



---

## ARTIGO DE REVISÃO

---

# *Mecanismos de defesa contra infecções*

## *Immune system and infections*

Beatriz Tavares Costa Carvalho<sup>1</sup>, Víctor Nudelman<sup>2</sup>, Magda Maria Sales Carneiro-Sampaio<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivo:** O objetivo desta revisão é apresentar de forma simplificada alguns aspectos da ação do sistema imunológico frente aos microorganismos.

**Métodos:** Foram revistos artigos de literatura, específicos da área, selecionando-se aspectos mais interessantes para o pediatra.

**Resultados:** Descrevemos no artigo a resposta do sistema imunológico frente aos diferentes antígenos, assim como as funções de células e citocinas nela envolvidas. Tentamos também enfatizar as características peculiares da resposta imune no recém-nascido e na criança.

**Conclusão:** O conhecimento dos mecanismos pelos quais o sistema imunológico atua é de vital importância para que o pediatra possa entender a defesa contra infecções e a imaturidade decorrente da idade.

*J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74 (Supl.1): S3-S11: imunidade humoral, imunidade celular, criança.*

### Abstract

**Objective:** The aim of this review is to present some aspects of the immune system.

**Method:** Review of the literature, covering some of the most important aspects to the pediatrician.

**Results:** We describe characteristics of the immune system when presented to different antigens, and cells and cytokines effector functions. We also discuss aspects of immaturity of the immune system observed in the pediatric group.

**Conclusion:** It is very important that the pediatrician understands how the immune system works.

*J. pediatr. (Rio J.). 1998; 74 (Supl.1): S3-S11: humoral immunity, cell immunity, child.*

### Introdução

Embora o nosso organismo seja 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. 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. Vários fatores podem interferir na resposta imune, tornando-a menos eficaz: idade, ambiente, fatores genéti-

cos, anatômicos, fisiológicos, metabólicos e microbianos. Fazem parte dos mecanismos imunes não específicos ou imunidade inata o sistema complemento e o sistema fagocítico<sup>1,2</sup>. Estes dois sistemas desenvolvem-se independentemente da presença de infecções e não são providos de especificidade para um determinado microorganismo. A defesa inespecífica é a primeira a ser ativada através dos fagócitos e permite excluir o agente agressor sem que haja dano tecidual na maioria das vezes. Por outro lado, os sistemas imunológicos específicos, ou imunidade adaptativa, são compostos pelos linfócitos B, produtores de anticorpos, e pelos linfócitos T. A interação adequada destes diferentes mecanismos de defesa leva à prevenção ou eliminação das infecções<sup>3</sup>.

Uma prova da evolução do sistema imunológico é o constante contato com microorganismos invasores e a rara ocorrência de doença. O sistema imunológico do homem desenvolveu estratégias que permitem:

- 
1. Prof<sup>º</sup> Adjunto da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da UNIFESP-EPM.
  2. Mestre em Pediatria e Pesquisador associado da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da UNIFESP-EPM.
  3. Prof<sup>º</sup> Titular de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP.

1. distinção entre antígenos externos e estruturas próprias do organismo;
2. reconhecimento específico dos antígenos externos;
3. mobilização de mecanismos efetores que eliminem esses antígenos.

A maioria dos microorganismos é detectada e destruída em algumas horas por mecanismos do sistema imune não-específico e que não requer um período longo de indução: são chamados de mecanismos da imunidade inata. No caso do microorganismo burlar esta primeira linha de defesa, ocorrerá a resposta imune adaptativa com geração de células efetoras antígeno-específicas, que atingirão o alvo, especificamente, e produzirão células de memória que atuarão na prevenção do hospedeiro a infecções subseqüentes pelo mesmo agente. Na falha ou deficiência de alguns desses sistemas de defesa, teremos maior frequência de infecções, característica das imunodeficiências primárias e/ou secundárias, e sua gravidade pode ser variável na dependência da virulência do agente etiológico e do grau de comprometimento do sistema imune<sup>4</sup>.

Diferentes patógenos estimulam predominantemente um ou outro mecanismos de defesa:

- bactérias extracelulares e vírus: complemento, anticorpos e fagocitose;
- bactérias intracelulares, fungos e parasitas: linfócitos T, monócitos e macrófagos;
- vírus intracelulares: células “*natural killer*”(NK), linfócitos T citotóxicos;
- toxinas: anticorpos.

Na grande maioria das vezes, as agressões menores ao organismo terminam numa primeira etapa, estimulando apenas os mecanismos de defesa inespecíficos, sem que haja manifestação de doença.

A seqüência do desenvolvimento do sistema imune explica o padrão de susceptibilidade para diferentes patógenos nos primeiros anos de vida. Infecções persistentes ou graves, causadas por microorganismos intracelulares são raras em crianças saudáveis, independentemente da idade, o que demonstra que a imunidade mediada por linfócito T já está bem desenvolvida, como mecanismo de defesa do hospedeiro, desde o nascimento<sup>3</sup>. Ambos os linfócitos T CD4+ e CD8+ estão em número elevado durante os primeiros anos de vida e, gradualmente, esse número declina na idade adulta e velhice<sup>5</sup>. Linfócitos de cordão umbilical já são capazes de responder a mitógenos<sup>6</sup>. Entretanto, apresentam um repertório antígeno-específico muito limitado, uma vez que ainda não tiveram contato com antígenos.

A susceptibilidade a infecções bacterianas sistêmicas e graves nos primeiros meses de vida, provavelmente, reflete a imaturidade funcional dos sistemas complemento e fagocítico nesta faixa etária, principalmente se não houver anticorpos maternos específicos para o agente infectante<sup>7</sup>. Muito poucas infecções bacterianas sistêmicas ocorrem após a maturação funcional dos sistemas

complemento e fagocítico, que se dá por volta dos 6 meses de vida. No entanto, infecções bacterianas localizadas, como a otite média, de instalação subseqüente a infecções virais ou condições locais favoráveis, podem ser frequentes em algumas crianças<sup>8</sup>. Por outro lado, as infecções virais aumentam conforme decresce o nível de IgG materna transmitida à criança por via transplacentária, chegando a uma taxa de 11,8 episódios de doença respiratória por criança/ano, em crianças de até 5 anos de idade, na cidade de São Paulo<sup>9</sup>. Após esta idade, pode-se esperar 1 a 2 infecções virais por ano, enquanto são raras as infecções bacterianas sem causa predisponente do hospedeiro<sup>3</sup>.

