno, que a sensibilizou.



Esquema de um linfócito B, frente a um antígeno Ag específico, se transformando em plasmócito, que irá sintetizar um anticorpo Ig, específico para neutralizar e destruir o agente agressor.

## PROCESSO INFLAMATÓRIO E RESISTÊNCIA DO HOSPEDEIRO

O **processo inflamatório** inicia-se após romper as barreiras de proteção do organismo, geralmente representado pelos tecidos epiteliais e as mucosas, e a **resistência do hospedeiro** são forças de defesa do hospedeiro a qualquer ataque, que pode ser: **inespecífica ou específica**.

A **resistência inespecífica** é representada pelas barreiras que fazem parte da estrutura de proteção. Podem ser o epitélio ou as mucosas, células epiteliais estratificadas e ceratinizadas ou não. Os fluidos orgânicos também protegem as mucosas, sendo barreiras inespecíficas. As células descamadas também ajudam nas barreiras. A **migração dos leucócitos**, principalmente os polimorfos nucleares neutrófilos (PNN), que são os micrófagos, desempenham papel fundamental nesta defesa ainda **inespecífica** à agressão bacteriana.

A virulência de agentes patológicos é importante fator no desenvolvimento de uma doença. Na atualidade temos considerado muito a patogenicidade e transmissibilidade do Coronavírus. Os principais fatores de virulência das bactérias são: produtos tóxicos lançados DIRETAMENTE no tecido do hospedeiro e mecanismos capazes de ativar o sistema imunológico do hospedeiro.

A grande procura científica, na atualidade, é descobrir uma vacina, que seria uma proteína, RNA modificado, ou um vírus inativado, que irão ativar o linfócito LT4 e se transformar no plasmócito que produziria uma imunoglobulina (Ig) capaz de inativar o vírus Covid 19.

Devem ser consideradas as PROTEASES DESTRUTIVAS, METABÓLICOS TÓXICOS e CITOTOXINAS CELULARES, substâncias que atuam nos tecidos causando profundas alterações e destruição de células.

**Alguns fatores interferem na proteção normal do hospedeiro**, como certas células que produzem enzimas que quebram as moléculas proteicas de imunoglobulina (IgA e IgG); outras bactérias, sintetizam e eliminam enzimas e fatores quimiotáteis, que provocam a degranulação de células de defesa com degeneração celular.

## MECANISMOS DE ALTERAÇÕES TECIDUAIS

A destruição tecidual não é um processo contínuo, mas se processa em fases ou períodos de destruição. São fenômenos episódicos, existem duas fases na destruição tecidual: 1) as bactérias ou seus produtos entram em contato direto com as células e outros componentes do tecido, causando danos. 2) as substâncias bacterianas podem interagir, especificamente com componentes do sistema de defesa do hospedeiro, desencadear um processo inflamatório ou uma reação imunopatológica.

Na inflamação aguda e formação do exsudato inflamatório, as primeiras alterações são vasculares. Os vasos se dilatam, as células endoteliais deixam espaços intercelulares abertos, os granulócitos e monócitos aderem às paredes dos vasos, encontram caminho para o tecido conjuntivo e migram através do epitélio juncional. A permeabilidade vascular torna-se muito aumentada e permite todos os componentes do sangue passar para os tecidos. Os **linfócitos B e T** iniciam as alterações blásticas, depois aparecem plasmócitos no tecido. As alterações inflamatórias que se processam até esse momento são semelhantes ao processo que ocorre em todos tecidos do organismo.



## RESISTÊNCIA ESPECÍFICA

É a mais fundamental, representada pelo SISTEMA IMUNOLÓGICO do hospedeiro, que deverá estar preparado para 3 situações importantes nessa defesa:

