



## DESCRIÇÃO

Mecanismo das respostas imunológicas: resposta imune inata e adquirida. Vacinação e soroterapia.

## PROPÓSITO

Compreender os mecanismos envolvidos nas respostas imune inata e adaptativa e as aplicações práticas desses conceitos, para aprofundar o conhecimento nas diferentes formas de respostas imunológicas e entender por que e como elas acontecem e de que maneira estão associadas ao sucesso ou insucesso de práticas imunológicas, como a vacinação e a soroterapia.

## OBJETIVOS

# MÓDULO 1

Descrever as principais características da imunidade inata

# MÓDULO 2

Reconhecer as principais características da imunidade adquirida

# MÓDULO 3

Descrever as aplicações práticas da imunidade ativa e passiva

## INTRODUÇÃO

Frequentemente, o organismo é exposto a substâncias estranhas, chamadas de antígenos, que desencadeiam uma resposta imunológica. O sistema imunológico é um conjunto de elementos que interagem entre si, com o objetivo de defender o organismo contra diferentes patógenos. Essa defesa é mediada por respostas imunológicas sequenciais e coordenadas, que podem ser separadas em imunidade inata e imunidade adaptativa.

Todos os organismos multicelulares possuem mecanismos de defesa **intrínsecos** contra infecções, capazes de desenvolver resposta a diversos patógenos. A esses mecanismos damos o nome de **imunidade inata**. Esta representa a primeira linha de defesa de um organismo, e é realizada por moléculas e células que estão sempre presentes e prontas para desenvolver uma resposta e eliminar microrganismos infecciosos.

No entanto, existem outros tipos de mecanismos de defesa que são executados por **anticorpos e células T**: a chamada **imunidade adquirida**, capaz de desenvolver respostas **mais específicas e mais eficazes** conforme vão acontecendo exposições sucessivas ao patógeno.

Além dos mecanismos de defesa que fazem parte do próprio organismo, existem aqueles que podem ser **administrados** com o intuito de promover proteção. Podemos citar, como exemplo, a soroterapia (tratamento com soro) e as vacinas. No entanto, para conhecermos cada um dos mecanismos de defesa do organismo e suas aplicações práticas, precisamos conhecer as respostas imunes inata e adaptativa. Vamos lá?

## MÓDULO 1

---

🕒 **Descrever as principais características da imunidade inata**

### IMUNIDADE INATA

A imunidade inata (imunidade natural ou nativa) é fundamental para o combate a microrganismos nas primeiras horas ou dias depois que ocorre o contato com o antígeno, promovendo uma resposta rápida por meio de mecanismos imunológicos que são inerentes, ou seja, já existem no organismo. Por esse motivo, ela recebe o nome de **inata**. Esse tipo de resposta tem o intuito de prevenir, controlar ou acabar com a infecção no hospedeiro.

É importante destacar que, nesse tipo de resposta, quando ocorrem exposições repetidas, os resultados são praticamente idênticos, sendo inespecíficos. Essa imunidade reconhece estruturas que são comuns aos microrganismos, não distinguindo pequenas diferenças entre os antígenos. Ademais, é um tipo de resposta que não gera uma memória imunológica.

### PRINCIPAIS COMPONENTES DA RESPOSTA IMUNIDADE INATA

A imunidade inata apresenta alguns componentes principais:

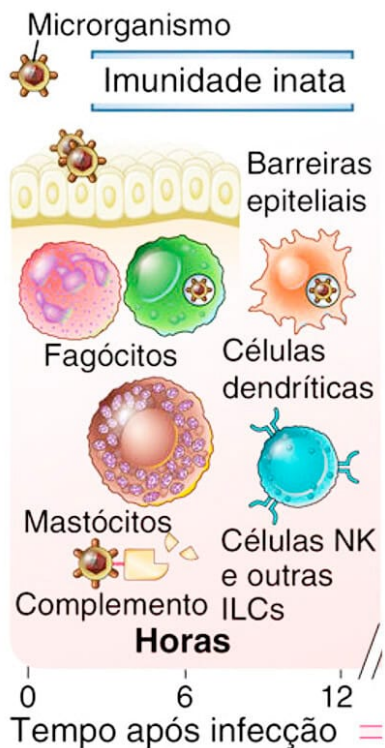


Imagem: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015.

📷 Componentes da imunidade inata que fornecem defesa inicial contra infecções.

## VAMOS CONHECER MAIS SOBRE ESSES COMPONENTES.

## BARREIRAS QUÍMICAS E FÍSICAS

Corresponde aos epitélios, como a pele e o revestimento dos tratos gastrointestinal, vaginal e respiratório (barreira física), além dos agentes antimicrobianos (barreira química) que são produzidos na superfície desses epitélios. As células da mucosa produzem substâncias microbicidas, como a imunoglobulina A, peptídeos, como as defensinas e catelicidinas, e lisozima. Além disso, possuem células de defesa, como macrófagos associados à mucosa (denominados MALT), que realizam a fagocitose dos possíveis patógenos no local.

Essas barreiras bloqueiam a entrada dos microrganismos. Caso ocorra algum dano epitelial ou os microrganismos consigam adentrar pelo epitélio, respostas imunológicas são ativadas, como

as respostas **inata** e adaptativa, para promover proteção.

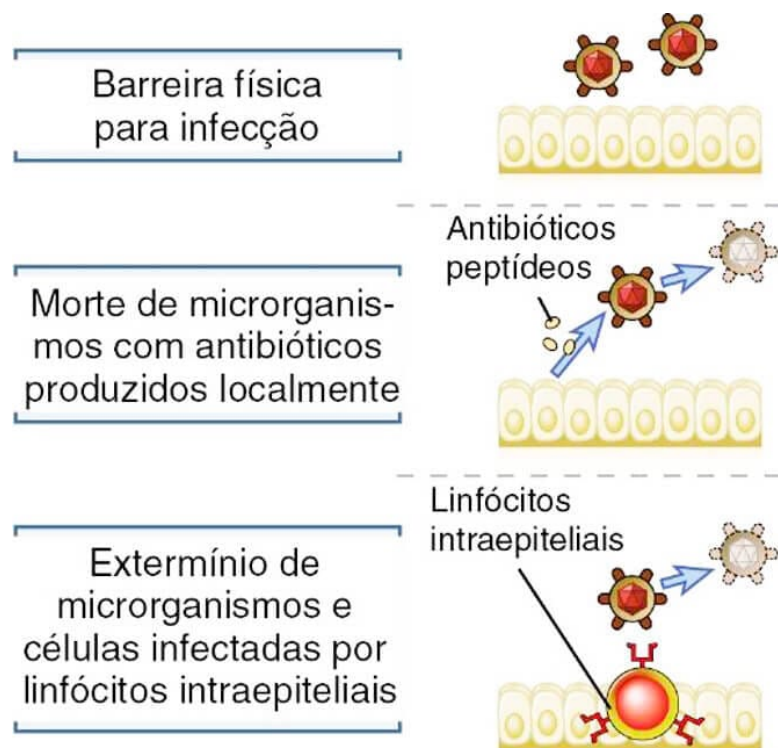


Imagem: ABBAS & LITCHMAN, 2013.

📷 Função das barreiras físicas e químicas na defesa contra microrganismos.

## ❓ VOCÊ SABIA

A epiderme é uma barreira física importante no nosso organismo; representa a camada mais superficial da pele. Ela é impermeável, resistente, produz secreções sebáceas, que têm em sua constituição um aldeído microbicida, e secreções sudoríparas, que possuem catelicidina (peptídeos microbicidas). Além disso, apresenta células de defesa, como as células de Langerhans.

## + SAIBA MAIS

Lisozima e a fosfolipase são enzimas encontradas na lágrima, na saliva e na secreção nasal; elas destroem a parede celular das bactérias e desestabilizam as membranas bacterianas. O

suco gástrico presente no estômago possui o pH muito ácido, impedindo a proliferação e a passagem de microrganismos pelo trato gastrointestinal.

Temos também como barreiras físicas: pelos, cílios e o muco presente na vagina, na cavidade nasal e no trato respiratório. O muco, pela sua consistência, protege esses locais contra infecções, “sequestrando” e inibindo a motilidade dos microrganismos, que podem ser jogados para fora com um espirro, por exemplo. Outras formas de expulsar os corpos invasores são por meio do vômito, da tosse, da diarreia e da descamação da epiderme.



Foto: Shutterstock.com

## BARREIRAS MICROBIOLÓGICAS

No nosso organismo, existe a presença de diferentes microrganismos (localizados no intestino, na boca, na pele e, no caso das mulheres, na vagina), que correspondem à microbiota normal. Esses microrganismos competem com potenciais patógenos por locais de fixação e nutrientes, diminuindo a probabilidade desses últimos se multiplicarem em número suficiente para causar uma doença.

# DIFERENTES TIPOS CELULARES

Células que compõem a imunidade inata normalmente estão presentes na maior parte dos tecidos. Essas células agem como sentinelas em busca de microrganismos invasores com a intenção de combatê-los. São elas:

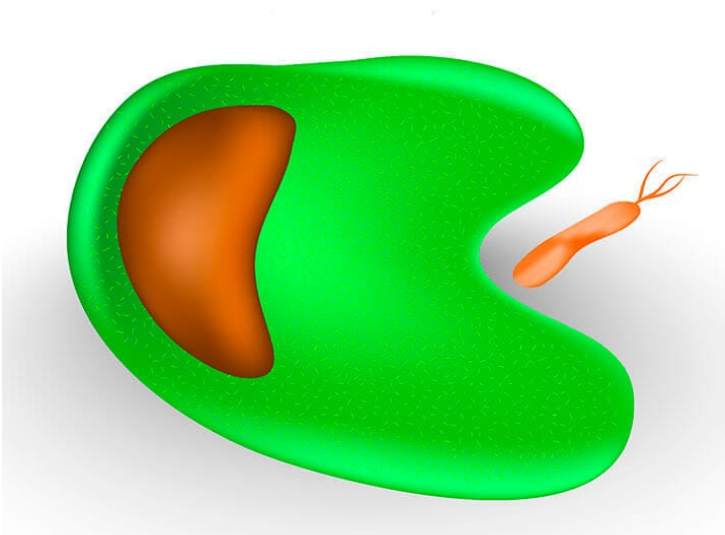


Imagem: Shutterstock.com

**CÉLULAS FAGOCÍTICAS: MACRÓFAGOS E  
NEUTRÓFILOS, RESPONSÁVEIS PELA FAGOCITOSE  
DOS MICRORGANISMOS**



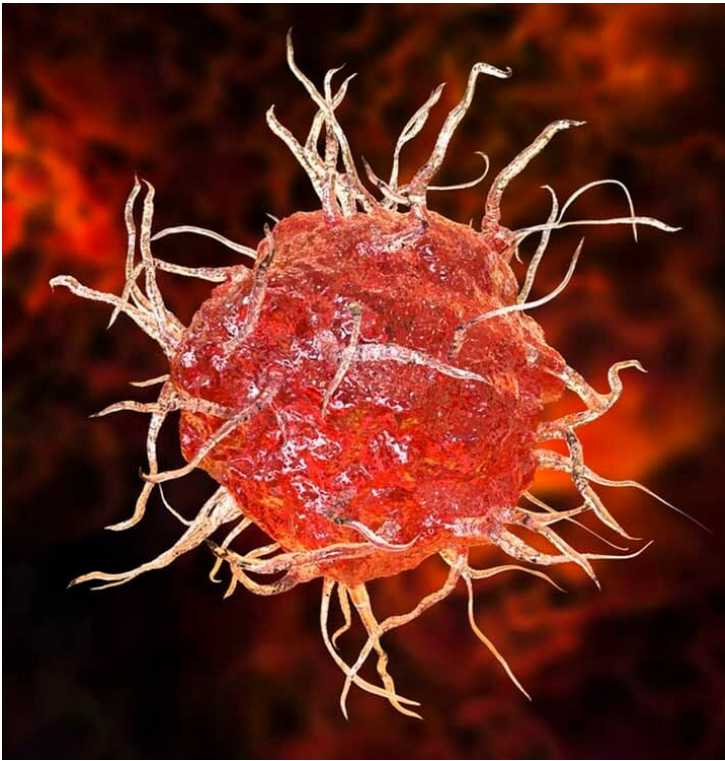


Foto: Shutterstock.com

## CÉLULAS DENDRÍTICAS

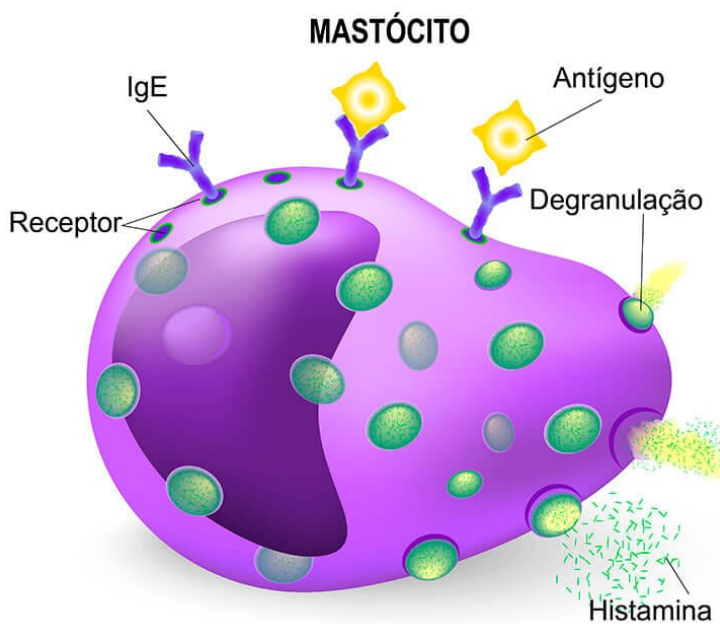


Imagem: Shutterstock.com



# MASTÓCITOS

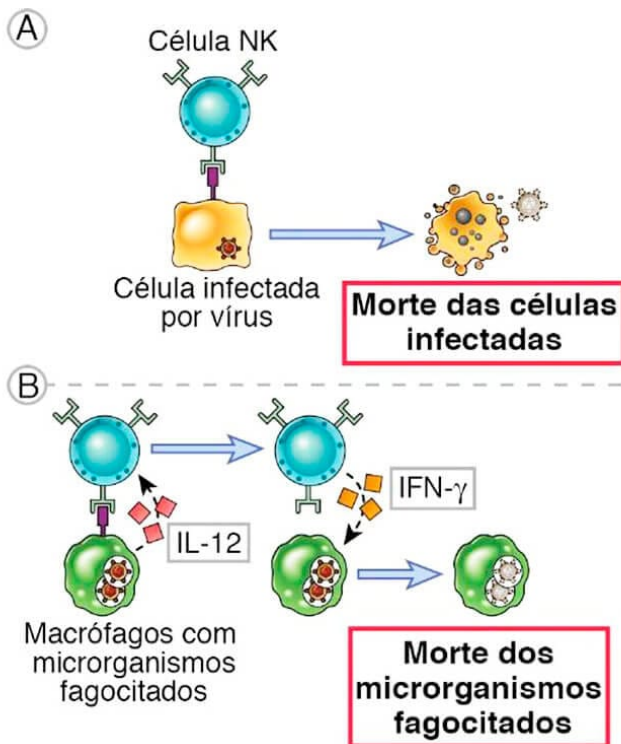


Imagem: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2013.

## CÉLULAS *NATURAL KILLER* (NK)

## PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

São proteínas plasmáticas que compõem o sistema complemento e outros mediadores da inflamação.

Os mediadores de inflamação são substâncias produzidas pelas células que atuam na comunicação entre elas. O reconhecimento pelas células desses mediadores gera uma cascata de ativação intracelular que culmina em uma resposta celular – esta pode ser pró-inflamatória, anti-inflamatória ou pró-resolução. São exemplos:

As  
citocinas



As quimionas



Os leucotrienos



As prostaglandinas

## **FUNÇÕES DA RESPOSTA IMUNIDADE INATA**

Várias funções essenciais para o organismo são exercidas pela imunidade inata, no intuito de nos proteger contra lesões teciduais e microrganismos.

### **FUNÇÃO 1**

### **FUNÇÃO 2**

### **FUNÇÃO 3**

### **FUNÇÃO 4**

Como vimos, o sistema imunológico inato apresenta como um dos seus componentes as barreiras epiteliais, que bloqueiam a entrada dos microrganismos. Além disso, promove reações e respostas iniciais contra microrganismos a fim de prevenir, controlar ou acabar com a infecção no hospedeiro.

Quando ocorrem deficiências, inibição ou eliminação de qualquer um dos componentes da imunidade inata, aumentam as chances e a suscetibilidade a infecções, mesmo que outros componentes do sistema imunológico estejam intactos e funcionais.

Existe uma diversidade de microrganismos que desenvolveram estratégias para sobreviver ao ataque da imunidade inata, estratégias essas que caracterizam o que chamamos de virulência. As respostas imunes inatas, muitas vezes, mantêm a infecção sob controle até que respostas mais potentes e mais especializadas, chamadas de respostas imunes adaptativas, possam ser ativadas e consigam combater e eliminar os microrganismos. Além de estimular, ela também influencia a natureza das respostas imunes adaptativas, para que elas se tornem mais efetivas contra diversos microrganismos (bactérias extracelulares ou vírus intracelulares).