### Imunidade não específica

É constituída por uma série de mecanismos e substâncias que serão ativados independentemente das características do agente infectante e, portanto, não necessitam de sensibilização prévia. Integram esse sistema as barreiras mecânicas (pele, mucosas), lisozima, lactoferrina, fibronectina, sistema do complemento, interferons e a fagocitose.

A superfície epitelial do corpo serve como uma barreira eficiente para a maioria dos microorganismos. Quando estes conseguem transpô-la, a infecção ocorre. Patógenos extracelulares se disseminam pelos sistemas linfático e sanguíneo, os intracelulares se multiplicam através da interação célula-célula, seja por transmissão direta de uma célula para outra ou pela liberação de fluido extracelular e reinfeção de células distantes<sup>7,10</sup>. Bactérias extracelulares são normalmente susceptíveis à fagocitose, e algumas desenvolvem meios de resistência. Por exemplo, cocos encapsulados gram positivos crescem no espaço extracelular e resistem à fagocitose pela presença de sua cápsula de polissacáride; entretanto, a opsonização facilita a fagocitose. Os recém-nascidos (RN), sobretudo os prematuros, por apresentarem adelgaçamento da pele como um todo, com menor produção dessas substâncias bactericidas, estão mais propensos a apresentar piodermites<sup>7</sup>.

O primeiro mecanismo capaz de eliminar microorganismos invasores da superfície epitelial é a *fagocitose* realizada por fagócitos polimorfo e mononucleares<sup>11</sup>. No início de um processo infeccioso bacteriano, não havendo anticorpos específicos, os polissacarídes da superfície bacteriana ativam a via alternativa do complemento<sup>12</sup>.

O sistema complemento (C) é representado por um conjunto de proteínas presentes no soro e estáveis a partir de um inibidor (C1 INH). Quando ativado o C, quer pela via clássica (complexo antígeno-anticorpos - IgM, IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub> ou IgG<sub>3</sub>) ou alternativa (a partir de C<sub>3</sub>; lipopolissacarídes, toxinas bacterianas, etc.), culmina com a formação de um complexo que facilita a lise da membrana celular. A ativação do componente C3b desencadeia uma reação em cascata que, ativando outras frações, forma os componentes de ataque à membrana (C5-C9) que lisa a bactéria.

Além disso, durante sua ativação, fragmentos ativados são liberados e proporcionam atividade quimiotática e de quimioaderência de fagócitos, aumento da permeabilidade vascular, entre tantas outras. A ativação do C pela via alternativa e o engolfamento do microorganismo por macrófagos teciduais ocorre nas primeiras horas, no local da infecção. Pequenas infecções bacterianas são eliminadas por estes mecanismos sem a manifestação de doença; tais infecções subclínicas podem ser suficientes para induzirem a formação de anticorpos protetores, a imunidade mediada por células ou ambos<sup>3,12</sup>.

As concentrações dos diferentes componentes do C no sangue do RN a termo atingem valores entre 50% e 70% dos observados em adultos normais, com exceção de C9, cujos níveis são de 16%. Ao final do primeiro ano de idade, todos os componentes atingem valores semelhantes aos de adultos normais. Esses baixos níveis séricos dos componentes do C em relação aos de adultos são parcialmente responsáveis pela atividade opsonizante reduzida do soro do RN, menor capacidade em lisar bactérias Gram-negativas e alguns vírus, menor geração de processo inflamatório assim como quimiotaxia diminuída de polimorfonucleares e monócitos<sup>13</sup>. O sistema macrófago-monócito, além de participar ativamente da fagocitose e remoção de partículas estranhas, tem participação fundamental no processamento e apresentação de antígenos, essenciais para a síntese de anticorpos e reações mediadas por células. Após a fagocitose, essas células apresentadoras de antígenos são capazes de exteriorizar em sua membrana os mais variados antígenos e, a seguir, apresentá-los aos linfócitos T, sempre em associação aos antígenos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II, presentes em poucas células, tais como macrófagos, células dendríticas (sistema linfóide), células de Langerhans (pele), células de Kupfer (fígado), células microgliciais (sistema nervoso central) e linfócitos T facilitadores<sup>2</sup>.

Uma importante função do sistema imune inato é o recrutamento de mais e mais células fagocíticas e moléculas efetoras para o local de infecção através da liberação de citocinas e de mediadores inflamatórios produzidos principalmente por monócitos e macrófagos ativados. Em condições normais, os leucócitos circulam livremente no interior dos vasos sanguíneos. Em processos inflamatórios, onde ocorre dilatação dos vasos, redução da velocidade de fluxo, os leucócitos interagem com a superfície do endotélio vascular. Essa interação é realizada pelas moléculas de adesão que passam a ser expressas em maior quantidade após estímulo local. Dessa forma há maior recrutamento de células. Com essas alterações, há um aumento da permeabilidade capilar, levando ao acúmulo local de fluidos, assim como acúmulo de imunoglobulinas, C e outras proteínas inflamatórias. As citocinas liberadas exercem atividades complementares no local da infecção. Por exemplo, a interleucina (IL) 1 ativa o endotélio vascular, ativa linfócitos e facilita o acesso de células efetoras ao local; a IL-8 é um fator quimiotático para

leucócitos, também facilita a chegada de células efetoras e aumenta a expressão das moléculas de adesão. O fator de necrose tumoral (TNF)- $\alpha$  aumenta a permeabilidade vascular facilitando a entrada de IgG, C e de células. A IL-6 ativa os linfócitos aumentando a produção de anticorpo e a IL-12 ativa as células NK<sup>14,15</sup>.

A migração dos leucócitos para fora do vaso é denominada de extravasamento. Esse processo é feito em quatro etapas:<sup>14</sup>

1- ligação dos leucócitos ao endotélio através da interação de moléculas de adesão do grupo das selectinas;

2- interação mais forte do leucócito à superfície endotelial através da expressão de moléculas ICAM-1 com o receptor LFA-1 no leucócito; neste estágio os leucócitos já estão fortemente aderidos ao endotélio;

3- diapedese; o leucócito migra e atravessa o endotélio;

4- migração; os leucócitos migram para o tecido através de um gradiente de concentração induzido por citocinas como, por exemplo, IL-8.