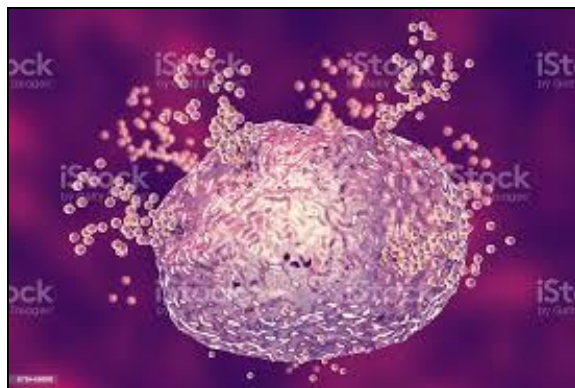
1. reconhecer e dar uma resposta específica a milhões de diferentes antígenos (Ag), que ainda não tenha sido reconhecido antes pelo sistema imune. Aí está a importância de uma vacina, para todas as patogenias.
2. reconhecer as moléculas já marcadas "self".
3. estar preparado para diferenciar as várias classes de microrganismos invasores, dando uma resposta de máxima eficiência, com um mínimo dano aos tecidos envolvidos.

O tecido conjuntivo normal contém: vasos sanguíneos, linfáticos, fibroblastos, mastócitos e macrófagos. Apesar do baixo nível de migração leucocitária, ela é contínua e isto é muito importante. Todas estas células e estruturas participam do sistema de defesa do hospedeiro. Tanto em nível local como sistêmico, as alterações teciduais ocorrem desde os primeiros momentos que o antígeno está presente.

A injúria ao tecido tem como resposta uma alteração profunda na microcirculação local. Após uma vasoconstrição imediata segue-se vasodilatação, com aumento da circulação sanguínea, com alterações também na parede dos vasos. A permeabilidade vascular aumenta, e o plasma e elementos figurados do sangue vão para os espaços extra vasculares onde atuarão nos processos.

## MASTÓCITOS

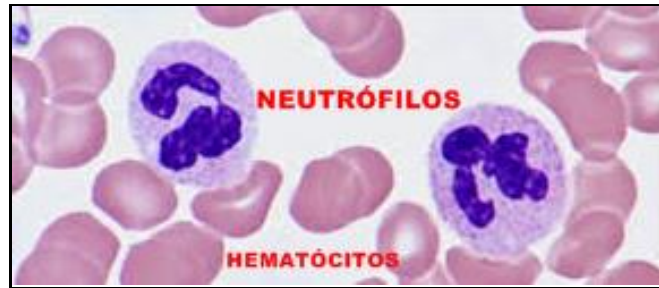
Distribuídos por todo tecido conjuntivo principalmente situados periféricos aos vasos sanguíneos, os mastócitos circulam na sua forma imatura, apenas amadurecendo no tecido de atuação. Eles estão presentes no intestino e nos pulmões. É a principal célula responsável pelo famoso choque anafilático local (no tecido conjuntivo). Caracterizam-se por grânulos eletro densos, compostos por heparina, histamina e outros mediadores do processo inflamatório. Têm substâncias vasoativas potentes e importantes nas reações alérgicas, aderem as imunoglobulinas IgE e "explodem" quando encontram com os antígenos (Ag).



Esta fotografia é de uma mastócito que, no momento que é estimulado, lança no tecido seus produtos ativos, histamina e heparina (Google, laboratório iStock).

## FAGÓCITOS: NEUTRÓFILOS (PMN).

Representam a primeira linha de defesa do organismo contra todas formas de injúrias aos tecidos. A função do PMN é essencial para a vida, movendo quimiotaticamente para lugares apropriados, fagocitando, matando e digerindo microrganismos, englobando e destruindo substâncias tóxicas, como os complexos imunes, tecidos e células destruídas. Os grânulos dos PMN contêm lisossomos, fosfatase alcalina, lactoferrina, hidrolase ácida, proteínas catiônicas e mieloperoxidase, substâncias endógenas que têm quimiotactismo para PMN, produtos da ativação do complemento, quininas, prostaglandinas, linfocinas, fibrinase, colagenase, e produtos de degradação de tecidos.



Os PMN representam a primeira linha de defesa do organismo. Quando esta linha de defesa é quebrada mudanças catastróficas ocorrem nos tecidos.