Ela também pode ser responsável pela eliminação de células danificadas do nosso corpo e por promover o processo de reparo tecidual. O dano tecidual e celular pode ser proveniente de uma infecção ou pode ser um dano estéril, ou seja, acontece na ausência de microrganismos. Para que o reparo aconteça, é preciso que o sistema imune inato reconheça e responda a moléculas produzidas pelo próprio organismo, liberadas ou acumuladas em células que estão danificadas, em células estressadas ou em células mortas.

As principais reações de proteção que o sistema imunológico inato possui são:

## INFLAMAÇÃO

A **inflamação** pode ser entendida como um processo que atrai leucócitos circulantes e proteínas plasmáticas para o local de infecção, onde serão ativados a fim de combater e eliminar agentes agressores. A inflamação também pode ser um processo de reação contra células danificadas ou mortas, assim como uma reação aos acúmulos de substâncias consideradas anormais nas células e nos tecidos. Esse mecanismo será mais bem compreendido a seguir.

## DEFESA ANTIVIRAL

Já a **defesa antiviral** é o processo que visa prevenir a replicação viral e destruir as células que estão infectadas por vírus. A partir dessa destruição, é possível que os reservatórios da infecção viral sejam eliminados. Isso acontece sem a necessidade de uma resposta inflamatória, apesar de a inflamação também poder contribuir no combate ao vírus.

Nesse tipo de resposta, as células infectadas por vírus produzem uma citocina (IFN tipo 1) que se liga a receptores de células não infectadas, desencadeando uma sinalização de eventos que culminará na produção de moléculas que bloqueiam a replicação viral.

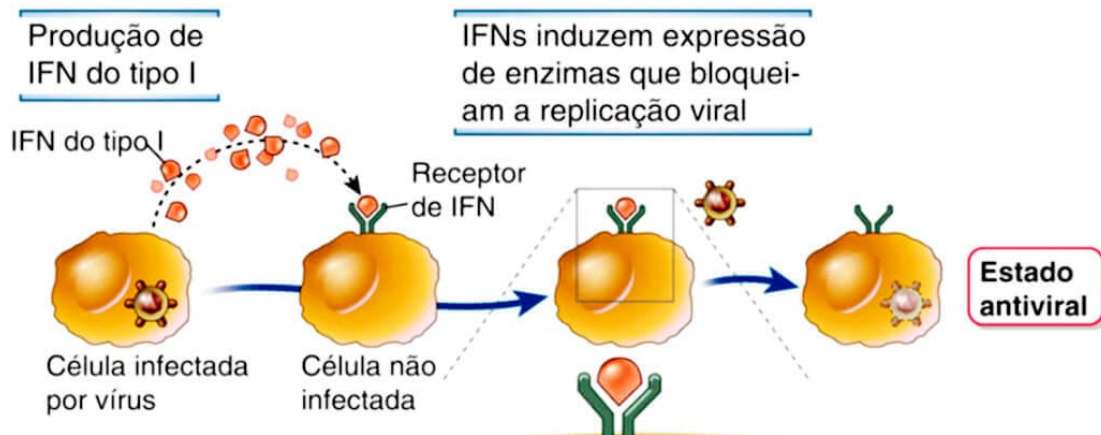


Imagem: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015.

📷 Reação de defesa antiviral.

## RECONHECIMENTO PELO SISTEMA IMUNOLÓGICO INATO

O sistema imunológico inato é capaz de reconhecer estruturas moleculares produzidas por microrganismos, que são normalmente comuns a vários microrganismos, e são conhecidas como **padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs)**.

Os diferentes microrganismos (vírus, bactérias e fungos) expressam diferentes PAMPs, que podem ser: ácidos nucleicos exclusivos ou que estão em abundância, proteínas específicas, lipídeos e carboidratos produzidos por microrganismos – como o lipopolissacarídeo (LPS), que é sintetizado por bactérias Gram-negativas –, o ácido lipoteicóico, que é encontrado em bactérias Gram-positivas, e também oligossacarídeo com resíduos de manose, que são encontrados em glicoproteínas microbianas.

**VALE DESTACAR QUE O SISTEMA IMUNOLÓGICO INATO É CAPAZ DE RECONHECER UM NÚMERO LIMITADO DE MOLÉCULAS ENCONTRADAS EM CLASSES DIFERENTES DE MICRORGANISMOS.**

Os produtos microbianos, que são normalmente fundamentais para a sobrevivência dos microrganismos, são geralmente as estruturas que o sistema imunológico inato reconhece. Essa característica do sistema imune inato é extremamente importante: uma vez que ele reconheça uma estrutura essencial do microrganismo, fica mais difícil que este consiga fugir da resposta imune, já que não é favorável que perca essa parte relevante para sua estrutura ou sobrevivência.

## ★ EXEMPLO

Por exemplo, o LPS e o ácido lipoteicoico, que compõem as paredes celulares bacterianas, são essenciais para a sobrevivência da bactéria.

Além dos PAMPs, o sistema imune inato também reconhece os **DAMPs**, que são **padrões moleculares associados ao dano**. Esses padrões são moléculas endógenas produzidas ou liberadas por células que sofreram danos ou que morreram. Os DAMPs são produzidos tanto em resposta a danos ocasionados por infecções quanto por lesões estéreis acarretadas por queimaduras, toxinas químicas, traumas ou perda de suprimento sanguíneo. De forma geral, os DAMPs não são liberados por células que morreram por apoptose (Morte celular programada.) .

O sistema imunológico inato utiliza vários tipos de receptores celulares para que possa reconhecer PAMPs e DAMPs. Esses receptores são expressos em várias células, tais como fagócitos, células dendríticas, mastócitos, células epiteliais que estão presentes nas barreiras entre o ambiente interno do corpo e o ambiente externo, entre outros tipos celulares. Os receptores, também chamados de **receptores de reconhecimento padrão (PRR)**, são expressos na superfície de vários tipos celulares, em vesículas fagocíticas e no citoplasma, ou seja, estão nos locais onde os microrganismos podem estar presentes. Quando os receptores reconhecem os PAMPs e DAMPs, ativam vias de sinalização que desenvolvem respostas antimicrobianas e pró-inflamatórias nas células que expressam os receptores.

## ⊕ SAIBA MAIS

Dentre os PRRs (receptores de reconhecimento padrão), estão os receptores de lectina tipo C, presentes na superfície de células fagocíticas e atuantes no englobamento de patógenos;

receptores tipo RIG (*retinoic acid-inducible gene*), que se encontram no citoplasma celular e atuam no reconhecimento do RNA viral; receptores *toll-like* ou TLRs (*toll-like receptors*); e ainda os *nod-like receptors* ou NLRs, um conjunto adicional e diferente de receptores compostos por vários domínios.

A figura a seguir ilustra como um LPS (um exemplo de PAMP – padrão molecular associado ao patógeno) é reconhecido por um PRR (receptor de reconhecimento padrão) localizado na superfície de um macrófago. O reconhecimento do PAMP pelo PRR promove a liberação de citocinas pró-inflamatórias (IL-8, IL-1 e TNF-alfa), que permitem que os neutrófilos migrem do interior dos vasos sanguíneos para o tecido afetado.

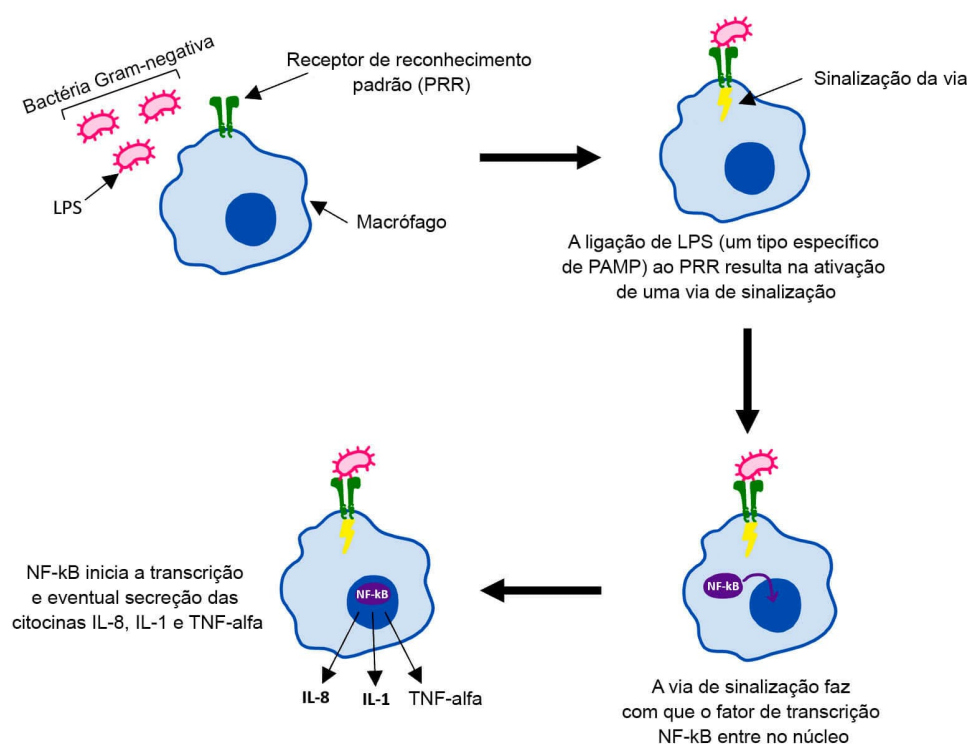


Imagem: Immcarle105, Trabalho próprio, Livre de direitos autorais.

📷 Ilustração de como o LPS é reconhecido por um PRR (exemplo).

É importante ressaltar que, além da produção de citocinas, o reconhecimento pode induzir a apoptose das células-alvo. As células NK apresentam receptores capazes de reconhecer células danificadas ou infectadas. Essa ligação possibilita a sua ativação e liberação de grânulos (perforinas e granzimas) citoplasmáticos no meio extracelular, ao redor da célula-alvo. A proteína perforina causa perturbações na membrana plasmática que apresenta a capacidade de facilitar a entrada da granzima, que induz a apoptose das células-alvo.

Além dos receptores, existem proteínas que também reconhecem PAMPs. Essas moléculas solúveis estão presentes no sangue e em fluidos extracelulares e são responsáveis pela eliminação de microrganismos por meio da captação para o interior dos fagócitos ou por mecanismos de destruição extracelular.

# INFLAMAÇÃO

Como já aprendemos, o sistema imunológico inato utiliza um mecanismo principal para combater as infecções e lesões teciduais, que é o processo inflamatório. Esse processo pode ser dividido em agudo ou crônico.

A inflamação **aguda** é aquela que normalmente se desenvolve em minutos a horas e pode durar dias.



Já a inflamação **crônica** é um processo que acontece a partir da inflamação aguda e que passa a assumir o controle, uma vez que a infecção não foi erradicada; com isso, a lesão tecidual é prolongada.

Na inflamação aguda, há acúmulo de **leucócitos**, de **proteínas plasmáticas** e **líquidos** derivados do sangue no local onde está ocorrendo uma infecção ou uma lesão tecidual. Esses leucócitos que são recrutados se encontram normalmente circulantes no sangue e, quando estão no tecido, desempenham as funções efetoras (fagocitose) para eliminar microrganismos e reparar o tecido danificado.

Geralmente, o primeiro leucócito recrutado é o neutrófilo, já que ele é mais abundante e responde mais rápido aos sinais quimiotáticos. Os monócitos também são bastante recrutados e, quando chegam aos tecidos, transformam-se em macrófagos. Essas células vão se tornando mais proeminentes com o passar do tempo no tecido, podendo formar uma população dominante em determinadas situações. Já as proteínas plasmáticas, que são recrutadas na resposta inflamatória, são as proteínas do complemento, os anticorpos e as proteínas de fase aguda.



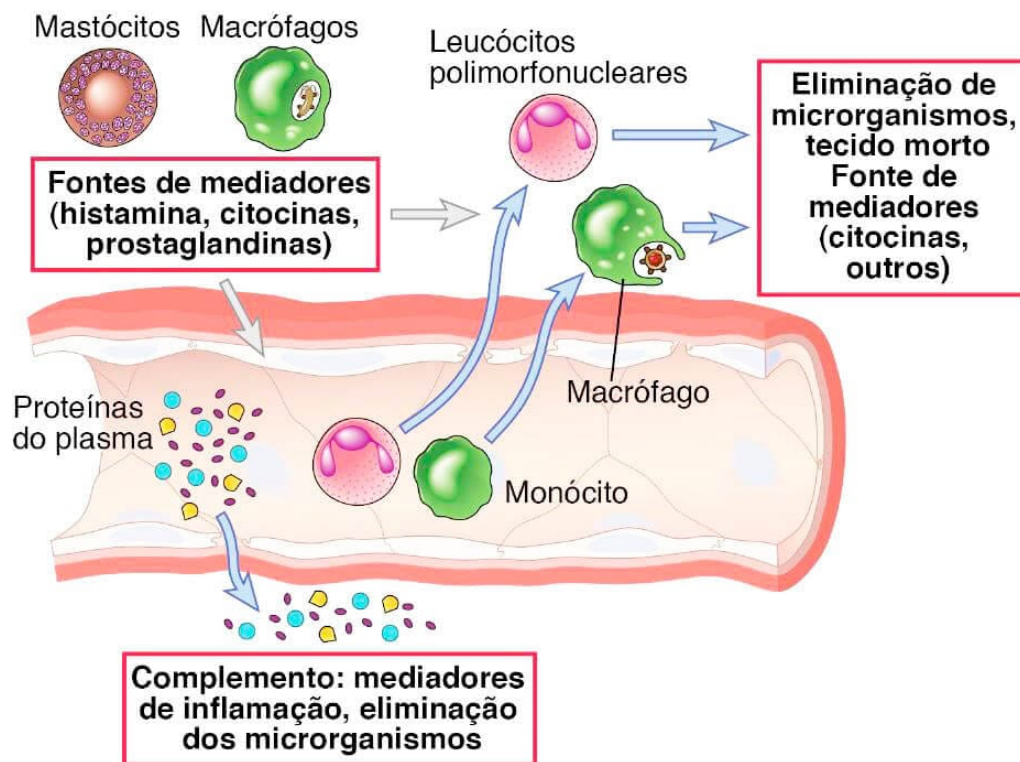


Imagem: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2013.

📷 Componentes da inflamação aguda.

## QUIMIOTAXIA

Locomoção dos leucócitos seguindo um gradiente químico, podendo ser **exógenos** (toxinas bacterianas) ou **endógenos** (citocinas, como IL-8), metabólitos do leucotrienos e componentes do sistema complemento.

Várias alterações irão influenciar na distribuição de células e proteínas no local da inflamação. Essas alterações são reversíveis e acontecem tanto nos vasos sanguíneos quanto no tecido lesado ou infeccionado. São elas:

Aumento do fluxo sanguíneo para o tecido, como consequência da vasodilatação.

Aumento da aderência dos leucócitos às paredes dos vasos sanguíneos e sua transmigração (processo conhecido como diapedese).

Aumento da permeabilidade dos capilares e vênulas aos fluidos e proteínas plasmáticas.

## 🔍 VOCÊ SABIA

Esses eventos vão gerar os cinco sinais cardinais da inflamação (calor, rubor, inchaço, dor e perda de função).

Essas alterações são decorrentes da ação de citocinas e moléculas mediadoras liberadas por células sentinelas em resposta a PAMPs e DAMPs. Ao ocorrer lesão tecidual e infecção, a primeira resposta do sistema imunológico inato é a secreção de **citocinas** pelas células sentinelas, com o recrutamento de novas células da corrente sanguínea. Conforme a inflamação vai se desenvolvendo, os mediadores podem ser produzidos pelas células recém-chegadas ao sítio inflamatório. Essas células podem ser capazes de resolver a infecção ou o dano, ou então se tornar duradoura ou prolongada, com o desenvolvimento de uma inflamação do tipo crônica. Nessa inflamação, ocorre com frequência o remodelamento tecidual com **angiogênese** (formação de novos vasos sanguíneos) e **fibrose** (desenvolvimento de tecido conjuntivo fibroso em resposta a um dano tecidual).



No vídeo a seguir, a especialista Thaíssa Queiróz nos apresentará um resumo das principais características do processo inflamatório crônico.

Para assistir a um vídeo sobre o assunto, acesse a versão online deste conteúdo.



## MEDIADORES INFLAMATÓRIOS (CITOCINAS E SUAS FUNÇÕES)

Como vimos anteriormente, as citocinas são de extrema importância para o desenvolvimento das respostas inflamatórias, pois são as moléculas responsáveis por orquestrar todas as alterações que ocorrem na corrente sanguínea e nos tecidos lesionados. Elas podem ser citocinas (proteínas) ou quimiocinas (peptídeos de baixo peso molecular), mediadores lipídicos, aminas vasoativas (serotonina e histamina), cininas (bradicininas).

As **citocinas** são produzidas principalmente por macrófagos e células dendríticas teciduais, porém outros tipos celulares também podem produzi-las. Na figura a seguir, vemos que o reconhecimento de um microrganismo pelos macrófagos é capaz de produzir citocinas estimuladoras da inflamação, desencadeando o recrutamento dos leucócitos e ativação das células *natural killer* (NK), que produzem o interferon-gama, que ativa novamente os macrófagos, aumentando sua capacidade fagocítica.