Durante uma resposta inflamatória local, vários tipos de células aí se acumulam para estabelecer uma defesa adequada<sup>15</sup>. Em tecidos invadidos por bactérias, o rápido acúmulo de neutrófilos é fundamental para impedir o crescimento bacteriano e a consequente infecção. A locomoção dos neutrófilos ocorre devido à quimiotaxia, ou seja, migração direcionada, determinada pela presença de substâncias quimioatraentes. As substâncias quimiotáticas mais importantes são encontradas no soro humano.

Após os fagócitos atingirem o sítio inflamatório, o mecanismo da fagocitose passa a ser a principal linha de defesa contra os patógenos que ultrapassaram as barreiras mecânicas. Os fagócitos circulantes são os neutrófilos, eosinófilos e monócitos, e os teciduais são os macrófagos. Após aderência à superfície dos fagócitos, os microorganismos são interiorizados e, com a formação do lisossoma, são destruídos por ação das enzimas lisossomais. Bactérias encapsuladas, para serem fagocitadas, necessitam ser opsonizadas<sup>16,17</sup>. Outras bactérias, denominadas catalase-positivas, por exemplo, *Staphylococcus aureus*, para serem destruídas, necessitam da presença de água oxigenada intracelular, produto liberado pela ativação do *shunt* da hexose monofosfato<sup>16</sup>.

Após a fagocitose, macrófagos e monócitos são ativados e produzem polipeptídeo que atua como hormônio indutor da resposta infecciosa e inflamatória do hospedeiro, denominado interleucina-1 (IL-1). Localmente, a IL-1 promove vasodilatação e maior afluxo de células fagocitárias, fatores quimiotáticos, opsoninas, animais vasoativas, entre outras. No hipotálamo anterior, a IL-1 aumenta a temperatura corpórea e assim controla o crescimento do microorganismo. A IL-1 atua sobre a medula óssea favorecendo a liberação de neutrófilos jovens para o sangue periférico, aumentando a sua atividade metabólica e funcionando como fator quimiotático para neutrófilos e linfócitos T. Sobre os granulócitos induz a liberação de lisozí-

ma e de lactoferrina, diminuindo assim a disponibilidade de ferro para as bactérias dele dependentes para seu crescimento. Atua ainda a nível hepático, aumentando a produção e liberação das proteínas de fase aguda, importantes na modulação das respostas imune e inflamatória local. Por ativar linfócitos B e T facilitadores, a IL-1 também participa da resposta imune específica. Induz a proliferação dos linfócitos B e, conseqüentemente, maior síntese de anticorpos e ativação de linfócitos T, promovendo a sua ativação e produção de outras linfocinas<sup>18,19</sup>.

Os mecanismos de defesa não específicos são importantes no combate a infecções por bactérias, vírus e fungos. Atuam de maneira sincronizada dificultando a sua penetração e multiplicação no hospedeiro e, conseqüentemente, sua disseminação. Células infectadas por vírus produzem proteínas conhecidas como interferon (INF- $\alpha$  e INF- $\beta$ ), porque elas interferem com a replicação viral. Estas proteínas inibem a replicação viral ativando gens que destroem o mRNA viral inibindo a translocação da proteína<sup>10</sup>.

### Imunidade específica

A *imunidade adaptativa* ou específica desenvolve-se após a apresentação de componentes antigênicos do microorganismo por células apresentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas, linfócitos T e B)<sup>20</sup>. Em resposta à estimulação pelos antígenos bacterianos, as células apresentadoras de antígeno interagem com as moléculas de superfície de linfócitos T auxiliares (CD4+), ocorrendo proliferação e secreção de linfocinas, que serão cruciais durante todo o processo da resposta imune. Uma dessas linfocinas é o INF- $\gamma$  que ativa os macrófagos<sup>21</sup>. Estes, ao serem ativados pelos linfócitos T geram produtos essenciais à destruição de patógenos intracelulares que não são eliminados após ingestão da primeira etapa. Na interação com antígenos de linfócitos T CD8+ (citotóxicos), são capazes de matar células infectadas por vírus. A ligação de um antígeno às imunoglobulinas de superfície de células B as estimulam e promovem a sua proliferação e diferenciação em células produtoras de imunoglobulinas. A produção de anticorpos específicos a muitos antígenos microbianos é dependente da interação da célula B com o linfócito T CD4+. Os anticorpos atuam contra o patógeno por mecanismos de opsonização, neutralização, fixação de C e ADCC (citotoxicidade celular dependente de anticorpo)<sup>18</sup>. Além disso, a IgG e a IgM ativam o Complemento pela via clássica, levando a lise de bactéria susceptível<sup>12</sup>.

A função inicial da resposta imune adaptativa frente a uma infecção é controlá-la, livrando-se do agente infeccioso. Entretanto, deve prover ao organismo proteção contra este agente, evitando uma reinfecção. A imunidade contra a reinfecção é denominada imunidade protetora e é o mecanismo pelo qual as vacinas atuam. A imunidade protetora requer a existência de anticorpos pré-formados e

células T efectoras. Por exemplo, a proteção contra a poliomielite requer a existência de anticorpos a este vírus, já formados, que atuarão neutralizando este agente, impedindo que ele atinja as terminações nervosas com conseqüente dano motor irreparável<sup>8,10</sup>.

