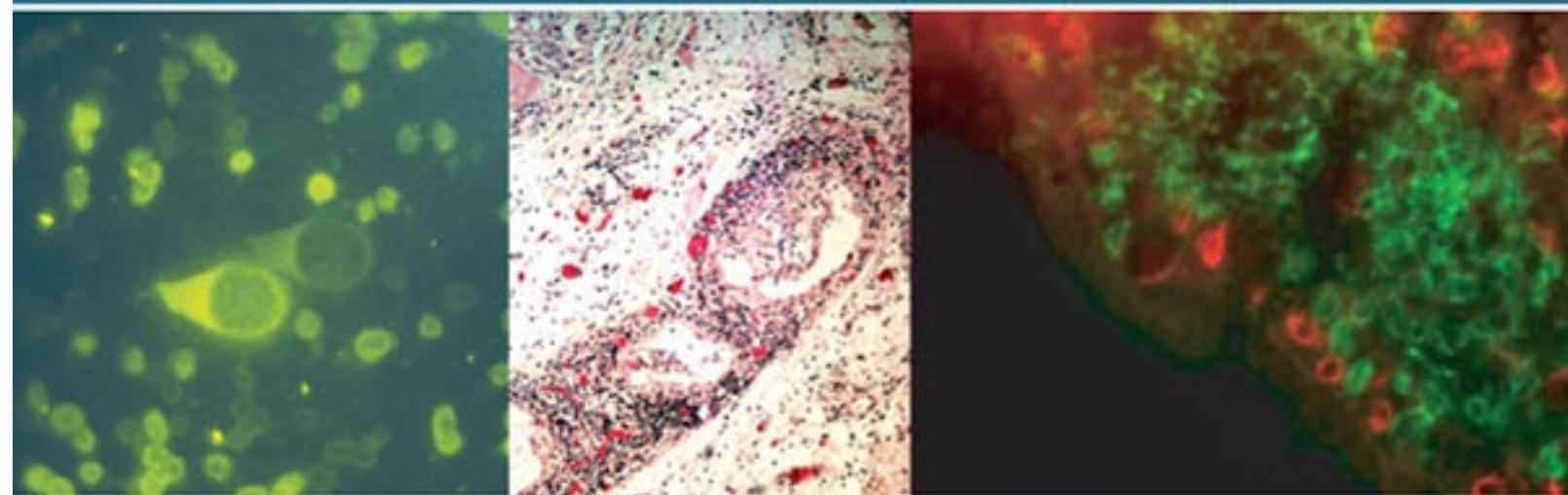


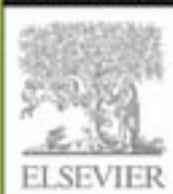
IAN R.TIZARD



Imunologia Veterinária

TRADUÇÃO DA
9^a EDIÇÃO

SAUNDERS



Imunologia Veterinária

NONA EDIÇÃO

Ian R. Tizard, BVMS, PhD, DACVM (Hons), DSc (Hons)

*Richard M. Schubot Professor of Exotic Bird Health and Professor of Immunology
Department of Veterinary Pathobiology
College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences
Texas A&M University
College Station, Texas*



Sumário

Capa

Folha de rosto

Copyright

Tradução e Revisão Científica

Dedicatória

Prefácio

Agradecimentos

Lista de Siglas

Capítulo 1: A Defesa do Organismo

Uma Breve História da Imunologia Veterinária

Invasão Microbiana

As Defesas do Organismo

Respostas Imunes Mediadas por Anticorpos

Respostas Imunes Mediadas por Células

Mecanismos da Imunidade Adaptativa

Onde Procurar Mais Informações

Capítulo 2: Imunidade Inata: O Reconhecimento de Invasores

Como os Invasores São Reconhecidos

Padrões Moleculares Associados a Lesões

Receptores Solúveis de Reconhecimento de Padrão

Células Sentinelas

Capítulo 3: Imunidade Inata: Mediadores Pró-inflamatórios e Antimicrobianos

Produtos de Células Sentinelas

Mediadores Inflamatórios

O Sistema da Coagulação

Moléculas Antimicrobianas

Capítulo 4: Imunidade Inata: Neutrófilos e Fagocitose

Classificação dos Leucócitos

Neutrófilos

Migração da Corrente Sanguínea

Fagocitose

Receptores de Superfície

Destino

Capítulo 5: Imunidade Inata: Macrófagos e Recuperação da Inflamação

Macrófagos

Funções

Destino do Material Estranho

Recuperação da Inflamação

Capítulo 6: Respostas Sistêmicas à Inflamação

Respostas Sistêmicas Inatas

Comportamento na Doença

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

Doença do Dobramento Errônneo de Proteínas

Capítulo 7: Imunidade Inata: O Sistema Complemento

Proteínas do Sistema Complemento

Vias de Ativação

Regulação da Ativação do Sistema Complemento

Outras Consequências da Ativação do Sistema Complemento

Genes do Sistema Complemento

Deficiências do Complemento

Capítulo 8: Sinalização Celular: Citocinas e seus Receptores

Nomenclatura das Citocinas

Funções das Citocinas

Estrutura das Citocinas

Receptores de Citocinas

Regulação das Citocinas

Transdução de Sinal

Transcrição Gênica

Capítulo 9: Antígenos: Desencadeadores da Imunidade Adaptativa

Antígenos

Antígenos Microbianos

Antígenos Não Microbianos

O Que É Um Bom Antígeno?

Epitopos

Reações Cruzadas

Capítulo 10: Células Dendríticas e Processamento Antigênico

Células Dendríticas

Células Dendríticas em Animais Domésticos

Outras Células Processadoras de Antígenos

Processamento Antigênico

Histiocitose e Histiocitomas

Capítulo 11: Complexo Principal de Histocompatibilidade

Complexo Principal de Histocompatibilidade

Moléculas do MHC de Classe Ia

Moléculas do MHC de Classe I Não Polimórfico

Moléculas do MHC de Classe II

Moléculas do MHC de Classe III

MHC dos Animais Domésticos

Moléculas do MHC e Doenças

MHC e Odores do Corpo

Capítulo 12: Órgãos do Sistema Imune

Fontes de Linfócitos

Órgãos Linfoideos Primários

Órgãos Linfoideos Secundários

Capítulo 13: Linfócitos

Estrutura dos Linfócitos

Populações de Linfócitos

Moléculas de Superfície dos Linfócitos

Diferenças entre as Espécies

Mitógenos para Linfócitos

Capítulo 14: Linfócitos T Auxiliares e sua Resposta aos Antígenos

A Superfamília das Imunoglobulinas

O Receptor de Antígeno do Linfócito T

Coestimuladores

Formação da Sinapse Imunológica

Transdução de Sinal

Considerações Gerais

Superantígenos

Subpopulações de Linfócitos T Auxiliares

Linfócitos T γ/δ

Linfócitos T de Memória

Capítulo 15: Linfócitos B e suas Respostas aos Antígenos

Receptores de Antígenos dos Linfócitos B

Coestimulação dos Linfócitos B

Resposta dos Linfócitos B

Respostas Celulares

Plasmócitos

Linfócitos B de Memória

Centros Germinativos

Mielomas

Hibridomas

Capítulo 16: Anticorpos: Receptores Solúveis de Antígeno

Imunoglobulinas

Classes de Imunoglobulinas

Estrutura Tridimensional de Imunoglobulinas

Variantes de Imunoglobulinas

Geração de Cadeias Pesadas de Imunoglobulinas

Imunoglobulinas de Mamíferos Domésticos

Capítulo 17: Como São Formados os Receptores de Ligação ao Antígeno

Ligação do Receptor ao Antígeno

Genes dos Receptores de Antígeno

Diversidade das Imunoglobulinas/Receptores de Linfócitos B

Recombinação Gênica

Geração da Diversidade Juncional

Mutação Somática

Conversão Gênica

Diferenças entre as Espécies

Diversidade do Receptor de Linfócitos T

Diversidade dos Linfócitos T γ/δ

Capítulo 18: Função dos Linfócitos T e Destrução de Invasores Associados à Célula

Antígenos Endógenos

Apoptose

Cooperação Celular

Respostas dos Linfócitos T Cítotóxicos

Subpopulações de Linfócitos T Cítotóxicos

Outros Mecanismos de Citotoxicidade Celular

Ativação de Macrófagos

Linfócitos T de Memória Efetores

Capítulo 19: Terceira População de Linfócitos: Células Natural Killer

Células Natural Killer

Diferenças entre Espécies

Linfócitos T Natural Killer

Capítulo 20: Regulação da Imunidade Adaptativa

Tolerância

Tolerância dos Linfócitos T

Tolerância dos Linfócitos B

Duração da Tolerância

Controle das Respostas Imunológicas

Regulação Antigênica das Respostas Imunológicas

Regulação das Respostas Imunológicas pelos Anticorpos

Receptores Inibidores

Células Reguladoras

Regulação pelo Sistema Imune Inato

Regulação da Apoptose

Regulação Neural da Imunidade

Capítulo 21: Imunidade no Feto e no Recém-nascido

Desenvolvimento do Sistema Imune

Resposta Imune dos Mamíferos Recém-nascidos

Transferência da Imunidade da Mãe para a Prole

Falha de Transferência Passiva

Imunidade Mediada por Células e Colostrum

Desenvolvimento da Imunidade Adaptativa em Mamíferos Neonatos

Imunidade Passiva no Pinto

Capítulo 22: Imunidade nas Superfícies Corpóreas

A Microflora do Corpo

Tecidos Linfoides de Mucosa

Mecanismos Protetores Adaptativos

Imunidade em Superfícies Específicas

Vacinação nas superfícies corpóreas

Capítulo 23: Vacinas e a sua Produção

Tipos de Imunização

Imunização Passiva

Imunização Ativa

Tecnologia de Vacinas Modernas

Adjuvantes

Capítulo 24: O Uso de Vacinas

Administração de Vacinas

Estratégias de Vacinação

Avaliação de Vacinas

Falhas na Vacinação

Reações Adversas da Vacinação

Princípios dos Efeitos Adversos

Produção, Apresentação e Controle de Vacinas

Capítulo 25: Imunidade a Bactérias e Fungos

Imunidade Inata

Imunidade Adaptativa

Evasão das Respostas Imunes

Algumas Vacinas Bacterianas

Consequências Adversas das Respostas Imunes

Sorologia das Infecções Bacterianas

Imunidade a Infecções Fúngicas

Capítulo 26: Imunidade a Vírus

Estrutura e Antígenos Virais

Patogênese das Infecções Virais

Imunidade Inata

Imunidade Adaptativa

Evasão das Respostas Imunes pelos Vírus

Consequências Adversas das Respostas Imunológicas

Algumas Doenças Virais Selecionadas

Algumas Vacinas Antivirais

Sorologia de Doenças Virais

Capítulo 27: Imunidade a Parasitas

Imunidade a protozoários

Imunidade a helmintos

Imunidade a Artrópodes

Capítulo 28: Hipersensibilidade do Tipo I

Indução de Hipersensibilidade do Tipo I

Imunoglobulina E

Mastócitos

Resposta de Mastócitos a Antígenos

Basófilos

Eosinófilos

Outras Células

Hipersensibilidade Clínica do Tipo I

Anafilaxia Alérgica

Doenças Alérgicas Específicas

Diagnóstico da Hipersensibilidade do Tipo I

Tratamento da Hipersensibilidade do Tipo I

Capítulo 29: Antígenos Eritrocitários e Hipersensibilidade Tipo II

Grupos Sanguíneos

Transfusão Sanguínea e Transfusões Incompatíveis

Doença Hemolítica do Recém-nascido

Grupos Sanguíneos, Transfusão Sanguínea e Doença Hemolítica em Animais Domésticos

Teste de Paternidade

Síndrome Hemofagocítica

Reação de Hipersensibilidade Tipo II a Drogas

Reação de Hipersensibilidade Tipo II em Doenças Infecciosas

Capítulo 30: Imunocomplexos e Hipersensibilidade do Tipo III

Classificação das Reações de Hipersensibilidade do Tipo III

Reações Locais de Hipersensibilidade do Tipo III

Reações Generalizadas de Hipersensibilidade do Tipo III

Aspectos Clínicos da Glomerulonefrite

Outras Lesões Mediadas por Imunocomplexos

Capítulo 31: Hipersensibilidade do Tipo IV: Hipersensibilidade Tardia

A Reação Tuberculínica

Reações à Tuberculina em Bovinos

Reações à Tuberculina em Outros Animais

Reações de Johne

Outros Testes Cutâneos

Consequências Patológicas da Hipersensibilidade do Tipo IV

Mensuração da Imunidade Mediada por Células

Capítulo 32: Rejeição a Enxertos de Órgãos

Transplantes de Órgãos

Rejeição dos Aloenxertos

Aloenxertos de Rim

Aloenxertos de Pele

Aloenxertos de Fígado

Aloenxertos de Coração

Aloenxertos de Córnea

Aloenxertos Ósseos

Aloenxertos de Medula Óssea

Xenoenxertos

Aloenxertos e o Sistema Reprodutivo

Capítulo 33: Resistência a Tumores

Tumores como Aloenxertos

Imunidade aos Tumores

Inflamação e Tumores

Defesas Celulares

Defeitos na Imunidade Dirigida Contra as Células Tumorais

Imunoterapia Antitumoral

Alguns Tumores Específicos

Tumores Linfoides

Capítulo 34: Autoimunidade: Princípios Gerais

Indução de Autoimunidade

Respostas imunológicas normais

Respostas Imunológicas Anormais

Fatores Predisponentes

Mecanismos de Dano Tecidual em Autoimunidade

Capítulo 35: Doenças Autoimunes Órgão-específicas

Doenças Endócrinas Autoimunes

Doenças Neurológicas Autoimunes

Doenças Oftalmológicas Autoimunes

Doenças Reprojetivas Autoimunes

Doenças Dermatológicas Autoimunes

Nefrite Autoimune

Anemia Hemolítica Imunomediada

Trombocitopenia Autoimune

Doenças Musculares Autoimunes

Hepatite Crônica Ativa

Capítulo 36: Doenças Imunológicas Sistêmicas

Lúpus Eritematoso Sistêmico

Lúpus Eritematoso Discoide

Síndrome de Sjögren

Polartrite Autoimune

Dermatomiosite

Vasculite Imune

Capítulo 37: Imunodeficiências Primárias

Deficiências Hereditárias na Imunidade Inata

Deficiências Hereditárias no Sistema Imune Adaptativo

Imunodeficiências em Equinos

Imunodeficiências em Bovinos

Imunodeficiências em Cães

Imunodeficiências em Felinos

Imunodeficiências em Camundongos

Imunodeficiências em Humanos

Imunodeficiências em Aves

Capítulo 38: Defeitos Imunológicos Secundários

Imunossupressão Induzida por Vírus

Infecções por Retrovírus em Primatas

Infecções por Retrovírus em Felinos

Infecções por Retrovírus em Bovinos

Infecções por Retrovírus em Cães

Infecções por Circovírus

Síndrome da Imunodeficiência Juvenil em Lhamas

Outras Causas de Imunodeficiências Secundárias

Capítulo 39: Drogas e Outros Agentes que Afetam o Sistema Imune

Supressão do Sistema Imune

Imunossupressão Inespecífica

Imunossupressão Seletiva

Estimulação do Sistema Imune

Capítulo 40: Evolução do Sistema Imunológico

Imunidade em Invertebrados

Imunidade em Vertebrados

Imunidade em Ciclóstomos

Imunidade em Peixes Mandibulados

Imunidade em Anfíbios

Imunidade em Répteis

Imunidade em Aves

Imunidade em Monotremos e Marsupiais

Filogenia dos Mamíferos

Febre

Capítulo 41: Técnicas de Imunodiagnóstico

Reagentes Utilizados em Testes Sorológicos

Testes de Ligação Primária

Radioimunoensaios

Ensaios de Imunofluorescência

Ensaios Imunoenzimáticos

Dispositivos Descartáveis para Imunoensaios

Marcadores de Anticorpos

Citometria de Fluxo

Testes de Ligação Secundária

Testes de Precipitação

Titulação de Anticorpos

Aglutinação

Hemaglutinação Viral e Sua Inibição

Fixação do Complemento

Ensaios em Sistemas Vivos

Métodos Moleculares

Aplicações Diagnósticas dos Testes Imunológicos

Apêndices

Apêndice 1: Lista Comentada de Algumas Moléculas CD

Apêndice 2: Algumas Citocinas

Glossário

Índice

Copyright

© 2014 Elsevier Editora Ltda.

Tradução autorizada do idioma inglês da edição publicada por Saunders – um selo editorial Elsevier Inc.

Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.

Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.

ISBN: 978-85-352-7303-8

ISBN (versão eletrônica): 978-85-352-7966-5

ISBN (plataformas digitais): 978-85-352-7965-8

Copyright © 2013 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.

This edition of Veterinary Immunology, ninth edition by Ian R. Tizard is published by arrangement with Elsevier Inc.

ISBN: 978-1-4557-0362-3

Capa

Studio Creamcrackers

Editoração Eletrônica

Thomson Digital

Elsevier Editora Ltda.

Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, nº 111 – 16º andar
20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, nº 753 – 8º andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP
Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 026 53 40

atendimento1@elsevier.com

Consulte nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

Nota

Como as novas pesquisas e a experiência ampliam o nosso conhecimento, pode haver necessidade de alteração dos métodos de pesquisa, das práticas profissionais ou do tratamento médico. Tanto médicos quanto pesquisadores devem sempre basear-se em sua própria experiência e conhecimento para avaliar e empregar quaisquer informações, métodos, substâncias ou experimentos descritos neste texto. Ao utilizar qualquer informação ou método, devem ser criteriosos com relação a sua própria segurança ou a segurança de outras pessoas, incluindo aquelas sobre as quais tenham responsabilidade profissional.

Com relação a qualquer fármaco ou produto farmacêutico especificado, aconselha-se o leitor a cercar-se da mais atual informação fornecida (i) a respeito dos procedimentos descritos, ou (ii) pelo fabricante de cada produto a ser administrado, de modo a certificar-se sobre a dose recomendada ou a fórmula, o método e a duração da administração, e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base em sua experiência pessoal e no conhecimento de seus pacientes, determinar as posologias e o melhor tratamento para cada paciente individualmente, e adotar todas as precauções de segurança apropriadas.

Para todos os efeitos legais, nem a Editora, nem autores, nem editores, nem tradutores, nem revisores ou colaboradores, assumem qualquer responsabilidade por qualquer efeito danoso e/ou malefício a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade, negligência etc. de produtos, ou advindos de qualquer uso ou emprego de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no material aqui publicado.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

T545i

9. ed.

Tizard, Ian R.

Imunologia veterinária / Ian R. Tizard ; tradução Luciana Medina , Mateus D. Luchese. - 9. ed. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2014.

il. ; 28 cm.

Tradução de: Veterinary immunology

ISBN 978-85-352-7303-8

1. Imunologia veterinária. I. Título.

14-10203 CDD: 636.0896079

CDU: 636.09

CÓPIA NÃO AUTORIZADA É CRIME



ABDR
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DIREITOS REPROGRÁFICOS

RESPEITE O DIREITO AUTORAL

Tradução e Revisão Científica

Revisão Científica

Cristina de Oliveira Massoco Salles Gomes (Caps. 1-5, 40, Apêndice 1, Apêndice 2, Glossário)

Professora do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (USP)

Mestrado e Doutorado em Ciências pelo Programa de Patologia Experimental e Comparada do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária da USP

Maristela M. de Camargo (Caps. 16, 17, 23, 26, 27, 29, 33-37, 41)

Professora Associada do Departamento de Imunologia do Instituto de Ciências Biomédicas da USP

Pós-doutorado em Biologia Celular e Imunologia pela Universidade Yale, EUA
Doutorado em Imunologia pela Universidade Federal de Minas Gerais e Würzburg, Alemanha

Médica Veterinária pela USP

Renata Scavone (Caps. 6-15, 18-22, 24, 25, 28, 30, 31, 32, 38, 39, Índice)

Consultora Científica da Clínica Psiquiátrica de Mogi das Cruzes

Doutorado em Ciências (Imunologia) pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP

Médica Veterinária pela USP

Tradução

Cíntia Raquel Bombardieri (Caps. 7, 15, 27)

Doutorado em Imunologia pela USP

Pós-doutoranda do Departamento de Genética do Erasmus Medical Center - Rotterdam, Holanda

Cristina Maria Pereira Fotin (Caps. 34-36)

Coordenadora do Curso de Especialização em Animais Silvestres da ANCLIVEPA-SP (Associação Nacional de Clínicos Veterinários de Pequenos Animais)

Mestrado em Ciências pelo Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP

Pós-graduação em Homeopatia pelo Instituto Brasileiro de Estudos Homeopáticos-Faces (IBEH)

Graduação em Medicina Veterinária pela Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP

Graziela Gorete Romagnoli (Caps. 9, 10)

Pós-doutoranda pelo Instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho (UNESP)

Doutorado em Imunologia pela USP

Mestrado em Patologia pela Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP

Licenciatura Plena e Bacharelado em Ciências Biológicas pela Universidade Estadual de Londrina (UEL)

Luciana Paroneto Medina (Caps. 20, 21, 28, 30, 31, 38, 39)

Doutoranda pela USP

Mestrado em Ciências pela USP

Graduação em Ciências Biomédicas pelo Centro Universitário das Faculdades Metropolitanas Unidas.

Marlos Cortez Sampaio (Caps. 41, Índice)

Doutorando do Programa de Imunologia do ICB/USP.

Mestrado em Ciências Biomédicas (Imunologia) pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP

Bacharelado e Licenciatura em Ciências Biológicas pela Universidade Nove de Julho

Mateus Dalcin Luchese (Caps. 16, 17, 23, 24, 29, 37)

Doutorando em Biotecnologia pela USP

Mestrado em Biotecnologia em Saúde e Medicina Investigativa pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)

Biomédico, Laboratório de Biofármacos do Instituto Butantan

Narciso Junior Vieira (Caps. 12, 13, 18, 19, 25, 26, 33,)

Doutorando pelo USP

Bacharelado em Biomedicina pela UEL

Pedro Manoel Mendes de Moraes Vieira (Caps. 6, 8, 11, 14, 22, 32)

Pesquisador da divisão de Endocrinologia, Metabolismo e Diabetes, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School

Doutorado em Imunologia pela USP

Mestrado em Imunopatologia pela USP

Médico Veterinário pela Universidade de Brasília (UnB)

Renata Scavone (Caps. 1-5, 40, Apêndice 1, Apêndice 2, Glossário)

Consultora Científica da Clínica Psiquiátrica de Mogi das Cruzes

Doutora em Ciências (Imunologia) pelo Instituto de Ciências Biomédicas da USP

Médica Veterinária pela USP

Dedicatória

Para Devon e Trevor

Prefácio

Ian Tizard

Dois temas recorrentes discutidos no Prefácio de quase todas as edições anteriores é o papel central da imunologia na medicina veterinária e a vasta quantidade de novos dados gerados. Algumas coisas não mudam, de modo que não insistirei na importância da imunologia e no fato de que estamos nos afogando em um mar de resultados. Esta combinação pode ser frustrante para professores e alunos. O tempo dedicado à imunologia nos cursos de medicina veterinária foi, em muitos casos, reduzido a níveis abaixo dos ideais em um momento em que o conhecimento desta matéria permanece central à prática da profissão. Embora seja essencial controlar rigorosamente a quantidade de informações contidas em um livro como este, há limites que não devemos ultrapassar. A imunologia é ampla e complexa e o bom veterinário precisa de mais do que o conhecimento superficial da matéria.

Um resultado do vasto aumento de dados e a principal alteração desta edição é o reconhecimento de que o sistema imunológico não é simplesmente a soma de uma série de vias de sinalização distintas. A imunologia não é um assunto linear. Ao contrário, é um complexo conjunto de respostas resultantes das interações de uma rede de milhares de moléculas diferentes. Múltiplos ligantes simultaneamente estimulam muitos receptores que, por sua vez, ativam diversas vias de sinalização. Essas vias então interagem, apresentando sinalizações cruzadas, alças de *feedback* e múltiplos complexos processos de regulação.

A tarefa do leitor, portanto, não é aprender os inúmeros detalhes, mas tentar reter as principais reações e vias e o padrão total das reações (não as vias, mas as “estradas” principais). Recomendo aos alunos não se ater aos detalhes (e, acredite, tirei a maioria deles), mas primeiro procurar um quadro geral. Os alunos devem ficar à vontade para mudar a ordem dos capítulos e assuntos. Como uma complexa rede interativa, a imunologia realmente não tem começo ou fim.

Uma segunda alteração muito importante nesta edição é meu tardio reconhecimento de que vivemos em um mundo dominado por micróbios. Não somos criaturas microbiologicamente estéreis; ao invés disso, formamos complexos “superorganismos” com nossas próprias densas e complicadas populações microbianas. O sistema imunológico rege nossas relações com este mundo microbiano e determina nossa sobrevivência na presença de enormes números de micróbios. A microflora do corpo influencia muitas patologias importantes, incluindo doenças alérgicas e autoimunes. Afeta o desenvolvimento do sistema imunológico que, por sua vez, também modula a composição da flora microbiana. Com isso, veio a descoberta de que a flora intestinal

controla o desenvolvimento do sistema imunológico, o desenvolvimento de doenças autoimunes e até consequências metabólicas, como a obesidade. Tente não esquecer a existência destes micróbios.

Alterações Significativas Nesta Edição

A disposição total do texto mudou pouco, apesar da inclusão de três novos capítulos. O capítulo sobre inflamação foi dividido em dois, com um focado na detecção de invasores e o outro nos mediadores de inflamação. Isso reflete a enorme quantidade de novas informações acerca dos receptores de reconhecimento de padrão e as maneiras que alertam o corpo sobre a invasão microbiana. A importância da doença e da resposta sistêmica à inflamação também foi reconhecida, com a divisão deste material em um novo capítulo. Finalmente, o crescente reconhecimento do significado das células *natural killer* em muitas áreas da imunologia levou à criação de um capítulo distinto, não relacionado à imunologia de tumores.

A enxurrada de novas informações vem de muitas direções. A maior quantidade é provavelmente proveniente da área da inflamação e da identificação de invasores por meio de receptores de reconhecimento de padrão. Outras áreas em crescimento são a resistência à infecção, por exemplo, no caso das vacinas, principalmente em relação à duração da imunidade; os efeitos do envelhecimento sobre a imunidade; e a imunidade antiviral e antiparasitária. Novas informações sobre as doenças imunológicas estão também sendo geradas em áreas como a dermatite atópica e as complexas reações associadas à doença alérgica, a doença inflamatória intestinal e a patogênese das doenças autoimunes, principalmente da artrite reumatoide e do lúpus eritematoso sistêmico. A importância do tecido adiposo na imunidade e na inflamação é agora discutida. Esse é um tópico essencial ao considerarmos a epidemia de obesidade em animais de estimação e as taxas extraordinárias de crescimento esperadas do gado doméstico. Algo bem reconhecido há anos, como a fagocitose por neutrófilos, demonstrou apresentar uma complexidade inesperada com a descrição das redes de aprisionamento de antígeno por neutrófilos. Da mesma maneira, a descrição dos vasos linfáticos traz novas e importantes informações sobre a captura e o processamento de antígenos no interior dos linfonodos.

Dentre os novos tópicos discutidos além dos anteriormente mencionados, estão as vias envolvidas nas hipersensibilidades de tipo I e similares, o explosivo crescimento em nossa compreensão das novas citocinas, os receptores de reconhecimento de padrão, a autofagia, os papéis das vitaminas A e D na imunidade, a inflamação associada a tumores, a estrutura e as funções dinâmicas dos linfonodos, as células Th17 e outros subgrupos de linfócitos T, as células *natural killer*, a imunidade a fungos, a supressão do sistema imunológico por bactérias e vírus e as extensas ligações entre as imunidades inata e adaptativa. O tumor facial dos demônios-da-tasmânia é agora descrito, assim como a pancitopenia neonatal bovina e a síndrome da imunodeficiência dos potros. Entre os testes diagnósticos descritos agora, há seções acerca da análise de resultados de ensaios imunossorbentes enzimáticos. Técnicas moleculares, como a reação em cadeia de polimerase, não podem mais ser ignoradas apesar de não envolverem o uso da

imunologia. Quase todas as figuras foram redesenhas e mais de 30 novas ilustrações foram adicionadas.

Agradecimentos

Como sempre, um livro como este não poderia ser traduzido sem o apoio de colegas e familiares. Entre meus colegas que revisaram os capítulos estão os Drs. Ann Kier, Jeffrey Musser, Susan Payne, Mike Crisitello, Shuping Zhang, Loren Skow e Robert Kennis.

Escrever um livro, obviamente, dificulta a realização de outras tarefas. Estou muito agradecido à minha assistente, Debra Turner, que mantém meu programa de pesquisa funcionando enquanto estou irreversivelmente imerso na escrita. Também gostaria de reconhecer o profissionalismo e a assistência prestada pela equipe da Elsevier, principalmente minhas estrategistas de conteúdo, Heidi Pohlman e Shelly Stringer; minhas estrategistas de desenvolvimento de conteúdo, Kate Dobson e Brandi Graham; e minhas gerentes de produção, Cassie Carey e Pat Joiner-Myers.

Finalmente, é claro, devo agradecer à minha esposa, Claire, por seu contínuo encorajamento e apoio, sem os quais nada disso seria possível.

Ian Tizard

Lista de Siglas

ADCC antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (citotoxicidade celular dependente de anticorpo)

AIDS acquired immune deficiency syndrome (síndrome da imunodeficiência adquirida)

AIHA autoimmune hemolytic anemia (anemia hemolítica autoimune)

AITP autoimmune thrombocytopenia (trombocitopenia autoimune)

ANA antinuclear antibody (anticorpo antinuclear)

APC antigen-presenting cell (célula apresentadora de antígeno)

BALT bronchus-associated lymphoid tissue (tecido linfoide associado aos brônquios)

BCG bacillus Calmette-Guérin (bacilo de Calmette-Guérin [*Mycobacterium bovis*])

BCR B cell antigen receptor (receptor de antígeno de linfócitos B)

BLAD bovine leukocyte adherence deficiency (deficiência de adesão leucocitária bovina)

BLV bovine leukemia virus (vírus da leucemia bovina)

BoLA bovine leukocyte antigen (antígeno leucocitário bovino)

C complement (sistema complemento)

CAM cell adhesion molecule (molécula de adesão celular)

CBH cutaneous basophil hypersensitivity (hipersensibilidade cutânea basofílica)

CD cluster of differentiation (grupamento de diferenciação)

CDw cluster of differentiation (grupamento de diferenciação)

CDR complementarity determining region (região determinante de complementariedade)

CFT complement fixation test (teste de fixação do complemento)

CID combined immunodeficiency (imunodeficiência combinada)

CLL chronic lymphoid leukemia (leucemia linfoide crônica)

cM centimorgans, a unit of genetic distance (centimorgans, unidade de distância genética)

Con A concanavalin A (concanavalina A)

CR complement receptor (receptor de componente do sistema complemento)

CRP C-reactive protein (proteína C-reativa)

CSF colony-stimulating factor (or cerebrospinal fluid) (fator estimulador de colônias [ou líquido cefalorraquidiano])

DAF decay accelerating factor (fator acelerador do decaimento)

DAG diacylglycerol (diacilglicerol)

DAMP damage-associated molecular pattern (padrão molecular associado à lesão)

DC dendritic cell (célula dendrítica)

dsRNA double-stranded RNA (RNA de dupla fita)

DTH delayed-type hypersensitivity (hipersensibilidade do tipo tardio)

EAE experimental allergic encephalitis (encefalite alérgica experimental)

EAN experimental allergic neuritis (neurite alérgica experimental)

ELISA enzyme-linked immunosorbent assay (ensaio de imunoadsorção ligado a enzima)

EPO eosinophil peroxidase (peroxidase eosinofílica)

Fab antigen-binding fragment (fragmento de ligação ao antígeno)

Fc crystallizable fragment (fragmento cristalizável da imunoglobulina)

FCA Freund's complete adjuvant (adjuvante completo de Freund)

FcR Fc receptor (receptor de Fc)

FeLV feline leukemia virus (vírus da leucemia felina)

FOCMA feline oncornavírus cell membrane antigen (antígeno de membrana celular do oncornavírus felino)

FPT failure of passive transfer (falha na transferência passiva)

FITC fluorescein isothiocyanate (isotiocianato de fluoresceína)

FIV feline immunodeficiency virus (vírus da imunodeficiência felina)

GALT gut-associated lymphoid tissue (tecido linfoide associado ao trato gastrointestinal)

GM-CSF granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos)

GPI glycosyl-phosphatidylinositol glicosilfosfatidilinositol)

GVH graft-versus-host (enxerto-*versus*-hospedeiro [doença])

HAT hypoxanthine aminopterin thymidine (medium) (hipoxantina-aminopterina-timidina [meio])

HDN hemolytic disease of the newborn (doença hemolítica do recém-nascido)

HEV high endothelial venule (vênula de endotélio alto)

HI hemagglutination inhibition (inibição da hemaglutinação)

HIV human immunodeficiency virus (vírus da imunodeficiência humana)

HLA human leukocyte antigen (antígeno leucocitário humano)

HMGB1 high-mobility group box protein, 1 (proteína de alta mobilidade box 1)

HSP heat shock protein (proteína de choque térmico)

Ia mouse MHC class II molecule (molécula de MHC classe II do camundongo)

ICAM intercellular adhesion molecule (molécula de adesão intercelular)

IDDM insulin-dependent diabetes mellitus (diabetes melito insulinodependente)

IDO enzima indoleamina 2,3 dioxigenase

IEL intraepithelial lymphocytes (linfócitos intraepiteliais)

IFA indirect fluorescence assay (ensaio de fluorescência indireta)

IFN interferon (interferon)

Ig immunoglobulin (imunoglobulina)

IK immunoconglutinin (imunoconglutinina)

IL interleukin (interleucina)

IMHA immune-mediated hemolytic anemia (anemia hemolítica imunomediada)

ISCOM immune-stimulating complex (complexo imunoestimulador)

ISG immune serum globulin (imunoglobulina sérica)

IU international unit (unidade internacional)

IVIG intravenous (human) immunoglobulins (imunoglobulina intravenosa, medicina humana)

J joining (junção)

JAK janus tyrosine kinases (tirosina cinase janus)

kb kilobases, a measure of gene size (kilobase, medida de tamanho de gene)

kDa kilodalton (kilodalton)

LAD leukocyte adherence deficiency (deficiência de adesão leucocitária)

LAK lymphokine-activated killer (cells) (célula citotóxica ativada por linfocina)

LBP lipopolysaccharide binding protein (proteína ligante de lipopolissacarídeo)

LD₅₀ lethal dose 50 (dose letal 50)

LE lupus erythematosus (lúpus eritematoso)

LFA leukocyte function-associated antigen (antígeno associado à função leucocitária)

LGL large granular lymphocyte (linfócito granular grande)

Ipr lymphoproliferation (linfoproliferação)

LPS lipopolysaccharide (lipopolissacarídeo)

LT lymphotoxin or leukotriene (linfotoxina ou leucotrieno)

β₂M β₂-microglobulin (β₂-microglobulina)

MAC membrane attack complex (complexo de ataque à membrana)

MBL mannose-binding lectin (lectina ligante de manose)

M-CSF macrophage colony-stimulating factor (fator estimulador de colônias de macrófagos)

MHC major histocompatibility complex (complexo principal de histocompatibilidade)

MIP macrophage inflammatory protein (proteína inflamatória de macrófagos)

MLC mixed lymphocyte culture (cultura mista de linfócitos)

MLD minimal lethal dose (dose letal mínima)

MLR mixed lymphocyte reaction (reação leucocitária mista)

MLV modified live virus (vírus vivo modificado)

MPGN mesangioproliferative glomerulonephritis (glomerulonefrite mesangioproliferativa)

NF-κβ nuclear factor-κβ (fator nuclear kappa beta)

NK natural killer, cell (célula *natural killer*)

NKT natural killer T cell (linfócito T *natural killer*)

NLR Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor – receptor similar ao NOD (Nucleotide-binding oligomerization domain - domínio de oligomerização ligante de nucleotídeo)

NOS nitric oxide synthase (óxido nítrico sintetase)

NOX NADPH oxidase

NS natural suppressor (supressora natural [célula])

PAF platelet-activating factor (fator ativador de plaquetas)

PAMP pathogen-associated molecular pattern (padrão molecular associado aos patógenos)

PCA passive cutaneous anaphylaxis (anafilaxia cutânea passiva)

PF preventable fraction (fração prevenível)

PFC plaque-forming cell (célula formadora de placa)

PG prostaglandin (prostaglandina)

PHA phytohemagglutinin (fito-hemaglutinina)

- plgR** receptor for polymeric immunoglobulin (receptor para imunoglobulina polimérica)
- PKC** protein kinase C (proteína cinase C)
- PPD** purified protein derivative of tuberculin (proteína purificada derivada da tuberculina)
- PRR** pattern-recognition receptor (receptor de reconhecimento de padrão)
- PWM** pokeweed mitogen (mitógeno derivado de ervadoscancros)
- R** receptor (e.g., IL-2R) (receptor [p. ex., IL-2R])
- RAST** radioallergosorbent test (teste radioalergossorvente)
- RF** rheumatoid factor (fator reumatoide)
- RIA** radioimmunoassay (radioimunoensaio)
- RLR** Retinoic acid-inducible gene-like receptor (receptor similar ao RIG [Retinoic acid-inducible gene, gene induzido por ácido retinoico])
- S19** strain 19 *Brucella abortus* vaccine (vacina preparada com a cepa 19 da *Brucella abortus*)
- SAA** serum amyloid A (protein) (amiloide sérico A [proteína])
- SAP** serum amyloid P (amiloide sérico P)
- SCID** severe combined immunodeficiency (imunodeficiência combinada severa)
- SID** single intradermal test (teste intradérmico único)
- SIRS** systemic inflammatory response syndrome (síndrome da resposta inflamatória sistêmica)
- SLA** swine leukocyte antigen (antígeno leucocitário suíno)
- SLE** systemic lupus erythematosus (lúpus eritematoso sistêmico)
- SMAC** supramolecular activation cluster (grupamento de ativação supramolecular)
- ssRNA** single-stranded RNA (RNA de fita única)
- STAT** signal transducers and activators of transcription (transdutores de sinal e ativadores da transcrição)
- TAP** transporter for antigenic processing (transportador para processamento antigênico)
- TCC** terminal complement complex (complexo terminal do complemento)
- TCID₅₀** tissue culture infective dose 50 (dose infectante 50 em cultura celular)
- TCR** T cell antigen receptor (receptor de antígeno de linfócitos T)
- TdT** desoxinucleotidil terminal transferase (transferase terminal de deoxinucleotídeo)
- TGF** transforming growth factor (fator transformador do crescimento)
- Th cell** célula linfócito T auxiliar (helper)

TIL tumor infiltrating lymphocytes (linfócito infiltrante de tumor)

TLR toll-like receptor (receptor do tipo toll)

TK thymidine kinase (timidina cinase)

TNF tumor necrosis factor (fator de necrose tumoral)

Treg cell regulatory T cell (linfócito T regulador)

VLA very late antigen (antígeno muito tardio)

WC workshop cluster (workshop de grupamento)

ZAP zeta-associated protein (proteína associada a zeta)

Letras Gregas

As letras gregas minúsculas são bastante utilizadas na imunologia para indicar cadeias peptídicas ou outras moléculas. A seguir, encontra-se uma lista de letras gregas, com exemplos de seus usos.

Exemplos de Letras Gregas Usadas na Imunologia

α alfa cadeias pesadas α (IgA)

β beta β_2 -microglobulina

γ gama γ -globulina, interferon- γ

δ delta cadeias pesadas δ (IgD)

ϵ epsilon cadeias pesadas ϵ (IgE)

ζ dzeta cadeia ζ de CD3

η eta cadeia η de CD3

θ teta antígeno θ (um sinônimo para Thy-1)

κ capa cadeias leves κ

λ lambda cadeias leves λ

μ mi cadeias pesadas μ (IgM)

ν ípsilon cadeias pesadas ν (IgY)

ϕ fi ϕ X174, um bacteriófago

ψ psi símbolo de um pseudogene

τ tau interferon- τ

ω ômega interferon- ω

A Defesa do Organismo

ÍNDICE DO CAPÍTULO

[Uma Breve História da Imunologia Veterinária](#)

[Invasão Microbiana](#)

[As Defesas do Organismo](#)

[Barreiras Físicas](#)

[Imunidade Inata](#)

[Imunidade Adaptativa](#)

[Respostas Imunes Mediadas por Anticorpos](#)

[Respostas Imunes Mediadas por Células](#)

[Mecanismos da Imunidade Adaptativa](#)

[Onde Procurar Mais Informações](#)

Pontos Principais

- O sistema imune protege os animais contra a invasão microbiana, sendo, portanto, essencial para a vida.
- Vários mecanismos são necessários para assegurar a ausência de invasão, entre eles as barreiras físicas, que evitam a penetração de microrganismos invasores, a imunidade inata, responsável pela rápida proteção inicial, e a imunidade adaptativa, responsável pela imunidade eficaz mais prolongada.
- Estes principais mecanismos de defesa se unem e formam complexas redes de interação. Assim, alterações em uma área podem provocar diversos efeitos em muitas outras áreas da imunidade.
- Uma das formas de imunidade adaptativa é dirigida principalmente contra invasores bacterianos e é mediada por anticorpos. Os anticorpos são proteínas presentes nos

fluidos corporais, principalmente na circulação sanguínea. Estas moléculas se ligam a bactérias e as marcam para destruição.

- Outra forma de imunidade adaptativa é dirigida principalmente contra vírus: é a imunidade mediada por células, que emprega células que destroem células anormais, como aquelas infectadas por vírus.
- A imunidade adaptativa pode se lembrar de exposições anteriores a invasores estranhos e montar respostas mais rápidas e eficazes nos eventos posteriores, o que garante a sobrevivência dos animais frente às contínuas exposições microbianas.

O organismo dos animais apresenta todos os componentes necessários para a manutenção da vida, como calor, umidade e muitos nutrientes. Assim, o tecido animal se torna extremamente atraente aos microrganismos, que o invadem para aproveitar esses recursos. A magnitude desta agressão microbiana pode ser prontamente identificada em caso de morte de um animal. Dentro de poucas horas, especialmente quando quente, o organismo é logo decomposto pelas bactérias que invadem os tecidos. Por outro lado, os tecidos de animais saudáveis são muito resistentes à invasão de micróbios, já que sua sobrevivência depende da prevenção dos danos causados pelas agressões microbianas. A defesa do organismo é abordada na disciplina de imunologia e é o tema deste livro.

Como a resistência eficaz à infecção é essencial para a vida, o organismo não pode depender apenas de um único mecanismo de defesa. Para que a proteção seja eficaz e contínua, o organismo deve possuir vários mecanismos de defesa. Alguns deles podem ser eficazes contra as mais diferentes espécies de microrganismos e outros, contra microrganismos específicos. Alguns mecanismos atuam apenas na superfície corpórea, impedindo a penetração dos microrganismos, enquanto outros agem mais internamente, eliminando aqueles que superaram as defesas externas. Alguns destes mecanismos de defesa eliminam bactérias, outros eliminam vírus localizados no interior das células e outros, ainda, agem contra organismos maiores, como protozoários, fungos, parasitas nematoides e insetos. A proteção do organismo depende de um complexo sistema de mecanismos de defesa interligados que, juntos, eliminam ou controlam quase todos os microrganismos invasores. Uma falha nestes mecanismos, tanto pela destruição do sistema imune (como ocorre na síndrome da imunodeficiência adquirida [AIDS]) quanto por sua superação pelo microrganismo, causa doença e, talvez, morte. Um sistema imune eficaz não é apenas útil; é essencial à vida.

Podemos imaginar o sistema imunológico como uma rede interativa na qual a presença de invasores estranhos provoca diversas alterações que, por sua vez, por meio de múltiplas vias, levam à expansão de um conjunto de respostas que acabam por ativar as defesas, eliminar os invasores e aumentar a resistência às infecções. Grande parte da complexidade do sistema imunológico vem do fato de que nenhuma das vias é realmente independente; elas interagem e se cruzam. Células aparentemente diferentes conversam umas com as outras. A invasão gera não apenas uma resposta, mas várias respostas, com participação de muitos tipos celulares e órgãos diferentes. As células respondem a

múltiplos estímulos simultaneamente, e a resposta celular é gerada por sinais derivados de diversas vias de sinalização em interação. Coletivamente, no entanto, são estes sinais e respostas que nos mantêm vivos no mundo microbiano.

Uma Breve História da Imunologia Veterinária

A conscientização sobre a importância da defesa do organismo contra a invasão microbiana não pôde se desenvolver até que a comunidade médica aceitasse o conceito de doenças infecciosas. Quando infecções como a varíola e a peste se espalharam pela sociedade antiga, embora muitos tenham morrido, várias pessoas se recuperaram. Em algumas raras ocasiões, percebeu-se que os indivíduos curados não adoeciam em outras epidemias – um sinal de que haviam desenvolvido imunidade. Por volta do século XII, os chineses observaram que aqueles indivíduos que resistiram à varíola se tornaram resistentes a posteriores exposições ao vírus. Sendo pragmáticos, os chineses passaram a deliberadamente infectar crianças com o vírus da varíola, inserindo crostas das feridas de indivíduos infectados em pequenos cortes feitos na pele dessas crianças. Aquelas que sobreviveram à doença ficaram protegidas pelo resto da vida. Em uma época em que a mortalidade infantil era elevada, os riscos inerentes a essa prática foram aceitos. Com a evolução desta técnica, descobriu-se que a utilização de materiais (crostas de feridas) provenientes de infecções mais brandas minimizava os riscos. Assim, a mortalidade em função da inoculação do vírus da varíola (“variolação”) caiu para cerca de 1%, enquanto a observada nos casos clínicos era de 20%. O conhecimento sobre a “variolação” difundiu-se pela Europa no início do século XVIII e esta técnica passou a ser amplamente utilizada.

Surtos de peste bovina eram comuns por todo o oeste da Europa desde o século IX e, inevitavelmente, causaram a morte de muitos animais. Como não surgiram novos medicamentos e as lesões na pele dos animais acometidos lembavam aquelas observadas nos casos de varíola, foi sugerido, em 1754, usar a inoculação. Neste processo, um pedaço de barbante era encharcado na secreção nasal de um animal doente e, então, inserido em uma incisão feita na pele do animal a ser imunizado. A doença resultante era normalmente mais branda do que a causada pela infecção natural e o animal inoculado se tornava resistente. Esse processo se tornou muito popular; profissionais treinados percorreram toda a Europa inoculando os animais e marcando-os para identificar aqueles que estavam protegidos contra a peste bovina ([Quadro 1-1](#)).

Quadro 1-

1

Erradicação da Peste Bovina

A peste bovina, uma doença viral letal de bovinos, foi erradicada. O programa de erradicação global da peste bovina começou em 1993 e foi baseado na vacinação eficaz. Originalmente disseminada pela Eurásia e África, o último surto desta doença letal de bovinos e outros ruminantes ocorreu no Quênia, em 2002. O programa foi declarado completo em junho de 2011, após muitos anos de meticulosa vigilância. A peste bovina é causada por um vírus relacionado com o sarampo humano e a cinomose canina. O

vírus acomete muitos sistemas corpóreos, principalmente o trato gastrointestinal, e mata os ruminantes em seis a 12 dias. Os animais que se recuperam são imunes à doença por toda a vida. No início do século XX, a peste bovina devastou enormes números de animais silvestres e bovinos da África e causou a morte de muitas pessoas cuja sobrevivência dependia do gado. Na verdade, a peste bovina foi considerada “a maior calamidade natural a já abater o continente africano”. Após o desenvolvimento de uma vacina barata e eficaz, foi possível impedir a disseminação desta doença. Campanhas de vacinação disseminadas e bem planejadas diminuíram, gradualmente, o alcance desta doença até, por fim, erradicá-la. O sucesso da campanha de vacinação contra a peste bovina representa outro triunfo da ciência da imunologia.

Em 1798, Edward Jenner, um médico inglês, demonstrou que o material proveniente de lesões da varíola bovina poderia substituir o material humano utilizado na “variolação”. Como a varíola bovina não causa doença grave em seres humanos, seu uso reduziu os riscos causados pela “variolação” em níveis considerados insignificantes. A eficácia desse processo, denominado vacinação (do latim *vacca*, vaca) foi tão grande, que foi utilizado na década de 1970 para erradicar a varíola no mundo.

Com a aceitação desses princípios gerais de inoculação (embora ninguém tivesse a menor ideia sobre como funcionavam), tentativas similares foram usadas para a prevenção de outras doenças nos animais. Algumas dessas técnicas foram eficazes. Assim, o material derivado da varíola ovina foi utilizado para proteger ovelhas em um processo chamado de “ovinação”, que foi amplamente utilizado na Europa. Da mesma forma, a inoculação para prevenção da pleuropneumonia bovina consistia em inserir um pequeno pedaço de tecido pulmonar infectado dentro de uma incisão realizada na cauda. A cauda caía em poucos dias, mas o animal se tornava imune! Embora o procedimento fosse eficiente, o material infectado localizado na cauda também disseminava a doença, atrasando sua erradicação. Por outro lado, a inoculação da crosta de feridas da varíola bovina nas narinas de filhotes de cães para prevenção da cinomose, apesar de ter sido amplamente utilizada, foi um completo fracasso.

As implicações das observações de Jenner acerca da varíola bovina e da importância da menor capacidade de um organismo imunizante de causar a doença não foram percebidas até 1879. Nesse ano, Louis Pasteur, na França, pesquisava a cólera aviária, uma doença causada pela bactéria hoje denominada *Pasteurella multocida* ([Fig. 1-1](#)). Pasteur possuía uma cultura desse microrganismo que accidentalmente envelheceu na bancada do laboratório enquanto seu assistente estava de férias. Quando o assistente voltou e tentou infectar as galinhas com essa cultura envelhecida, as aves não ficaram doentes ([Fig. 1-2](#)).



FIGURA 1-1 Louis Pasteur realizou grandes descobertas que levaram ao desenvolvimento de vacinas contra os agentes infecciosos. Este desenho o demonstra como o bom pastor “Le bon Pasteur”, representando sua descoberta da vacina contra o antraz, 1882. (Direitos autorais, Institut Pasteur. Com permissão.)

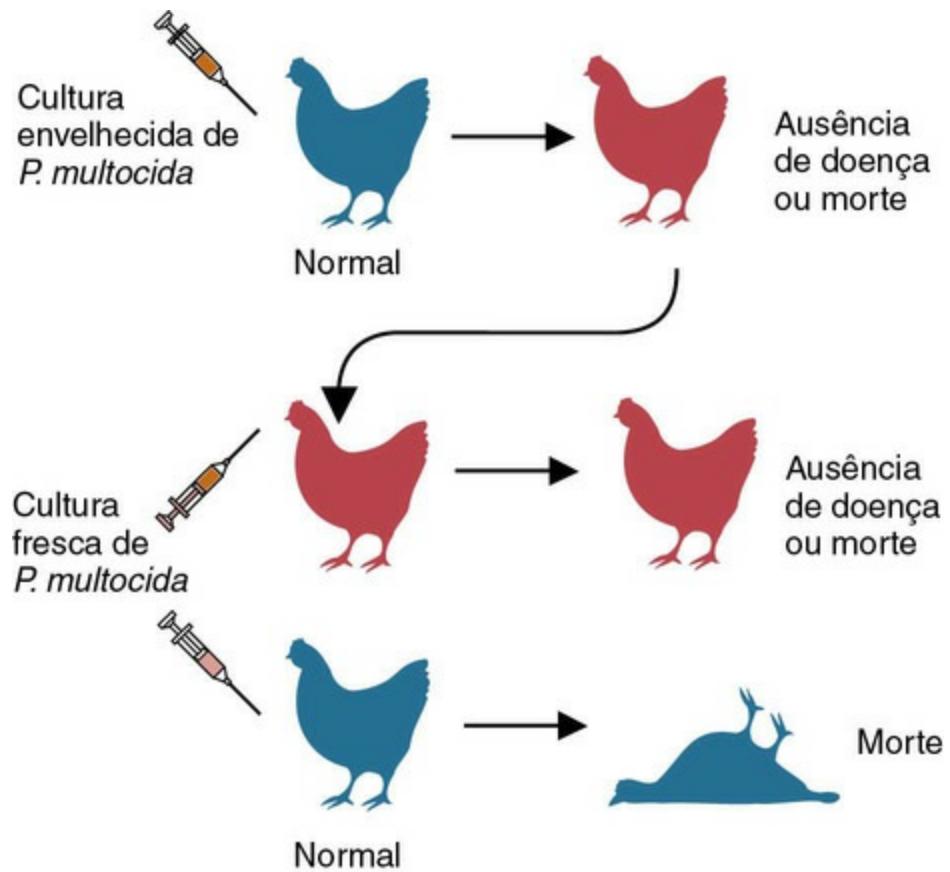


FIGURA 1-2 O experimento de Pasteur com a cólera aviária. As aves inoculadas com uma cultura envelhecida de *Pasteurella multocida* não morreram. Entretanto, quando foram posteriormente inoculadas com uma cultura virulenta e fresca de *P. multocida*, descobriu-se que as aves estavam protegidas. Foi este experimento que deu início à ciência da imunologia.

Para economizar recursos, Pasteur não descartou essas galinhas e, então, as utilizou em um segundo experimento, desafiando-as novamente, desta vez com uma cultura de *P. multocida* fresca e sabidamente capaz de causar a morte das aves. Para surpresa de Pasteur, as aves estavam resistentes à infecção e não morreram. Em um admirável salto intelectual, Pasteur imediatamente percebeu que o princípio desse fenômeno era semelhante ao observado por Jenner ao utilizar a varíola bovina na vacinação. No processo de vacinação, a exposição de um animal a uma cepa de um microrganismo que não causará a doença (cepa avirulenta) pode desencadear uma resposta imune que o protegerá contra uma posterior infecção por outra cepa do mesmo microrganismo ou outro semelhante capaz de causar doença (virulenta). Após estabelecer o princípio geral da vacinação, Pasteur primeiramente o utilizou contra o antraz. Ele desenvolveu uma cepa avirulenta do antraz (*Bacillus anthracis*) cultivando-a em altas temperaturas. Esses microrganismos atenuados foram então utilizados como uma vacina para proteger ovinos desafiados com uma cepa virulenta do antraz. Subsequentemente, Pasteur desenvolveu uma vacina contra a raiva, utilizando como material de vacinação a medula espinal desidratada de coelhos infectados com o vírus causador da doença. O processo de desidratação produziu cepas avirulentas do vírus da raiva (e, provavelmente, eliminou a maioria dos vírus).

Embora Louis Pasteur tenha utilizado somente organismos vivos em suas vacinas, não demorou muito até que Daniel Salmon e Theobald Smith, nos Estados Unidos, demonstrassem que microrganismos mortos poderiam ser usados em vacinas. Salmon e

Smith provaram que a cultura inativada pelo calor de uma bactéria denominada *Salmonella choleraesuis* (então denominada *Bacillus suipestifer* e possível agente causador da peste suína) era capaz de proteger pombos contra a doença provocada por esse microrganismo. Pouco depois, na Alemanha, Von Behring e Kitasato demonstraram que o filtrado obtido de culturas do bacilo do tétano (*Clostridium tetani*) era capaz de proteger os animais contra a doença, embora esse filtrado não contivesse bactérias. Os produtos bacterianos, neste caso a toxina tetânica, também tinham efeito protetor.

No século XX, muitas vacinas foram criadas, e o desenvolvimento da imunidade contra doenças infecciosas de animais já era um fenômeno bem conhecido. Desde então, os imunologistas determinaram as bases moleculares e celulares dessa imunidade antimicrobiana. Com estes conhecimentos surgiu a possibilidade de utilizar os mecanismos imunológicos para aumentar a resistência às doenças infecciosas. A função do sistema imune diante de diferentes processos infecciosos tem sido elucidada. Com isso, muito se aprendeu, mas muito ainda precisa ser pesquisado. O atual conhecimento em imunologia e sua relação com as espécies de interesse veterinário são o assunto deste livro.

Invasão Microbiana

O mundo está cheio de microrganismos, incluindo bactérias, vírus, fungos, protozoários e helmintos (vermes). Na luta pela sobrevivência, muitos micróbios descobriram que o organismo animal é uma rica fonte de nutrientes e um local para se abrigar. Portanto, uma quantidade grande de microrganismos coloniza as superfícies corpóreas, principalmente o intestino e a pele. Estes micróbios, chamados comensais, não tentam invadir o corpo e, normalmente, não causam doença. Outros microrganismos mais agressivos tentam invadir os tecidos dos animais. Esta invasão normalmente é evitada, ou pelo menos controlada, pelas defesas imunológicas. Caso esses microrganismos consigam invadir o corpo e suplantar tais defesas, causarão doença. Os invasores sobreviverão caso consigam evitar o sistema imune do hospedeiro por tempo suficiente para a sua replicação e transmissão de sua progênie para um novo hospedeiro. Embora o controle dos microrganismos invasores seja essencial para o animal, os agentes infecciosos estão sob uma pressão seletiva ainda maior. Esses micróbios precisam encontrar um hospedeiro ou não sobreviverão. Aqueles que não conseguirem escapar ou superar as defesas imunológicas do hospedeiro não resistirão e serão eliminados.

Um microrganismo capaz de causar doença é chamado patógeno. Lembre-se, porém, de que apenas uma pequena parte dos microrganismos está associada aos animais e que somente poucos podem suplantar as defesas imunológicas, tornando-se, assim, patógenos. A capacidade apresentada por microrganismos patogênicos de invadir o corpo e causar doenças (ou escapar das defesas do organismo) também é bastante variável. Esta capacidade é denominada virulência. Assim, um microrganismo altamente virulento possui maior capacidade de causar doença quando em comparação com microrganismos de menor virulência. Uma espécie bacteriana capaz de causar doença quase todas as vezes que infecta um indivíduo saudável, mesmo em pequenas

quantidades, é considerada um patógeno primário. Entre os patógenos primários estão o vírus da cinomose canina, o vírus da imunodeficiência humana (HIV), que provoca a AIDS, e a *Brucella abortus*, o agente causador do aborto infeccioso dos bovinos. Outros patógenos, denominados oportunistas, podem apresentar baixa virulência e somente provocam doença se administrados em grandes quantidades ou em caso de comprometimento prévio do sistema imune do hospedeiro. Alguns exemplos destes patógenos são bactérias, como *Mannheimia hemolytica*, e fungos, como *Pneumocystis jiroveci*. Esses microrganismos raramente provocam doenças em animais saudáveis.

As Defesas do Organismo

As defesas do corpo, coletivamente chamadas sistema imune, são compostas por complexas redes de interação de reações bioquímicas e celulares. Com fins descritivos, é conveniente dividir essas redes em vias distintas. Ainda assim, o leitor deve saber que tais vias bioquímicas e celulares estão extensivamente interconectadas. Nenhuma resposta imunológica é restrita a um único mecanismo ou via bioquímica. A entrada de um patógeno ou vacina no corpo do animal pode alterar a expressão de um enorme número de moléculas. A compreensão da imunidade requer o entendimento de redes imunológicas dinâmicas. Estas redes apresentam redundâncias e múltiplos mecanismos simultâneos trabalhando juntos para assegurar a destruição microbiana. Isto obviamente maximiza sua eficácia e minimiza as chances de que qualquer micrório consiga escapar destas defesas.

Barreiras Físicas

Como a eliminação bem-sucedida dos microrganismos invasores é indispensável à manutenção da vida, o fato de os animais disporem de variadas estratégias defensivas não é surpreendente. O organismo animal utiliza múltiplos e simultâneos sistemas de defesa ([Fig. 1-3](#)). Desta forma, um microrganismo que consiga ultrapassar a primeira defesa é confrontado por uma segunda barreira, ainda maior, e assim sucessivamente. A primeira e mais óbvia dessas barreiras é a física. Assim, a pele intacta representa uma eficiente barreira contra a infecção microbiana. Micróbios podem invadir o corpo através de uma lesão cutânea, entretanto a cicatrização garante que essa barreira seja rapidamente reparada. Em outras superfícies corporais, como nos tratos respiratório e gastrointestinal, simples mecanismos de defesas físicas incluem os processos de “autolimpeza”: tosse, espirro e o fluxo de muco no trato respiratório; vômito e diarreia no trato gastrointestinal; e o fluxo de urina no sistema urinário. A presença de uma imensa população de bactérias comensais na pele e no intestino também elimina muitos invasores em potencial. Os microrganismos comensais bem adaptados à sobrevivência nas superfícies corporais podem facilmente competir com os patógenos pouco adaptados.



FIGURA 1-3 As três principais barreiras que protegem um animal contra a infecção microbiana. Cada barreira forma uma defesa mais eficaz do que a anterior.

Imunidade Inata

As barreiras físicas, apesar de essenciais para excluir microrganismos invasores, não conseguem ser completamente eficientes sozinhas. Com tempo e persistência, um microrganismo acabará conseguindo superar as barreiras físicas. Ainda assim, a maioria das tentativas de infecções microbianas é bloqueada antes mesmo que possam causar doença. Esta é a tarefa do sistema imune inato. Todos os animais e plantas, até mesmo os mais simples, precisam excluir os invasores microbianos. Desta forma, houve o desenvolvimento de diversos mecanismos de defesa inata. O sistema imune inato dos mamíferos é, portanto, uma coletânea de subsistemas distintos que empregam vários mecanismos. Todos respondem rapidamente com células ou substâncias químicas, que bloqueiam a infecção microbiana e minimizam o dano tecidual (Fig. 1-4). A imunidade inata é imediatamente ativada quando um patógeno penetra as barreiras epiteliais, tende a perdurar por poucas horas e é direcionada à rápida eliminação do patógeno. De modo geral, os mecanismos da imunidade inata são baseados no fato de que os micróbios, como bactérias e vírus, são estrutural e quimicamente diferentes dos tecidos animais normais. Os animais sintetizam moléculas que podem matar os invasores de forma direta ou promover sua destruição por células de defesa. Algumas destas moléculas circulam o tempo todo, enquanto a produção de outras é induzida pela presença de bactérias, vírus ou lesões teciduais.

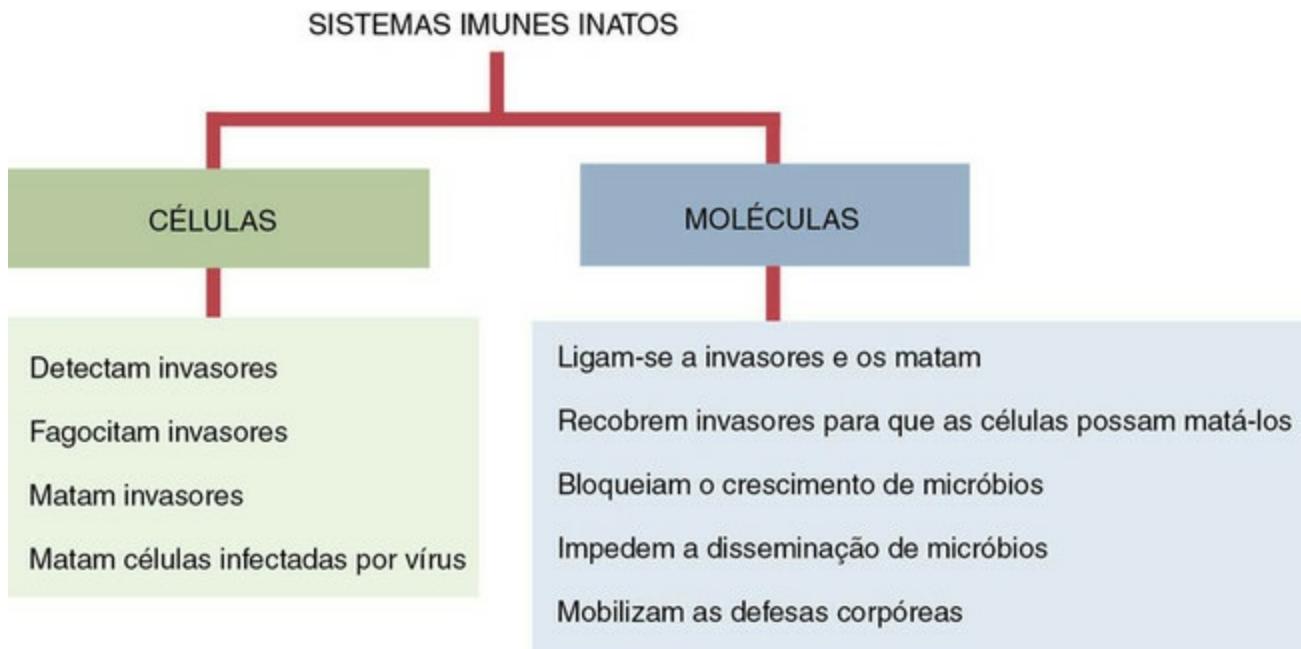


FIGURA 1-4 O sistema imune inato é formado por uma coleção de múltiplos subsistemas, os quais podem ser divididos em células que ingerem e matam invasores e moléculas que se ligam e matam invasores.

Outros subsistemas empregam células sentinelas capazes de detectar as moléculas comumente associadas a microrganismos invasores. As células sentinelas recrutam outras células, chamadas leucócitos, que eliminam a maioria dos microrganismos invasores. Entre os demais subsistemas inatos está o sistema complemento, um conjunto de complexas vias enzimáticas que matam invasores. Após a eliminação dos micróbios invasores, algumas das células envolvidas no processo inflamatório também são capazes de auxiliar no reparo dos tecidos danificados.

O sistema imune inato é uma rede de subsistemas conectados que não apresenta qualquer tipo de memória e, assim, cada episódio de infecção é tratado da mesma forma. Igualmente, a intensidade e a duração das respostas inatas, como a inflamação, não se alteram, independentemente da frequência com que um patógeno é encontrado. Estas respostas, porém, têm um preço: a dor da inflamação e o desenvolvimento da doença são, em grande parte, resultantes da ativação de vias imunológicas inatas. Por outro lado, os diversos subsistemas do sistema imune inato estão “de plantão” e prontos a responder imediatamente quando um invasor é detectado.

Imunidade Adaptativa

A inflamação e os outros subsistemas do sistema imune inato são essenciais à defesa do organismo. Os animais que não forem capazes de estabelecer respostas inatas eficazes morrerão devido à sobrecarga de processos infecciosos. Contudo, esses mecanismos inatos não são a solução final para a defesa do organismo. O que é mesmo necessário é um sistema de defesa capaz de reconhecer e destruir os patógenos e, posteriormente, aprender com todo esse processo; assim, caso haja uma nova infecção pelos mesmos patógenos, estes serão destruídos de forma mais eficaz. Nesse sistema, quanto mais um indivíduo é exposto a um patógeno, mais eficiente será a defesa do organismo contra

esse invasor. Esse tipo de resposta é a função do sistema imune adaptativo, assim chamado por se adaptar às necessidades do animal (este sistema é também chamado “adquirido”). O sistema imune adaptativo passa a ser eficaz após alguns dias ou semanas (Fig. 1-5). Embora progrida lentamente, o desenvolvimento da imunidade adaptativa contra um determinado patógeno faz que a chance de uma segunda infecção por esse mesmo patógeno seja bem-sucedida e caia de forma vertiginosa, sendo o animal considerado imune. O animal pode, de fato, se tornar completamente imune. O sistema imune adaptativo é complexo, sofisticado e responsável pela proteção final do organismo. Sua natureza essencial é logo percebida quando este sistema é destruído. A perda da imunidade adaptativa inevitavelmente leva a infecções descontroladas e à morte.

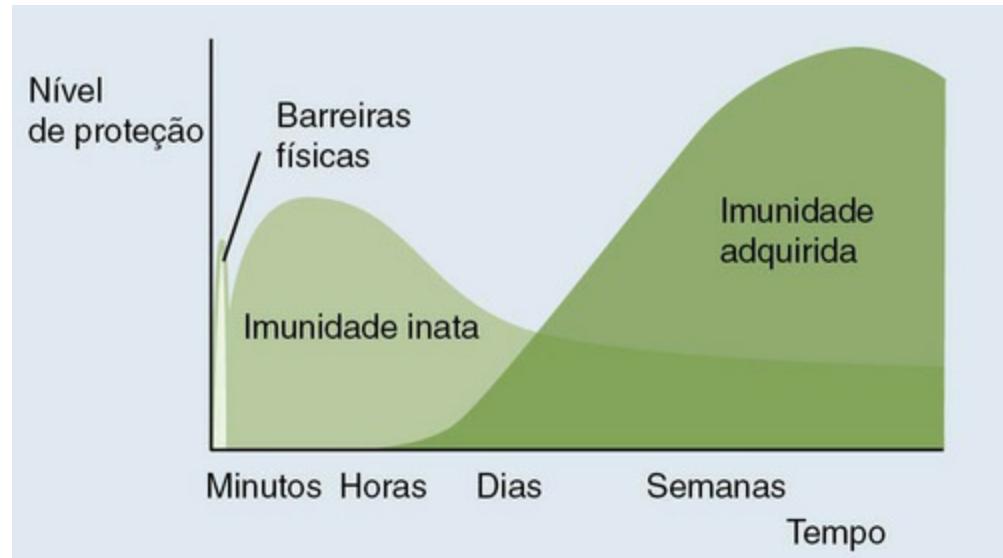


FIGURA 1-5 O curso cronológico das imunidades inata e adaptativa. As barreiras físicas conferem proteção imediata. Os mecanismos inatos conferem proteção rápida, mantendo os microrganismos invasores sob controle até o desenvolvimento da imunidade adaptativa. Pode levar diversos dias e até semanas para a imunidade adaptativa se tornar efetiva.