## MACRÓFAGOS

São células essenciais para a resposta imunológica. Ingerem, matam e digerem microrganismos e seus detritos, restos dos tecidos, células lesadas, glóbulos vermelhos alterados e proteínas. Têm na superfície receptores para Fc das imunoglobulinas e componentes C3b do complemento. Possuem todas as organelas para a síntese proteica. Possuem receptores para substâncias quimiotáticas. São ativados pela ação de substâncias bacterianas (Ag), complexos imunes e linfocinas e depois produzem a interleucina-1, que ativará os linfócitos Te B, cujas respostas mitogênicas e blásticas dela dependem.

Os macrófagos participam ativamente nas respostas inflamatórias crônicas dos tecidos, mas seu papel somente na atualidade tem sido estudado. Assim, desempenham um importante papel na defesa dos tecidos, qualquer alteração deste equilíbrio leva a inflamação.

Os efeitos dos anticorpos incluem: 1) toxinas e outras substâncias antigênicas não tóxicas. São inativadas e neutralizadas pela combinação com anticorpos específicos formando complexos imunes. Estes complexos são ingeridos por fagócitos e eliminados assim como o antígeno sozinho. 2) anticorpos específicos que combinam com as superfícies dos germes invasores, em determinados pontos, formando complexos imunes que ativam o complemento, levando sua destruição. 3) os anticorpos opsonizam ou cobrem os germes e outras substâncias, para que os neutrófilos e macrófagos executem a fagocitose.

Quando substâncias químicas ou estímulos físicos agredem os tecidos, estes estímulos atingem os mastócitos, células grandes como o citoplasma, repletos de grânulos contendo principalmente histamina e também outras substâncias que, uma vez liberadas no interior do tecido conjuntivo, vão atuar nas células do sistema retículo endotelial (**células SRE**), que formam a parede dos capilares.

Mais de 40% dos capilares em um tecido normal estão inativos, isto é, não estão conduzindo sangue. A presença da histamina no tecido faz com que as células do SRE absorvam água, aumentem de tamanho e conseqüentemente aumento do diâmetro da luz dos capilares, com aumento significativo do fluxo sanguíneo no tecido.

A hiperemia que ocorre nesta fase faz com que a primeira alteração clínica do tecido se torne evidente. O tecido fica rosa pálido, posteriormente vermelho e brilhante (fase do Rubor). A histamina presente produzirá ativação dos **macrófagos** (também células do Sistema Retículo Endotelial que evoluíram a partir dos monócitos).

Fica evidente, que os polimorfos nucleares neutrófilos (**PNN**) são as células de defesa que iniciam a respostas de defesa do hospedeiro, iniciando a **fagocitose** de bactérias ou substâncias que tenham desencadeado o processo inflamatório. O PNN ingere substâncias agressoras e as digerem.

## MACRÓFAGOS,

Também fagocitam as substâncias, podem destruí-las ou modificá-las produzindo os superantígenos (**interleucina I e II**), fase importantíssima nas reações inflamatórias imunológicas na segunda fase de defesa dos processos inflamatórios que ocorrem nos tecidos. Quando as resistências inespecíficas não deram conta da defesa do hospedeiro as resistências específicas são desencadeadas.

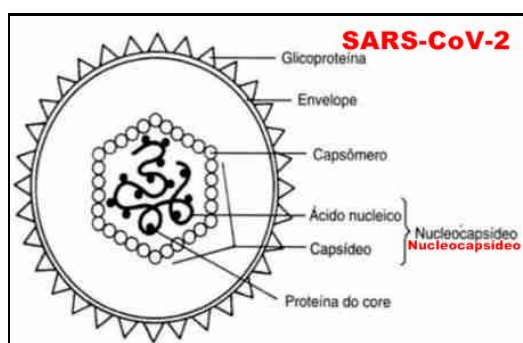
**ANTÍGENOS (Ag):**

O termo **antígeno** (Ag) ou imunógeno significa toda espécie molecular de origem proteica. Uma célula, vírus, líquido biológicos ou sintética que, quando presente em um organismo vertebrado (chamado hospedeiro ou receptor), produz uma reação imune. É toda substância estranha ao organismo que desencadeia a produção de anticorpos (Ig).