### Imunidade celular

Em torno da oitava semana de vida intra-uterina, células primitivas "totipotentes" migram em direção ao timo fetal, onde, sob a ação de hormônio(s) produzido(s) pelas células epiteliais, sofrem intensa proliferação e maturação, transformando-se em linfócitos T. Estes, ao saírem do timo, vão colonizar os órgãos linfóides periféricos e, na segunda semana, já podem ser encontrados no sangue periférico. Esses linfócitos T fetais mostram capacidade funcional já na 12ª semana de gestação, quando são capazes de responder *in vitro* ao estímulo mitogênico e blastogênico da fitohemaglutinina (PHA)<sup>7</sup>. A presença de moléculas de superfície (*clusters* de diferenciação ou CD), identificadas através de anticorpos monoclonais, tem possibilitado estabelecer um padrão evolutivo desses linfócitos. No sangue periférico, dos linfócitos T totais (CD3+), cerca de 65% expressam fenótipo CD3/CD4 e são denominados de "auxiliares/ indutores" e os restantes são portadores dos CD3/CD8 e são denominados "supressores/ citotóxicos". Pequena porcentagem dos linfócitos circulantes, por não expressarem em sua superfície CD ou moléculas de imunoglobulinas (Ig), é conhecida como célula nula (não T, não B)<sup>22</sup>. A maturidade da resposta celular no RN é comprovada pelo sucesso da vacinação neonatal contra a tuberculose e varíola, bem como pela capacidade de rejeitar transplantes de pele homóloga. O número absoluto de linfócitos T no sangue periférico dos RN é maior que o de adultos<sup>5,22</sup>.

Algumas bactérias, ao serem fagocitadas, permanecem intactas no interior dos macrófagos (bacilos da tuberculose, hanseníase, listeriose, etc.). A ação bactericida e/ou bacteriostática desses macrófagos será decorrente da liberação de fatores ativadores e quimiotáticos, além de várias interleucinas (IL) secretadas pelos linfócitos T após serem ativados. Em conseqüência disso, teremos, em algumas ocasiões, a formação de granulomas que controlarão o crescimento desses microorganismos. Células T inflamatórias recrutam macrófagos por dois mecanismos. Primeiro, estimulam os fatores de crescimento hematopoiéticos (IL-3 e GM-CSF), os quais irão estimular a medula óssea a produzir e liberar células fagocíticas. Segundo, as linfotoxinas TNF- $\alpha$  e TNF- $\beta$  secretadas pelos linfócitos no local da inflamação, alteram a superfície das células endoteliais através da expressão de moléculas de adesão de modo a permitir a adesão do fagócito ao endotélio, enquanto outras citocinas atuam no direcionamento e migração destes fagócitos<sup>10,14</sup>.

Os linfócitos T CD4+, de acordo com o padrão de citocinas que produzem, são subdivididos em duas subpo-

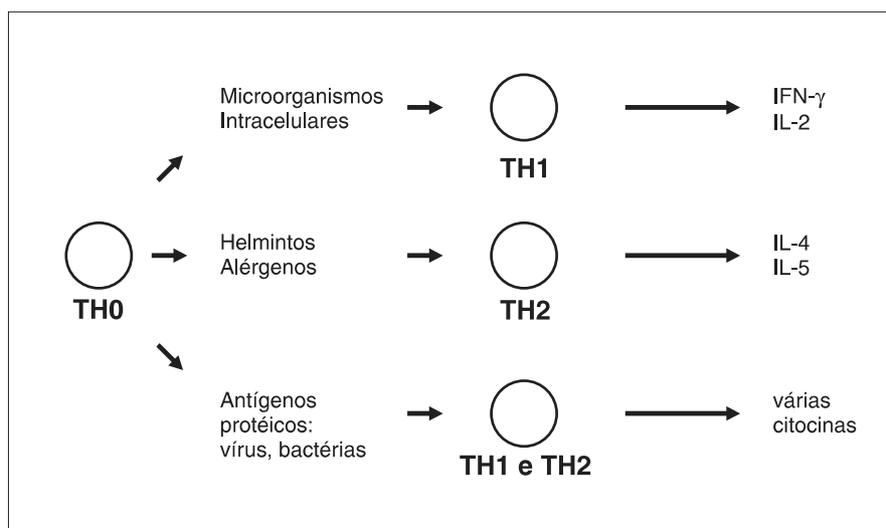
pulações: células TH1 que caracteristicamente produzem INF- $\gamma$  e IL-2, e células TH2, que secretam IL-4, IL-5 e IL-10<sup>23</sup>. Linfócitos T inflamatórios CD4+ (padrão TH1) e linfócitos T auxiliares CD4+ (TH2), ambos, expressam o co-receptor CD4 e reconhecem fragmentos de antígenos degradados dentro de vesículas intracelulares, apresentados na superfície da célula através da molécula de classe II do MHC. Os linfócitos TH1 ativam macrófagos que liberam INF- $\gamma$  permitindo a destruição do microorganismo intracelular mais eficientemente. As células CD4+ (TH2) ativam linfócitos B através da secreção das IL-4, IL-5 e IL-6, que vão se diferenciar em plasmócitos e produzir imunoglobulinas, moléculas efetoras da resposta imune humoral. Linfócitos T citotóxicos, quando ativados, liberam perforinas e proteases assim como o INF- $\gamma$  dessa maneira matam células-alvo que liberam fragmentos antigênicos de patógenos citosólicos, principalmente vírus, ligados à molécula de classe I do MHC da superfície celular<sup>10,18</sup> (Figura 1).

Bactérias intracelulares apresentam características próprias como baixa toxicidade e localização intracelular. Nessas condições, a resposta imune elaborada pelo organismo é predominantemente celular. A ativação de macrófagos por produtos gerados no linfócito T é um passo essencial para a eliminação de patógenos intracelulares que não foram eliminados após a fagocitose<sup>24</sup>. Os macrófagos teciduais ativados conseguem eliminar boa parte dos microorganismos intracelulares. A produção de radicais de oxigênio por essas células apresenta alto poder microbicida. Os linfócitos T são os mediadores específicos para a aquisição de resistência contra bactérias intracelulares. Os linfócitos T CD4+, que reconhecem peptídeos antigê-

nicos no contexto de classe II do MHC, são potentes produtores de citocinas como o INF- $\gamma$  e o TNF, além de IL-4, IL-10 e o TGF- $\beta$ , que promovem a ativação de macrófagos, além de expressarem atividade citolítica. Os linfócitos T CD8+, ao contrário dos CD4+, reconhecem antígenos ligados à molécula de classe I do MHC. Apresentam atividade citolítica específica e, dessa forma, são capazes de lisar macrófagos infectados<sup>10</sup>.