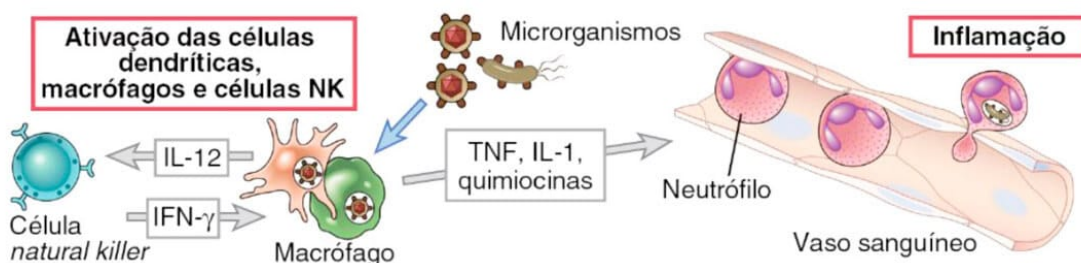


Imagem: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2013.

📷 Os macrófagos e as células dendríticas respondem a patógenos produzindo citocinas estimuladoras da inflamação.

As citocinas apresentam **ação parácrina**, ou seja, as citocinas atuam sobre as células que estão próximas às células produtoras dessas moléculas.

As citocinas também apresentam **ação endócrina**, ou seja, a quantidade de citocinas fica elevada; com isso, elas entram na circulação e atuam em células distantes.

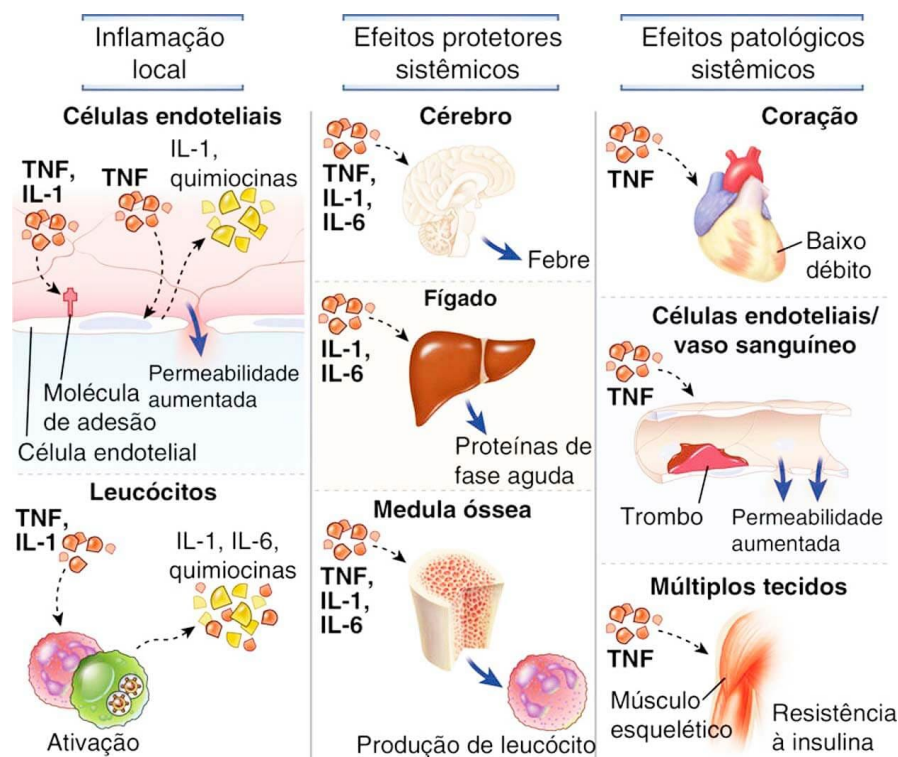


Imagem: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015.

📷 Ações locais e sistêmicas das citocinas (TNF, IL-1 e IL-6) na inflamação, produzindo múltiplos efeitos.

Citocinas diferentes podem ter funções similares, funções sobrepostas (uma citocina estimula a produção de outra) e podem funcionar de forma singular. Elas são responsáveis pela indução de inflamação, inibição da replicação viral, promoção de respostas de linfócitos T e limitação das respostas imunes inatas.

São exemplos de citocinas produzidas na imunidade inata: TNF, IL-1, IL-12, Interferons do tipo I, IL-10, IL-6, IL-15, IL-18, IL-23 e IL-27, sendo as mais importantes: **TNF, IL-1 e IL-6**. Vamos conhecê-las?

## FATOR DE NECROSE TUMORAL (TNF)

### INTERLEUCINA-1 (IL-1)

### INTERLEUCINA-6 (IL-6)

É um mediador que atua na resposta inflamatória aguda contra bactérias e outros microrganismos. O TNF se subdivide em TNF- $\alpha$  e TNF- $\beta$ , mas alguns autores chamam o TNF

de TNF- $\alpha$ . O TNF- $\alpha$ , é produzido por macrófagos e células dendríticas, e essa produção é estimulada por PAMPs e DAMPs. Durante infecções por bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, grandes quantidades de TNF são produzidas. Em infecções graves, a produção de quantidades elevadas de TNF podem levar a uma condição de ameaça à vida, que é o choque séptico.

O TNF- $\beta$  (linfotóxina), difere-se do TNF- $\alpha$  por sua cadeia estrutural polipeptídica é produzido por linfócitos T citotóxicos com a função de romper células tumorais.

É também um mediador da inflamação aguda e apresenta diversas ações semelhantes às do TNF. A IL-1 é produzida por vários tipos celulares além do macrófago e existem dois tipos dela (IL-1alfa e IL-1beta). No contexto de infecções e na maior parte das respostas imunológicas, a principal forma secretada é a IL-1beta. O TNF pode estimular diferentes células a secretarem IL-1.

É outra citocina importante na resposta inflamatória aguda, que apresenta efeitos locais e sistêmicos. A IL-6 é produzida por fagócitos, células dendríticas, células endoteliais vasculares, fibroblastos e outras células. Essa produção acontece em resposta aos PAMPs, à IL-1 e ao TNF. A citocina IL-6 atua na produção de proteínas de fase aguda pelo fígado, na estimulação da medula óssea para a produção de neutrófilos e induz a diferenciação de linfócitos T auxiliares que produzem IL-17. Várias inflamações em doenças humanas possuem IL-6 como um dos principais contribuidores, como, por exemplo, a artrite reumatoide.

Além dessas três citocinas principais, as células dendríticas e os macrófagos produzem **outras citocinas** que também possuem papéis importantes na imunidade inata. Vamos conhecer algumas a seguir:

## IL-12

É secretada principalmente por macrófagos e células dendríticas, podendo ser produzida também por outros tipos celulares. É responsável pela intensificação da citotoxicidade mediada pelas células NK e pelo linfócito T CD8 citotóxico. Também atua na diferenciação de uma subpopulação específica de linfócito T CD4 (Th1).

## IL-18

Também intensifica as funções das células NK, assim como IL-12. Sua produção é dependente de inflamassomo, que é um complexo proteico que é formado após o reconhecimento de diferentes sinais inflamatórios (LPS, cristais de ácido úrico e diversos compostos virais e bacterianos) e que possui o papel de ativar processos inflamatórios e induzir morte celular. O inflamassomo também induz a produção de IL-1.

# IL-15

É uma citocina que pode ser expressa na superfície celular e, assim, estimular células adjacentes, como, por exemplo, IL-15; também pode ser apresentada pelas células dendríticas às células NK e ativar respostas imunes. Essa citocina é capaz de estimular o crescimento e as funções das células NK, das células T e dos linfócitos inatos do grupo 1 humano (ILC1).

# IL-25, LINFOPOIETINA ESTROMAL TÍMICA (TSLP) E A IL-33

São citocinas produzidas por células que constituem as barreiras epiteliais e outros tipos celulares, mas elas não apresentam semelhança estrutural. A IL-33 é produzida de forma constante pelas células das barreiras epiteliais e é armazenada no núcleo dessas células

No quadro a seguir, temos, de forma resumida, a função dos outros mediadores inflamatórios.

## QUADRO 01: FUNÇÃO DE ALGUNS MEDIADORES INFLAMATÓRIOS.

Tipo de mediador	Função
Quimiocinas	Atraem as células para o local da reação pelo processo denominado quimiotaxia.
Histamina	Presente, especialmente, em mastócitos e, em quantidade inferior, em basófilos e plaquetas. Provoca vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular.
Serotonina	Presente em plaquetas. Provoca vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular.

Cininas (bradicinina)	Vasodilatação e elevação da permeabilidade dos vasos sanguíneos, além de ser mediador da dor.
Leucotrieno	Quimiotaxia.
Prostaglandinas	Formação do edema (extravasamento do plasma sanguíneo e acúmulo no espaço intersticial, que acontece no momento da vasodilatação, e aumento da permeabilidade).
Neuropeptídeos	<p>A substância P (presente no Sistema Nervoso Central e Sistema Nervoso Periférico) tem ação pró-inflamatória (é vasodilatadora e aumenta a permeabilidade vascular.</p> <p>O CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina) é anti-inflamatório, por inibir os efeitos vasculares da substância P e da histamina, além de induzir mastócitos a produzir IL-10.</p>
Sistema complemento	Alguns fragmentos de proteínas produzidos na ativação desse sistema, como as anafilatoxinas (C3a e C5a) ativam a liberação de histamina por mastócitos. Estudaremos esse sistema mais detalhadamente a seguir.

Fonte: Thaíssa Queiróz Machado



**Atenção!** Para visualização completa da tabela utilize a rolagem horizontal

# SISTEMA COMPLEMENTO



O sistema complemento é formado por várias proteínas plasmáticas que dependem de ativação e trabalham juntas na defesa do organismo. Esse sistema atua no processo de **opsonização** de microrganismos, faz com que os fagócitos sejam recrutados para os locais de infecção (atuando como mediadores inflamatórios) e, em algumas situações, atua na eliminação direta dos microrganismos. Quando o complemento é ativado, ocorre uma cascata de eventos proteolíticos, onde a enzima inicial está **inativa** e é, então, modificada para se tornar **ativada**. Quando ativa, a enzima cliva e induz a atividade proteolítica da próxima proteína do complemento na **cascata**. As cascatas enzimáticas produzem grande quantidade de produtos proteolíticos, que são responsáveis pela função efetora do complemento.

O reconhecimento de moléculas nas superfícies microbianas é a **primeira etapa** na ativação do sistema complemento. Isso acontece de três formas diferentes, sendo cada uma delas uma via distinta de ativação do sistema complemento.

## VIA CLÁSSICA

Foi a primeira via a ser descoberta; nela, a proteína plasmática chamada C1q é responsável por detectar **anticorpos** ligados à superfície de um microrganismo. Ao se ligar à porção Fc do anticorpo, duas serinas associadas a C1q, conhecidas como C1r e C1s, são ativadas e começam uma cascata proteolítica envolvendo proteínas do complemento. As peptidases, que são proteínas solúveis do sistema imunológico inato, também podem se ligar ao C1q e iniciar a via clássica.

## VIA ALTERNATIVA

Foi descoberta depois, e acontece quando a proteína C3 do complemento reconhece estruturas da superfície de microrganismos, como, por exemplo, o LPS bacteriano. Essa proteína fica ativada constitutivamente, ou seja, de forma constante. No entanto, ela é inibida por moléculas reguladoras; dessa forma, ao se ligar à superfície de células próprias do organismo, sofre inibição. Como os microrganismos não têm essas moléculas, ao reconhecer superfícies microbianas, C3 não é inibida; pelo contrário, sua ativação espontânea pode ser amplificada. Assim, a partir da presença ou ausência das proteínas reguladoras, a via de C3 é capaz de distinguir entre estruturas próprias do organismo e de microrganismos estranhos.

## VIA DA LECTINA

Esta via é propagada a partir de uma proteína plasmática chamada lectina ligante de manose (MBL). Essa proteína reconhece resíduos de manose em glicoproteínas e glicolipídeos presentes em microrganismos. A MBL apresenta a estrutura semelhante ao componente C1q do sistema complemento. Quando MBL se liga às estruturas microbianas, dois zimogênios

(precursor inativo de enzimas), MASP1 e MASP2, associam-se à MBL, e as etapas proteolíticas idênticas às da via clássica começam. Lembrando que MASP1 e MASP2 apresentam funções semelhantes a C1r e C1s, que são encontrados na via clássica.

## OPSONIZAÇÃO

Mecanismo de facilitação da fagocitose, em decorrência de várias opsoninas (anticorpo ou proteína do complemento C3b) recobrirem os microrganismos, "marcando" os microrganismos destinados à fagocitose!

Na figura a seguir, podemos visualizar as diferenças nas vias de ativação do complemento.

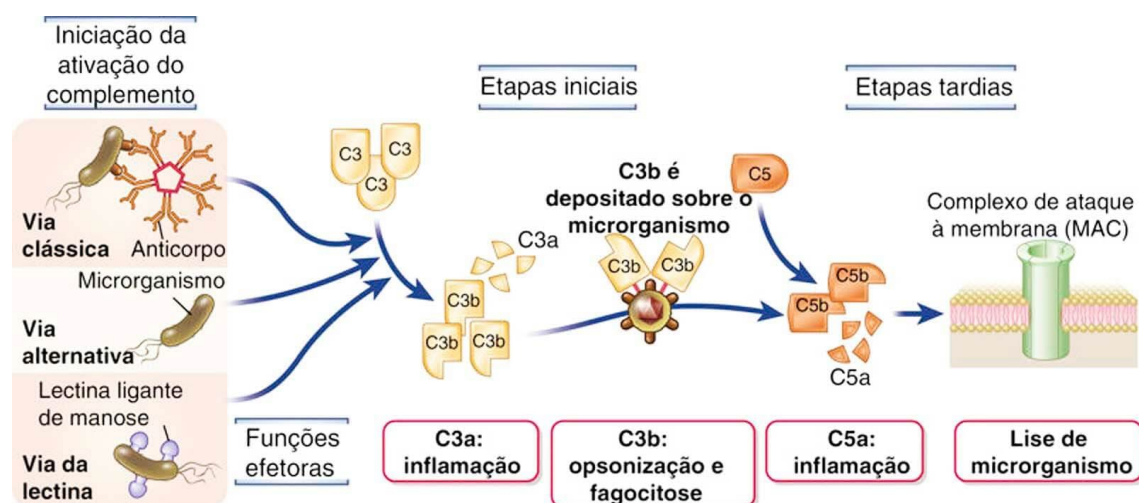


Imagem: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015.

📷 As três vias de ativação do complemento.

## 1

Qualquer uma das três vias do complemento, depois de reconhecer microrganismos, acarreta recrutamento e montagem de proteínas adicionais para formar um complexo de proteases.

Após a ativação das três vias, ocorre a produção de **C3a**, que irá estimular a inflamação, além de levar à produção de **C3b**, presente nas etapas iniciais da ativação do complemento.

## 2

---

## 3

O fragmento C3b irá se fixar ao microrganismo e causará opsonização, intensificando a fagocitose. Além disso, C3b irá clivar o fragmento C5 em C5a e C5b. O C5a vai se associar a C3a, e os dois se ligam aos mastócitos, provocando a liberação de histamina, que é responsável pelo aumento da permeabilidade vascular na inflamação.

---

Já o C5a irá recrutar fagócitos para o local da inflamação. Além disso, C5b se associará aos fragmentos C6, C7, C8 e C9 para formar um complexo cilíndrico que se insere na membrana dos microrganismos, criando “furos” nessas membranas e causando a citólise, que é o processo de rompimento da célula e extravasamento do líquido citoplasmático.

## 4

Esse complexo cilíndrico é chamado de **complexo de ataque à membrana**. Podemos entender melhor esse processo nas figuras a seguir:

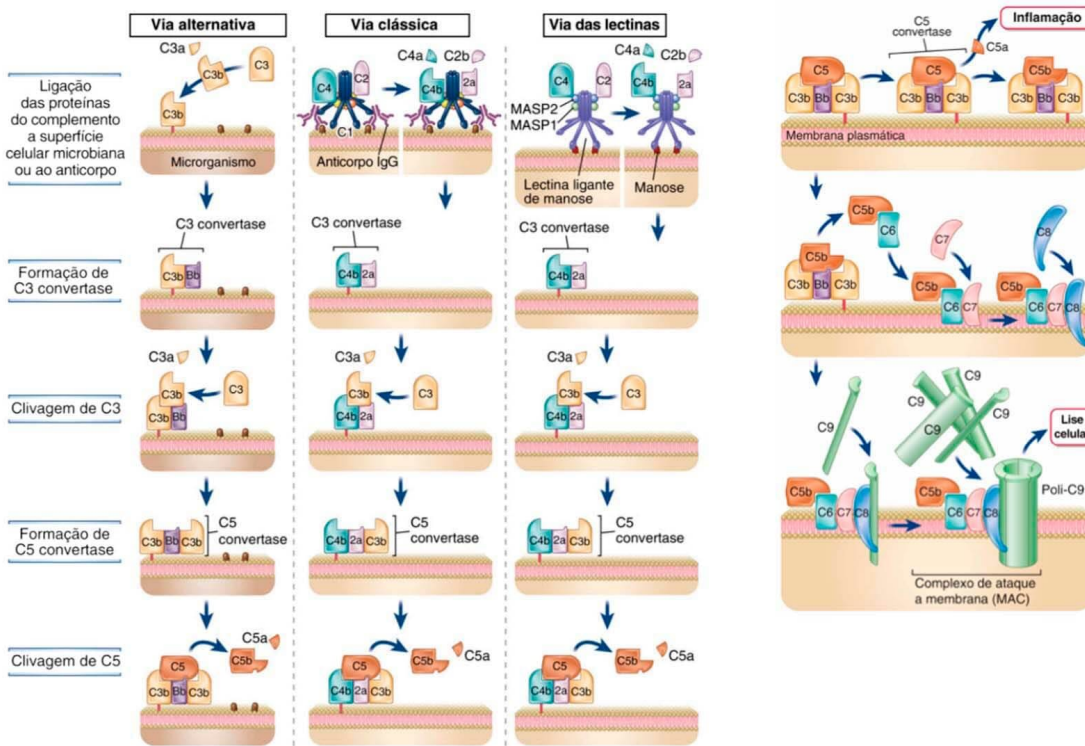


Imagem: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015.