O sistema imunológico responde ao antígeno produzindo uma substância chamada anticorpo, ativa seus linfócitos que se multiplicam e mandam sinais (citocinas) ativadores de respostas imunes adequadas para combater o invasor. Pode ser molécula de bactéria, vírus, fungos, helminto, toxinas ou mesmo inofensivos componentes como alimentos, pólen ou células de outro organismo identificados como ameaça a destruir.

Por exemplo, para o diagnóstico da Covid 19, o teste usado busca a presença do **antígeno** para o Coronavírus, um exame imunológico, que avalia a proteína viral do SARS-Cov-2 no organismo. O resultado poderá diagnosticar infecção viral e não detectar os anticorpos adquiridos - isso seria a imunidade. Os testes hoje disponíveis utilizam metodologia de **imunocromatografia ou imunoensaio fluorescente**.

O teste de **antígeno** desta maneira é muito importante, por ser rápido e indolor, detectando a proteína do nucleocapsídeo viral. O resultado positivo significa infecção viral ativa e paciente doente. Existem outros testes, mas o do **antígeno** é o mais rápido.



Este é um esquema do vírus, SARS-Cov-2 tirado do Planeta biologia (Google).

Os antígenos podem ser classificados em **completos e incompletos**. Os completos são macromoléculas capazes de induzir a resposta imune e depois reagir com as **(Ig) imunoglobulinas** ou com as células sensibilizadas. Os incompletos, ou haptenos, são micromoléculas que induzem a resposta imune quando acoplados a uma macromolécula (proteína), funcionando como indução e reação, capacidade esta chamada de **função antigênica**.

O macrófago representa a primeira célula **imunocompetente** do organismo. O antígeno fagocitado pelo macrófago, sendo estranho ao organismo (*not self*), *sofre a digestão intracelular e então será destruído se não for antígenos; se for sofrerá uma marcação e se transformará em SUPER-ANTÍGENO que irá atuar nos linfócitos B e linfócitos T.*

Assim as substâncias para funcionarem como antígenos completos devem: ser "not self", sofrer ação enzimática dos macrófagos, ser solúvel nos líquidos orgânicos e ter um elevado peso molecular.



A primeira imagem é de um macrófago ao microscópio óptico, mostrando seu citoplasma e seu núcleo lobulado. A segunda, mostra um macrófago, com seus pseudópodes capturando uma substância antigênica, para ser fagocitada.

No caso trata-se de uma espiroqueta (foto Google). Após ser introduzidas nas organelas digestivas do fagócito, ela será identificada. Se for SELF, será eliminada pelo Sistema Imunológico, pois já existirá um

antígeno Ig específico para sua eliminação. Se, contudo, for NOT SELF, o mastócito liberará um Super Antígeno, que irá acionar todo o Sistema Imune, para produzir uma imunoglobulina (Ig) específica para destruir o agente invasor. As substâncias simples como teflon, náilon, íons Fe, Au, Ti, etcetera não funcionam como antígenos.

Os linfócitos são as segundas células nas respostas imunológicas nos tecidos, pois sofrem diretamente as ações do **superantígeno** (interleucina 1) liberados pelos macrófagos.

Assim, na vida extrauterina, os linfócitos podem passar pelo **Timo** que é um órgão primário e os linfócitos são **T (LT)**. Nas aves temos a BURSA, no homem existem os órgãos análogos como as **Placas de Payer, amígdalas e apêndice cecal. E os** linfócitos que por aí passam são **B, (LB)**.

A grande maioria dos linfócitos não têm marcação e são chamados de linfócitos virgens.

Histodiferenciação dos linfócitos B = L.B. + Superantígenos= Mitoses, L. Sensibilizados, L. Não sensibilizados, PLASMÓCITOS, que irão produzir as imunoglobulinas Ig.

As principais imunoglobulinas, produzidas são: - **IgG, IgA, IgM, IgD e IgE.**

A reação mediada pelas imunoglobulinas é chamada de REAÇÃO HUMORAL, Ag X Ig.

## TIPOS DE REAÇÕES - ANTÍGENO (AG) X ANTICORPO (IG)

REAÇÃO ANAFILÁTICA LOCAL - reação alérgica aguda e muitas vezes grave. Começa subitamente, entre menos de um minuto e até umas poucas horas, após a exposição a um alérgeno a que a pessoa desenvolveu um tipo de hipersensibilidade. Se não socorrida rapidamente pode ser fatal.