De um modo geral, a imunidade para bactérias intracelulares é mediada predominantemente por células padrão TH1. Bactérias intra-celulares contêm uma variedade de moléculas com potentes atividades imunomodulatórias. A estimulação desses componentes ativa a secreção do TNF- $\alpha$  e da IL-12 por macrófagos. A IL-12 é importante na ativação de células padrão TH1 e o TNF- $\alpha$  junto com a IL-12 servem como co-estimuladores das células NK que são produtoras de INF- $\gamma$ . Esta última citocina é importante na diferenciação dos linfócitos para padrão TH1<sup>19</sup>.

Os vírus são, obrigatoriamente, patógenos intracelulares. Os seres humanos, freqüentemente, adquirem vírus pela superfície de mucosa. Normalmente são identificados pelo sistema imunológico após invasão no organismo. Os linfonodos regionais são os locais onde ocorre a multiplicação desses vírus. Por ocasião da interação com o antígeno, linfócitos T CD8+ diferenciam-se em células citotóxicas capazes de lisarem células do hospedeiro infectadas por vírus<sup>7</sup>. Isso contribui para a eliminação da infecção viral uma vez que os vírus liberados da célula hospedeira ficam expostos a ação de anticorpos, C e células fagocitárias. Através da interação entre as células apresentadoras de antígenos, células auxiliares e supressoras é que se estabelecerá a resposta imune celular. Esta é também



Adaptado de Abbas et al., 1994

Figura 1 - Diferenciação e funções efectoras de Linfócitos T CD4+

denominada de mediada por células ou de hipersensibilidade tardia e é responsável pelas defesas contra vírus, fungos, protozoários e bactérias intracelulares, rejeição de enxertos e vigilância contra tumores. A proteção pode ocorrer por ação citotóxica direta do próprio linfócito T ou através de mecanismos amplificadores obtidos por ação de linfocinas. Nas infecções virais, a produção de INF, linfocitotoxinas, fator inibidor e ativador de macrófagos, fator de transferência e de outras linfocinas exerce papel importante no seu controle. As células, uma vez parasitadas por vírus, exprimirão partículas deste na sua superfície e, através da ativação de linfócitos T e produção de linfocinas, promoverão destruição da célula infectada por ação citotóxica direta<sup>19</sup>.

As células NK são muito importantes na citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC). Essas células têm capacidade de matar células tumorais e na defesa contra patógenos intracelulares, especialmente o Herpes vírus e a *Listeria monocytogenes*. Embora essas células possam destruir as células infectadas, essa atividade é aumentada em 20 a 100 vezes quando há associação de fatores como INF- $\alpha$ , INF- $\gamma$  e IL-12<sup>18</sup>.

### Imunidade humoral

A imunidade humoral é representada por linfócitos B e o RN os apresenta em sangue periférico em número semelhante ao de adulto. Embora as células pré-B já possam ser identificadas em fígado fetal humano por volta da 7<sup>a</sup> ou 8<sup>a</sup> semanas de gestação, em condições de normalidade, o feto não produz anticorpos e os plasmócitos são raros<sup>25</sup>.

Após contato com o antígeno, os linfócitos B diferenciam-se em plasmócitos, células envolvidas na síntese e excreção das imunoglobulinas (Ig) circulantes, que exercem função de anticorpo. Na fase final de amadurecimento, estas células B exteriorizam em sua membrana moléculas de Ig da mesma classe para a qual foram diferenciadas para produzir. Existe uma seqüência de maturação e todas as classes de linfócitos B são derivadas de precursores com IgM na membrana, com diferenciação para linfócitos B específicos para IgD, IgM, IgG, IgA e IgE.

A ligação de um antígeno com Ig presentes na membrana de linfócitos B leva à divisão e diferenciação destas células em plasmócitos. A produção de anticorpos específicos a vários antígenos microbianos é dependente da interação com linfócitos T CD4+ específicos para o antígeno em questão<sup>10</sup>. A maturação dessas células ocorre na medula óssea e é independente de antígenos e de células T. A maturação e proliferação celular dirigida pelo contato célula-célula (através das moléculas de adesão) e citocinas presentes no meio ambiente, com conseqüente produção de anticorpo, é uma fase dependente de antígeno<sup>18,26</sup>.

A interação do antígeno com esses receptores específicos inicia um processo de proliferação e diferenciação que leva ao desenvolvimento de células de memória e

plasmócitos produtores de Ig. A IgM é a primeira Ig a ser produzida frente a uma infecção, tem meia-vida curta e é a predominante na resposta primária. Já a IgG é a predominante na resposta secundária<sup>1</sup>. Entretanto, a classe de Ig produzida depende da idade, do tipo de antígeno ao qual se tem contato e da via de inoculação deste antígeno. Para que ocorra produção adequada de imunoglobulinas, há a necessidade da interação dos linfócitos B com os linfócitos T CD4+. Estes irão secretar linfocinas essenciais na diferenciação adequada dos linfócitos B para plasmócitos. Desse modo, o desenvolvimento de anticorpos específicos é dependente da exposição do antígeno, da célula T CD4+ e da maturação dos linfócitos B. Todo esse processo de amadurecimento do sistema imune leva um tempo, de forma que lactentes são capazes de responder a antígenos cuja estrutura química sejam proteínas (vírus, algumas bactérias) e, por isso, são imunizados precocemente contra esses agentes<sup>1</sup>. Entretanto, até os 2 anos de idade, o lactente apresenta dificuldade em montar uma resposta imune adequada a bactérias cujas cápsulas sejam polissacarídes (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*), motivo pelo qual essa população é tão acometida por estes agentes<sup>27,28</sup>.

Os anticorpos secretados ligam-se à bactéria que sobreviveu aos mecanismos de defesa não específicos, produzindo opsonização adicional para uma fagocitose mais efetiva<sup>29</sup>. Além disso, imunoglobulinas das classes IgG e IgM ativam o sistema C através da via clássica, que leva à lise de bactérias suscetíveis<sup>12</sup>. Num prazo de 3 a 6 dias após a infecção inicial, anticorpos séricos específicos já podem ser detectados e contribuem diretamente para amplificar o mecanismo de defesa do hospedeiro, promovendo a eliminação de microorganismos que sobrevivem às defesas não específicas<sup>3</sup>. Caso a infecção não seja totalmente eliminada, a ativação contínua das células fagocitárias pode causar dano tecidual através da liberação de radicais de oxigênio, proteases e outros mediadores inflamatórios<sup>30</sup>.