📷 Etapas iniciais (esquerda) e terminais (direita) da ativação das três vias do complemento.

## VERIFICANDO O APRENDIZADO

**1. APRENDEMOS SOBRE A IMUNIDADE INATA. SOBRE ESSE ASSUNTO, ASSINALE ALTERNATIVA QUE CORRESPONDE A UMA CARACTERÍSTICA DESSE TIPO DE IMUNIDADE.**

- A)** A imunidade inata promove respostas quase que imediatamente a células lesadas e a microrganismos, e, quanto mais exposições repetidas ocorrerem, mais as respostas inatas ficam potentes.
- B)** O sistema imunológico inato é capaz de eliminar células danificadas, mas não consegue realizar o reparo tecidual.
- C)** A imunidade inata executa reações e respostas tardias no combate a infecções.
- D)** O sistema imunológico inato reconhece um número ilimitado de moléculas microbianas.

E) A resposta imune inata, além de apresentar funções de defesa contra microrganismos, também alerta o sistema imune adaptativo para que este também desenvolva uma resposta.

## **2. O SISTEMA IMUNOLÓGICO INATO UTILIZA A INFLAMAÇÃO COMO MECANISMO PRINCIPAL NO COMBATE A INFECÇÕES E LESÕES TECIDUAIS. COM BASE NISSO, ASSINALE A ALTERNATIVA CORRETA SOBRE O PROCESSO INFLAMATÓRIO.**

- A) Os leucócitos que são recrutados primeiro para o local de inflamação são os basófilos.
- B) O aumento da aderência dos leucócitos às paredes dos vasos sanguíneos é um exemplo de alteração decorrente do processo de inflamação.
- C) Na inflamação aguda, normalmente acontece o remodelamento tecidual com angiogênese e fibrose.
- D) Secreção de citocinas é o último passo da resposta imunológica inata frente a uma inflamação aguda.
- E) A ação endócrina das citocinas inflamatórias corresponde à secreção e atuação destas sobre as células que estão perto das células produtoras de citocinas.

---

## **GABARITO**

**1. Aprendemos sobre a imunidade inata. Sobre esse assunto, assinale alternativa que corresponde a uma característica desse tipo de imunidade.**

A alternativa "E " está correta.

O sistema imunológico inato responde imediatamente a microrganismos e células lesadas, e as exposições repetidas causam respostas imunes praticamente idênticas. Ele reconhece um número limitado de moléculas microbianas e, além da função de defesa, realizam reparo tecidual na fase resolutiva da inflamação e alertam o sistema imune adaptativo.

**2. O sistema imunológico inato utiliza a inflamação como mecanismo principal no combate a infecções e lesões teciduais. Com base nisso, assinale a alternativa correta sobre o processo inflamatório.**

A alternativa "B " está correta.

Na inflamação, umas das primeiras células a ser recrutada é o neutrófilo. A inflamação pode ser dividida em aguda e crônica, e, nesta última, geralmente ocorre remodelamento tecidual com angiogênese e fibrose. O primeiro passo da inflamação é a secreção de citocinas e, quando falamos da sua ação endócrina, isso quer dizer que a quantidade de citocinas fica elevada, e elas entram na circulação e atuam em células distantes. Além disso, a aderência dos leucócitos às paredes dos vasos sanguíneos e sua transmigração é uma importante alteração que acontece na inflamação.

## MÓDULO 2

---

### 🕒 Reconhecer as principais características da imunidade adquirida

Como vimos, a resposta imunológica inata confere uma defesa inicial contra microrganismos. Porém, além dessa defesa, ela também alerta o sistema imunológico adaptativo e o estimula a produzir resposta. O **sistema imunológico adquirido**, que também pode ser chamado de **sistema imunológico adaptativo**, é ativado quando o sistema imune inato não consegue sozinho resolver a desordem. Assim, as células do sistema imune inato (como os macrófagos e células dendríticas) apresentam antígenos aos linfócitos (células responsáveis pela resposta imune adaptativa), que reconhecem o antígeno de forma específica, a partir de dois braços efetores, que são: a imunidade humoral e a imunidade mediada por células (ou celular) e são capazes de gerar memória imunológica.

Várias células compõem o sistema imune adaptativo; agora, vamos conhecer de que forma essa imunidade é desenvolvida.

## MECANISMOS EFETORES DA IMUNIDADE HUMORAL

A imunidade humoral é aquela que atua na defesa contra microrganismos extracelulares, como bactérias extracelulares, fungos, toxinas microbianas e microrganismos intracelulares, como vírus. Além disso, combatem os microrganismos no lúmen de órgãos e de mucosa em fetos e em recém-nascidos.

## **+ SAIBA MAIS**

Os microrganismos intracelulares são combatidos antes de entrarem na célula ou quando são liberados das células infectadas.

Ela é mediada por anticorpos secretados e pode ser transferida de indivíduos imunizados para outros não imunizados a partir do soro que contém anticorpos.

### **Imunidade Humoral**

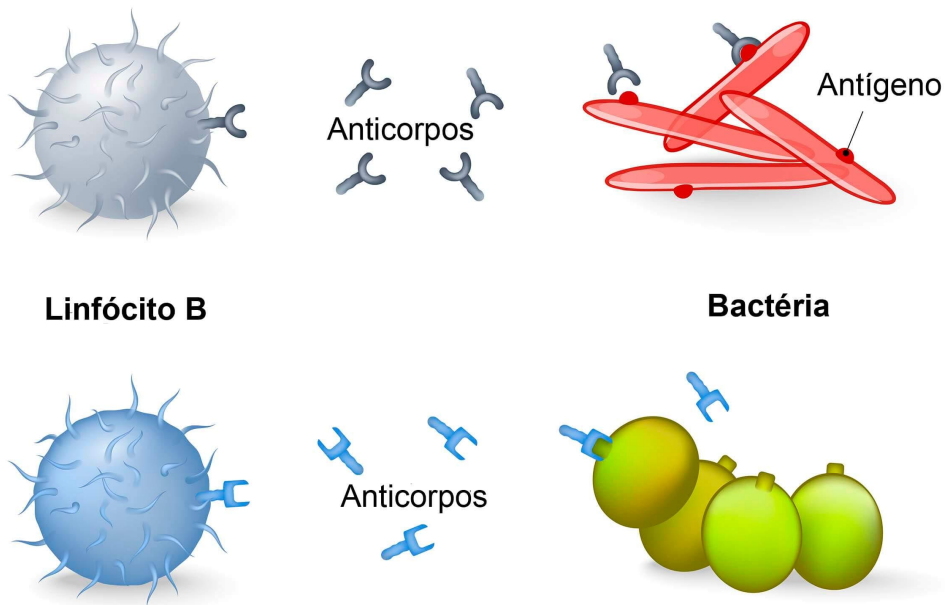


Imagem: Shutterstock.com

📷 Linfócito B secretando anticorpos que reconhecem antígenos microbianos.



## Ativação e diferenciação de células B

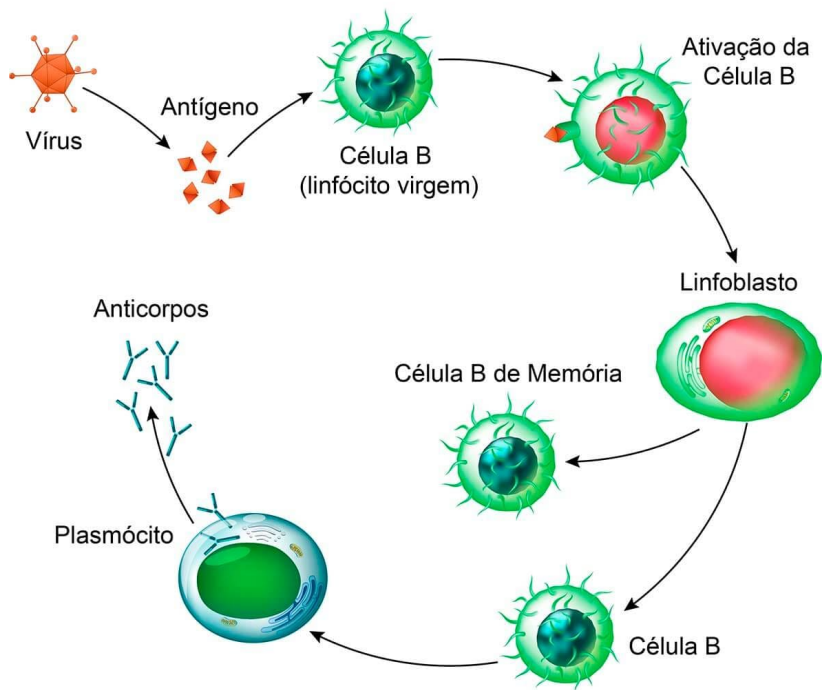


Imagem: Shutterstock.com

### 📷 Ativação e diferenciação de linfócitos B.

Os anticorpos são produzidos por plasmócitos (linfócitos B diferenciados). Eles podem ser encontrados ligados à superfície dos linfócitos B que atuam como receptores antigênicos ou são secretados para atuar na proteção contra microrganismos. Quando os anticorpos são secretados na circulação e nas mucosas, eles são capazes de neutralizar e eliminar microrganismos e toxinas que podem estar presentes no sangue e no lúmen de órgãos mucosos, como trato respiratório e trato gastrointestinal. Quando um anticorpo reconhece determinado epítipo ou determinante antigênico, ele o deixa “marcado” para que outros componentes do sistema imunológico realizem também o ataque.

Os anticorpos têm como funções principais a neutralização, ativação do complemento, fagocitose e eliminação de microrganismos e toxinas microbianas. Quando ocorre defeito na produção de anticorpos, o indivíduo apresenta suscetibilidade aumentada a infecções por microrganismos.

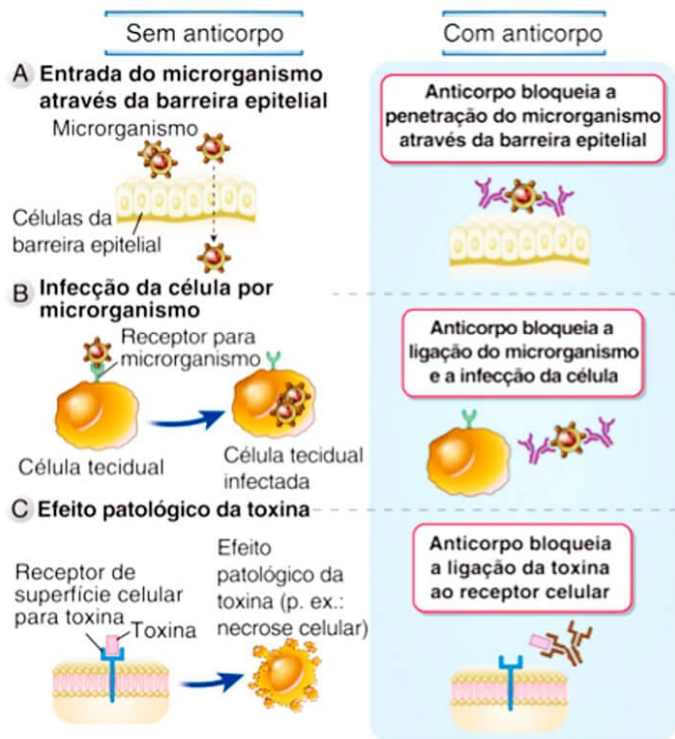


Imagem: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015.

📷 Mecanismos de neutralização de microrganismos e toxinas microbianas pelos anticorpos.

Essas funções envolvem diferentes mecanismos efetores e requerem participação de células e proteínas do sistema imunológico, como, por exemplo, fagócitos e proteínas do sistema complemento. Os anticorpos medeiam suas funções efetoras pelas regiões Fc das imunoglobulinas (Ig), e cada isotipo de cadeia pesada de Ig possui uma função efetora diferente. A imunidade humoral é especializada e, por isso, pode ocorrer troca de isotipo nas células B para que a resposta seja mais eficiente no combate a patógenos. A seguir, vamos conhecer as **funções efetoras específicas** de cada isotipo de anticorpo.

# Tipos de anticorpos

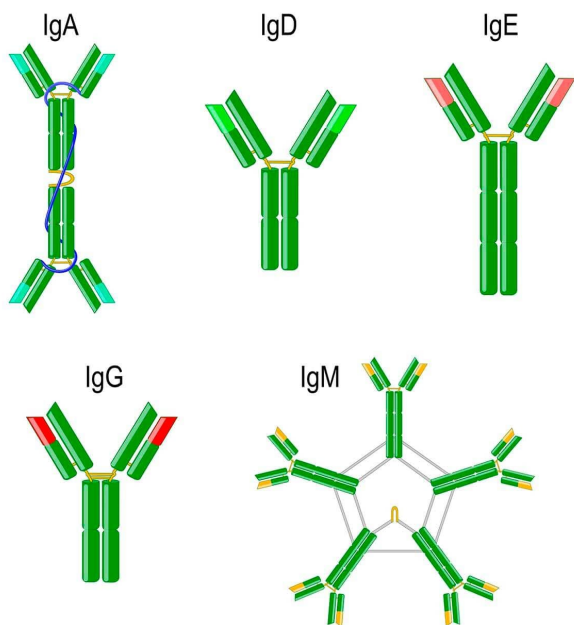


Imagem: Shutterstock.com

📷 Tipos de anticorpos.

## ANTICORPO DO TIPO IGG:

- ✓ Responsável pela opsonização de antígenos para que sejam fagocitados por neutrófilos e macrófagos. Isso acontece pela ligação das porções Fc dos anticorpos aos receptores dos fagócitos.
- ✓ Ativa a via clássica do sistema complemento.
- ✓ Atua na citotoxicidade celular dependente de anticorpo, pois as células *natural killer* (NK) e outros leucócitos se ligam a células que estão envolvidas por anticorpos e as destroem.
- ✓ Confere imunidade neonatal, ou seja, anticorpos maternos são transferidos para o feto.
- ✓ Inibe a ativação da célula B por **feedback** de anticorpo. O feedback de anticorpo é a ligação de complexos formados por antígeno-anticorpo a receptores Fc (receptores que reconhecem a porção Fc da Ig) na superfície das células B com a intenção de suprimir a ativação desta célula após produção máxima de anticorpos, ou seja, funciona como retroalimentação negativa.
- ✓ Neutraliza microrganismos e toxinas microbianas, bloqueando as ligações desses patógenos aos receptores celulares. Assim, os anticorpos inibem ou neutralizam a infectividade

de microrganismos e toxinas.

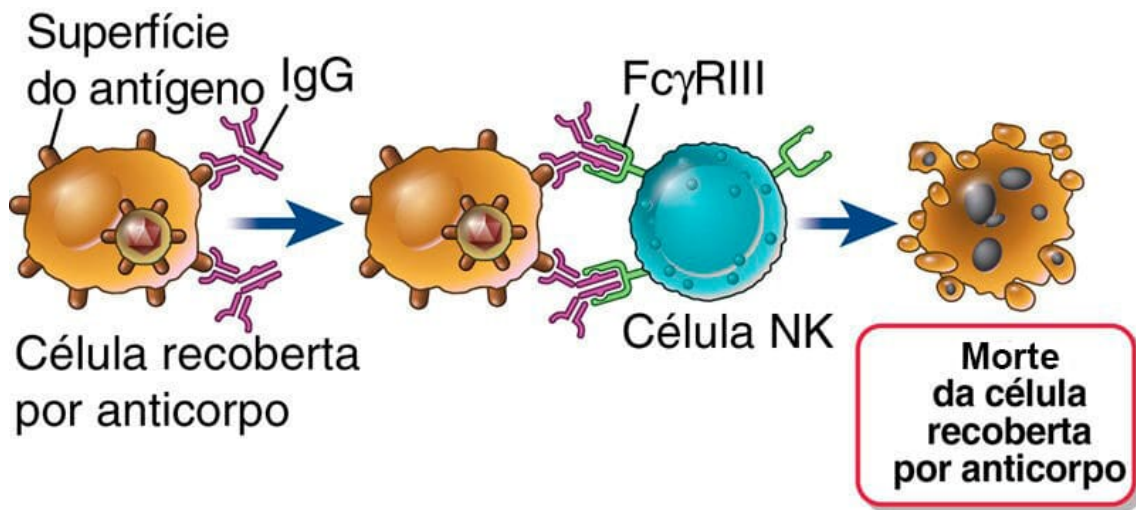


Imagem: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015.