A principal diferença entre os sistemas imune inato e adaptativo está no uso de receptores de superfície celular para reconhecimento de microrganismos invasores (Tabela 1-1). As células do sistema inato usam um número limitado de receptores pré-formados que se ligam a moléculas comumente expressas pelos diferentes microrganismos. Por outro lado, as células do sistema imune adaptativo produzem grandes quantidades de receptores completamente novos, de estrutura única. Estes receptores são capazes de se ligar a uma enorme gama de moléculas estranhas. Como a especificidade desses receptores é gerada de forma aleatória, não estão predestinados a reconhecer uma molécula estranha específica, mas, coletivamente, reconhecem algumas das moléculas presentes em quase todos os microrganismos invasores.

Tabela 1-1

Comparação entre Imunidades Inata e Adaptativa

A IMUNIDADE INATA ESTÁ SEMPRE “LIGADA”

A IMUNIDADE ADAPTATIVA É “LIGADA” POR ANTICORPOS

Células participantes	Macrófagos, células dendríticas, neutrófilos e células <i>natural killer</i>	Linfócitos T e B
História revolucionária	Antiga	Recente
Início	Rápido (minutos a horas)	Lento (dias a semanas)
Especificidade	Estruturas microbianas comuns	Antígenos exclusivos
Potência	Pode ser superada	Raramente é superada
Memória	Ausente	Significativa
Eficácia	Não aumenta	Aumenta conforme a exposição

O sistema imune adaptativo não apenas reconhece um microrganismo invasor, mas também o destrói e guarda a memória desse encontro. Caso o animal encontre o mesmo organismo uma segunda vez, a resposta do sistema imune adaptativo é mais rápida e eficaz. Um sistema tão sofisticado deve necessariamente ser complexo.

Uma das razões dessa complexidade é a grande diversidade de microrganismos invasores, incluindo bactérias, vírus, fungos, protozoários e helmintos (vermes). Estes microrganismos podem ser classificados em duas grandes categorias. A primeira consiste naqueles que têm sua origem fora do organismo hospedeiro. Estes incluem a maioria das bactérias e fungos, assim como muitos protozoários e helmintos. A segunda categoria é formada por aqueles originários ou habitantes do interior das células hospedeiras. Englobam vírus e bactérias intracelulares ou protozoários. Estes micróbios precisam ser combatidos por estratégias diferentes, de modo que o sistema imune adaptativo é composto por duas grandes linhas de defesa. Uma destas linhas é direcionada contra os microrganismos invasores extracelulares (exógenos). Proteínas solúveis, denominadas anticorpos, são responsáveis pela eliminação dos invasores. Esta forma de resposta imune pode ser chamada de *resposta imune humoral*, já que os anticorpos são encontrados nos fluidos corporais (ou “humores”). A segunda linha principal do sistema imune adaptativo é direcionada contra os microrganismos intracelulares (endógenos). Células especializadas são necessárias para a destruição das células infectadas ou anormais, uma vez que os anticorpos não agem no ambiente intracelular. Este tipo de resposta é conhecido como *resposta imune celular*.

Respostas Imunes Mediadas por Anticorpos

Logo depois que Louis Pasteur descobriu que era possível produzir imunidade contra um agente infeccioso por meio da vacinação, percebeu-se que as substâncias responsáveis por esta imunidade poderiam ser encontradas no soro sanguíneo ([Fig. 1-6](#)). Por exemplo, caso o soro obtido de um cavalo imune previamente vacinado contra o tétano (ou que tenha sobrevivido a essa doença) seja inoculado em um cavalo normal, o animal receptor se tornará temporariamente resistente ao tétano ([Fig. 1-7](#)).

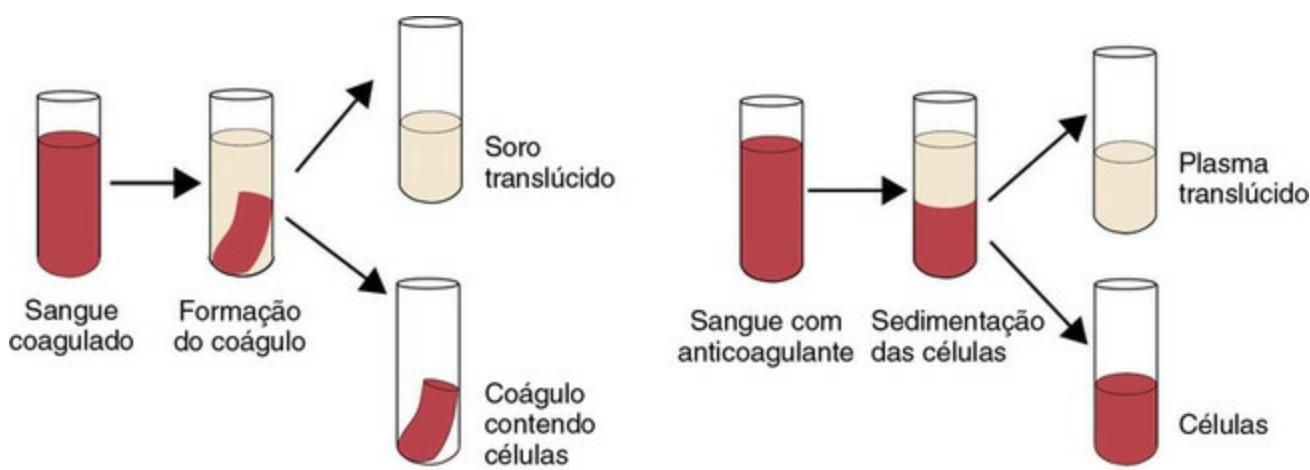


FIGURA 1-6 Diferença entre soro e plasma. O plasma é obtido ao não se permitir a coagulação do sangue e sedimentação das células por centrifugação. Por outro lado, com a coagulação do sangue e a gradual retração do coágulo, há liberação do soro translúcido. O plasma, portanto, contém proteínas ligadas à coagulação, que estão ausentes no soro.

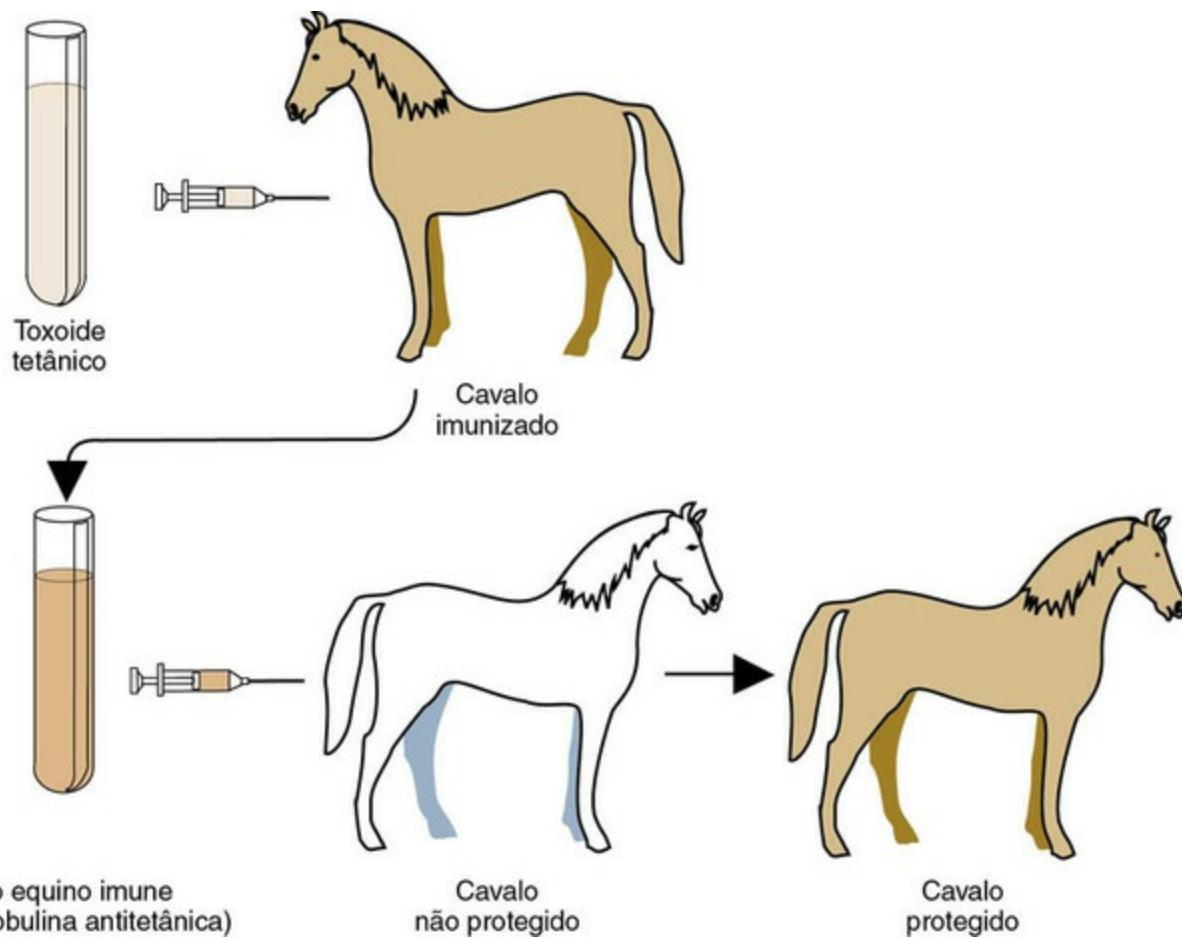


FIGURA 1-7 A imunidade ao tétano pode ser transferida a um cavalo normal pelo soro proveniente de um cavalo imunizado. Isto demonstra claramente que os anticorpos presentes no soro são suficientes para conferir imunidade contra o tétano em equinos.

As moléculas protetoras encontradas no soro de animais imunes são proteínas denominadas anticorpos. Os anticorpos contra a toxina tetânica não são encontrados em cavalos normais, mas são produzidos após a exposição à toxina tetânica, resultante de uma infecção ou vacinação. A toxina tetânica é um exemplo de uma substância estranha capaz de estimular uma resposta imune adaptativa. O termo geral utilizado para definir

esse tipo de substância é “antígeno”. Caso um antígeno seja inoculado em um animal, anticorpos capazes de se ligar a ele serão produzidos, garantindo, assim, sua destruição. Os anticorpos são altamente específicos e somente podem se ligar aos抗ígenos que estimularam a sua produção. Os anticorpos produzidos em resposta à toxina tetânica, por exemplo, somente são capazes de se ligar a esse tipo de toxina. Quando os anticorpos se ligam à toxina, eles a “neutralizam”, de forma que esta deixa de ser tóxica. Desta maneira, os anticorpos protegem os animais contra os efeitos letais da infecção por tétano.

A progressão cronológica da resposta humoral à toxina tetânica pode ser acompanhada pela obtenção repetida de amostras de sangue de um cavalo após a inoculação de uma baixa dose da toxina. Após a coleta, deixa-se o sangue coagular e, então, o soro é removido. A quantidade de anticorpos no soro pode ser estimada por meio da mensuração da capacidade de neutralização de uma amostra padrão de toxina. Após a primeira inoculação da toxina em um cavalo não exposto a esse antígeno, os anticorpos não são detectados por vários dias (Fig. 1-8). Esse período de latência dura cerca de uma semana. Quando os anticorpos surgem, os níveis se elevam até atingirem o pico, cerca de 10 a 20 dias após a inoculação, antes de diminuírem e desaparecerem em poucas semanas. A quantidade de anticorpos formados e, portanto, a proteção conferida durante esta resposta primária são relativamente pequenas.

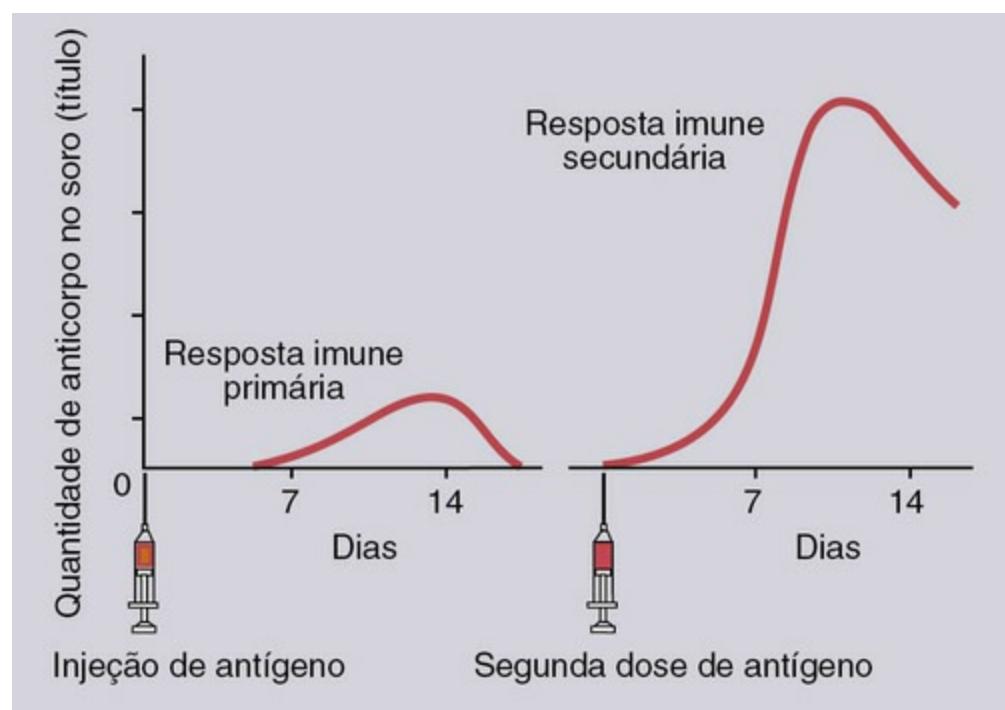


FIGURA 1-8 Curso cronológico característico da resposta imune adaptativa a um antígeno baseado nos níveis de anticorpos séricos. Observe a diferença entre as respostas imunes primária e secundária. Tais diferenças são responsáveis pelo sucesso das respostas imunes adaptativas.

Se, em um momento posterior, uma segunda dose de toxina for inoculada no mesmo cavalo, o período de latência, antes que a resposta humoral possa ser detectada, é inferior a dois ou três dias. Os níveis de anticorpos no soro sobem rapidamente antes de diminuírem lentamente. Os anticorpos podem ser detectados por muitos meses ou anos

após essa segunda inoculação. Uma terceira dose desse antígeno dada ao mesmo animal gera uma resposta imune caracterizada por um período de latência ainda menor e uma resposta humoral ainda maior e mais prolongada. Como discutiremos adiante neste livro, os anticorpos produzidos depois de repetidas inoculações apresentam melhor capacidade de se ligar e neutralizar a toxina do que aqueles produzidos nas primeiras respostas imunes. O aumento da resposta imune a agentes infecciosos depois de repetidas inoculações é a base fisiológica da vacinação.

A resposta do animal à segunda resposta é muito diferente da primeira, já que é mais rápida e os anticorpos atingem níveis bem mais elevados e persistem por mais tempo. Essa resposta secundária é específica e apenas é estimulada por uma segunda inoculação do antígeno. A resposta secundária pode ser estimulada muitos meses ou anos após a primeira inoculação do antígeno, contudo sua magnitude diminui com o passar do tempo. Uma segunda resposta também pode ser estimulada mesmo quando a resposta do animal à primeira inoculação do antígeno tenha sido fraca ou até mesmo indetectável. Estas características da resposta secundária indicam que o sistema responsável pela produção de anticorpos possui uma “memória” em relação às exposições prévias ao antígeno. Por essa razão, a resposta imune secundária pode ser denominada resposta anamnésica (de *anamnesko*, “memória” em grego). Deve-se esclarecer, entretanto, que repetidas inoculações do antígeno não geram respostas imunes cada vez maiores indefinidamente. Os níveis de anticorpos no soro são regulados de forma que, em um dado momento, param de aumentar, mesmo após múltiplas inoculações do antígeno ou exposições aos mais diferentes tipos de抗ígenos.

Respostas Imunes Mediadas por Células

Se uma porção de tecido, como rim ou um pedaço de pele, é cirurgicamente removida de um animal e colocada em outro indivíduo da mesma espécie, o enxerto normalmente sobrevive por alguns dias antes de ser rejeitado pelo receptor. O processo de rejeição de um enxerto é significativo, pois demonstra a existência de um mecanismo pelo qual células estranhas, embora não muito diferentes daquelas do animal receptor, são rapidamente reconhecidas e eliminadas. Mesmo as células com mínimas anomalias estruturais podem ser reconhecidas como estranhas pelo sistema imune, sendo, então, eliminadas, ainda que sejam aparentemente saudáveis. Entre tais anomalias, incluem-se células envelhecidas, infectadas por vírus e algumas células cancerosas. A resposta imune a células estranhas, como aquela observada na rejeição a enxertos, demonstra que o sistema imune é capaz de identificar e destruir células anormais.

Em caso de transplante de pele entre dois cães sem relação de parentesco, o enxerto sobrevive por cerca de 10 dias. A princípio, o enxerto parece saudável e há formação de vasos sanguíneos entre a pele enxertada e a pele do animal receptor. Entretanto, em aproximadamente uma semana, esses novos vasos sanguíneos começam a se degenerar, interrompendo o suprimento sanguíneo para o enxerto, que morrerá e será rejeitado ([Fig. 1-9](#)). Caso o experimento seja repetido e um segundo enxerto seja retirado do mesmo animal doador e colocado no mesmo receptor, este sobreviverá por não mais de um ou

dois dias antes de ser rejeitado. Assim, o processo de rejeição ao primeiro enxerto é relativamente mais fraco e lento, sendo análogo à resposta humoral primária, enquanto a segunda rejeição é um processo mais rápido e intenso, bem semelhante à resposta humoral secundária. O processo de rejeição de um enxerto, assim como a produção de anticorpos, é uma resposta imune adaptativa específica, na qual a segunda reação mais rápida ocorre somente se o doador do segundo enxerto for o mesmo do primeiro. Assim como na produção de anticorpos, o processo de rejeição também envolve a memória imunológica, já que o segundo enxerto pode ser rapidamente rejeitado meses e até anos depois da rejeição do primeiro.

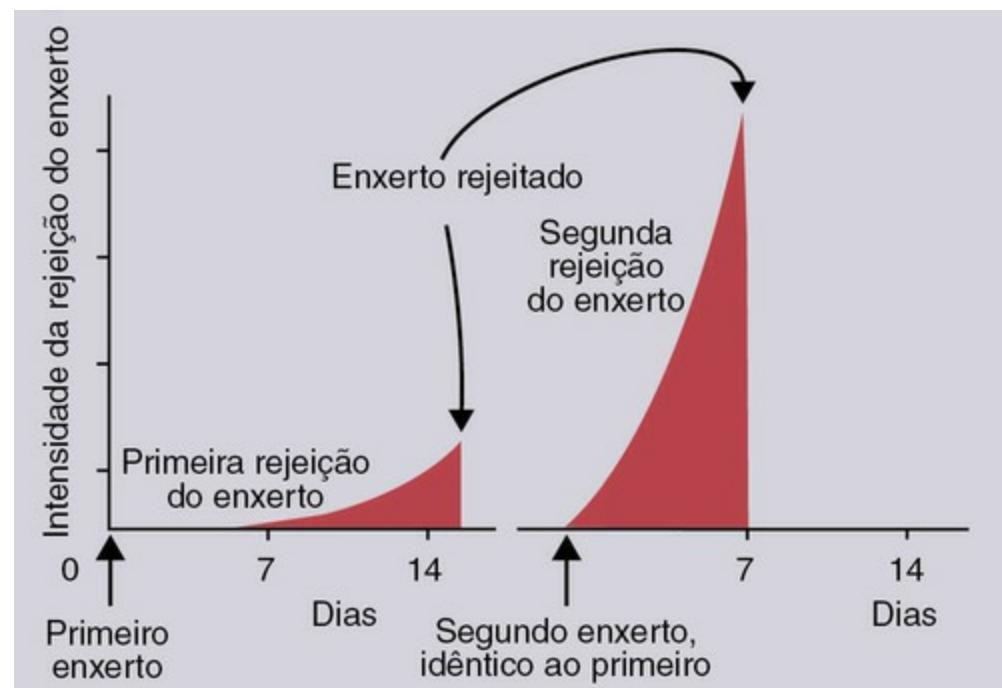


FIGURA 1-9 Curso cronológico característico da rejeição de enxerto de pele dada. A intensidade do processo de rejeição é muito mais severa quando uma segunda reação é estimulada. Note a semelhança deste diagrama com a [Figura 1-8](#).

Contudo, o processo de rejeição a enxertos não é completamente idêntico à imunidade mediada por anticorpos, pois não é possível ser transferido de um animal sensibilizado para outro por meio do soro. A capacidade de uma segunda reação a um enxerto pode ser transferida entre os animais somente pelas células vivas. As células responsáveis por esse processo são denominadas linfócitos e podem ser encontradas no baço, nos linfonodos ou no sangue. O processo de rejeição ao enxerto é primariamente mediado pelos linfócitos, e não pelos anticorpos presentes no soro. Trata-se de um excelente exemplo de resposta imune mediada por células.

Mecanismos da Imunidade Adaptativa

De certa forma, o sistema imune adaptativo pode ser comparado com um estado totalitário, no qual os estrangeiros são expulsos, os cidadãos que se comportam são tolerados e os que não se comportam são eliminados. Essa analogia não deve ser levada

muito longe, mas claramente apresenta inúmeras características em comum. Entre essas características incluem-se a proteção da fronteira e a existência de uma força policial que mantém a população sob vigilância e prontamente eliminam os dissidentes. No caso do sistema imune adaptativo, as respostas mediadas por anticorpos seriam responsáveis por manter os estrangeiros afastados, enquanto as respostas mediadas por células evitariam os dissidentes internos. As organizações desse tipo também tendem a desenvolver um banco de dados e, assim, os estrangeiros ou dissidentes que não apresentam certas características de identificação são rapidamente detectados e apreendidos.

De forma similar, quando um antígeno estranho penetra no organismo, primeiramente é capturado e processado para que então possa ser reconhecido como estranho. Se assim for identificado, essa informação deve ser passada para o sistema produtor de anticorpos ou para o sistema imune mediado por células. Esses sistemas, por sua vez, devem responder produzindo anticorpos específicos ou células capazes de eliminar o antígeno. O sistema imune adaptativo deve formar uma memória desse processo para que, na próxima vez em que o animal for exposto ao mesmo antígeno, a resposta seja mais rápida e eficiente. O sistema imune também aprende a formar anticorpos ou células capazes de se ligar de forma mais eficiente ao antígeno. Numa analogia com o estado totalitário, a força policial seria treinada para reconhecer estrangeiros e dissidentes, respondendo prontamente quando estes forem encontrados.

Deve-se enfatizar, porém, que, assim como as sociedades e respostas humanas são muito complexas e envolvem as interações de milhares de indivíduos, o sistema imune também. Enquanto, para simplificar, consideramos processos e vias distintas, o sistema deve ser pensado como uma rede interativa muito complexa. Milhares de diferentes moléculas interagem de muitas formas e estão sujeitas a múltiplas influências. Assim, seu comportamento raramente pode ser completamente explicado pelo exame de apenas alguns de seus componentes. As vias envolvidas interagem umas com as outras, às vezes de formas muito complexas. Da mesma maneira, a resposta imunológica não é apenas uma função em um dado animal. O micrório invasor, sua virulência, sua capacidade de escapar das defesas e suas interações com outros micróbios provocam variações na resposta imune de um hospedeiro.

Para fins introdutórios, podemos considerar que o sistema imune adaptativo é formado por diversos componentes principais ([Fig. 1-10](#)). Assim, é acionado por células capazes de capturar e processar os抗ígenos, apresentando-os às células do sistema imune. Essas células podem reconhecer e responder ao抗ígeno processado, já que possuem receptores específicos de抗ígenos. Algumas destas células, uma vez ativadas por um抗ígeno, irão produzir anticorpos específicos, enquanto outras farão parte das respostas imunes mediadas por células. Outras células retêm memória do evento e rapidamente responderão frente a um抗ígeno específico caso este seja posteriormente encontrado. Por fim, há células que regulam e asseguram que essa resposta funcione de forma apropriada.

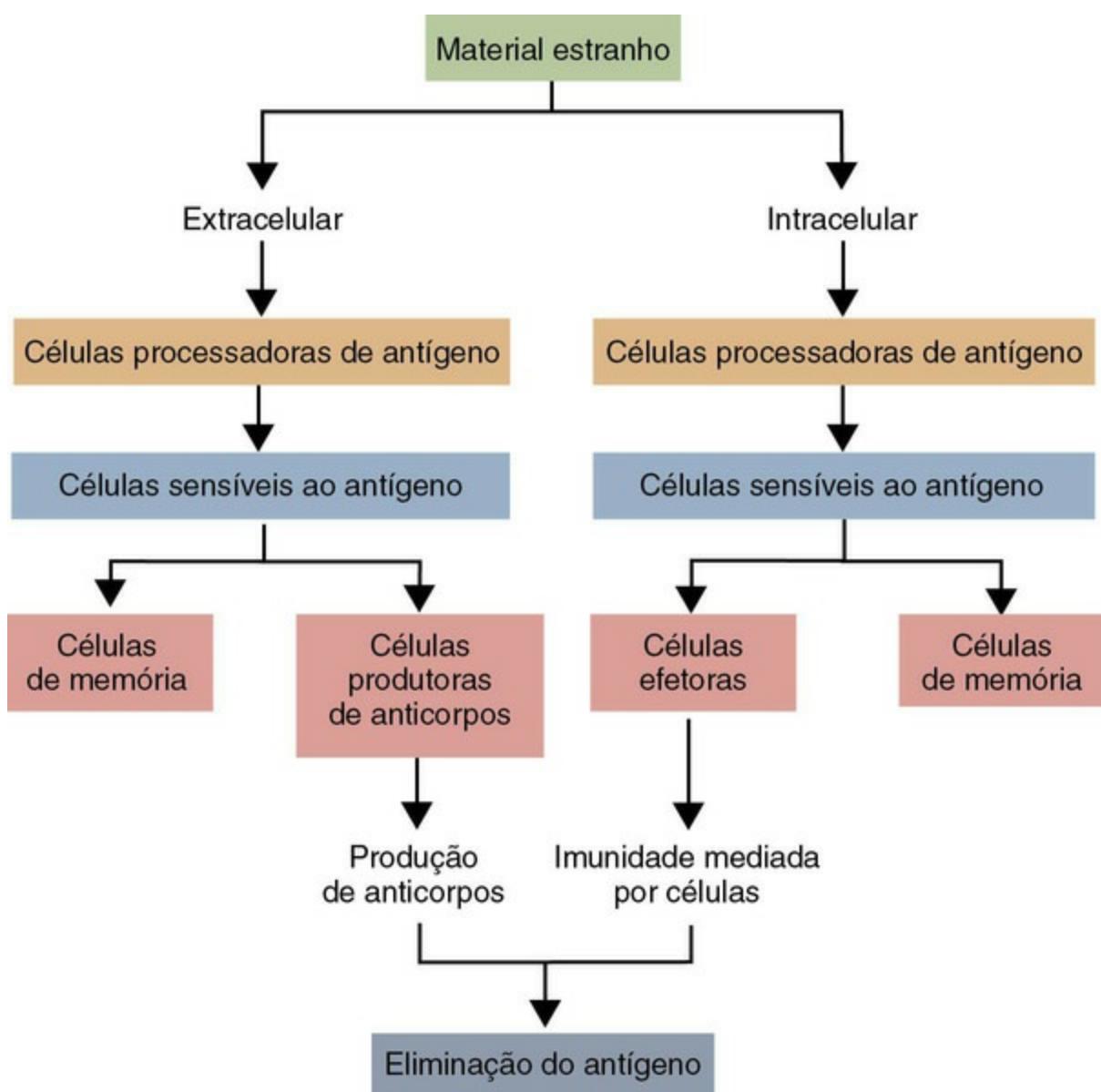


FIGURA 1-10 Fluxograma simples apresentando as características principais da resposta imune adaptativa.

Todas essas populações celulares podem ser reconhecidas no organismo. O antígeno é capturado, processado e apresentado por inúmeros tipos celulares, incluindo as células dendríticas e os macrófagos. Os linfócitos classificados como células B ou T possuem receptores específicos para抗原os estranhos e são, portanto, capazes de se ligar ao抗igeno processado, respondendo apropriadamente. Os linfócitos também funcionam como células de memória e assim iniciam a resposta imune secundária. Os linfócitos que medeiam as respostas mediadas por células são as células T. Os linfócitos que medeiam a resposta humoral são as células B. A resposta imune é principalmente regulada pelas células T. Aquelas que promovem as respostas imunes são chamadas de células T *helper* (ou T auxiliares), e aquelas que inibem a resposta imune são denominadas células T reguladoras.

Nos capítulos subsequentes, iremos primeiramente revisar os mecanismos envolvidos na imunidade inata. Depois, revisaremos detalhadamente a imunidade adaptativa e analisaremos cada um de seus componentes. A seguir, examinaremos a função do sistema imune na proteção dos animais contra as infecções microbianas. Também observaremos o que acontece quando o sistema imune funciona de forma anormal, tanto

de maneira excessiva quanto inadequada.

Onde Procurar Mais Informações

Diversos periódicos veterinários contêm artigos interessantes para os imunologistas. Entre alguns dos mais importantes estão os seguintes: *American Journal of Veterinary Research*, *Australian Veterinary Journal*, *Animal Genetics*, *Canadian Journal of Veterinary Research*, *Developmental and Comparative Immunology*, *Fish and Shellfish Immunology*, *Journal of the American Veterinary Medical Association*, *Journal of Comparative Pathology*, *Journal of Small Animal Practice*, *Journal of Veterinary Internal Medicine*, *Research in Veterinary Science*, *Vaccine*, *Veterinary Dermatology*, *Veterinary Immunology and Immunopathology*, *The Veterinary Journal*, *Veterinary Pathology*, *The Veterinary Record* e *Veterinary Research*.

Para obter informações sobre novos conhecimentos em imunologia básica (com alguns artigos ou temas de interesse veterinário), o leitor deve procurar periódicos como *Cell Host and Microbe*, *Clinical and Experimental Immunology*, *European Journal of Immunology*, *Infection and Immunity*, *Immunity*, *Immunogenetics*, *Immunology*, *Journal of Immunology*, *Journal of Leukocyte Biology*, *Molecular Immunology*, *Nature*, *Nature Immunology*, *Nature Reviews Immunology*, *New England Journal of Medicine*, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *Science*, *Trends in Immunology* e *Vaccine*.

Como em muitos campos da ciência, a rede mundial de computadores (*web*) pode ser uma fonte muito importante para informações sobre imunologia veterinária, embora se deva tomar cuidado com a origem das informações. Entre os sites mais importantes estão o PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>), que fornece acesso rápido aos periódicos científicos, e o Comparative Immunoglobulin Workshop (<http://www.medicine.uiowa.edu/cigw/>), onde é possível encontrar informações atuais sobre a estrutura das imunoglobulinas. Os leitores também devem visitar o site da American Association of Veterinary Immunologists (<http://www.theaavi.org/>) ou as organizações nacionais de Imunologia, como a American Association of Immunologists (www.aai.org/) e a British Society (<http://www.immunology.org>).

Imunidade Inata: O Reconhecimento de Invasores

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Como os Invasores São Reconhecidos

Padrões Moleculares Associados a Patógenos

Receptores do Tipo *Toll*

Receptores Similares a RIG-1

Receptores Similares a NOD

Receptores de Lectina do Tipo C

Lipopolissacarídeos Bacterianos

Peptidoglicanos Bacterianos

DNA Bacteriano

Ácidos Nucleicos Virais

Padrões Moleculares Associados a Lesões

Receptores Solúveis de Reconhecimento de Padrão

Células Sentinelas

Macrófagos

Células Dendríticas

Mastócitos

Pontos Principais

- Dois tipos de sinal desencadeiam as defesas inatas do corpo. Um sinal, gerado pela presença de microrganismos invasores, é detectado por meio da percepção de suas características moléculas de superfície, ou ácidos nucleicos. Essas moléculas são denominadas padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs).
- As células também detectam moléculas liberadas por tecidos lesionados e células

rompidas. Essas moléculas são denominadas padrões moleculares associados a lesões (DAMPs) ou alarminas.

- PAMPs e DAMPs se ligam a receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) localizados nas superfícies celulares ou no interior das células.
- Os PRRs são encontrados em diversos tipos celulares. As mais importantes destas células “sentinelas” são os macrófagos, as células dendríticas e os mastócitos.
- Um importante grupo de PRRs é denominado receptor do tipo *toll* (TLR).
- Os sinais gerados pela ligação de PAMPs a TLRs ativam células sentinelas e estimulam-nas a secretar diversas moléculas. Algumas dessas moléculas são proteínas denominadas citocinas, que “ligam” o processo inflamatório.
- Essas moléculas desencadeiam aumentos locais no fluxo sanguíneo, atraem células de defesa, como os neutrófilos, e aumentam a permeabilidade vascular, permitindo que as moléculas antimicrobianas e as células inundem os tecidos acometidos.

Os agentes infecciosos, como bactérias e vírus, multiplicam-se com rapidez. Uma única bactéria com tempo de dobramento de 50 minutos pode produzir cerca de 500 milhões de indivíduos em 24 horas. Caso esses microrganismos invadam o corpo, devem ser reconhecidos e destruídos antes que possam superar as defesas. O tempo é essencial e atrasos podem ser fatais. O corpo deve, portanto, empregar mecanismos de reação rápida como sua primeira linha de defesa contra os invasores. Esses mecanismos precisam estar sempre prontos e responder imediatamente aos primeiros sinais de invasão microbiana. Tais mecanismos constituem o sistema imune inato. Já que todos os organismos multicelulares estão sujeitos ao ataque microbiano, a imunidade inata se desenvolveu em animais e plantas, vertebrados e invertebrados. Os mecanismos imunes inatos surgiram de diferentes formas em diferentes momentos em resposta a diferentes ameaças. Assim, o sistema imune inato é composto por diversos subsistemas. O mais importante desses subsistemas inatos é o processo a que chamamos inflamação.

A inflamação concentra células de defesa e moléculas antimicrobianas nos sítios de invasão e lesão tissular. Essas células de defesa são os leucócitos, que constantemente circulam na corrente sanguínea. A inflamação desencadeia a migração de leucócitos da corrente sanguínea aos sítios de invasão, onde atacam e destroem invasores. Da mesma maneira, muitas proteínas protetoras, como anticorpos e componentes do sistema complemento, são normalmente encontradas apenas no sangue e somente podem entrar nos tecidos durante a inflamação. A inflamação é, portanto, um mecanismo pelo qual as células e proteínas de defesa são concentradas nos sítios de invasão microbiana. Juntas, destroem os invasores e, então, reparam qualquer lesão tissular subsequente ([Fig. 2-1](#)).

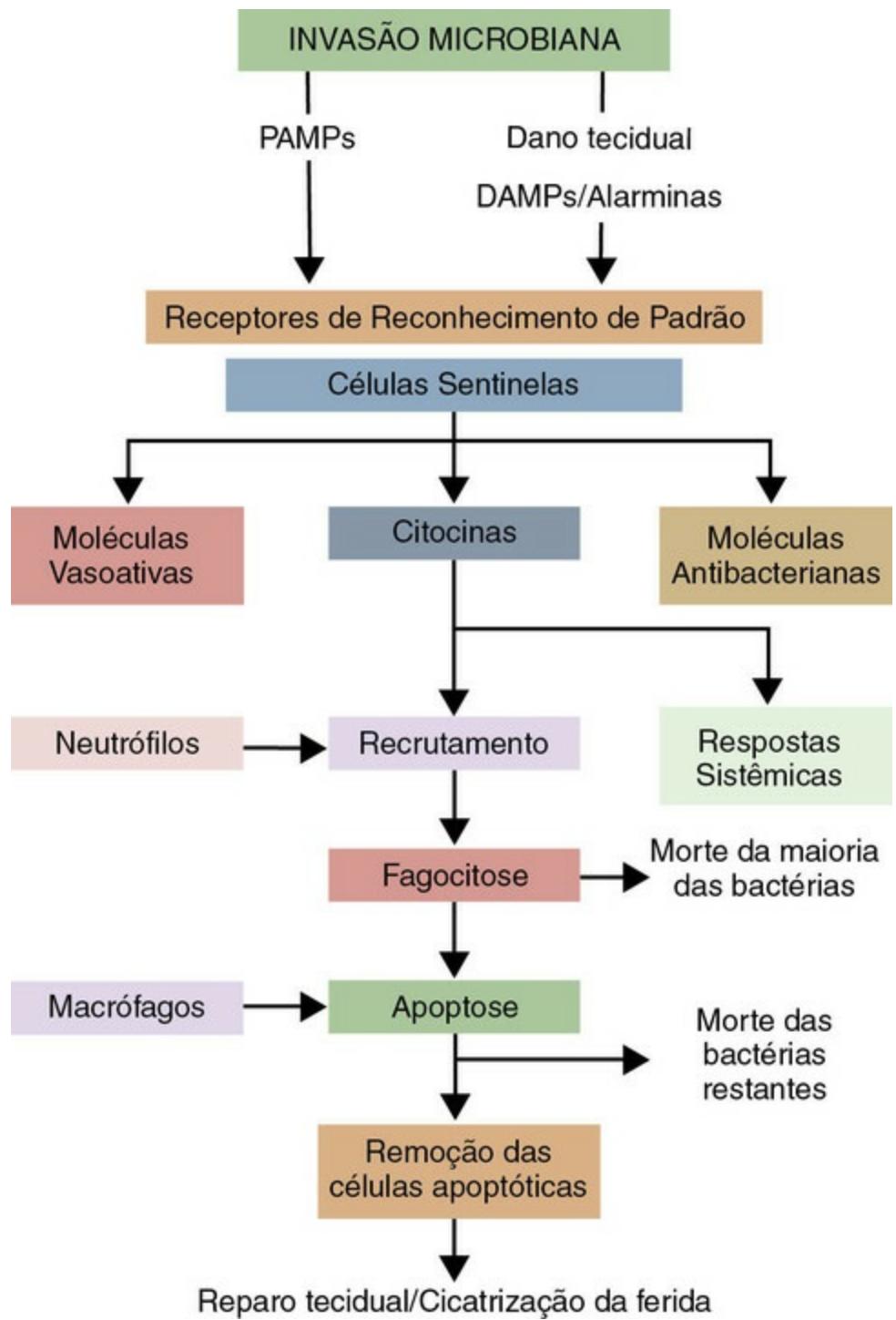


FIGURA 2-1 Principais características da inflamação aguda, um mecanismo inato composto por células e outros mecanismos de defesa. A inflamação aguda é desencadeada por invasão microbiana e lesão tissular.

Como os Invasores São Reconhecidos

O sistema imune inato é ativado quando o corpo percebe estar sob ataque. Isso envolve o reconhecimento de sinais de alarme gerados por duas vias. Os sinais de alarme são gerados por microrganismos invasores (sinais exógenos) ou por células mortas e à morte (sinais endógenos). Os sinais exógenos são compostos por moléculas produzidas por invasores microbianos. Coletivamente, essas moléculas são denominadas padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). Os sinais endógenos são compostos por moléculas liberadas por células danificadas, mortas ou à morte. Estas moléculas são

coletivamente denominadas padrões moleculares associados a lesão (DAMPs). DAMPs e PAMPs interagem com receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) de células sentinelas, localizadas por todo o corpo. Após o reconhecimento, esses padrões ativam o sistema imune inato.

Padrões Moleculares Associados a Patógenos

Os micróbios não apenas crescem muito depressa como também são altamente diversificados e podem sofrer mutações e alterar muitas de suas moléculas de superfície com rapidez. Por essa razão, o sistema imune inato não tenta reconhecer todas as possíveis moléculas microbianas. Ao invés disso, o corpo usa receptores que podem se ligar e responder a moléculas essenciais e abundantes comuns a diversos microrganismos mas ausentes dos tecidos animais normais. Já que desempenham papéis importantes, essas moléculas tendem a não mudar rapidamente. São essenciais à sobrevida microbiana e, assim, são comumente compartilhadas por todas as classes de patógenos. Tais moléculas são, na verdade, padrões moleculares amplamente distribuídos. Por exemplo, as paredes de bactérias Gram-positivas são compostas principalmente por peptidoglicanos (cadeias alternadas de N-acetilglicosamina e ácido N-acetilmurâmico unidas por curtas cadeias peptídicas laterais) ([Fig. 2-2](#)). As paredes celulares de bactérias Gram-positivas também contêm ácidos lipoteicos. As paredes celulares de bactérias Gram-negativas são compostas por peptidoglicanos recobertos por uma camada de lipopolissacarídeo (LPS). As bactérias ácido-álcool-resistentes são revestidas por glicolipídeos. As leveduras apresentam paredes ricas em manana ou β -glicana. Os vírus, por outro lado, crescem no interior de linfócitos T infectados do hospedeiro, de modo que os principais alvos dos PRRs antivirais são ácidos nucleicos virais.

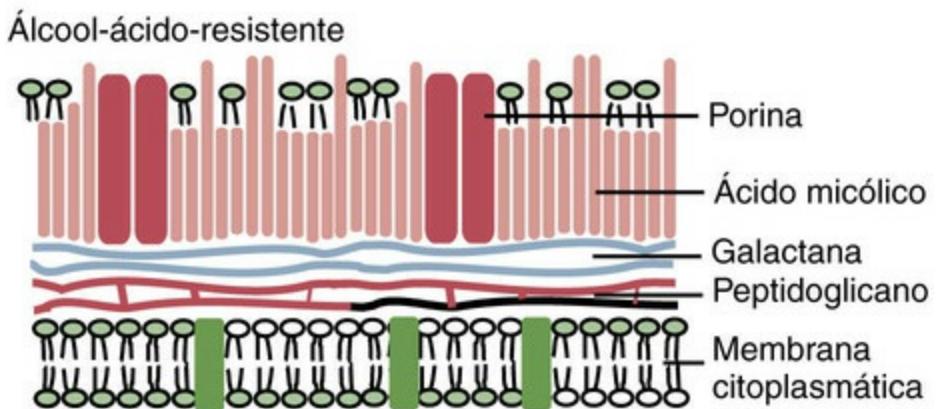
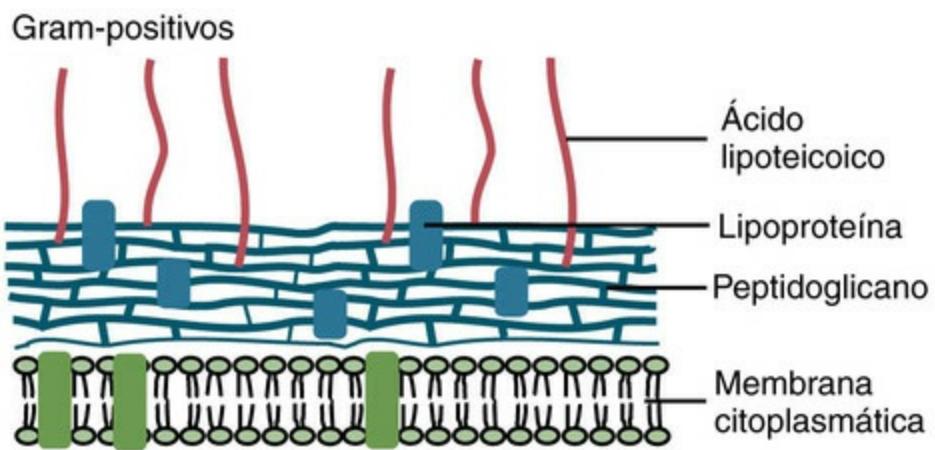
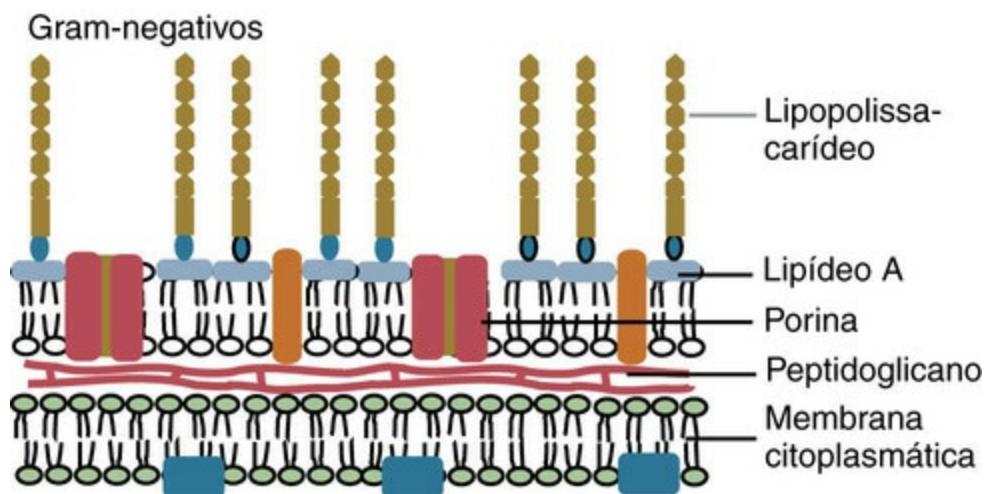


FIGURA 2-2 As principais características estruturais das paredes celulares de bactérias Gram-negativas, Gram-positivas e ácido-álcool-resistentes. Estas moléculas estruturais conservadas atuam como padrões moleculares associados a patógenos e são reconhecidas por receptores de reconhecimento de padrão, como os receptores do tipo *toll*.

Diversos PRRs são usados para assegurar a cobertura mais completa possível dos PAMPs. Muitos são receptores associados a células, encontrados em membranas celulares, no interior do citosol e no interior das vesículas citoplasmáticas. Receptores solúveis também circulam na corrente sanguínea (Fig. 2-3). Exemplos de PRRs são os receptores do tipo *toll* (TLRs), os receptores similares ao gene induzido por ácido retinoico (RIG)-1 (RLRs), os receptores similares ao domínio de oligomerização ligante de nucleotídeo (NOD) (NLRs) e os receptores de lectina do tipo C (CLRs). Os CLRs são proteínas solúveis envolvidas principalmente na captura e internalização de bactérias

invasoras. Os demais, por outro lado, são receptores que ativam cascatas de sinalização intracelular.

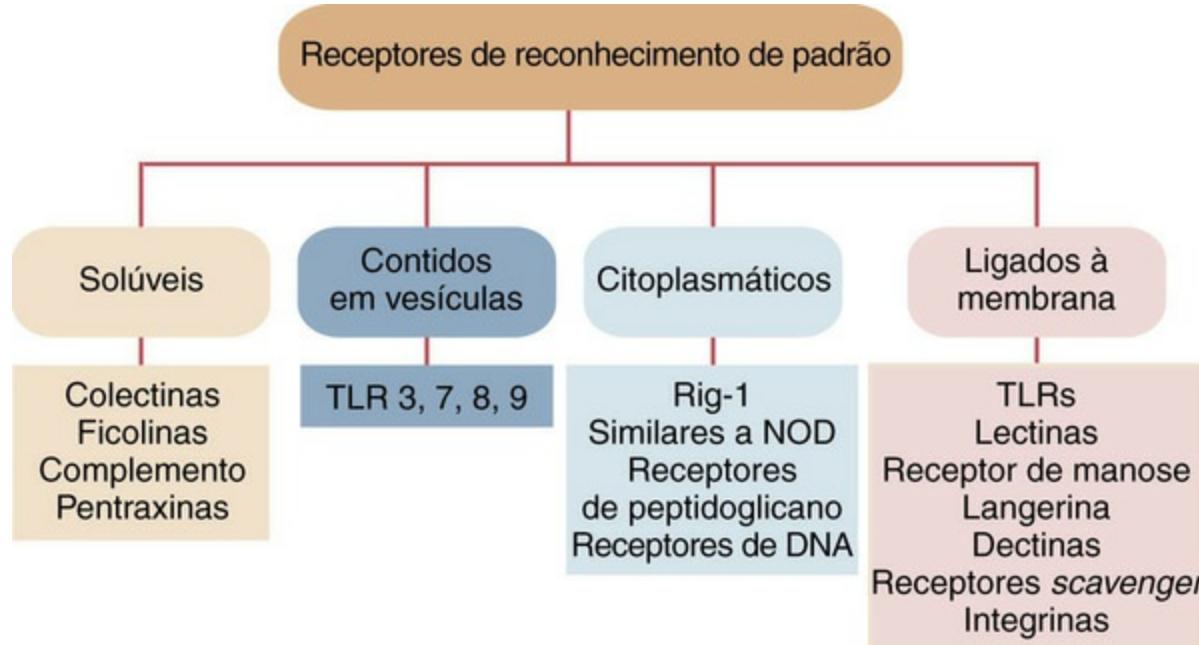


FIGURA 2-3 Há diversos receptores de reconhecimento de padrão encontrados no corpo. Muitos são encontrados no interior ou na superfície de células. Outros são moléculas solúveis que circulam pela corrente sanguínea.

Receptores do Tipo *Toll*

A mais importante família de PRRs é composta pelos TLRs (Quadro 2-1). Alguns TLRs estão localizados em superfícies celulares, onde são responsáveis pelo reconhecimento de invasores extracelulares, como bactérias e fungos. Outros TLRs estão localizados no interior das células, onde são responsáveis pela detecção de invasores intracelulares, como vírus. Os TLRs são uma importante primeira linha de defesa contra invasores bacterianos, virais e fúngicos e desempenham um papel vital na percepção de micróbios.

Quadro 2- 1 Receptores do tipo *toll*

Este estranho nome alude à primeira descoberta da proteína denominada “*toll*” em *Drosophila*. Esta proteína é necessária ao desenvolvimento embrionário adequado desses insetos. Na sua ausência, o desenvolvimento é anormal, e os pesquisadores alemães que viram tais insetos anormais pela primeira vez exclamaram “*toll!*” (legal ou estranho). Mais tarde, descobriu-se que essa proteína era necessária à imunidade antifúngica em *Drosophila*. Quando o primeiro receptor de reconhecimento de padrão em mamíferos foi identificado, descobriu-se ser similar, em sequência e estrutura, à proteína *Toll* de *Drosophila*, daí o nome “receptores do tipo *toll*”.

Os TLRs são expressos por diversos tipos celulares. Mais importante ainda, são

expressos por células sentinelas localizadas na superfície do corpo ou em áreas próximas. Dentre as células sentinelas estão os macrófagos, os mastócitos e as células dendríticas, assim como as células epiteliais que revestem os tratos respiratório e intestinal.

Os TLRs são receptores transmembrânicos glicoproteicos. Os mamíferos apresentam 10 ou 12 TLRs funcionais diferentes (TLR1 a TLR10 em seres humanos e bovinos e TLR1 a TLR9 e TLR11 a TLR13 em camundongos) ([Tabela 2-1](#)). Os TLRs de superfície celular (TLR1, 2, 4, 5, 6 e 11) reconhecem principalmente proteínas, lipoproteínas e lipopolissacarídeos bacterianos e fúngicos. Os TLRs intracelulares (TLR3, 7, 8, 9 e 10), por outro lado, reconhecem ácidos nucleicos virais e bacterianos. Por exemplo, o TLR4 na superfície celular reconhece lipopolissacarídeos de bactérias Gram-negativas. O TLR2 reconhece peptidoglicanos, lipoproteínas e um glicolipídeo denominado lipoarabinomanana de *Mycobacterium tuberculosis*, enquanto o TLR5 reconhece a flagelina, principal proteína do flagelo bacteriano. O TLR9 é um sensor intracelular de DNA bacteriano e é ativado por bactérias intracelulares. Outros receptores intracelulares, como TLR3 e TLR7, reconhecem ácido ribonucleico (RNA) viral de dupla fita (ds), enquanto TLR7 e TLR8 reconhecem RNA viral de fita simples (ss). A maioria dos TLRs é composta por homodímeros formados por cadeias peptídicas idênticas e pareadas. Os TLRs podem também formar heterodímeros, usando cadeias diferentes. Por exemplo, uma cadeia de TLR2 pode se associar a uma cadeia de TLR6 e este heterodímero pode, então, reconhecer lipopeptídeos diacilados bacterianos. Uma cadeia de TLR2 também pode se associar a uma de TLR1 para reconhecer lipopeptídeos triacilados micobacterianos. Dado o número de possíveis combinações de cadeias de TLR, acredita-se que os TLRs atualmente conhecidos podem, coletivamente, reconhecer quase todos os PAMPs. O TLR11 é diferente dos demais TLRs. É encontrado apenas em células dendríticas, macrófagos e células epiteliais do trato urinário de camundongos, onde reconhece bactérias e PAMPs de protozoários ([Quadro 2-2](#)).

Quadro 2-

2

TLRs e Diarreia em Pastores-alemães

O papel essencial dos TLRs é desencadear as primeiras etapas da resistência a invasores microbianos. Caso estas sejam ineficazes, o animal pode apresentar maior suscetibilidade a infecções. A doença inflamatória intestinal, por exemplo, é muito comum em Pastores-alemães. A análise genética de um grande número destes cães com doença inflamatória intestinal mostrou diversos polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs) nos genes de *TLR4* e *TLR5* e sua significativa associação à ocorrência desta doença. É provável que, nos Pastores-alemães, as alterações em *TLR4* e *TLR5* tenham diminuído sua capacidade de defesa contra a invasão bacteriana no intestino. Isso gera uma predisposição a infecções entéricas, demonstrada por diarreia e vômitos.

Tabela 2-1

Padrões Moleculares Associados a Patógenos Reconhecidos por Receptores do Tipo Toll em Mamíferos

TLR	LOCALIZAÇÃO	LIGANTE	FONTE DE LIGANTE
TLR1	Superfície celular	Lipoproteína triacilada	Bactérias
TLR2	Superfície celular	Lipoproteínas	Bactérias, vírus, parasitas
TLR3	Intracelular	dsRNA	Vírus
TLR4	Superfície celular	LPS	Bactérias, vírus
TLR5	Superfície celular	Flagelina	Bactérias
TLR6	Superfície celular	Lipoproteína diacilada	Bactérias, vírus
TLR7	Intracelular	ssRNA	Vírus, bactérias
TLR8	Intracelular	ssRNA	Vírus, bactérias
TLR9	Intracelular	CpG DNA, dsDNA	Vírus, bactérias, protozoários
TLR10	Intracelular	Desconhecido	Desconhecida
TLR11	Superfície celular	Molécula similar à profilina de <i>Toxoplasma</i>	Protozoários
TLR12 e 13	Encontrados em camundongos, não em humanos		Desconhecida

CpG, citosina-guanosina; LPS, lipopolissacarídeo; TLR, receptor do tipo *Toll-like toll*.

Quando um PAMP se liga a seu TLR correspondente, a célula recebe sinais. Há formação de complexos multiproteicos de sinalização e desencadeamento de cascatas de transdução de sinal e, assim, a célula produz moléculas pró-inflamatórias. Cada etapa no processo envolve múltiplas reações bioquímicas, com participação de diversas proteínas; além disso, a via precisa de sinalização empregada por cada TLR é diferente. Por exemplo, os TLRs de superfície celular usam vias diferentes das empregadas por TLRs intracelulares. Todos os TLRs, à exceção do TLR3, usam uma proteína adaptadora denominada MyD88 para ativação dos três principais fatores de transcrição, o fator nuclear kappa-beta (NF-κB), a MAP quinase (MAPK) e o IRF3 (Fig. 2-4). NF-κB e MAPK ativam os genes de três importantes proteínas, a interleucina 1 (IL-1), a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-α). O IRF3 ativa o gene de outra proteína, o interferon-β. (Para mais detalhes sobre a transdução de sinal, consulte o Capítulo 8.) As proteínas produzidas por estas células sentinelas são todas classificadas como citocinas, proteínas que regulam as atividades das células envolvidas na defesa do corpo. As citocinas são produzidas como precursores inativos e então ativadas por um enzima denominada caspase 1. A produção de caspase 1 é desencadeada por um complexo proteico denominado inflamossomo (Quadro 2-3).

Quadro 2-

3

Inflamossomos

Quando os receptores similares a NOD do citosol são ativados pela ligação de um patógeno, desencadeiam uma série de reações, pelas quais diversas proteínas celulares se ligam e formam grandes complexos multiproteicos denominados inflamossomos. O inflamossomo então recruta uma enzima, a caspase 1, e a ativa. A caspase 1, por sua

vez, atua sobre a pró-IL-1, a pró-IL-6 e o TNF- α , gerando as formas ativas destas citocinas. Diversos inflamossomos foram caracterizados, cada um gerado por um diferente conjunto de patógenos, contendo subcomponentes ligeiramente distintos e assim, talvez, gerando diferentes citocinas e moléculas pró-inflamatórias. Em seres humanos, defeitos congênitos em alguns componentes do inflamossomo são associados a determinadas doenças caracterizadas por inflamação descontrolada.

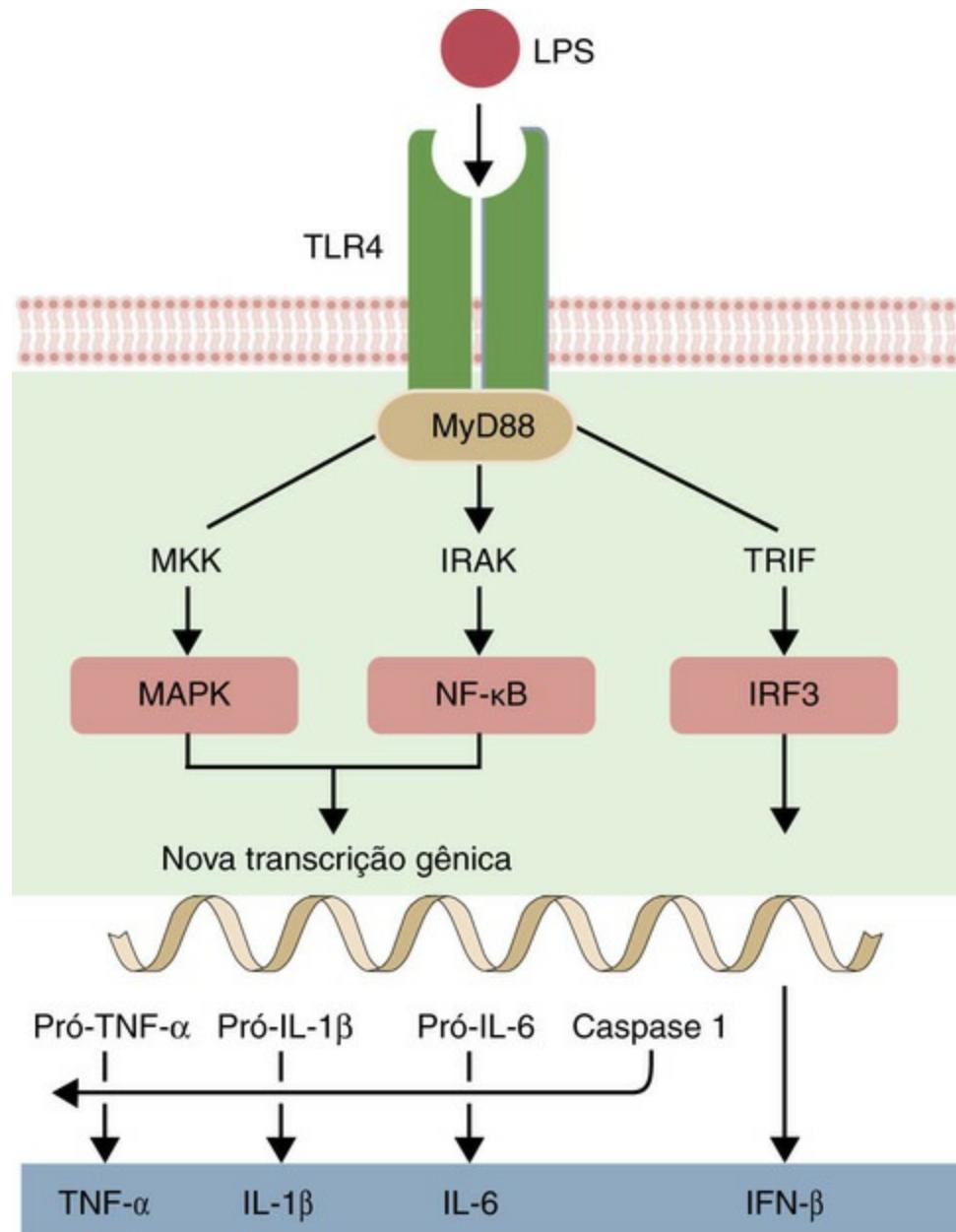


FIGURA 2-4 A ligação de um padrão molecular associado a patógenos, como o lipopolissacarídeo, a um receptor do tipo toll gera uma cascata de sinalização envolvendo as três principais moléculas de sinalização e a ativação de diversos fatores de transcrição, incluindo MAPK, NF-κB e IRF3. Esses fatores de transcrição ativam os genes das três principais citocinas, IL-1, IL-6 e TNF- α , assim como a ativação da enzima caspase 1. O complexo TRIF ativa outro fator de transcrição, o IRF3, que ativa o gene da citocina antiviral IFN- β .

Caspases são enzimas proteolíticas (cisteinil aspartato – proteinases específicas) que desempenham importantes papéis no início da inflamação. Muitas, como as caspases 1, 4, 5 e 12, são ativadas por sinais gerados por TLRs. A caspase 1 é de grande importância,

já que atua sobre os precursores inativos para gerar citocinas ativas. Essas citocinas desencadeiam a próxima fase da resposta inflamatória. Diferentes TLRs desencadeiam a produção de diferentes misturas de citocinas e diferentes PAMPs desencadeiam respostas bastante distintas, mesmo em um único tipo celular. Por exemplo, os TLRs que reconhecem moléculas bacterianas tendem a desencadear a produção ideal de citocinas ao combater bactérias; aqueles que reconhecem moléculas virais produzem citocinas antivirais e assim por diante. Os TLRs não apenas desencadeiam respostas inatas como a inflamação, mas também começam o processo de “ligação” do sistema imune adaptativo. Por exemplo, o estímulo do TLR4 faz com que os macrófagos e seus parentes próximos, as células dendríticas, produzam citocinas que são potentes estimuladores das células imunes ([Capítulo 10](#)).

Os TLRs são também expressos por células-tronco da medula óssea, que são fontes de leucócitos. A ligação de lipopolissacarídeos bacterianos ao TLR4 de células-tronco estimula a medula óssea a aumentar a produção de leucócitos. Um aumento nos números de leucócitos no sangue (leucocitose) é, portanto, uma consistente característica de doenças infecciosas. Os TLRs intracelulares detectam a presença de ácidos nucleicos virais. Quando ativados, levam à síntese de citocinas antivirais, coletivamente denominadas interferons (IFNs) do tipo I. Os interferons são proteínas que ativam genes, e estes codificam proteínas e vias antivirais e, assim, “interferem” no crescimento viral.

Receptores Similares a RIG-1

Os receptores similares ao gene induzido por ácido retinoico (RLRs) são outra família de PRRs expressos no interior do citosol. Esses receptores reconhecem o dsRNA viral. Já que este é estruturalmente diferente do RNA mamífero, os RLRs podem distinguir o RNA viral do RNA mamífero normal. Após a ligação, os RLRs ativam caspases e desencadeiam vias de sinalização, levando à produção de IFNs do tipo I.

Receptores Similares a NOD

Os receptores similares ao domínio de oligomerização ligante de nucleotídeo (NLRs) são uma família de PRRs que também podem detectar patógenos no citosol ([Tabela 2-2](#)). Embora TLRs e NLRs apresentem localização e função distintas, compartilham estruturas similares para a percepção microbiana e cooperam no desencadeamento das respostas do hospedeiro aos invasores. O NOD1 reconhece peptidoglicanos bacterianos, enquanto o NOD2 reconhece muramil dipeptídeo e atua como um sensor geral de bactérias intracelulares. A ligação a NLR ativa a via do NF- κ B e desencadeia a produção de citocinas pró-inflamatórias. O NOD2 também desencadeia a produção das proteínas antimicrobianas conhecidas como defensinas ([Capítulo 3](#)).

Tabela 2-2

Outros Receptores de Reconhecimento de Padrão em Mamíferos

RECEPTOR	LOCALIZAÇÃO	LIGANTE	FONTE DE LIGANTE
RLRs			
RIG-1	Intracelular	dsRNA curto	RNA vírus
NLRs			
NOD1	Citoplasma	Peptidoglicanos	Bactérias
NOD2	Citoplasma	Muramil dipeptídeo	Bactérias
CLRs			
Dectinas	Superfície celular	Glicanas	Fungos
Outros			
Receptor de manose-fucose	Superfície celular	Glico proteínas	Bactérias
CD14	Superfície celular	LPS	Bactérias
Proteínas de reconhecimento de peptidoglicanos	Superfície celular	Peptidoglicanos	Bactérias
CD1	Superfície celular	Glico lipídeos	Bactérias
CD36	Superfície celular	Lipoproteínas	Bactérias
CD48	Superfície celular	Fímbrias	Bactérias

Receptores de Lectina do Tipo C

Lectinas são proteínas que se ligam a carboidratos. As lectinas de tipo C precisam de Ca^{2+} para esta ligação, daí seu nome. Pelo menos 1.000 lectinas de tipo C foram identificados em animais. São encontradas em diversos tipos celulares e desempenham múltiplas funções. Algumas são PRRs de superfície celular que podem reconhecer carboidratos em bactérias, fungos e alguns vírus. As principais lectinas de superfície celular envolvidas no reconhecimento de patógenos são a lectina 1, a lectina 2 e a DEC205. Essas lectinas reconhecem β -glicanas em paredes celulares fúngicas e desempenham um importante papel na defesa antifúngica, promovendo a destruição intracelular de fungos. A lectina 1 é expressa por macrófagos, monócitos e células dendríticas de bovinos. A lectina 2 bovina é expressa em grandes quantidades pelas células de Langerhans da pele ([Capítulo 10](#)). A DEC205 é expressa por células dendríticas bovinas. Outra lectina de tipo C, o receptor de manose de macrófagos, é expressa por macrófagos e reconhece numerosos patógenos, como as leveduras *Candida albicans* e *Pneumocystis jiroveci*, os protozoários *Leishmania* e vírus como o causador da diarreia viral dos bovinos.

As células sentinelas — macrófagos, mastócitos e células dendríticas — possuem muitos outros receptores que podem reconhecer moléculas microbianas e desencadear defesas inatas. Entre estes, estão os receptores de manana que se ligam a carboidratos, o CD36 que se liga a lipoproteínas e o CD1 que se liga a glicolipídeos ([Quadro 2-4](#)). Os PAMPs, anteriormente descritos, são estruturas moleculares conservadas (ou padrões) que ocorrem em uma ampla gama de possíveis invasores microbianos. Dentre os PAMPs, estão incluídos lipopolissacarídeos, peptidoglicanos e ácidos nucleicos.

Quando os avanços da imunologia possibilitaram a produção de anticorpos altamente específicos contra proteínas da superfície celular ([Capítulo 9](#)), logo foi demonstrado que as células mamíferas possuem centenas de diferentes proteínas de superfície. Inicialmente, cada proteína recebeu um nome específico e, frequentemente, também um acrônimo. Logo ficou claro, no entanto, que tal sistema não era nada prático. Em uma tentativa de classificar estas proteínas, foi estabelecido um sistema que dá a cada proteína um grupamento de diferenciação (CD) numerado. Em muitos casos, um CD indica uma proteína de função específica. Por exemplo, a proteína CD14 liga-se a lipopolissacarídeo bacteriano. Até outubro de 2010, existiam até 360 dessas moléculas. Infelizmente, esta numeração não dá nenhuma indicação acerca da função da molécula. Na prática, portanto, os imunologistas tendem a usar um sistema misto, empregando um número CD e uma abreviação que indica a função da molécula. Por exemplo, o CD32 é também denominado Fc γ R1. Uma lista contendo algumas moléculas CD pode ser encontrada no [Apêndice 1](#).