A **histamina** provoca vasodilatação, permeabilidade vascular, ação musculatura lisa, estímulo glândulas mucoides. A **heparina** é uma substância anticoagulante. E a **serotonina** possui ação musculatura lisa.

A alergia e a sensibilidade não têm diferença, o anticorpo é igual IgE.; a diferença está na atopia, isto é, no local da reação.

Imunoglobulina envolvida	<b>IgE + mastócitos.</b>
Substâncias liberadas	<b>Histamina; heparina; serotonina</b>

REAÇÃO CITOTÓXICA - reação que envolve as imunoglobulinas IgG e IgM + Membrana celular. O antígeno aderido à célula é o elemento afetado. Ocorre a reação de fixação do complemento, com as reações em cascata, ocorrendo as Reações Imunológicas. Ocorre nas células bacterianas, viróticas ou outras. Os antígenos (Ag) serão bactérias, vírus, pedaços de bactérias, fagocitados pelos macrófagos, que produzirão o superantígeno. Atuarão no plasmócito, onde produzirão as imunoglobulinas IgG e IgM.

Destas reações serão lançadas, a partir dos lisossomos, as seguintes enzimas de defesa: fosfatase ácida ou alcalina, fosfolipase, hialuronidase, colagenase, aminopeptidase, elastase, catepsina e peroxidase. Estas substâncias irão atuar em toda área destruindo substância fundamental, fibras, vírus e células.

REAÇÃO COMPLEXO DE ARTHUS - envolve as imunoglobulinas IgG e IgM + a corrente sanguínea mais Antígeno (Ag). Esta reação dentro dos vasos sanguíneos acarreta a formação de trombos obstrutores de vasos. As proteínas do sistema complemento também estão presentes neste tipo de reação imune. Poderá ocorrer isquemia e necrose na área. Algumas enfermidades causadas pelos complexos de Arthus: artrite, nefrite, lúpus eritematoso sistêmicos, vasculite, entre outras.

REAÇÃO DE FIXAÇÃO DO COMPLEMENTO - o Sistema Complemento é o conjunto de proteínas que complementam a resposta imunológica. São proteínas que vão auxiliar as células de defesa na atuação contra qualquer corpo estranho. Se coletar o sangue e colocar em um tubo de ensaio sem **anticoagulante**, vai haver uma separação da parte líquida com parte celular, as hemácias vão sedimentar juntamente com os leucócitos., e o que ficar em cima é o soro (sem **fibrinogênio**).





Este tubo de ensaio mostra elementos figurados do sangue.

Glóbulos vermelhos. Glóbulos brancos. A parte líquida é o soro.

Sangue no tubo com **coagulante**. Para fazer a separação, centrifuga-se. O plasma sobe porque não coagulou. Não tirou o **fibrinogênio** do soro e plaquetas. Este é o plasma rico em plaquetas conhecido como PRP.



A diferença entre soro e plasma é o fibrinogênio. O fibrinogênio

vai formar as redes de fibrina. Se retirá-lo do plasma este não se coagulará.

Estas proteínas do sistema complemento estão presentes no plasma que, se teve coagulação, é porque permaneceu no soro. Estas proteínas estão inativas e só vão ativar na presença de um antígeno. As citocinas são polipeptídeos ou glicoproteínas produzidas por diversos tipos celulares e capazes de modular a resposta celular de diversas células, incluindo dela própria. As interleucinas são importante grupo das citocinas.

REAÇÃO IMUNOBIOLOGICA = PNN (Polimorfos Nucleares Neutrófilos) - ocorre tanto "in vivo" como "in vitro". O complemento é um conjunto de proteínas, que tem 9 elementos, totalizando 11 frações. O complemento somente se fixa se houver reação **antígeno X anticorpo**; se não houver não haverá fixação de complemento.