📷 Citotoxicidade celular dependente de anticorpo.

## FEEDBACK

Feedback, também conhecido como retroalimentação ou realimentação, cujo significado técnico é "retorno da informação ou do processo". No **feedback negativo**, o corpo produz uma resposta que reduz o estímulo inicial; já no **feedback positivo**, a resposta reforça o estímulo. Esses dois mecanismos ocorrem em situações distintas, sendo o **feedback negativo** mais observado no organismo que o **positivo**.

**IGM**

**IGA**

**IGE**

**IGD**

✓ Ativa a via clássica do sistema complemento, gerando produtos que atuam na eliminação dos microrganismos.

✓ A secreção de IgA no lúmen do trato gastrointestinal e do trato respiratório promove imunidade da mucosa.

- ✓ Neutraliza microrganismos e toxinas microbianas presentes no lúmen de órgãos de mucosa.
- ✓ Promove reação de hipersensibilidade imediata, que é uma resposta imune celular, pela degranulação de mastócitos.
- ✓ Atua na defesa contra helmintos, que é desencadeada por eosinófilos. Isso porque esses parasitas são muito grandes para serem fagocitados, então os anticorpos se ligam a receptores de eosinófilos e promovem a degranulação dessas células, resultando na morte do helminto.
- ✓ Ativação de células B.
- ✓ Funcionam como aproximadamente 1% das proteínas da membrana plasmática das células B. Essa imunoglobulina é expressa somente quando a célula B sai da medula óssea em direção aos tecidos linfoides periféricos.
- ✓ Ativação e estimulação de basófilos e mastócitos.

## MECANISMOS EFETORES DA IMUNIDADE CELULAR

A imunidade celular é a forma de resposta imunológica adquirida que não envolve anticorpos, e a função efetora está associada a células T. Este é o braço da imunidade adquirida que combate microrganismos intracelulares, que infectaram células não fagocitárias, ou que foram fagocitados e passaram a viver dentro dos fagócitos. As células T também podem mediar a defesa contra microrganismos extracelulares e auxiliar linfócitos B a produzir anticorpos.

## ETAPAS DAS RESPOSTAS IMUNOLÓGICAS DOS LINFÓCITOS T

Quando as células T virgens reconhecem antígenos nos órgãos linfoides periféricos, elas são estimuladas a proliferar e a se diferenciar em **células efetoras** e em **células de memória**. Os linfócitos T virgens desenvolvem respostas com uma série de etapas sequenciais a antígenos microbianos. Essas etapas são: As células T virgens reconhecem microrganismos; Expansão

dos clones das células T específicos para determinado antígeno pela proliferação;  
Diferenciação das progênes em células efetoras e células de memória.

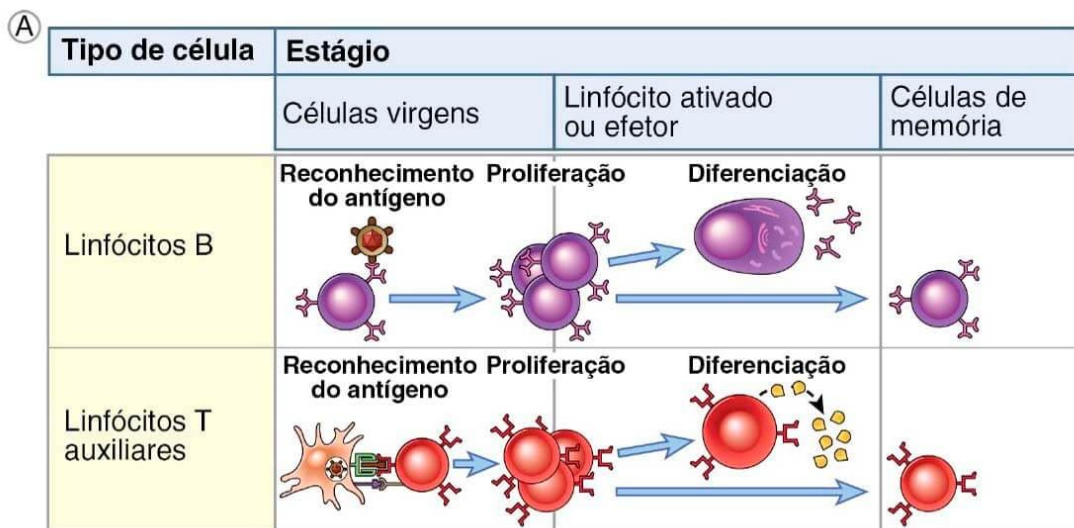


Imagem: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2013.

#### 📷 Ativação e diferenciação de linfócitos T e B.

Os linfócitos T possuem receptores em sua superfície que reconhecem antígenos peptídicos apresentados por moléculas do MHC que estão localizados na membrana de **células apresentadoras de antígenos** (APC). O reconhecimento de antígeno pelos linfócitos e a subsequente sinalização são realizados por várias moléculas. O receptor de célula T (TCR), ao reconhecer um antígeno, desencadeia sinais que serão direcionados ao interior das células por meio das moléculas associadas ao TCR – essas moléculas são as cadeias **CD3 e “zeta”**. O TCR, CD3 e a cadeia “zeta” formam o complexo TCR. As células T possuem também os **correceptores CD4 e CD8**, que irão reconhecer moléculas de MHC de classe II e moléculas de MHC classe I, respectivamente. Além disso, elas também apresentam na sua superfície uma molécula capaz de reconhecer moléculas de adesão (LFA-1), como as **integrinas** (ICAM-1). Esse reconhecimento vai estabilizar a ligação entre as células T e as APC.

## CÉLULAS APRESENTADORAS DE ANTÍGENOS

Macrófagos, células dendríticas e linfócitos B.

## 📢 ATENÇÃO

É importante ressaltar que a ativação total dos linfócitos T é dependente do reconhecimento de **coestimuladores** na membrana das APC, que entram em contato com microrganismos e com as citocinas produzidas por respostas imunológicas inatas. Os coestimuladores da superfície da APC mais bem definidos são **B7-1 e B7-2**, e essas proteínas são reconhecidas por um receptor presente nas células T, chamado **CD28**.

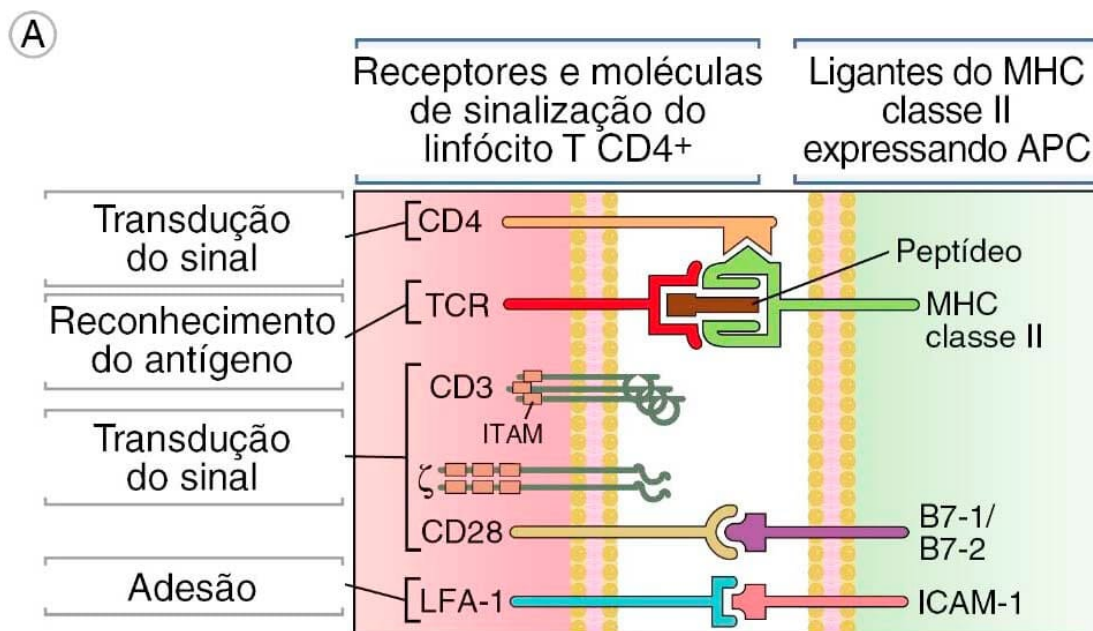


Imagem: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2013.

📷 Moléculas envolvidas na ativação dos linfócitos T.

Uma vez ativadas, as células T também desencadeiam sinais bioquímicos que são responsáveis pela ativação de **fatores de transcrição**, que estimulam a expressão de genes responsáveis pela síntese de citocinas, de receptores dessas moléculas e outras proteínas que estão envolvidas nas respostas desempenhadas pelas células T. Essas proteínas estão envolvidas nos processos de: **proliferação, diferenciação e funções efetoras**.



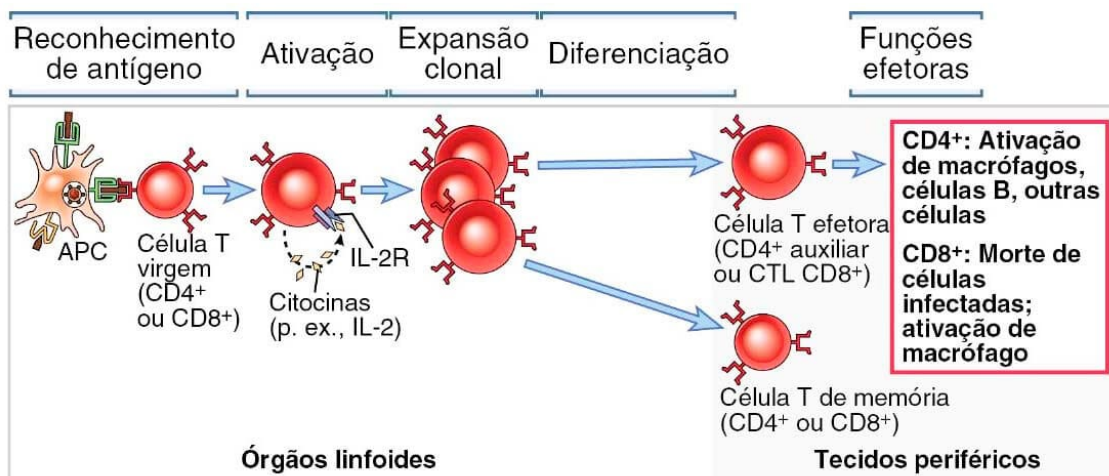


Imagem: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2013.

📷 Etapas do processo de ativação dos linfócitos.

Conforme demonstrado na figura anterior, conseguimos ver que as células T virgens reconhecem o antígeno apresentado pela APC; em seguida, as células T passam a um estado ativado e respondem com produção de citocinas, como, por exemplo, IL-2. Após isso, acontece a expansão clonal, ou seja, a célula T que se tornou ativada irá se dividir para aumentar seu número. Parte dessa progênie originada vai se diferenciar em células efetoras (realizam várias funções da imunidade mediada por células), e outra parte se diferencia em células de memória (sobrevivem por períodos longos).

As células efetoras podem ser do tipo **CD4 auxiliar** ou do tipo **CD8 citotóxica**.

CD4

A célula CD4<sup>+</sup> é responsável pela ativação de macrófagos, de células B e outras células.



CD8

A célula CD8<sup>+</sup> é responsável pela morte de células infectadas e pela ativação de macrófagos.

Vamos agora conhecer mais características sobre as células:

As **células T auxiliares CD4<sup>+</sup>** podem se diferenciar em células Th1, Th2 e Th17. Esses subgrupos celulares produzem citocinas e possuem funções diferentes.

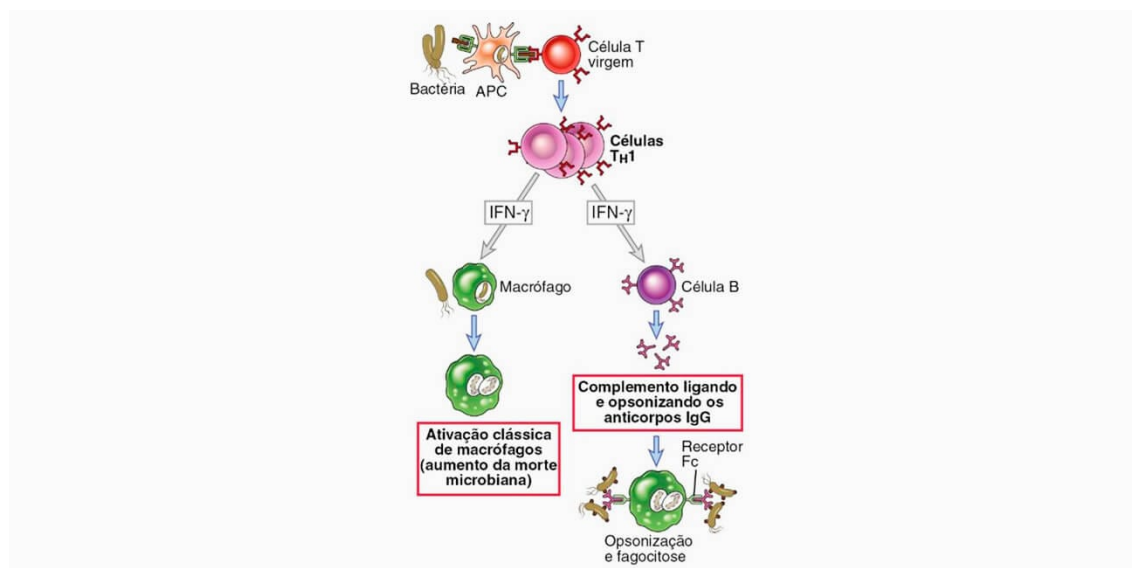


Imagem: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2013.

### 📷 Função efetora das células Th1.

As células **Th1** são produtoras de IFN-gama e responsáveis pela ativação de fagócitos, que irão englobar e eliminar o microrganismo. Além disso, estimulam a produção de anticorpos ligados ao sistema complemento e de anticorpos opsonizantes.

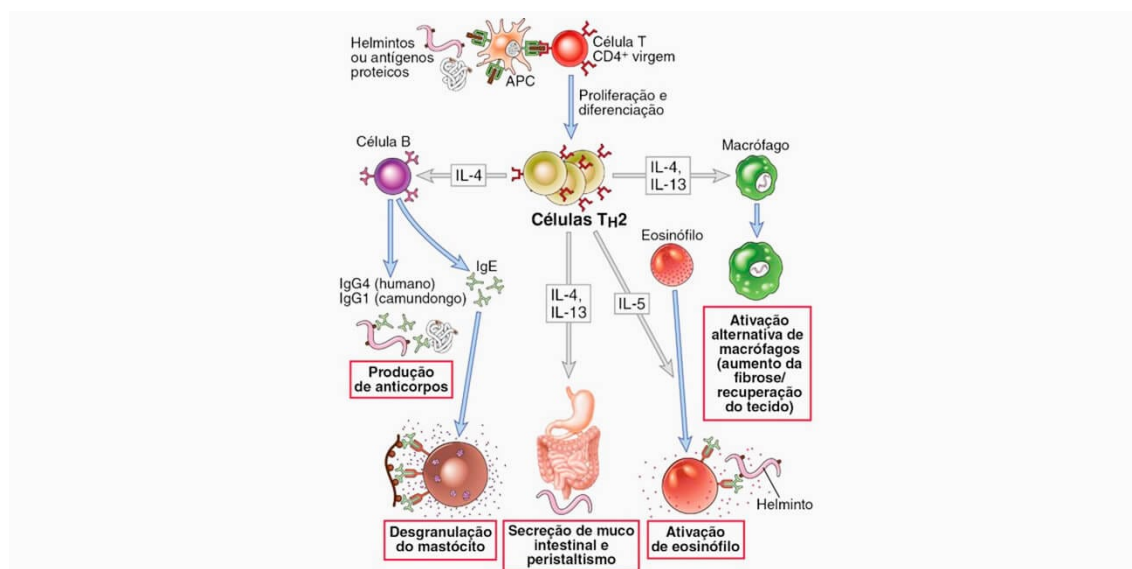


Imagem: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2013.

### 📷 Diversas funções efetoras das células Th2.

As células **Th2** produzem as citocinas IL-4 e IL-5 e estimulam a produção de IgE e ativação de eosinófilos. Tanto IgE quanto os eosinófilos agem principalmente na proteção contra helmintos. IgE também atua na degranulação dos mastócitos. Além disso, as células TH2 produzem IL-13, que, com IL-4, promovem secreção de muco intestinal e ativação alternativa de macrófagos.