Durante a gestação existe uma passagem transplacentária, de anticorpos da classe IgG, da mãe para o feto. Esse transporte ocorre pela presença de receptores para IgG materna presentes no trofoblasto. A transferência ocorre de modo mais acentuado à medida que a gestação se aproxima do termo, de modo que recém-nascidos prematuros apresentam, ao nascimento, níveis de IgG inferiores aos recém-nascidos a termo<sup>31,32</sup>. Dentre as 4 subclasses de IgG, a IgG1 e a IgG3 apresentam transferência placentária de modo semelhante, ao contrário da IgG2, que, mesmo ao termo, o recém-nascido apresenta em níveis mais baixos em relação ao materno<sup>33</sup>. Esses anticorpos maternos vão sendo naturalmente catabolizados pelo recém-nascido, de forma que, por volta do sexto mês de vida, esses anticorpos maternos estão praticamente ausentes. Esses anticorpos da classe IgG refletem a experiência antigênica materna e protegem o recém-nascido contra infecções<sup>7</sup>.

A imunoglobulina sérica mais abundante é a IgG, seguida da IgA e IgM. A IgE é encontrada em concentra-

ções bem inferiores às outras muito embora sua ação biológica seja importante. Para que ocorra o “switch” de classe, ou seja, o linfócito B apresente outras classes de imunoglobulinas em sua superfície, é necessária a participação de linfócitos T CD4+. Na interação entre o linfócito T CD4+ padrão TH2, e o linfócito B vai haver liberação de citocinas, e, de acordo com o predomínio de algumas delas, o linfócito B irá produzir uma ou outra classe de imunoglobulina. Por exemplo, se houver produção de maior quantidade de IL-5 ou de TGF- $\beta$  os linfócitos B vão se diferenciar num plasmócito produtor de IgA. A presença da IL-4 é importante para produção de IgE e assim por diante (Figura 2).

Os anticorpos contribuem para proteção do hospedeiro de quatro formas:

1 - neutralização: vírus e bactérias intracelulares, os quais necessitam ficar no interior das células para crescer, se espalham através do contato célula-célula. Os anticorpos podem neutralizar este processo e também atuam na proteção contra toxinas;

2 - opsonização: facilita a fagocitose do antígeno através da ligação com o antígeno pelo receptor Fab e com o fagócito ligando-se a este pelo receptor Fc;

3 - ativação do C: o anticorpo ativa o sistema C que também vai opsonizar o antígeno para ser melhor fagocitado. Além disso, as proteínas do Sistema C podem lisar diretamente o patógeno através da destruição de suas membranas;

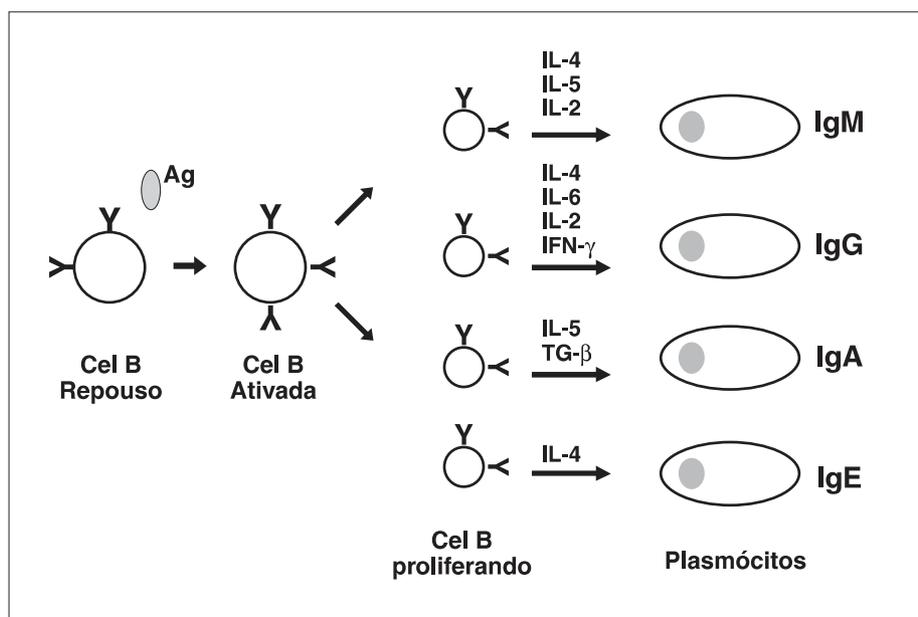
4 - ADCC (citotoxicidade celular dependente de anticorpo): o anticorpo liga-se à célula-alvo pelo fragmento Fab e a células NK pelo receptor Fc. Dessa forma, essas células são capazes de destruir o antígeno.

Os anticorpos são notáveis não apenas pela diversidade de ligação ao antígeno que apresentam, mas também pela versatilidade que essas moléculas apresentam. A especificidade do anticorpo é determinada pelo sítio de ligação ao antígeno (Fab), enquanto a outra porção da molécula (Fc) é onde se liga a uma superfície que possua receptor para esta estatura. A ação efetora do anticorpo é determinada pela classe de imunoglobulina<sup>2</sup>.

A IgG é um monômero, a imunoglobulina de maior concentração plasmática, correspondendo a cerca de 80% das imunoglobulinas séricas e é a classe principal das defesas sorológicas do corpo. Possui atividade antibacteriana, antiviral e antiprotozoários. Em condições de normalidade, a velocidade de síntese da IgG é de 35 mg/kg/dia o que equivale a 2g/dia de IgG sintetizada por um adulto com peso de 70 kg. A meia-vida plasmática da IgG é de 23 dias sendo a proteína de vida mais longa<sup>7</sup>. A IgG é subdividida em 4 subclasses (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) que diferem uma das outras pela sequência dos aminoácidos da cadeia pesada e por suas propriedades biológicas<sup>34</sup>.

Todas as subclasses de IgG podem fixar C, exceto a IgG4. A IgG1, a IgG2 e a IgG3 podem promover a fagocitose, iniciar a quimiotaxia, induzir a liberação de anafilatoxinas e lisar células alvo<sup>34</sup>. Embora todos os quatro isotipos de subclasse de IgG, quando ligados ao Ag, possam mediar a ligação com fagócitos, apenas a IgG1 e a IgG3 são capazes de ativar a via clássica do C<sup>35</sup>.