Lipopolissacarídeos Bacterianos

Lipopolissacarídeos são componentes estruturais ubíquos das paredes celulares de muitas bactérias, principalmente Gram-negativas. O TLR4 não se liga diretamente ao LPS, mas apenas após sua associação a três outras proteínas. Essas proteínas são denominadas MD-2 (fator de diferenciação mieloide 2), proteína ligante de LPS (LBP) e CD14. O CD14 interage com o TLR4 de tal forma que reduz a especificidade dessas reações e permite o reconhecimento de cepas lisas e rugosas de bactérias ([Fig. 2-5](#)). A ligação do LPS ao complexo CD14/TLR4/MD-2 ativa macrófagos e desencadeia a produção de citocinas. O LPS subsequentemente se dissocia do CD14 e se liga a lipoproteínas, que perdem suas atividades tóxicas. O CD14 também se liga a muitas outras moléculas microbianas, incluindo lipoarabinomananas de micobactérias, polímeros de ácido manurônico de *Pseudomonas* e peptidoglicanos de *Staphylococcus aureus*.

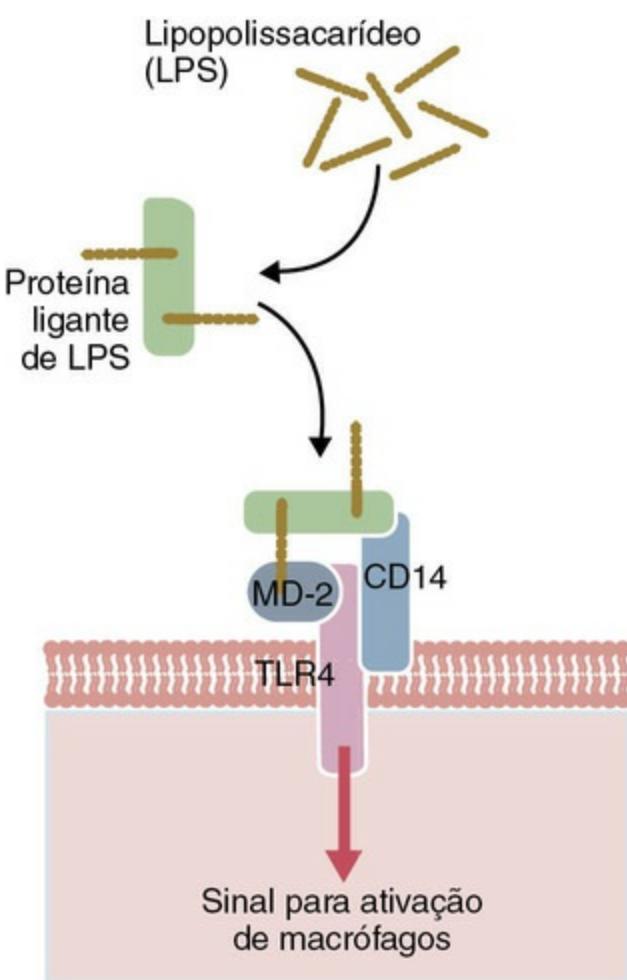


FIGURA 2-5 O lipopolissacarídeo bacteriano não pode ligar-se diretamente ao TLR4. O LPS deve primeiro se ligar à proteína ligante de lipopolissacarídeo e, então, a duas outras proteínas, MD-2 e CD14, antes de poder ativar e se ligar a células como os macrófagos.

Peptidoglicanos Bacterianos

Os peptidoglicanos são polímeros de *N*-acetilglicosamina e *N*-acetil ácido muramínico em cadeias alternadas e são os principais componentes das paredes celulares de bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Diversos PRRs podem reconhecer esses peptidoglicanos, incluindo alguns TLRs, NODs e o CD14. As proteínas de reconhecimento de peptidoglicano (PGRPs) são PRRs que induzem a produção de peptídeos pró-inflamatórios e antimicrobianos. Embora primeiramente identificadas em artrópodes, já foram encontradas em seres humanos, camundongos, bovinos e suínos. Em suínos, são expressas de forma constitutiva na pele, na medula óssea, no intestino, no fígado, no rim e no baço. Um membro desta família, a PGRP-S bovina, pode matar microrganismos em que o peptidoglicano é interno (como as bactérias Gram-negativas) ou ausente (*Cryptococcus*), o que gera dúvidas em relação a seu ligante preciso. A PGRP-S também se liga a lipopolissacarídeos bacterianos e ácidos lipoteicoicos. É encontrada nos grandes grânulos de neutrófilos, que liberam PGRP-S quando expostos a bactérias. Assim, a PGRP-S provavelmente desempenha um papel significativo na resistência de bovinos a infecções bacterianas.

O ácido desoxirribonucleico (DNA) bacteriano pode estimular a imunidade inata, já que é estruturalmente diferente do DNA eucariótico. O DNA bacteriano difere do DNA animal por ser composto, em grande parte, por dinucleotídeos de citosina e guanosina (CpG) não metilada (a citosina do DNA eucariótico é normalmente metilada, mas isso não ocorre em bactérias). Esses dinucleotídeos de CpG não metilada podem se ligar ao TLR9 e ativá-lo. O DNA bacteriano também contém nucleotídeos de desoxiguanosina (dG). Esses nucleotídeos dG formam estruturas que não a usual dupla hélice e também se ligam a TLR9, além de desencadearem a produção de citocinas como TNF- α , IL-6 e IL-12.

Ácidos Nucleicos Virais

Os vírus são organismos muito simples, geralmente compostos por um ácido nucleico cercado por uma camada de proteínas, o capsídeo e, às vezes, um envelope lipídico. Os vírus apresentam algumas estruturas características. No entanto, os ácidos nucleicos virais são estruturalmente diferentes daqueles encontrados em animais, possibilitando seu reconhecimento por PRRs intracelulares. Assim, o TLR9 detecta dsDNA e DNA CpG; o TLR8 e o TLR7 detectam ssRNA; e o TLR3 detecta dsRNA. O TLR9, portanto, se liga ao DNA de vírus e bactérias intracelulares, enquanto o TLR7 e o TLR8 se ligam ao ssRNA de vírus como o vírus da estomatite vesicular. O TLR3, por outro lado, se liga principalmente a dsRNA de vírus, como o reovírus, mas pode também reconhecer determinados vírus que apresentam ssRNA e dsDNA. O TLR7 e o TLR9 ativam predominantemente as vias de sinalização mediadas por MyD88 e desencadeiam a produção de citocinas inflamatórias e IFNs de tipo I. O TLR3, por outro lado, não usa MyD88, mas sim outra molécula de sinalização, o domínio TIR contendo a proteína adaptadora indutora de IFN- β (TRIF). A via TRIF ativa o fator de transcrição IRF3 que, por sua vez, ativa os genes das citocinas inflamatórias e de IFN- β ([Fig. 2-3](#)). Os RLRs intracelulares detectam e respondem a dsRNA viral.

Padrões Moleculares Associados a Lesões

A inflamação pode ser desencadeada não apenas pela infecção microbiana, mas também por traumas físicos e lesões tissulares. Os PRRs, como os TLRs, reconhecem não apenas PAMPs de microrganismos invasores, mas também moléculas que escapam da morte e que estão à morte, bem como os tecidos danificados. Essas moléculas, coletivamente denominadas DAMPs ou alarminas, podem ser liberadas quando as células morrem (DAMPs intracelulares) ou geradas quando o tecido conjuntivo é danificado (DAMPs extracelulares) ([Fig. 2-6](#)). Outras moléculas podem ser produzidas por células sentinelas estimuladas. Alguns desses DAMPs apresentam potentes propriedades antimicrobianas. Outras podem recrutar e ativar células do sistema imune inato e promover respostas imunes adaptativas.

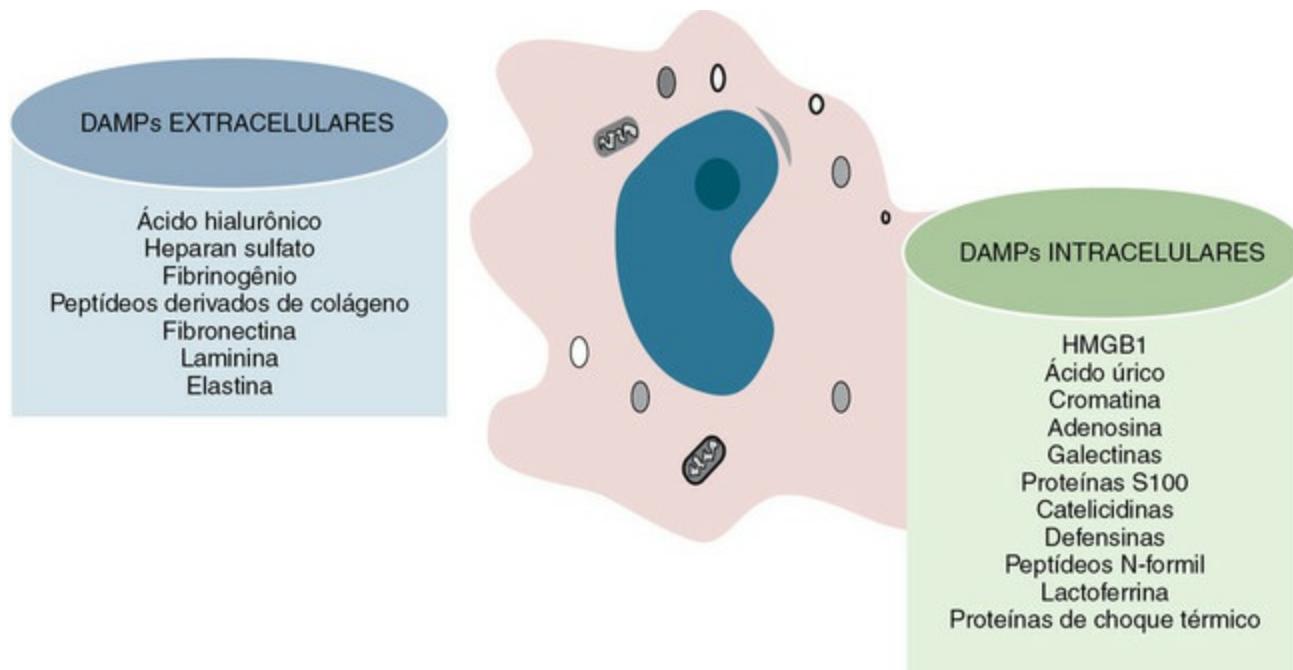


FIGURA 2-6 Padrões moleculares associados a lesões que desencadeiam as respostas imunes inatas. Estes padrões são derivados de fontes intracelulares e extracelulares.

Alguns DAMPs intracelulares são liberados pelas mitocôndrias de células à morte. As mitocôndrias são organelas citoplasmáticas que geram energia para as células. Essas organelas evoluíram a partir de bactérias intracelulares e retêm muitas de suas características bacterianas originais. Possuem, por exemplo, seu próprio DNA, que é similar ao de bactérias, sendo rico em CpG não metilada. Assim, quando células morrem, as mitocôndrias danificadas podem ser reconhecidas como as bactérias que um dia foram. Seu DNA e suas proteínas ativam PRRs como o TLR9 e os receptores de formil peptídeo dos neutrófilos. Em animais com grave trauma, o DNA mitocondrial é liberado dos tecidos lesionados e cai na corrente sanguínea. A cascata pró-inflamatória resultante é um desencadeador do choque séptico ([Capítulo 6](#)).

Um dos mais importantes DAMPs intracelulares é denominado proteína de alta mobilidade, box 1 (HMGB1) ([Fig. 2-7](#)). A HMGB1 normalmente se liga a moléculas de DNA e assegura seu dobramento correto. No entanto, é também um potente desencadeador da inflamação. Assim, é secretada por macrófagos que foram ativados por lipopolissacarídeos ou citocinas como IFN- γ . A HMGB1 também escapa de células rompidas, e se liga a TLR2 e TLR4 de modo a manter e prolongar a inflamação. Essa proteína induz a secreção de citocinas inflamatórias de macrófagos, monócitos, neutrófilos e células endoteliais. A administração de HMGB1 a animais provoca febre, perda de peso, anorexia, lesão pulmonar aguda, artrite e até mesmo morte. A HMGB1 atua no reparo tecidual, já que estimula o crescimento de novos vasos sanguíneos. Também apresenta potente atividade antimicrobiana. A detecção de níveis elevados de HMGB1 no sangue sugere a presença de inflamação aguda em alguma parte do corpo. Muitas outras moléculas liberadas de células rompidas podem atuar como DAMPs intracelulares. Dentre estas, incluem-se a adenosina e o trifosfato de adenosina, o ácido úrico, as proteínas S100 (uma família de proteínas ligantes de cálcio que participam do crescimento celular e da lesão tissular) e as proteínas de choque térmico.

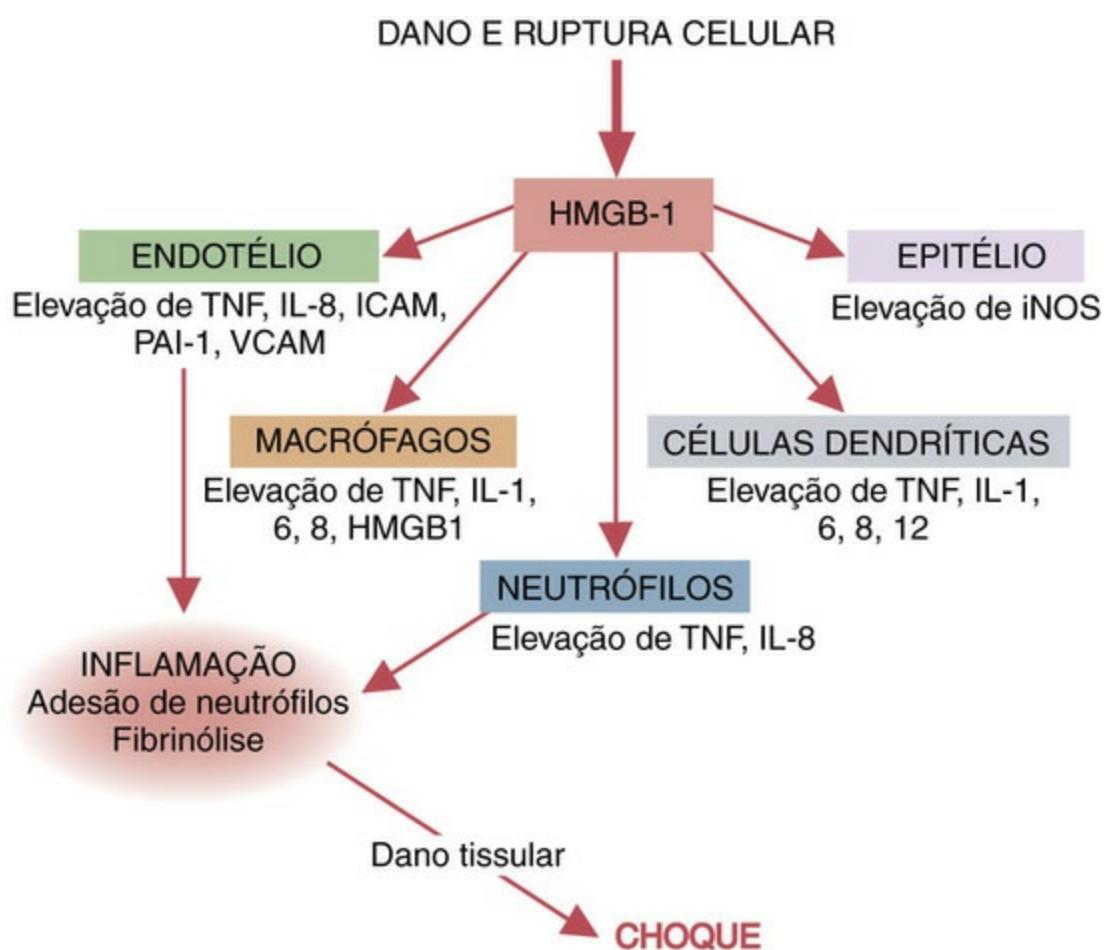


FIGURA 2-7 As propriedades da HMGB1. Liberada de células destruídas, a HMGB1 ativa muitas das células associadas à inflamação e desencadeia respostas sistêmicas à lesão tissular, podendo levar ao choque séptico.

Um importante DAMP extracelular é o heparan sulfato. Essa molécula é normalmente encontrada em membranas celulares e na matriz extracelular, mas é liberada nos fluidos tissulares após a lesão. O heparan sulfato liga-se a TLR4 e o ativa. Outros exemplos de DAMPs extracelulares são o ácido hialurônico, a fibronectina e os peptídeos de colágeno e elastina (Fig. 2-6).

Receptores Solúveis de Reconhecimento de Padrão

Embora os TLRs, NLRs e RLRs sejam expressos nas superfícies celulares, muitos PRRs solúveis podem também se ligar a PAMPs. Uma vez que muitos PAMPs bacterianos são glicoproteínas e polissacarídeos, as lectinas podem atuar como PRRs e desempenhar importantes papéis na imunidade inata. Existem muitas lectinas mamíferas, classificadas em diversas famílias. Três famílias de lectinas extracelulares, as lectinas do tipo P, S e C, estão envolvidas na imunidade inata.

As lectinas do tipo P são também denominadas pentraxinas. As pentraxinas são formadas por cinco subunidades proteicas dispostas em um anel. Duas são importantes proteínas de fase aguda: a proteína reativa C (CRP) e o amiloide sérico P (SAP) (Capítulo 6). Essas moléculas são denominadas proteínas de fase aguda porque seus níveis sanguíneos sobem muito durante infecções ou após traumas. As pentraxinas apresentam múltiplas funções biológicas, incluindo a ativação do sistema complemento e a

estimulação de leucócitos. Essas moléculas ligam-se a carboidratos microbianos, como LPS, de maneira dependente de cálcio, e ativam a via clássica do sistema complemento ao interagir com C1q ([Capítulo 7](#)). As pentraxinas também interagem com neutrófilos, monócitos-macrófagos e células NK, aumentando suas atividades.

As galectinas são lectinas extracelulares do tipo S. Seu nome deriva de sua especificidade por galactosídeos. Estas moléculas participam da inflamação ao ligar os leucócitos à matriz extracelular.

As lectinas do tipo C (colectinas), como anteriormente descritas, são uma enorme família de proteínas com diversos papéis. Todas precisam de cálcio para sua ligação a carboidratos. Cada extremidade de uma molécula de colectina apresenta uma função distinta; o domínio C-terminal liga-se a carboidratos, enquanto o domínio N-terminal interage com células ou componentes do sistema complemento, exercendo, assim, seu efeito biológico. A mais importante das lectinas solúveis do tipo C é a lectina ligante de manose (MBL). A MBL é encontrada em altos níveis no soro e possui múltiplos sítios de ligação a carboidratos que se ligam a oligossacarídeos, como a N-acetilglicosamina, a manose, a glicose, a galactose e a N-acetilgalactosamina. A ligação é relativamente fraca, mas os múltiplos sítios de ligação conferem alta atividade funcional. Assim, a MBL se liga muito fortemente a bactérias como *Salmonella enterica* e *Listeria monocytogenes*. A ligação à *Escherichia coli* tem afinidade moderada. A MBL se liga fortemente a leveduras, como *C. albicans* e *Cryptococcus neoformans*, e também pode se ligar a vírus como a influenza A, e a parasitas como *Leishmania*. A MBL desempenha um importante papel na ativação do sistema complemento ([Capítulo 7](#)). Nos suínos, há duas formas de MBL: MBL-A e MBL-C. Essas MBL podem se ligar a *Actinobacillus suis* e *Haemophilus parasuis*. Algumas raças europeias de suínos podem expressar níveis de MBL-C muito baixos e, então, apresentam maior suscetibilidade a doenças. As bactérias revestidas por MBL são imediatamente ingeridas por células fagocíticas, através de seus receptores de superfície celular. As colectinas são extremamente importantes na defesa de animais jovens, cujo sistema imune adaptativo não é capaz de montar uma resposta eficiente.

Múltiplas lectinas do tipo C, como as proteínas surfactantes SP-A e SP-D, são também produzidas nos pulmões. Seis diferentes colectinas solúveis (conglutinina, MBL, proteínas surfactantes pulmonares [SP-A, SP-D] e colectinas 46 [CL-46] e CL-43) foram identificadas em mamíferos. No entanto, a conglutinina, a CL-46 e a CL-43 foram identificadas apenas em Bovidae.

Outras colectinas solúveis são as ficolinas, uma família de lectinas (ficolinas H, L e M) produzidas pelo fígado e por algumas células pulmonares. Essas moléculas também podem se ligar a carboidratos bacterianos e são capazes de ativar o sistema complemento ([Capítulo 7](#)). Há também muitas lectinas associadas a células. O DC-SIGN, por exemplo, é uma lectina expressa por macrófagos e células dendríticas ([Capítulo 10](#)), e não apenas reconhece carboidratos bacterianos, mas também carboidratos expressos por linfócitos T, sendo usado por células dendríticas para interagir com linfócitos T. Entre as lectinas associadas a células, estão também a dectina 1 e a dectina 2, que atuam como PRRs para as glicanas fúngicas; o receptor de manose e fucose de macrófagos (CD220), uma lectina transmembrânica que pode se ligar a carboidratos bacterianos e medeia a fagocitose sem

opsonização; e a langerina, uma lectina de tipo C encontrada nas células de Langerhans da pele.

Células Sentinelas

As células cuja função primária é reconhecer e responder a micróbios invasores são denominadas células sentinelas. As principais células sentinelas, ou seja, os macrófagos, as células dendríticas e os mastócitos, são encontradas por todo o corpo, mas em maiores números logo abaixo das superfícies corpóreas, ou seja, nos locais em que a probabilidade de encontro com os microrganismos invasores é maior. Todas estas células são equipadas com múltiplos PRRs, de modo que podem detectar e, então, rapidamente responder a PAMPs e DAMPs. Outros tipos celulares disseminados por todo o corpo, como as células epiteliais, as células endoteliais e os fibroblastos, podem atuar como sentinelas quando necessário.

Macrófagos

As mais importantes células sentinelas são os macrófagos. Os macrófagos disseminados por todo o corpo podem capturar, matar e destruir invasores microbianos. Os macrófagos desempenham múltiplas outras funções e, assim, compõem diferentes subpopulações. Os macrófagos são descritos em detalhes no [Capítulo 5](#).

Células Dendríticas

A segunda principal população de células sentinelas é composta por células dendríticas, que recebem este nome por apresentarem longos processos citoplasmáticos delgados denominados dendritos. As células dendríticas são uma população heterogênea, e muitas são bastante similares a macrófagos ou deles derivadas. São discutidas em detalhes no [Capítulo 10](#).

Mastócitos

Uma terceira população de células sentinelas é formada pelos mastócitos. Há muito se conhece seu importante papel nas alergias, mas hoje sabemos que os mastócitos também desencadeiam a inflamação em situações convencionais. São descritos em detalhes no [Capítulo 28](#).

Imunidade Inata: Mediadores Pró-inflamatórios e Antimicrobianos

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Produtos de Células Sentinelas

Citocinas

Fator de Necrose Tumoral α

Interleucina 1

Interleucina 6

Quimiocinas

Mediadores Inflamatórios

Aminas Vasoativas

Peptídeos Vasoativos

Lipídeos Vasoativos

O Sistema da Coagulação

Moléculas Antimicrobianas

Peptídeos

Lisozima

Sistema Complemento

Pontos Principais

- As três principais citocinas pró-inflamatórias produzidas por células sentinelas são o fator de necrose tumoral α, a interleucina 1 e a interleucina 6.
- A estimulação de receptores do tipo *toll* (TLRs) e de outros receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) ativa as células sentinelas e desencadeia a secreção destas citocinas.

- As células sentinelas e células danificadas produzem muitas outras moléculas que desencadeiam e mantêm a inflamação.
- Algumas moléculas inflamatórias são secretadas por nervos.
- Coletivamente, estas moléculas desencadeiam aumentos locais no fluxo sanguíneo, atraem células de defesa, como os neutrófilos, promovem maior permeabilidade vascular, levando ao edema tecidual, e matam microrganismos invasores.

A inflamação aguda se desenvolve minutos após a lesão tecidual. O tecido danificado gera três tipos de sinal. Primeiro, as células rompidas liberam moléculas (ou padrões moleculares associados a lesões [DAMPs]) que desencadeiam a liberação de citocinas, quimiocinas e enzimas por células sentinelas. Segundo, os micróbios invasores fornecem moléculas (padrões moleculares associados a patógenos [PAMPs]) que desencadeiam outras respostas de células sentinelas. Terceiro, a dor devida à lesão tissular faz com que os nervos sensoriais liberem peptídeos bioativos. Esta complexa mistura de moléculas coletivamente atrai leucócitos de defesa e, ao mesmo tempo, atua sobre os vasos sanguíneos, provocando maior fluxo sanguíneo local.

Produtos de Células Sentinelas

Macrófagos, células dendríticas e mastócitos são ativados quando PAMPs ou DAMPs se ligam a seus PRRs. Assim, sintetizam e secretam uma mistura de moléculas que desencadeiam a inflamação, inibem o crescimento microbiano e iniciam as primeiras etapas da imunidade adaptativa. As moléculas mediadoras são liberadas por células de sinalização e se difundem às células próximas, onde se ligam a receptores e desencadeiam suas respostas. As células do sistema imunológico podem sintetizar e secretar centenas de diferentes proteínas que controlam as respostas imunes desta forma. Estas proteínas são denominadas citocinas e afetam diversos tipos celulares. As células raramente secretam uma única citocina por vez. Esta complexidade gera uma rede de citocinas — uma rede de diferentes sinais transmitidos entre as células do sistema imunológico e mediados por complexas misturas de citocinas.

Citocinas

Quando expostas a agentes infecciosos ou a seus PAMPs, as vias de sinalização das células sentinelas ativam os genes que levam à síntese e secreção das três principais citocinas. Essas citocinas são o fator de necrose tumoral α (TNF- α), a interleucina 1 (IL-1) e a IL-6. O TNF- α é produzido bem no início da inflamação e, a seguir, vêm ondas de IL-1 e, então, de IL-6. As células sentinelas ativadas também secretam um alto número de pequenas proteínas quimiotáticas, denominadas quimiocinas. Essas quimiocinas atraem células de defesa aos sítios de invasão microbiana. Ao mesmo tempo, as células sentinelas estimuladas sintetizam enzimas como a óxido nítrico sintase 2 (NOS2) que, por sua vez, gera oxidantes, como o óxido nítrico (NO). Essas células também produzem

a enzima cicloxygenase 2 (COX-2), que gera lipídeos inflamatórios, como as prostaglandinas e os leucotrienos. Quando produzidas em quantidades suficientes para atingir o cérebro e o fígado, estas moléculas provocam febre e comportamento doentio e promovem uma resposta de fase aguda ([Capítulo 6](#)). Caso as células sentinelas detectem a presença de DNA ou RNA danificado ou estranho, como os de vírus, também secretam os interferons antivirais do tipo I, IFN- α e IFN- β ([Capítulo 26](#)).

Fator de necrose tumoral α

O TNF- α é uma proteína de 17 Da produzida por células sentinelas em resposta ao estímulo de receptores do tipo *toll* (TLRs). O TNF- α pode também ser produzido por células endoteliais, linfócitos T, linfócitos B e fibroblastos estimulados. É produzido em forma solúvel ou ligada à membrana. A forma ligada à membrana é clivada da superfície celular por uma protease denominada TNF- α convertase. O TNF- α solúvel liberado desta forma desencadeia a liberação de quimiocinas e citocinas das células próximas e promove a adesão, a migração, a atração e a ativação de leucócitos ([Fig. 3-1](#)). Mais tarde, o TNF- α facilita a transição da imunidade inata à adaptativa por aumentar a apresentação de抗ígenos e a ativação de linfócitos T. A produção de TNF- α é estimulada não apenas pelos TLRs, mas também por moléculas secretadas por nervos, como o neurotransmissor neurocinina 1.

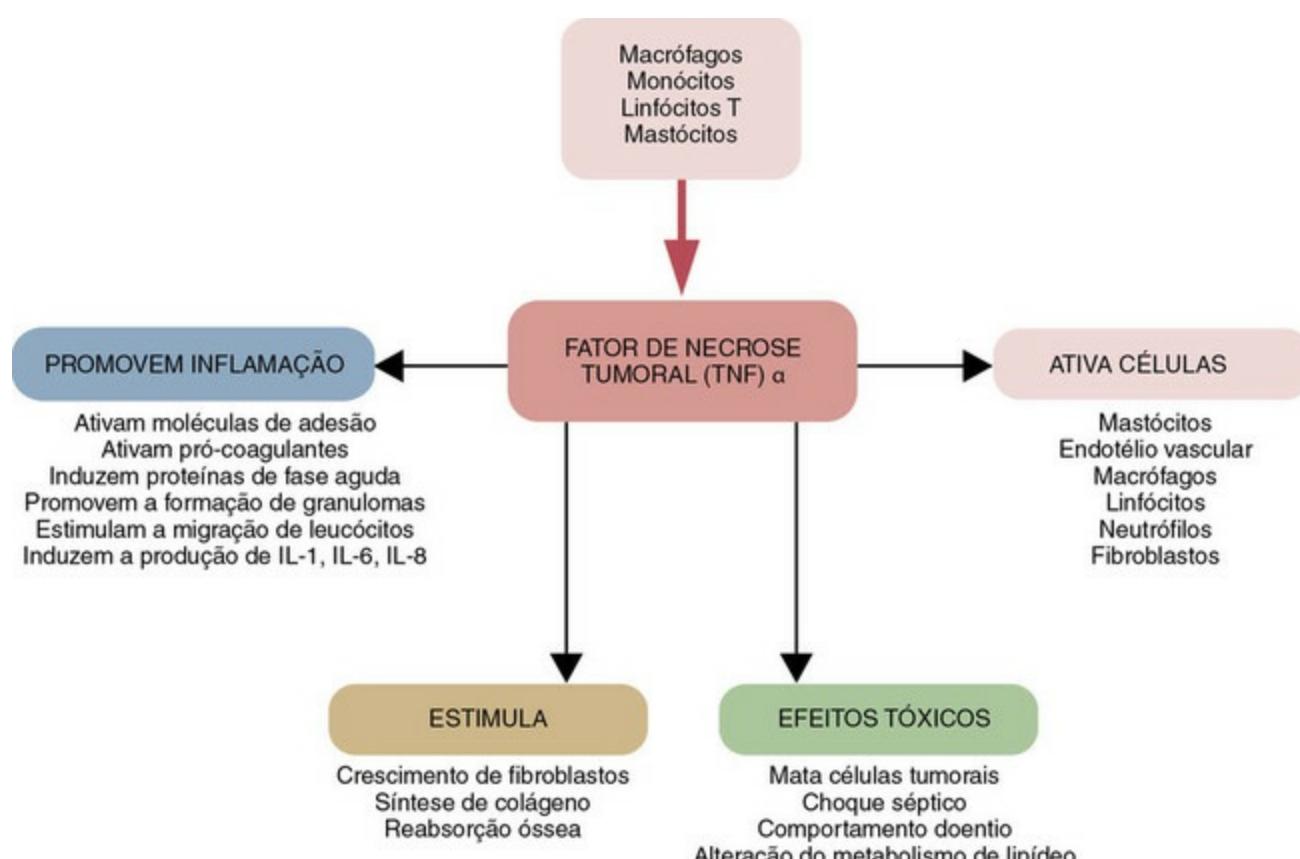


FIGURA 3-1 As origens e algumas das atividades biológicas do fator de necrose tumoral α .

O TNF- α é um mediador essencial da inflamação, já que, em combinação com a IL-1, desencadeia alterações nas células endoteliais vasculares que revestem os pequenos

vasos sanguíneos. Um aumento local na concentração de TNF- α provoca os sinais clássicos de inflamação, incluindo calor, aumento de volume (tumor), dor e vermelhidão (rubor). O TNF- α circulante pode deprimir o débito cardíaco, induzir trombose microvascular e causar extravasamento capilar. O TNF- α atua sobre neutrófilos (as principais células de defesa da inflamação; [Capítulo 4](#)) e aumenta sua capacidade microbicida, atrai neutrófilos aos sítios de lesão tissular e aumenta sua adesão ao endotélio vascular. Estimula a fagocitose por macrófago e a produção de oxidantes. Amplifica e prolonga a inflamação ao promover a síntese macrofágica de outros mediadores, como NOX2 e COX-2, e também ativa mastócitos. O TNF- α induz os macrófagos a aumentar sua própria síntese, junto com a de IL-1. Como seu nome indica, o TNF- α pode matar algumas células tumorais e células infectadas por vírus. Em altas doses, o TNF- α pode provocar choque séptico ([Capítulo 6](#)). Há dois receptores de TNF: o TNFR1, que é encontrado na maioria das células, nas quais pode se ligar ao TNF solúvel ou associado à célula, e o TNFR2, que é restrito às células do sistema imunológico e responde apenas à molécula associada à célula.

Com base em suas semelhanças sequenciais, funcionais e estruturais, as citocinas podem ser agrupadas em famílias. A família do TNF, por exemplo, é composta por múltiplas proteínas, das quais diversas compartilham a capacidade de matar células. Outros importantes membros desta família são o TNF- β (ou linfotoxina) ([Capítulo 18](#)), o CD40L ([Capítulo 14](#)), o FasL (CD95L) ([Capítulo 18](#)) e o TRAIL ([Capítulo 19](#)).

Interleucina 1

Quando estimuladas por CD14 e TLR4, as células sentinelas, como os macrófagos, também produzem IL-1 α e IL-1 β . A IL-1 β é produzida como um grande precursor proteico, clivado por caspase 1 para formar uma molécula ativa de 17,5 kDa. A produção de IL-1 β é 10 a 50 vezes maior do que a de IL-1 α e, enquanto a IL-1 β é secretada, a IL-1 α permanece ligada à célula. A IL-1 α , portanto, apenas atua sobre células em contato direto com o macrófago ([Fig. 3-2](#)). A transcrição do RNA mensageiro (mRNA) da IL-1 β ocorre nos primeiros 15 minutos de interação com o ligante. Seu pico se dá 3 a 4 horas mais tarde e seus níveis são mantidos por várias horas antes de caírem. Como o TNF- α , a IL-1 β atua sobre as células próximas para iniciar e amplificar a inflamação. Assim, atua sobre as células endoteliais vasculares, tornando-as adesivas para neutrófilos. A IL-1 também atua sobre outros macrófagos, estimulando sua síntese de NOS2 e COX-2.

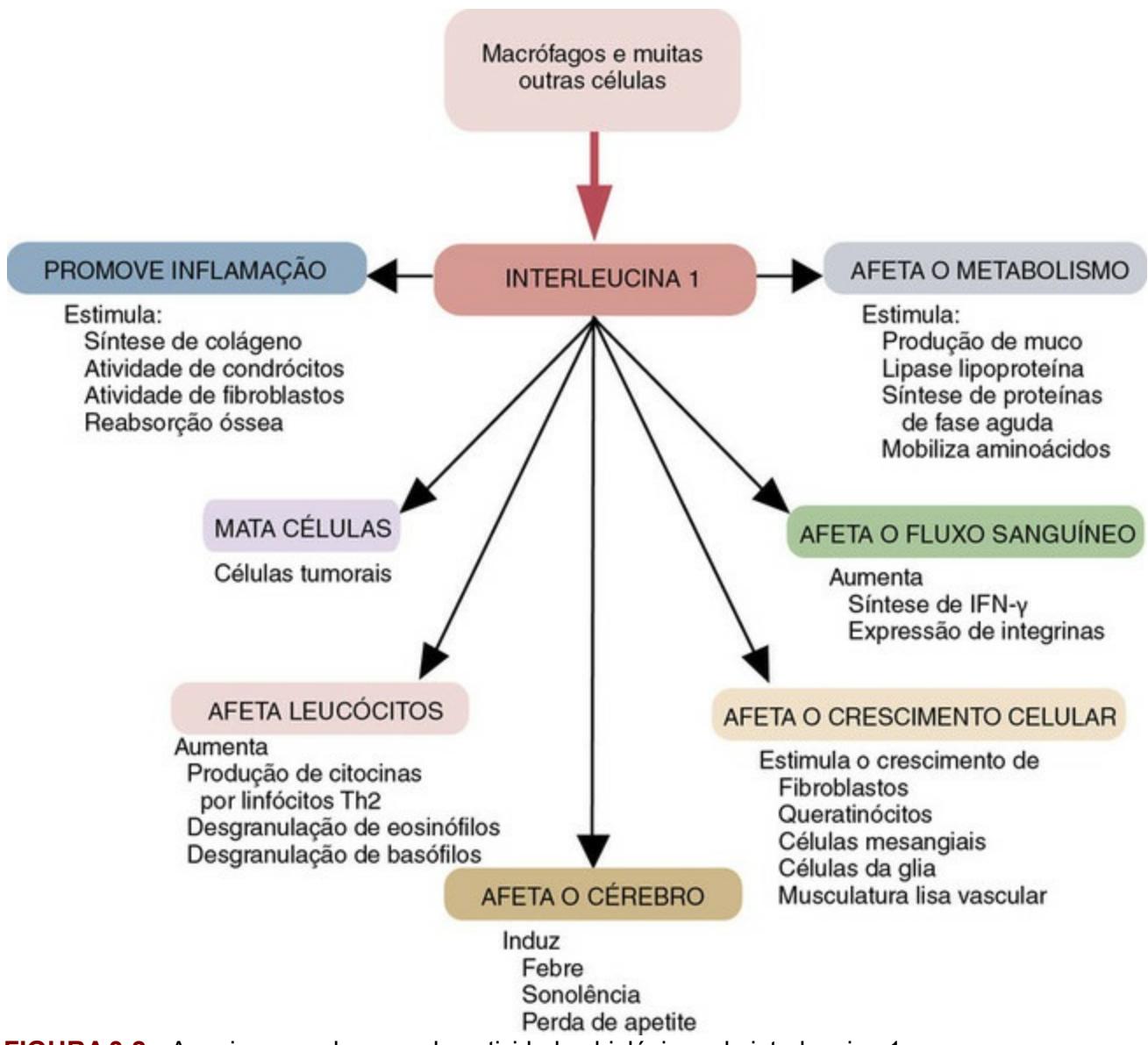


FIGURA 3-2 As origens e algumas das atividades biológicas da interleucina 1.

Durante infecções graves, a IL-1 β circula na corrente sanguínea onde, em associação ao TNF- α , é responsável pelo comportamento doentio. Assim, atua no cérebro, provocando febre, letargia, mal-estar e falta de apetite; sobre as células musculares para mobilizar aminoácidos, o que provoca dor e fadiga; e sobre os hepatócitos, induzindo a produção de novas proteínas, denominadas proteínas de fase aguda, que auxiliam a defesa do corpo ([Capítulo 6](#)).

Os receptores mais importantes de IL-1 são o CD121a e o CD121b. O CD121a é um receptor de sinalização, mas o CD121b, não. O CD121b, assim, inibe as funções da IL-1. O CD121b solúvel pode se ligar a IL-1 e atua como seu antagonista. A atividade da IL-1 é também regulada pelo antagonista de seu receptor (IL-1RA), uma molécula inativa que se liga ao CD121a e o bloqueia. O IL-1RA é, portanto, um importante regulador da atividade da IL-1 e da inflamação. Reduz a mortalidade no choque séptico e na doença do enxerto versus o hospedeiro e apresenta efeitos anti-inflamatórios ([Capítulo 6](#)). A IL-1 é membro de uma família de citocinas que regula as respostas imunes inatas. Outros membros da família são IL-1RA, IL-18, IL-33, IL-36, IL-37 e, talvez, IL-38 ([Capítulo 8](#) e Apêndice 3). Todas essas citocinas atuam por meio de um grupo de receptores bastante similares. A IL-1 e a IL-18 são produzidas como precursores proteicos que precisam ser

ativados por caspases inflamatórias. Dentre os demais membros da família da IL-1 que participam da imunidade inata, estão a IL-36, que apresenta efeito pró-inflamatório, e a IL-37, cujo efeito é anti-inflamatório.

Interleucina 6

A IL-6 é uma glicoproteína de 22 a 28 kDa produzida por macrófagos, linfócitos T e mastócitos. Sua produção é desencadeada por endotoxinas bacterianas, IL-1 e TNF- α . A IL-6 afeta a inflamação e a imunidade adaptativa. Promove alguns aspectos da inflamação, principalmente em resposta a lesão tissular e infecções graves, uma vez que é o principal mediador da reação de fase aguda e do choque séptico ([Capítulo 6](#)). É um importante mediador da resistência antibacteriana. Foi sugerido que a IL-6 regula a transição entre um processo dominado por neutrófilos, no início da inflamação, a um processo dominado por macrófagos. É também produzida por músculos durante exercícios. A IL-6 também exerce um papel anti-inflamatório, no qual inibe algumas atividades de TNF- α e IL-1 e promove a produção de IL-1RA, assim como de uma citocina supressora denominada IL-10 ([Capítulo 20](#)). O receptor de IL-6 é um heterodímero composto por duas proteínas, gp130 e IL-6R, e é encontrado em linfócitos T, neutrófilos, macrófagos, hepatócitos e neurônios.

Quimiocinas

As quimiocinas formam uma família de pelo menos 50 pequenas (8 a 10 kDa) citocinas quimiotáticas. Estas moléculas coordenam a migração de células e, assim, determinam a progressão de muitas respostas inflamatórias e imunes ([Tabela 3-1](#)). As quimiocinas são produzidas por células sentinelas, incluindo macrófagos e mastócitos. São classificadas em quatro famílias, com base em suas sequências de aminoácidos ([Fig. 3-3](#)). As quimiocinas CC, ou α , por exemplo, apresentam dois resíduos contíguos de cisteína (C), enquanto as quimiocinas CXC, ou β , apresentam dois resíduos de cisteína separados por outro aminoácido (X) (a nomenclatura das quimiocinas é baseada nesta classificação, e cada molécula ou receptor recebe um número. Os ligantes apresentam o sufixo "L" [p. ex., CXCL8], enquanto os receptores possuem o sufixo "R" [p. ex., CXCR1]).

Tabela 3-1

Nomenclatura de Algumas Quimiocinas e seus Receptores

NOME ATUAL	NOME ANTIGO	RECEPTOR
Família α		
CCL2	MCP-1	CCR2
CCL3	MIP-1 α	CCR1, CCR5
CCL4	MIP-1 β	CCR5
CCL5	RANTES	CCR1, CCR3, CCR5
CCL7	MCP-3	CCR3
CCL8	MCP-2	CCR3
CCL11	Eotaxina	CCR3
CCL13	MCP-4	CCR3
CCL20	MIP-3 α	CCR6
CCL22	MDC	CCR4
CCL26	Eotaxina 3	CCR3
CCL28	MEC	CCR3
Família β		
CXCL1	GRO1	CXCR2
CXCL7	MDGF	CXCR2
CXCL8	IL-8	CXCR1, CXCR2
CXCL12	SDF	CXCR4
CXCL13	BCA-1	CXCR5
Família γ		
XCL1	Linfotactina	XCR1
Família δ		
CX3CL1	Fractalcina	CX3CR1

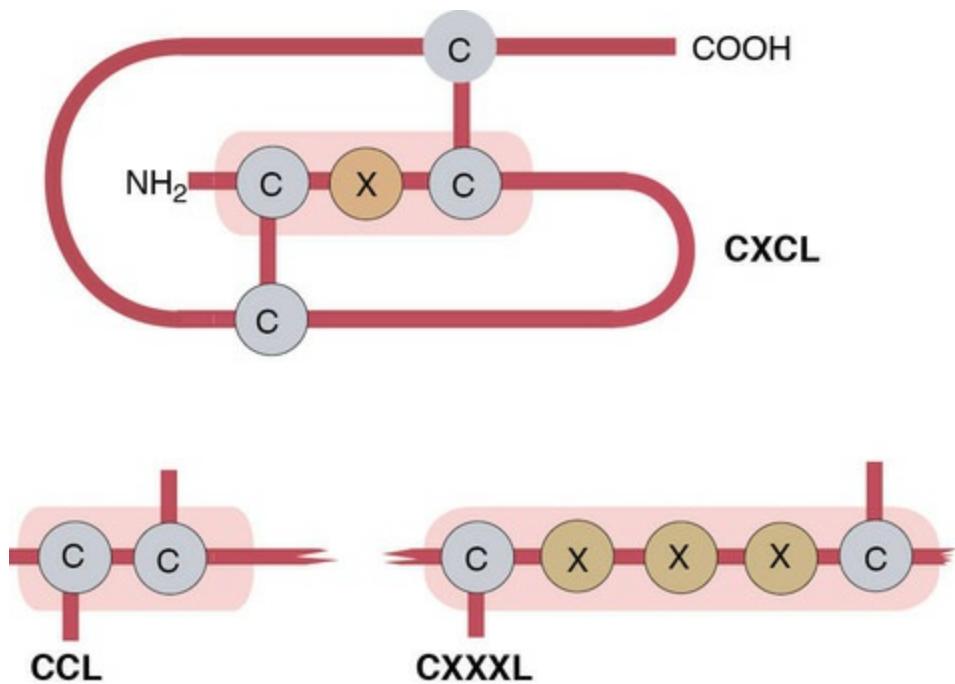


FIGURA 3-3 A classificação das quimiocinas é baseada na localização e no espaçamento de seus resíduos de cisteína (C) e sua separação por outros (X) aminoácidos.

A CXCL8 (ou IL-8) é produzida por macrófagos ou mastócitos. A CXCL8 atrai e ativa neutrófilos, liberando o conteúdo de seus grânulos e estimulando o *burst* respiratório ([Capítulo 4](#)). Outra importante quimiocina CXC é a CXCL2 (proteína inflamatória de macrófagos 2, MIP-2), que é secretada por macrófagos e também atrai neutrófilos.

As quimiocinas CC atuam predominantemente sobre macrófagos e células dendríticas. Assim, CCL3 e CCL4 (MIP-1 α e 1 β) são produzidas por macrófagos e mastócitos. A CCL4 atrai linfócitos T CD4+, enquanto a CCL3 atrai linfócitos B, eosinófilos e linfócitos T citotóxicos. A CCL2 (proteína quimiotática de monócitos 1, MCP-1) é produzida por macrófagos, linfócitos T, fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais. Esta quimiocina atrai e ativa monócitos, estimulando seu *burst* respiratório e a liberação de enzimas lisossomais. A CCL5 (RANTES) é produzida por linfócitos T e macrófagos. Atrai monócitos, eosinófilos e alguns linfócitos T, ativa eosinófilos e estimula a liberação de histamina pelos basófilos. A regacina 1 é uma quimiocina CC encontrada no soro de bovinos que, junto com CXCL8 e C5a, atrai neutrófilos e exacerba a inflamação.

Duas quimiocinas não se encaixam nas famílias CC e CXC. Uma quimiocina C (apenas um resíduo de cisteína) ou γ , denominada XCL1 (ou linfotactina), é quimiotática por linfócitos. Seu receptor é o XCR1. Uma quimiocina CXXXC (duas cisteínas separadas por três aminoácidos) ou δ , denominada CX3CL1 ou fractalcina, desencadeia a adesão em linfócitos T e monócitos. Seu receptor é o CX3CR1.

A maioria das quimiocinas é produzida por células sentinelas nos tecidos infectados ou lesionados e atrai outras células aos sítios de inflamação ou invasão microbiana. É provável que a mistura de quimiocina produzida por tecidos danificados ou infectados regule a composição precisa das populações de células inflamatórias. Desta forma, o corpo pode ajustar a resposta inflamatória à forma mais eficaz de destruição de diferentes invasores microbianos. Muitas quimiocinas, como CXCL4, CCL20 e CCL5, são estruturalmente similares às proteínas antimicrobianas denominadas defensinas e, como estas, apresentam significativa atividade antibacteriana. As quimiocinas desempenham um papel importante nas infecções e na inflamação em espécies animais domésticas. Essas moléculas regulam o tráfego de células imunes. Foram detectadas em muitas doenças inflamatórias, incluindo a pneumonia (pasteurelose bovina), a mastite bacteriana, a artrite e a endotoxemia. Falhas na migração de neutrófilos são associadas a genótipos específicos de CXCR2 e podem gerar maior suscetibilidade à mastite em bovinos.

Mediadores Inflamatórios

Em sua forma clássica, a inflamação aguda provoca cinco sintomas principais (ou sinais cardinais): calor, rubor, tumor (aumento de volume), dor e perda de função. Estes sintomas são resultantes de alterações nos pequenos vasos sanguíneos, causadas por moléculas “vasoativas” ([Fig. 3-4](#)). Imediatamente após a lesão, o fluxo sanguíneo pelos pequenos capilares no sítio de injeção é reduzido. Isto dá aos leucócitos a oportunidade de ligação às paredes de vasos sanguíneos. Logo depois, os pequenos vasos sanguíneos da área danificada se dilatam, e o fluxo sanguíneo para o tecido lesionado aumenta

muito. Enquanto os vasos sanguíneos são dilatados, também extravasam, de modo que o fluido passa do sangue para os tecidos, onde provoca edema e aumento de volume.

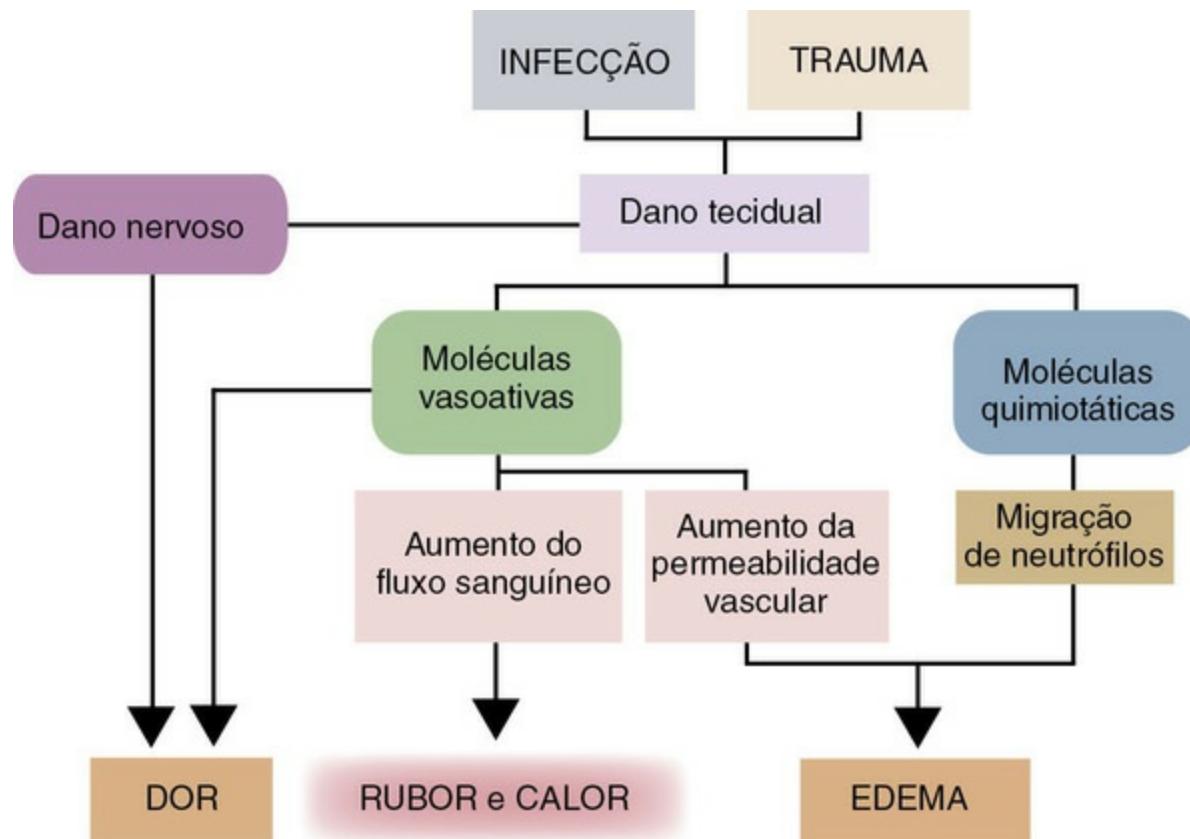


FIGURA 3-4 Os principais sinais da inflamação aguda e sua geração.

Durante essas alterações no fluxo sanguíneo, também ocorrem respostas celulares. Alterações nas células endoteliais que revestem as paredes dos vasos sanguíneos permitem a adesão de neutrófilos e monócitos. Em caso de lesão nos vasos sanguíneos, as plaquetas podem também se ligar aos locais de dano e liberar moléculas vasoativas e coagulantes. Os tecidos inflamados sofrem um aumento de volume, devido ao extravasamento de fluidos dos vasos sanguíneos. Esse extravasamento ocorre em dois estágios. Primeiro, há um aumento imediato do extravasamento, causado pelas moléculas vasoativas produzidas por células sentinelas, tecidos lesionados e nervos (Tabela 3-2). A segunda fase de maior extravasamento ocorre várias horas após o início da inflamação, no momento em que os leucócitos estão começando a migrar. As células endoteliais e perivasculares se contraem de modo a se separarem e permitirem o escape de fluido pelos espaços intercelulares. Após a eliminação do agente invasor, o processo inflamatório é interrompido e o fluxo sanguíneo volta ao normal.

Tabela 3-2

Algumas Moléculas Vasoativas Produzidas Durante a Inflamação Aguda

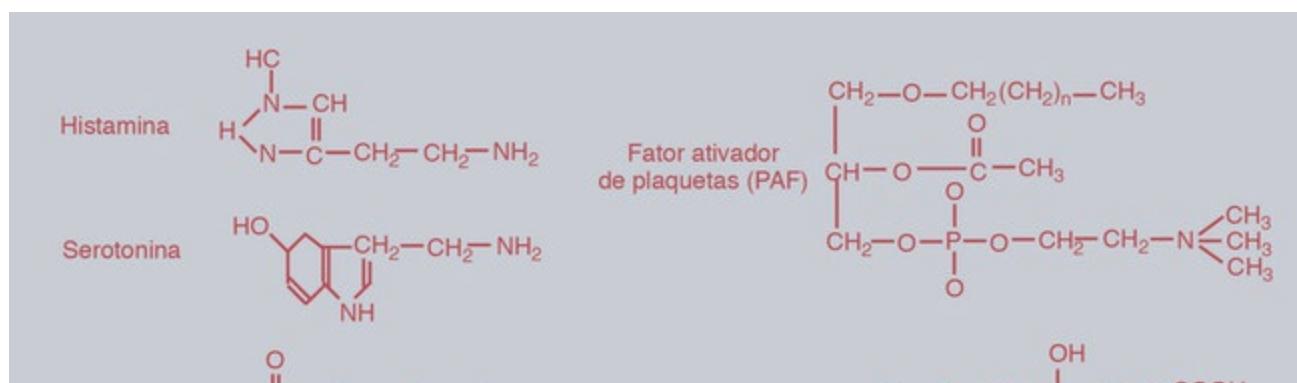
MEDIADOR	PRINCIPAL FONTE	FUNÇÃO
Histamina	Mastócitos e basófilos, plaquetas	Aumento da permeabilidade vascular, dor

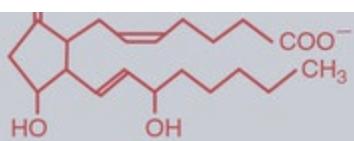
Serotonina	Plaquetas, mastócitos, basófilos	Aumento da permeabilidade vascular
Cininas	Cininogênios plasmáticos e tecidos	Vasodilatação Aumento da permeabilidade vascular, dor
Prostaglandinas	Ácido araquidônico	Vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular
Tromboxanos	Ácido araquidônico	Aumento da agregação plaquetária
Leucotrieno B ₄	Ácido araquidônico	Quimiotaxia de neutrófilos Aumento da permeabilidade vascular
Leucotrienos C, D, E	Ácido araquidônico	Contração da musculatura lisa Aumento da permeabilidade vascular
Fator ativador de plaquetas	Células fagocíticas	Secreção de plaquetas Secreção de neutrófilos Aumento da permeabilidade vascular
Produtos da degradação do fibrinogênio	Sangue coagulado	Contração da musculatura lisa Quimiotaxia de neutrófilos Aumento da permeabilidade vascular
C3a e C5a	Complemento sérico	Desgranulação de mastócitos Contração da musculatura lisa Quimiotaxia de neutrófilos (C5a)

As moléculas vasoativas são originárias de múltiplas fontes. Algumas são derivadas de precursores inativos no plasma. Outras são derivadas de células sentinelas, como macrófagos e mastócitos; de leucócitos, como neutrófilos, basófilos e plaquetas; ou das células do tecido danificado. Os nervos sensoriais estimulados podem também produzir neurotransmissores que provocam vasodilatação e aumento da permeabilidade.

Aminas Vasoativas

Uma das mais importantes moléculas vasoativas liberadas pelos mastócitos é a histamina ([Fig. 3-5](#)). Os dois principais tipos de receptores de histamina, H1 e H2, são expressos por células nervosas, células musculares lisas, células endoteliais, neutrófilos, eosinófilos, monócitos, células dendríticas e linfócitos T e B. Quando a histamina se liga aos receptores H1, estimula a produção de óxido nítrico, um potente vasodilatador, pelas células endoteliais. Ao mesmo tempo, a histamina provoca extravasamento vascular, levando ao escape de fluido para os tecidos e ao edema local. A histamina também regula positivamente a expressão de TLR nas células sentinelas.



Prostaglandina
(PGE2)Leucotrieno
(LTD4)**FIGURA 3-5** Estrutura de algumas das principais moléculas vasoativas geradas durante a inflamação aguda.

A serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT), um derivado do aminoácido triptofano, é outra amina liberada e é encontrada em mastócitos de alguns roedores e grandes herbívoros domésticos. A serotonina normalmente provoca vasoconstrição, eleva a pressão arterial (à exceção de em bovinos, nos quais é um vasodilatador). Exerce pouco efeito sobre a permeabilidade vascular, mas, em roedores, induz inflamação aguda.

Peptídeos Vasoativos

Os peptídeos vasoativos são gerados por proteólise de precursores inativos. As proteases de mastócitos, por exemplo, atuam nos componentes do sistema complemento C3 e C5, gerando dois pequenos (15 kDa) peptídeos denominados C3a e C5a ([Capítulo 7](#)). Essas moléculas, coletivamente denominadas anafilatoxinas, promovem a liberação de histamina dos mastócitos. O C5a é também um potente atraente de neutrófilos e monócitos. Os grânulos dos mastócitos contêm proteases denominadas calicreínas. Estas proteases atuam sobre proteínas denominadas cininogênios, gerando pequenos peptídeos vasoativos denominados cininas. A cinina mais importante é a bradicinina. As cininas não apenas aumentam a permeabilidade vascular como também estimulam neutrófilos e receptores de dor; além disso, podem exercer atividades antimicrobianas similares às da defensina. Os neuropeptídeos, como a substância P e a neurocinina produzidas por nervos sensoriais, também causam dor e desencadeiam vasodilatação e aumento da permeabilidade. Uma molécula denominada peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) é a mais abundante desses neurotransmissores. É um potente vasodilatador e indutor de dor. Esses neuropeptídeos podem promover maior liberação de mediadores por mastócitos e plaquetas.

Lipídeos Vasoativos

Quando os tecidos são danificados ou células sentinelas são estimuladas, suas fosfolipases atuam sobre os fosfolipídeos da parede celular, produzindo ácido araquidônico. A enzima 5-lipoxigenase, então, converte este ácido araquidônico a lipídeos biologicamente ativos denominados leucotrienos ([Fig. 3-6](#)). Outra enzima, denominada cicloxygenase, converte o ácido araquidônico em uma segunda família de lipídeos vasoativos, chamados prostaglandinas. Coletivamente, estes lipídeos complexos são chamados eicosanoides.

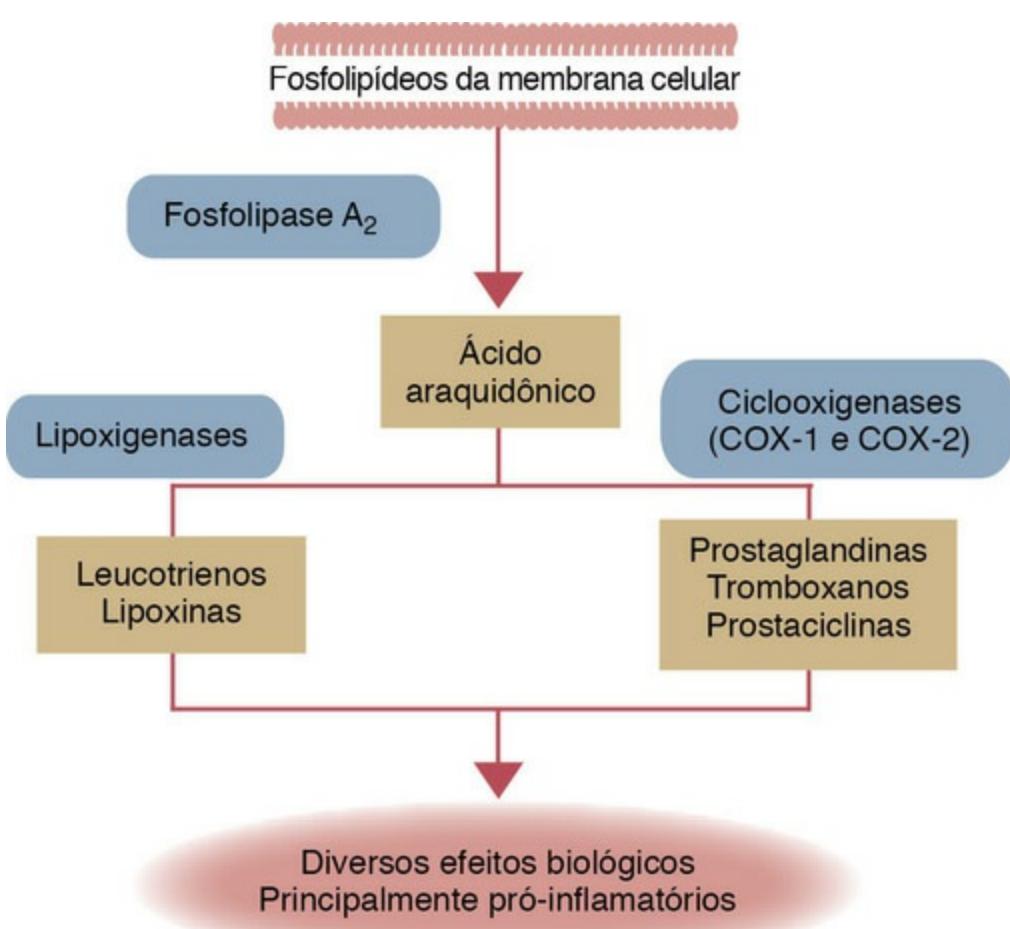


FIGURA 3-6 A produção de leucotrienos e prostaglandinas por meio das ações da lipoxigenase e da cicloxigenase sobre o ácido araquidônico. As prostaglandinas e os leucotrienos podem exercer atividades pró-inflamatórias ou anti-inflamatórias, dependendo de sua estrutura química.

Quatro leucotrienos desempenham um central papel na inflamação ao promover o recrutamento, a sobrevivência e a ativação dos leucócitos. O mais importante destes, o leucotrieno B₄ (LTB₄), atrai e ativa neutrófilos e é produzido por neutrófilos, macrófagos e mastócitos. O LTB₄ também estimula a quimiotaxia e motilidade aleatória de eosinófilos. Os leucotrienos C₄, D₄ e E₄, por outro lado, aumentam a permeabilidade vascular e, coletivamente, provocam a lenta contração da musculatura lisa. Estas três moléculas contêm o aminoácido cisteína conjugado a uma estrutura lipídica, de modo que são denominados cisteinil leucotrienos. São produzidas por mastócitos, eosinófilos e basófilos. A citocina interleucina 13 regula positivamente a produção de LTD₄ e de seu receptor, enquanto o LTD₄ regula positivamente a síntese de IL-13. Esta alça de *feedback* é importantíssima no estabelecimento da inflamação grave.

Há quatro grupos de prostaglandinas pró-inflamatórias: PGE₂, PGF₂, tromboxanos (TXA₂, PGA₂) e prostaciclinas (PGI₂). Embora as prostaglandinas possam ser geradas pela maioria das células nucleadas, as prostaciclinas são produzidas por células endoteliais vasculares e os tromboxanos, por plaquetas. As atividades biológicas das prostaglandinas são muito variáveis e, uma vez que diversas prostaglandinas são liberadas nos tecidos inflamados, seu efeito total na inflamação pode ser complexo.

Conforme os neutrófilos entram nos tecidos inflamados, usam a enzima 15-lipoxigenase para produzir lipoxinas a partir do ácido araquidônico. Estes eicosanoides

oxidados inibem a migração neutrofílica. Assim, durante a inflamação, há um gradual desvio da produção de leucotrienos pró-inflamatórios a lipoxinas anti-inflamatórias. O aumento da concentração de PGE₂ nos tecidos também inibe a atividade da 5-lipoxigenase e, por fim, suprime a inflamação.

Os neutrófilos ativados também produzem um fosfolipídeo denominado fator ativador de plaquetas (PAF). O PAF é produzido por mastócitos, plaquetas, neutrófilos e eosinófilos. Essa molécula torna as células endoteliais ainda mais adesivas e, assim, aumenta a adesão e a migração de neutrófilos. O PAF agrupa plaquetas e estimula-as a liberar suas moléculas vasoativas e sintetizar tromboxanos. Atua sobre neutrófilos de maneira similar. Assim, promove a agregação, a desgranulação, a quimiotaxia e a liberação de oxidantes dos neutrófilos.

O Sistema da Coagulação

Quando os vasos sanguíneos se dilatam e ocorre o extravasamento de fluido da corrente sanguínea para os tecidos, o sistema da coagulação é ativado. A agregação de plaquetas acelera esse processo. A ativação do sistema da coagulação gera grandes quantidades de trombina, a principal enzima coagulante. A trombina atua sobre o fibrinogênio no fluido tecidual e no plasma, produzindo fibrina insolúvel. A fibrina é, então, depositada nos tecidos inflamados, onde forma uma barreira à disseminação da infecção. A ativação da cascata da coagulação também inicia o sistema fibrinolítico. Isso leva à ativação do plasminogênio, que, por sua vez, gera plasmina, uma potente enzima fibrinolítica. Ao destruir a fibrina, a plasmina libera fragmentos peptídicos que atraem neutrófilos.

Moléculas Antimicrobianas

Os produtos das células sentinelas realizam duas ações: aumentam a permeabilidade vascular e o fluxo sanguíneo e, ao mesmo tempo, atraem leucócitos do sangue aos sítios de invasão microbiana e/ou lesão tissular. Esses leucócitos inicialmente são compostos principalmente por neutrófilos, mas, a seguir, há uma onda de macrófagos. Sua função é matar os invasores microbianos da forma mais rápida e completa possível. Para tanto, muitas dessas células produzem uma enorme quantidade de moléculas antimicrobianas.

Peptídeos

Os peptídeos antimicrobianos são amplamente distribuídos por todo o reino vegetal e animal; até hoje, mais de 800 foram identificados. Diferentes espécies tendem a empregar seus próprios conjuntos específicos de peptídeos, que evoluíram em resposta a seu ambiente microbiológico ([Quadro 3-1](#)). Embora estruturalmente diferentes, esses peptídeos geralmente contêm múltiplos resíduos de arginina e lisina, tornando-os catiônicos e possibilitando a formação de estruturas anfipáticas, ou seja, com regiões hidrofóbicas e hidrofílicas. As regiões hidrofóbicas podem se inserir nas membranas ricas em lipídeos das bactérias, enquanto as outras regiões podem formar poros como

canais ou simplesmente recobrir a membrana. Isso provoca a ruptura da membrana e a morte do micrório. Os peptídeos antimicrobianos catiônicos podem matar a maioria das espécies de bactérias assim como alguns fungos, protozoários, vírus envelopados e células tumorais. Acredita-se que o fato de matarem microrganismos, mas não as células do hospedeiro, se deva a suas interações com fosfolipídeos, lipopolissacarídeos, ou ácidos teicoicos microbianos.