Os anticorpos capazes de fixarem o complemento são: **IgG e IgM**. Uma vez formado o complexo Ag X Ig, as 9 proteínas e suas frações vão se fixar neste complexo, em uma reação em **CASCATA**. C3 e o C3b continua com a reação em cascata. O **C9**, a última etapa, é que se fixa à célula ou ao antígeno **lisando a célula**. As bactérias gram-negativas, quando lisadas, liberam endotoxinas que vão atuar em todas as células vizinhas dos tecidos, destruindo as células. No local onde houver fixação do complemento haverá **NECROSE**.

**Ag + Ig = C1-Ca<sup>++</sup>, C4-Mg<sup>++</sup>, C2, C3----C3a, C5 C5a, C6, C7, C8, C9-----lise G-, endotoxinas.**

Se a bactéria for Gran+, no último complexo C9 ocorrerá a **FAGOCITOSE** por MACRÓFAGOS e PNN.

LINFÓCITO T: quando ativado têm 5 funções.

1) É efetivo contra fungos, vírus e algumas infecções bacterianas, especialmente parasitas intracelulares como *Mycobacterium*.

2) Mata especificamente as células infectadas por vírus. Ajuda com a **interleucina-2**, os linfócitos B e T a responderem ao antígeno. As interleucinas (do grego, entre células brancas) são proteínas principalmente

produzidas por leucócitos (por linfócitos T, macrófagos e eosinófilos) cada uma com suas funções, estando a maioria delas envolvida na ativação ou supressão do sistema imune e na indução de divisão de outras células.

3) Também possui função na memória e é usado como medicamento.

4) Ativa os macrófagos e produz **linfocinas**, que regulam o crescimento e o amadurecimento de outras células e do próprio sistema imune. Acredita-se que distúrbios em sua produção ou em suas estruturas sejam causas de doenças, principalmente do câncer.

5) O linfócito efetor citotóxico T suprime especificamente a resposta de outros linfócitos B e T. O efector citotóxico é o principal responsável no combate às infecções virais.

- Linfócito T + superantígeno = mitoses de linfócitos T.
- Linfócito T + interleucina-1 produz vários tipos de linfócitos: sensibilizados, de memória, não sensibilizados e citotóxicos.
- O Linfócito Supressor, reagindo com o antígeno (Ag) sensibilizante atinge os linfócitos T que se multiplicam formando linfócitos de memória.

REAÇÃO MEDIADAS POR CÉLULAS - hipersensibilidade do tipo tardio que produz vários tipos de linfocinas:

- FAM, Fator Agregador e Ativador de Macrófagos - células ativadas começam a se mobilizar para o local da inflamação;
- FIM, Fator Inibidor de Migração de Macrófago - macrófagos ativados e atraídos para o local da inflamação permanecem no lugar graças a esta linfocina.
- FM, Fator Mitogênico - induz a blastogênese nos linfócitos normais.
- FAO, Fator ativador de Osteoclasto.
- FQM, Fator Quimiotático para Macrófagos - linfócitos e polimorfos nucleares neutrófilos.
- FFM, Fator de Fusão de Macrófagos - causam a união dos macrófagos.
- FIP, Fator Inibidor de Proliferação - inibe a proliferação de células cultivadas.
- FI, Fator Inibidor - inibe a migração dos granulócitos para a área.
- FAF, Fator Antifungo - inibe o crescimento dos fungos "in vitro"

LEUCOTOXINAS - matam uma grande variedade de células cultivadas. São toxinas, geralmente bacterianas, que agem sobre os leucócitos (células de defesa do corpo) com o intuito de anular sua ação imunológica.

INTERFERON - previne a multiplicação de vírus. O Interferon é uma proteína produzida pelos leucócitos e fibroblastos para interferir na replicação de fungos, vírus, bactérias e células de tumores e estimular a atividade de defesa de outras células.

LINFÓCITOS ATIVADOS - com fatores mitogênicos ou antígenos - sintetizam e secretam uma grande família de moléculas conhecidas quimicamente como linfocinas e interleucinas.

INTERLEUCINA-1 - produzida por macrófagos, é um fator mitogênico para linfócitos e estimula o linfócito T a produzir a Interleucina-2 (IL-2), outro fator importante na mitogênese dos linfócitos B.