Os anticorpos da subclasse IgG1 e IgG3 são, na maioria das vezes, timo-dependentes e direcionados a antígenos protéicos. Atingem níveis semelhantes aos de adulto aos 2 anos de idade. A IgG1 corresponde a cerca de 60-70% da IgG sérica total, enquanto a IgG3, a cerca de 4-8%



Adaptado de Abbas et al., 1994

Figura 2 - Função das citocinas na diferenciação dos linfócitos B

do total. A IgG2 tem importante participação na resposta humoral contra antígenos de paredes bacterianas (carboidratos e polissacarídeos) que são timo-independentes. É a que mais demora a alcançar nível de adulto, por volta da adolescência. Contribui com cerca de 14 a 30% dos níveis de IgG total<sup>28,36</sup>.

Os anticorpos da classe IgM não atravessam a placenta e assim não conferem proteção ao RN contra antígenos somáticos de bactérias Gram-negativas (*Salmonella sp*, *Shigella sp*, *E. coli*). Níveis de IgM acima de 20 mg/dl em sangue de cordão são sugestivos de infecção intra-uterina e a determinação de IgM específica (p.ex.: rubéola, toxoplasmose, sífilis, doença citomegálica) a confirma. Ao contrário das células B produtoras de IgG, as de IgM estão em número normal no recém-nascido e, quando adequadamente estimuladas *in vitro*, são capazes de sintetizar IgM. É a classe de anticorpo que predomina na resposta imune primária. A IgM tem potente ação ativadora do C; contudo, por causa do seu tamanho (pentâmero), fica restrita ao compartimento intravascular<sup>29</sup>.

A IgA não atravessa a placenta e está presente no sangue de cordão em pequena porcentagem de RN normais. A principal função dessa classe de Ig é exercida nas secreções dos tratos respiratório e gastrointestinal, sob a forma de IgA secretora (IgAS)<sup>31,37</sup>.

Embora a IgA seja encontrada em tecidos e no soro, sua principal função é na defesa das mucosas. É capaz de ativar o sistema C pela via alternativa, mas é incapaz de ativar a Clássica e tem atividade bactericida quando combinada com a lisozima e o C. A IgA presente nas secreções é denominada IgAS (IgA secretora). As funções da IgAS incluem neutralização de vírus, inibição de adesão de bactéria ao epitélio e imune-exclusão. Pode também inibir a internalização ou mesmo a replicação intracelular de certos vírus. Uma das funções cruciais da IgAS é a prevenção e a colonização de bactérias ao epitélio. A IgAS é dimérica e produzida em nível de mucosa por plasmócitos locais. Ao atravessar a célula epitelial, duas moléculas de IgA unidas pela cadeia "J" juntam-se a um componente secretor, passando para a luz da mucosa como IgAS. Este elaborado mecanismo de defesa local não é totalmente desenvolvido no recém-nascido, que deve obrigatoriamente receber colostro e leite materno, muito ricos em IgAS, conferindo imunidade passiva local. A IgAS neutraliza vírus, algumas bactérias e, formando complexos com proteínas da dieta, impede a absorção das mesmas. A avaliação quantitativa da IgAS em saliva por métodos extremamente sensíveis tem demonstrado a sua presença na mucosa já a partir da segunda semana de vida<sup>37,38</sup>. Entretanto, só atinge níveis semelhantes aos de adulto por volta de 7 a 8 anos de idade<sup>39</sup>.

A IgE também não atravessa a placenta e é o principal anticorpo envolvido nas doenças alérgicas. Nessa classe de Ig estão presentes os anticorpos a parasitas intestinais (helmintos), o que justifica altos níveis séricos de IgE em indivíduos não alérgicos. A sua síntese é controlada por

mecanismos múltiplos, embora a IL-4 assuma grande importância<sup>23</sup>.

Após o primeiro contato do antígeno com o linfócito T ou B ocorre a resposta primária. No caso da imunidade humoral, anticorpos específicos são detectados na circulação após o período de sete a 10 dias, e esse anticorpo é predominantemente da classe IgM. Parte das células competentes, após a resposta inicial, transforma-se em linfócitos de memória. Estes, num segundo contato com o mesmo antígeno, produzem uma maior quantidade de anticorpos num prazo curto (dois a quatro dias), caracterizando a resposta secundária na qual a IgG é a Ig predominante. O mesmo ocorre com os linfócitos T<sup>40</sup>.

A resposta imune do hospedeiro aos microorganismos funciona como uma rede de interações com funções que freqüentemente se sobrepõem, podendo muitas vezes haver redundância nos mecanismos para conter ou controlar a infecção. Por outro lado, a especialização de certos mecanismos da resposta imune contra microorganismos pode ser demonstrada em hospedeiros com imaturidade ou defeitos genéticos ou adquiridos de funções específicas do sistema imunológico, que não os tornam universalmente suscetíveis a todas as classes de agentes infecciosos.

### Referências bibliográficas

1. Fulginiti VA, Sieber OF. Immune mechanisms in infectious diseases. In: Stiehm ER. Immunologic disorders in infants and children. Philadelphia: WBSaunders; 1980. p.687-701.
2. Janeway CA, Travers P. Immunobiology: the immune system in health and disease. London: Current Biology/Garland; 1994. p1:28.
3. Sorensen RU, Moore C. Immunology in the pediatrician's office. *Pediatr Clin North Am* 1994; 41:691-714.
4. WHO Scientific Group: Rosen FS, Wedgwood RJP, Eibl M, Griscelli C, Seligmann M, Aiuti F et al. Primary Immunodeficiency Diseases: report of a WHO Scientific Group. *Clin Exp Immunol* 1995; 99:1-24.
5. Hannel I, Erkeller-Yuksel F, Lydyard P, Deneys V, Debryère M. Developmental and maturational changes in human blood lymphocyte subpopulations. *Immunology Today* 1992; 13:215-218.
6. Smith RT, Eitzman DV, Catlin ME, Wirtz EO, Miller BE. The development of the immune response. Characterization of the response of the human infant and adult to immunization with *Salmonella* vaccines. *Pediatrics* 1964; 68:163.
7. Stiehm ER. Immunologic disorders of infants and children. 4ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996.
8. Henderson FW, Collier AM, Sanyal MA, Watkins JM, Fairclough AL, Clyde WA Jr. et al. A longitudinal study of respiratory viruses and bacteria in the etiology of acute otitis media with effusion. *N Engl J Med* 1982; 306: 1377-83.
9. Monteiro CA. Saúde e Nutrição das Crianças de São Paulo. São Paulo: Hucitec e Editora da Universidade de São Paulo; 1988.