Quadro 3- 1 O Quadro Geral

O genoma bovino completo está sequenciado e, inesperadamente, foi descoberto que os bovinos apresentam um número enorme de genes associados à imunidade inata ([Quadro 6-1](#)). Os bovinos apresentam, por exemplo, 10 genes de catelicidina, enquanto seres humanos e camundongos possuem apenas 1. Bovinos têm cerca de 106 genes de defensina, mas seres humanos e camundongos, somente 30 a 50. Bovinos ainda apresentam muito mais genes de interferon do que qualquer outra espécie, incluindo uma família ainda não descrita, chamada IFN-X ([Capítulo 26](#)). Foi sugerido que esta duplicação e divergência dos genes envolvidos na imunidade inata podem ser consequência da carga de microrganismos no rúmen e, assim, uma maior necessidade de impedir a invasão microbiana. Alternativamente, estes novos genes podem ser necessários já que a vida em rebanhos densos promove a transmissão de doenças infecciosas entre indivíduos e, assim, requer que o sistema imunológico seja mais eficaz. Além disso, os bovinos apresentam diferenças significativas de outros mamíferos nos genes relacionados à lactação. Muitos destes genes, como àqueles do amiloide sérico A, da β 2-microglobulina e das catelicidinas, são também relacionados à imunidade inata. Finalmente, o genoma bovino contém 10 genes de lisozima, expressos principalmente no abomaso e no trato gastrointestinal. Especula-se que podem participar da morte de bactérias que chegam ao intestino a partir do rúmen.

Elsik CG, Tellam RL, Worley KC, et al: The genome sequence of taurine cattle: a window to ruminant biology and evolution. *Science*. 2009; 324: 522-7.

A produção de peptídeos antimicrobianos é concentrada nos sítios em que a chance de encontrar os micróbios é maior, o que inclui as organelas de neutrófilos e macrófagos ([Capítulo 4](#)) e sítios dos órgãos linfoideos secundários ([Capítulo 12](#)). As células epiteliais da pele e dos tratos respiratório, alimentar e genitourinário também sintetizam muitos peptídeos antimicrobianos.

As defensinas são peptídeos antimicrobianos contendo de 28 a 42 aminoácidos dispostos em uma lâmina β que contém três ou quatro pontes dissulfídicas. Mais de 50 diferentes defensinas mamíferas já foram identificadas. As defensinas de vertebrados são classificadas como α , β ou θ -defensinas, com base em sua origem e no número e posição destas pontes dissulfídicas. As α -defensinas são responsáveis por cerca de 15% da proteína total em grânulos neutrofílicos. Em bovinos, pelo menos 13 diferentes α -

defensinas são produzidas apenas por neutrófilos. Essas moléculas são também encontradas nos grânulos das células de Paneth no intestino delgado ([Fig. 22-3](#)). As β -defensinas são expressas pelas células epiteliais que revestem as vias aéreas, a pele, a glândula salivar e o sistema urinário. A θ -defensina é um peptídeo circular encontrado apenas em neutrófilos de primatas. As defensinas podem ser produzidas em uma taxa constante (de forma constitutiva) por algumas células ou em resposta à infecção microbiana. Algumas defensinas atraem monócitos, células dendríticas imaturas e linfócitos T. Todas as defensinas identificadas até agora podem matar ou inativar algumas bactérias, fungos ou vírus envelopados. Algumas defensinas podem também neutralizar toxinas microbianas, como as de *Bacillus anthracis*, *Corynebacterium diphtheriae* e a estafiloquinase de *Staphylococcus aureus*. Embora presentes em tecidos normais, as concentrações das defensinas aumentem em resposta a infecções. Bezerros infectados por *Cryptosporidium parvum* ou *Mycobacterium paratuberculosis*, por exemplo, apresentam um aumento significativo na produção de criptidina. A infecção por *Mannheimia haemolytica* em pulmões bovinos induz maior expressão de defensina no epitélio das vias aéreas. A defensina equina DEFA1 é uma defensina entérica produzida exclusivamente pelas células de Paneth. Apresenta potente atividade contra os principais patógenos equinos, principalmente *Rhodococcus equi* e *Streptococcus equi*.

A segunda principal classe de peptídeos antibacterianos nos grânulos neutrofílicos é formada pelas catelicidinas. Estas moléculas são peptídeos de 12 a 80 aminoácidos com uma ampla gama de atividade antibacteriana. As catelicidinas são armazenadas no interior das células em uma forma inativa ligada a um precursor peptídico, e são liberadas após a clivagem da molécula precursora. São denominadas por acrônimos ou símbolos de aminoácidos seguidos pelo número de aminoácidos que contêm. Seres humanos e camundongos apresentam apenas um gene de catelicidina, enquanto suínos, bovinos e equinos possuem múltiplos genes de catelicidina. A catelicidina suína PR-39 promove o reparo de feridas, a angiogênese e a quimiotaxia de neutrófilos. A catelicidina bovina BMAP-28 induz apoptose em algumas células e pode atuar na eliminação de células indesejadas. A catelicidina canina K9CATH possui amplo espectro de atividade contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Muitas catelicidinas receberam nomes específicos, como as protegrinas, a novispirina e a ovispirina.

Outras famílias de peptídeos antibacterianos incluem as serprocidinas e as granulisinas. As serprocidinas são serina proteases antimicrobianas encontradas nos grânulos primários de neutrófilos. As granulisinas são peptídeos produzidos por linfócitos T citotóxicos e células *natural killer* (NK) ([Capítulos 18 e 19](#)). Além de suas funções antibacterianas, as granulisinas atraem e ativam macrófagos. Duas outras importantes proteínas antibacterianas são a proteína bactericida de aumento de permeabilidade (BPI) e a calprotectina. A BPI é um constituinte importante de grânulos primários de neutrófilos de humanos e coelhos. Mata bactérias Gram-negativas por meio da ligação a lipopolissacarídeos e dano a sua membrana interna. A calprotectina é encontrada em neutrófilos, monócitos, macrófagos e células da epiderme. Esta molécula forma cerca de 60% das proteínas do citossol de neutrófilos e é liberada em grandes quantidades no sangue e no fluido tissular durante a inflamação.

A produção de algumas proteínas antimicrobianas por células epiteliais é regulada por citocinas do sistema imune inato e adaptativo. Em particular, as citocinas produzidas pelos linfócitos Th17, a IL-17 e a IL-22, são importantes reguladoras da produção de peptídeos antimicrobianos no intestino e nos pulmões ([Capítulo 22](#)). Da mesma maneira, a IL-1 estimula a produção de proteínas antimicrobianas pelas células epiteliais. Os peptídeos antimicrobianos podem também regular a produção de citocinas. A lactoferrina, por exemplo, estimula a produção de IL-18 por macrófagos, enquanto algumas catelicidinas estimulam a produção de IL-6, IL-8 e IL-10. Algumas defensinas podem bloquear a produção de IL-1 por macrófagos tratados com endotoxina.

Lisozima

A enzima lisozima cliva a ligação entre o ácido N-acetil muramínico e a N-acetil glicosamina e destrói os peptidoglicanos da parede celular de bactérias Gram-positivas. A lisozima é encontrada em todos os fluidos corpóreos à exceção do liquor e da urina e está presente em grandes quantidades no fluido de tecidos inflamados. Não é encontrada nos neutrófilos e na secreção lacrimal de bovinos, mas suas concentrações na secreção lacrimal de outros mamíferos e na clara de ovo são elevadas. Embora muitas das bactérias mortas pela lisozima não sejam patogênicas, pode-se supor que esta suscetibilidade talvez seja responsável por sua ausência de patogenicidade. A lisozima é encontrada em altas concentrações nos grânulos de neutrófilos e se acumula em áreas de inflamação aguda, incluindo sítios de invasão bacteriana. A lisozima é também uma potente opsonina, ligando-se a superfícies bacterianas e facilitando a fagocitose na ausência de anticorpos específicos e em condições nas quais sua atividade enzimática é ineficaz ([Capítulo 4](#)).

Sistema Complemento

O sistema complemento é um subsistema de defesa inata, composto por uma complexa mistura de enzimas, proteínas reguladoras e receptores que desempenham um papel importante na imunidade antimicrobiana inata. Este sistema, descrito em detalhes no [Capítulo 7](#), pode ser ativado simplesmente pela exposição das paredes celulares microbianas a proteínas séricas, uma vez que os componentes do sistema complemento também reconhecem PAMPs. O sistema complemento pode também ser ativado por meio da ligação de anticorpos às paredes celulares microbianas. Após a ativação, os componentes do sistema complemento, principalmente C3, o terceiro componente, se ligam de forma irreversível às bactérias e iniciam a morte ou fagocitose destes microrganismos.

Imunidade Inata: Neutrófilos e Fagocitose

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Classificação dos Leucócitos

Neutrófilos

Estrutura

Migração da Corrente Sanguínea

Alterações nas Células Endoteliais

Alterações nos Neutrófilos

Integrinas

Migração

Fagocitose

Ativação

Quimiotaxia

Adesão e Opsonização

Ingestão

Destrução

O *Burst* Oxidativo

Enzimas Líticas

Citocinas

Receptores de Superfície

Destino

Pontos Principais

- As primeiras células atraídas aos sítios de inflamação são os neutrófilos.
- As citocinas ativam as células do endotélio vascular; assim, os neutrófilos presentes na

corrente sanguínea param, aderem a essas células e, então, migram até os sítios de invasão microbiana e dano tecidual.

- Os neutrófilos se ligam aos microrganismos invasores, os fagocitam e matam.
- De modo geral, os microrganismos devem ser opsonizados antes de poderem ser eficientemente ingeridos e mortos. As opsoninas mais eficazes são os anticorpos e alguns componentes do sistema complemento.
- Os microrganismos ingeridos são mortos por potentes oxidantes por meio de um processo chamado *burst* oxidativo, por proteínas antibacterianas denominadas defensinas e por enzimas líticas.
- Os neutrófilos são células de vida curta, que não suportam fagocitoses prolongadas ou múltiplas.

Embora as barreiras físicas, como a pele, excluam muitos microrganismos, elas não são impenetráveis; assim, com frequência, os invasores microbianos acabam conseguindo acessar os tecidos corpóreos. Após seu reconhecimento por células sentinelas, são gerados sinais que atraem os leucócitos. Esses leucócitos matam e ingerem os invasores. Tal processo é chamado fagocitose (do grego, “comido por células”). O objetivo principal da inflamação é assegurar que as células fagocíticas interceptem e destruam os micróbios invasores da forma mais rápida e eficiente possível.

As células de defesa do corpo circulam pela corrente sanguínea, onde são coletivamente denominadas leucócitos (células brancas). Estes leucócitos são derivados de células-tronco pluripotentes localizadas na medula óssea ([Fig. 4-1](#)). Todos os tipos de leucócitos, incluindo os neutrófilos, os monócitos, os linfócitos e as células dendríticas, são originários das células-tronco da medula óssea (mieloides) e todas essas células auxiliam na defesa do corpo. Dois tipos de leucócitos são especializados nos processos de ingestão e morte dos microrganismos invasores. Essas células, denominadas neutrófilos e macrófagos, são originárias de uma célula-tronco em comum, mas são morfológicamente muito diferentes e desempenham papéis diversos, porém complementares. Assim, os neutrófilos respondem aos micróbios invasores muito rapidamente, fagocitando-os, mas não são capazes de manter o esforço fagocítico por muito tempo. Os macrófagos, por outro lado, movimentam-se de forma mais lenta, mas são fagócitos altamente eficazes e são capazes de fagocitar repetidas vezes. Neste capítulo, revisamos as propriedades dos neutrófilos e seu papel na inflamação e na imunidade inata. Veremos os macrófagos no próximo capítulo.

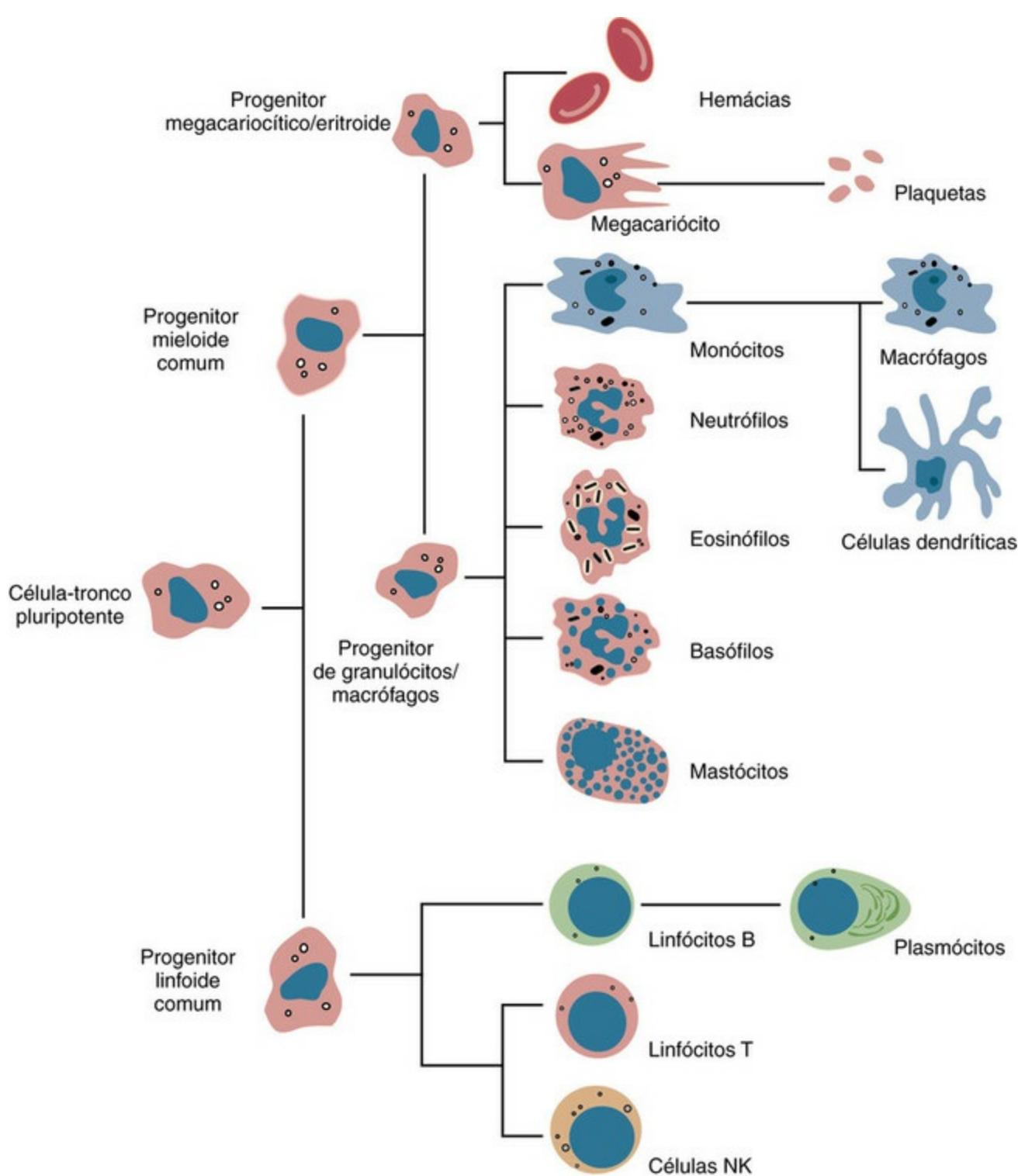


FIGURA 4-1 A origem das células da medula óssea. Note que as células linfoides e mieloides são originárias de células-tronco diferentes. Perceba também que células como os eosinófilos e os basófilos são, provavelmente, bastante próximas, embora apresentem diferenças morfológicas significativas.

Classificação dos Leucócitos

O exame de um esfregaço de sangue periférico revela vários tipos diferentes de leucócitos. Aqueles que apresentam citoplasma repleto de grânulos são chamados **granulócitos** (Fig. 4-2). Os granulócitos apresentam núcleos característicos, irregulares e lobulados, e, assim, são descritos como “polimorfonucleares” (em oposição aos núcleos únicos e arredondados apresentados por células “mononucleares”, como os macrófagos).

Os granulócitos são classificados com base nas propriedades corantes de seus grânulos. As células cujos núcleos incorporam corantes básicos, como a hematoxilina, são denominadas basófilos; aquelas cujos núcleos incorporam corantes ácidos, como a eosina, são chamadas eosinófilos; e aquelas cujos núcleos não incorporam corantes, sejam eles ácidos ou básicos, são chamadas neutrófilos. Essas três populações desempenham importantes papéis na defesa do organismo.

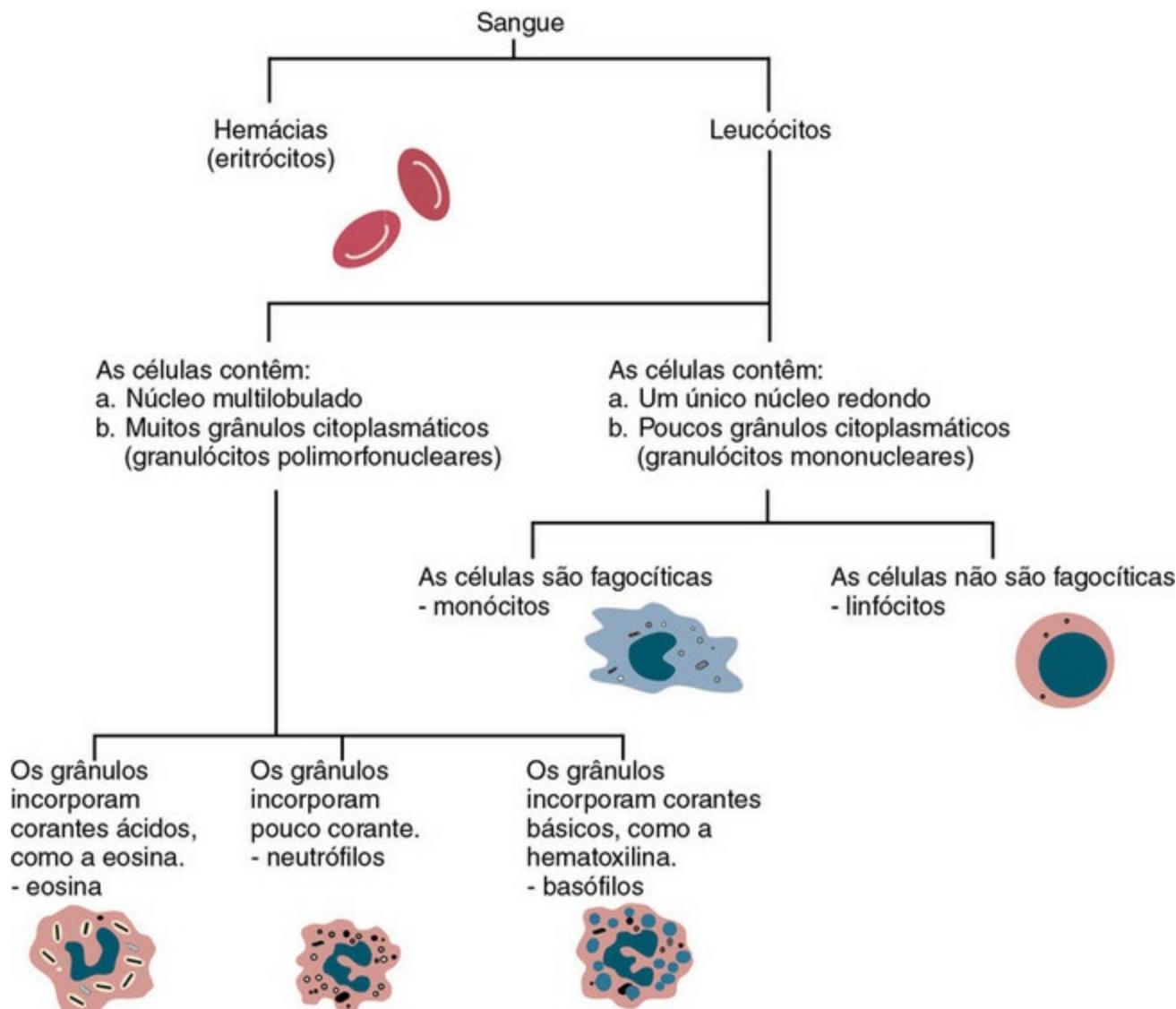


FIGURA 4-2 Diferenciação e nomenclatura das células encontradas no sangue. Leucócitos são inicialmente diferenciados de acordo com o formato de seus núcleos. As células polimorfonucleares são então diferenciadas com base na coloração de seus grânulos. Os linfócitos e os macrófagos são distinguidos pelo formato de seus núcleos e pela extensão de seus citoplasmas. Note que não é possível distinguir as diferentes subpopulações de linfócitos com base em sua morfologia.

Neutrófilos

O principal leucócito encontrado no sangue é o granulócito neutrófilo polimorfonuclear, também chamado de neutrófilo (Fig. 4-3). Cerca de dois terços da atividade hematopoietica da medula óssea é devotada à produção de neutrófilos. Esses leucócitos são formados por células-tronco da medula óssea em uma taxa de cerca de 8 milhões por

minuto em humanos normais; migram para a corrente sanguínea e, em aproximadamente 12 horas, para os tecidos. Essas células vivem apenas por alguns dias e, portanto, devem ser continuamente repostas. Os neutrófilos constituem cerca de 60% a 75% dos leucócitos na maioria dos carnívoros, ao redor de 50% nos equinos e entre 20% e 30% nos bovinos, nos ovinos e nos roedores de laboratório. Normalmente, porém, os neutrófilos circulantes são responsáveis por somente 1% a 2% da população total. A grande maioria destas células está sequestrada nos capilares do fígado, do baço, dos pulmões e da medula óssea. Durante as infecções bacterianas, o número de neutrófilos circulantes pode aumentar em 10 vezes, dada a liberação das células armazenadas pela medula óssea e outros órgãos.

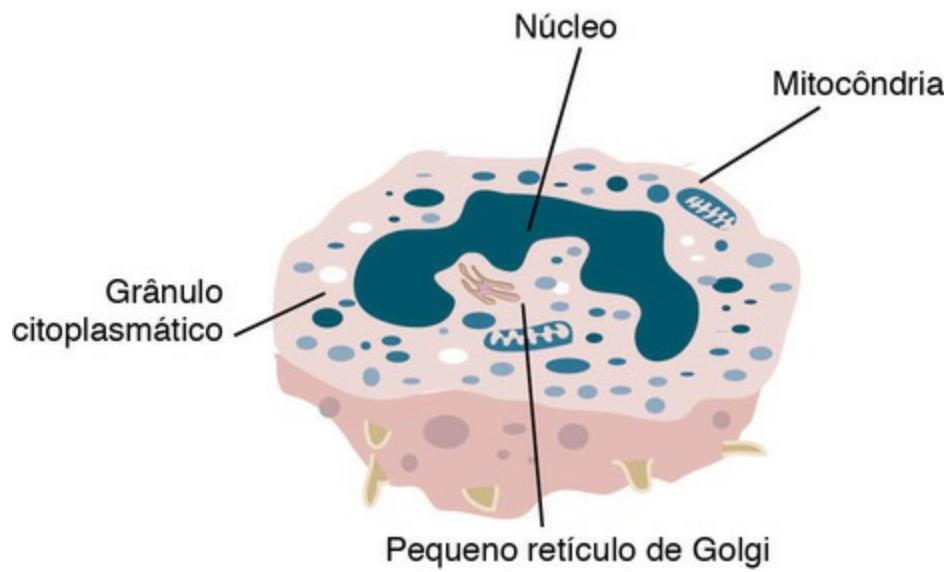


FIGURA 4-3 As principais características estruturais de um neutrófilo. Note o núcleo característico e os muitos grânulos citoplasmáticos.

A produção de neutrófilos é regulada por uma citocina denominada fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) e sua perda, por sua taxa de apoptose. Neutrófilos normais migram para os tecidos, onde por fim passam a ser apoptóticos e são, então, fagocitados por macrófagos. A produção de G-CSF é regulada por sua taxa de apoptose. Assim, neutrófilos que estão morrendo são removidos por macrófagos. Estes macrófagos produzem interleucina 23 (IL-23) de modo que, conforme os neutrófilos morrem, a produção de IL-23 aumenta. A IL-23 promove a produção de IL-17 por linfócitos (linfócitos Th17; [Capítulo 20](#)). A IL-17 estimula a produção de G-CSF e a atividade das células-tronco. Assim, a taxa de produção de neutrófilos é compatível com sua taxa de remoção por apoptose. Os receptores do tipo Toll (TLRs) são também expressos pelas células-tronco mieloides. Durante infecções microbianas, os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), como o lipopolissacarídeo, se ligam a estes TLRs e estimulam as células-tronco a produzirem mais neutrófilos. Os TLRs, portanto, participam de um mecanismo pelo qual a disponibilidade de neutrófilos aumenta rapidamente em resposta às infecções.

Estrutura

Os neutrófilos circulantes no sangue são células arredondadas, de cerca de 10 a 20 µm de diâmetro. O citosol dessas células é finamente granulado e em seu centro encontra-se um núcleo de formato irregular, alongado ou segmentado (Fig. 4-4). Uma vez que a cromatina nuclear é compacta, os neutrófilos não podem se dividir. À microscopia eletrônica, três principais tipos de grânulos ricos em enzimas podem ser observados no citosol dos neutrófilos (Fig. 4-5). Os grânulos primários (azurofílicos) contêm enzimas como a mieloperoxidase, a lisozima, a elastase, a β -glicuronidase e a catepsina B. os grânulos secundários (específicos) não contêm mieloperoxidase, mas possuem lisozima e colagenase e a proteína ligante de ferro, lactoferrina. Os grânulos terciários possuem gelatinase. Esses grânulos são sintetizados em diferentes estágios do desenvolvimento celular. Assim, os grânulos primários são sintetizados no estágio de pró-mielócito, os secundários, no estágio mieloide e os terciários, ao final do processo de desenvolvimento. Os grânulos formados no início do desenvolvimento raramente são exocitados, enquanto os grânulos terciários são imediatamente liberados. Já que os grânulos dos neutrófilos contêm uma complexa mistura de moléculas bactericidas, as células podem regular sua liberação nos sítios inflamatórios, assegurando que seja adequada. As proteínas dos grânulos dos neutrófilos aumentam a adesão de monócitos ao endotélio vascular, estimulam a secreção de citocinas por macrófagos e ativam as células dendríticas, promovendo, assim, a apresentação de antígeno. As vesículas secretórias e membranas dos grânulos dos neutrófilos também atuam como sítios de armazenamento de receptores e outras proteínas constitutivas da membrana. Os neutrófilos maduros apresentam um pequeno complexo de Golgi, algumas mitocôndrias, poucos ribossomos e alguns retículos endoplasmáticos rugosos.

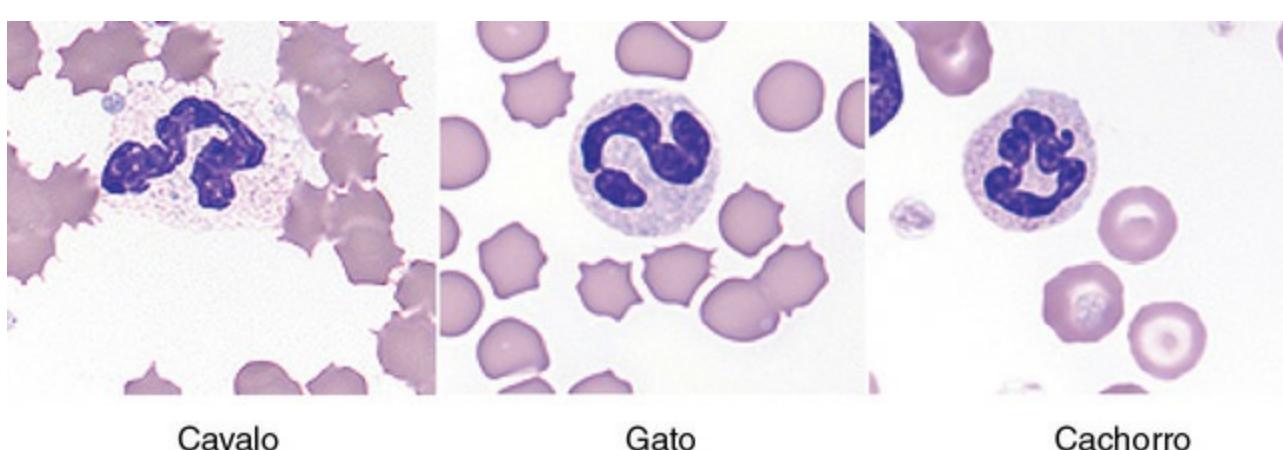


FIGURA 4-4 Neutrófilos em esfregaços de sangue periférico. Essas células têm cerca de 10 µm de diâmetro. Coloração de Giemsa. (Cortesia do Dr. M.C. Johnson.)

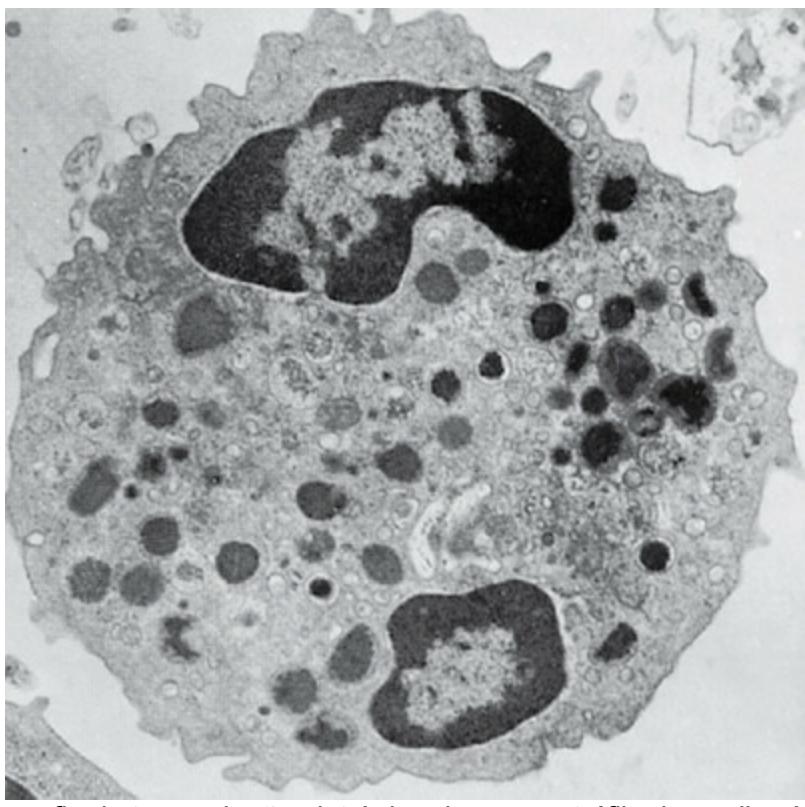


FIGURA 4-5 Micrografia de transmissão eletrônica de um neutrófilo de coelho. Note o núcleo bilobulado e o citoplasma repleto de grânulos. (Cortesia do Dr. S. Linthicum.)

Migração da Corrente Sanguínea

Os neutrófilos circulantes normalmente estão confinados à corrente sanguínea de modo que, nos tecidos normais, essas células são simplesmente carregadas pelo fluxo. Nos tecidos inflamados, porém, moléculas liberadas por células mortas e à morte fazem com que essas células de movimentação rápida diminuam sua velocidade, parem, se liguem às paredes dos vasos sanguíneos e migrem para os tecidos. Essa migração é desencadeada por moléculas que afetam tanto as células endoteliais que recobrem as paredes dos vasos sanguíneos quanto os próprios neutrófilos.

Alterações nas Células Endoteliais

Agregadas, as células endoteliais que revestem todos os vasos sanguíneos apresentam uma grande superfície (estimada em 4.000 m^2 em seres humanos) e, assim, são amplos sensores da invasão microbiana. Quando produtos bacterianos como o LPS, ou os padrões moleculares associados a lesões (DAMPs), como a trombina e a histamina, são liberados pelos tecidos danificados e atingem o endotélio capilar, estimulam a expressão de uma glicoproteína chamada P-selectina (CD62P) na superfície celular. A P-selectina é normalmente armazenada em grânulos citoplasmáticos, mas pode chegar à superfície da célula minutos após sua estimulação. Uma vez expressa, a P-selectina pode se ligar a uma proteína chamada L-selectina (CD62L), presente na superfície dos neutrófilos circulantes. A princípio, essa ligação é transitória, já que os neutrófilos rapidamente eliminam sua L-selectina. Ainda assim, os neutrófilos gradativamente diminuem sua velocidade e

passam a rolar sobre as superfícies das células endoteliais, até pararem completamente (Fig. 4-6). Isso ocorre principalmente nas vênulas, nas quais a parede vascular é delgada e o diâmetro é pequeno o suficiente para permitir que os neutrófilos estabeleçam firme contato com o endotélio.

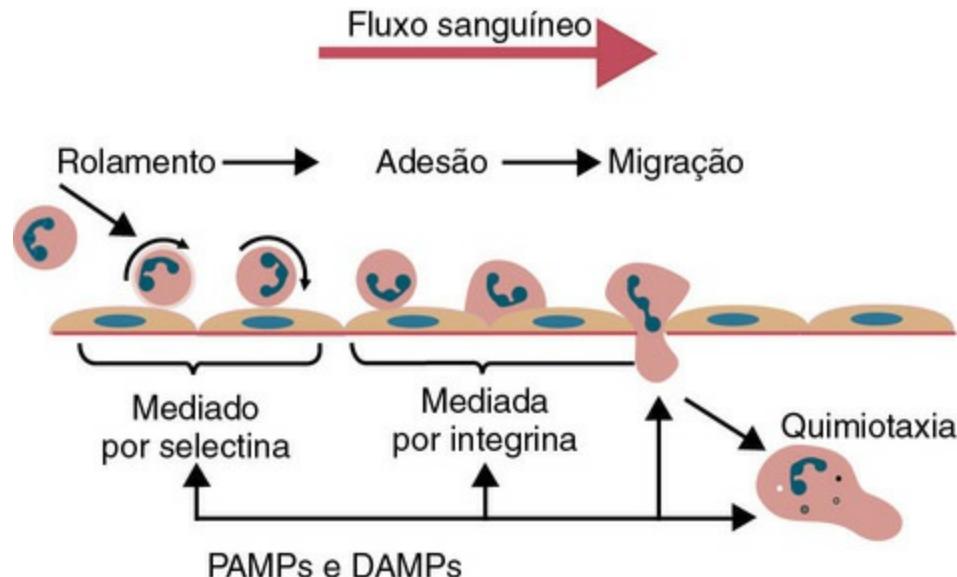
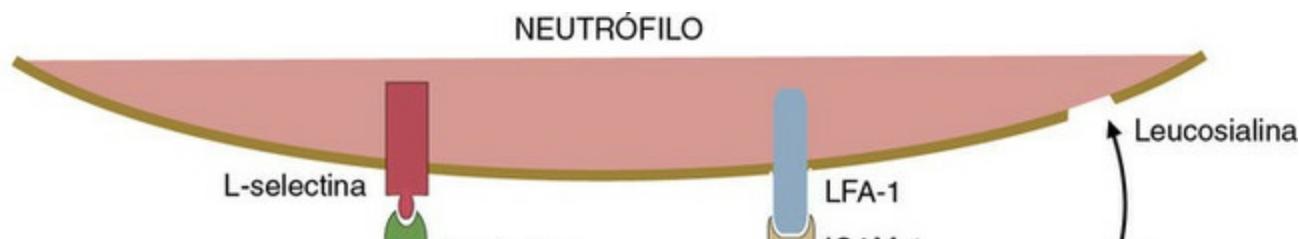


FIGURA 4-6 Estágios da adesão e da migração dos neutrófilos dos vasos sanguíneos. As alterações nas células endoteliais vasculares são desencadeadas pelo dano tecidual e pela invasão microbiana. As selectinas, presentes nas células endoteliais, seguram os neutrófilos e estimulam seu rolamento. Quando os neutrófilos param de rolar, as integrinas ligam-se firmemente a eles e os estimulam a migrar para os tecidos.

Alterações nos Neutrófilos

Enquanto os neutrófilos rolam sobre as superfícies das células endoteliais, ocorre um segundo estágio de adesão. O fator ativador de plaquetas (PAF) secretado pelas células endoteliais, ativa os neutrófilos em rolamento, que passam a expressar uma proteína adesiva chamada CD11a/CD18 ou antígeno associado à função leucocitária 1 (LFA-1). O LFA-1 é uma integrina que se liga à molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1 ou CD54), na superfície das células endoteliais (Fig. 4-7). Essa forte ligação faz o neutrófilo parar por completo e ficar firmemente preso à parede do vaso, apesar da força de arraste exercida pelo fluxo sanguíneo. Os neutrófilos aderidos também secretam pequenas quantidades de elastase. A elastase remove o CD43 (leucosialina), uma proteína antiaderente, da superfície celular, o que permite que essas células se liguem de maneira ainda mais forte.



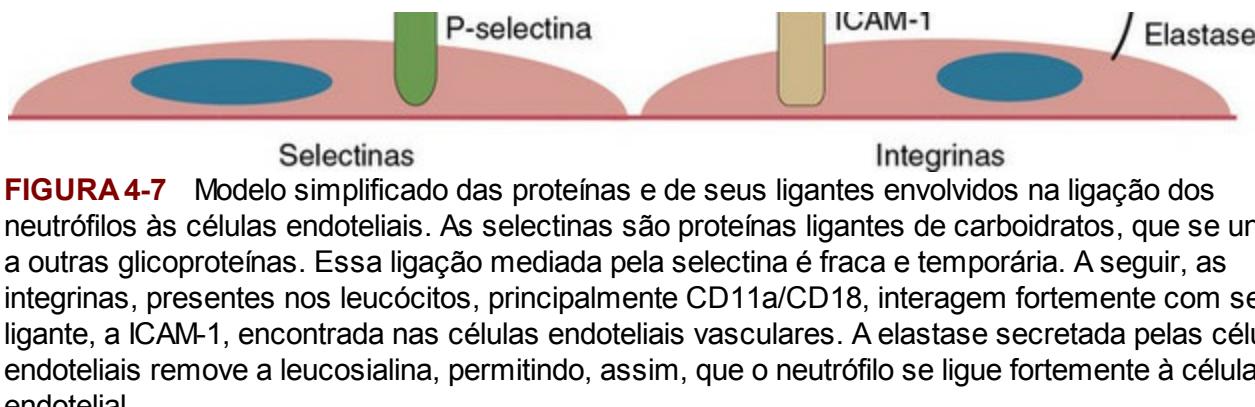


FIGURA 4-7 Modelo simplificado das proteínas e de seus ligantes envolvidos na ligação dos neutrófilos às células endoteliais. As selectinas são proteínas ligantes de carboidratos, que se unem a outras glicoproteínas. Essa ligação mediada pela selectina é fraca e temporária. A seguir, as integrinas, presentes nos leucócitos, principalmente CD11a/CD18, interagem fortemente com seu ligante, a ICAM-1, encontrada nas células endoteliais vasculares. A elastase secretada pelas células endoteliais remove a leucosialina, permitindo, assim, que o neutrófilo se ligue fortemente à célula endotelial.

Horas depois, as células endoteliais ativadas por IL-1, IL-23 ou fator de necrose tumoral α (TNF- α) expressam E-selectina (CD62E), uma molécula bastante adesiva. A IL-1 e a IL-23 também induzem a produção da quimiocina CXCL8 pelas células endoteliais, e isso atrai ainda mais neutrófilos. O TNF- α estimula as células endoteliais a secretarem IL-1. Essa citocina também promove vasodilatação, trombose e atividade pró-coagulante, além de aumentar a expressão de proteínas de adesão e moléculas quimiotáticas.

Os próprios neutrófilos aumentam a permeabilidade vascular e abrem as fendas entre as células endoteliais, provocando a contração destas células e alterações nas junções intercelulares. Os neutrófilos secretam as quimiocinas CXCL1, 2, 3 e 8 em resposta à ligação do LFA-1 à ICAM-1 endotelial. A fosfolipase A2 do neutrófilo libera ácido araquidônico, que é convertido em leucotrieno A₄. Esta molécula é subsequentemente processada pelas células endoteliais, gerando tromboxano A₂ e leucotrieno C₄, que aumentam a permeabilidade. Os oxidantes derivados de neutrófilos também aumentam a permeabilidade vascular.

Integrinas

Muitas proteínas presentes na superfície celular fazem com que as células fiquem unidas, mas, dentre elas, as mais importantes são as integrinas. Existem várias famílias de integrinas. Cada uma é constituída de pares de cadeias proteicas (heterodímeros), em que uma única cadeia α é ligada a uma cadeia β comum. Três β_2 -integrinas, por exemplo, são encontradas nos neutrófilos. A cadeia α , chamada CD11a, b ou c, é ligada a uma cadeia β comum (CD18). Assim, essas três integrinas são chamadas CD11a/CD18, CD11b/CD18 e CD11c/CD18. Como já descrito, o LFA-1 de neutrófilos ativados se liga à ICAM-1 nas células endoteliais capilares. O CD11b/CD18 também liga os leucócitos às células endoteliais e é um receptor para alguns componentes do sistema complemento (receptor de complemento 3, CR3) ([Capítulo 7](#)).

Migração

Após se ligarem às paredes dos vasos sanguíneos e pararem completamente, os neutrófilos migram para os tecidos próximos sob a influência de quimiotáticos ([Fig. 4-8](#)). A maioria dos neutrófilos migrantes se comprime entre as células endoteliais, mas cerca

de 20% deles realmente atravessam essas células. Esses neutrófilos produzem proteases que atravessam a membrana basal. Os neutrófilos então se arrastam em direção a qualquer micrório invasor, sendo ativados durante o processo. Uma vez que os neutrófilos são as células mais móveis dentre todos os leucócitos do sangue, são os primeiros a chegar aos tecidos danificados.

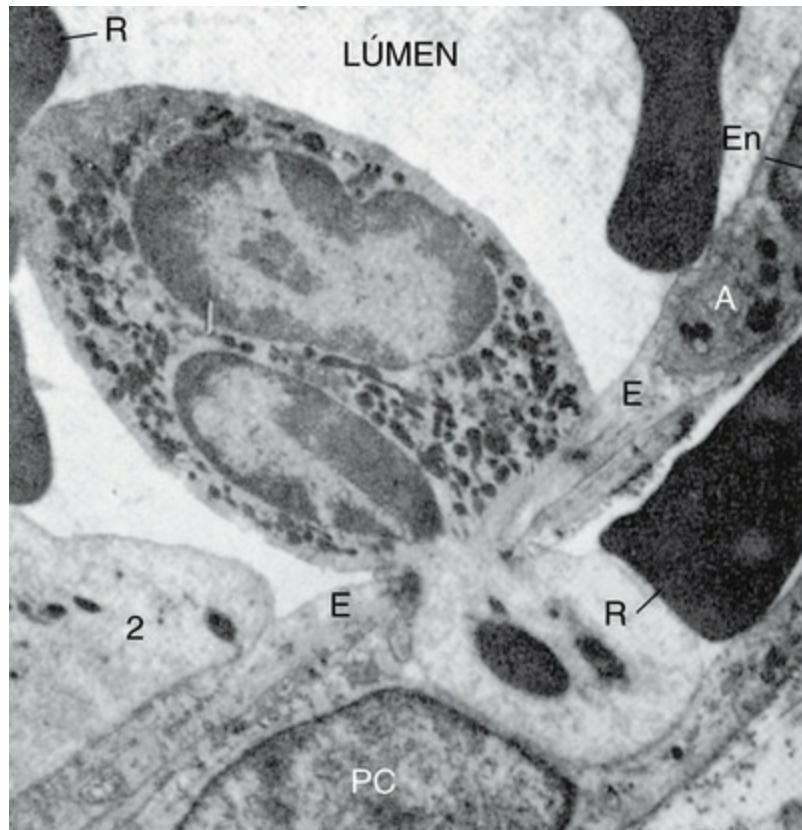


FIGURA 4-8 Vênula inflamada de um rato. A célula 1 é um neutrófilo que está atravessando a parede capilar para chegar aos tecidos próximos. R, eritrócito; E, endotélio; PC, célula periendotelial; as células 2 e 3 também são neutrófilos. (De Marchesi VT, Florey HW. Electron micrographic observations on the emigration of leucocytes. *Q J Exp Physiol*, 1960; 45:343.)

Fagocitose

Ao chegarem aos sítios de invasão microbiana, os neutrófilos ingerem e destroem bactérias invasoras por meio da fagocitose. Embora seja um processo contínuo, a fagocitose pode ser dividida em pequenos estágios: ativação, quimiotaxia, adesão, ingestão e destruição (Fig. 4-9).

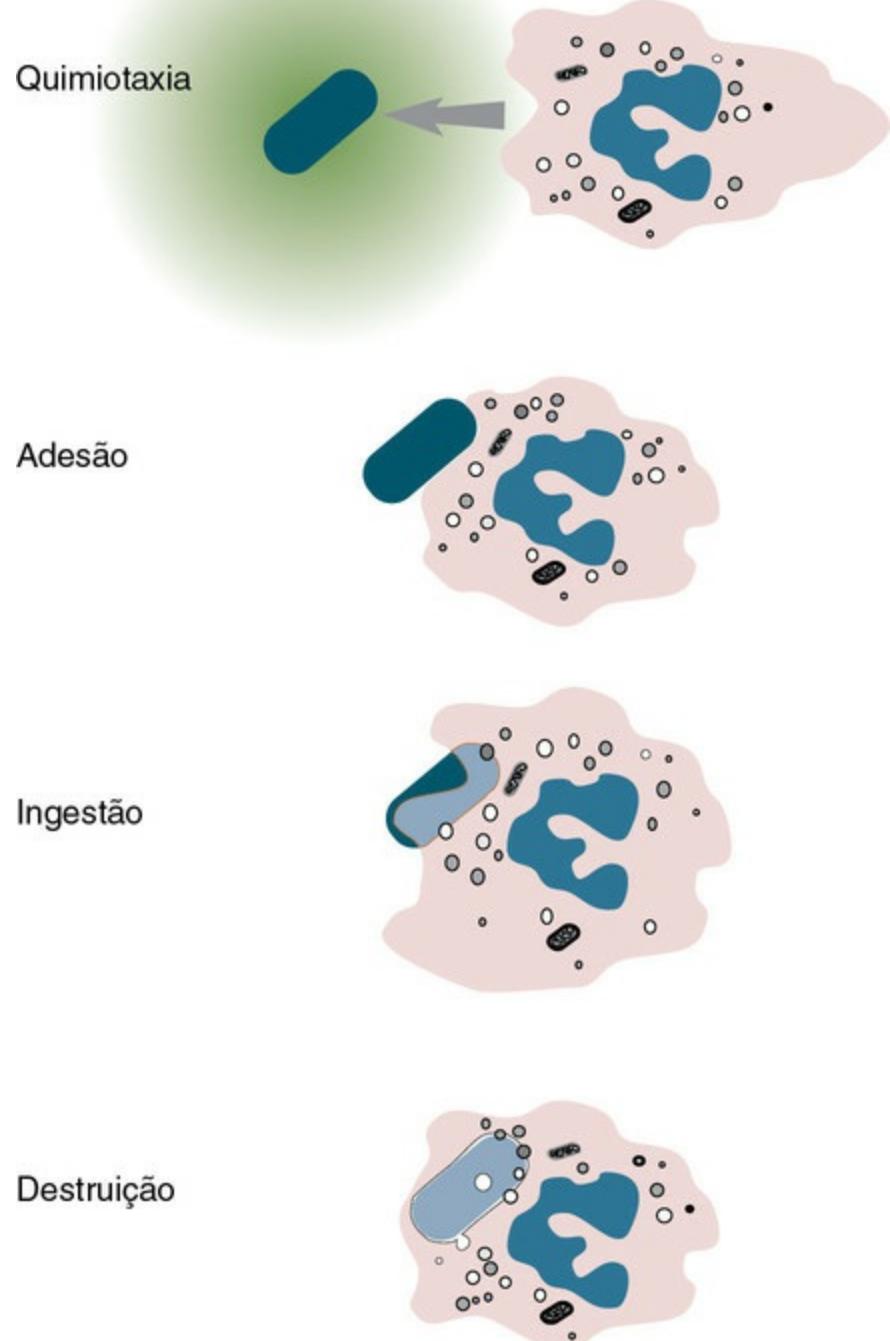


FIGURA 4-9 Diferentes estágios do processo de fagocitose. Embora um processo contínuo, esta divisão em estágios é uma boa forma de analisa-lo.

Ativação

Os neutrófilos atacam e destroem organismos invasores após se tornarem “ativados”. Assim, quando os neutrófilos se ligam às células endoteliais e recebem o duplo sinal, composto pela ligação com a integrina e o estímulo por TNF- α , CXCL8 ou C5a, secretam elastase, defensinas e oxidantes. A elastase promove sua adesão. Os oxidantes ativam as proteases encontradas nos tecidos, que, por sua vez, clivam mais TNF- α dos macrófagos. O TNF- α , então, atrai mais neutrófilos.

Quimiotaxia

Os neutrófilos não se movimentam de forma aleatória; ao invés disso, dirigem-se diretamente aos organismos invasores e aos tecidos danificados ao serem atraídos por moléculas quimiotáticas. Estes quimiotáticos são difundidos a partir dos sítios de invasão microbiana e formam um gradiente de concentração. Os neutrófilos se arrastam em direção à área de maiores concentrações — a fonte do material. As células em movimento geram projeções (lamelipódios) em sua porção frontal. Os receptores das moléculas quimiotáticas distribuem-se por toda a superfície do neutrófilo, mas a formação dos lamelipódios é estimulada pela maior concentração de atraentes na porção frontal da célula.

A invasão microbiana e o dano tecidual geram muitos quimiotáticos diferentes. Dentro destes, incluem-se um peptídeo chamado C5a, gerado pela ativação do sistema complemento ([Capítulo 7](#)) e um peptídeo denominado fibrinopeptídeo B, derivado do fibrinogênio e peróxido de hidrogênio. O gradiente de H₂O₂ desencadeado pela lesão é estabelecido em 5 minutos após o dano, imediatamente antes da movimentação dos primeiros neutrófilos para a ferida. Entre os outros quimiotáticos, encontram-se as quimiocinas ([Capítulo 3](#)) e os lipídios, como o leucotrieno B₄. As bactérias invasoras liberam peptídeos com grupos metionina formilados, que são muito atrativos para os neutrófilos de alguns mamíferos. Assim, os neutrófilos migrantes recebem diversos sinais que os atraem aos sítios de invasão e dano tecidual.

Nem todos os animais apresentam neutrófilos igualmente responsivos. Em bovinos que apresentam um genótipo específico do receptor de quimiocina CXCR2, por exemplo, a migração dos neutrófilos é menor do que nos animais normais. Nos bovinos que apresentam esse genótipo, a expressão das cadeias de integrina CD18 e CD11b e, assim, a resistência à mastite, é menor.

Adesão e Opsonização

Quando um neutrófilo encontra uma bactéria, deve “capturá-la”. Isso não ocorre espontaneamente, uma vez que tanto as células quanto as bactérias em suspensão nos fluidos corpóreos costumam apresentar uma carga negativa (potencial ζ) e, assim, repelem-se mutuamente. A carga eletrostática da bactéria deve ser neutralizada por meio de seu recobrimento por moléculas de carga positiva. As moléculas que recobrem as bactérias dessa forma e promovem a fagocitose são chamadas opsoninas. Esse termo é derivado da palavra grega para “molho”, implicando, talvez, que as opsoninas tornam as bactérias mais “apetitosas” para os neutrófilos. São exemplos de opsoninas a lectina ligante de manose, alguns componentes do sistema complemento, e, de maior importância, os anticorpos ([Capítulo 16](#)).

Os anticorpos, as principais proteínas do sistema imune adaptativo, são, de longe, as opsoninas mais eficazes. Essas moléculas revestem bactérias, ligam-se a receptores nas células fagocíticas e desencadeiam a ingestão dos patógenos. A fagocitose mediada pelo receptor de anticorpos (ou fagocitose tipo I) é desencadeada pela ligação de uma bactéria

recoberta por anticorpos a receptores presentes nos neutrófilos (Fig. 4-10). O CD32 é um exemplo de um desses receptores de anticorpos. O ligante do CD32 é um sítio da região Fc das moléculas de anticorpo (Capítulo 16). O CD32 é, portanto, um exemplo de receptor Fc (FcR) (uma vez que existem vários receptores Fc diferentes, o CD32 é classificado como Fc γ RII).

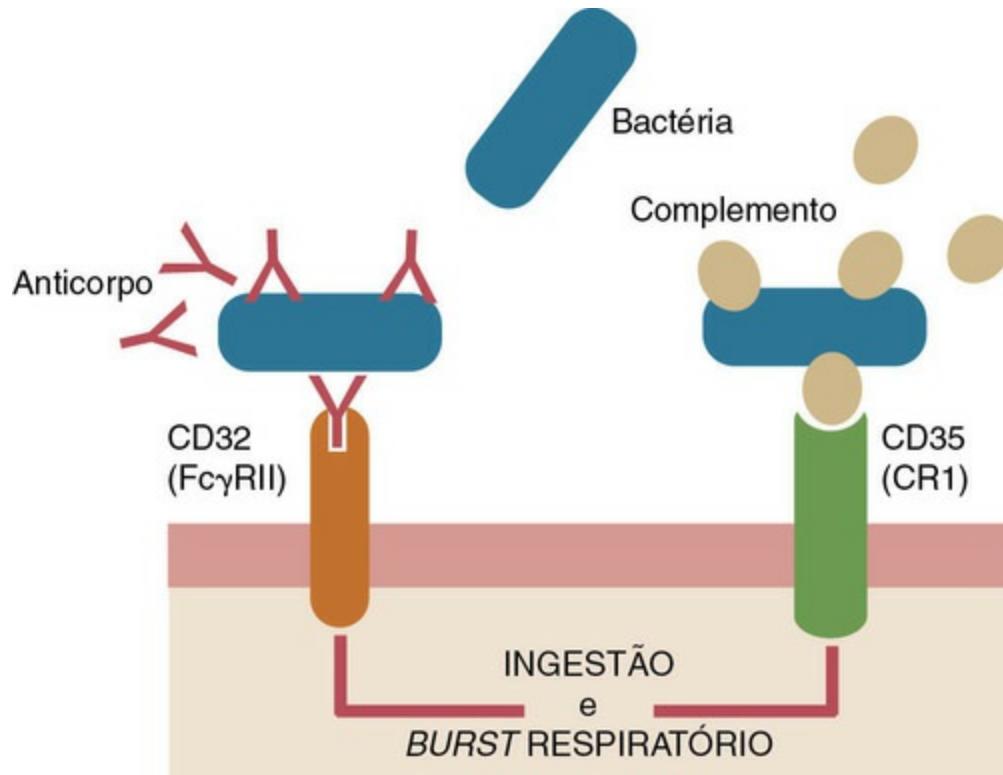


FIGURA 4-10 Opsonização de uma bactéria por anticorpos e componentes do sistema complemento. A combinação desses ligantes a seus receptores apropriados desencadeia os processos de ingestão e *burst* respiratório. O receptor do anticorpo é chamado CD32 e o receptor de complemento é denominado CD35. A fagocitose do tipo 1 é mediada por anticorpos através do CD32. A fagocitose do tipo 2 é mediada por componentes do sistema complemento através do CD35.

Porém, como já observado, os anticorpos só começam a ser produzidos dias após o início de uma infecção. Dessa forma, o organismo deve contar com as opsoninas inatas para sua proteção imediata. O CD35 (ou receptor do sistema complemento 1, CR1) se liga ao componente C3b do sistema complemento. O CR1 é encontrado não apenas em neutrófilos, mas também em outros granulócitos, monócitos, hemárias e linfócitos B. A ligação de partículas revestidas por C3b ao CD35 do neutrófilo provoca adesão, mas não necessariamente ingestão.

A superfície das células fagocíticas é também recoberta por muitos receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) que podem interagir com seus ligantes na superfície de agentes infecciosos. Assim, os neutrófilos apresentam receptores de manose ou integrinas que podem se ligar diretamente a bactérias.

Outro importante mecanismo que promove o contato entre as bactérias e os neutrófilos é a captura. Normalmente, as bactérias são livres para fluir para longe quando encontram um neutrófilo suspenso no plasma. Se, porém, uma bactéria estiver

alojada nos tecidos, ou presa entre um neutrófilo e outra superfície celular, e assim não puder fugir, pode ser rapidamente ingerida. Esse processo é chamado de fagocitose superficial.

Embora a ideia de que os neutrófilos devem ingerir as bactérias antes de destruí-las seja amplamente aceita, sabe-se que essas células também podem aprisionar e capturar as bactérias de forma extracelular.

Assim, os neutrófilos podem sofrer uma forma de morte celular denominada NETose como alternativa à apoptose ou necrose. Após a ativação por CXCL8 ou lipopolissacarídeos, os neutrófilos podem liberar o conteúdo de seus núcleos, com extrusão de grandes fitas de DNA nuclear descondensado e proteínas associadas no fluido extracelular. Isso forma redes de fibras extracelulares denominadas redes neutrofílicas extracelulares (NETs) (Fig. 4-11). A rede extracelular de DNA é revestida por proteínas antimicrobianas, incluindo histonas e componentes granulares, como elastase, mieloperoxidase, lactoferrina e gelatinase, já que os grânulos se desintegram durante a dissolução do núcleo. Assim, a rede de DNA não apenas captura, fisicamente, as bactérias, mas pode também matá-las e destruir seus fatores de virulência. As NETs são abundantes em sítios de inflamação aguda e também encontrados no leite de animais com mastite. Estas redes aprisionam e matam diversas bactérias, fungos como *Candida albicans* e protozoários como *Leishmania amazonensis* e *Eimeria bovis* (Fig. 4-12). As NETs podem ser muito importantes na contenção de invasores microbianos, agindo como barreiras físicas, capturando grandes números de bactérias e, desta forma, impedindo sua disseminação.

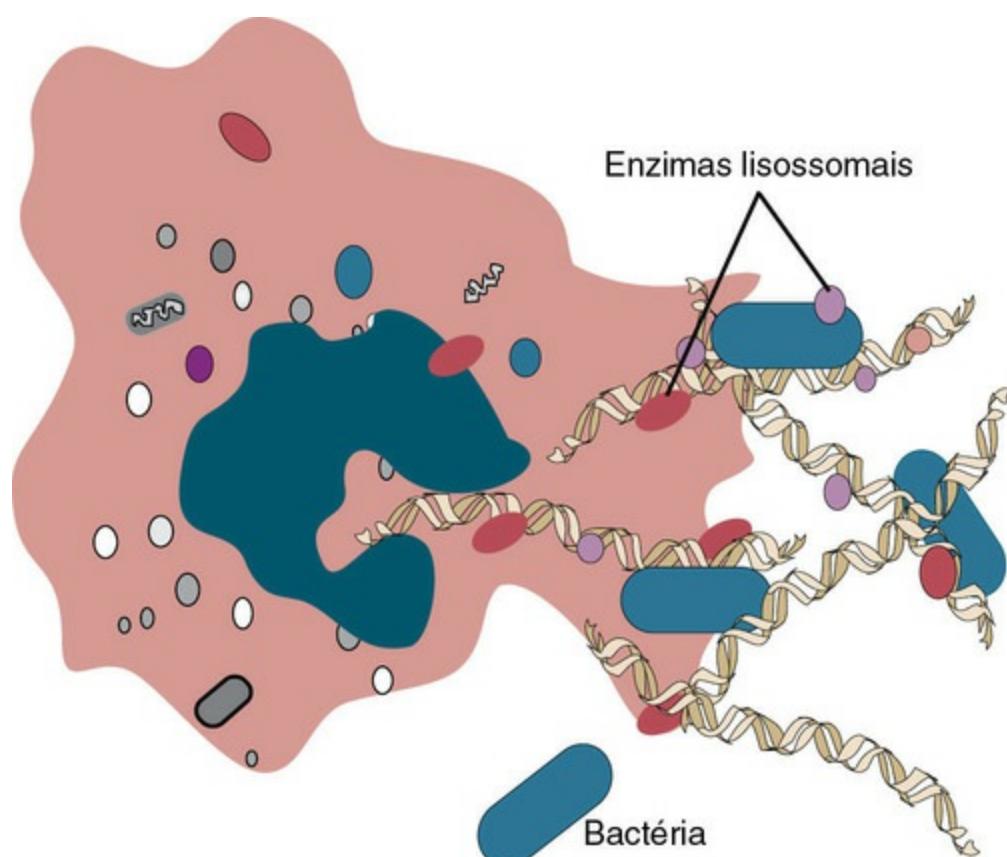


FIGURA 4-11 Estrutura das redes neutrofílicas extracelulares (NETs). As NETs são compostas por uma rede de fitas de DNA ligadas por enzimas lisossomais dos neutrófilos, como a

mieloperoxidase, as catepsinas e as elastases.

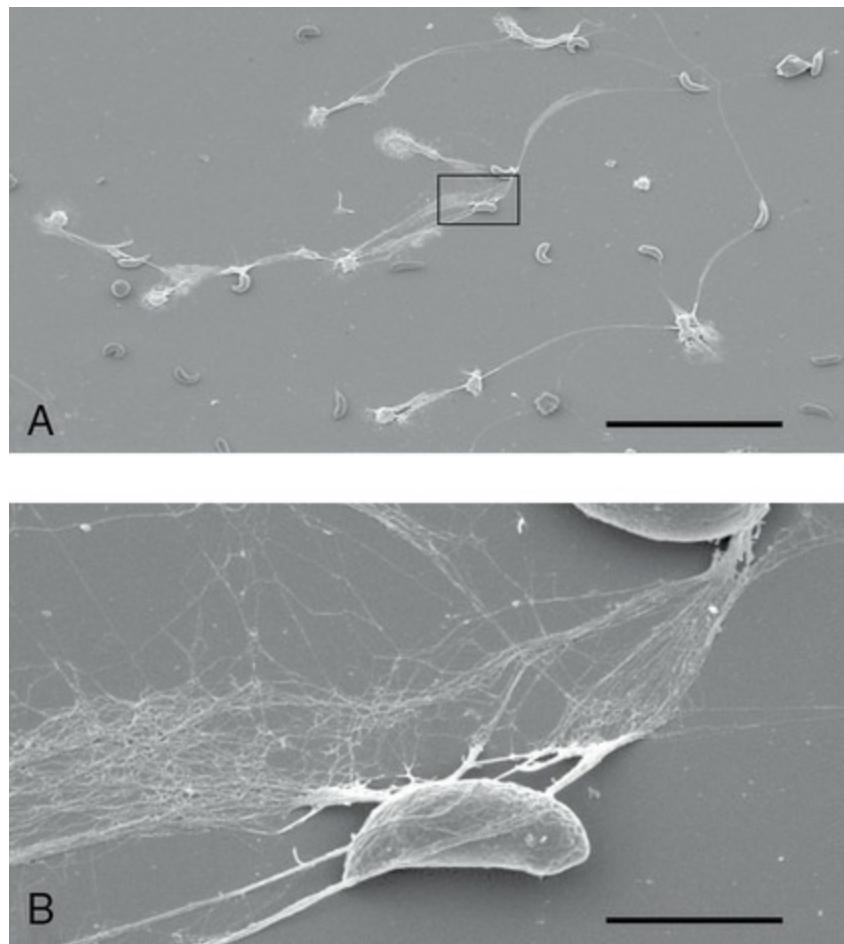


FIGURA 4-12 NETs formadas por neutrófilos bovinos cultivados com esporozoítos do protozoário *Eimeria bovis*. **A**, Diversos esporozoítos aderem-se a uma rede de fibras originárias de neutrófilos mortos e destruídos (barra de escala, 50 µm). **B**, Em maior aumento, pode-se observar que as NETs são compostas por uma rede de filamentos, muitos dos quais estão ligados a um esporozoíto (barra de escala, 5 µm). (De Behrendt JH, Ruiz A, Zahner H, et al. Neutrophil extracellular trap formation as innate immune reactions against the apicomplexan parasite *Eimeria bovis*. *Vet Immunol Immunopathol*. 2010; 133: 1-8.)

Ingestão

Conforme os neutrófilos avançam em direção à fonte quimiotática, um lamelipódio avança primeiro, seguido pela porção principal da célula. O citossol dos lamelipódios contém uma rede filamentosa de actina e miosina, cujo estado determina a fluidez do citoplasma. Quando um neutrófilo encontra uma bactéria, o lamelipódio flui por cima e ao redor do organismo e há a ligação entre as opsoninas, presentes no microrganismo, e os receptores da superfície do neutrófilo (Fig. 4-13). Quando micróbios revestidos por anticorpos se ligam ao CD32 nos neutrófilos, desencadeiam a polimerização da actina. Assim, o lamelipódio rico em actina se estende a partir da célula para engolofar a partícula (fagocitose do tipo I).

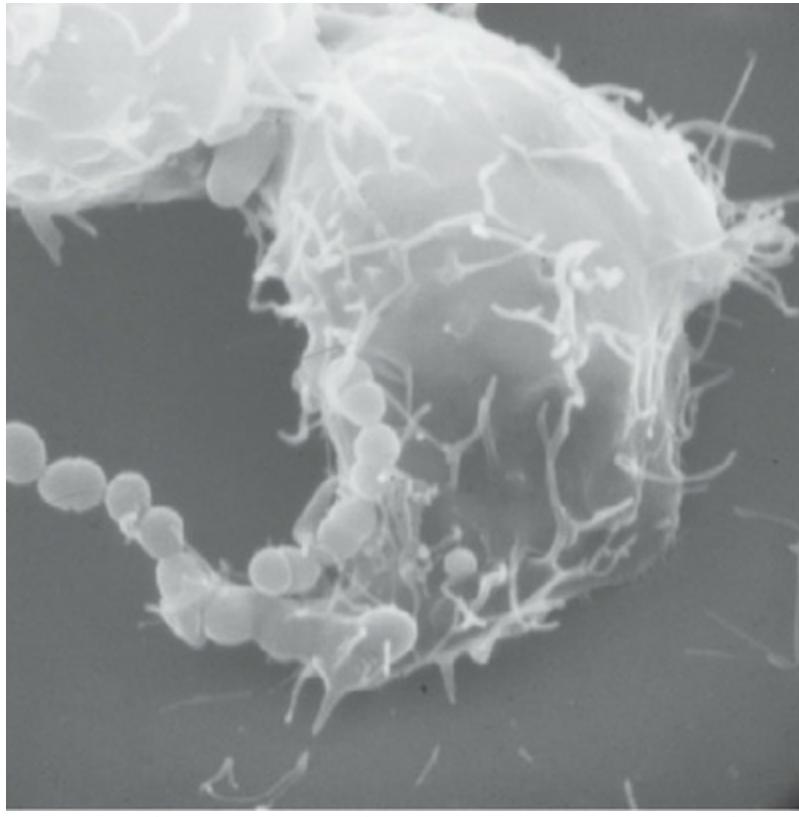


FIGURA 4-13 Eletromicrografia de um neutrófilo do leite bovino ingerindo *Streptococcus agalactiae*. Note como uma porção do citoplasma do neutrófilo parece fluir sobre a superfície da bactéria. Aumento original 5.000x.

Na fagocitose mediada pelo sistema complemento, as partículas entram nos neutrófilos sem formação de lamelipódios, sugerindo que o processo de ingestão é fundamentalmente diferente daquele mediado por anticorpos (fagocitose do tipo II). A ligação destes receptores faz com que uma estrutura parecida com uma taça cubra o organismo. A bactéria é, por fim, atraída para a célula e engolfada, entrando em um vacúolo denominado fagossomo. A facilidade da ingestão depende das propriedades da superfície bacteriana. O neutrófilo flui rapidamente sobre superfícies lipídicas; assim, bactérias hidrofóbicas, como *Mycobacterium tuberculosis*, são prontamente ingeridas. Por outro lado, *Streptococcus pneumoniae*, um agente etiológico da pneumonia em humanos, possui uma cápsula hidrofílica. Por isso, essa bactéria é pouco fagocitada, a não ser que se torne hidrofóbica, por meio da opsonização. O recobrimento progressivo de uma bactéria pela ligação de receptores celulares a seus ligantes na superfície do micrório tem sido comparado com um zíper. A facilidade da ingestão depende das propriedades da superfície bacteriana. O neutrófilo flui rapidamente sobre superfícies lipídicas; assim, bactérias hidrofóbicas, como *Mycobacterium tuberculosis*, são prontamente ingeridas. Por outro lado, *Streptococcus pneumoniae* possui uma cápsula hidrofílica. Por isso, essa bactéria é pouco fagocitada, a não ser que se torne hidrofóbica, por meio da opsonização. O recobrimento progressivo de uma bactéria pela ligação de receptores celulares a seus ligantes na superfície do micrório tem sido comparado com um zíper. Um terceiro tipo de ingestão ocorre em bactérias como *Legionella pneumophila* e *Borrelia burgdorferi*. Nestes casos, um único lamelipódio pode se enrolar várias vezes ao redor do micrório, em um processo chamado fagocitose em mola.