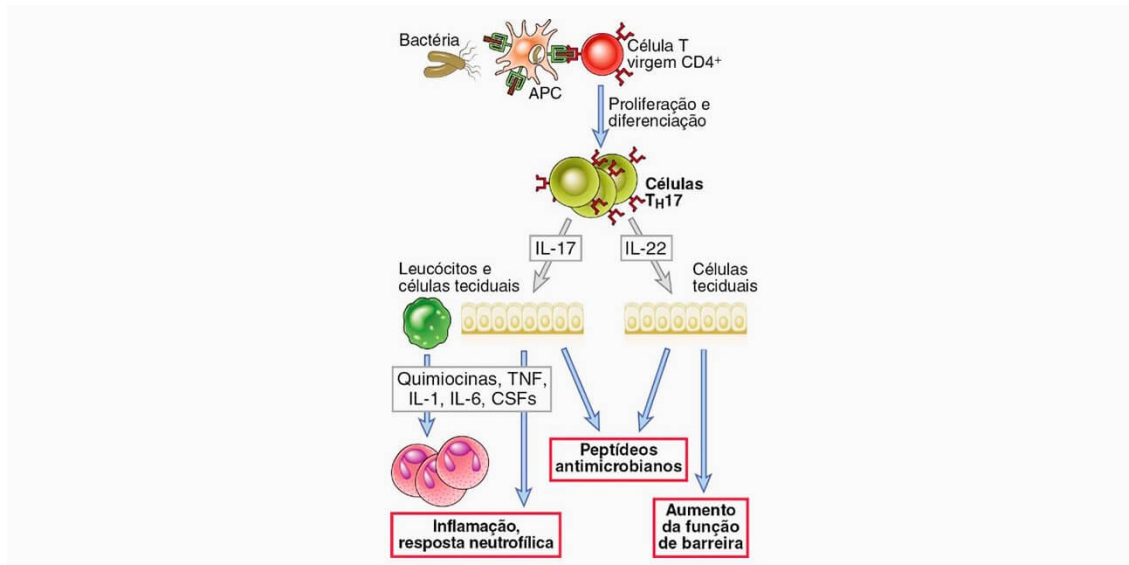


Imagem: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2013.

### 📷 Funções efetoras das células Th17.

As células **Th17** são produtoras da citocina IL-17. Elas estão relacionadas a diversas doenças inflamatórias e podem participar da proteção contra infecções fúngicas e infecções bacterianas extracelulares. Th17 também produz IL-22, que funciona como uma barreira epitelial no trato intestinal e em outros tecidos.

As **células T CD8<sup>+</sup>** atuam no reconhecimento de peptídeos de antígenos proteicos intracelulares que se localizam no citosol celular. Após o reconhecimento, essas células se diferenciem em CD8 citotóxicas (CTL efetoras), mas ainda podem precisar da ajuda das células T CD4<sup>+</sup>. As células T CD8 citotóxicas possuem a função de destruir células que apresentem antígenos microbianos citoplasmáticos. Esses linfócitos têm a capacidade citotóxica, pois produzem grânulos citoplasmáticos, como granzimas e perforina, os mesmos grânulos produzidos pelas células NK. Como mencionado anteriormente, a perforina é uma proteína formadora de poros em membrana celular e as granzimas são serino-proteases que entram na célula-alvo através dos poros formados pela perforina e induzem a apoptose.

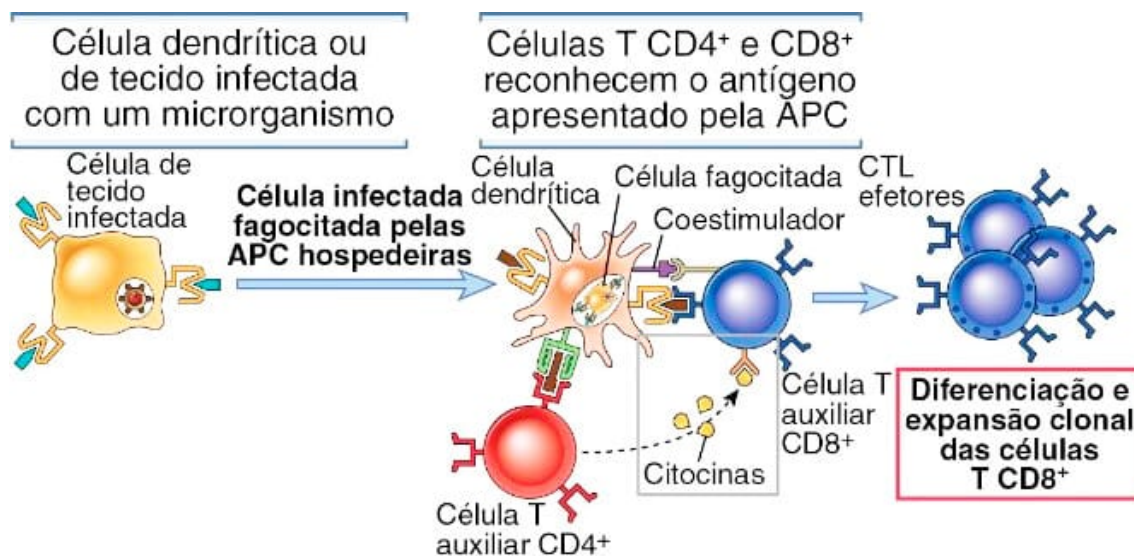
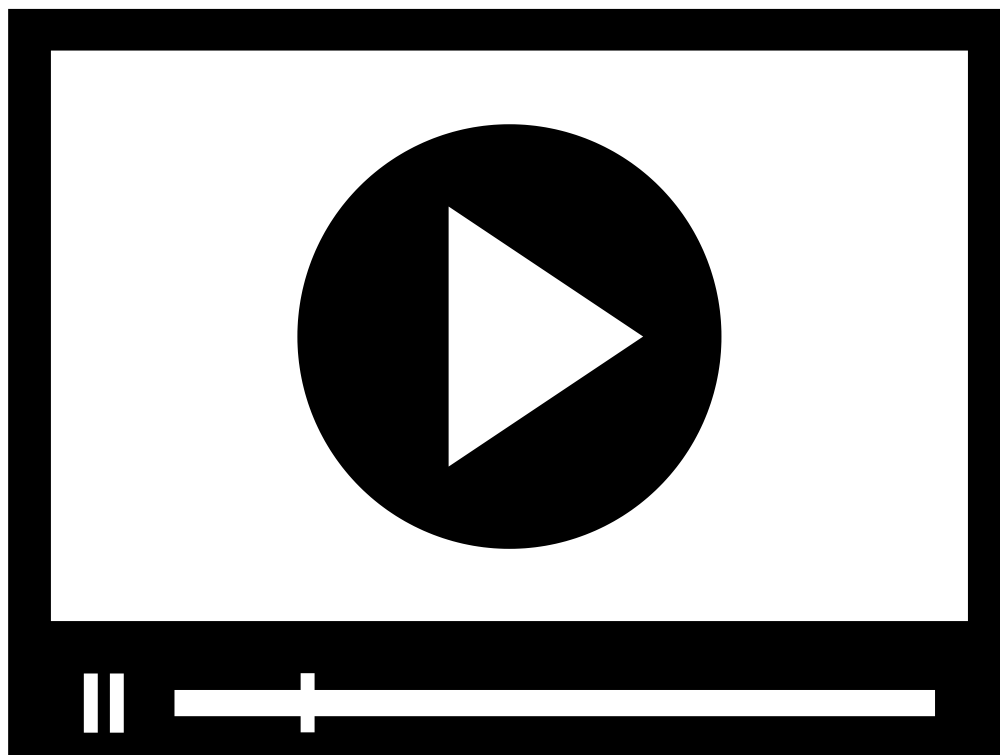


Imagem: ABBAS; LITCHMAN, 2013.

📷 Ativação e diferenciação das células T CD8<sup>+</sup>.



A seguir, a especialista Thaíssa Queiróz apresentará processos envolvidos no desenvolvimento da resposta de células T CD4<sup>+</sup> e mostrará de que maneira ocorre a diferenciação em células Th1.

Para assistir a um vídeo sobre o assunto, acesse a versão online deste conteúdo.



## REGULAÇÃO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

### REGULAÇÃO DAS RESPOSTAS IMUNES HUMORAIS

A maior parte dos linfócitos B, após se diferenciar em células efetoras e de memória, morrem por apoptose. Essa diminuição gradual no número de células B promove declínio fisiológico da resposta imunológica humoral.

Quando os anticorpos IgG são produzidos e estão circulantes no corpo, ligam-se aos antígenos presentes no sangue e nos tecidos, originando os imunocomplexos. As células B específicas para determinado antígeno podem se ligar ao imunocomplexo tanto na parte **antigênica (ligação entre o receptor de imunoglobulina com epítomos antigênico)** quanto na parte do **anticorpo (ligação de uma célula B ou de uma célula mieloide com a porção Fc do anticorpo que está formando o imunocomplexo, via receptor FcγRIIB)**.

A ligação do receptor Fc das células B com o anticorpo que está formando o imunocomplexo gera “**sinais negativos**” para o interior da célula, que irão bloquear os sinais de ativação enviados pelo reconhecimento imunoglobulina com os epítomos antigênicos. Isso ocorre porque a parte citoplasmática (domínio citoplasmático) do receptor Fc possui uma porção chamada ITIM (motivo de inibição de imunorreceptor via tirosina), que liga enzimas responsáveis pelo bloqueio da ativação da célula B por meio do receptor de antígeno. Dessa forma, os sinais

negativos vão finalizar a ativação das células B e, conseqüentemente, suas respostas.

Existem, por outro lado, as sequências chamadas de ITAM (motivo de ativação de imunorreceptor via tirosina) presentes em outra subclasse de receptor, que serão responsáveis pela ativação da célula.

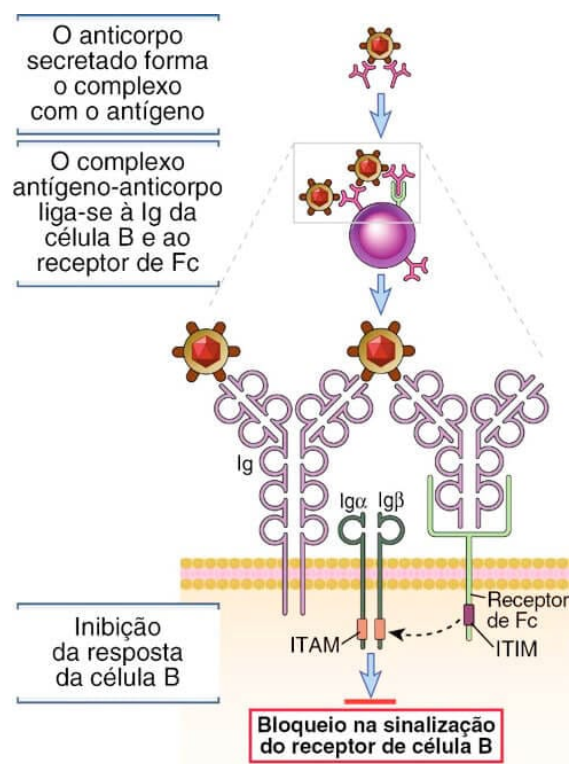


Imagem: ABBAS; LITCHMAN, 2013.

📷 Processo de retroalimentação negativa (Feedback negativo).

O processo em que os anticorpos associados aos antígenos provocam a inibição da produção de mais anticorpos pelas células B é chamado de **retroalimentação do anticorpo**. Este processo tem a finalidade de encerrar as respostas imunológicas humorais assim que os anticorpos IgG são produzidos em quantidades suficientes.

## REGULAÇÃO DAS RESPOSTAS IMUNES CELULARES

A regulação das respostas imunológicas celulares acontece de algumas maneiras. São elas: tolerância, sinapse imunológica, regulação pelo antígeno e pelas células reguladoras.

Agora, vamos conhecer um pouco da peculiaridade de cada uma.

## TOLERÂNCIA



Uma característica importante de um sistema imunológico saudável é a sua capacidade de reagir e desenvolver resposta contra vários microrganismos e, ao mesmo tempo, não ser responsivo a antígenos próprios. Essa capacidade é chamada de **tolerância imunológica**. A tolerância pode ser dividida em **central** e **periférica**.

### Tolerância central

A tolerância central acontece nos linfócitos imaturos que reconhecem antígenos com alta afinidade nos órgãos linfoides geradores (timo). Depois do reconhecimento, as células que reagiram contra antígenos próprios, ou seja, foram autorreativas, morrem (seleção negativa). Algumas células T, neste momento, podem evoluir para células T reguladoras. Os linfócitos B autorreativos trocam sua especificidade pela edição do receptor.

### Tolerância periférica

A tolerância periférica nas células T possui alguns mecanismos. Um deles é a **anergia**, que consiste em uma inativação funcional que acontece quando células T reconhecem antígenos sem coestimuladores. Quando ocorre esse reconhecimento errôneo, a anergia bloqueia a sinalização dos receptores de células T (TCR) e promove a ocupação de receptores inibidores, como, por exemplo, CTLA-4 e PD-1. Outro mecanismo é a **deleção**, que promove a morte celular por apoptose quando as células T encontram antígenos próprios. Essas células também podem ser **suprimidas** por células T reguladoras.

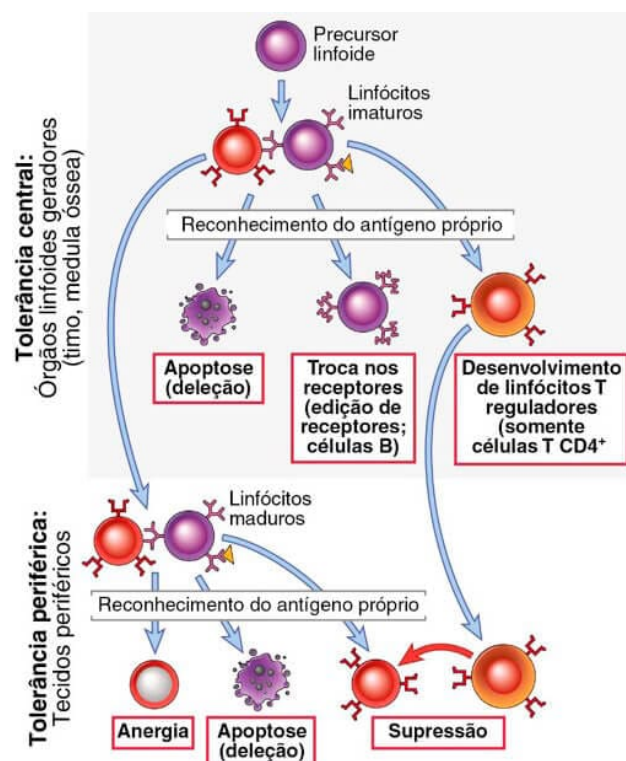


Imagem: ABBAS; LITCHMAN, 2013.

📷 Mecanismos de tolerância.

## SAIBA MAIS

As doenças autoimunes são consequências de erros na tolerância. Existem vários fatores que contribuem para a ocorrência dessas doenças, como, por exemplo, herança genética e fatores ambientais, como as infecções.

Outra forma de regulação das repostas imunes pelas células T é **a partir da interação com os antígenos**. Quando existem muito poucos antígenos específicos no organismo, não é necessário que ocorra mais respostas pelas células T. Com isso, ocorre estímulo para a produção de proteínas apoptóticas, que são responsáveis pelo desenvolvimento da apoptose nos linfócitos T. Caso ocorra elevação do número de antígenos no organismo, as proteínas apoptóticas vão diminuir, e as proteínas antiapoptóticas irão aumentar, resultando no aumento da resposta. Outra situação ocorre quando os linfócitos T já desenvolveram a resposta contra aquele antígeno específico, que já foi completamente eliminado; sendo assim, os linfócitos também sofrerão apoptose. Porém, nem todos morrerão, isso porque alguns irão se tornar células de memória.

**A sinapse imunológica** consiste na ligação entre uma APC + antígeno + linfócito T.

Lembrando que a APC se liga ao antígeno através do MHC, e os linfócitos T se ligam por meio do TCR. Além dessas estruturas, também existem as moléculas acessórias, que irão complementar o reconhecimento para que a sinapse aconteça. Então, quando o antígeno já foi completamente eliminado, ocorre diminuição nas moléculas acessórias; assim, não haverá mais a sinapse e, conseqüentemente, a resposta imunológica promovida pelas células T não irá ocorrer. Assim, para que ocorra aumento da resposta frente a um antígeno, é preciso ter aumento da expressão de moléculas acessórias.

As **células T reguladoras** são células que se tornaram efetoras pela seleção que ocorre no timo durante o processo de tolerância central. Elas reconhecem antígenos próprios, porém não sofrem apoptose. Essas células apresentam a função de “**policia**r” o sistema imune, verificando se alguma célula T está respondendo a um antígeno próprio ou não. Se a célula T estiver reconhecendo um antígeno próprio, a célula T reguladora irá influenciar, de forma que a resposta seja parada.

## SAIBA MAIS



As células T reguladoras apresentam a capacidade de produção de citocinas imunossupressoras, como IL-4, IL-10 e TGF- $\beta$ . Atuam em uma complexa rede de mecanismos reguladores destinados a assegurar a modulação das respostas imunológicas frente aos diversos antígenos provenientes de agentes infecciosos, tumores, aloantígenos, autoantígenos e alérgenos.

Entre os linfócitos T (LT) com função reguladora, estão os LT reguladores de ocorrência natural (TREGS CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup>), os LTR1, que produzem IL-10 e suprimem o desenvolvimento de algumas respostas de LT *in vivo*, e os LTh3, capazes de impedir o desenvolvimento de enfermidades autoimunes mediante a produção de TGF- $\beta$ . Outros LT com função reguladora são os LT  $\gamma\delta$ , as células CD8<sup>+</sup> Qa-1<sup>+</sup>, os LT CD8<sup>+</sup> CD28<sup>-</sup> (CD8<sup>+</sup> TR), as células NK/T e os LT duplo-negativos." (JUNIOR *et al.*, 2010).