INTERLEUCINA-2 - importante na mitogênese dos linfócitos B. Os macrófagos segregam além da interleucina, outras substâncias, como enzimas lisossomiais, protease neutra.

ANTICORPOS (Ig) - proteínas do tipo gama globulina, abreviadas por Ig. Os aspectos mais importantes dos anticorpos (Ig) são sua grande diversidade e a especificidade de suas respostas. Os mecanismos que regulam as reações imunológicas são complexos e ainda não totalmente conhecidos. Completando, os anticorpos (Ig) são glicoproteínas, também chamadas de imunoglobulinas, cuja principal função é a defesa do organismo. Atuam de diferentes formas, para evitar que uma partícula invasora, vírus ou bactérias, cause danos à saúde.



Um anticorpo é tipicamente constituído por unidades estruturais básicas, cada uma das quais com duas grandes cadeias pesadas e duas cadeias leves de menor peso molecular. A molécula de anticorpo tem forma de Y. As extremidades de seus braços do Y são o fragmento **Fab** pelos quais se ligam ao antígeno. O pé do Y é o fragmento **Fc**. As moléculas dos anticorpos podem aparecer em separado, como monômeros, ou se associarem e formar dímeros, com duas unidades, ou pentâmeros, com cinco unidades. Os anticorpos são sintetizados por um tipo de leucócito, o **linfócito B ou célula B**.

A produção de anticorpos pelos plasmócitos é regulada pelos **linfócitos** "helper" e supressor.

- MACRÓFAGO + ANTÍGENO = INTERLEUCINA - 1.
- INTERLEUCINA-1 + LINFÓCITOS = LINFÓCITOS ATIVADOS
- LIFÓCITO T ATIVADO "HELPER" = INTERLEUCINA-2, LINFOCINAS.
- LINFOCINA - 1 E 2 + LINFÓCITO B = PLASMÓCITOS.

**Existem 5 classes de anticorpos: IgG, IgA, IgM, IgD, IgE.**

RESPOSTAS POSSÍVEIS:

- 1) Antimicrobiana: contra células bacterianas, vírus ou partículas sólidas.
- 2) Antitóxico: contra substâncias tóxicas como enzimas, toxinas e endotoxinas.

## MANIFESTAÇÕES DAS REAÇÕES ANTÍGENO & ANTICORPO.

Ocorrem por aglutinação, precipitação, neutralização ou fixação do complemento.

- AGLUTINAÇÃO. O antígeno Ag é sólido, partículas.
- PRECIPITAÇÃO. O antígeno Ag é líquido, solúvel.
- NEUTRALIZAÇÃO. O antígeno é uma toxina.
- FIXAÇÃO DO COMPLEMENTO. Ag + Ig + Complemento.

O complexo imune (Ig + Ag) participa ou induz um grande número de reações nos tecidos alterados patologicamente, das quais apontamos as 4 principais:

- 1) Reações do Complemento.
- 2) Converte o plasminogênio em plasmina, com alteração do fibrinogênio e diretamente a quinina em quinogênio, estimulando a inflamação.
- 3) A ingestão do processo imune pelos fagócitos estimula-os a produzir e liberar a calicreína e outras enzimas hidrolíticas.
- 4) O complexo Ag + Ig, na superfície dos mastócitos, causarão sua degranulação e reações de anafilaxia, pois liberam a **histamina**, e outras potentes substâncias vasoativas que provocam a inflamação, a **heparina** que pode provocar a reabsorção óssea e a protease, que participa da matéria celular.

REAÇÕES DO COMPLEMENTO - o complemento consiste em uma grande família de proteínas, que corresponde a 10% das seroglobulinas do organismo. Quando ativadas por complexos imune, substâncias microbianas (Ag), ou por uma grande variedade de enzimas, as proteínas se interagem em reações em cascata, dando origem a uma grande variedade de substâncias biologicamente ativas que terminam destruindo e lisando as células. Sua reação pode ser **via clássica ou via alternativa**.

**IgG ou IgM + Antígeno (Ag) específico = ativa o complemento**

Via clássica: C1 - Complexo imune - C1 - C2 - - C 5,6,7,8,9 - **LISE CELULAR**.