Destruição

Os neutrófilos destroem as bactérias ingeridas por meio de dois processos distintos. Um envolve a geração de potentes oxidantes — o *burst* respiratório. O outro envolve a liberação de enzimas líticas e peptídeos antimicrobianos dos grânulos intracelulares ([Quadro 4-1](#)).

Quadro 4-

1 Autofagia

A fagocitose, como descrita neste capítulo, envolve a ingestão, morte e digestão de partículas extracelulares, como bactérias invasoras. As células podem também destruir microrganismos ou proteínas celulares ou organelas indesejáveis presentes no citosol, por meio do processo de autofagia ([Fig. 4-16](#)). A autofagia é uma forma de autodigestão celular. A partícula a ser digerida, como um micrório intracelular ou uma organela danificada, é primeiramente circundada em uma membrana dupla, formando uma vesícula citosólica denominada autofagossomo. O autofagossomo, então, se funde a lisossomos, cujas enzimas então digerem o conteúdo da estrutura. As macromoléculas são, então, liberadas no citosol, no qual podem voltar a ser utilizadas. A autofagia pode ser desencadeada pelo jejum, disponibilizando mais aminoácidos para a síntese proteica, mas pode também ser usada na remoção seletiva de organelas, como mitocôndrias, proteínas mal dobradas e agregadas e agentes infecciosos intracelulares. Assim, a sinalização por TLR7 ou Fc γ R nos fagossomos pode ser desencadeada pelo sistema de autofagia, talvez por ação sobre o sistema NOX. As alterações da autofagia são associadas a câncer, neurodegeneração, infecções microbianas e envelhecimento.

O Burst Oxidativo

Segundos após sua ligação às bactérias, os neutrófilos aumentam seu consumo de oxigênio em 100 vezes. Isso é resultante da ativação de um complexo enzimático presente na superfície celular, chamado NADPH oxidase (NOX). Os subcomponentes do complexo NOX encontram-se separados nas células em repouso, mas, quando um neutrófilo é estimulado por TNF- α ou é exposto a outros estímulos inflamatórios, há formação e ativação do complexo NOX ([Fig. 4-14](#)). O NOX ativado converte NADPH (a forma reduzida da NADP, nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato) a NADP $^+$, liberando elétrons. Uma molécula de oxigênio aceita um elétron doado, gerando ânion superóxido (o ponto em $\cdot\text{O}_2^-$ indica a presença de um elétron não pareado):

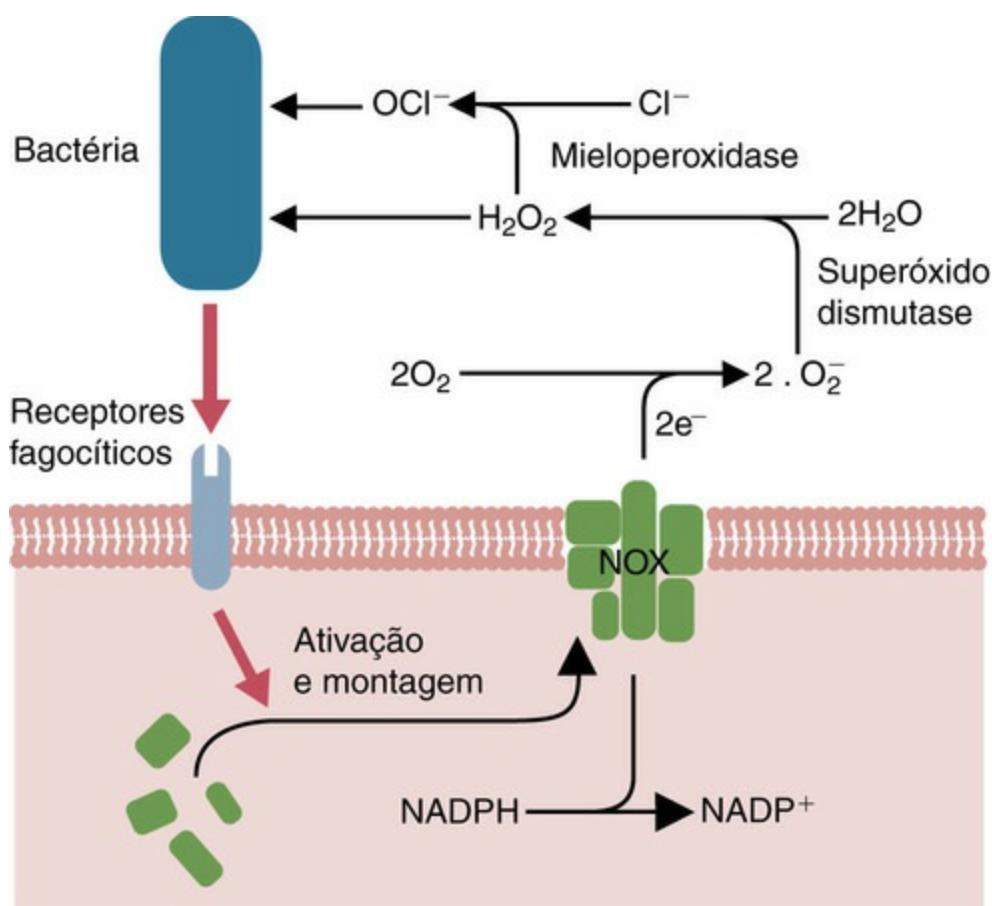


FIGURA 4-14 Os principais componentes da via de *burst* respiratório nos neutrófilos. O processo é desencadeado pela ligação de uma bactéria opsonizada a receptores fagocíticos, como CD32. Isso leva à formação de um complexo enzimático, a NADPH oxidase (NOX), na membrana do fagossomo. Uma vez formada, a NOX catalisa a geração de oxigênio singlet. Com outras enzimas, como a superóxido dismutase e a mieloperoxidase, produtos bactericidas, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e os íons hipoclorito (OCl^-), são então gerados.



Os dois ânions superóxidos interagem espontaneamente (dismutação), gerando uma molécula de H_2O_2 sob a influência da enzima superóxido dismutase:



O peróxido de hidrogênio é convertido pela mieloperoxidase em compostos bactericidas. A mieloperoxidase catalisa a reação entre o peróxido de hidrogênio e os íons haletos (Cl^- , Br^- , I^- ou SCN^-), produzindo hipo-haletos:



O Cl^- plasmático é usado na maioria dos sítios inflamatórios, exceto no leite e na saliva, onde o SCN^- também é empregado. O ácido hipocloroso ($HOCl$) é o principal produto do

metabolismo oxidativo dos neutrófilos. Dada sua reatividade, o HOCl é rapidamente consumido em múltiplas reações. Enquanto houver um suprimento de H₂O₂ (neutrófilos podem gerá-lo por mais de 3 horas depois de estimulados), a mieloperoxidase gerará HOCl. O HOCl destruirá as bactérias, desdobrando e agregando suas proteínas, oxidando seus lipídios e aumentando as atividades bactericidas das enzimas lisossômicas. (Lembre-se que o HOCl é o ingrediente ativo dos alvejantes domésticos e é comumente usado em piscinas, para prevenir o crescimento de bactérias). Há pequenas diferenças quantitativas na atividade neutrofílica entre as diferentes espécies, principalmente quanto à intensidade do *burst* oxidativo. Os neutrófilos dos ovinos, por exemplo, parecem produzir menos superóxido do que os neutrófilos de humanos ou bovinos. Os neutrófilos também apresentam mecanismos de defesa que destoxicificam os oxidantes e minimizam os danos colaterais. Assim, eles contêm grandes quantidades de glutationa, que reduz os oxidantes. Os metais redox-ativos, como o ferro, podem se ligar à lactoferrina, minimizando a formação de OH, e os antioxidantes, como o ácido ascórbico ou a vitamina E, interrompem essas reações.

Enzimas Líticas

Quando uma bactéria é ingerida pelo neutrófilo, os grânulos (ou lisossomos) da célula migram através do citoplasma, fundem-se aos fagossomos em maturação e liberam suas enzimas (o vacúolo completo é então chamado fagolisossomo). O aumento da força iônica dentro dos fagossomos libera elastase e catepsina G de suas matrizes proteoglicanas sulfatadas ([Fig. 4-15](#)). Existem outras enzimas lisossômicas, como a lisozima, as proteases, as hidrolases ácidas e a mieloperoxidase. As enzimas que se acumulam nos fagossomos podem digerir paredes bacterianas e destruir a maioria dos microrganismos, mas, como se poderia esperar, são observadas variações nessa suscetibilidade. Bactérias gram-positivas suscetíveis à lisozima são rapidamente destruídas. As bactérias gram-negativas, como *Escherichia coli*, sobrevivem por um pouco mais de tempo, uma vez que suas paredes externas são resistentes à digestão. A lactoferrina, por se ligar ao ferro, pode privar a bactéria desse nutriente essencial e limitar o seu crescimento ([Capítulo 25](#)). Alguns microrganismos, como a *Brucella abortus* e a *Listeria monocytogenes*, podem interferir na maturação do fagossomo de tal forma que não entram em contato com as enzimas lisossômicas e, assim, podem crescer dentro das células fagocíticas. As enzimas neutrofílicas liberadas nos tecidos clivam o TNF- α preso à membrana dos macrófagos. O TNF- α atrai e ativa ainda mais neutrófilos.

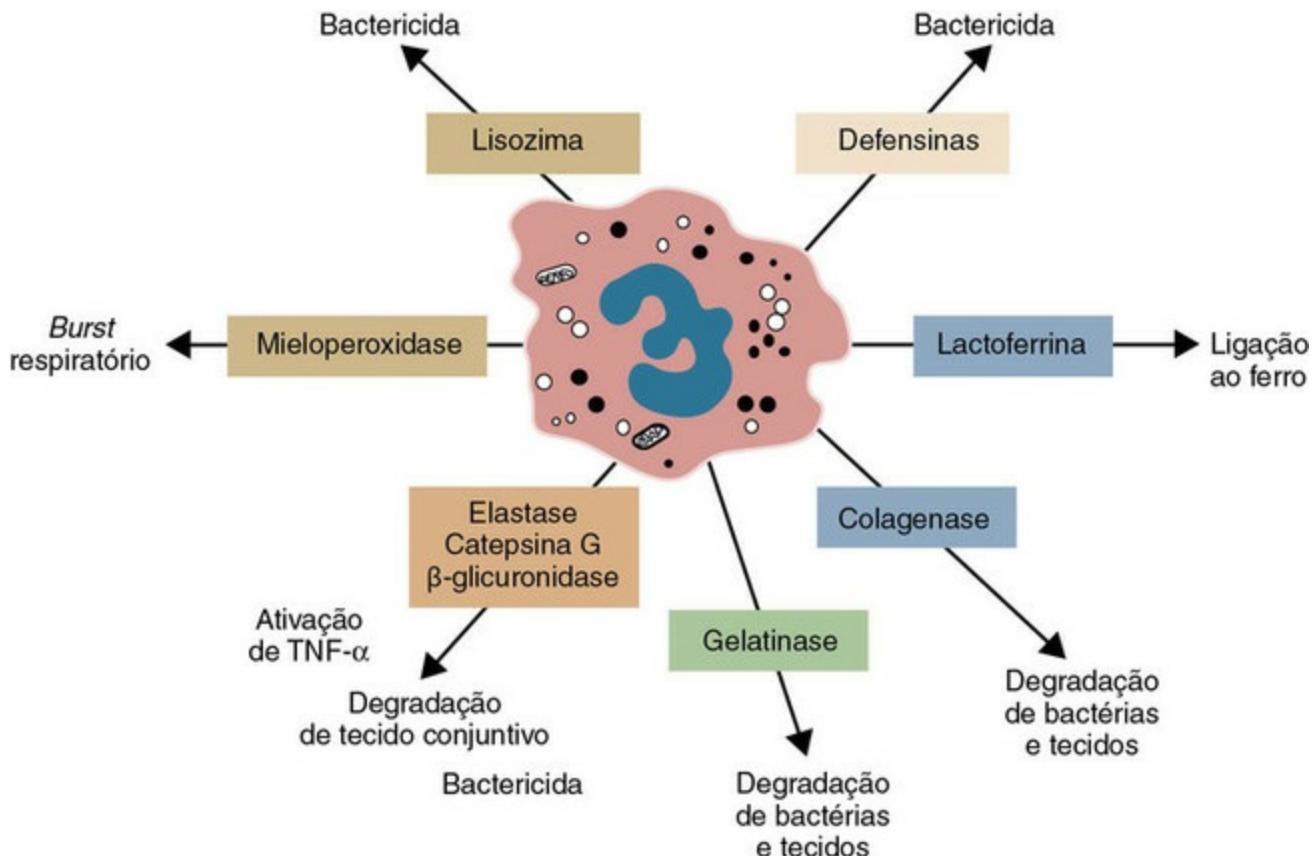
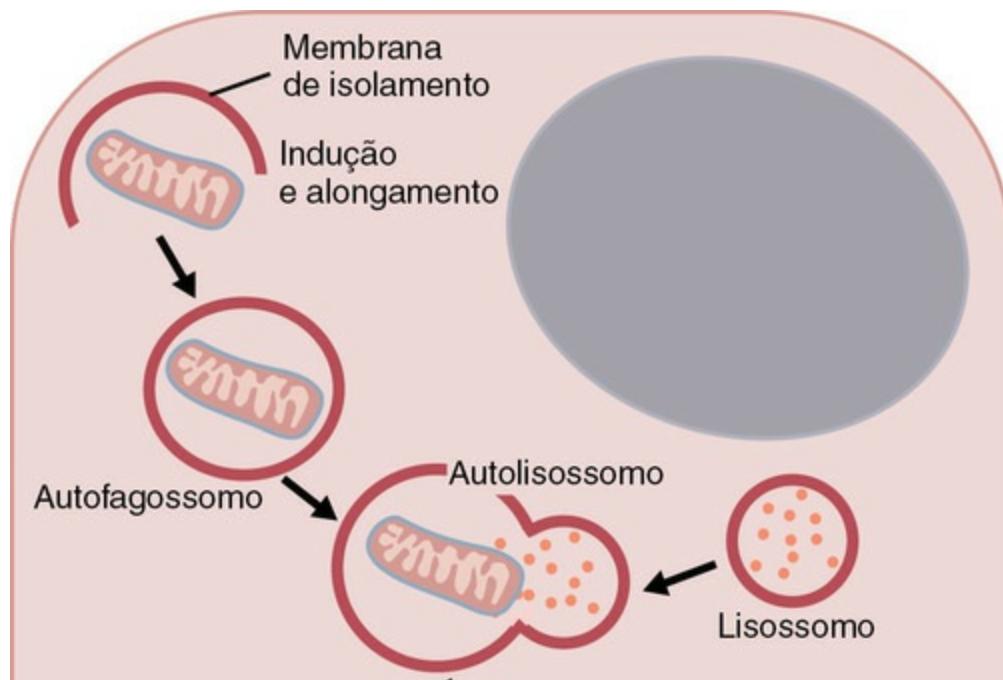


FIGURA 4-15 Algumas das enzimas e outras moléculas antibacterianas encontradas nos diversos grânulos citoplasmáticos dos neutrófilos.



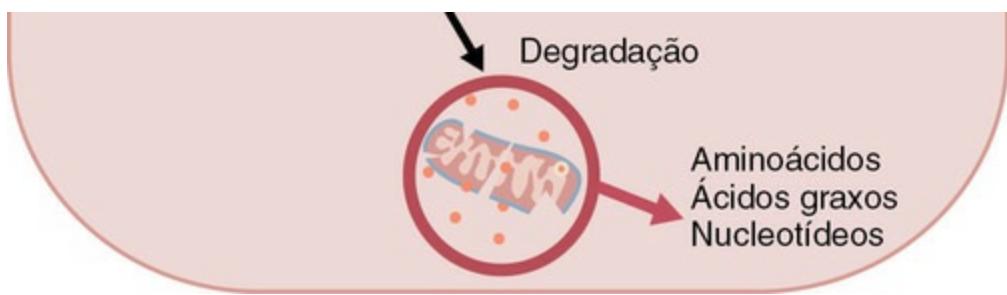


FIGURA 4-16 O processo de autofagia, a autoingestão de partes de uma célula. O autofagossomo se forma no interior do citoplasma e circunda a organela ou o micrório a ser destruído. Os lisossomos se fundem ao autofagossomo, formando um autolisossomo. Os conteúdos são degradados e reciclados. Esta é uma forma de se livrar de organelas velhas e danificadas, como bactérias intracelulares.

Citocinas

Sob a influência de produtos bacterianos, como lipopolissacarídeos, os neutrófilos secretam muitas citocinas diferentes, como IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, TNF- α , IL-6, CXCL8 (IL-8), IL-10 e o fator transformador do crescimento β . Embora cada neutrófilo produza pequenas quantidades de tais citocinas, essas células invadem os sítios inflamatórios em grandes números e, assim, sua contribuição total pode ser significativa.

Receptores de Superfície

As células devem interagir com muitas moléculas de seu microambiente. Com essa finalidade, as células expressam muitos receptores de superfície diferentes. Como mencionado no [Quadro 2-4](#), as glicoproteínas da superfície celular podem ser classificadas pelo sistema CD (do inglês, *cluster of differentiation*). Os neutrófilos podem carregar diversas moléculas CD em sua superfície ([Fig. 4-17](#)). Dentre essas proteínas, as mais relevantes são os receptores de opsoninas e aqueles que medeiam a adesão dos neutrófilos às paredes dos vasos sanguíneos. Dentre as outras moléculas de superfície encontradas nos neutrófilos, incluem-se receptores para mediadores inflamatórios, como os leucotrienos, os componentes do sistema complemento, como o C5a, as quimiocinas e as citocinas ([Quadro 4-2](#)).

Quadro 4-

2 Transferência Intercelular de Membranas Celulares

Em algumas circunstâncias, as células podem trocar fragmentos de membrana juntos com seus receptores e, assim, mudar seu fenótipo. As proteínas de membrana recém-adquiridas podem alterar a função das células receptoras. Os leucócitos parecem ser muito adeptos a esta prática e a inflamação dá muitas oportunidades para a aquisição de proteínas de membrana de células necróticas e apoptóticas. Como exemplos, tem-se a transferência de MHC de classe II de células dendríticas a linfócitos B, linfócitos T, macrófagos e neutrófilos. Isto pode permitir que as células receptoras atuem como apresentadoras de antígeno. Os neutrófilos parecem ser muito suscetíveis à aquisição de novas proteínas de superfície. Tais proteínas alteram o

fenótipo do neutrófilo e podem promover algumas funções neutrofílicas. O processo ocorre pela troca de membrana e leva apenas alguns minutos. Essas alterações dos receptores de superfície celular obviamente podem modificar as funções dos neutrófilos. Isto pode explicar, por exemplo, porque alguns neutrófilos podem expressar receptores funcionais de linfócitos T.

Dados de Puellmann K., Kaminski WE, Vogel M, et al: A variable immunoreceptor in a population of human neutrophils, *Proc Natl Acad Sci USA*. 103:14441–14446, 2006.

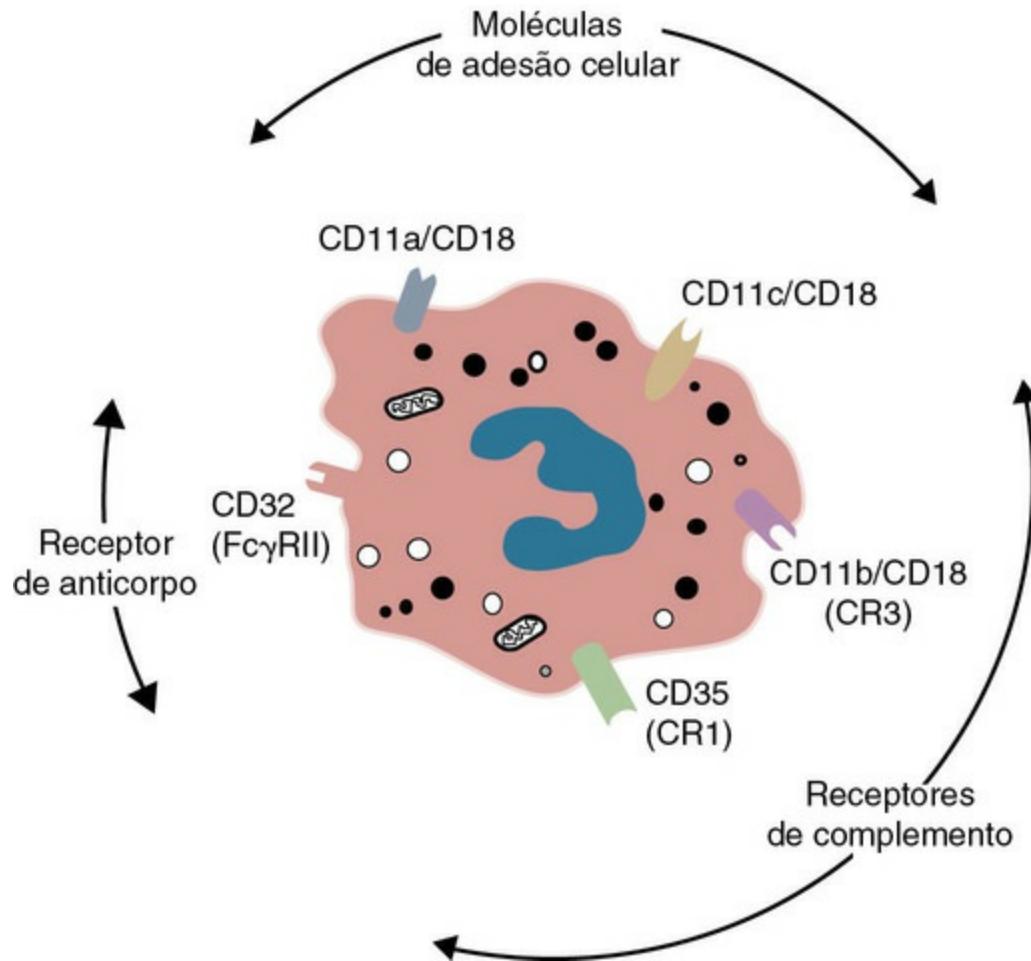


FIGURA 4-17 Alguns dos principais receptores de superfície dos neutrófilos e suas funções.

Destino

Os neutrófilos são células completamente diferenciadas de curta vida, com alta taxa de apoptose espontânea. Estas células possuem uma reserva limitada de energia, que não pode ser reposta. A maioria dos neutrófilos vive somente alguns dias. Essas células são, portanto, mais ativas imediatamente após serem liberadas da medula óssea, mas logo são exauridas e podem realizar apenas um número limitado de eventos fagocíticos. A apoptose ocorre na presença de estímulos inflamatórios, principalmente de oxidantes e pode também envolver a formação de NETs de DNA exocitado. Os neutrófilos apoptóticos são removidos pelas células do sistema mononuclear fagocítico. Quando as

células dendríticas ingerem neutrófilos apoptóticos infectados com bactérias, secretam TGF- β , IL-6 e IL-23. Como anteriormente descrito, a IL-23 estimula a diferenciação de linfócitos Th17, que promovem a produção de mais neutrófilos. Por outro lado, a ingestão de neutrófilos apoptóticos infectados desencadeia a secreção de IL-10 e TGF- β , promovendo a produção de linfócitos T reguladores e suprimindo as respostas imunes ([Capítulo 20](#)).

Assim, os neutrófilos podem ser considerados uma primeira linha de defesa, convergindo rapidamente aos organismos invasores e destruindo-os imediatamente, mas não são capazes de manter tal atividade. A segunda linha de defesa é o sistema mononuclear fagocítico. Os DAMPs liberados pela desgranulação ou morte dos neutrófilos promovem o recrutamento e a ativação de macrófagos e células dendríticas, estimulando as respostas imunes inatas e adaptativas ([Fig. 2-6](#)).

Imunidade Inata: Macrófagos e Recuperação da Inflamação

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Macrófagos

Estrutura

História Natural

Funções

Células Sentinelas

Inflamação

Fagocitose

Geração de Óxido Nítrico

Ativação

Receptores

Destino do Material Estranho

Proteínas Solúveis Administradas por Via Intravenosa

Destino dos Materiais Administrados por Outras Vias

Trato Digestório

Trato Respiratório

Recuperação da Inflamação

Pontos Principais

- Os macrófagos migram para os sítios de inflamação depois dos neutrófilos. Estas células ingerem e destroem quaisquer invasores microbianos sobreviventes.
- Os macrófagos também ingerem os neutrófilos mortos ou que estão morrendo e, assim, impedem o dano causado pelas enzimas neutrofílicas liberadas.

- Os macrófagos geram um potente agente oxidante, o óxido nítrico.
- Os macrófagos removem eficientemente as partículas estranhas da corrente sanguínea e do trato respiratório.
- Os macrófagos começam o processo de cicatrização nos tecidos lesionados.
- Os macrófagos são células apresentadoras de antígeno fundamentais para o sistema imune inato.

Embora os neutrófilos atuem como a primeira linha de defesa, sendo rapidamente mobilizados, convergindo ao local infectado e ingerindo e destruindo os invasores microbianos com entusiasmo, não podem, sozinhos, garantir a destruição de todos estes invasores. O corpo, portanto, usa um sistema de “segurança” empregando células fagocíticas coletivamente denominadas macrófagos. Como células fagocíticas, os macrófagos diferem dos neutrófilos em sua velocidade de resposta, que é menor; nas suas habilidades microbicidas, que são maiores; e na sua capacidade de desencadear a imunidade inata. Também atuam como células sentinelas e iniciam o reparo tissular. Diferentemente dos neutrófilos, que são especializados em uma única tarefa – a destruição dos microrganismos invasores – os macrófagos desempenham diversas funções. Por isso, muitas diferentes subpopulações de macrófagos são reconhecidas. Deve-se também destacar que o uso de dois sistemas de células fagocíticas permite a cooperação entre neutrófilos e macrófagos, aumentando muitos aspectos da imunidade inata. Os neutrófilos tendem a ser mais importantes na morte de patógenos extracelulares, enquanto os macrófagos dominam o combate a patógenos intracelulares.

Macrófagos

Os macrófagos não apenas detectam e matam microrganismos invasores, mas, quando estimulados, também secretam uma mistura de citocinas que promove respostas imunes inatas e adaptativas, controlam a inflamação e contribuem diretamente para o reparo de tecidos lesionados ao remover células mortas, que estão morrendo e danificadas, e auxiliam o processo de cicatrização. Seu nome se deve ao fato de serem células “grandes e comedoras” (do grego *macro* e *phage*).

A função e a estrutura dos macrófagos são altamente variáveis, o que originou uma nomenclatura confusa. Os macrófagos imaturos circulam na corrente sanguínea e são denominados monócitos. Quando os monócitos migram para os tecidos, passam a ser macrófagos. Os macrófagos são encontrados no tecido conjuntivo, onde são denominados histiocitos; aqueles que revestem os sinusoides do fígado são denominados células de Kupffer; os do cérebro são a micróglia. Os macrófagos nos alvéolos dos pulmões são denominados macrófagos alveolares, enquanto aqueles nos capilares do pulmão são denominados macrófagos intravasculares pulmonares. Grandes números são encontrados no sinusoides do baço, da medula óssea e dos linfonodos. Independentemente de seus nomes ou localização, são todos macrófagos e parte do

sistema mononuclear fagocítico ([Fig. 5-1](#)).

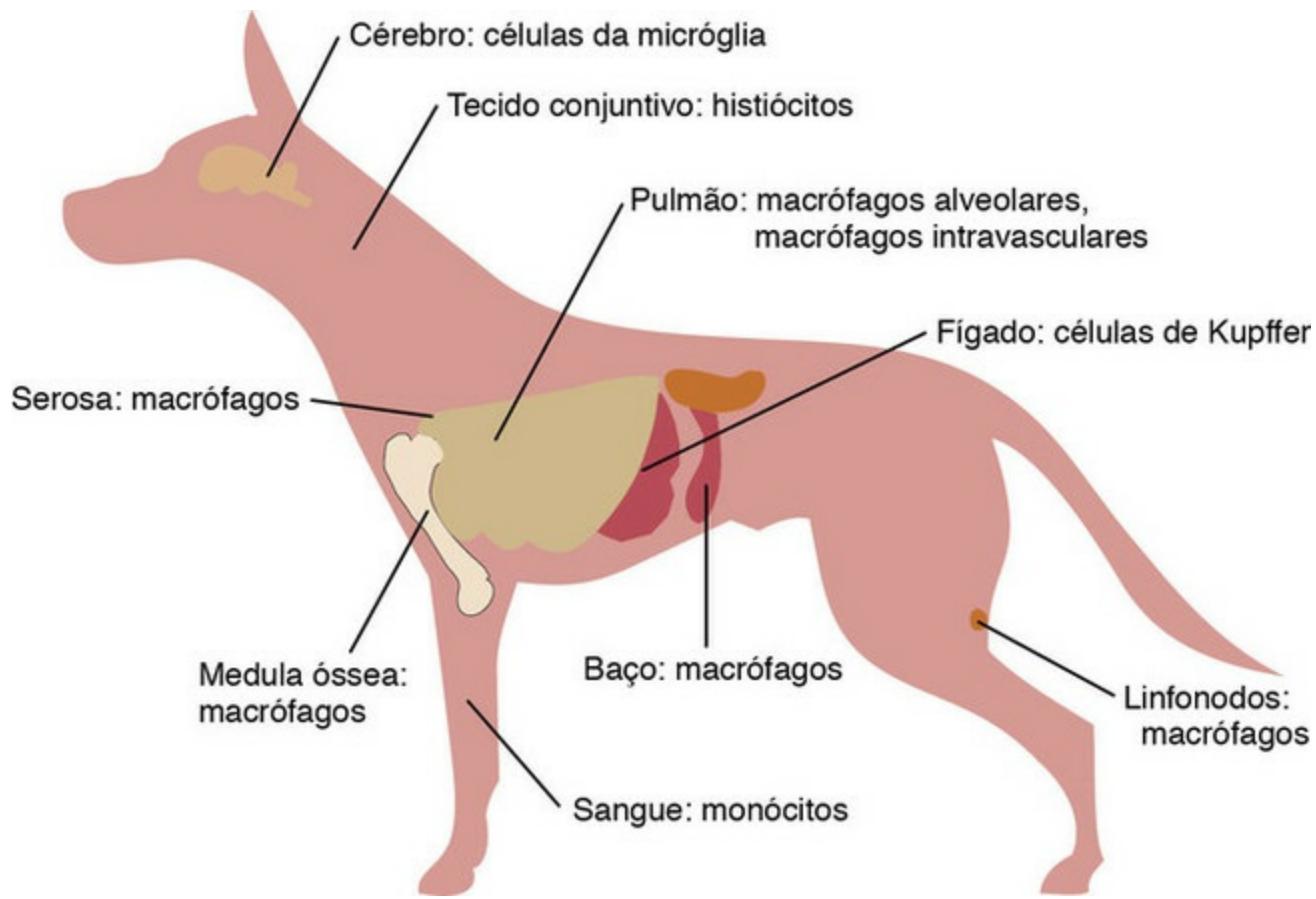


FIGURA 5-1 A localização das principais populações de células do sistema mononuclear fagocítico.

Estrutura

Em suspensão, os monócitos são células redondas de cerca de 15 nm de diâmetro. Apresentam citoplasma abundante, em cujo centro está um único grande núcleo, que pode ser redondo, em formato de feijão ou endentado ([Fig. 5-2](#)). Seu citoplasma central contém mitocôndrias, grandes números de lisossomos, alguns retículos endoplasmáticos rugosos e um complexo de Golgi, indicando que podem sintetizar e secretar proteínas ([Figs. 5-3 e 5-4](#)). Nas células vivas, o citoplasma periférico está em contínuo movimento, formando ondulações. Muitos macrófagos apresentam variações desta estrutura básica. Os monócitos do sangue, por exemplo, possuem núcleos redondos, que se alongam conforme as células amadurecem. Os macrófagos alveolares contêm pouquíssimos retículos endoplasmáticos rugosos, mas seu citoplasma é repleto de grânulos. A micróglia do sistema nervoso central apresenta núcleos em forma de haste e processos citoplasmáticos (dendritos) muito longos, que são perdidos quando a célula encontra a lesão tissular.

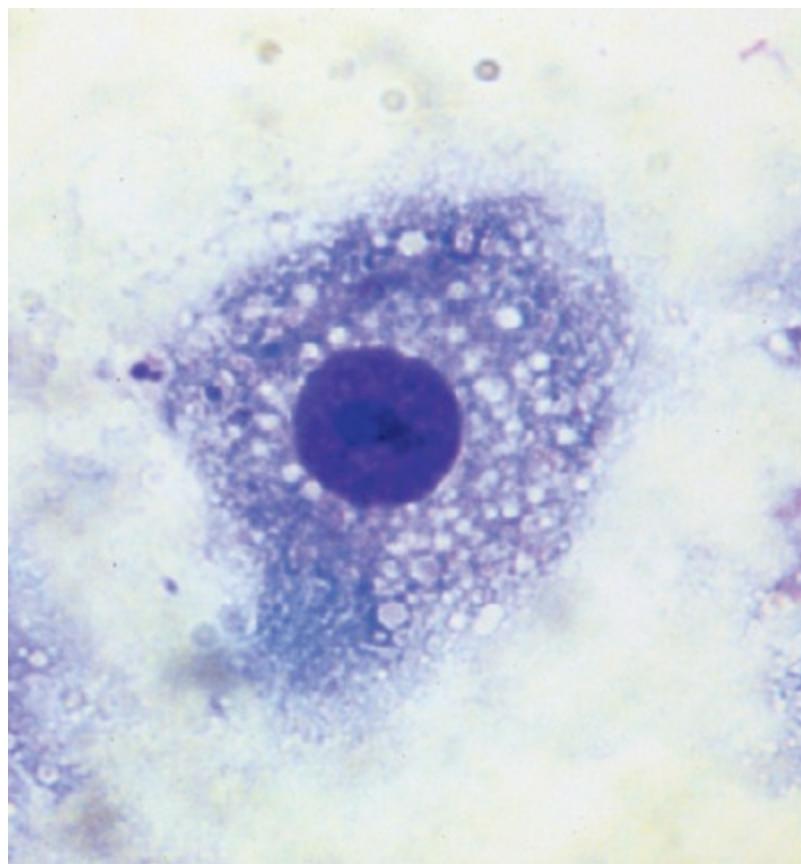


FIGURA 5-2 Um macrófago bovino normal. Aumento original $\times 500$.

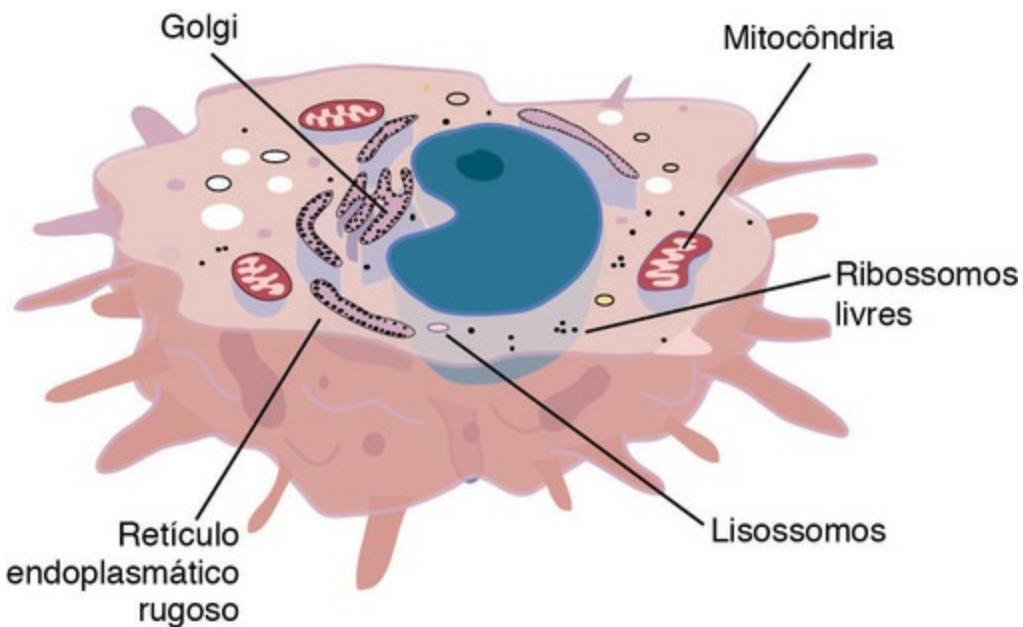


FIGURA 5-3 As principais características estruturais de um macrófago.

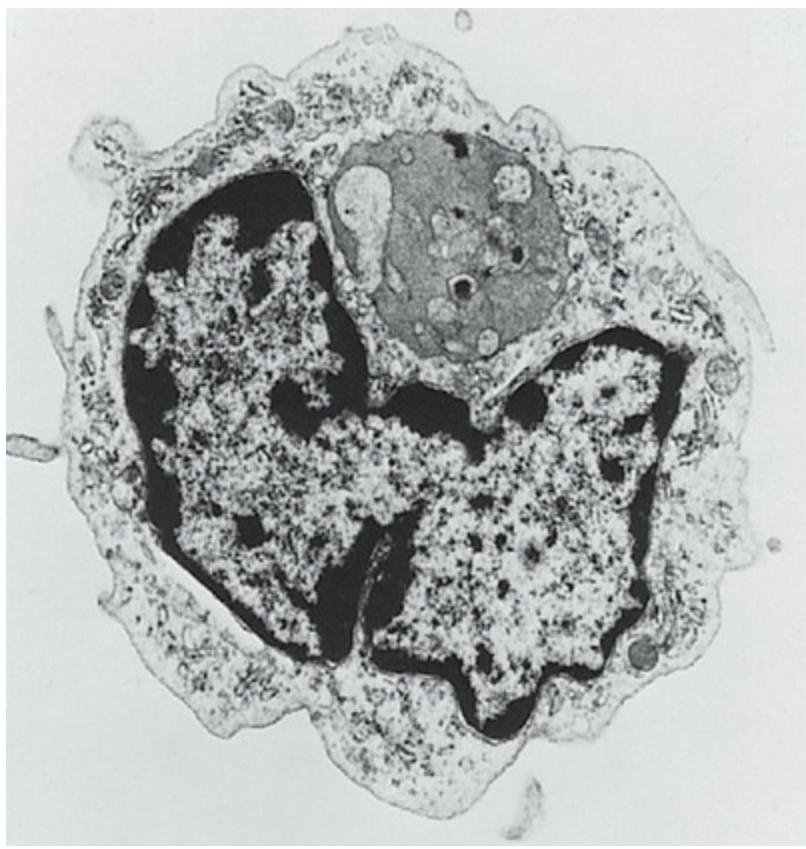


FIGURA 5-4 Micrografia de transmissão eletrônica de um macrófago normal de coelho. A natureza da grande inclusão é desconhecida (Cortesia do Dr. S. Linthicum)

História Natural

Os fagócitos mononucleares se desenvolvem a partir de células-tronco mieloides comuns na medula óssea (Fig. 5-5). Durante o desenvolvimento dos monócitos, as células-tronco mieloides dão origem a monoblastos, depois a promonócitos e, por fim, a monócitos. Todo esse processo se dá sob influência das citocinas denominadas fatores estimuladores de colônias. Os monócitos entram na corrente sanguínea e circulam por cerca de três dias antes de entrarem nos tecidos e se desenvolverem em macrófagos. Essas células formam cerca de 5% da população total de leucócitos do sangue. Não se sabe se há subpopulações de monócitos e se estas dão origem a populações especializadas de macrófagos. O estágio em que deixam a corrente sanguínea pode determinar sua função. Os macrófagos teciduais se originam diretamente dos monócitos ou por divisão no interior dos tecidos. São células de vida relativamente longa, substituindo-se em taxa de cerca de 1% ao dia a não ser que ativadas por inflamação ou lesão tissular. Os macrófagos podem viver por muito tempo após a ingestão de partículas inertes, como o carbono em tintas de tatuagem, embora possam se fundir e formar células gigantes multinucleadas em suas tentativas de eliminação do material estranho. As células-tronco mieloides podem, também, quando adequadamente estimuladas, dar origem a células dendríticas. Na verdade, essas células são muito parecidas, e muitos pesquisadores acreditam que as células dendríticas são simplesmente macrófagos especializados, otimizados para o processamento e a apresentação de antígeno (Capítulo 10).

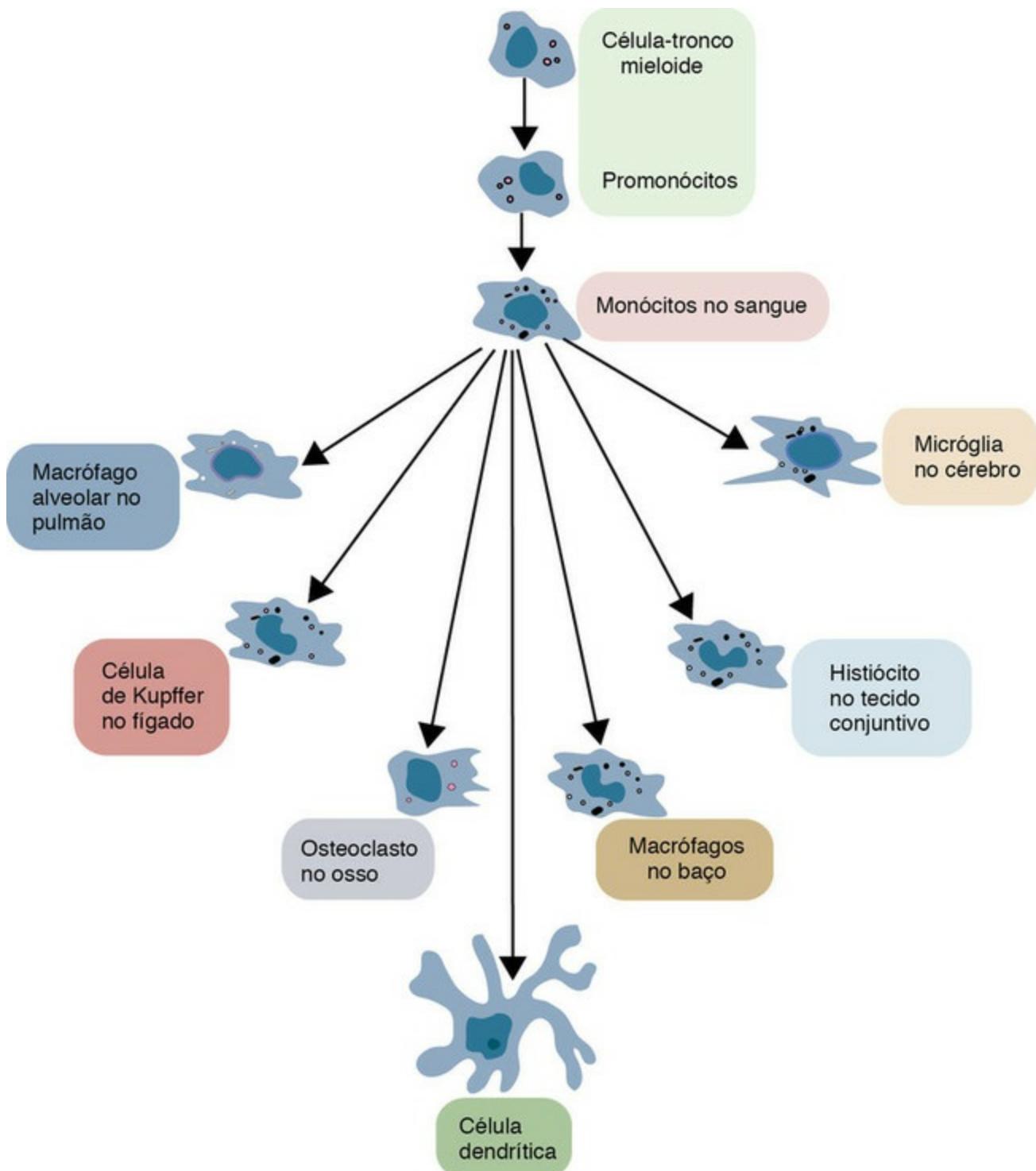


FIGURA 5-5 A origem e o desenvolvimento dos macrófagos. Os monócitos do sangue podem se diferenciar em diversos tipos de macrófago. Estas células também podem se diferenciar em células dendríticas.

Funções Células Sentinelas

Como descrito no [Capítulo 2](#), os macrófagos expressam diversos receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) e imediatamente detectam e respondem a bactérias invasoras e vírus. Além da fagocitose eficaz, estas células respondem por meio da produção de complexas misturas de citocinas. As mais importantes destas citocinas são a

interleucina 1 (IL-1), a IL-6, a IL-12, a IL-18 e o fator de necrose tumoral α (TNF- α) (Fig. 5-6).

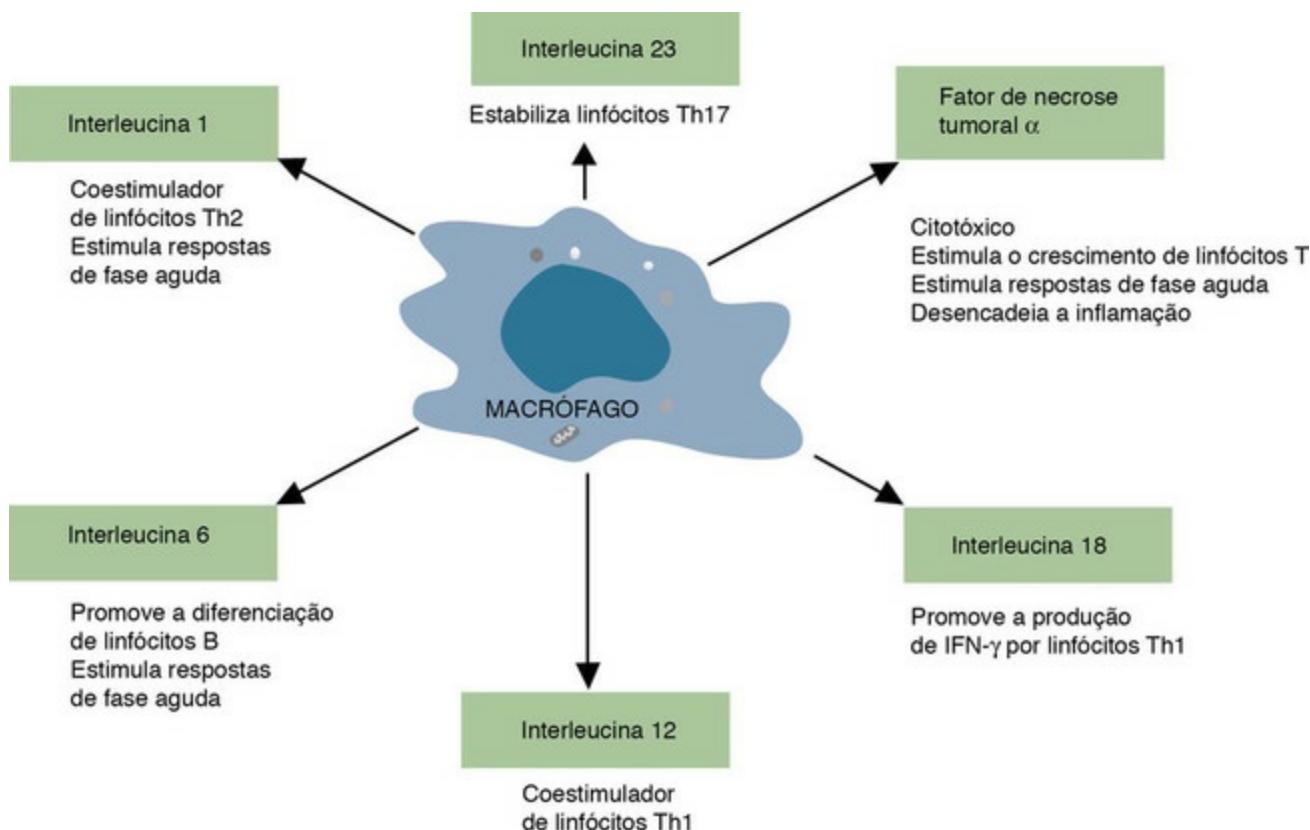


FIGURA 5-6 Algumas das mais importantes citocinas produzidas por macrófagos e suas funções.

Inflamação

Os macrófagos reconhecem a lesão tissular, promovem o recrutamento de neutrófilos e regulam os processos pelos quais os neutrófilos recrutam monócitos. Como células sentinelas, os macrófagos promovem a migração de neutrófilos dos vasos sanguíneos. A liberação da proteína de alta mobilidade, box 1 (HMGB1) e outros padrões moleculares associados a lesões (DAMPs) dos tecidos estimula a produção de TNF- α e IL-6 por macrófagos residentes, assim como de quimiocinas de neutrófilos, CXCL8, CCL3 e CCL4, e espécies reativas de oxigênio.

Os exossomos são pequenas vesículas citoplasmáticas, com diâmetro entre 50 e 100 nm, que podem transmitir sinais entre as células. São liberados por macrófagos, células dendríticas e linfócitos B estimulados. Esses exossomos carreiam consigo uma mistura de moléculas imunoestimuladoras e pró-inflamatórias, que podem se disseminar pelo fluido extracelular, onde interagem com as células próximas. Assim, os exossomos de macrófagos contendo bactérias podem expressar componentes da parede celular bacteriana, como glicopeptidolipídeos e outros padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) em suas superfícies. Assim, os exossomos podem se ligar a PRRs nos neutrófilos e macrófagos próximos, levando à liberação de TNF- α , CCL5 e iNOS dependente de MyD88, estimulando a inflamação.

Fagocitose

Em caso de invasão microbiana e desenvolvimento de inflamação, os monócitos do sangue respondem e se ligam a células endoteliais vasculares de uma maneira similar à realizada pelos neutrófilos. Assim, adesão e rolamento são desencadeados pela ligação da selectina, e as células gradualmente param, devido à interação das integrinas com os ligantes nas células endoteliais vasculares. Os monócitos se ligam à molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), usando β_2 -integrinas e, então, migram para os tecidos, onde são acionados macrófagos. Várias horas após a entrada dos neutrófilos no sítio inflamatório, os macrófagos chegam. Esses macrófagos são atraídos não apenas pelos produtos bacterianos e componentes do sistema complemento, como o C5a, mas também por DAMPs das células e tecidos danificados. Após a migração dos neutrófilos para os tecidos, também atraem macrófagos. Os grânulos dos neutrófilos contêm quimiotáticos para macrófagos, como azurocidina, defensinas e catelicidinas. Os neutrófilos e as células endoteliais, quando ativados, produzem a proteína quimiotática de macrófagos-1 (CCL2), sob a influência da IL-6. Os neutrófilos são os mártires do sistema imunológico: são os primeiros a alcançar e atacar o material estranho e, ao morrerem, atraem macrófagos aos sítios de invasão. A fagocitose dos macrófagos é similar à dos neutrófilos. Os macrófagos destroem as bactérias utilizando mecanismos oxidativos e não oxidativos. Diferentemente dos neutrófilos, porém, os macrófagos são capazes de manter a atividade fagocítica e repeti-la. Além disso, os macrófagos liberam colagenases e elastases que destroem o tecido conjuntivo próximo. Eles liberam o ativador de plasminogênio, que gera plasmina, outra potente protease. Assim, os macrófagos conseguem “amolecer” a matriz local de tecido conjuntivo, o que permite sua penetração mais eficaz no tecido lesionado.

Os macrófagos fagocitam os neutrófilos apoptóticos e seus exossomos. O conteúdo dos grânulos neutrofílicos nem sempre é destruído, podendo ser carregado pelos endossomos dos macrófagos, onde podem continuar a inibir o crescimento de bactérias. Assim, os neutrófilos podem aumentar a eficácia dos macrófagos na defesa do hospedeiro.

Geração de Óxido Nítrico

Em alguns mamíferos, principalmente nos roedores, nos bovinos, nos ovinos e nos equinos (mas não em humanos, suínos, caprinos ou coelhos), os PAMPs microbianos estimulam os macrófagos a sintetizar a óxido nítrico sintase indutível (iNOS ou NOS2). Essa enzima atua sobre a L-arginina, usando NADPH e oxigênio para produzir grandes quantidades de óxido nítrico (monóxido de nitrogênio, NO) e citrulina ([Fig. 5-7](#)). O óxido sozinho não é altamente tóxico, mas pode reagir com o ânion superóxido para produzir oxidantes potentes, como o peroxinitrito e o radical dióxido de nitrogênio.

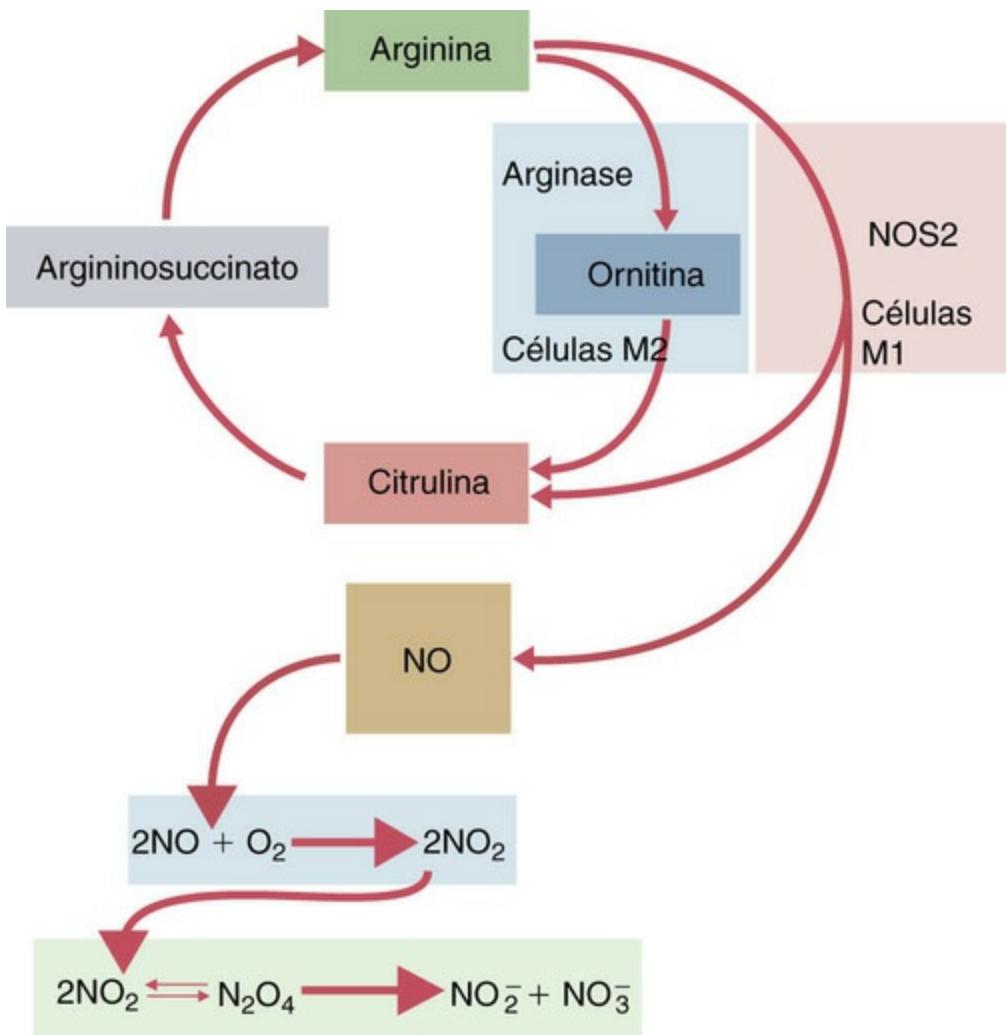


FIGURA 5-7 As duas vias do metabolismo da arginina nos macrófagos. A produção de óxido nítrico através da ação da óxido nítrico sintase 2 é a principal via antimicrobiana e a principal característica dos macrófagos M1. O uso de arginase para a síntese de ornitina, porém, reduz as atividades antimicrobianas das células M2.



Nem todos os macrófagos geram óxido nítrico. Os macrófagos que o fazem são chamados de células M1 e sua principal função é a defesa do hospedeiro. A produção contínua de NO permite que os macrófagos M1 destruam bactérias, fungos, protozoários e alguns helmintos. O óxido nítrico também se liga a enzimas que contêm metais, como a ribonucleotídeo redutase, e impede a síntese de DNA. Essa molécula também bloqueia enzimas respiratórias mitocondriais que contêm heme.

Uma segunda população de macrófagos, as chamadas células M2, não produz NO, mas, ao invés disso, converte a arginina à ornitina usando a enzima arginase. Essas duas populações macrofágicas desempenham papéis diferentes na defesa do corpo. As células M1 atuam na defesa contra invasores microbianos e produzem citocinas pró-inflamatórias. As células M2 têm efeitos opostos: reduzem a inflamação e produzem citocinas que suprimem as respostas imunológicas. Assim, promovem a formação de vasos sanguíneos, o remodelamento dos tecidos e a reparação tecidual. As células M1 são

produzidas no início do processo inflamatório, quando a inflamação é necessária. As células M2, por outro lado, aparecem mais tarde, quando a cicatrização é necessária.

Ativação

Embora os macrófagos sejam fagócitos potentes, suas atividades podem ser bastante aumentadas por diversas vias de ativação. Dentre as moléculas que desencadeiam a ativação dos macrófagos estão PAMPs, como os lipopolissacarídeos, o CpG DNA, os carboidratos microbianos e as proteínas de choque térmico, assim como muitos DAMPs. Existem diferentes níveis de ativação, dependendo do agente desencadeante, e algumas bactérias, como *Mycobacterium tuberculosis*, ativam mais os macrófagos do que outras. Assim, quando os monócitos começam a chegar aos tecidos inflamados, produzem quantidades maiores de enzimas lisossomais, aumentam sua capacidade fagocítica e a expressão de receptores para anticorpos e componentes do sistema complemento e secretam mais proteases (Fig. 5-8). As citocinas produzidas por esses macrófagos, principalmente o TNF- α e a IL-12, ativam uma determinada população de linfócitos, as chamadas células *natural killer* (NK) (Capítulo 19). As células NK, por sua vez, secretam a citocina interferon- γ (IFN- γ), que ativa ainda mais os macrófagos. O IFN- γ estimula muitos genes diferentes, principalmente o gene NOS2, que pode ter sua expressão aumentada em 400 vezes, graças ao estímulo combinado do IFN- γ às micobactérias. Devido a essa maior produção de NO, os macrófagos M1 ativados tornam-se potentes destruidores de bactérias.

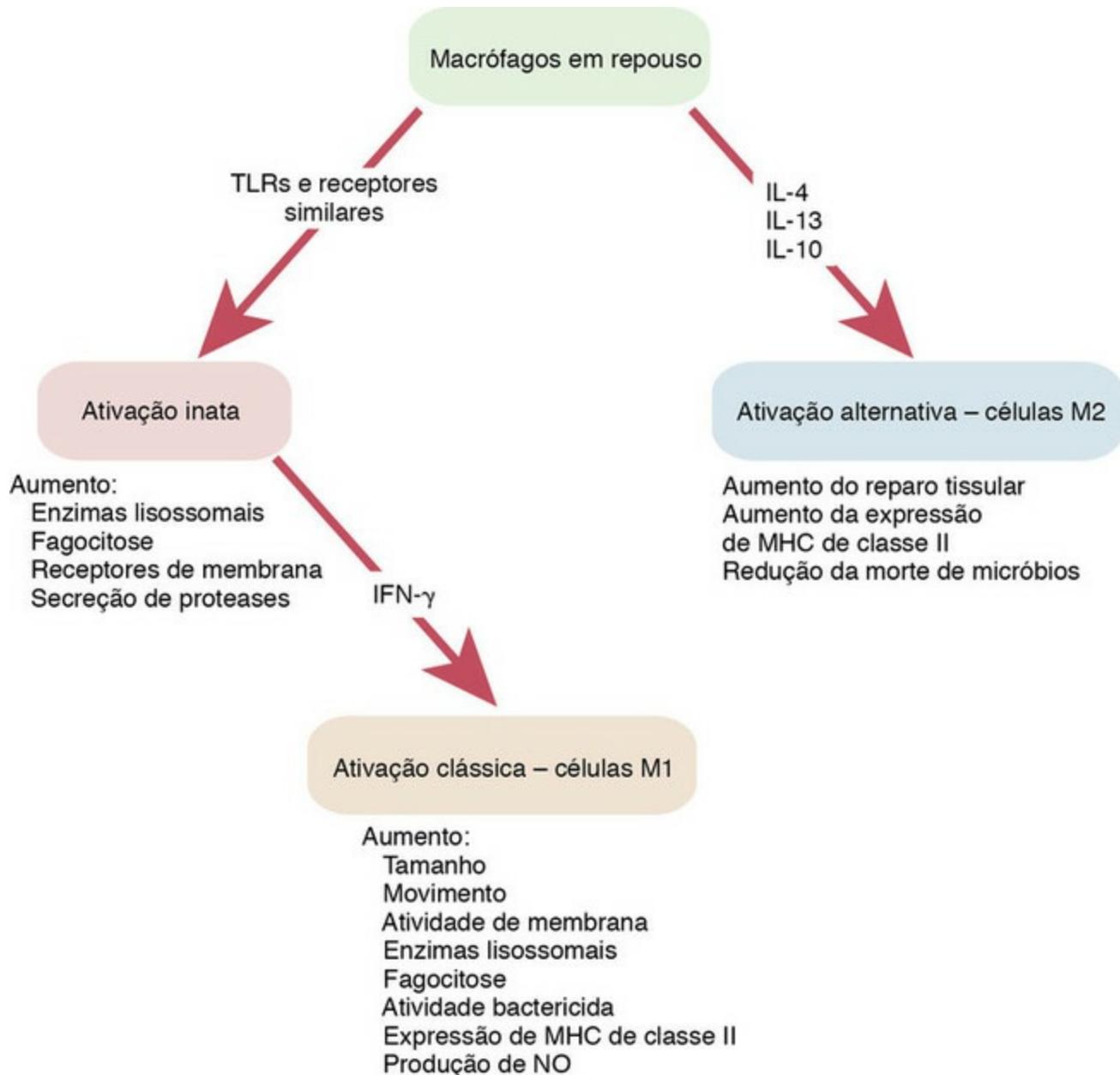


FIGURA 5-8 A ativação progressiva dos macrófagos pode envolver três vias. Assim, os macrófagos podem se transformar nas células classicamente ativadas M1 pela exposição a produtos microbianos e subsequentemente, a citocinas Th1, como IFN- γ . Estas células também podem sofrer uma “ativação alternativa” quando expostas a citocinas Th2 e, desta forma, se tornam macrófagos M2.

Receptores

Os macrófagos expressam diversos receptores em sua superfície (Fig. 5-9). Todos são glicoproteínas. Alguns são PRRs, como os receptores do tipo *Toll* (TLRs) e o receptor de ligação à manose (CD206). O CD206 pode se ligar à manose ou fucose nas superfícies bacterianas e permite que os macrófagos ingiram bactérias não opsonizadas.

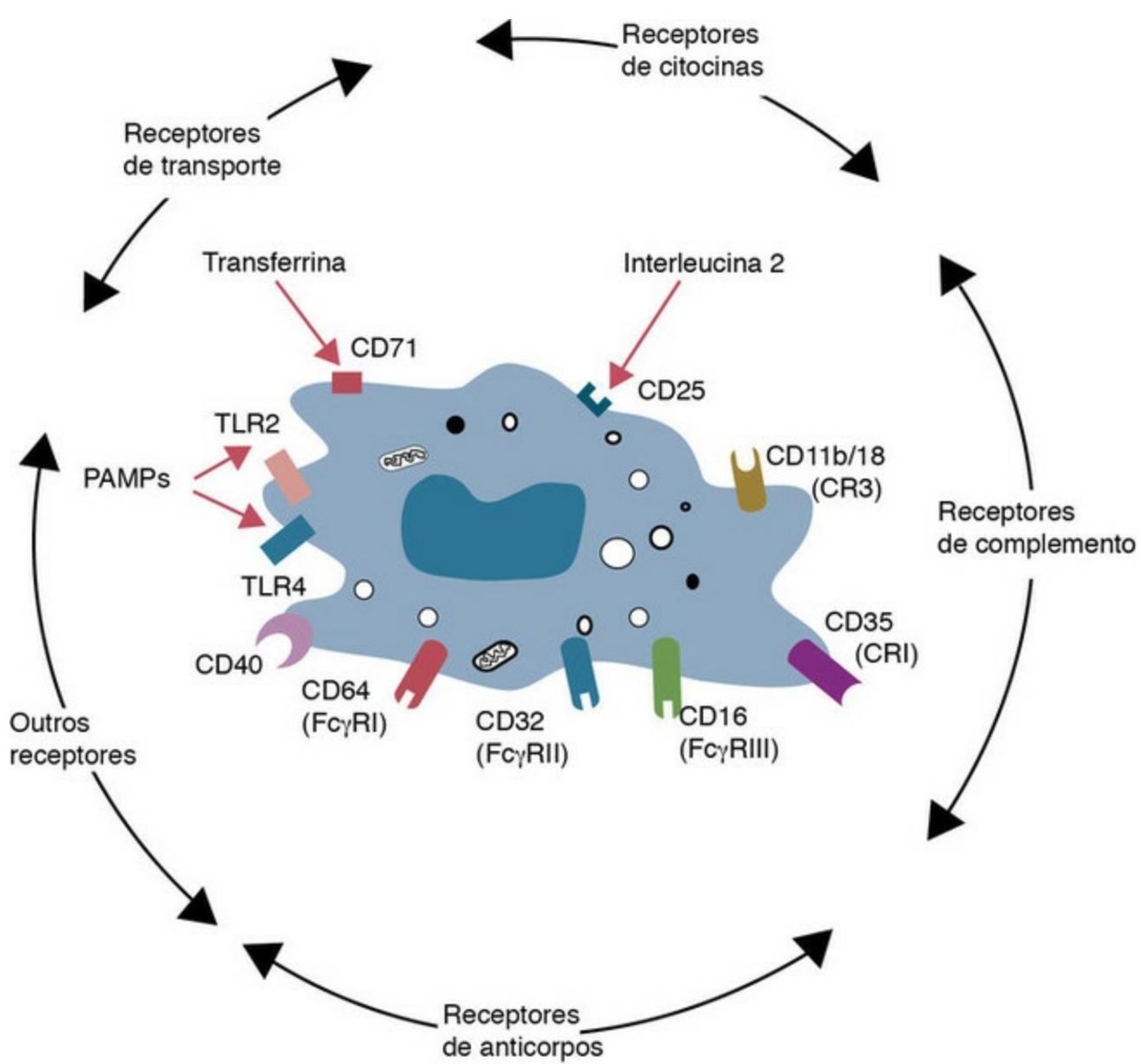


FIGURA 5-9 Alguns dos principais receptores de superfície expressos pelos macrófagos e suas funções.

Os macrófagos apresentam muitos receptores para opsoninas. O CD64, por exemplo, é um receptor de anticorpos de alta afinidade expresso por macrófagos e, em menor extensão, neutrófilos. Como outros receptores de anticorpos, o CD64 se liga à região Fc das moléculas de anticorpos e, assim, é denominado receptor Fc ($Fc\gamma RI$). Sua expressão é estimulada pela ativação induzida por $IFN-\gamma$. Os macrófagos humanos também carreiam dois receptores de anticorpos de baixa afinidade, CD32 ($Fc\gamma RII$) e CD16 ($Fc\gamma RIII$). Os macrófagos de bovinos e ovinos apresentam um receptor de Fc denominado $Fc\gamma 2R$, que pode se ligar a partículas revestidas com um tipo específico de anticorpo denominado imunoglobulina G2 (IgG2) (Capítulo 16). Os macrófagos também possuem receptores para componentes do sistema complemento, como CD35 (CR1) e CD11b/CD18, que reconhecem C3b.

As integrinas de superfície celular ligam os macrófagos a outras células, moléculas do tecido conjuntivo, como colágeno e fibronectina, e alguns componentes do sistema complemento. O CD40 é usado por macrófagos na comunicação com linfócitos T. Seu ligante (CD40L ou CD154) é encontrado em linfócitos T. Assim, os linfócitos T podem

ativar macrófagos via CD40.