## ATENÇÃO

Vale destacar que a regulação das respostas imunes inatas acontece por meio de uma variedade de mecanismos reguladores, que incluem, por exemplo, a produção de citocinas. Um exemplo disso é que os macrófagos e as células dendríticas produzem citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 (interleucina-10), que tem como função inibir funções microbidas e pró-inflamatórias exercidas pelos macrófagos. Em contrapartida, como aprendemos, a regulação da resposta imune celular acontece por mecanismos diferentes!

# VERIFICANDO O APRENDIZADO

**1. A IMUNIDADE HUMORAL É MEDIADA POR ANTICORPOS SECRETADOS E ATUAM NA DEFESA CONTRA MICRORGANISMOS EXTRACELULARES E TOXINAS MICROBIANAS. SABENDO DISSO, ASSINALE A ALTERNATIVA QUE CORRESPONDE A UMA CARACTERÍSTICA DA IMUNIDADE HUMORAL.**

**A)** A imunidade humoral é incapaz de combater vírus.

- B)** Na imunidade humoral, não é capaz de ser transferida de isotipo do anticorpo nas células B.
- C)** Os anticorpos representam o principal mecanismo de defesa no combate a microrganismos no lúmen de órgãos de mucosa.
- D)** A imunidade humoral não pode ser transferida de um indivíduo imunizado para outro.
- E)** Os anticorpos realizam opsonização de antígenos, mas não conseguem bloquear ligações desses patógenos aos receptores celulares.

## **2. APRENDEMOS TAMBÉM SOBRE A REGULAÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO. ACERCA DESSE ASSUNTO, ASSINALE A RESPOSTA CORRETA SOBRE A REGULAÇÃO DAS RESPOSTAS IMUNOLÓGICAS CELULARES.**

- A)** A tolerância periférica consiste no reconhecimento de células T contra antígenos próprios no timo.
- B)** A anergia é responsável pela promoção da morte celular por apoptose em células T autorreativas.
- C)** Quando o número de antígenos aumenta no organismo, o número de proteínas apoptóticas também aumenta.
- D)** As células T reguladoras reconhecem antígenos próprios e não sofrem apoptose, tornando-se efectoras e desenvolvendo a função de policiar o sistema imunológico.
- E)** Na sinapse imunológica, quando ocorre aumento da resposta frente a um antígeno, é preciso que ocorra diminuição das proteínas acessórias.

---

## **GABARITO**

**1. A imunidade humoral é mediada por anticorpos secretados e atuam na defesa contra microrganismos extracelulares e toxinas microbianas. Sabendo disso, assinale a alternativa que corresponde a uma característica da imunidade humoral.**

A alternativa "**C**" está correta.

O sistema imunológico humoral desenvolve defesa contra microrganismos e toxinas extracelulares e contra microrganismos intracelulares quando se encontram fora das células. Os anticorpos são o principal mecanismo de defesa no caso de órgãos de mucosa. Ao opsonizar um patógeno, os anticorpos bloqueiam a ligação destes aos receptores celulares. Além disso, essa proteção pode ser transmitida de um indivíduo imunizado para outro.

**2. Aprendemos também sobre a regulação do sistema imunológico. Acerca desse assunto, assinale a resposta correta sobre a regulação das respostas imunológicas celulares.**

A alternativa **"D "** está correta.

As células T reguladoras se tornam efetoras na seleção central no timo, pelo reconhecimento de antígenos próprios. Essas células, apesar de terem reconhecido antígenos próprios, não morrem.

## MÓDULO 3

---

### 🕒 Descrever as aplicações práticas da imunidade ativa e passiva

Como aprendemos, o sistema imunológico apresenta dois tipos de resposta. Uma delas é a resposta **inata** (inicial), que é rápida, inespecífica e que é inerente ao organismo. Esta, por sua vez, pode estimular uma resposta específica, direcionada por células ou anticorpos, chamada de **adaptativa**, que, além de eliminar os antígenos, também consegue criar uma memória imunológica.

Conforme o sistema imunológico vai sofrendo exposições repetidas ao mesmo antígeno, as respostas imunes vão se tornando mais eficazes e acentuadas. Essas respostas são divididas em:

Resposta imunológica primária

Damos o nome de resposta imunológica **primária** à resposta decorrente da primeira exposição ao antígeno. Essa resposta é realizada por linfócitos virgens que reconhecem pela primeira vez o antígeno e, por isso, apresentam todas as manifestações clínicas da doença.



## Resposta imunológica secundária

De forma diferente, a resposta imunológica **secundária** acontece após encontros subsequentes com o mesmo antígeno. Essas respostas são normalmente mais rápidas, mais acentuadas e mais eficazes na destruição do antígeno, quando comparada com as respostas primárias. As respostas secundárias provocam a ativação de linfócitos de memória, que são células de duração longa formadas no decorrer da resposta imunológica primária. A resposta secundária é tão rápida e eficaz que, muitas vezes, o indivíduo nem sabe que está infectado, pois não apresenta nenhuma manifestação clínica.

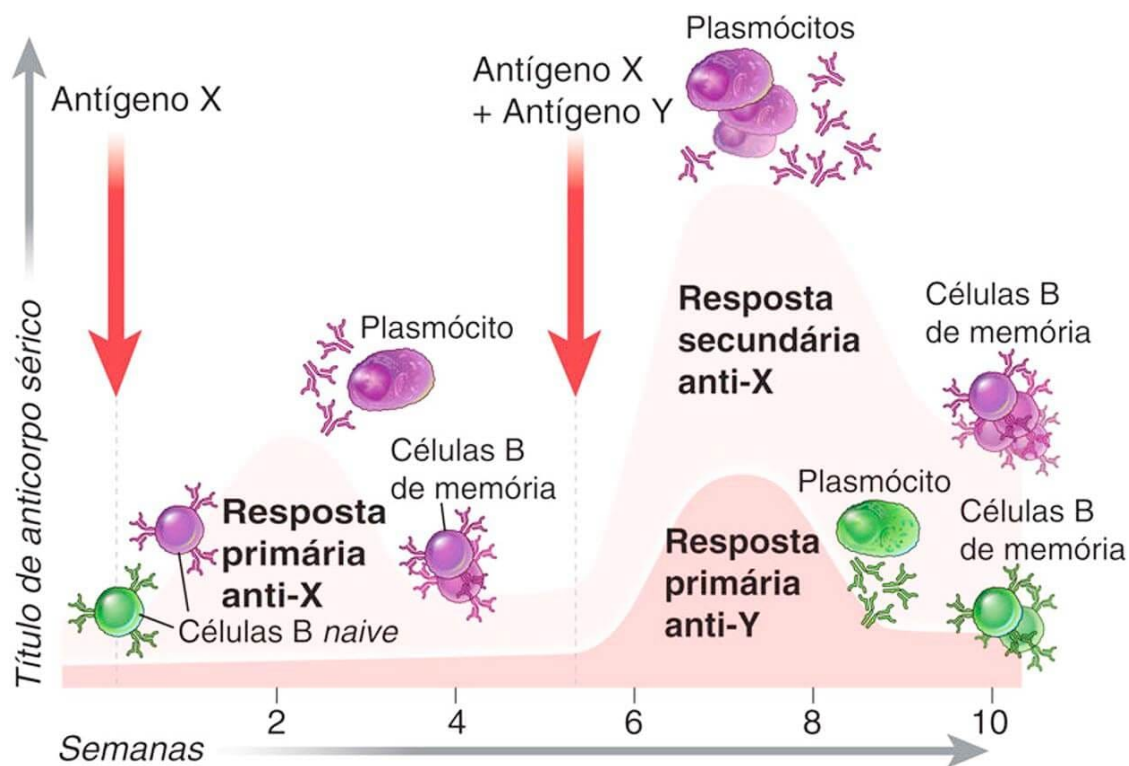


Imagem: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015.

📷 Gráfico das respostas imunes primárias, secundárias e memória imunológica.

A partir do gráfico, observamos que:

**1º LUGAR**

**2º LUGAR**

**3º LUGAR**

**4º LUGAR**

Após a exposição aos antígenos X, ocorre ativação das células B e a produção de anticorpos anti-X, com pico de produção depois de duas semanas de exposição (resposta primária).

Por outro lado, após a segunda exposição ao mesmo antígeno, a produção de anticorpo anti-X ocorre mais rápida (menos de uma semana) e em maior intensidade do que no primeiro contato (resposta secundária). Isso ocorre devido à produção de células de memória após a resposta primária. Além disso, vemos que a exposição a um antígeno Y produz anticorpos diferentes (anti-Y). Isso acontece em virtude da produção de células de memória após a resposta primária. Além disso, vemos que a exposição a um antígeno Y produz anticorpos diferentes (anti-Y).

No gráfico, ainda podemos comparar a diferença na intensidade e no tempo de produção dos anticorpos entre as resposta primária (antígeno Y) e secundária (antígeno X), quando o indivíduo foi exposto aos dois antígenos ao mesmo tempo.

As mesmas características são vistas nas respostas imunes mediadas por células.

## **POR QUE A SEGUNDA RESPOSTA É MAIS RÁPIDA? VAMOS ENTENDER ISSO MELHOR?**

### **RESPOSTA**

As células B e T, ao serem ativadas pelas células APCs, conseguem se diferenciar em células efectoras e de memória, os plasmócitos e células TCD4<sup>+</sup>, respectivamente. As células de memória possibilitam que, caso um novo contato ocorra, como, por exemplo, em infecções recorrentes e persistentes, elas sejam rapidamente ativadas, proliferando-se e produzindo vários clones de células efectoras, que, por sua vez, vão combater de forma mais rápida e eficaz esse microrganismo. Esse mecanismo desenvolvido pelo sistema imunológico é chamado de **memória imunológica** e é um dos responsáveis pela proteção duradoura conferida pelas vacinas.

# IMUNIZAÇÃO ATIVA E PASSIVA

Os mecanismos de defesa do organismo contra microrganismos pode acontecer por duas formas: com a **resposta do hospedeiro** contra o microrganismo ou então pela **transferência de anticorpos**, que irão defender o hospedeiro. Vamos entender esses diferentes tipos de imunidade?

Quando um hospedeiro é exposto a um antígeno estranho e ele desencadeia uma resposta imune do tipo adaptativa, com todas as etapas que estudamos no módulo anterior, chamamos essa forma de imunização de ativa. Isso acontece porque, nessa forma, o indivíduo tem papel ativo no desenvolvimento da resposta contra o antígeno.

Vale destacar que os indivíduos e os linfócitos que ainda não tiveram o primeiro reconhecimento de um antígeno específico são considerados imunologicamente inexperientes, sendo chamados de virgens ou *naïve*. Já os indivíduos que adquiriram proteção decorrente de exposições subsequentes a determinado antígeno são chamados de imunes.

De forma diferente, quando um indivíduo que nunca encontrou em contato com um antígeno específico recebe anticorpos de um indivíduo imune chamamos esse processo de **imunização passiva**. Ao receber os anticorpos, ele se torna imune rapidamente, sem o desenvolvimento de uma resposta imunológica ativa, ou seja, sem a ativação do sistema imunológico adaptativo e, conseqüentemente, uma memória imunológica. Dizemos que se trata de uma memória a curto prazo.

## ★ EXEMPLO

Um exemplo fisiológico de imunidade passiva é a transferência de anticorpos maternos pela placenta, que conferem ao recém-nascido uma proteção contra infecções por três meses antes que eles mesmos sejam capazes de produzir seus próprios anticorpos. A transferência terapêutica de anticorpos é um método muito utilizado em várias ocasiões, o que iremos discutir mais para frente no tópico sobre soroterapia.

## 📢 ATENÇÃO

Tanto a **imunidade ativa** quanto a **passiva** são capazes de conferir resistência à infecção de microrganismos específicos, mas apenas as respostas imunes ativas apresentam a capacidade de gerar memória imunológica.

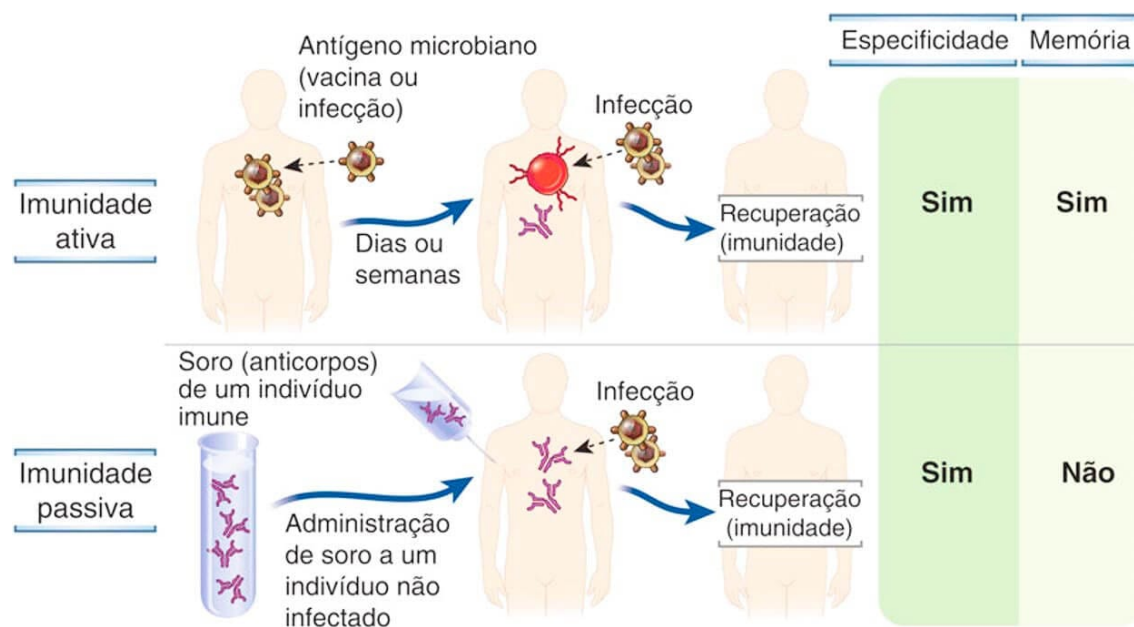


Imagem: ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015.

📷 Ilustração representando as imunidades ativa e passiva.

## VACINAS

O princípio fundamental da vacinação consiste na administração do agente infeccioso na forma atenuada (enfraquecido), morto, ou apenas uma parte da estrutura do patógeno. Este patógeno, por sua vez, não causa doença no receptor, mas promove a ativação do sistema imunológico, com a produção de memória imunológica, conferindo a proteção contra a infecção daquele microrganismo vivo. Após a vacinação, uma segunda exposição ao antígeno ocorre de forma rápida e intensa (resposta secundária).



Foto: Shutterstock.com

📷 Preparação da vacina para administração.

As vacinas, na maior parte das vezes, induzem resposta imune humoral, ou seja, induzem proteção pela produção de anticorpos. Como aprendemos, os anticorpos são capazes de prevenir infecções, neutralizar e remover microrganismos antes que eles estabeleçam uma base de apoio no interior do hospedeiro. As vacinas mais efetivas são aquelas que estimulam a diferenciação das células B em plasmócitos de vida longa, que produzem anticorpos de alta afinidade, assim como as células B de memória.

**VOCÊ DEVE ESTAR SE PERGUNTANDO POR QUE NÃO EXISTEM VACINAS EFICAZES CONTRA ALGUNS VÍRUS, COMO O VÍRUS DA HEPATITE C OU DO HIV.**

## 💬 RESPOSTA

Para que as vacinas sejam realmente efetivas, algumas características dos microrganismos são fundamentais, como não estabelecer latência, não sofrer variação antigênica e não



conseguir interferir na resposta imunológica do indivíduo. Por esses motivos, a vacina contra o vírus HIV (vírus da imunodeficiência humana) é tão difícil de ser desenvolvida, pois esse vírus são altamente variáveis e estabelecem infecção latente.

Além disso, a efetividade da vacina também está relacionada a infecções limitadas a hospedeiros humanos e que não utilizem animais como reservatórios, como diferentes parasitas que infectam os humanos, ou o vírus da dengue.

## **POR QUE ALGUMAS VACINAS DEVEM SER TOMADAS NOVAMENTE APÓS ALGUNS ANOS?**

### **RESPOSTA**

Quando as vacinas são testadas, normalmente são realizados estudos de imunidade humoral e celular durante períodos definidos de tempo. Assim, é avaliado e definido o tempo de imunização contra aquele patógeno e verificada a necessidade de repetir o esquema de vacinação. Ademais, as vacinas que são realizadas em doses, como ocorre com o HPV (Papilomavírus Humano) e o vírus da hepatite B, são feitas dessa forma para garantir a formação de uma resposta imunológica, pois são vacinas pouco imunogênicas. Essa avaliação é feita durante os ensaios clínicos.

Vamos, agora, conhecer alguns tipos de vacinas e alguns exemplos:

### **BACTÉRIAS VIVAS ATENUADAS OU MORTAS**

Não causam doença, mas induzem resposta imunológica. De forma geral, induzem proteção limitada e possuem efetividade a curto prazo.