Via alternativa: C3b - C3b - C3Bb - C5. 6, 7,..C9 - **LISE CELULAR**.

O Sistema Complemento, considerado um amplificador do sistema imunológico, participa da resposta do hospedeiro a qualquer tipo de mudança patológica nos tecidos.

A opsonização, que compreende um método que visa facilitar e otimizar a ação do sistema imunológico por meio da fixação na superfície bacteriana das opsoninas, que permitem a fagocitose, é um fato importante na defesa do hospedeiro. O componente **C3b** tem duas opsoninas. As proteínas do complemento podem matar células também, mesmo na ausência de fagócitos.

As bactérias **gram positivas** podem ativar via alternativa do complemento, de forma efetiva. E as bactérias **gram negativas** ativam o complemento pela via clássica.

As principais reações atribuídas a ação do complemento incluem: quimiotaxia para PMN, aumento da permeabilidade vascular, anafilatoxina, aderência imunológica, opsonização, que é o aumento da fagocitose e da lise bacteriana.

Fator Hageman (FH) é liberado imediatamente após a injúria dos tecidos. Inicia-se a reação em cascata e a conversão de plasminogênio em plasmina, produção de fibrinólise nos tecidos, mas ativa **C3b** e o complemento por via alternativa. A ativação do complemento representa um fato importante e fundamental em todas as formas de inflamações.

## CONCLUSÕES:

Não resta dúvida que fenômenos imunológicos estão presentes em todas patologias. Em um processo inflamatório nos tecidos conjuntivos, ocorrem as seguintes inflamações específicas: reações anafiláticas localizada, reações citotóxicas, reações de Arthus e reações de fixação do complemento.

Depois ocorrem os fenômenos ligados à imunidade celular-hipersensibilidade do tipo tardio, relacionados com os linfócitos T. Poderá haver consequências patológicas da reação imune.

Apesar da reação imune ser benéfica inquestionavelmente ao hospedeiro, algumas reações patológicas podem ocorrer em certas circunstâncias, provocando efeitos deletérios ao hospedeiro. No caso da boca, a perda dos dentes por processo inflamatório, por efeito do FAO- fator ativador de osteoclasto.

Assim certos componentes imunológicos se voltam contra os tecidos onde as reações se processam.

As reações, quando os anticorpos (Ig) estão no plasma ou dissolvidos no líquido intersticial, provocam reações imunes mais rápidas e são chamadas de hipersensibilidade imediata, associada a reações alérgicas. Quando as reações imunes são mediadas por células, demoram mais, requerendo 48 a 72 horas ou mais, descritas como hipersensibilidade aumentada.

O Sistema de Defesa do organismo humano é complexo. Sua eficiência é inquestionável, pois diuturnamente ele nos defende de inúmeros agentes patológicos. A memória das células, como os linfócitos T e dos macrófagos é ilimitada. Guiam os plasmócitos a produzirem imunoglobulinas específicas, destruindo de imediato uma centena de tipos de patógenos, e todo tipo de substâncias que penetram em nosso sistema.

Quando um vírus desconhecido, e altamente contagioso como o SARS-Cov-2, consegue passar pelo Sistema Imune, temos uma Pandemia catastrófica como a que vivemos. Contudo a ciência é incansável, e dois tipos de Vacinas já estão descobertas, para estimular o sistema imune a produzir as imunoglobulinas que irão destruir o vírus invasor.

\*Professor Doutor **Sérgio Narciso Marques de Lima**, titular de Periodontia da Faculdade de Odontologia da USP Ribeirão Preto e da Faculdade de Odontologia Federal de Uberlândia, professor de Implantologia da UNIFRAN, proprietário responsável da Clínica Particular de Periodontia e Implantologia em Ribeirão Preto e do site <http://clnicasergiolima.com.br>.

\*\*Professora Doutora **Izabel Yoko Ito**, titular de Microbiologia da USP Ribeirão Preto, professora-chefe do Departamento de Microbiologia da Faculdade de Farmácia da USP Ribeirão Preto.