Destino do Material Estranho

Os macrófagos estão localizados por todo o corpo e podem detectar e capturar bactérias ou fungos invasores que entraram no organismo por diferentes vias. Bactérias injetadas por via intravenosa, por exemplo, são rapidamente removidas do sangue. Seu destino preciso depende da espécie animal acometida. Em cães, roedores e humanos, 80% a 90% delas são capturadas e removidas pelo fígado. As bactérias são removidas pelos macrófagos (células de Kupffer) que revestem os sinusoides hepáticos. Esse processo ocorre em dois estágios. Primeiramente, as bactérias são fagocitadas por neutrófilos do sangue. Esses neutrófilos, então, são ingeridos e destruídos pelas células de Kupffer. Esses processos são similares aos observados na inflamação aguda, em que os neutrófilos são responsáveis principalmente pela destruição dos invasores, enquanto os macrófagos são responsáveis pela prevenção dos danos causados pelos neutrófilos apoptóticos ([Tabela 5-1](#)). Nos ruminantes, nos suínos, equinos e felinos, as partículas são primariamente removidas da corrente sanguínea pelos macrófagos que revestem o endotélio dos capilares dos pulmões (macrófagos intravasculares pulmonares) ([Figs. 5-10](#) e [5-11](#)).

Tabela 5-1

Locais de Depuração de Partículas do Sangue de Mamíferos Domésticos

ESPÉCIE	LOCALIZAÇÃO (%)	
	PULMÃO	FÍGADO/BAÇO
Bovinos	93	6
Ovinos	94	6
Cães	6,5	80
Gatos	86	14
Coelhos	0,6	83
Cobaias	1,5	82
Ratos	0,5	97
Camundongos	1,0	94

Dados selecionados de Winkler GC. Pulmonary intravascular macrophages in domestic animal species: review of structural and functional properties. *Am J Anat.* 1988; 181: 223; Chitko-McKown CG, Blecha F. Pulmonary intravascular macrophages, a review of immune properties and functions. *Ann Rech Vet.* 1992; 23: 201-14.

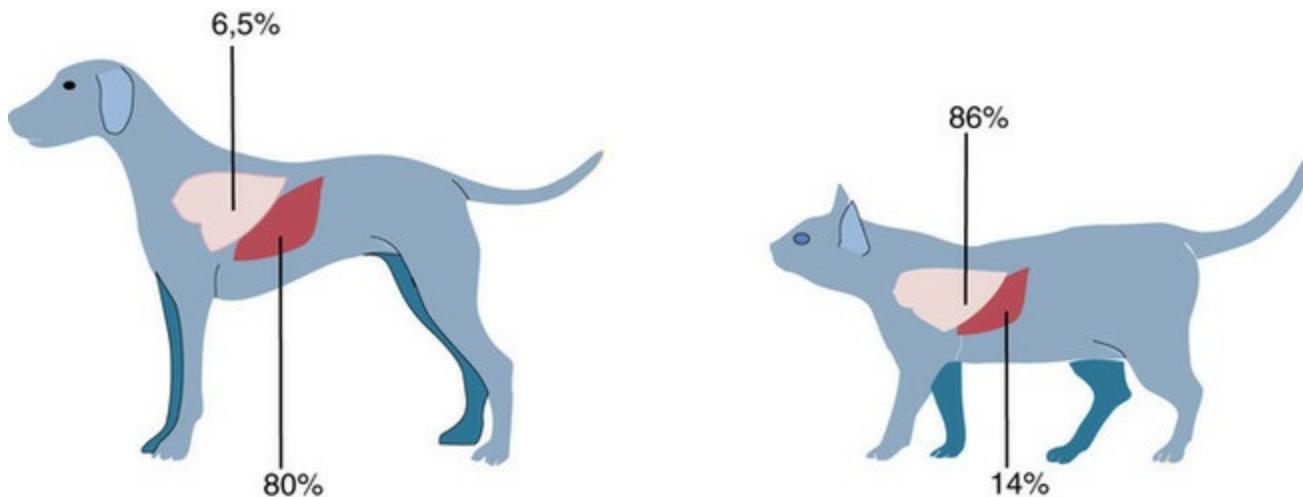


FIGURA 5-10 As diferentes rotas pelas quais as bactérias são eliminadas da corrente sanguínea de cães e gatos, expressas como porcentagens da dose administrada. Os cães utilizam principalmente as células de Kupffer do fígado. Os gatos empregam mais os macrófagos pulmonares intravasculares.

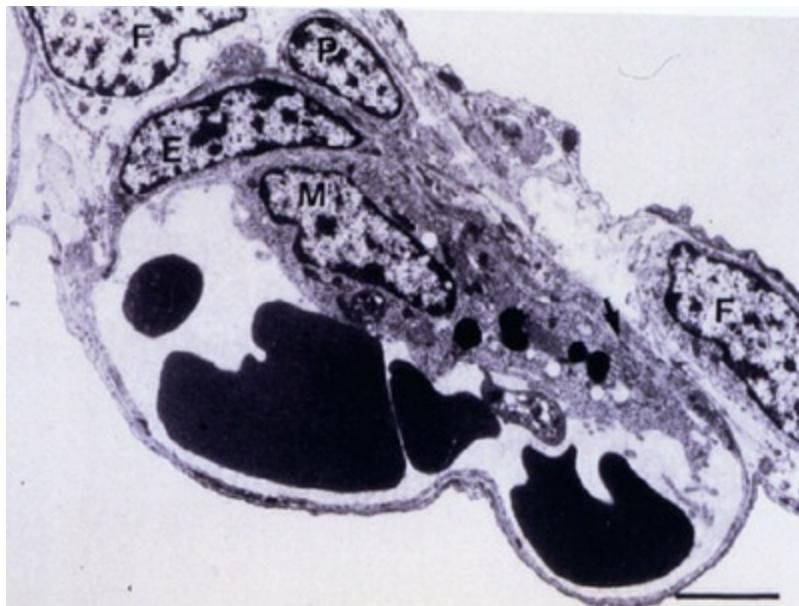


FIGURA 5-11 Um macrófago intravascular (M) de um pulmão de um leitão de 7 dias de idade. A célula apresenta numerosos pseudópodes, siderossomos eletrondensos, fagossomos e gotículas lipídicas. Essa célula encontra-se fortemente aderida à porção espessa da barreira tecidual ar-sangue, que contém fibroblastos (F) e um pericito (P) entre a lâmina basal do endotélio capilar (E) e o epitélio alveolar. Nos locais onde a adesão é firme, são observadas junções intercelulares, com densidades subplasmalêmicas (seta). Barra = 2 µm. Aumento original ×8.000. (De Winkler GC, Cheville NF. Postnatal colonization of porcine lung capillaries by intravascular macrophages: an ultrastructural morphometric analysis. *Microvasc Res*. 1987; 33: 224-32.)

Nas espécies em que a depuração hepática é importante, grandes vírus ou bactérias podem ser completamente eliminados por uma única passagem pelo fígado (Fig. 5-12). O baço também filtra o sangue e é mais eficiente do que o fígado, mas, por ser muito menor, captura uma quantidade bastante inferior de material. Há também diferenças em relação ao tipo de partículas removidas pelo fígado e pelo baço. Os macrófagos esplênicos apresentam receptores para anticorpos (CD64) e, assim, as partículas opsonizadas por anticorpos são preferencialmente removidas neste órgão. As células

fagocíticas do fígado, por outro lado, expressam CD35, um receptor de C3, o terceiro componente do sistema complemento, e, dessa forma, as partículas opsonizadas por C3 são preferencialmente removidas por este órgão. A depuração das partículas do sangue é regulada por opsoninas solúveis, como a fibronectina ou a lectina ligante de manose. Experimentalmente, se uma grande quantidade de partículas, como carbono coloidal, for injetada por via intravenosa em um animal, essas opsoninas são temporariamente depletadas e outras partículas (como as bactérias) não são removidas da corrente sanguínea. Nessa situação, diz-se que o sistema mononuclear fagocítico está “bloqueado”.

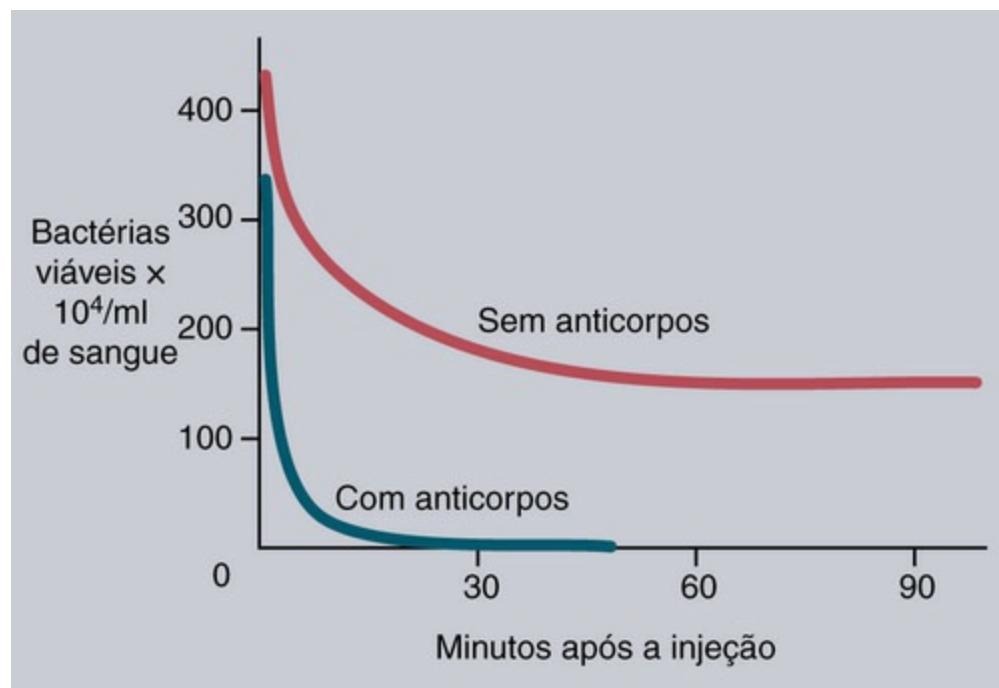


FIGURA 5-12 A depuração de bactérias do sangue (nesse caso, *Escherichia coli* em leitões). Na ausência de anticorpos, as bactérias são removidas de forma lenta e incompleta.

A remoção de organismos da corrente sanguínea é bastante aumentada quando estes são opsonizados por anticorpos específicos. Na ausência de anticorpos ou quando as bactérias possuem cápsulas polissacarídicas antifagocíticas, a taxa de depuração é menor. Algumas moléculas, como as endotoxinas bacterianas, os estrogênios e os lipídios simples, estimulam a atividade macrofágica e, portanto, aumentam a taxa de depuração bacteriana. Os corticosteroides e outras drogas diminuem a atividade macrofágica por redução da taxa de depuração.

Proteínas Solúveis Administradas por Via Intravenosa

A não ser que sejam cuidadosamente tratadas, as moléculas proteicas em solução tendem a se agrregar de forma espontânea. Se tal solução proteica for injetada por via intravenosa, os neutrófilos, os monócitos e os macrófagos rapidamente removem esses agregados proteicos. As moléculas não agregadas permanecerão em solução e se distribuirão de maneira uniforme pelo sangue do animal. As proteínas pequenas (menos

de 60 kDa) também se difundem pelos fluidos teciduais extravasculares. Uma vez distribuídas, estas proteínas são catabolizadas, o que leva a um declínio lento, porém progressivo, em sua concentração. Em poucos dias, porém, o animal monta uma resposta imunológica contra a proteína estranha. Os anticorpos se combinam ao antígeno, as células fagocíticas removem esses complexos antígenos-anticorpos do sangue e a proteína é rapidamente eliminada ([Fig. 5-13](#)).

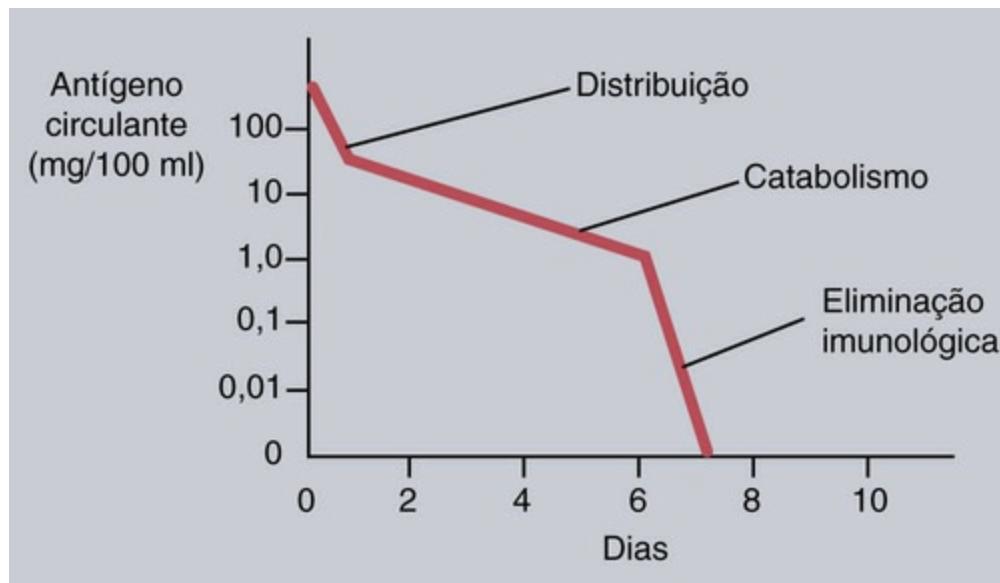


FIGURA 5-13 A depuração de um antígeno solúvel da corrente sanguínea. Note as três fases desta depuração.

Esse padrão de depuração trifásica, ou seja, redistribuição, catabolismo e eliminação imunológica, pode mudar de acordo com as circunstâncias. Se um animal ainda não foi exposto a um antígeno proteico, por exemplo, a eliminação imunológica ocorre em 5 a 10 dias. Se, por outro lado, o animal tiver sido sensibilizado por uma exposição prévia, a resposta imune secundária ocorre em 2 a 3 dias, e o estágio catabólico é menor. Se existirem anticorpos quando da administração do antígeno, a eliminação imunológica é imediata, e a fase catabólica não é observada. Se o material injetado não for antigênico, ou se não ocorrer resposta imune, o catabolismo continua até a completa eliminação do material.

Destino dos Materiais Administrados por Outras Vias

Quando o material estranho é injetado em um tecido, ocorre certo dano local, inflamação e liberação de DAMPs. Em decorrência disso, os neutrófilos e os macrófagos migram até o sítio de injeção e fagocitam o material inoculado. Um pouco deste material, porém, é capturado por células dendríticas. O material capturado pelos macrófagos e pelas células dendríticas é processado e usado para iniciar uma resposta imune adaptativa. Os anticorpos e os componentes do sistema complemento ([Capítulo 7](#)) interagem com o material antigênico, gerando fatores quimiotáticos que atraem ainda mais células fagocíticas, apressando sua eliminação final. Na pele, uma rede de células dendríticas

que capturam antígenos, as células de Langerhans, podem aprisionar as moléculas estranhas e apresentá-las diretamente aos linfócitos. Por esta razão, a injeção intradérmica de antígenos pode ser a maneira mais eficaz de estimular uma resposta imunológica.

O material solúvel injetado em um tecido é redistribuído pelo fluxo do fluido tecidual, através do sistema linfático. Por fim, atinge a corrente sanguínea e, assim, seu destino final é o mesmo dos materiais inoculados por via intravenosa. Qualquer material agregado presente é fagocitado pelos neutrófilos ou macrófagos teciduais ou pelos macrófagos e células dendríticas presentes nos linfonodos que drenam a área.

Trato Digestório

As enzimas digestivas normalmente quebram, em pequenos fragmentos, as macromoléculas que passam pelo intestino. Porém, algumas moléculas permanecem intactas e atravessam o epitélio intestinal ([Capítulo 22](#)). Os polissacarídeos bacterianos e as moléculas associadas aos lipídeos são particularmente eficazes quanto a isso, uma vez que são absorvidos pelos quilomícrons. As partículas que entram no sangue a partir do intestino são removidas pelos macrófagos no fígado, enquanto as partículas que entram nos vasos linfáticos intestinais ficam presas nos linfonodos mesentéricos.

Trato Respiratório

O destino das partículas inaladas, como poeiras ou aerossóis, depende de seu tamanho. As partículas grandes (com mais de 15 µm de diâmetro) aderem-se às camadas mucosas que recobrem o epitélio respiratório da traqueia até os bronquíolos terminais ([Fig. 22-6](#)). Essas partículas são então removidas pelo fluxo de muco em direção à faringe, ou pela tosse. As partículas muito pequenas que chegam aos alvéolos pulmonares são ingeridas pelos macrófagos alveolares, que as levam de volta à junção broncoalveolar, de onde são também removidas pelo fluxo de muco. Ainda assim, um pouco do material pode ser absorvido pelo alvéolo. As pequenas partículas assim absorvidas são depuradas pelos linfonodos drenantes, enquanto as moléculas solúveis entram na corrente sanguínea e são distribuídas por todo o corpo. Quando grandes quantidades de poeira são inaladas, como ocorre aos trabalhadores expostos às poeiras industriais ou aos fumantes, o sistema macrofágico alveolar pode ser “bloqueado” e os pulmões se tornam mais suscetíveis à invasão microbiana.

Recuperação da Inflamação

Após a destruição dos organismos invasores, a resposta tecidual deve mudar, passando de um processo de eliminação a um processo de reparação. Com o prosseguimento da inflamação, os macrófagos mudam suas propriedades ([Fig. 5-14](#)). Os primeiros macrófagos são ativados da maneira clássica, por TNF- α , para destruir as bactérias invasoras. Estes macrófagos M1, porém, acabam se convertendo em macrófagos M2, e desenvolvem propriedades anti-inflamatórias. Assim, a mesma célula que pode atuar de uma maneira pró-inflamatória, no início da infecção, pode ter ações anti-inflamatórias

uma vez que o processo infeccioso tenha sido superado.

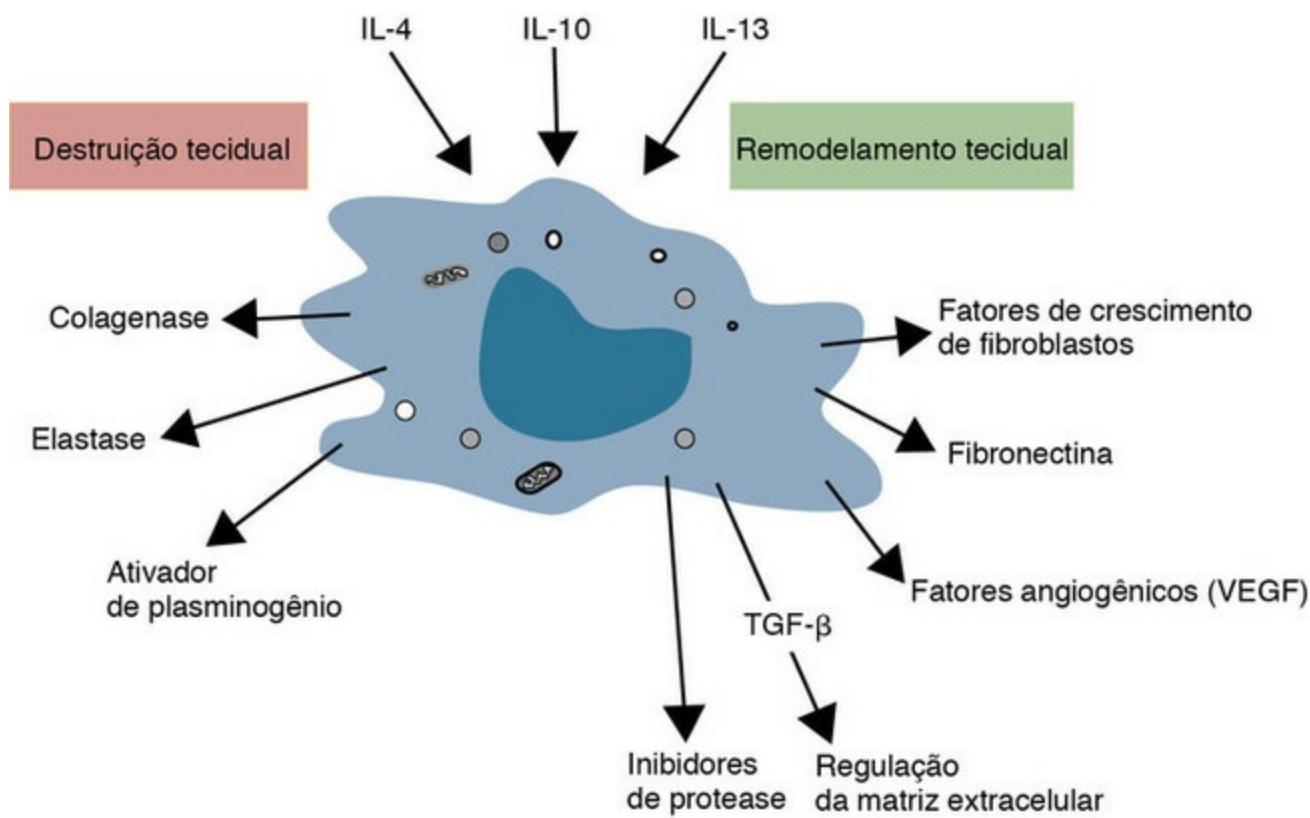


FIGURA 5-14 O papel dos macrófagos M2 na destruição e na reparação teciduais no processo de cicatrização. Na verdade, os tecidos danificados devem ser removidos antes do início do reparo e do remodelamento.

A inflamação é também resolvida por um processo ativo mediado por diversos lipídeos derivados de ácidos graxos poli-insaturados e similares aos leucotrienos. Duas dessas moléculas, a resolvina E1 e a protectina D1, ativam os programas de resolução da inflamação. Produzidas por células endoteliais, estas moléculas promovem a remoção de fagóцитos por meio da regulação da infiltração destas células e a ingestão de neutrófilos apoptóticos por macrófagos. Alterações nas concentrações de quimiocinas, como a maior expressão de CCR5, levam à remoção dos quimiotáticos CCL3 e CCL5. Estas quimiocinas são também destruídas pelas metaloproteases tissulares. Os neutrófilos apoptóticos exercem *feedback* negativo liberando lactoferrina, que suprime o recrutamento de neutrófilos. Os neutrófilos mortos atraem *scavengers*. Assim, a fagocitose de neutrófilos apoptóticos por macrófagos desencadeia a liberação do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), que é crucial para a revascularização e o reparo de feridas. Após geradas, as células M2 secretam SLP1, um inibidor de serina proteases. Essa molécula inibe a liberação de elastase e oxidantes pelos neutrófilos estimulados pelo TNF- α e inibe a atividade da elastase. Essa proteína também impede a degradação do fator transformador de crescimento β (TGF- β), que inibe a liberação de TNF- α .

Mesmo em animais normais e saudáveis, muitas células morrem todos os dias e devem ser prontamente removidas. Essa é a função dos macrófagos. Os neutrófilos mortos, por exemplo, liberam os nucleotídeos adenosa trifosfato e uridina trifosfato. Estas moléculas atraem os macrófagos, que rapidamente se encaminham para as células

apoptóticas. Os macrófagos metodicamente “apalpam” quaisquer neutrófilos que encontram. Se o neutrófilo estiver saudável, as células se separam. Se, porém, o neutrófilo estiver morto ou à beira da morte, o macrófago continua em contato e o ingere. Essa interação se dá por meio da proteína de adesão CD31 (Fig. 5-15). Assim, o neutrófilo liga-se ao CD31 do macrófago. Se o neutrófilo estiver saudável, envia um sinal ao macrófago, fazendo-o se desligar. Por outro lado, se o neutrófilo não enviar alguma sinalização, será fagocitado. É interessante notar que esta falha na sinalização do CD31 ocorre bem antes de o neutrófilo começar a perder seu conteúdo enzimático e provocar danos. Da mesma maneira, os macrófagos que consomem estes neutrófilos não liberam citocinas ou lipídios vasoativos. A ingestão de neutrófilos apoptóticos, porém, faz com que os macrófagos secretem ainda mais TGF- β , o que, por sua vez, promove a reparação do tecido. A fagocitose é, portanto, uma maneira eficiente de remover os neutrófilos apoptóticos sem causar ainda mais danos ou inflamação.

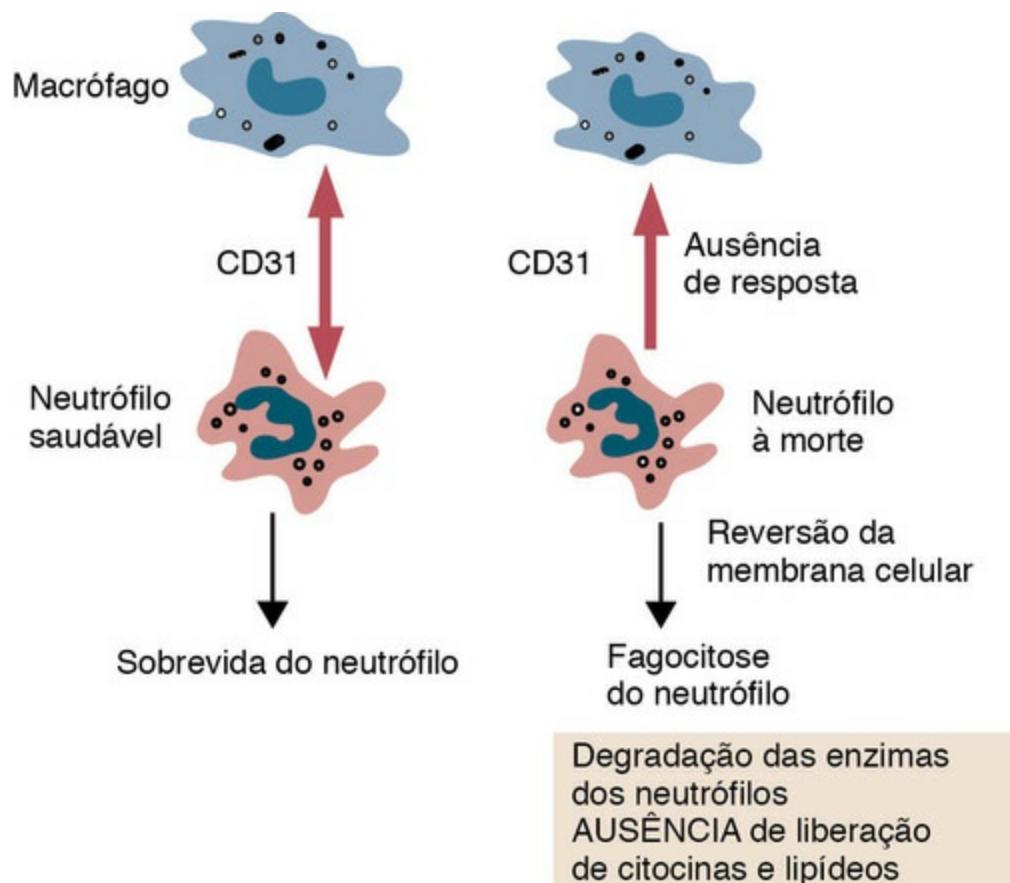


FIGURA 5-15 Remoção de neutrófilos apoptóticos. A reação é iniciada pelas interações entre o CD31 de macrófagos e neutrófilos. Se o neutrófilo não conseguir responder quando interrogado por um macrófago, será ingerido e destruído.

Ao secretarem IL-1 β , os macrófagos atraem e ativam fibroblastos. Estes fibroblastos entram na área lesionada e secretam colágeno. Uma vez que há deposição suficiente de fibras de colágeno, sua síntese é interrompida. Este colágeno é então remodelado por várias semanas ou meses até que o tecido volte ao normal. A menor tensão de oxigênio nos tecidos mortos estimula os macrófagos a secretar citocinas, como VEGF, que promovem o crescimento de novos vasos sanguíneos. Uma vez que a tensão de oxigênio

seja restaurada a seus valores normais, a formação de novos vasos sanguíneos é interrompida.

O resultado final desse processo de cicatrização depende da eficácia do processo inflamatório. Se sua causa for rápida e completamente removida, a cicatrização continuará normalmente.

Se a saúde do tecido não for restaurada, seja pela não eliminação do invasor ou reparação tecidual inadequada, a inflamação pode persistir e se tornar uma doença crônica e danosa. Exemplos de invasores persistentes incluem bactérias, como *M. tuberculosis*, fungos, como espécies de *Cryptococcus*, parasitas, como os trematódeos hepáticos, ou materiais inorgânicos, como os cristais de asbestos. Os macrófagos, os fibroblastos e os linfócitos podem se acumular em grande número ao redor do material persistente por um período de meses ou anos. Uma vez que, aos cortes histológicos, essas células são similares ao epitélio, são chamadas de células epitelioides. As células epitelioides podem se fundir e formar células gigantes multinucleadas, na tentativa de capturar partículas muito grandes para serem ingeridas por um único macrófago.

Em todos estes casos, a persistência do material estranho levará à contínua chegada de novos macrófagos M2, que continuarão a atrair fibroblastos e estimular a deposição de colágeno. A lesão inflamatória crônica que se desenvolve ao redor desse material estranho é chamada granuloma ([Fig. 5-16](#)). Um granuloma é constituído por um tecido de granulação – um acúmulo de macrófagos, linfócitos, fibroblastos, tecido conjuntivo frouxo e novos vasos sanguíneos. O termo *tecido de granulação* é derivado da aparência granular desse tecido ao corte. Os “grânulos” são, na verdade, novos vasos sanguíneos. Se o irritante for抗原 (por exemplo, alguma bactéria, fungo ou parasita persistente), o granuloma poderá conter muitos linfócitos, assim como macrófagos, fibroblastos e, provavelmente, alguns neutrófilos, eosinófilos e basófilos ([Fig. 5-17](#)). As células M2, cronicamente ativadas dentro desses granulomas, secretam IL-1, que estimula a deposição de colágeno pelos fibroblastos e acaba por “separar” a lesão do resto do corpo. Caso o material estranho persistente não seja抗原 (por exemplo, sílica, talco ou óleo mineral), poucos neutrófilos ou linfócitos são atraídos para a lesão. Células gigantes epitelioides, porém, continuam suas tentativas de destruir o material ofensor. Se o material for tóxico para os macrófagos (como o amianto), o extravasamento de enzimas pode provocar dano tissular crônico, fibrose local e cicatrizes.

Infecções crônicas, lesões químicas, parasitas

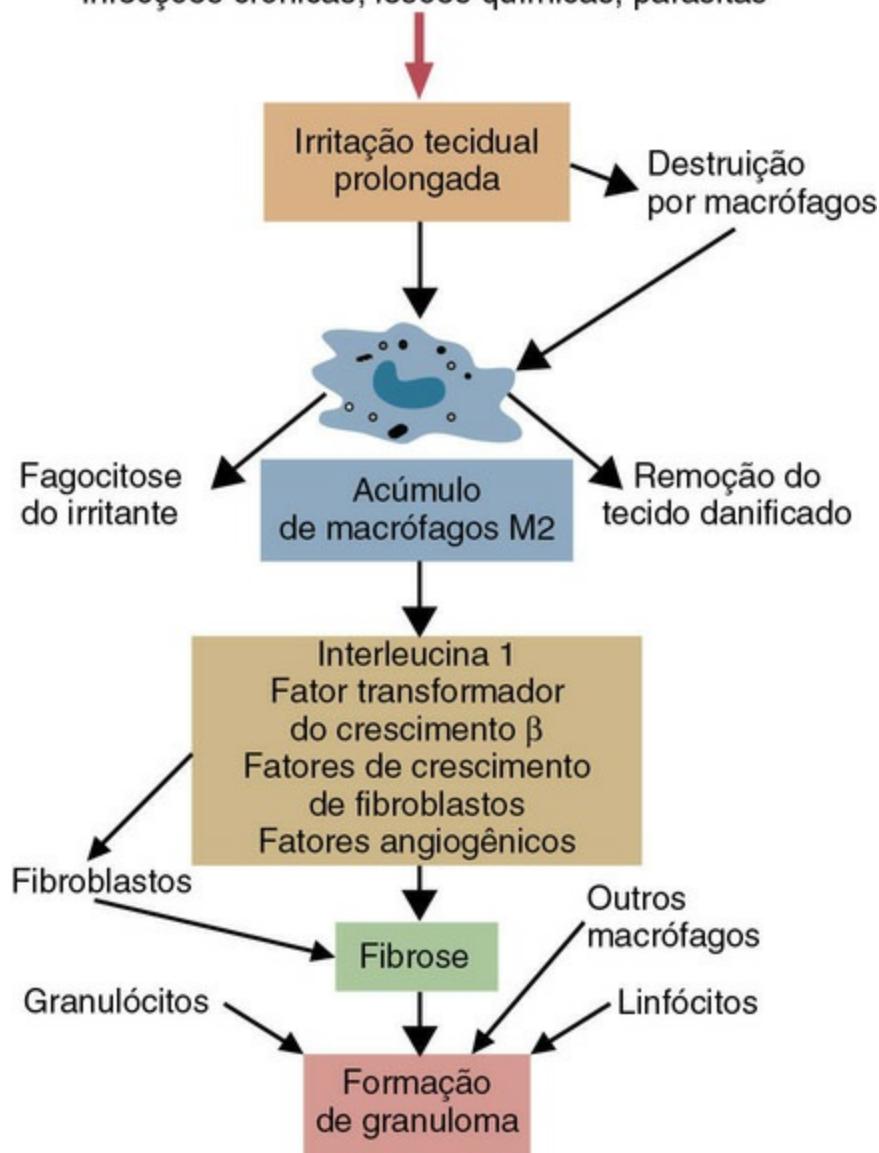


FIGURA 5-16 A patogênese da inflamação crônica. Os macrófagos submetidos à estimulação prolongada podem passar do fenótipo M1 para o M2. As células M2 secretam combinações de citocinas que não apenas promovem a cicatrização como também o “aprisionamento” dos irritantes persistentes pelos fibroblastos e pela matriz extracelular. Outros tipos celulares são atraídos pelo antígeno persistente. Sua composição precisa varia conforme os抗ígenos envolvidos.

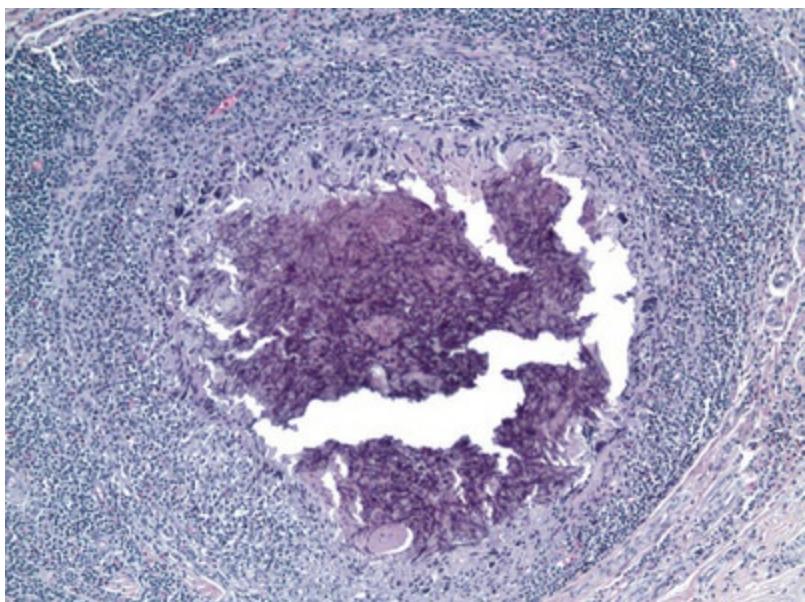


FIGURA 5-17 Uma reação inflamatória granulomatosa ao redor de um cisto degenerado de um platelminto no coração de um bovino. A massa de células ao redor do organismo central é uma mistura de macrófagos e fibroblastos que separa o material do restante do organismo. Aumento original $\times 250$. (Cortesia do Dr. John Edwards.)

Os granulomas crônicos, sejam devidos a reações imunológicas ou a corpos estranhos, são clinicamente importantes, uma vez que podem crescer e destruir tecidos normais. Nas infestações hepáticas por trematódeos, por exemplo, a morte pode ser decorrente da reposição gradual das células hepáticas normais por tecido fibroso, em resposta à persistência dos parasitas.

Respostas Sistêmicas à Inflamação

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Respostas Sistêmicas Inatas

Comportamento na Doença

Mudanças Metabólicas

Proteínas de Fase Aguda

Receptores Solúveis de Reconhecimento de Padrão

Moléculas Ligantes de Ferro

Inibidores de Proteases

Outras Proteínas de Fase Aguda

Proteínas de Fase Aguda como “Biomarcadores” de Doenças

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

Choque Séptico Bacteriano

Choque Tóxico Bacteriano

Doença do Enxerto *versus* Hospedeiro

Doença do Dobramento Errôneo de Proteínas

Pontos principais

- A inflamação não é apenas uma reação tecidual local, mas também uma reação sistêmica envolvendo todo o corpo.
- Citocinas secretadas pelas células sentinelas causam febre e são responsáveis por diversos comportamentos chamada de enfermidade.
- A produção excessiva dessas citocinas (tempestade de citocinas) pode levar ao desenvolvimento da síndrome letal de choque.
- A liberação excessiva e crônica de citocinas inflamatórias pode resultar em deposição tecidual de proteínas mal dobradas e insolúveis chamadas de amiloide.

Em certo sentido, a inflamação é uma resposta muito local, focada em regiões de danos teciduais ou de invasão microbiana, embora também tenha efeitos sistêmicos significativos. Se a inflamação local for menor, esses efeitos sistêmicos podem não ser notados. Se, no entanto, a inflamação estiver afetando extensivamente múltiplos sistemas orgânicos, ou caso o invasor microbiano consiga se espalhar pelo corpo, esses efeitos sistêmicos tornam-se clinicamente significativos. Coletivamente, nós os chamamos de doença. Não é preciso salientar que, na medicina veterinária, são esses sinais de doença que comumente chamam a atenção do proprietário.

Respostas Sistêmicas Inatas

As células-tronco hematopoiéticas (HSCs) proliferam em resposta a infecções sistêmicas, à medida que o corpo precisa repor suas células efetoras. Essa resposta é mediada por inúmeras citocinas, como os interferons (IFNs) e o fator de necrose tumoral α (TNF- α). Os IFN do tipo I exercem efeito direto nas HSCs e as estimulam a proliferar em resposta a infecções virais. O TNF- α tem um efeito similar, sendo necessário para a manutenção das HSCs. Uma vez que as HSCs expressam TLRs, em especial o receptor do tipo *Toll* 2 (TLR2) e TLR4, é possível que padrões associados a patógenos (PAMPs) bacterianos possam diretamente promover a proliferação de HSC.

Comportamento na Doença

Um animal invadido por patógenos pode desenvolver uma resposta generalizada, que chamamos doença. As sensações subjetivas da doença – mal-estar, fadiga, perda de apetite e dores em articulações e músculos – junto à febre são sinais de uma resposta imunológica inata. Estas alterações refletem mudanças nas prioridades do corpo durante o combate aos invasores. Os PAMPs microbianos agem por meio de receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), presentes nas células fagocíticas, e estimulam a produção de interleucina 1 β (IL-1 β), IL-6 e TNF- α . Estas três citocinas atuam sobre o cérebro ([Fig. 6-1](#)). As moléculas utilizam duas rotas. Uma rota é mediada por neurônios, especificamente o nervo vago. A estimulação sensorial pela IL-1 β , por meio do nervo vago, pode iniciar a sinalização aferente para o cérebro (a IL-1 não provoca febre em caso de secção do nervo vago). O lipopolissacarídeo (LPS) e TLR4 podem, também, iniciar esses sinais vagos. Estas moléculas, portanto, provocam febre, náusea e outras respostas à doença no cérebro. Já a segunda rota envolve as citocinas que tanto se difundem da circulação para o cérebro como as que são produzidas dentro deste órgão. As células da micróglia expressam TLR4, enquanto os neurônios expressam os receptores de TNF. Essas citocinas podem agir nos neurônios ou nas células da micróglia de modo a modificar seu comportamento e, por exemplo, alterar a percepção de dor. Desta forma, anticorpos anti-TNF podem reduzir a dor associada à artrite reumatoide ([Capítulo 36](#)).

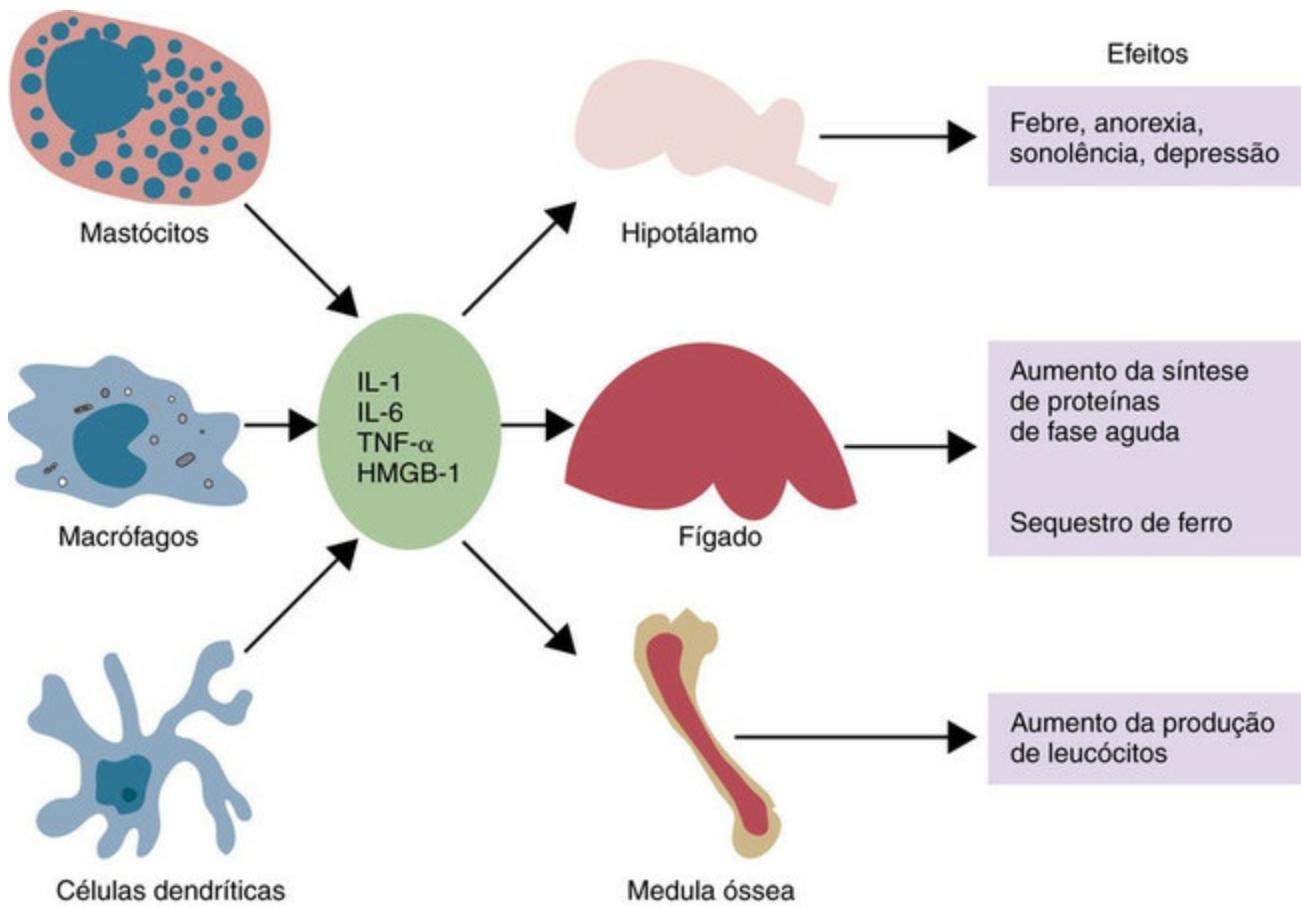


FIGURA 6-1 O comportamento do doente é parte da resposta do corpo ao estímulo inflamatório. Os efeitos em múltiplos sistemas se devem às citocinas secretadas por células sentinelas, mastócitos e células dendríticas. As principais proteínas indutoras dos sinais de doença são: IL-1, IL-6, TNF- α e HMGB1.

A mais óbvia resposta do cérebro à infecção é o desenvolvimento da febre. A IL-1, a IL-6 e o TNF- α alteram a temperatura corporal. Estas citocinas induzem a expressão de cicloxigenase 2 (COX-2) no hipotálamo, o que leva à produção de prostaglandinas, que fazem o termostato do corpo reajustar a temperatura em níveis mais elevados. Em resposta, os animais conservam o calor por vasoconstrição e aumentam a produção de calor por tremores, elevando, assim, a temperatura corporal até que atinja um novo patamar. Esta febre melhora alguns componentes da resposta imunológica. A febre, por exemplo, aumenta a migração e a quimiotaxia transendotelial de neutrófilos e aumenta o acúmulo dessas células dentro do tecido. A febre também acelera a apoptose de neutrófilos de forma dependente de caspases. O aumento da temperatura corpórea leva ao amadurecimento das células dendríticas, aumenta a circulação de linfócitos e promove a secreção de IL-2. As temperaturas, dentro do limiar da febre, aumentam a sobrevivência de linfócitos T por inibir a apoptose dessas células. Além da indução da febre, as citocinas inflamatórias, em especial a IL-1, levam à liberação de moléculas indutoras do sono no cérebro. O aumento da letargia é comumente associado à febre e pode, por reduzir as demandas energéticas do animal, aumentar a eficiência dos mecanismos de defesa e de reparo. A IL-1 também suprime os centros do apetite no cérebro e induz a perda de apetite associada às infecções. Os benefícios disso não são claros, mas podem possibilitar que o animal seja mais seletivo em relação a sua alimentação. A anorexia persistente, porém, pode ter efeitos adversos no crescimento e

produção do animal.

A proteína de alta mobilidade, box 1 (HMGB1) ([Capítulo 3](#)) é um potente indutor de citocinas na doença. Embora a IL-1, a IL-6 e o TNF- α tenham sido por muito tempo conhecidos como causadores do choque séptico e do comportamento doente, hoje se sabe que essas três moléculas induzem a liberação de HMGB1 pelos macrófagos algumas horas após o início da doença. A HMGB1 entra nos lisossomos secretórios e, a seguir, é lentamente liberada pela célula. A HMGB1 tem sido implicada na aversão à comida e na perda de peso por suas ações no eixo hipotálamo-hipófise. Esta molécula medeia a letalidade da endotoxina, a artrite e a ativação de macrófagos. A inflamação induzida por células necróticas é causada, em parte, pela liberação de HMGB1 pelo núcleo rompido e por mitocôndrias danificadas.

Mudanças Metabólicas

Além de seus efeitos no sistema nervoso e imunológico, a IL-1, a IL-6 e o TNF- α atuam no músculo esquelético, aumentando o catabolismo de proteínas e a liberação de aminoácidos. Apesar de isto acabar levando à perda muscular, os aminoácidos são disponibilizados para a produção de anticorpos e citocinas. Outras respostas sistêmicas incluem o desenvolvimento de neutrofilia (elevação do número de neutrófilos no sangue) devido ao aumento da atividade das células-tronco a perda de peso devido à perda de massa muscular e tecido adiposo, e a produção de muitas novas proteínas (proteínas de fase aguda) que ajudam a combater a infecção.

Os animais expostos cronicamente a baixas doses de TNF- α apresentam perda de peso, anemia e depleção proteica. Isto ocorre porque o TNF- α inibe a síntese de enzimas necessárias para a captação de lipídeos pelos pré-adipócitos e provoca a perda do estoque lipídico dos adipócitos maduros. O TNF- α é, assim, responsável pela perda de peso observada em animais com câncer ou doenças parasitárias ou ainda bacterianas crônicas. A perda de peso é uma resposta comum à infecção (e, algumas vezes, à vacinação) e é de grande importância para produtores rurais.

Proteínas de Fase Aguda

O fígado, sob a influência da IL-1 β , do TNF- α e especialmente da IL-6, aumenta a síntese e secreção de proteínas. As novas proteínas podem também ser sintetizadas nos linfonodos, nas tonsilas e no baço, assim como nos leucócitos sanguíneos. Este aumento começa aproximadamente 90 minutos após a lesão ou inflamação sistêmica, retrocedendo dentro de 48 horas ([Fig. 6-2](#)). Isso também pode ocorrer após estresse prolongado, como confinamento ou transporte rodoviário. Como esse aumento é associado à infecção aguda e à inflamação, essas proteínas recém-produzidas são denominadas proteínas de fase aguda. Cerca de 30 proteínas de fase aguda foram identificadas e muitas são importantes componentes do sistema imunológico inato. Entre as proteínas de fase aguda estão os PRRs solúveis, os componentes do complemento, as moléculas de coagulação, os inibidores de proteases e as proteínas

ligantes de ferro. Diferentes mamíferos produzem diferentes tipos de proteínas de fase aguda (Fig. 6-3).

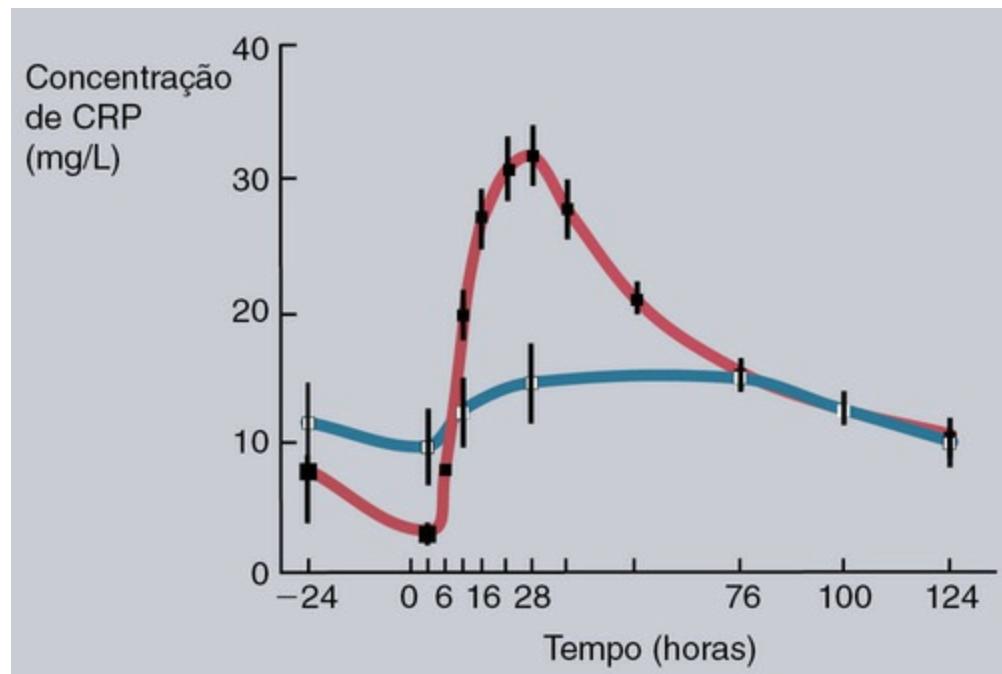


FIGURA 6-2 O aumento dos níveis da proteína C reativa em seis cães após anestesia e cirurgia (linha vermelha) e em seis cães submetidos apenas à anestesia (linha azul). (De Burton SA, Honor DJ, Mackenzie AL, et al: C-reactive protein concentration in dogs with inflammatory leukograms, *Am J Vet Res*. 55:615, 1994.)

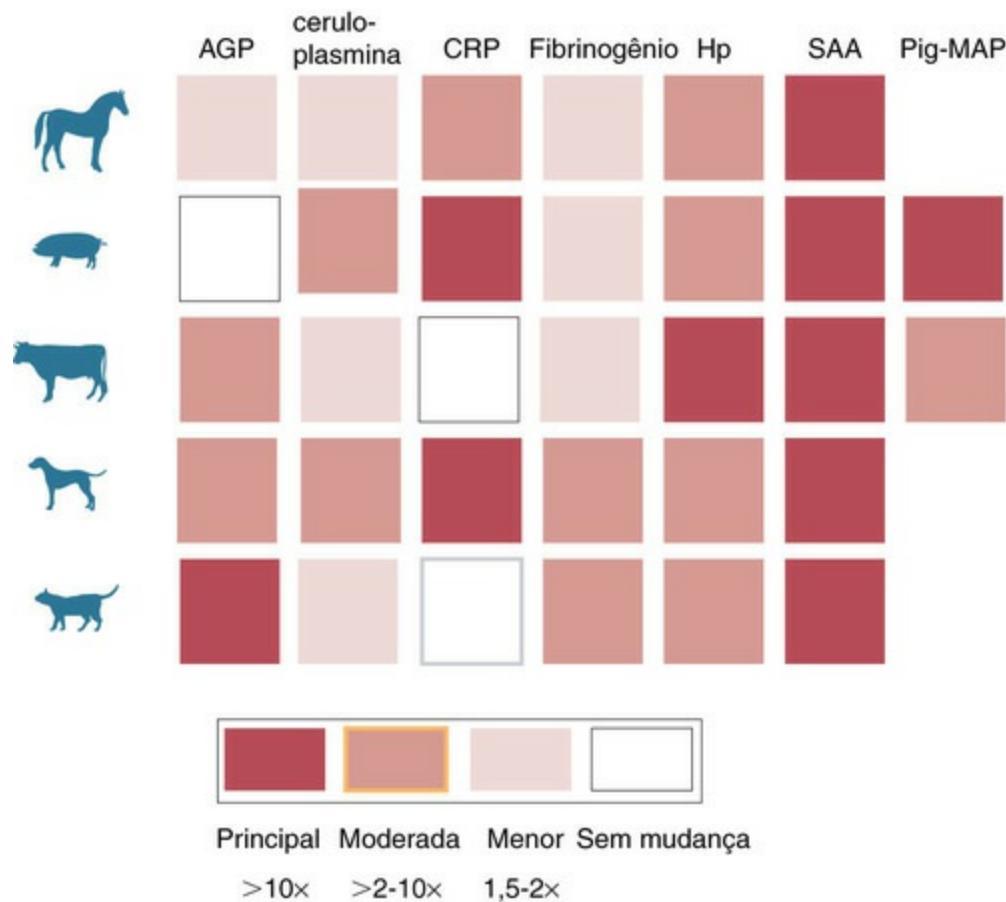


FIGURA 6-3 Diferenças interespecíficas das principais proteínas de fase aguda produzidas pelos

Receptores Solúveis de Reconhecimento de Padrão

A proteína C reativa (CRP) é a principal proteína de fase aguda produzida nos primatas, coelhos, hamsters e cães, sendo também importante nos suínos. A CRP é uma pentraxina (cinco unidades de 20 kDa). Um lado da CRP se liga à fosfocolina, uma cadeia lateral encontrada em todas as membranas e em muitas bactérias e protozoários. O outro lado se liga aos receptores de anticorpos Fc γ RI e Fc γ RIIa presentes na superfície dos neutrófilos. A CRP, dessa forma, promove a fagocitose e a remoção de células danificadas, mortas ou à morte, assim como de microrganismos. A CRP pode ligar-se a polissacarídeos, glicolipídios bacterianos e células danificadas, nas quais ativa a via clássica do sistema complemento (seu nome é derivado de sua capacidade de ligação e precipitação do polissacarídeo C de *Streptococcus pneumoniae*). A CRP também é anti-inflamatória, uma vez que inibe a produção e a desgranulação de superóxidos pelos neutrófilos e bloqueia a agregação plaquetária. A CRP pode, portanto, promover a cicatrização por reduzir danos teciduais e aumentar o reparo de tecidos danificados. As funções da CRP podem diferir entre as espécies. Em vacas lactantes, por exemplo, o nível de CRP no soro aumenta de quatro a cinco vezes, por razões desconhecidas.

O amiloide P sérico (SAP) é a proteína de fase aguda mais importante em roedores. O SAP é uma pentraxina relacionada à CRP. Como a CRP, o SAP é uma PRR solúvel, e um de seus lados pode se ligar a constituintes nucleares, como DNA, cromatina e histonas, assim como a fosfolipídios da membrana celular. O outro lado é capaz de ligar-se a C1q e ativá-lo, desencadeando a via clássica do sistema complemento. Outros PRRs solúveis que também são proteínas de fase aguda são a proteína ligante de LPS em bovinos, o CD14 em humanos e camundongos, a lectina do tipo C, como as lectinas ligantes de manose, e a conglutinina em outras espécies.

Moléculas Ligantes de Ferro

Um dos mais importantes fatores que determinam o sucesso ou fracasso de uma infecção bacteriana é a disponibilidade de ferro. Muitas bactérias patogênicas, como *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus anthracis*, *Pasteurella multocida* e *Mycobacterium tuberculosis*, requerem grandes quantidades de ferro para o seu crescimento, uma vez que este elemento é importante na formação de sítios catalíticos essenciais de muitas de suas enzimas. Os animais, entretanto, também precisam de ferro para sua sobrevivência. Assim, o hospedeiro e o micrório competem pelo mesmo metal.

As concentrações de ferro dentro do tecido são, geralmente, baixas. O sangue de mamíferos possui apenas 10^{-26} M de ferro livre, uma vez que praticamente todo o ferro disponível está ligado a proteínas. Entre as proteínas ligantes de ferro estão a transferrina, a lactoferrina, a hepcidina, a siderocalina, a haptoglobina e a ferritina. Como muitas bactérias patogênicas, por exemplo, as espécies de *Salmonella* e micobactérias, precisam de ferro para crescer, a apropriação deste metal pelo uso de potentes proteínas

ligantes é um mecanismo imunológico inato de defesa ([Quadro 6-1](#)).

Quadro 6-

1

Genes que Controlam a Imunidade Inata

A resistência inata a muitos organismos intracelulares, como micobactérias, espécies de *Brucella*, espécies de *Leishmania* e *Salmonella typhimurium* é controlada, em parte, por um gene chamado *Slc11a1* (abreviação para família 11 de carreador de soluto, membro 1a; anteriormente denominado *Nramp1*). Após a fagocitose, o *Slc11a1* é adquirido pela membrana do fagossomo. Este gene faz com que metais divalentes, especialmente o Fe²⁺, seja colocado para fora dos fagossomos e inibe o crescimento de parasitas intracelulares pela privação de ferro. Assim, alelos associados à resistência deste gene inibem a replicação intracelular de muitos patógenos. Os macrófagos bovinos com o alelo resistente, por exemplo, apresentam maiores níveis dessa proteína transportadora que, por reduzir a disponibilidade de ferro, pode diminuir o crescimento intracelular de *Brucella abortus*. A diferença entre os alelos resistentes e suscetíveis parece estar associada a polimorfismos no gene *Slc11a1*.

Quando uma bactéria invade o corpo, a absorção intestinal de ferro é interrompida. As células do fígado passam a secretar transferrina e haptoglobina e há aumento da incorporação de ferro dentro deste órgão. A haptoglobina é a proteína de fase aguda predominante em ruminantes, cavalos e gatos. Os níveis de haptoglobina podem aumentar de praticamente indetectáveis para 1 mg/mL em bezerros com doença respiratória aguda. A haptoglobina se liga a moléculas de ferro, tornando-as indisponíveis para a bactéria invasora, inibindo a invasão e proliferação bacteriana. A haptoglobina também se liga à hemoglobina livre, prevenindo, assim, a oxidação de proteínas e lipídeos.

Uma situação similar ocorre na glândula mamária quando, em resposta à invasão bacteriana, os neutrófilos do leite liberam seus depósitos de lactoferrina. A lactoferrina liga-se ao ferro livre, tornando-o indisponível para as bactérias. Apesar da reduzida disponibilidade de ferro, algumas bactérias como *M. tuberculosis*, *B. anthracis* e *E. coli* podem ainda invadir o corpo, pois produzem suas próprias proteínas ligantes de ferro (sideróforos) que podem remover as moléculas de ferro da transferrina ou da lactoferrina. De certa forma, o corpo e a bactéria competem por moléculas de ferro. As micobactérias usam seus sideróforos do tipo carboximicobactinas para retirar o ferro das ferritininas dos mamíferos. O resultado dessa competição pode determinar a progressão da infecção. Quando os níveis séricos de ferro são elevados, como observado após a destruição de hemárias, os animais podem se tornar mais suscetíveis a infecções bacterianas.

Os mamíferos podem também capturar o ferro roubando-o dos sideróforos bacterianos. Dessa forma, durante a infecção bacteriana, o fígado, o baço e os macrófagos dos mamíferos sintetizam uma proteína denominada lipocalina 2. A lipocalina 2 (também chamada de siderocalina) se liga aos sideróforos bacterianos enterocalinos com

grande afinidade. A lipocalina 2 é essencial para limitar o crescimento de bactérias produtoras de enterocalinas, como a *E. coli*, mas não afeta o crescimento bacteriano, que emprega outros métodos para aquisição de ferro.

Menos de 10% das nossas necessidades diárias de ferro são obtidas por meio da alimentação. O restante é derivado da reciclagem de eritrócitos velhos ou danificados pelos macrófagos. Os macrófagos fagocitam esses eritrócitos e, por meio da hemoxigenase, catabolizam a hemoglobina. Os macrófagos liberam o ferro obtido das hemoglobinas na circulação por meio da proteína de superfície carreadora de ferro denominada ferroportina. Este afluxo de ferro é suprimido pela hepcidina ([Fig. 6-4](#)). A hepcidina é produzida pelos hepatócitos sob a influência de IL-1 e IL-6. A hepcidina se liga à ferroportina, iniciando sua internalização, ubiquitinação e subsequente degradação. A hepcidina também suprime a absorção intestinal de ferro por diminuir a expressão de ferroportina nos enterócitos. Em indivíduos saudáveis, a produção de hepcidina é regulada pela disponibilidade sistêmica de ferro, por sinais provenientes da eritropoiese ou pela hipóxia. Na inflamação, entretanto, a IL-6 e a IL-1 estimulam o promotor de hepcidina através das vias JAK/STAT. Desta forma, a concentração de hepcidina aumenta, os níveis de ferroportina diminuem, há desenvolvimento de hipoferremia, a disponibilidade de ferro para a produção de hemácias cai e os animais com infecções crônicas tornam-se anêmicos – a anemia da infecção. A ferroportina inibe a síntese de iNOS e, dessa forma, reduz a produção de óxido nítrico pelos macrófagos.

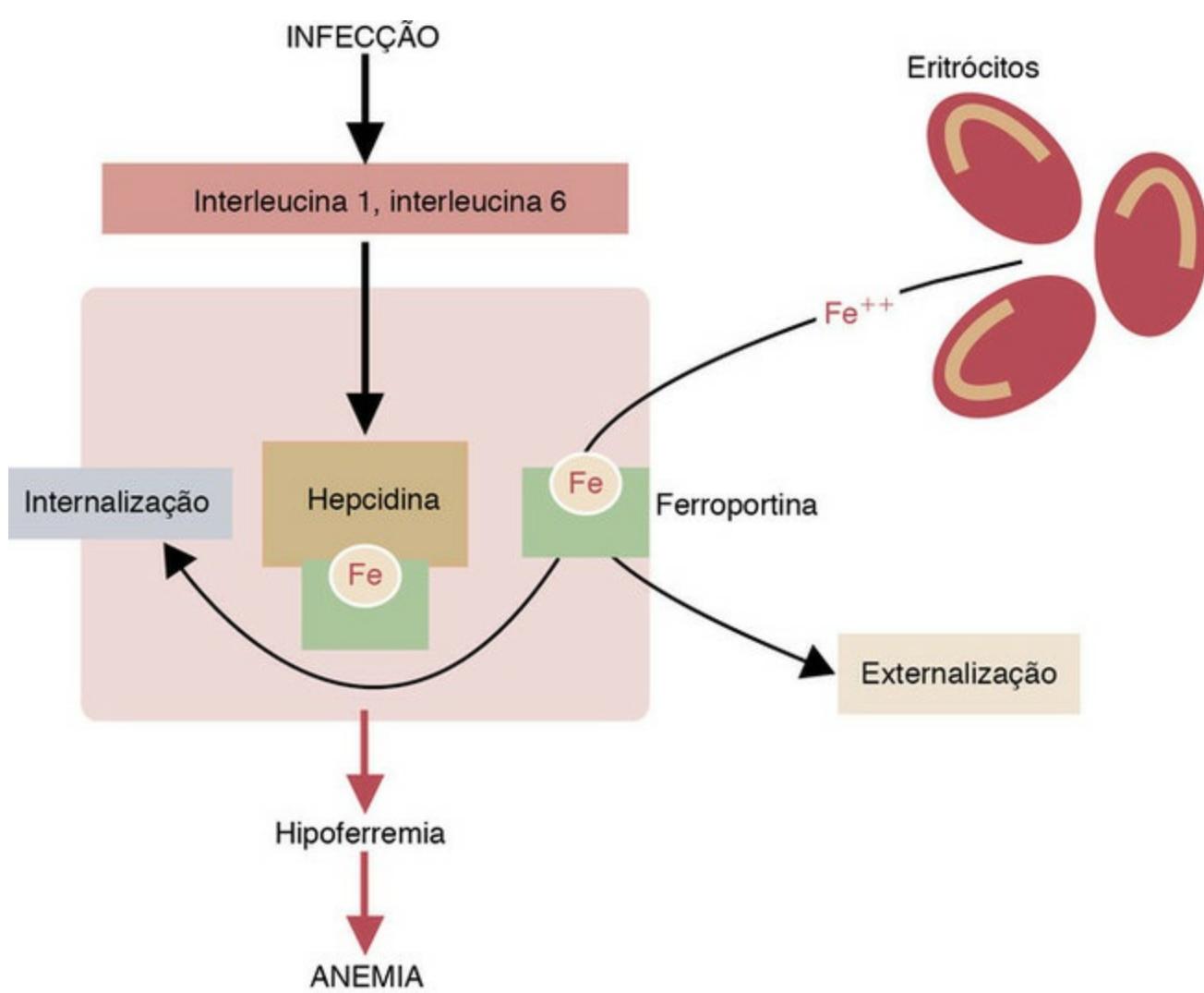


FIGURA 6-4 O papel da hepcidina na regulação da disponibilidade de ferro. Essa proteína impede o afluxo de ferro às células ao se ligar à ferroportina e iniciar sua degradação. O efeito final é a retenção do ferro dentro das células, tornando-o indisponível para a síntese de hemoglobina e levando ao desenvolvimento de anemia.

Outras proteínas de fase aguda ligantes de ferro incluem a transferrina (importante nos pássaros) e a hemopexina. A ativação de macrófagos pelo IFN- γ leva à diminuição da aquisição de ferro por meio dos receptores de transferrina pelos macrófagos privando as bactérias intracelulares do ferro necessário.

Inibidores de Proteases

Alguns inibidores de proteases, como a α_1 -antitripsina, a α_1 -anticomotripsina e a α_2 -macroglobulina, são proteínas de fase aguda em muitos mamíferos. Todas podem inibir proteases de neutrófilos nos locais de inflamação aguda. Por exemplo, a proteína principal de fase aguda (MAP) é o maior inibidor de protease em suínos e um inibidor moderado em bovinos.

Outras Proteínas de Fase Aguda

A α_1 -glicoproteína ácida é uma proteína de fase aguda de menor importância em bovinos. Os neutrófilos expostos a agentes ativadores, como o acetato miristato de forbol,

liberam suas α_1 -glicoproteínas ácidas armazenadas. Essas proteínas inibem a explosão respiratória e podem reduzir o dano causado por inflamação excessiva.

O amiloide sérico A (SAA), uma proteína sérica de 15 kDa, é a fonte principal de proteínas de fase aguda nos bovinos, felinos e equinos, sendo também importante nos humanos e cães. Assim, a concentração de SAA nos equinos aumenta cerca de cem vezes durante a artrite não infecciosa e, em cães, aumenta cerca de 20 vezes durante doenças bacterianas. O LPS induz um aumento de mil vezes nos níveis de SAA de camundongos. A função do SAA não está clara, mas é possível que esta molécula se ligue a TLR2 e também seja um agonista endógeno de TLR4. Isso leva à ativação do NF- κ B e à produção de diversas citocinas inflamatórias. O SAA também carreia o colesterol ao fígado antes de sua secreção na bile. Esta molécula recruta linfócitos para os sítios inflamados e induz à síntese de enzimas que degradam a matriz extracelular. O SAA é quimiotático para neutrófilos, monócitos e linfócitos T. Sua concentração é significativamente maior no leite de animais com mastite. Outras proteínas de fase aguda incluem a ceruloplasmina, a haptoglobina e o fibrinogênio em ovelhas e a CRP, o SAA, a haptoglobina, o ácido siálico e a ceruloplasmina em suínos.