**Exemplos:** Bacilo de Calmette-Guérin, cólera.

### **VÍRUS VIVOS ATENUADOS OU MORTOS**

São geralmente mais efetivas, pois, muitas vezes, induzem uma imunidade específica duradoura. Na infância, a imunização com esse tipo de vacina é suficiente para promover proteção pelo restante da vida.

 **Exemplos:** poliomielite, tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola).

# VACINAS DE SUBUNIDADES (ANTÍGENOS)

São constituídas de antígenos purificados dos microrganismos ou de toxinas inativadas. Esse tipo de vacina foi produzido para acabar com preocupações relacionadas a uma possível falta de segurança dos microrganismos atenuados. São geralmente usadas como **adjuvante**, e seu uso efetivo está na prevenção de doenças causadas por toxinas bacterianas.

**Exemplos:** toxoide tetânico, toxoide diftérico.

## VACINAS CONJUGADAS

São produzidas para combater doenças causadas por bactérias encapsuladas, ou seja, que possuam uma capa protetora de polissacarídeos. A cápsula dessas bactérias atrapalha o desenvolvimento da resposta imune contra elas, principalmente no caso de crianças menores de dois anos. Quando ocorre a resposta imune contra esse tipo de bactéria, a imunização é normalmente de curta duração. Então, para que essa vacina possa ser aplicada em crianças e ela confira uma proteção de longa duração, são unidos os polissacarídeos da cápsula protetora com proteína, e assim são formadas as vacinas conjugadas.

**Exemplos:** *Haemophilus influenzae*, pneumococos.

## VACINAS SINTÉTICAS

Nessas vacinas, ocorre a síntese em laboratório de antígenos microbianos mais imunogênicos.

**Exemplos:** hepatite (proteínas recombinantes).

## VETORES VIRAIS

Nesse tipo de vacina, são introduzidos em um vírus, do tipo não citopático, genes de antígenos microbianos, ou seja, não causam mudança detectável nas células infectadas. Com a inoculação desses vírus nos indivíduos, são induzidas nas respostas imunes humoral e celular. Um problema desse tipo de vacina é que, mesmo não sendo patogênicos, esses vírus podem produzir antígenos que estimulem respostas de linfócitos T citotóxicos (CTL), matando as células hospedeiras infectadas com esse vírus recombinante. Essa falta de segurança limita o uso desta vacina.

**Exemplos:** estudos clínicos com antígenos de HIV em vetores da varíola de canários.

## VACINAS DE DNA

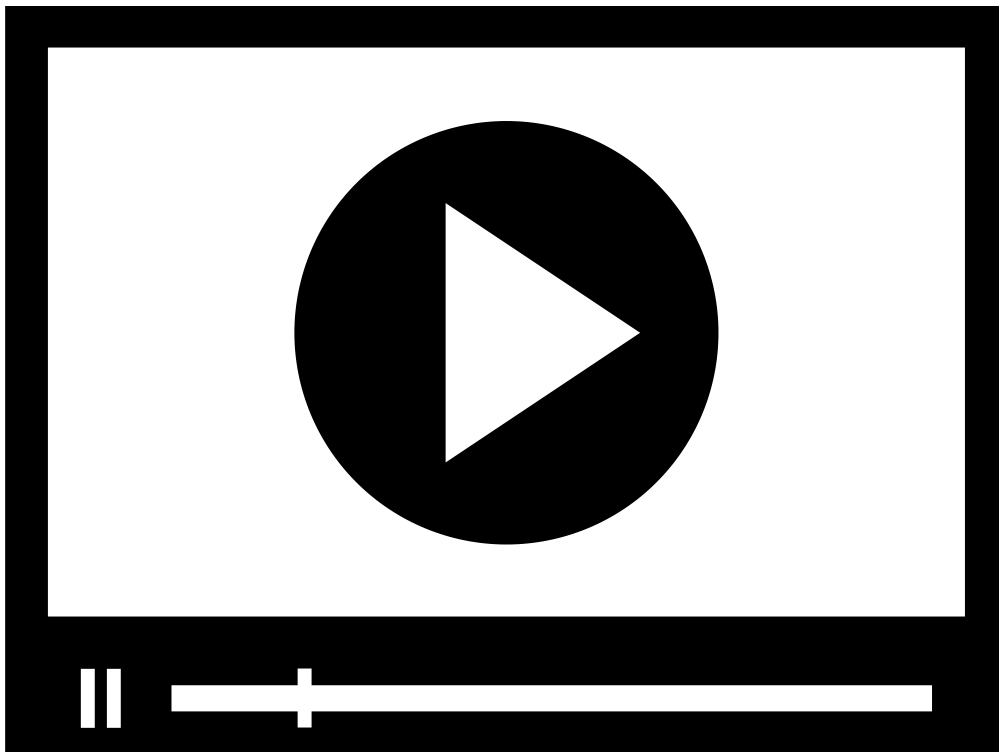
Os plasmídeos são moléculas de DNA circulares presentes em bactérias com capacidade de replicação independentemente do DNA cromossômico; neles, normalmente, estão presentes genes de resistências aos antimicrobianos. A partir de técnicas de biologia molecular, podemos

adicionar nesses plasmídeos um DNA de interesse que codifique um antígeno proteico altamente imunogênico. Ao ser inoculado no indivíduo, o plasmídeo utiliza a maquinaria da célula para a síntese das proteínas do patógeno, ativando, assim, a resposta imune humoral e celular contra esse antígeno.

**Exemplo:** estudos clínicos em curso para diversas infecções.

## ADJUVANTE

Substâncias imunopotencializadoras, podendo ser compostos naturais ou sintéticos. O uso de adjuvantes em vacinas é particularmente importante quando o antígeno possui baixa imunogenicidade.



Para tanto, veja a explicação de como a imunização ativa artificial (vacinas) atua no sistema imunológico.

Para assistir a um vídeo sobre o assunto, acesse a versão online deste conteúdo.

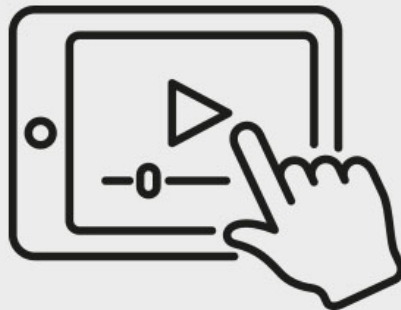


Foto: Shutterstock.com

📷 Seringa contendo soro.

## SOROTERAPIA

A soroterapia consiste no tratamento de uma doença pela administração de soro, ou seja, anticorpos já prontos. Essa estratégia visa melhorar o quadro clínico do paciente a partir da administração desses anticorpos em concentrações mais elevadas. A soroterapia não apresenta a capacidade de prevenção, pois é um tratamento que não induz a resposta imunológica (imunização ativa).

## ❓ VOCÊ SABIA

Ela possui algumas **vantagens**, como, ser rápida, já que os anticorpos já estão prontos e o sistema imune consegue ter uma resposta imediata; além disso, apresenta **baixos custos** e **baixos efeitos colaterais**.

No entanto, a soroterapia apresenta algumas **desvantagens**, como oferecer uma **imunização a curto prazo**, diferentemente das vacinas que promovem uma imunização normalmente de longo prazo. Outra desvantagem desse método é que o paciente pode apresentar **rejeição aos anticorpos** e, com isso, não poderá recebê-los.

A soroterapia pode ser utilizada em diversos casos. Existem algumas imunodeficiências genéticas em que os pacientes podem ser imunizados pela transferência desse *pool* de anticorpos de doadores saudáveis. Quando um indivíduo apresenta deficiência de linfócitos B, consequentemente a sua produção de anticorpos fica prejudicada; dessa forma, também é vantajoso que ele receba anticorpos já formados.

Um tipo de soro muito conhecido é o soro antiofídico, que é utilizado para tratar picada de cobra. Quando um indivíduo sofre a picada, esse veneno tende a causar morte de forma muito rápida. Então, nesse caso, é indicado o tratamento com soroterapia, para que os anticorpos combatam e eliminem o veneno, impedindo que a pessoa morra. Cada cobra apresenta seu soro antiofídico específico. No Brasil, o instituto Butantan e o Exército produzem o soro antiofídico para as principais espécies de cobras existentes no território nacional. Além disso, contam com uma pequena quantidade de soro de cobras que não estão presentes em território nacional, mas apenas para pesquisas.

**[...] EM 2020, UM ESTUDANTE DE 22 ANOS, MORADOR DE BRASÍLIA, FOI PICADO POR UMA COBRA NAJA QUE ERA MANTIDA EM CATIVEIRO NA CASA DO RAPAÇ. ESSA ESPÉCIE NÃO ESTÁ PRESENTE EM TERRITÓRIO NACIONAL. DEVIDO À TOXICIDADE DO**

**VENENO, ELE RAPIDAMENTE ENTROU EM COMA. NA OCASIÃO, A FAMÍLIA CONSEGUIU A DOAÇÃO DO SORO ANTIOFÍDICO DO BUTANTAN, QUE DISPUNHA DESSE SORO APENAS PARA PESQUISA CIENTÍFICA. NO ENTANTO, A FAMÍLIA AINDA PRECISOU IMPORTAR MAIS SORO PARA O TRATAMENTO.**



Foto: Sagar khunte/Wikimedia Commons/licença(CC BY-SA 4.0)

Além do uso para tratamento de picadas de animais venenosos, algumas doenças também podem ser tratadas por meio de soro, como, por exemplo, tétano, botulismo e raiva. Além disso, esse imunizador também pode ser utilizado para prevenir a rejeição de órgãos após transplantes e vem sendo estudado para o emprego de algumas doenças, como as causadas pelo coronavírus e pelo vírus ebola.



Em 31 dezembro de 2019, a Organização Mundial da Saúde foi informada sobre casos de “pneumonia viral” em Wuhan, República Popular da China, local onde houve o início das

infecções pelo novo coronavírus.

---

Em 11 de março de 2020, a OMS avaliou que a COVID-19 (sigla em inglês referente à doença do coronavírus) poderia ser caracterizada como uma pandemia. Durante quase um ano depois dos primeiros casos, diversas vacinas foram estudadas para serem empregadas para a prevenção da doença.



Além disso, uma das alternativas estudadas pelos pesquisadores foi a transferência de anticorpos de pessoas que já foram contaminadas, estão recuperadas e apresentam uma quantidade alta de imunoglobulinas capazes de neutralizar o vírus nas pessoas infectadas.

A produção do soro é realizada a partir da utilização de animais, como, por exemplo, os cavalos. Inicialmente, é inoculado o antígeno desejado no animal para que ocorra a fabricação de anticorpos. Após alguns dias, é colhida uma quantidade de sangue deste animal, de onde é retirado o plasma, que é submetido a processos de purificação do anticorpo desejado. Em seguida, o material purificado é levado para a etapa de controle de qualidade e, só após essas etapas, é possível utilizá-lo.

## VOCÊ SABIA

Para o novo coronavírus, a soroterapia é realizada a partir do plasma dos indivíduos aptos, que tiveram a doença, estão curados e possuem anticorpos do tipo neutralizante. Essa amostra é coletada a partir de uma transfusão de sangue por aférese, onde só é coletado o plasma. Esse doador de plasma deve passar em todos os critérios estabelecidos para a doação de sangue normal, e seu sangue deve ser testado para verificar a presença de doenças infectocontagiosas. Em seguida, o plasma é oferecido aos pacientes infectados.

Em 2020, algumas pesquisas analisaram a capacidade de cavalos produzirem os anticorpos contra o novo coronavírus, para a produção ser igual à de soros antiofídicos. Esta seria uma alternativa de tratamento, pois possibilitaria uma produção rápida e de grandes concentrações de anticorpos para tratar um maior número de pessoas.

## ATENÇÃO

Vale ressaltar que a grande diferença entre as vacinas e os soros é que as vacinas conferem proteção prolongada, enquanto os soros não garantem essa proteção duradoura. Isso acontece porque os soros injetados são anticorpos prontos e, assim, não ocorre fabricação de células de memória.

## VERIFICANDO O APRENDIZADO

### 1. ASSINALE A ALTERNATIVA QUE MELHOR CORRESPONDE ÀS FUNÇÕES E CARACTERÍSTICAS DA IMUNIDADE ATIVA E PASSIVA.

- A)** A imunidade passiva é uma excelente estratégia de imunização, já que confere imunidade prolongada.
- B)** Quando um indivíduo é exposto a um antígeno e desenvolve uma resposta imunológica, esse processo é conhecido como imunização ativa.
- C)** Tanto a imunidade ativa quanto a passiva são capazes de gerar memória imunológica.
- D)** Quando fetos recebem anticorpos maternos através da placenta, estes conferem imunidade ativa para que os recém-nascidos consigam desenvolver resposta às infecções.
- E)** Para que a imunidade passiva seja eficiente, é preciso que ocorra o desenvolvimento de uma resposta imunológica celular.

### 2. ASSINALE A ALTERNATIVA CORRETA EM RELAÇÃO ÀS VACINAS.

- A)** As vacinas que estimulam plasmócitos de vida longa e células B de memória são consideradas mais efetivas.
- B)** Na maioria das vezes, as vacinas, após serem administradas no indivíduo, induzem resposta de células T.



- C)** As vacinas são muito eficientes, especialmente contra antígenos que estabelecem latência.
- D)** Doenças que utilizam animais como reservatórios contribuem para a elevação da efetividade das vacinas.
- E)** As vacinas não são capazes de promover resposta humoral nos indivíduos vacinados.
- 

## **GABARITO**

**1. Assinale a alternativa que melhor corresponde às funções e características da imunidade ativa e passiva.**

A alternativa **"B "** está correta.

Na imunidade ativa, o indivíduo possui um papel ativo no desenvolvimento da resposta imunológica contra o antígeno. Dessa forma, ao ser exposto a um antígeno estranho, o sistema imunológico induz uma resposta, que é denominada imunidade ativa.

**2. Assinale a alternativa correta em relação às vacinas.**

A alternativa **"A "** está correta.

As vacinas geralmente induzem resposta imune humoral, o que vai desencadear uma proteção por meio de anticorpos. Elas são mais efetivas quando estimulam plasmócitos de vida longa e células B de memória, isso porque esses anticorpos são de alta afinidade.

## **CONCLUSÃO**

## **CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Como vimos, a imunidade inata e a imunidade adquirida são fundamentais para a defesa do organismo. A imunidade inata é o tipo de resposta que já nasce com o indivíduo, sem que haja

necessidade de exposição prévia ao patógeno. Ela é rápida e responde a microrganismos estranhos, é inespecífica e não gera memória imunológica.

Já a imunidade adquirida, ou também adaptativa, é aquela que se forma a partir da ativação da resposta imune inata, é específica e gera uma memória imunológica. Ela consegue responder a um antígeno em dois braços distintos, pela resposta imune humoral e medida por célula T. No primeiro contato com um antígeno, a resposta é mais lenta e não muito intensa, porém, nos próximos encontros, o antígeno é lembrado; sendo assim, a resposta é mais rápida e mais eficaz do que a que ocorreu no primeiro encontro.

Ao conhecermos as vacinas e a soroterapia, vimos que elas são imunizadores muito importantes que atuam no sistema imunológico, evitando que antígenos causem danos ao organismo. Apesar das vacinas e da soroterapia serem imunizadores, elas apresentam características diferentes. Enquanto as vacinas estimulam a imunização ativa, o soro induz a imunização passiva. Dessa forma, o soro não oferece uma proteção prolongada, diferentemente das vacinas.

Ouçã a entrevista com a Professora Thaíssa Queiróz, que aborda os principais assuntos abordados ao longo do tema.

Para ouvir um *podcast* sobre o assunto, acesse a versão online deste conteúdo.



## REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 9. ed. Elsevier, 2015; *E-book*.

JUNIOR, D. M. *et al.* **Sistema Imunitário – Parte II: Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B e Sistema Imunitário.** Rev Bras Reumatol 2010;50(5):552-80, 2010.

ABBAS, A. K.; LITCHMAN, A. H. **Imunologia Básica: Funções e distúrbios do sistema imunológico.** 3. ed. Elsevier, 2009.

CRUVINEL, W. de M. *et al.* **Sistema Imunitário – Parte I: Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória.** Rev Bras Reumatol, São Paulo, 50, 4, 434-436, 2010.

ROITT, I. M.; DELVES, P. J. **Fundamentos de imunologia.** 10. ed. Guanabara Koogan, 2004.

Organização Mundial da Saúde. **Timeline: WHO's COVID-19 response.** Consultado em meio eletrônico em: 18 nov. 2020.

---

## EXPLORE+

Aprendemos sobre as respostas imune inata e adaptativa. Para entender melhor esses conceitos, assista aos seguintes vídeos: *Resposta imune celular e humoral; Imunidade inata ativando resposta imune adquirida e Fluxo sanguíneo – invasão do vírus.*

Para fixar mais sobre as células, os processos inflamatórios agudos, a diapedese e fagocitose, veja os seguintes vídeos: *Processo inflamatório – imunologia; Inflamação: diapedese e fagocitose – animação de computador; Leucócitos – os defensores das células; Neutrófilos e Diapedese dos neutrófilos em vaso sanguíneo de camundongo.*

Para conhecer mais o sistema imunológico, visite os artigos: *Sistema imunitário – Parte I: Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória; Sistema imunitário – Parte II: Fundamentos da resposta imunológica mediada por linfócitos T e B e Sistema imunitário.*

---

## CONTEUDISTA