10. Janeway CA, Travers P. Immunobiology - the immune system in health and disease. 2<sup>a</sup> ed. London: Current Biology; 1996.
11. Roitt I, Brostoff J, Male D. Immunology. 2<sup>a</sup> ed. London: Churchill Livingstone; 1989.
12. Johnston RB Jr., Stroud RM. Complement and host defense against infection. *J Pediatr* 1977, 90:169-79.
13. Forman ML, Stiehm ER. Impaired opsonic activity but normal phagocytosis in low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 1969; 281:926-31.
14. Adams DH, Shaw S. Leucocyte-endothelial interactions and regulation of leucocyte migration. *Lancet* 1994; 343: 831-836.
15. Kishimoto TK, Larson RS, Corbi AL, Dustin ML, Staunton DE, Springer TA. The leukocytes integrins. *Adv Immunol* 1989; 46:149-182.
16. Boxer LA, Todd RF. Therapeutic modulation of neutrophil number and function. In: Abramson JS, Wheeler JG. The neutrophils. Oxford: Oxford University Press; 1993. p.163-302.
17. Kishimoto TK, Rothlein R. Adhesion molecules which guide neutrophil-endothelial cell interactions at sites of inflammation. In: Gupta, Griscelli. New concepts in immunodeficiency diseases. New York: John Wiley & sons; 1993. p.131-156.
18. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JSP. Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia: WB Saunders Company; 1994. p.417.
19. Fresno M, Kopf M, Rivas L. Cytokines and infectious diseases. *Immunology Today* 1997, 18(2):56-60.
20. Knight SC, Stagg AJ. Antigen-presenting cell types. *Curr Opin Immunol* 1993; 5:374-82.
21. Yewdell JL, Bennink JR. Antigen processing: a critical factor in rational vaccine design. *Semin Hematol* 1993; 30(Suppl.4):26-30.
22. Commans-Bitter WM, Groot R, Van Den Beemd R, Neijens HJ, Hop WCJ, Graneveld K, et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood. *J Pediatr* 1997; 130:388-93.
23. Mosmann TR, Coffman RL. Heterogeneity of cytokine secretions patterns and functions to helper T cells. *Adv Immunol* 1989; 46:111-147.
24. Kaufmann SH. Immunity to intracellular bacteria. *Ann Rev Immunol* 1993; 11:129-63.
25. Gathings WE, Kubagawa H, Cooper MD. A distinctive pattern of B cell immaturity in perinatal humans. *Immunol Rev* 1981; 57:107-26.
26. Rosen FS. Developmental Immunology. *Clin Immunol Allergy* 1985; 5:191-378.
27. Barret DJ, Lee CG, Ammann AJ, Ayoub EM. IgG and IgM pneumococcal polysaccharides antibody response in infants. *Pediatr Res* 1984; 18:1067.
28. Barret DJ, Ayoub EM. IgG2 subclass restriction of antibody to pneumococcal polysaccharides. *Clin Exp Immunol* 1986; 63:127-134.
29. Keusch GT. Immunologic mechanisms in infectious diseases. In: Stiehm ER. Immunologic Disorders in Infants & Children. 4<sup>a</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1996. p.956-74.
30. Dinarello CA, Gelfand JÁ, Wolff SM. Anticytokine strategie in the treatment of the systemic inflammatory response syndrome. *JAMA* 1993, 269:1829-35.
31. Ballow M, Lynn Cates K, Rowe JC, Goetz C, Desbonnet C. Development of the immune system in very low birth weight (less than 1500g) premature infants: concentrations of plasma immunoglobulins and patterns of infections. *Pediatr Res* 1986; 20:899-904.
32. Costa-Carvalho BT, Vieira HMS, Carbonare SB, Ribeiro MA, Grisardi N, Carneiro-Sampaio MMS. Niveles de inmunoglobulinas y lisozimas en sangre de cordón umbilical en recién nacidos de diversas edades gestacionales. *Rev latinam perinatol* 1988; 9:98-105.
33. Costa-Carvalho BT, Vieira HMS, Dimantas RBR, Arslanian C, Naspitz CK, Solé D et al. IgG subclass transfer across placenta in term and preterm newborns. *Brazilian J Med Biol Res* 1996; 29:201-204.
34. Schur PH. IgG subclasses - a review. *Annals of Allergy* 1987; 58:89-99.
35. Ferrante A, Lorraine JB, Feldman RG. IgG subclass distribution of antibodies to bacterial and viral antigens. *Pediatr infect dis j* 1990, 9:S16-S24.
36. Fujimura MD. Níveis séricos das subclasses da imunoglobulina G em crianças normais e nefróticas. São Paulo, 1990. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo.
37. Goldblum RM, Hanson LA, Brandtzaeg P. The mucosal immune system. In: Stiehm ER. Immunologic disorders of infants and children. 4<sup>a</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders; 1996. p.159-199.
38. Brandtzaeg P, Nilssen DE, Rognum TO, Thrane PS. Ontogeny of the mucosal immune system and IgA deficiency. *Gastroenterol Clin Noth Am* 1991; 20:397-439.
39. Nagao AT, Costa-Carvalho BT, Solé D, Pereira A, Naspitz CK. Salivary secretory IgA reference values in Brazilian healthy children. *J Trop Pediatr* 1996; 42:4.
40. Steele RW, Hensen AS, Vincent MM, Fucillo DA, Bellanti JA. Development of specific cellular and humoral immune response in children immunized with live rubella virus vaccine. *J Infect Dis* 1974; 130:449-53.

Endereço para correspondência:

Dra. Beatriz Tavares Costa Carvalho  
Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia da UNIFESP-EPM  
Rua dos Otonis, 725 - Vila Clementino  
CEP 04025-002 - São Paulo - SP