O nível de algumas proteínas cai durante a inflamação aguda. Estas moléculas são chamadas de proteínas de fase aguda “negativas”. Duas das mais importantes são a albumina e a transferrina. A albumina funciona como uma fonte de aminoácidos, que pode ser utilizada quando necessário, como durante infecções ou inflamação.

Proteínas de Fase Aguda como “Biomarcadores” de Doenças

É possível identificar animais com infecção grave medindo os níveis das proteínas de fase aguda na circulação. Isto pode ser utilizado, por exemplo, na inspeção da carne, antes do abate, por meio da identificação de animais que apresentam infecção ou inflamação não aparente e, assim, não estão aptos para o consumo. Em bovinos, a haptoglobina é a principal proteína de fase aguda e sua concentração é especificamente aumentada em infecções crônicas, como mastite, enterite, pneumonia, pericardite traumática e endometrite. O nível de uma isoforma de SAA associado à glândula mamária (M-SAA3) é elevado em casos de mastite. A resposta de fase aguda em ovelhas é similar à dos bovinos.

Suínos com lesões em cauda por mordedura apresentam níveis elevados de CRP, SAA e haptoglobina em comparação aos animais controles. Essas lesões estão associadas ao aumento da condenação de carcaças.

Em gatos, o SAA sanguíneo aumenta de 10 a 50 vezes em doenças inflamatórias como peritonite infecciosa felina (FIP). Suas concentrações também aumentam em animais com *diabetes melito*, doenças infecciosas, lesões e câncer. Os níveis de α_1 -glicoproteína ácida também aumentam na FIP, embora tal elevação normalmente seja inferior a 10 vezes. A concentração sanguínea de SAA aumenta, além disso, nas infecções por calicivírus, nas clamídioses, na leucemia felina e na imunodeficiência felina viral. A

concentração de haptoglobina aumenta de duas a 10 vezes, sendo principalmente elevada na FIP.

Em cães, a CRP é a principal proteína de fase aguda e seus níveis aumentam cerca de cem vezes em doenças infecciosas como babesioses, leishmanioses, parvoviroses e colibaciloses. Os níveis de proteínas de fase aguda aumentam moderadamente na doença inflamatória intestinal canina. As concentrações de CRP, haptoglobina e SAA estão significativamente elevadas no liquor e no soro de cães com artrite e meningite responsivas a corticosteroides ([Capítulo 35](#)). Em cadelas gestantes, os níveis de haptoglobina, ceruloplasmina e fibrinogênio são moderadamente maiores.

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

Após um dano tecidual extenso, quantidades enormes de citocinas, HMGB1, componentes mitocondriais e oxidantes podem escapar para a corrente sanguínea e desencadear uma forma letal de choque, conhecido como síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS). A liberação de DAMPs pode ativar um grande número de células sentinelas e, assim, levar à geração de grandes quantidades de mediadores inflamatórios. Entre os mediadores mais importantes estão o TNF- α , o IFN- γ , o CXCL8 e a IL-6. Estas citocinas, por sua vez, ativam mais linfócitos T e levam à liberação de mais citocinas, com destruição celular ainda maior ([Quadro 6-2](#)). Esta “tempestade de citocinas” pode resultar em doenças graves e até mesmo em morte. As tempestades de citocinas mais importantes são observadas após traumas teciduais ou queimaduras, que danificam um grande número de células. Contudo, muitas infecções virais, como a *influenza* ou a dengue, podem também iniciar a destruição celular, levando à liberação excessiva de citocinas e à morte.

Quadro 6-

2

Fator Inibidor da Migração de Macrófagos

O fator inibidor da migração de macrófagos (MIF) foi uma das primeiras citocinas identificadas, já que suprime a movimentação aleatória destas células. Esta citocina é única pelo fato de ser secretada pela hipófise anterior e pelos linfócitos T. A sua produção por linfócitos T é induzida por citocinas pró-inflamatórias e pelo LPS. O MIF secretado liga-se ao seu receptor, o CD74, presente nas células apresentadoras de抗ígenos, como as células dendríticas, as células endoteliais e os macrófagos. O MIF estimula os linfócitos Th1 a produzirem grandes quantidades de citocinas pró-inflamatórias como TNF- α , IL-1 β , IFN- γ , IL-6 e IL-8, assim como NO, prostaglandinas e leucotrienos. Em animais sob estresse, a produção de MIF ocorre na hipófise. Essas citocinas contribuem para o desenvolvimento de SRIS ao neutralizar qualquer efeito protetor induzido por glicocorticoides. A neutralização via MIF protege contra o choque induzido por LPS.

Choque Séptico Bacteriano

Choque séptico é o nome dado à SRIS causada por infecções bacterianas graves. O choque séptico é responsável por 9% das mortes de seres humanos nos Estados Unidos e, da mesma maneira, é uma importante causa de morte em animais. Animais ou seres humanos acometidos por infecções brandas desenvolvem sinais característicos de doença, como febre, rigor, mialgia, depressão, dores de cabeça e náusea, devido à liberação de citocinas. As infecções graves, entretanto, podem provocar a ativação excessiva de TLRs, com consequente liberação extensa e não controlada de HMGB1. Outras citocinas envolvidas são o TNF- α e a IL-1 β , assim como IFN- γ , IL-6 e CXCL8 (IL-8). Estas citocinas, por sua vez, estimulam a expressão de óxido nítrico sintase 2 (NOS2), elevando os níveis séricos de óxido nítrico e COX-2, o que resulta na síntese de prostaglandinas e leucotrienos. Esta vasta e excessiva produção de citocinas provoca acidose grave, febre, liberação tissular de lactato, queda descontrolada da pressão arterial, elevação da concentração plasmática de catecolaminas e, por fim, lesões hepáticas, renais e pulmonares e à morte. O dano tecidual, a inflamação sistêmica grave e a liberação de fragmentos de células danificadas agem juntos para aumentar os níveis sanguíneos do fator tecidual, um importante desencadeador da coagulação. A apoptose de células endoteliais vasculares pode iniciar o desprendimento destas células da membrana basal. As citocinas ativam as células endoteliais vasculares para que a atividade pró-coagulante seja maior, levando à formação de coágulos. O óxido nítrico provoca vasodilatação e queda da pressão arterial. As prostaglandinas e os leucotrienos aumentam a permeabilidade vascular. Essa combinação aumenta a coagulação. A regulação negativa simultânea do sistema de coagulação é causada pela menor síntese de antitrombina (uma proteína de fase aguda “negativa”) e a fibrinólise é reduzida devido ao aumento da síntese de inibidores do ativador de plasminogênio. Todas essas mudanças promovem a coagulação intravascular e a trombose capilar ([Fig. 6-5](#)). O dano sistêmico ao endotélio vascular, por fim, provoca falência de órgãos.

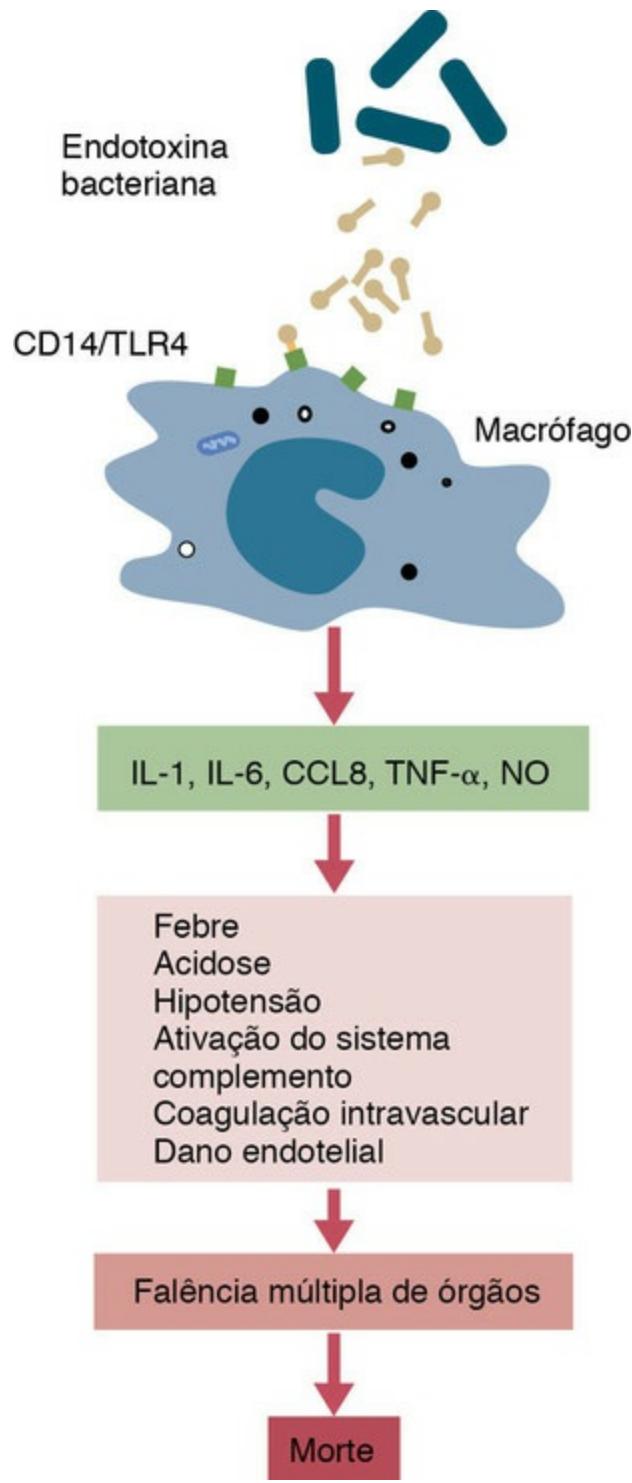


FIGURA 6-5 A patogênese da síndrome da resposta inflamatória sistêmica. A síndrome é provocada pela superexpressão de citocinas, que são tóxicas em altas doses.

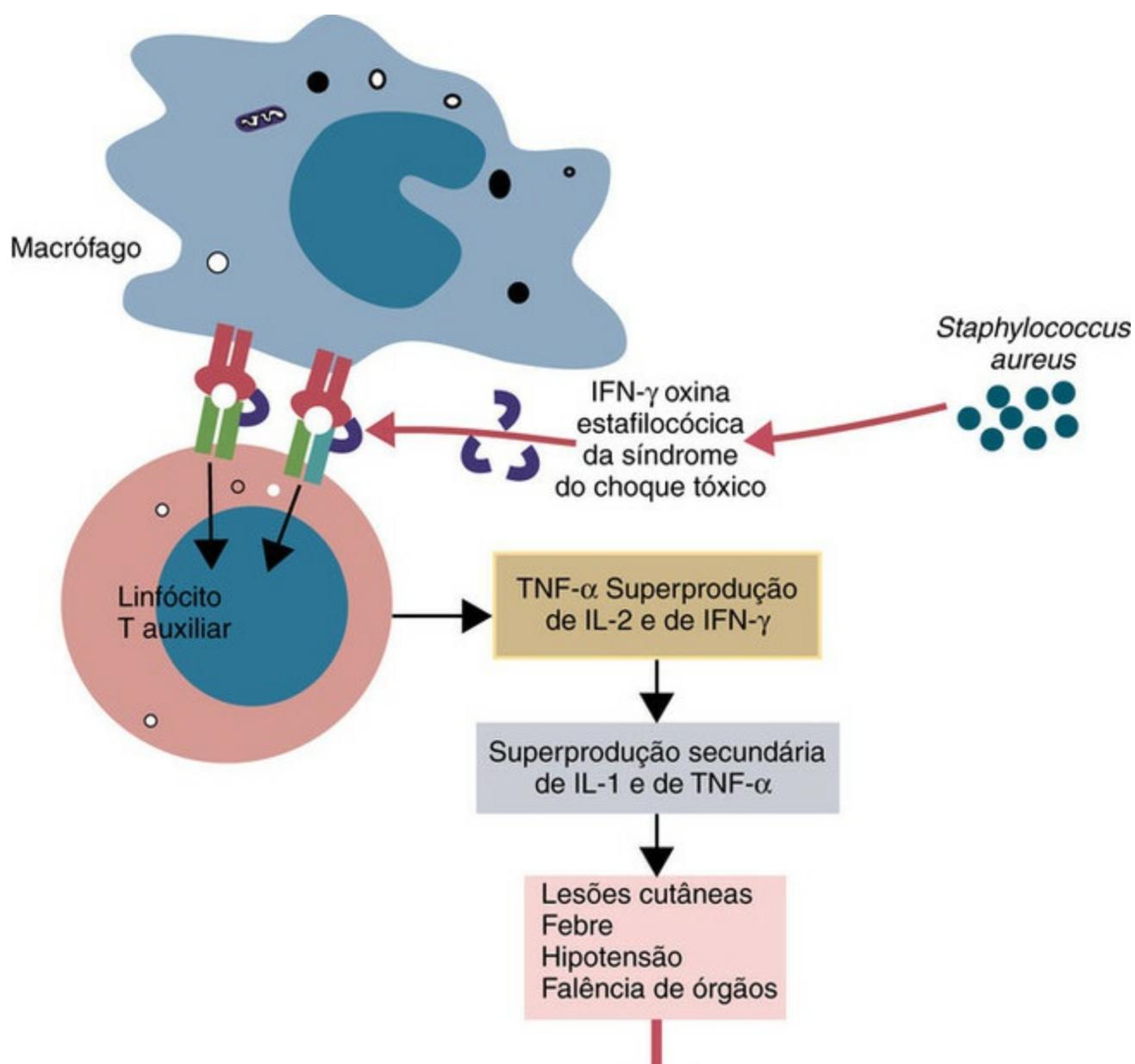
A síndrome da disfunção de múltiplos órgãos é o estágio final do choque séptico grave. Esta síndrome é caracterizada por hipotensão, perfusão tecidual insuficiente, sangramento incontrolável e falência de órgãos causados por hipóxia, acidose tecidual, necrose tecidual e distúrbios metabólicos locais graves. O sangramento intenso se deve à coagulação intravascular disseminada.

A sensibilidade dos mamíferos ao choque séptico é bastante variável. As espécies que apresentam macrófagos pulmonares intravasculares (gatos, cavalos, ovelhas e porcos) tendem a ser mais suscetíveis do que cães e roedores, que não possuem estas células e, portanto, apresentam menor possibilidade de desenvolvimento de lesões pulmonares. É interessante notar que, em potros com sepse, a expressão do gene *TLR4* é bastante

aumentada e, além disso, o pior prognóstico está associado ao aumento da expressão de IL-10.

Choque Tóxico Bacteriano

Algumas linhagens de *S. aureus* produzem enterotoxinas que se ligam aos receptores de linfócitos T e os estimulam (Fig. 6-6). Essas toxinas podem estimular até 20% dos linfócitos T de um animal, levando-os a secretar grande quantidade de IL-2 e de IFN- γ . Estas citocinas, por sua vez, estimulam a produção de TNF- α e de IL-1 β . Isso leva ao desenvolvimento de febre, hipotensão, colapso, lesões cutâneas e danos hepáticos, renais e intestinais, com disfunções em múltiplos órgãos e à chamada síndrome do choque tóxico. Uma síndrome similar também tem sido observada em algumas infecções por *Streptococcus*. Neste caso, a proteína M dos *Streptococcus* se liga às integrinas das células endoteliais e inicia a explosão respiratória. Isto aumenta a permeabilidade vascular e provoca hipercoagulabilidade, levando ao choque tóxico caracterizado por hipotensão e coagulação intravascular disseminada.



Morte

FIGURA 6-6 A patogênese da síndrome do choque tóxico por *Staphylococcus*. A toxina da síndrome do choque tóxico é um forte superantígeno que atua como um potente estimulador da produção de IL-1 e de TNF- α .

Doença do Enxerto versus Hospedeiro

Outra síndrome caracterizada pela excessiva produção de citocinas, especialmente de TNF- α , é a doença do enxerto *versus* hospedeiro. Nesta doença, descrita em detalhes no [Capítulo 32](#), os linfócitos do doador atacam os tecidos enxertados no receptor. O TNF- α proveniente dessas células provoca destruição da mucosa, com consequente ulceração, diarreia e destruição hepática.

Doença do Dobramento Errôneo de Proteínas

Amiloidose é o nome dado à deposição de proteínas insolúveis nos tecidos. Estes depósitos são observados como proteínas amorfas, eosinofílicas e hialinas em células e tecidos ([Fig. 6-7](#)). O amiloide é produzido por erros no dobramento de cadeias de proteínas recém-formadas. Estas cadeias mal dobradas acabam por se agregar em fibras insolúveis. A microscopia eletrônica mostra que as proteínas amiloides são compostas por fibras, cadeias peptídicas ligadas como folhas β -pregueadas ([Fig. 6-8](#)). Essa conformação molecular faz com que os amiloides sejam extremamente insolúveis e totalmente resistentes às proteases. Desta forma, uma vez que estas proteínas são depositadas em células ou tecidos, é praticamente impossível removê-las. A infiltração amiloide leva à perda gradual de células, à destruição tecidual e à morte. A amiloidose pode ser sistêmica, quando envolve múltiplos órgãos, ou localizada, acometendo um único órgão.

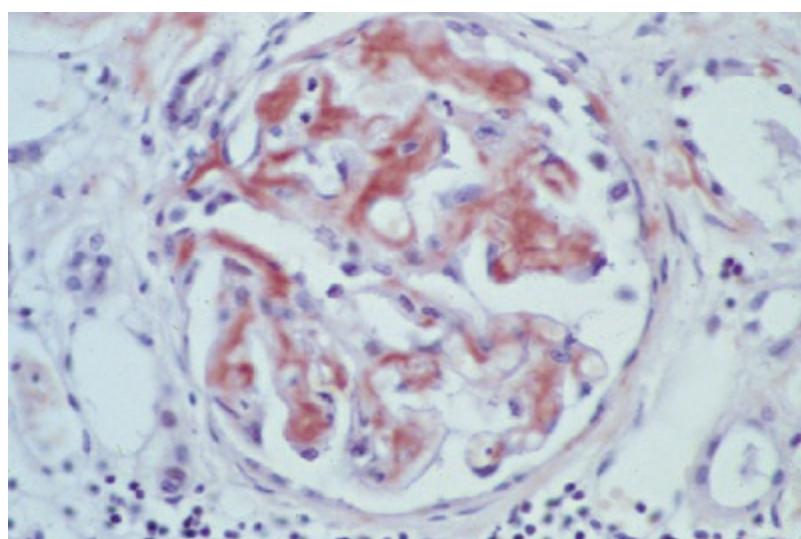


FIGURA 6-7 Amiloide secundário depositado no glomérulo. O corante vermelho (vermelho Congo) se liga especificamente às fibras amiloides. Aumento original x400.

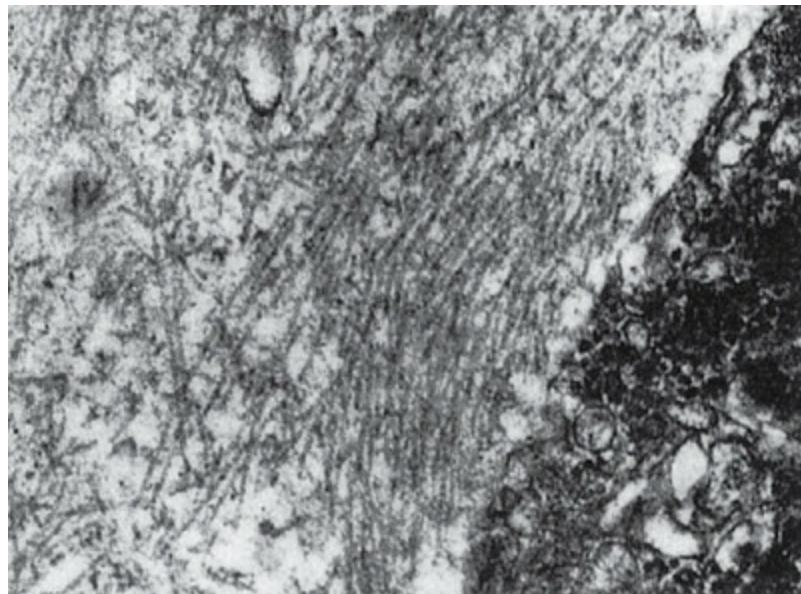


FIGURA 6-8 Fibrilas amiloïdes. Microscopia eletrônica mostrando os feixes de fibrilas amiloïdes pareadas e depositadas paralelamente à membrana celular. (Cortesia do Dr. E. C. Franklin. De Franklin EC, and Zucker-Franklin D. Current concepts of amyloid: *Adv Immunol*. 15:249-304, 1972.)

Diferentes proteínas podem se dobrar de forma errada e formar amiloide. Por exemplo, a amiloidose pode se desenvolver quando uma infecção ou inflamação provoca um rápido aumento da concentração da proteína de fase aguda SAA. Pode haver acúmulo do fragmento proteolítico de 76 aminoácidos de SAA, que não se dobra corretamente, se agrupa e é depositado em múltiplos órgãos. Este material, uma das formas mais comuns nos animais domésticos, é chamado amiloide reativo. A amiloidose reativa está associada à inflamação crônica em doenças como mastites, pneumonias gangrenosas e tuberculosas (Fig. 6-9). A amiloidose reativa é a principal causa de morte em animais imunizados mais de uma vez para a produção comercial de antissoro. A amiloidose familiar dos cães Shar-Pei consiste em depósitos de amiloide reativa após a artrite imunomediada crônica.

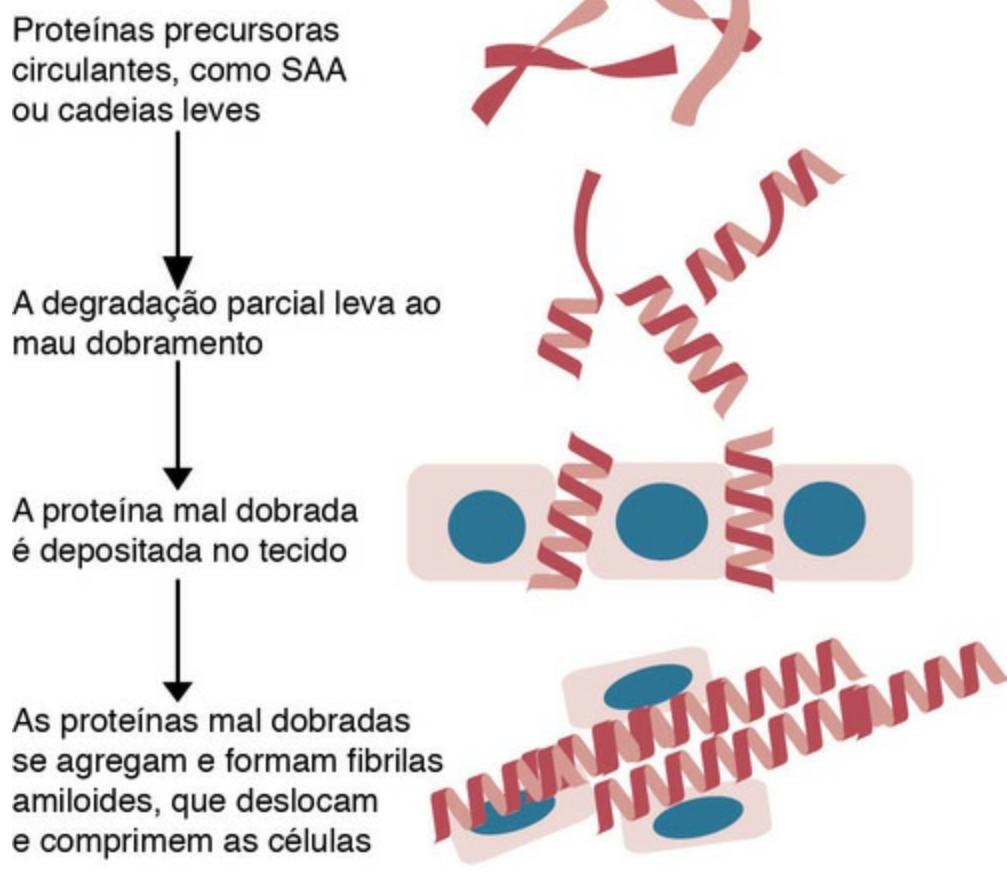


FIGURA 6-9 A patogênese da deposição de fibrila amiloide reativa. As proteínas mal dobradas se agregam e formam fibrilas insolúveis.

Mielomas múltiplos são tumores de plasmócitos que secretam anticorpos, especialmente cadeias leves (Capítulo 15). Há produção de grandes quantidades de cadeias leve de anticorpos e seus fragmentos, e seu mau dobramento resulta na deposição de amiloide imunogênico. Apesar de o amiloide imunogênico ser a forma mais comum de amiloide humano, é bastante raro nos animais domésticos.

Algumas formas localizadas de amiloidoses são observadas em animais domésticos. Cães idosos, por exemplo, podem sofrer de amiloidose vascular, em que o material é depositado nas artérias leptomeníngea e cortical. Uma forma de amiloide congênito tem sido descrita em gatos Abissínios. Nódulos amiloïdes, parecidos com tumores, e amiloide subcutâneo têm sido descritos em equinos, embora os depósitos sejam, de maneira geral, encontrados no fígado, no baço e nos rins, principalmente no interior dos glomérulos. Em seres humanos, fibrilas amiloïdes são observadas em neurônios de pacientes com a doença de Alzheimer.

As proteínas mal dobradas podem ser transmissíveis (Quadro 6-3), como a proteína prion responsável pelas encefalopatias espongiformes, como a encefalopatia espongiforme bovina (BSE) e o *scrapie*. As proteínas do prion são proteínas celulares resistentes às proteases. No caso da BSE, o prion é malformado e se agraga para formar a proteína celular PrP^c, que é importante para a função normal dos macrófagos. Essas proteínas prion normalmente atuam na resistência intracelular a bactérias, como as espécies de *Brucella*.

Quadro 6-

3

Amiloidose Transmissível?

A amiloidose AA é raramente encontrada em guepardos em cativeiro e é uma ameaça significativa para a sobrevivência da espécie. Experimentalmente, contudo, descobriu-se que os guepardos com amiloidose secretavam fibrilas de amiloide AA nas fezes. Essas fibras de amiloide fecais podem ser purificadas e injetadas em camundongos, nos quais foram muito mais efetivas do que o amiloide tecidual na indução de amiloidose. Assim, os guepardos parecem transmitir o amiloide AA pelas fezes. Esse material pode causar doença em camundongos que ingerirem as fezes dos guepardos. É possível que a amiloidose possa se desenvolver em guepardos que se alimentaram desses camundongos! É possível também que outros guepardos possam adquirir amiloidose por contaminação fecal de cortes ou lesões. Considerando que os guepardos são geneticamente homozigotos e tendem a sofrer de muitas doenças inflamatórias crônicas, é possível que sejam mais suscetíveis à amiloidose em comparação a outras espécies. A amiloidose transmissível pode simplesmente agravar uma doença em andamento. Assim, a amiloidose AA em guepardos pode ser uma doença de prón.

(Dados de Zhang B, Une Y, Fu X, Yan J et al: Fecal transmission of AA amyloidosis in the cheetah contributes to high incidence of disease, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 105:7263-7268, 2008.)

É interessante notar que mesmo a amiloidose reativa é de alguma forma “transmissível”, uma vez que a inoculação de proteínas AA em um animal acelera seu desenvolvimento. As proteínas amiloides provavelmente fornecem substrato sobre o qual outras proteínas mal dobradas podem ser depositadas. Existem evidências de que o *foie gras*, preparado do fígado de gansos ou patos, pode transmitir amiloidoses AA, quando usado na alimentação de camundongos. De forma similar, as fibras de seda formadas por proteínas compostas por folhas β podem promover amiloidose quando injetadas em camundongos.

Imunidade Inata: O Sistema Complemento

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Proteínas do Sistema Complemento

Vias de Ativação

A Via Alternativa

A Via da Lectina

A Via Clássica

A Via de Amplificação

Regulação da Ativação do Sistema Complemento

Receptores do Sistema Complemento

Outras Consequências da Ativação do Sistema Complemento

Opsonização

Remoção de Células Apoptóticas

Inflamação

Coagulação Sanguínea

Quimiotaxia

Imunorregulação

Genes do Sistema Complemento

Deficiências do Complemento

Deficiência de C3 em Cães

Deficiência do Fator H em Suínos

Outras Deficiências do Sistema Complemento

Pontos Principais

- O sistema complemento tem múltiplas funções tanto na imunidade inata como na adquirida.

- As proteínas do sistema complemento são encontradas no soro normal.
- O sistema complemento pode ser ativado por meio de três vias diferentes: duas vias inatas, a via alternativa e a via das lectinas, e uma via adaptativa, a via clássica.
- As vias inatas são ativadas pelo reconhecimento de padrão molecular associado a patógenos (PAMPs) microbianos. A via clássica é ativada por anticorpos ligados aos抗ígenos estranhos.
- Os componentes do sistema complemento, especialmente C3b, ligam-se covalentemente aos micróbios invasores e os opsonizam.
- Os componentes do sistema complemento podem formar um complexo de complemento terminal e abrir orifícios nos micróbios.
- O sistema complemento estimula a inflamação pela liberação do potente quimiotático C5a.
- As deficiências de alguns componentes do sistema complemento levam ao aumento da suscetibilidade às infecções.

O sistema complemento é o principal sistema de defesa inata. Embora seu papel principal seja proteger contra infecções, o sistema complemento também pode regular os processos inflamatórios, remover células danificadas ou alteradas, enviar sinais de “perigo” para o corpo e regular a resposta imune adaptativa. Ele está envolvido na remoção dos imunocomplexos, angiogênese, mobilização de células-tronco, regeneração tecidual e metabolismo de lipídeo. Assim como outros mecanismos inatos, a ativação inapropriada do sistema complemento pode contribuir para várias doenças imunes e inflamatórias.

A proteção contra as infecções requer que o sistema imune inato responda à invasão o mais rápido possível. Um componente importante nesta resposta precoce é o sistema complemento. Este é uma complexa rede de interação que consiste em muitas interações de proteínas de reconhecimento de padrões, proteases, proteínas séricas, receptores e reguladores (Fig. 7-1). As proteínas do sistema complemento são ativadas por meio de vias que fazem com que algumas moléculas se liguem covalentemente (e por isso irreversivelmente) à superfície dos micróbios invasores. Uma vez ligados, estas proteínas podem destruir os invasores. O sistema complemento permanece inativo em animais saudáveis não infectados. Ele é ativado tanto por padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) na superfície de agentes infeciosos quanto por anticorpos ligados a抗ígenos. Por ser o sistema complemento tão potente, ele deve ser cuidadosamente regulado e controlado. Isto, por sua vez, leva a uma complexidade significativa.

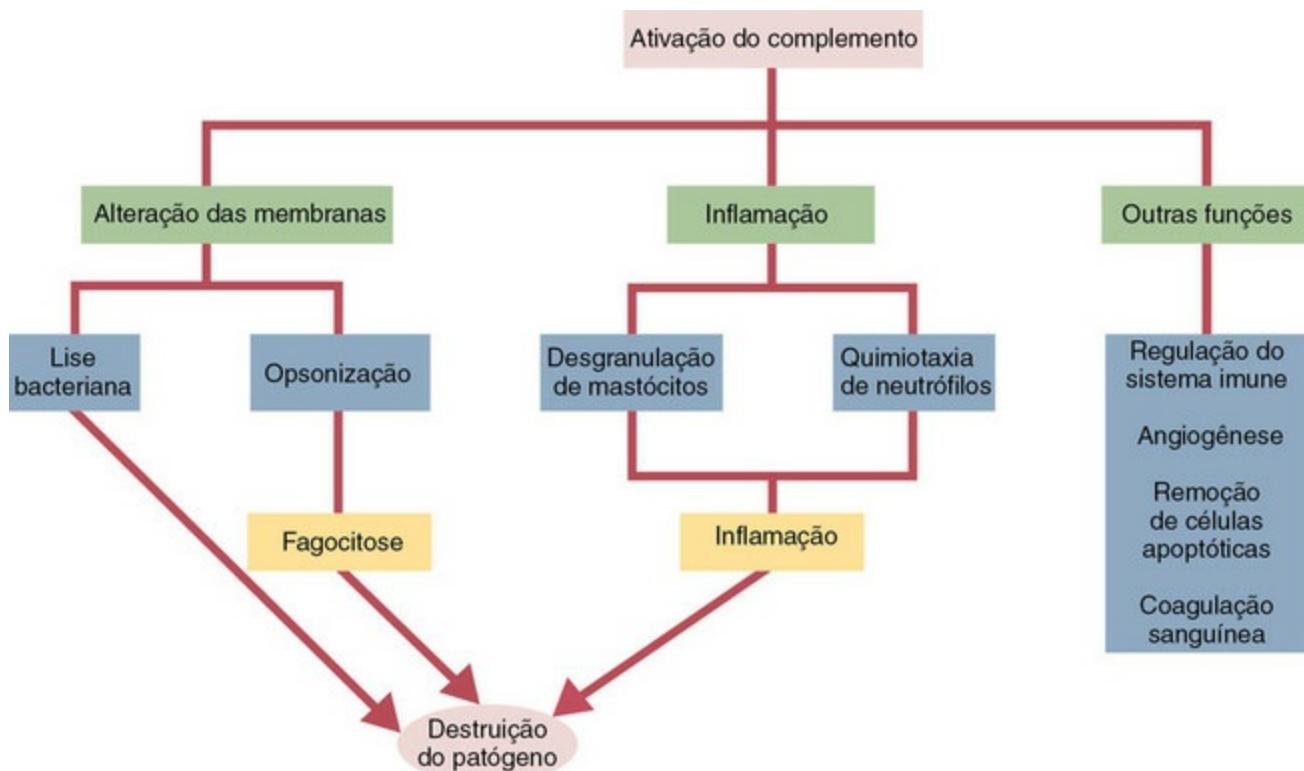


FIGURA 7-1 Funções do sistema complemento. O sistema complemento pode tanto alterar as membranas microbianas como ativar a inflamação. De uma maneira ou de outra, acelera a eliminação dos invasores microbianos e é, assim, um componente importante do sistema imune inato. Também possui várias outras funções.

O sistema complemento consiste em um grupo de proteínas inativas que são ativadas de forma gradual. Três principais passos estão envolvidos. Primeiramente o sistema complemento deve ser ativado. Segundo, uma proteína chave chamada C3b deve ser gerada. Terceiro, o complexo terminal do complemento é montado por meio de uma via de amplificação. Uma vez ativado, o sistema complemento produz múltiplas moléculas efetoras. A progressão da ativação do sistema complemento e a distribuição destas moléculas efetoras são cuidadosamente reguladas. O primeiro passo, a estimulação da ativação do complemento, pode ocorrer por três mecanismos diferentes, denominados via alternativa, via das lectinas e via clássica (Fig. 7-2). As vias alternativa e das lectinas são diretamente ativadas pelos carboidratos microbianos — exemplos clássicos de vias de reconhecimento de padrões que estimulam a imunidade inata. Por outro lado, a via clássica é uma via evolutivamente mais recente que é ativada por anticorpos ligados à superfície de um organismo e assim funciona somente em associação com a resposta imune adaptativa. Embora o sistema complemento tenha sido convencionalmente considerado como uma série linear de vias, assim como outras áreas da imunologia, ele deveria ser considerado uma rede com vários pontos centrais importantes.

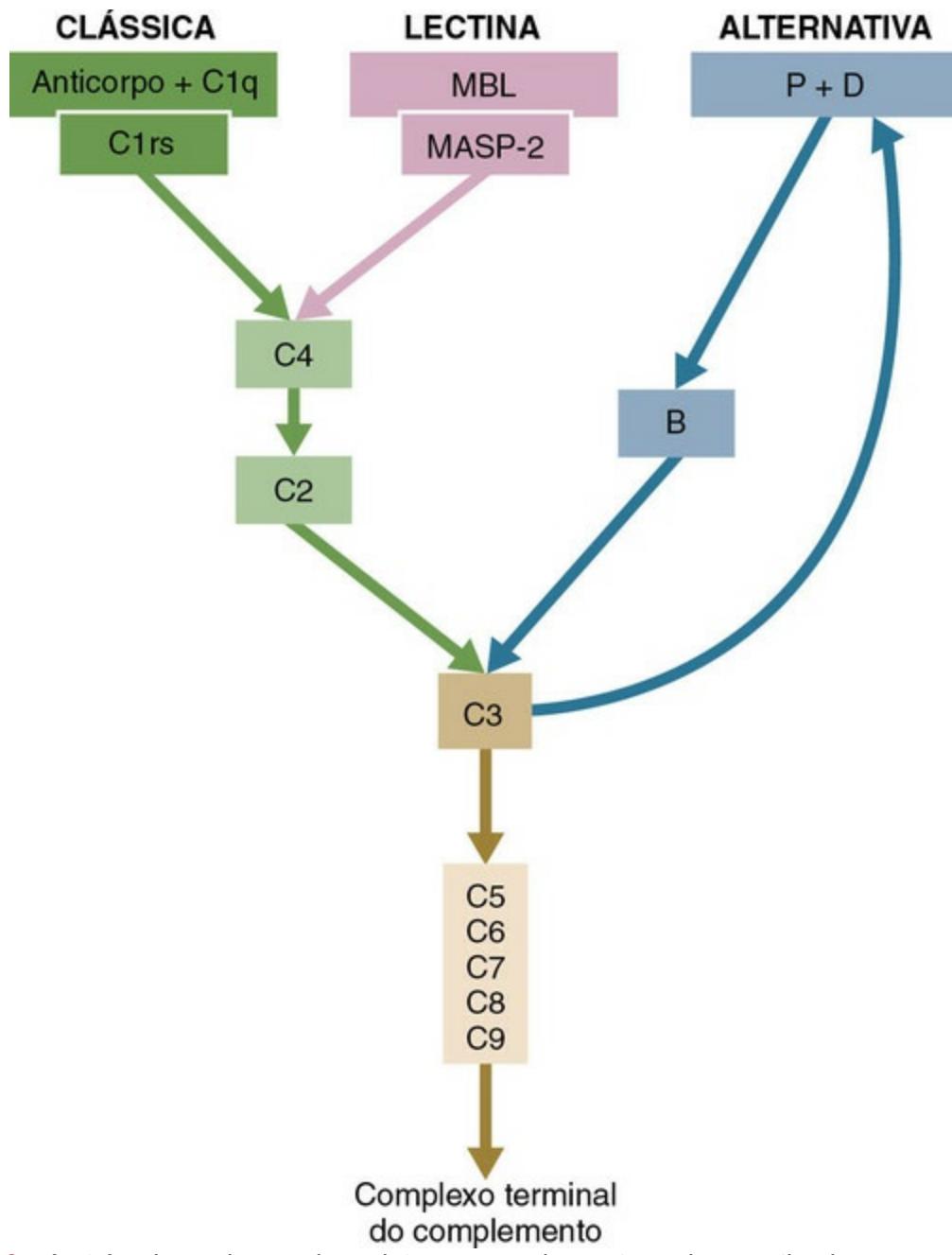


FIGURA 7-2 As três vias pelas quais o sistema complemento pode ser ativado.

Proteínas do Sistema Complemento

As 30 ou mais proteínas que formam o sistema complemento são marcadas numericamente com o prefixo C (p. ex., C1, C2, C3) ou designadas por letras do alfabeto (B, D, P e assim por diante). Algumas são encontradas livres no soro, enquanto outras são receptores de superfície celular. Os componentes do sistema complemento são responsáveis por aproximadamente 5 a 10% das proteínas do soro sanguíneo. O tamanho dos componentes do sistema complemento variam de 24 kDa, para fator D, a 460 kDa, para o C1q. Em humanos, as concentrações séricas dessas proteínas variam entre 20 µg/mL de C2 e 1.300 µg/mL de C3 (Tabela 7-1). Os componentes do sistema complemento são sintetizados em múltiplos locais por todo o corpo. A maior parte dos componentes C3, C6, C8 e B é produzida no fígado, ao passo que C2, C3, C4, C5, B, D, P e I são produzidos pelos macrófagos. Os grânulos dos neutrófilos podem armazenar

grandes quantidades de C6 e C7. Assim, estes componentes estão prontamente disponíveis para a defesa nos locais onde os macrófagos e neutrófilos se acumulam.

Tabela 7-1

Componentes do Sistema Complemento

NOME	PESO MOLECULAR (kDa)	CONCENTRAÇÃO SÉRICA (mg/mL)
Via Clássica		
C1q	460	80
C1r	83	50
C1s	83	50
C4	200	600
C2	102	20
C3	185	1.300
Via Alternativa		
D	24	1
B	90	210
Componentes terminais		
C5	195	70
C6	120	65
C7	120	55
C8	160	55
C9	70	60
Proteínas Reguladoras		
C1-INH	105	200
C4BP	550	250
H	150	480
I	88	35
Ana INH	310	35
P	4 x 56	20
S	83	500

Vias de Ativação

A Via Alternativa

A via alternativa de ativação do sistema complemento é uma via evolutivamente antiga. Ela é desencadeada quando as paredes celulares microbianas interagem com componentes do sistema complemento na corrente sanguínea. Este é um componente essencial da imunidade inata.

A proteína mais importante do sistema complemento é denominada C3. O C3 é um heterodímero ligado por pontes dissulfídicas, com cadeias α e β . Ele é sintetizado pelas células hepáticas e pelos macrófagos e é o componente do sistema complemento com

maior concentração no soro. O C3 possui um tioéster de cadeia lateral altamente reativo, que, quando ativado, se liga à superfície dos micróbios e os marca para a destruição pelas células do sistema imune. A ativação do tioéster do C3 deve ser cuidadosamente regulada para assegurar que este não se ligue aos tecidos normais. Para prevenir estes acidentes, o grupo tioéster no C3 inativado está escondido no interior da molécula dobrada. Em animais normais saudáveis, o C3 é clivado lenta, mas espontaneamente, em dois fragmentos denominados C3a e C3b (Fig. 7-3). Isto possibilita que a molécula C3b exponha o grupo tioéster. O tioéster então gera um grupo carbonil que liga o C3b irreversivelmente aos carboidratos e proteínas nas superfícies celulares próximas (Fig. 7-4). A quebra do C3b também expõe os sítios de ligação para a proteína chamada fator H. Quando o fator H se liga a estes sítios, uma protease denominada fator I degrada o C3b, bloqueando sua atividade e gerando dois fragmentos, iC3b e C3c. O iC3b se liga aos receptores encontrados nos leucócitos circulantes (Fig. 7-5). Ele estimula estas células a fagocitar patógenos e a ativar as células inflamatórias. O produto final da clivagem do C3, C3dg, marca os patógenos para os receptores de superfície das células B e assim promove a produção de anticorpos (Capítulo 15).

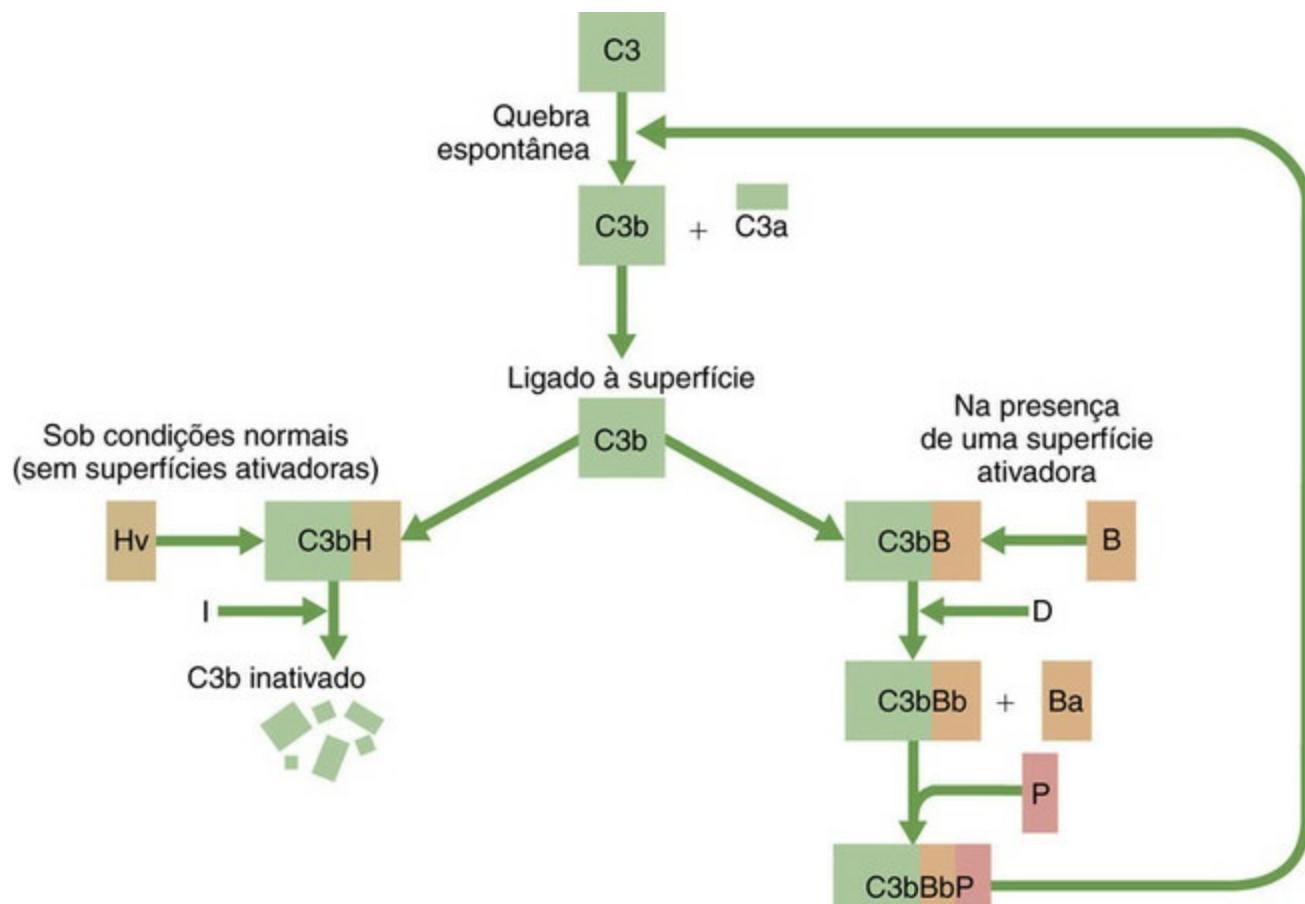


FIGURA 7-3 A via alternativa do sistema complemento. O C3b ligado à superfície pode tanto ser destruído, como normalmente acontece, ou ser ativado pela presença de uma superfície ativadora.

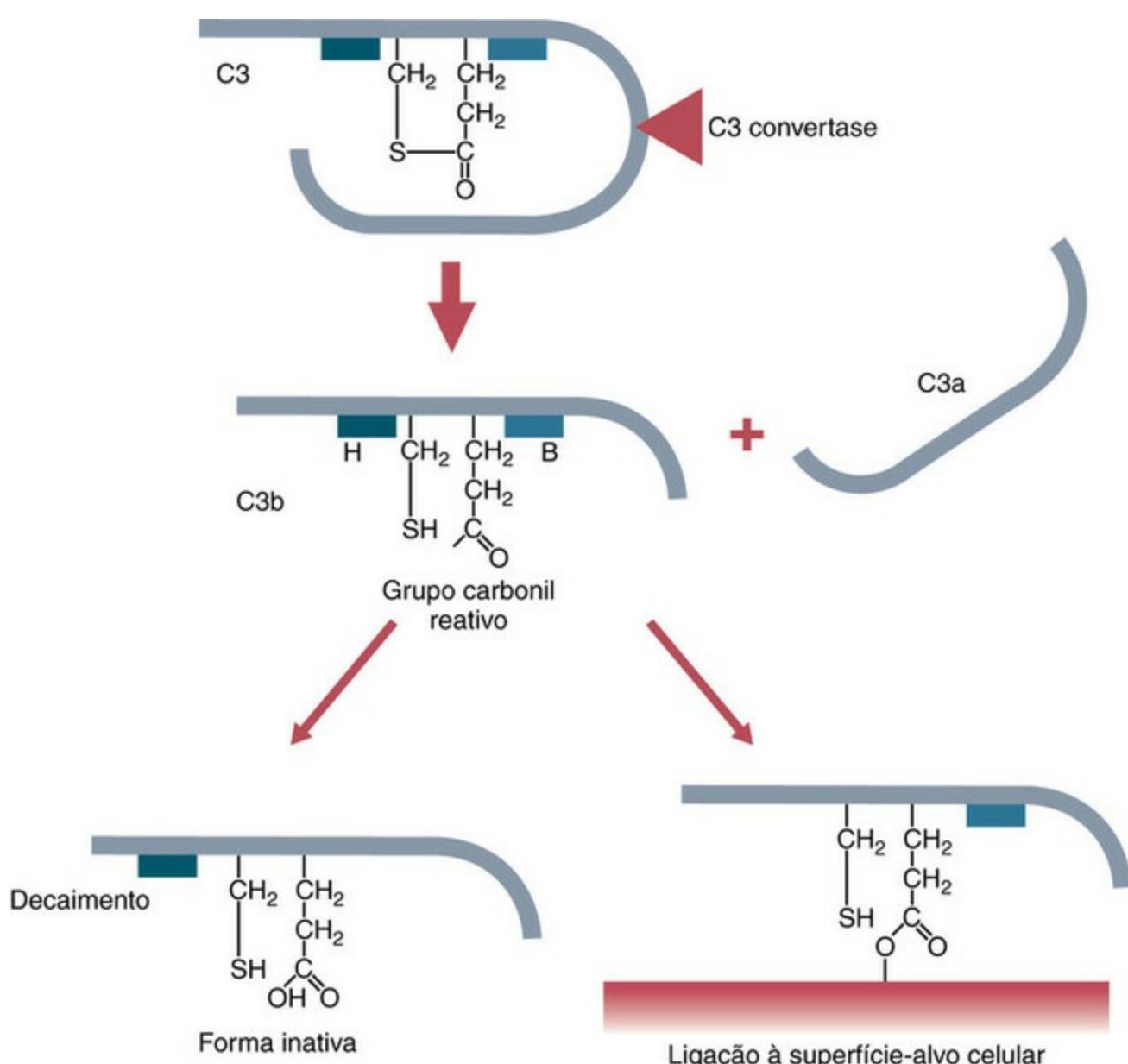


FIGURA 7-4 A ativação do C3 envolve sua clivagem pela C3 convertase. Isto expõe uma ligação tioéster entre uma cisteína e uma glutamina. Esta ponte se quebra para formar um grupo carbonil reativo que permite a molécula se ligar covalentemente (e, portanto, irreversivelmente) para marcar superfícies celulares. A remoção de C3a também expõe os sítios de ligação para fator H e fator B.

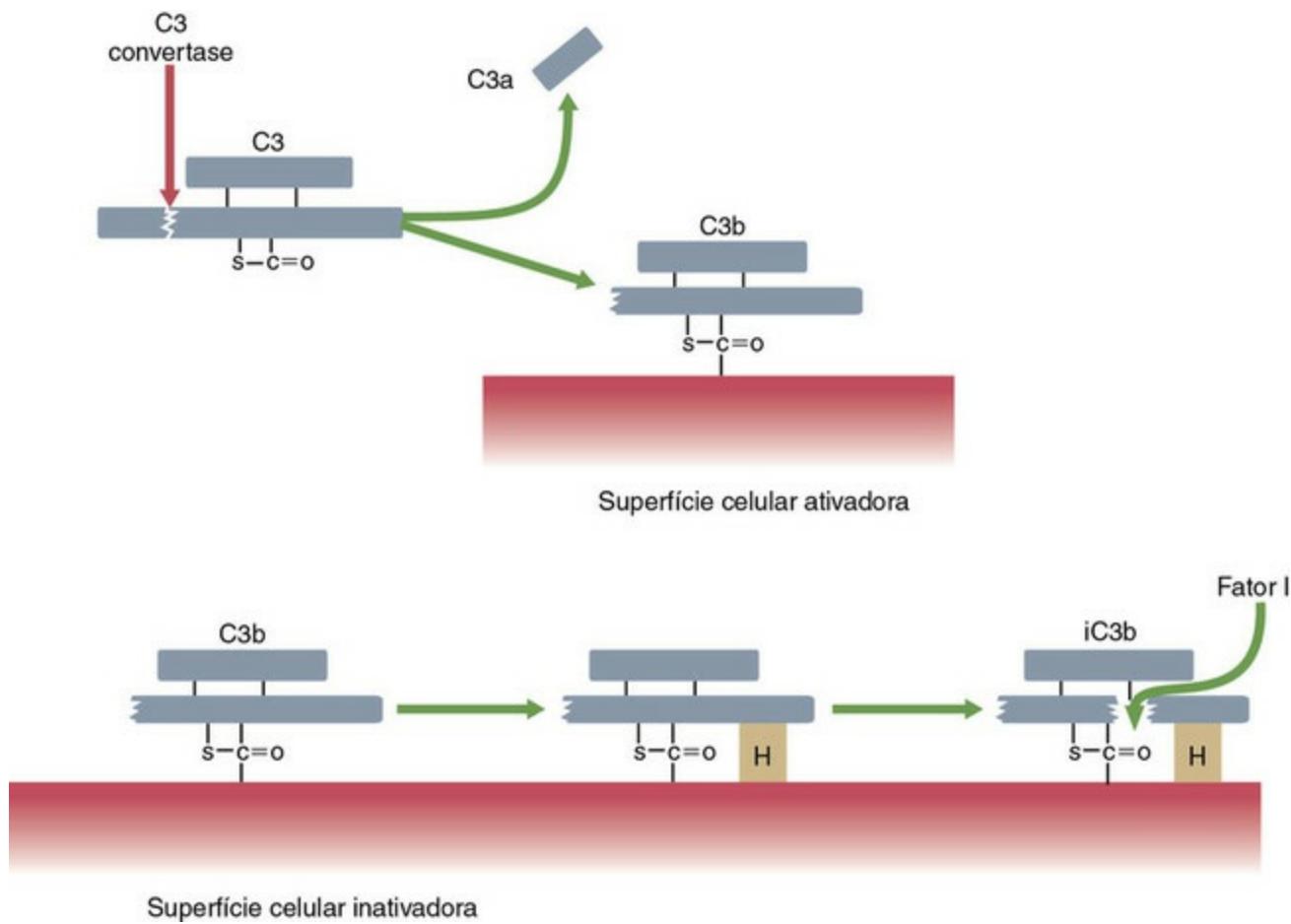


FIGURA 7-5 C3 ativado se liga à superfície celular. Normalmente, este C3b é inativado pelas ações dos fatores H e I. Entretanto, primeiro o fator H deve ser ativado pela ligação à superfície. Na ausência de fator H, o fator I não funciona. Neste caso, o C3b persiste e ativa a via terminal do complemento.

A rápida destruição da célula ligada ao C3b depende da ligação do fator H, o qual por sua vez depende da natureza da superfície-alvo. Quando o fator H interage com as células normais, as glicoproteínas ricas em ácido siálico e outros polissacarídeos neutros ou aniónicos aumentam sua ligação a C3b, o fator I é ativado e o C3b é destruído. Desta maneira, nos indivíduos saudáveis, os fatores H e I destroem o C3b assim que este é gerado.

Por outro lado, as paredes bacterianas não possuem ácido siálico. Quando o C3b se deposita nestas superfícies, o fator H não pode se ligar, o fator I é inativado, e a ligação com o C3b persiste. Neste caso, a abertura do C3b em uma superfície ativadora expõe sítios de ligação para outra proteína do sistema complemento denominada fator B. Como resultado um complexo chamado C3bB é formado. O fator B ligado é, então, clivado por uma protease chamada fator D, liberando um fragmento solúvel, denominado Ba e deixando o C3bBb aderido à bactéria. Este C3bBb ligado é uma protease, cujo substrato preferido é o C3. (Por esta razão, ela é chamada de C3 convertase da via alternativa.) O fator D só pode atuar sobre o fator B após a ligação deste ao C3b, mas não antes. Esta condição é denominada modulação pelo substrato e ocorre em diversos pontos da cascata do sistema complemento. Isto assegura que as atividades de enzimas como o fator D estejam confinadas às moléculas corretas.

A C3 convertase da via alternativa, C3bBb, pode agir no C3 para gerar mais C3b. Entretanto, C3bBb é muito instável e tem uma meia-vida de apenas 5 minutos. Se outra

proteína, denominada fator P (ou properdina), se liga ao complexo, isto forma C3bBbP, com uma meia-vida de 30 minutos. Uma vez que o C3b serve para gerar mais C3bBbP, o efeito final de tudo isto é que uma alça de amplificação é gerada onde grandes quantidades de C3b são produzidas e irreversivelmente ligadas às superfícies de organismos invasores. A properdina também reconhece vários PAMPs e padrões moleculares associados a lesões (DAMPs) em células estranhas ou apoptóticas. Apesar do seu nome, a via alternativa do sistema complemento é responsável por 80 a 90% de toda a ativação da cascata do complemento mesmo quando ativada inicialmente pela via clássica ou pela via das lectinas.

A Via da Lectina

O segundo método de ativação do sistema complemento envolve o uso de moléculas de reconhecimento de padrões solúveis que reconhecem os carboidratos microbianos. Essas lectinas se ligam aos micróbios e assim ativam as proteases que ativam o complemento. Assim como a via alternativa, esta é uma via inata estimulada simplesmente pela presença de PAMPs bacterianos (Fig. 7-6).

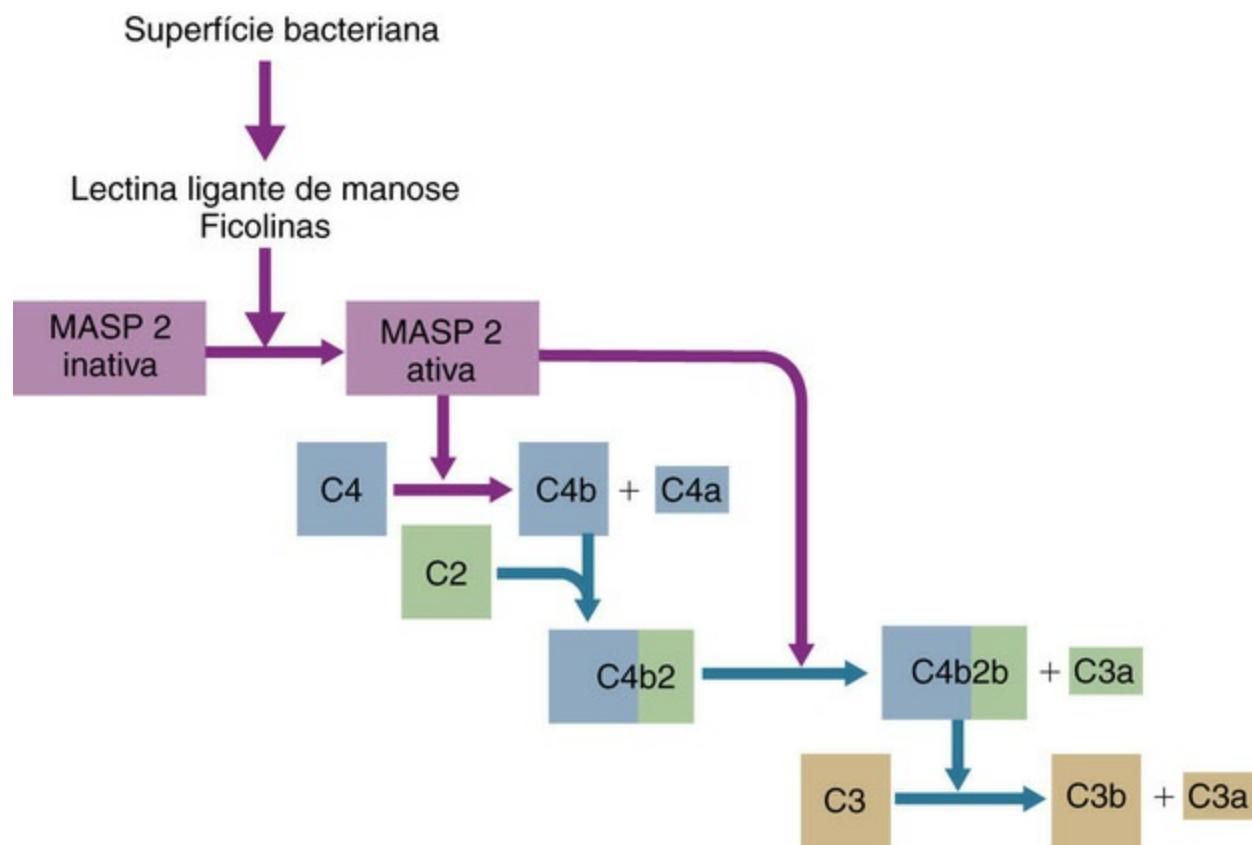


FIGURA 7-6 Ativação de complemento pela via da lectina.

Essas lectinas ativadoras incluem a lectina ligante da manose (MBL) e as ficolinas. As MBL podem se ligar a bactérias, fungos, protozoários parasitas e vírus pela ligação com a manose ou N-acetylglucosamina na parede das células microbianas. Esta não se liga às glicoproteínas de mamíferos. Uma vez ligada, a MBL ativa a protease sérica denominada MASP-2. (MASP é uma serina protease associada à MBL). Por sua vez, a MASP-2 ativada

age no componente C4 do complemento, quebrando-se em C4a e C4b. Isto expõe o grupo tioéster no C4b e dá origem a um grupo carbonil reativo que liga o C4b de maneira covalente à superfície microbiana (Fig. 7-7). Outro componente do complemento, C2, então se liga ao C4b para formar o complexo C4b2. O C2 ligado é então clivado pela MASP-2 para gerar C4b2b (Quadro 7-1).

Quadro 7-

1

Os Colágenos de Defesa

O C1q e a lectina ligante da manose (MBL) são membros de uma família única de proteínas denominada colágenos de defesa com estrutura e função similares. Outros membros desta família incluem a proteína surfactante A, adiponectina, conglutinina e ficolina. São lectinas solúveis caracterizadas por conter uma região conservada parecida com o colágeno assim como um domínio de reconhecimento de carboidrato. Assim como o C1q, elas comumente formam polímeros. Essas proteínas funcionam como receptores de reconhecimento de padrão solúveis. Elas podem se ligar aos patógenos estranhos e subsequentemente interagir com células fagocíticas ou com o complemento. Assim MBL reconhece carboidratos contendo manose. Durante a ligação aos seus ligantes, estimulam uma resposta protetora imediata, como a ativação dos sistemas complemento ou promovendo a fagocitose.

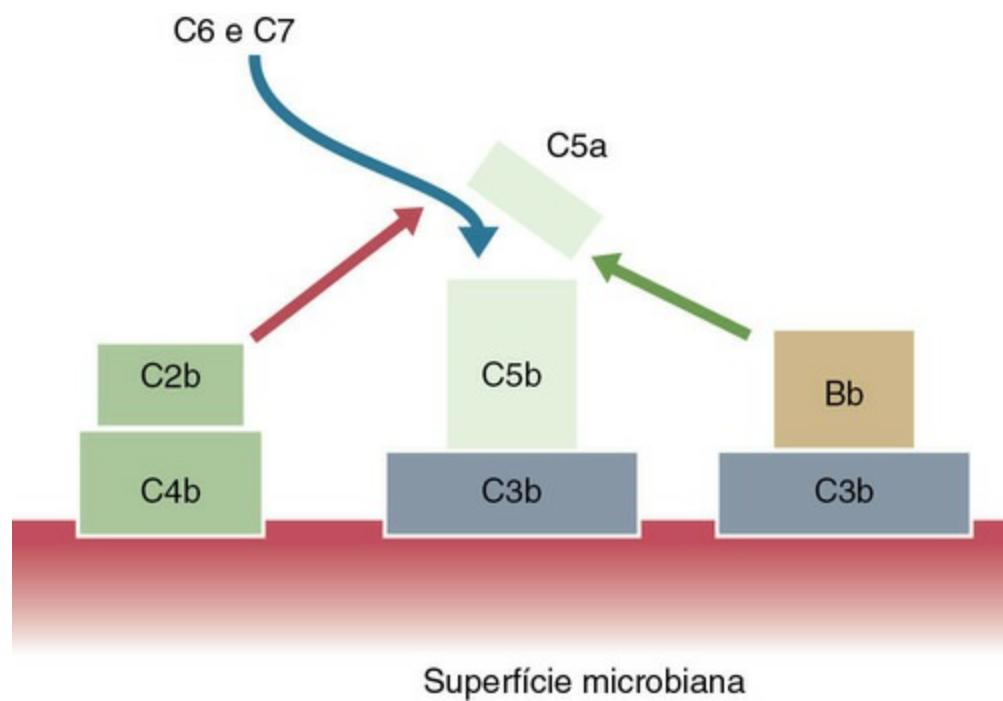


FIGURA 7-7 As duas C3-convertases, C4b2b e C3bBb, agem sobre o C5 quando este está ligado a C3b e clivam um pequeno peptídeo denominado C5a. Desta forma, expõem um sítio que se liga a C6 e a C7.

O C4b2b ligado é uma protease que quebra o C3 para gerar C3a e C3b e expõe o grupo tioéster no C3b. A ativação do C3b pelo C4b2b é o passo principal pois cada complexo C4b2b pode gerar até 200 moléculas de C3b. Uma vez que estas reações são geralmente confinadas ao microambiente próximo das superfícies microbianas, o C3b recentemente

formado irá se ligar aos micróbios próximos. A ligação do C3b então liga o C5 e o cliva em C5a e C5b. A via do complemento pode então continuar e matar o organismo com os complexos terminais do complemento.

A via MBL-MASP-2 é antiga, tendo existido por pelo menos 300 milhões de anos. Embora em muitas vias seja duplicada, a via alternativa é um exemplo de uma via no corpo que usa mecanismos redundantes para assegurar a proteção.

A Via Clássica

A via clássica do sistema complemento (Fig. 7-8) é geralmente ativada por grupos de moléculas de anticorpos na superfície de um organismo estranho. Assim esta é associada com respostas imunes adaptativas. Ao contrário da ativação imediata das vias alternativas e das lectinas, a via clássica não pode ser ativada até que os anticorpos sejam produzidos, o que pode ocorrer tão tarde quanto de 7 a 10 dias após a infecção. Porém, uma vez ativada, esta é uma via do sistema complemento muito eficaz.

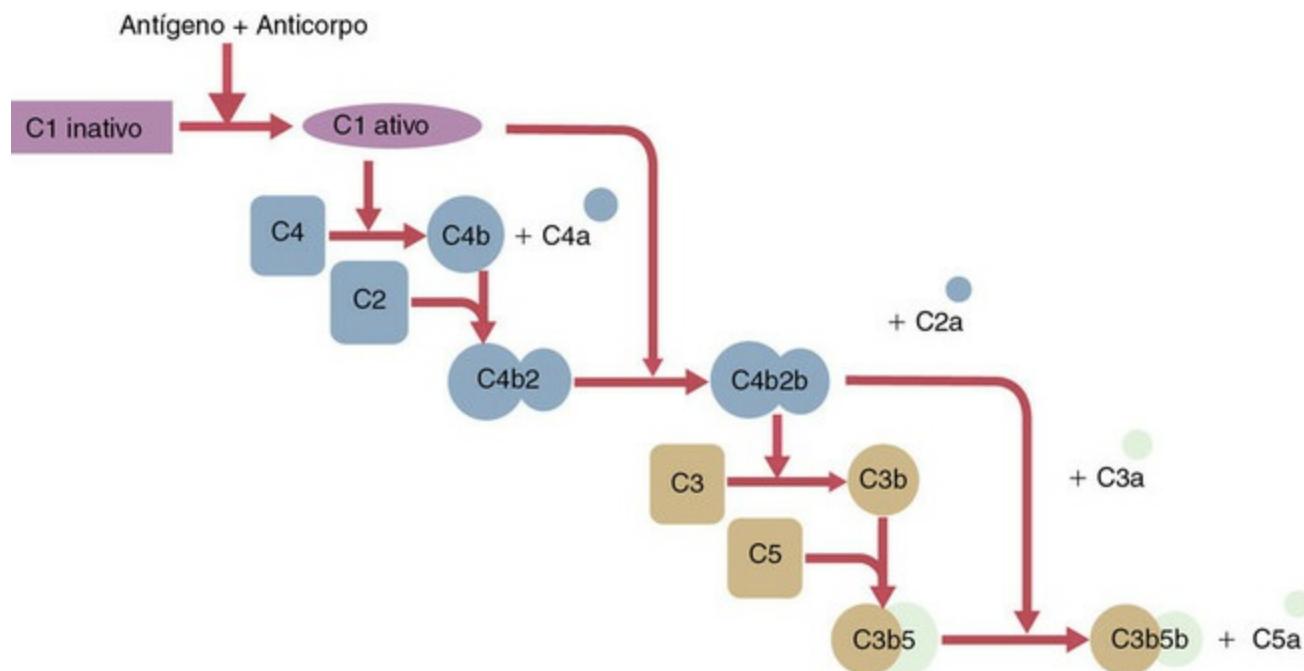


FIGURA 7-8 Características básicas da via clássica do sistema complemento.

Quando uma molécula de anticorpo se liga a um antígeno, expõe sítios ativos na sua região Fc. Se várias moléculas de anticorpo estão agrupadas na superfície de um organismo, os múltiplos sítios ativos podem estimular coletivamente a ativação da via clássica do complemento.

O primeiro componente da via clássica do sistema complemento é um complexo proteico denominado C1. O C1 consiste em três proteínas, (C1q, C1r, C1s) ligados por cálcio. O C1q parece um chicote de seis fios quando observado por microscopia eletrônica (Fig. 7-9). Duas moléculas de C1r e duas de C1s formam uma estrutura localizada entre os fios de C1q. O C1q é ativado quando pelo menos dois dos seus fios se ligam aos sítios ativadores do complemento nas moléculas de anticorpos agrupadas. A

ligação aos anticorpos causa a alteração conformacional no C1q, que é transmitida para o C1r. Assim, o C1r expõe um sítio de atividade proteolítica que age no C1s para converter a molécula em uma enzima ativa.

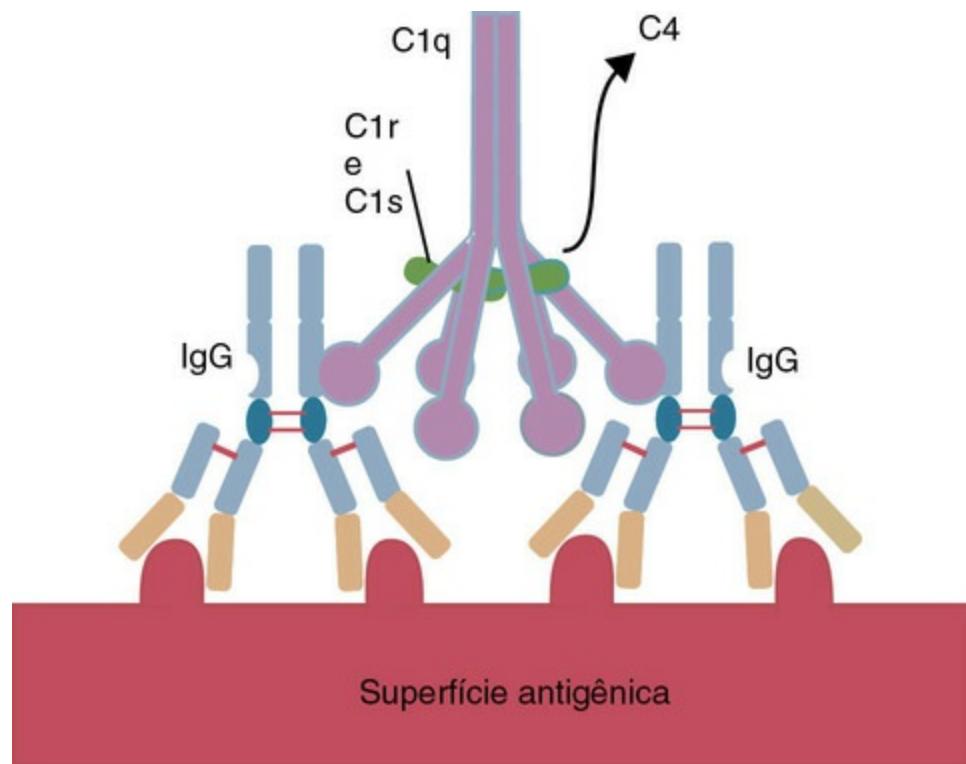


FIGURA 7-9 A estrutura do C1 e o seu papel na interação com anticorpos para iniciar a via clássica do sistema complemento.

Moléculas isoladas de imunoglobulina M (IgM) ligadas ao antígeno ou moléculas pareadas de IgG ligadas ao antígeno são necessárias para ativar C1. A estrutura polimérica de IgM proporciona prontamente dois sítios de ativação do complemento com espaçamento próximo. Por outro lado, pelo menos duas moléculas de IgG devem ficar agrupadas muito próximas para alcançarem o mesmo efeito. Desta forma, IgG é muito menos eficiente que IgM na ativação do sistema complemento pela via clássica. O C1 também pode ser ativado diretamente por alguns vírus ou por bactérias como a *Escherichia coli* e a *Klebsiella pneumoniae*. Este também pode ser ativado por pentraxinas, como a proteína C reativa (CRP), ligadas à superfície celular.

O C1s ativado cliva o C4 em C4a e C4b. O C2 então se liga ao C4b para formar C4b2. O C1s ativado então divide o C2 ativado, gerando um pequeno fragmento peptídico C2a e o C4b2b ativado. O C1s não pode agir sobre o C2 solúvel, o C2 deve primeiramente se ligar ao C4b antes de ser clivado (outro exemplo de modulação pelo substrato). O C4b2b é uma protease potente que cliva C3 e por isso denomina-se C3 convertase. O C3b gerado desta maneira se liga e ativa o C5. As reações subsequentes levam à formação do complexo terminal do complemento e à destruição dos micróbios.

Além da ligação aos imunocomplexos, C1q também pode se ligar a células apoptóticas e necróticas, proteínas de matriz extracelular, pentraxinas como a CRP, amiloide e proteínas do prón e DNA. Contudo, todas essas substâncias com exceção dos imunocomplexos também podem se ligar aos inibidores do sistema complemento C1-BP

e fator H, de forma que não ocorre a ativação completa do complemento. Se esses processos inibitórios são bloqueados, a ativação descontrolada do sistema complemento pode levar à inflamação indesejável.

A Via de Amplificação

Todas as C3 convertases ligadas à superfície, independentemente da sua origem, podem induzir o próximo passo na ativação do sistema complemento, a via de amplificação (Fig. 7-10). Quando C5 se liga ao C3b, há modulação pelo substrato e o C5 pode ser clivado pelo C3bBb (Fig. 7-11). As convertases que clivam C5 (195 kDa) em um fragmento pequeno denominado C5a (15 kDa) deixam um grande fragmento C5b ligado ao C3b. Esta clivagem também expõe um sítio no C5b que pode se ligar a duas novas proteínas, o C6 e C7, para formar um multicomplexo denominado C5b67 (Fig. 7-12). O complexo C5b67 pode então se inserir na parede celular do micrório. Uma vez inserido na superfície de um organismo, o complexo se liga a uma molécula de C8. Em seguida, 12 a 18 moléculas de C9 podem se agregar ao complexo C5b678 para formar uma estrutura tubular denominada complexo terminal do complemento (TCC), também chamado de complexo de ataque à membrana (MAC). O TCC se insere na membrana celular microbiana e provoca um orifício. Se uma quantidade suficiente de TCCs for formada em um organismo, este será morto por lise osmótica. Estes TCCs podem ser observados por microscopia eletrônica como estruturas em forma de anel na superfície do micrório com uma área central eletrodensa cercada por um anel mais claro de poli C9 (Fig. 7-12). (Na prática, há bem poucos exemplos deste efeito letal, uma vez que muitos patógenos apresentam parede celular resistente à lise ou podem interferir na formação do TCC. As consequências não letais, como a opsonização, são mais significativas.)

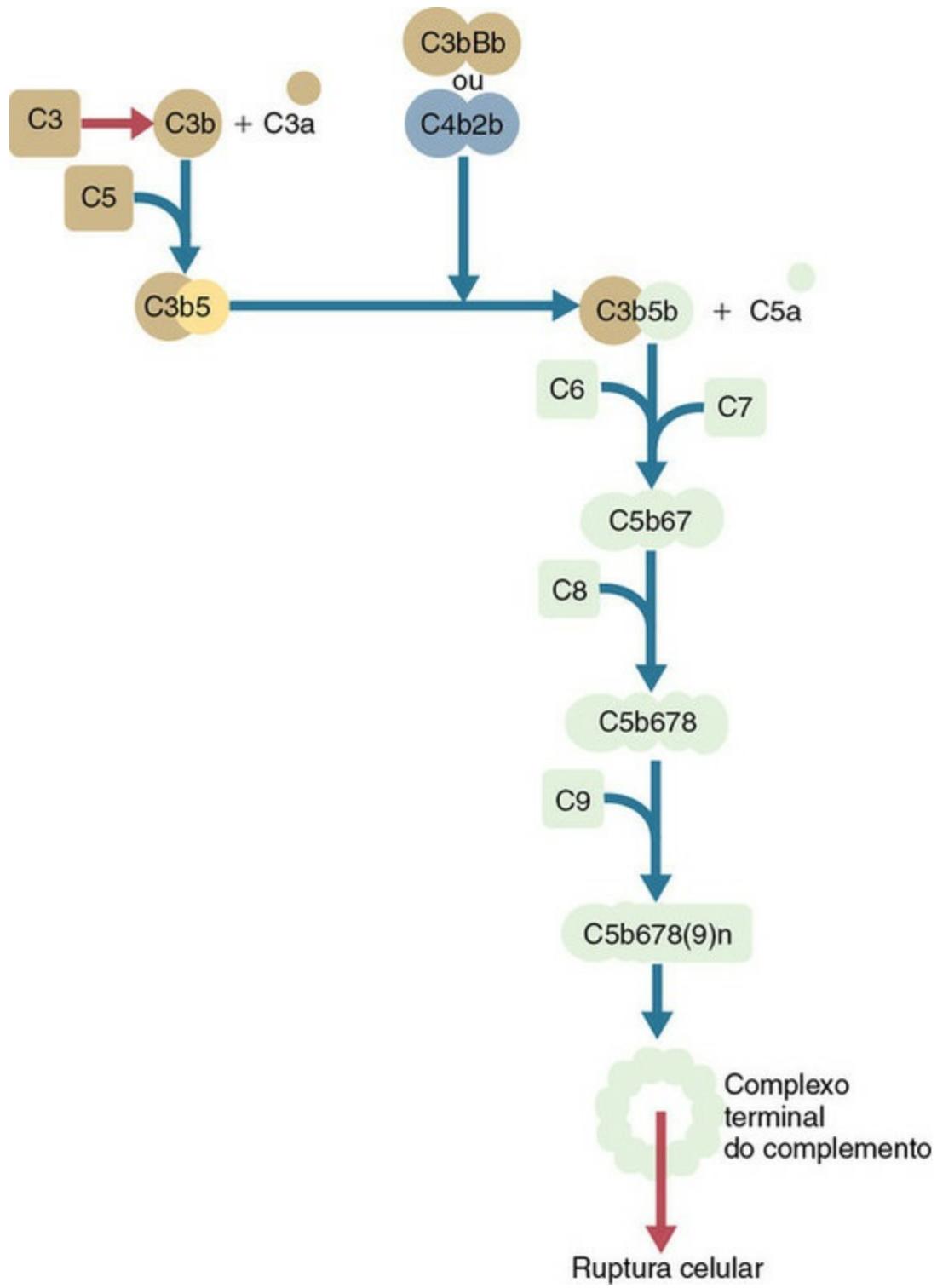


FIGURA 7-10 A via de amplificação. A agregação progressiva dos componentes terminais do sistema complemento leva eventualmente à polimerização do C9 e à formação do complexo terminal do complemento.

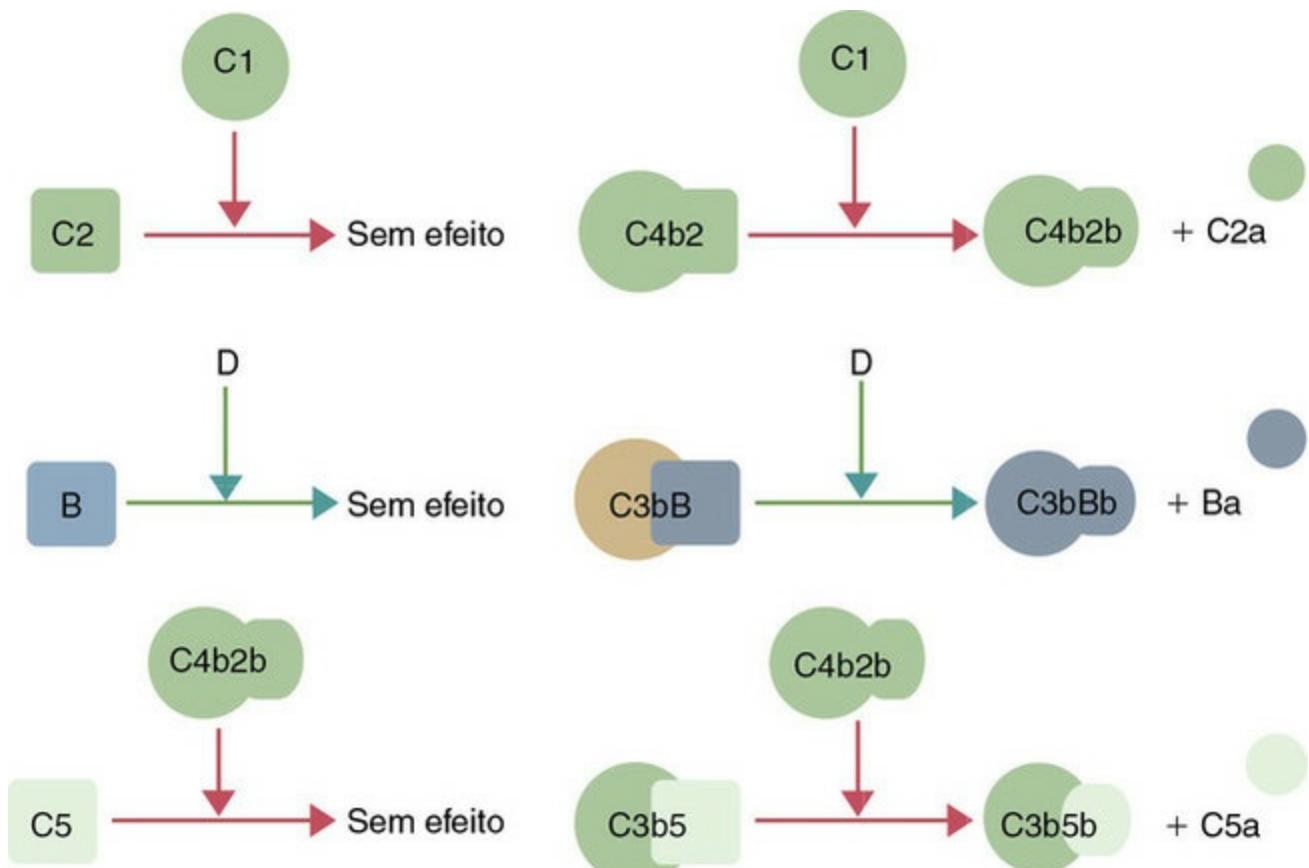


FIGURA 7-11 A modulação pelo substrato é uma maneira de regulação do sistema complemento. O alvo para uma protease não pode ser clivado a menos que ele se ligue primeiro a outra proteína. Exemplos de modulação pelo substrato incluem a clivagem de C2, B e C5, somente após sua ligação a, respectivamente, C4, C3 e C3.

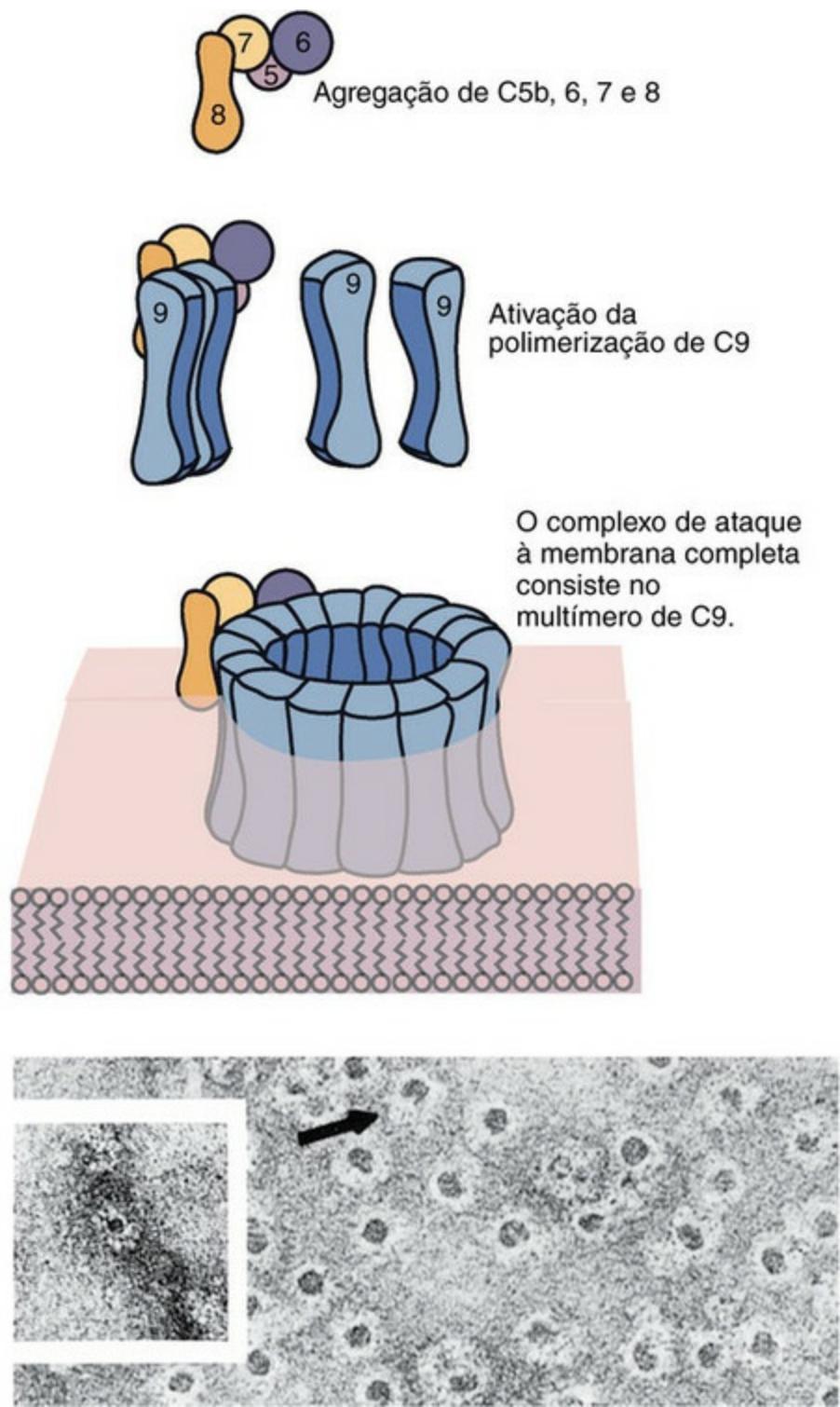


FIGURA 7-12 Formação do multímero de C9 pela via terminal do sistema complemento e eletromicrografia mostrando as lesões na membrana de um eritrócito causadas pelo multímero de C9 do complemento. A inserção mostra uma lesão do complemento murino. A seta indica um possível complexo C5b678. Compare estas lesões com as de poliperforinas dos linfócitos T (Figura 18-9). (De Podack ER, Dennert G: Assembly of two types of tubules with putative cytolytic function by cloned natural killer cells, *Nature*. 302(5907):442-445, 1983.)

Muito mais importante do que a lise mediada por TCC são os efeitos pró-inflamatórios potentes dos peptídeos pequenos C3a e C5a liberados. Estes peptídeos desgranulam mastócitos e estimulam as plaquetas a liberarem as moléculas vasoativas histamina e serotonina. Ambas ativam a inflamação por meio dos seus receptores de superfície celular (C3aR e C5aR). Eles são poderosos quimiotáticos para neutrófilos e macrófagos. Aumentam a permeabilidade vascular, causando a liberação das enzimas dos lisossomos

dos neutrófilos e tromboxano dos macrófagos (Fig. 7-13). O C3a e o seu derivado inativado C3a- des Arg podem matar bactérias. Assim o C3a é um eficiente exterminador de *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus pyogenes*. C3a age como outros peptídeos microbianos pela ruptura das membranas microbianas. (C3a e C5a também podem ser denominados anafilotoxinas uma vez que, quando injetados em quantidades suficientes, podem matar um animal de maneira similar a uma anafilotoxina [Capítulo 28].)

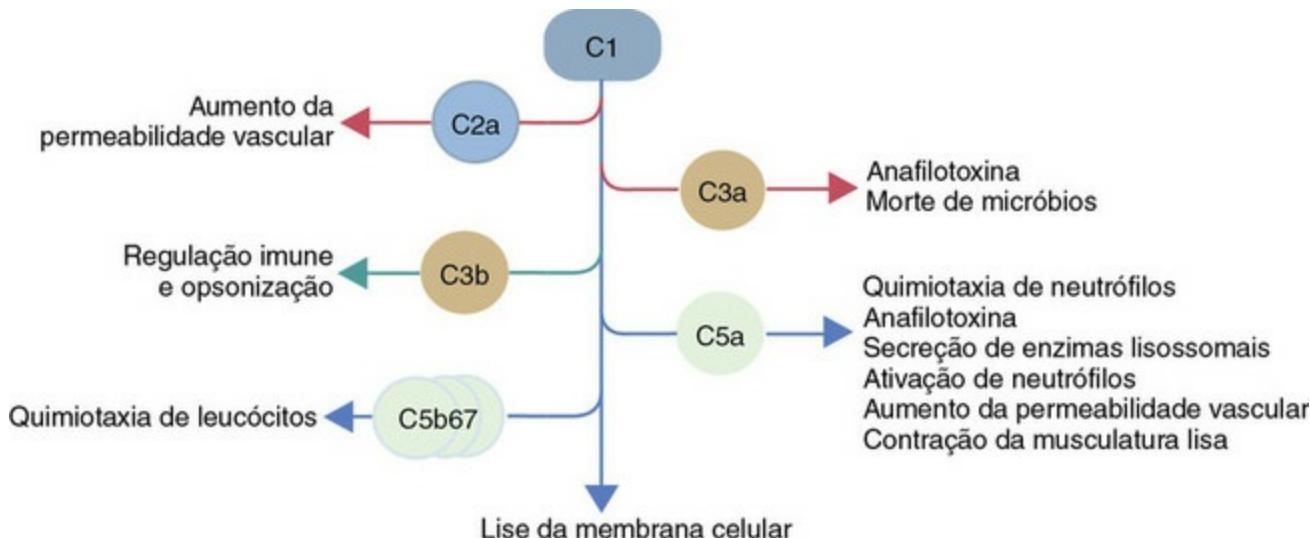


FIGURA 7-13 Algumas das consequências biológicas da ativação do sistema complemento.

Regulação da Ativação do Sistema Complemento

As consequências da ativação do sistema complemento são tão significativas e potencialmente perigosas que cada uma das vias de ativação deve ser cuidadosamente controlada por proteínas solúveis e proteínas reguladoras de ligação celular (Fig. 7-14).

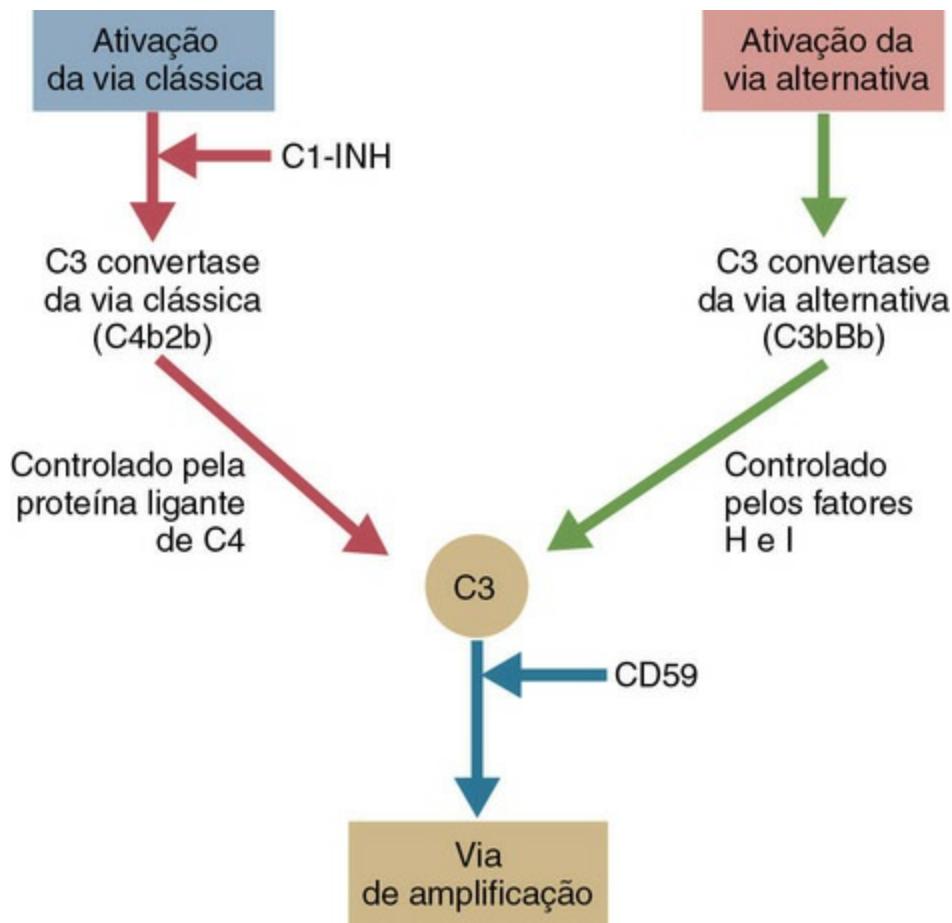


FIGURA 7-14 Mecanismos básicos de controle do sistema complemento.

O regulador mais importante da via clássica é o inativador de C1 (C1-INH), uma glicoproteína que inibe diversas proteases nas vias clássica e da lectina. O C1-INH bloqueia a atividade de C1r e C1s ativados. Outras proteínas reguladoras controlam as atividades de C3 convertase e C5 convertase. Algumas competem com MASP_s pelos sítios de ligação no MBL e ficolinas. O CD55, ou fator acelerador de decaimento, é uma glicoproteína expressa na superfície das hemácias, neutrófilos, linfócitos, monócitos, plaquetas e células endoteliais. O CD55 se liga às convertases e acelera seu decaimento. Sua função é proteger as células normais do ataque da cascata do complemento. Outras proteínas que aceleram a degradação das convertases incluem o fator H e a proteína ligante de C4 (C4BP), presentes no plasma, e CD35 (CR1) e CD46, encontrados nas membranas celulares. O controle da via de amplificação é mediado por três glicoproteínas: vitronectina, clusterina e, a mais importante, CD59 (protectina). Todos eles inibem a formação do TCC pelo bloqueio da inserção do C5b678 e a polimerização de C9.

Receptores do Sistema Complemento

Cinco receptores para C3 ou seus fragmentos são expressos nas células. Eles são denominados CR1 (CD35), CR2 (CD21), CR3 (CD11a/CD18), CR4 (CD11c/CD18) e CR1 Ig.

Nos primatas, o CR1 é encontrado nas hemácias, neutrófilos, eosinófilos, monócitos, macrófagos, linfócitos B e alguns linfócitos T. Este se liga a C3b e C4b, bem como ao subproduto da clivagem de C3b, o iC3b. O CR1 presente nas hemácias é responsável por

90% de todo o CR1 do sangue. Nos primatas, o CR1 remove os imunocomplexos (complexo complemento-antígeno-anticorpo) da circulação (os imunocomplexos ligam-se ao CR1 dos eritrócitos e as células recobertas são, então, removidas do fígado e do baço [Capítulo 30]). As deficiências dos componentes do sistema complemento ou de seus receptores podem levar ao acúmulo de imunocomplexos circulantes em órgãos como os rins e produzir lesão. Por exemplo, alguns pacientes com a doença autoimune lúpus eritematoso sistêmico têm uma deficiência de CR1 e são, portanto, incapazes de remover esses imunocomplexos efetivamente. Cães deficientes em C3 desenvolvem lesões renais mediadas por imunocomplexos pela mesma razão (Capítulo 30).

O CR2 (CD21) é encontrado na maioria dos linfócitos B. Ele se liga a um subproduto da clivagem de C3, denominado C3d. O CR2 forma um complexo com o CD19. Este complexo regula as respostas dos linfócitos B (ver Fig. 15-10). Os linfócitos B precisam ser estimulados pelo C3d por meio de CR2 para responder com a máxima eficiência aos抗ígenos.

O CR3 (CD11a/CD18) é uma integrina que se liga a iC3b. É encontrado em macrófagos, neutrófilos e células *natural killer*. Uma deficiência genética de CR3 (deficiência de aderência de leucócitos, LAD) foi descrita em humanos, bovinos e cães, e os indivíduos afetados apresentam graves infecções recorrentes (Capítulo 37).

O CR4 (CD11c/CD18) é outra interina encontrada nos neutrófilos, linfócitos T, células NK, macrófagos e algumas plaquetas. Liga-se a fragmentos da clivagem de C3.

O CR1g é expresso em macrófagos teciduais, incluindo as células de Kupffer no fígado. Tem afinidade por C3b e iC3b. O CR1g tem afinidade por C3b e é um receptor para a opsonização dependente de C3 dos patógenos presentes na circulação sanguínea.

Outras Consequências da Ativação do Sistema Complemento

Embora a morte microbiana mediada pelos complexos terminais do sistema complemento seja a atividade benéfica mais óbvia do sistema complemento, seus efeitos protetores vão bem além disto, e o complemento contribui para as defesas do organismo de diversas maneiras.

Opsonização

Obviamente os micróbios normalmente não possuem reguladores do sistema complemento, assim ocorre a ativação descontrolada do complemento na sua superfície. Isto leva a sinalização pró-inflamatória, opsonização, fagocitose e em alguns organismos, especialmente bactérias gram-negativas e alguns parasitas, organização do TCC e lise celular. O C3b e o C4b se ligam covalentemente à superfície do micrório e a marcam de maneira eficaz como estranha, servindo como opsoninas muito potentes e eficazes. As células fagocitárias possuem CR1, ao passo que os macrófagos residentes possuem CR1g. Os organismos recobertos por C3b irão se ligar fortemente a essas células e sofrerão fagocitose tipo II (Capítulo 4). Se, por alguma razão, esses organismos não puderem ser

ingeridos, os neutrófilos podem secretar suas enzimas lisossômicas e oxidantes no fluido ao redor do tecido. Estas moléculas então causam inflamação e dano tecidual — uma reação classificada como hipersensibilidade do tipo III ([Capítulo 30](#)). Dado o longo histórico evolutivo do sistema complemento, não é surpreendente que muitas bactérias tenham desenvolvido mecanismos para neutralizar a cascata do sistema complemento ([Capítulo 25](#)).

Remoção de Células Apoptóticas

O sistema complemento também contribui para a cicatrização após o processo inflamatório promovendo a remoção de células apoptóticas e complexos imunes. As células apoptóticas perdem os seus inibidores do complemento CD46 e CD59. Assim, eles podem ser opsonizados pelo C3b e C4b e removidos por fagocitose. As células apoptóticas ligam o CRP que pode então ligar o C1q, levando à ativação da via clássica. A properdina (fator P) também se liga aos linfócitos T apoptóticos, resultando em opsonização e destruição mediada por C3b.

Inflamação

As anafilotoxinas, C3a e C5a, aumentam a produção das três citocinas pró-inflamatórias induzidas por TLR, o TNF- α , IL-1 β e IL-6. Após a ligação com os seus receptores, eles interagem com o receptor do tipo toll 2 (TLR2), TLR4 e TLR9. Reciprocamente, a estimulação do TLR aumenta a expressão celular de C3aR e C5aR.

Coagulação Sanguínea

O sistema complemento aumenta a coagulação sanguínea e inibe a fibrinólise. Assim, C5a promove a expressão do fator tecidual e do inibidor do ativador de plasminogênio I. Da mesma forma, os componentes do sistema da coagulação amplificam a cascata do complemento. O fator de coagulação XII pode ativar a via clássica pela clivagem de C1. A trombina age diretamente no C5 para gerar C5a.

Quimiotaxia

O sistema complemento é o principal colaborador para a inflamação aguda. Por exemplo, a ativação do sistema complemento por qualquer uma de suas vias gera muitos peptídeos potencialmente quimiotáticos, incluindo C5a e C5b67 ([Tabela 7-2](#)). C5b67 é quimiotático para neutrófilos e eosinófilos, ao passo que C5a atrai não somente neutrófilos e eosinófilos, mas também macrófagos e basófilos. Quando C5a atrai neutrófilos, ele estimula o *burst* oxidativo e regula positivamente a expressão de CR1 e integrina.

Tabela 7-2

Fatores Quimiotáticos Derivados do Sistema Complemento

FATOR ALVO	
C3a	Eosinófilos
C5a	Neutrófilos, eosinófilos, macrófagos
C567	Neutrófilos, eosinófilos
Bb	Neutrófilos
C3e	Promove leucocitose

Imunorregulação

O sistema complemento regula a imunidade humoral. Assim C3d amplifica a resposta adaptativa quando ligado ao antígeno. Quando uma molécula de antígeno liga-se a um receptor de linfócito B, qualquer C3d em sua superfície irá se ligar ao complexo CD21/CD19 da membrana do linfócito B. (Lembre-se de que várias centenas de moléculas de C3 podem aderir a um antígeno devido à ação da C3 convertase.) A ativação do complexo CD21/CD19 amplifica a sinalização via receptor do linfócito B e é uma importante via estimulante para a maturação dos linfócitos B ([Capítulo 15](#)). Reciprocamente, a depleção de C3 está associada à redução das respostas de linfócitos B. Revestir os抗ígenos com C3d também permite que eles se liguem ao CR2 das células dendríticas e, portanto, influencia a apresentação de抗ígenos. Na ausência de C3, os complexos imunes não localizam as células dendríticas foliculares nos centros germinativos.

Genes do Sistema Complemento

Os genes que codificam as proteínas do complemento estão espalhados por todo o genoma. Entretanto, foram identificados dois principais grupamentos gênicos. Assim, os genes que codificam C4, C2 e fator B estão localizados na região do complexo de histocompatibilidade principal de classe III. Do mesmo modo, os genes para C4BP, CD55, CD35, CD21, CD46 e fator H estão ligados ao grupamento RCA (*regulation of complement activation*).

Os componentes do sistema complemento, bem como outras proteínas, podem ocorrer em diferentes formas alélicas. O número preciso varia entre os componentes e as espécies. Por exemplo, o fator H bovino tem três alelos, o C3 equino tem seis, e o C3 canino tem dois. O C6 canino tem sete alelos e o C6 suíno tem 14. Onze alelos de C7 canino foram identificados, ao passo que o C4 canino tem, ao menos, cinco. Há uma associação entre a expressão alélica de C4-4, baixos níveis séricos de C4 e o desenvolvimento de poliartrite autoimune em cães. Felinos e equinos têm, cada um, pelo menos quatro alótípos de C4.

Deficiências do Complemento

Deficiência de C3 em Cães

Como o sistema complemento é um mecanismo de defesa essencial, as deficiências do complemento aumentam a suscetibilidade a infecções. As doenças mais graves ocorrem em indivíduos deficientes de C3. Por exemplo, foi descrita uma colônia de Spaniels Bretões com uma deficiência autossômica recessiva de C3 (Fig. 7-15). Os cães homozigotos para esta característica não possuem C3 detectável, enquanto os animais heterozigotos têm níveis de C3 que são, aproximadamente, metade do normal. Os animais heterozigotos são clinicamente normais. Os animais deficientes homozigotos possuem níveis de IgG abaixo do normal e sua capacidade de produzir anticorpos é reduzida. Esses cães tendem a produzir mais IgM e menos IgG. Eles apresentam sepse recorrente, pneumonia, piometria e infecções de ferimentos. Os organismos envolvidos incluem espécies de *Clostridium*, *Pseudomonas*, *E. coli* e *Klebsiella*. Alguns cães acometidos desenvolvem amiloidose e muitos desenvolvem doença renal mediada por imunocomplexos (Capítulo 30). A mutação responsável por esta deficiência (deleção de uma única citosina) encurta a cadeia de C3 como resultado de uma mudança na fase de leitura e geração de um códon de parada prematuro (Fig. 7-16).

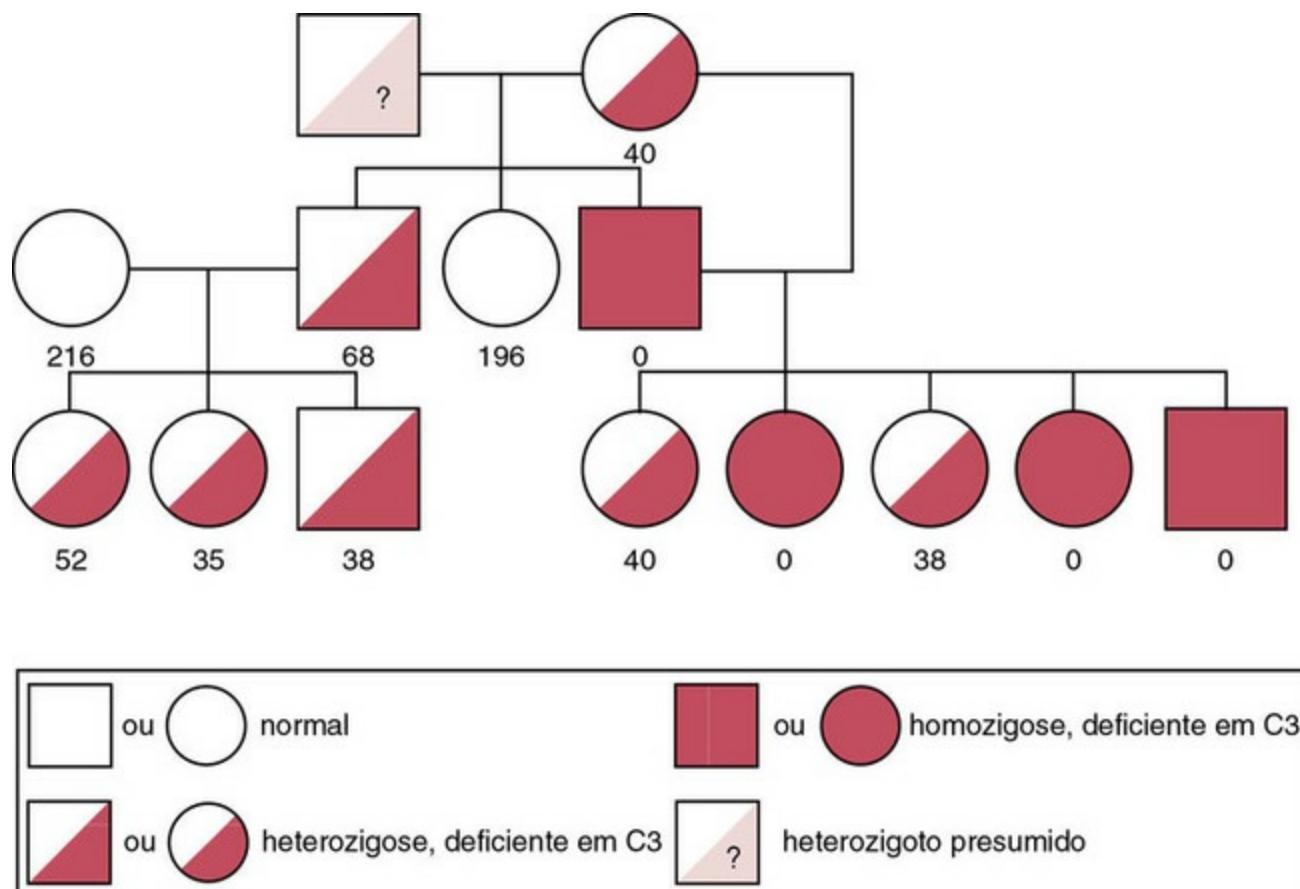


FIGURA 7-15 Herança de uma deficiência de C3 em uma colônia de Spaniels Bretões. O número abaixo de cada círculo ou quadrado representa a porcentagem dos níveis de C3 do animal em comparação com uma referência sérica padrão. O nível médio nos Spaniels saudáveis foi 126 (os quadrados representam machos, os círculos representam fêmeas). (De Winkelstein JA, Cork LC, Griffin DE, et al: Genetically determined deficiency of the third component of complement in the dog, *Science*. 212:1169-1170, 1981.)

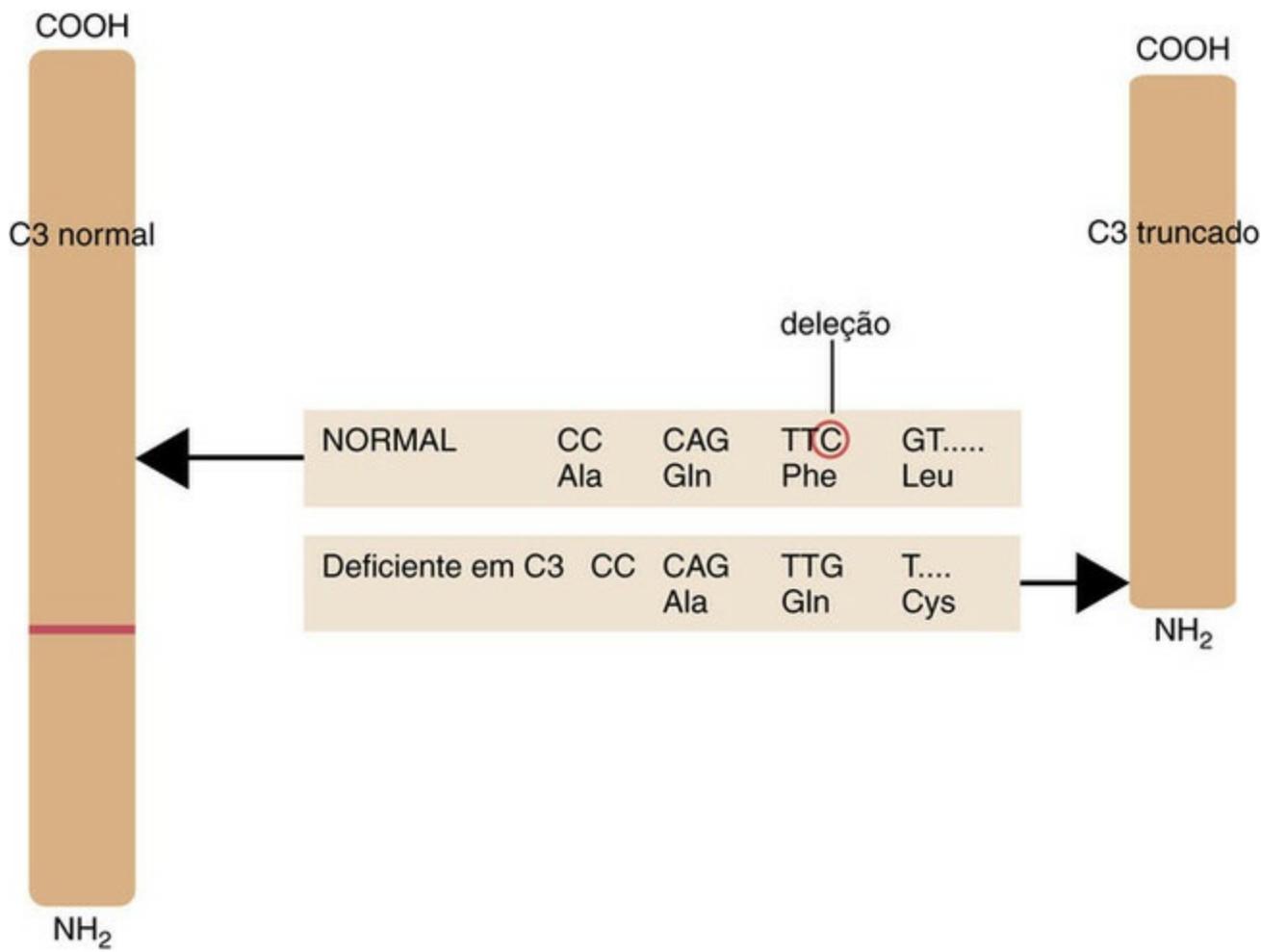


FIGURA 7-16 A mutação que resulta na deficiência canina de C3. A deleção da citosina resulta na alteração da fase de leitura e o término prematuro da transcrição do gene de C3.

Deficiência do Fator H em Suínos

O fator H é um componente crucial da via alternativa do complemento. Normalmente, ele inativa C3b assim que é gerado, e, desta maneira previne a ativação excessiva da via alternativa. Se um animal falha em produzir fator H, C3b será gerado de maneira descontrolada. A deficiência de fator H foi identificada como um traço autossômico recessivo em porcos Yorkshire. Os leitões acometidos são saudáveis ao nascimento e se desenvolvem normalmente por algumas semanas. No entanto, acabam apresentando deficiências de desenvolvimento, param de crescer, tornam-se anêmicos e morrem por insuficiência renal.

À necropsia observam-se múltiplas hemorragias petequiais na superfície dos rins, acompanhadas por atrofia da papila renal. São observadas alterações nos glomérulos renais, isto é, proliferação das células mesangiais e espessamento da membrana basal dos capilares na microscopia de luz (Fig. 7-17). Na microscopia eletrônica são observados vastos depósitos eletrodensos intramembranosos nas membranas basais glomerulares (Fig. 7-18). Isto é típico na glomerulonefrite membranoproliferativa do tipo II (Capítulo 30). Testes de imunofluorescência indireta mostram depósitos extensos de C3, mas ausência de imunoglobulina nas membranas basais. O C3 pode ser encontrado nos glomérulos antes do nascimento, mas as alterações morfológicas (proliferação mesangial

e depósitos densos intramembranosos) nunca foram observadas antes de 5 dias de idade. Estes porcos não possuem C3 plasmático.

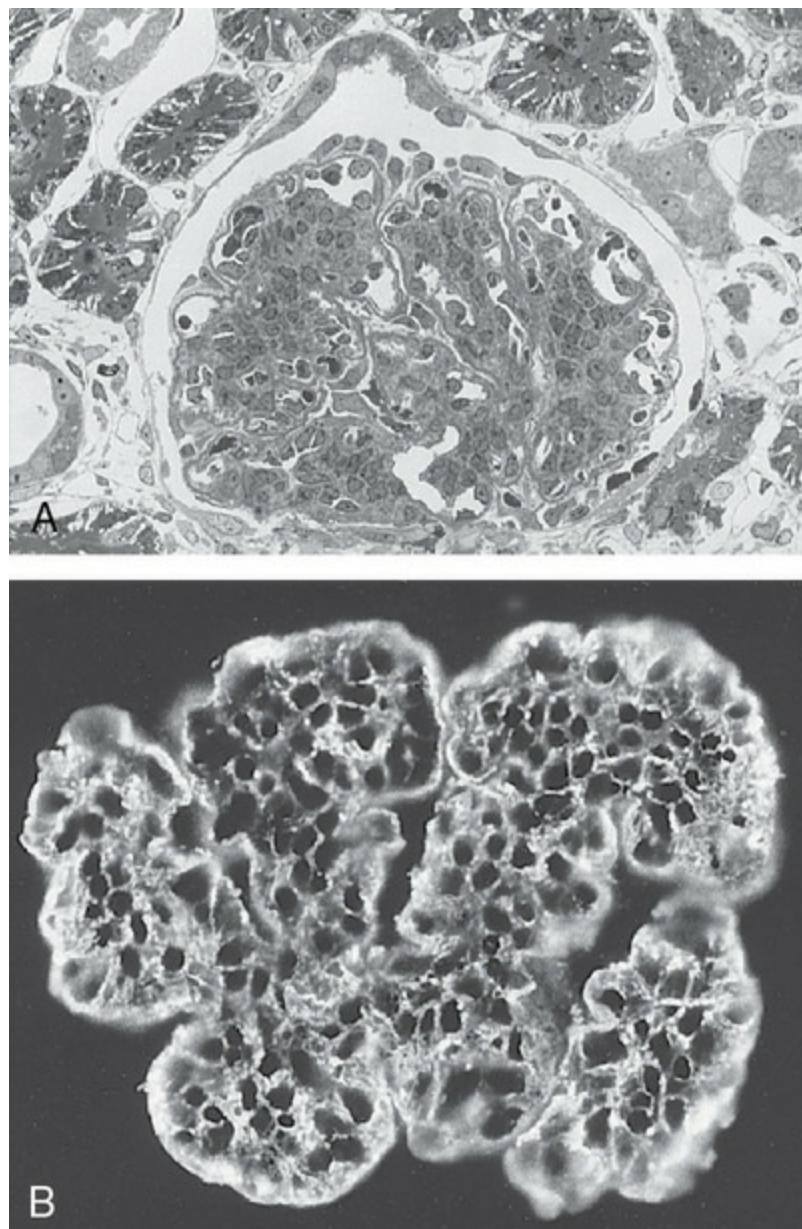


FIGURA 7-17 **A**, Um corte fino do glomérulo de um leitão com deficiência de fator H. Observe o espessamento da membrana basal e o número aumentado de células mesangiais, indicativos do nome *glomerulonefrite membranoproliferativa*. **B**, Uma fotomicrografia de imunofluorescência de outro glomérulo de um leitão deficiente de fator H. Este corte foi corado com anti-C3 fluorescente. O brilho fluorescente indica a presença de C3 depositado neste glomérulo. Compare esta figura com a Figura 28-10. (A, Cortesia de Johan H Jansen; B, de Jansen JH, Hogasen K, Mollnes TE: Extensive complement activation in hereditary porcine membrane proliferative glomerulonephritis type II (porcine dense deposit disease, *Am J Pathol*. 143:1356-1365, 1993.)

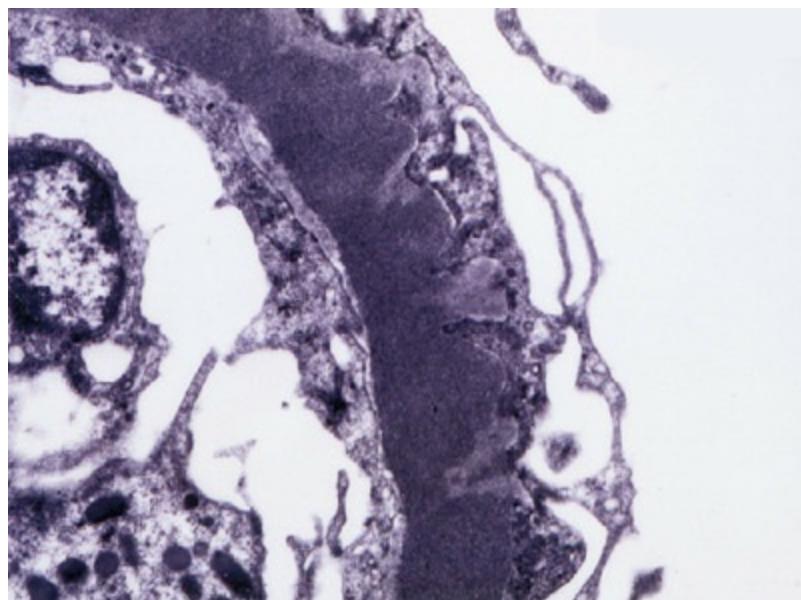


FIGURA 7-18 Eletromicrografia mostrando depósitos intramembranosos densos no glomérulo de um leitão com deficiência de fator H. (De Jansen JH: Porcine membrane proliferative glomerulonephritis with intramembranous dense deposits (porcine dense deposit disease), *APMIS*. 101: 281-289, 1993.)

Os leitões nefríticos são quase totalmente deficientes em fator H (2% dos níveis normais), enquanto os heterozigotos têm metade do nível normal. Se o fator H for reposto por transfusões plasmáticas, o progresso da doença pode ser retardado e os leitões têm a sobrevida aumentada. Uma vez que os heterozigotos são prontamente detectados por mensuração do C3 plasmático, esta doença pode ser erradicada dos rebanhos afetados.

Outras Deficiências do Sistema Complemento

A deficiência da lectina ligante da manose foi descrita em crianças e provoca aumento da suscetibilidade a infecções. Ainda não foi descrita em animais domésticos. Diferentemente dos efeitos graves da deficiência de C3, as deficiências congênitas de outros componentes do sistema complemento em animais de laboratório ou seres humanos não são necessariamente letais. Assim, indivíduos com deficiência de C6 ou C7 foram descritos como sendo bastante saudáveis. Também foram descritos porcos deficientes em C6 aparentemente saudáveis. A falta de efeito discernível dessas deficiências sugere que a porção terminal da cascata do complemento que leva à formação de TCC pode não ser biologicamente essencial.

Sinalização Celular: Citocinas e seus Receptores

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Nomenclatura das Citocinas

Funções das Citocinas

Estrutura das Citocinas

Receptores de Citocinas

Famílias de Receptores

Regulação das Citocinas

Transdução de Sinal

Vias de Transdução de Sinal

Via NF-κB

Via NF-AT

Via JAK-STAT

Transcrição Gênica

Pontos Principais

- As respostas imunes são resultantes das interações entre as diferentes populações celulares.
- Uma das formas de interação celular é mediada pela secreção de moléculas de sinalização, como citocinas e hormônios.
- Estas moléculas de sinalização se ligam a receptores específicos nas células-alvo.
- Quando as moléculas de sinalização se ligam a estes receptores, mudam o comportamento da célula através de um processo chamado transdução de sinal. Em

decorrência disso, há a produção de fatores de transcrição. Estes fatores de transcrição, então, ativam a transcrição de genes específicos.

- Devido a mudanças na transcrição gênica, novas proteínas são produzidas e secretadas, alterando o comportamento da célula-alvo, que pode se dividir ou mesmo morrer por causa dos sinais recebidos.

O sistema imunológico forma uma complexa rede envolvendo muitos tipos celulares diferentes, cada um enviando e recebendo múltiplas mensagens provenientes de diversas fontes. Os sinais intracelulares são transmitidos por dois caminhos gerais. Um método é denominado transmissão de volume. Na transmissão de volume, uma molécula mediadora é liberada por células sinalizadoras e se difunde através do fluido extracelular até a célula que recebe os sinais, onde se liga a receptores na superfície celular. O segundo método, denominado transmissão em rede, ocorre quando duas células entram em contato direto por meio de receptores complementares. Os sinais são, então, transmitidos diretamente entre esses dois receptores.

Independentemente de como os sinais são transmitidos, a sinalização por meio de receptores apropriados pode fazer com que as células-alvo se comportem de uma forma específica. Os sinais podem mandar as células se dividirem ou pararem de se dividir; estimular as células a secretarem suas próprias moléculas de sinalização ou expressarem novos receptores; ou ordená-las a cometer suicídio. Cada célula vive em um ambiente onde é exposta a diversas moléculas de sinalização ao mesmo tempo. A célula-alvo deve, de alguma forma, integrar esses sinais e responder de maneira apropriada. Neste capítulo, revisaremos as moléculas de sinalização secretadas pelas células, os receptores que recebem esses sinais e a maneira pela qual os sinais são interpretados pela célula que os recebe.

As células do sistema imune podem sintetizar e secretar centenas de proteínas diferentes que controlam as respostas imunológicas por mediarem a comunicação entre as células. Estas proteínas são chamadas de citocinas ([Quadro 8-1](#)). As citocinas são diferentes dos hormônios convencionais em diversos e importantes aspectos. Diferentemente dos hormônios convencionais, que tendem a afetar um único alvo, as citocinas podem afetar muitos diferentes tipos celulares. Em segundo lugar, as células do sistema imune raramente secretam uma única citocina de cada vez. Os macrófagos, por exemplo, secretam pelo menos quatro interleucinas (interleucina 1 [IL-1], IL-6, IL-12, IL-18], assim como o fator de necrose tumoral α (TNF- α). Além disso, as citocinas são “redundantes” quanto a seus efeitos biológicos, já que muitas citocinas diferentes apresentam efeitos similares. A IL-1, o TNF- α , o TNF- β , a IL-6, a proteína de alta mobilidade, box 1 (HMGB1) e a quimiocina CCL3, por exemplo, agem no cérebro, causando febre. Finalmente, os sinais mediados pelas citocinas são transitórios e as mensagens podem variar ao longo do tempo, conforme a modificação do ambiente em que se encontram as citocinas.

Quadro 8-

1

Propriedades das Citocinas

- Proteínas de vida curta
- Estruturas e receptores altamente diversificados
- Podem agir local e/ou sistemicamente
- Pleiotrópicas: afetam muitas células diferentes
- Redundantes: exercem funções biológicas sobrepostas
- Cuidadosamente reguladas
- Tóxicas em altas doses

Nomenclatura das Citocinas

A nomenclatura e a classificação das citocinas não são baseadas em qualquer relação sistemática existente entre estas proteínas. A princípio, muitas citocinas foram nomeadas a partir de suas células de origem ou pelo ensaio biológico usado para identificá-las.

As interleucinas, por exemplo, são as citocinas que medeiam a sinalização entre os linfócitos e os outros leucócitos. Estas moléculas são numeradas sequencialmente, na ordem em que foram descobertas. Uma vez que sua definição é muito ampla, as interleucinas são uma mistura heterogênea de proteínas, com pouco em comum além de seus nomes. Até 2011, 37 diferentes interleucinas foram descritas. Como é de se esperar, sabemos muito sobre algumas destas moléculas e muito pouco sobre outras. Da mesma forma, algumas são críticas para o sucesso da resposta imunológica, enquanto outras parecem ser de menor importância.

Os interferons são citocinas produzidas em resposta a infecções virais ou à estimulação imunológica. Seu nome deriva do fato de interferirem no RNA viral e na síntese proteica e, dessa forma, apresentam atividade antiviral ([Capítulo 26](#)). Existem três tipos principais de interferons. Os interferons do tipo I formam uma família diversa, sendo os mais importantes o interferon α (IFN- β) e o interferon β (IFN- β). Há um único interferon do tipo II, chamado interferon γ (IFN- γ). Três tipos de interferons do tipo III (IFN- λ) foram identificados. Os interferons do tipo I são primariamente antivirais e apresentam papel imunomodulador secundário. Com os interferons do tipo II e do tipo III, como o IFN- γ e o IFN- λ , ocorre o contrário. Muitos interferons do tipo I também desempenham importantes papéis na manutenção da gravidez.

Os TNFs são citocinas secretadas por macrófagos e linfócitos T. Como seus nomes sugerem, essas moléculas podem destruir células tumorais, embora esta não seja sua função primária. O TNF- α é o principal mediador da inflamação aguda. Os TNFs pertencem a uma grande família de citocinas semelhantes, a superfamília TNF, que está envolvida na regulação imunológica e na inflamação. Outros importantes membros da superfamília TNF são o CD178 (também chamado de CD95L ou Fas ligante; [Capítulo 18](#)) e o CD154 (CD40 ligante) ([Capítulo 14](#)).

Muitas citocinas são fatores de crescimento (ou fatores estimuladores de colônias) e

controlam a produção de células sanguíneas, regulando as atividades das células-tronco. Assim, garantem que o corpo possua o número de células suficiente para se defender.

As quimiocinas são uma família de pelo menos 50 pequenas citocinas que desempenham importantes papéis na quimiotaxia, circulação, migração e ativação de leucócitos, principalmente na inflamação. As quimiocinas são fatores quimiotáticos e ativadores de leucócitos. Um exemplo típico de quimiocina é a CXCL8 (também conhecida como IL-8). As quimiocinas são descritas em detalhes no [Capítulo 3](#).

Funções das Citocinas

As citocinas são produzidas em resposta a muitos estímulos diferentes. Exemplos destes estímulos são os antígenos, que atuam por meio dos receptores de antígeno localizados nos linfócitos T ou B, os complexos antígeno-anticorpo, que atuam por meio dos receptores de anticorpos (FcR) e os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), como os lipopolissacarídeos, que agem sobre os receptores do tipo *toll* (TLR); e outras citocinas que atuam por meio de receptores de citocinas ([Fig. 8-1](#)).

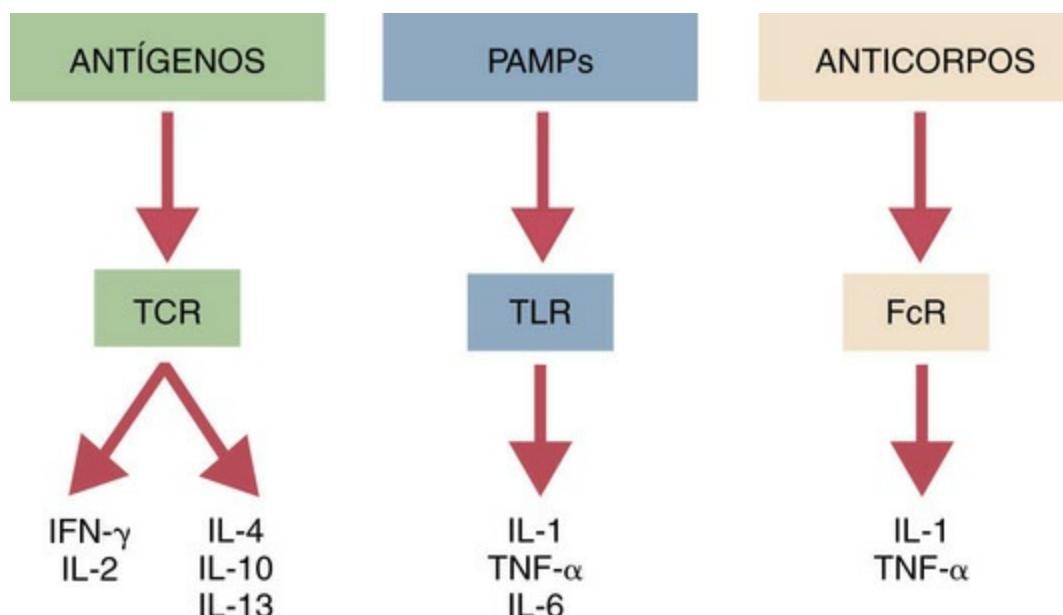


FIGURA 8-1 As três das mais importantes vias que podem iniciar a liberação de citocinas são a interação entre antígenos e seus receptores nos linfócitos T e B, a interação entre PAMPs e receptores do tipo *toll* nas células sentinelas e a interação entre anticorpos e receptores Fc nas células fagocíticas.

As citocinas atuam sobre diversos alvos celulares. Estas moléculas podem, por exemplo, se ligar a receptores nas células que as produzem e, assim, exercer efeitos autócrinos. Alternativamente, podem se ligar apenas a receptores localizados nas células próximas (efeito parácrino). Algumas citocinas podem se difundir pelo corpo, afetando células-alvo em locais distantes e, assim, têm efeitos endócrinos ([Fig. 8-2](#)).

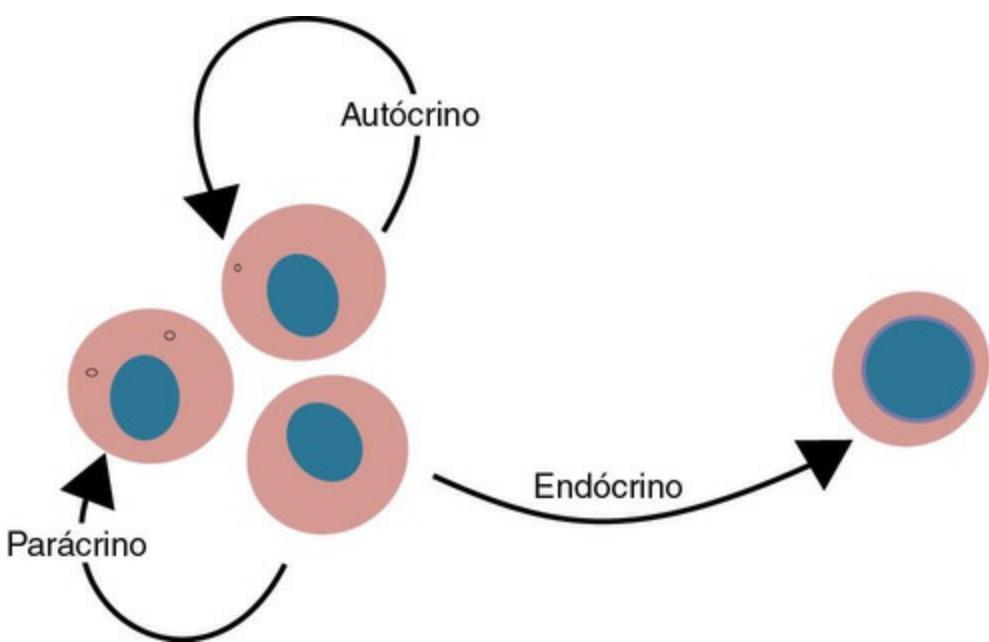


FIGURA 8-2 A distinção entre os efeitos autócrinos, parácrinos e endócrinos. As citocinas são diferentes dos hormônios, uma vez que seus efeitos tendem a ser autócrinos ou parácrinos, enquanto os hormônios agem sobre células distantes, de maneira endócrina.

Quando as citocinas se ligam a receptores nas células-alvo, afetam o comportamento celular. As citocinas podem induzir a célula-alvo a se dividir ou se diferenciar, ou podem estimulá-la a produzir novas proteínas. Alternativamente, as citocinas podem inibir estes efeitos, impedindo a divisão, a diferenciação ou a nova síntese proteica. A maioria das citocinas atua sobre muitos tipos celulares diferentes, talvez induzindo respostas diferentes em cada um deles, uma característica que é chamada de pleiotropia. Por outro lado, muitas citocinas diferentes podem atuar sobre um único alvo, uma característica conhecida como redundância. A IL-3, a IL-4, a IL-5 e a IL-6, por exemplo, podem afetar a função dos linfócitos B. Algumas citocinas são mais eficazes quando pareadas a outras, em um processo chamado sinergia. A combinação da IL-4 e IL-5, por exemplo, estimula os linfócitos B a secretarem a imunoglobulina E (IgE) e, assim, desencadeia respostas alérgicas. A sinergia também pode ocorrer em sequência, quando, por exemplo, uma citocina induz a célula-alvo a expressar o receptor para outra citocina. Por fim, algumas citocinas apresentam efeitos opostos e, desta forma, antagonizam as ações de outras. O melhor exemplo disso é o antagonismo mútuo entre a IL-4 e o IFN- γ .

Estrutura das Citocinas

As citocinas são proteínas complexas que apresentam estruturas bastante diversas. Elas são classificadas com base nessas estruturas ([Tabela 8-1](#)). Assim, na maior família, a de citocinas do grupo I (ou hematopoietinas), quatro feixes de α -hélices são empacotados juntos. Nessa família estão incluídas várias interleucinas, bem como o hormônio do crescimento e a leptina. No grupo I estão as duas importantes famílias de proteínas similares, a subfamília dos interferons e a da IL-10. As citocinas do grupo II são compostas por longas cadeias estruturais dispostas em folhas β . Entre elas, estão os TNFs, a família da IL-1 e o fator transformador do crescimento β (TGF- β). As citocinas do grupo III são pequenas proteínas que contêm tanto α -hélices quanto folhas β . Dentre

elas, estão as quimiocinas e moléculas similares. As citocinas do grupo IV são construídas usando domínios mistos de diferentes motivos estruturais e incluem a família da IL-12. Muitas outras citocinas, como a IL-17, a IL-14 e a IL-16, são proteínas estruturalmente únicas e não fazem parte de nenhuma destas famílias estruturais.

Tabela 8-1
Classificação Molecular das Citocinas

FAMÍLIAS ESTRUTURAIS		ESTRUTURA	EXEMPLOS
Grupo 1	Feixe de quatro α -hélices	IL-2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 13, 15, 21, 23, 30; GM-CSF, eritropoietina, G-CSF, prolactina, leptina	
	Subfamília do IFN	IFN- α/β , IFN- γ , IFN- λ	
	Subfamília da interleucina-10	IL-10, 19, 20, 22, 24, 26	
Grupo 2	Folhas β	TNFs, TNF- β , IL-1 α , 1 β , 18	
Grupo 3	α -hélices e folhas β	Quimiocinas	
Grupo 4	Motivos mistos	IL-12	
Não agrupadas	Estruturas únicas	IL-17A-F, 14, 16	

As atividades biológicas das citocinas também seguem padrões. Assim, as citocinas do grupo I tendem a participar da regulação do sistema imunológico e das células-tronco. As citocinas do grupo II participam principalmente do crescimento e da regulação das células, da morte celular e da inflamação. As citocinas do grupo III atuam na inflamação. Já as atividades das citocinas do grupo IV dependem de seus subcomponentes. A IL-12, por exemplo, é formada pela combinação de uma estrutura do grupo I com um receptor de célula-tronco, mas atua como uma citocina do grupo I.

Receptores de Citocinas

As citocinas agem por meio de receptores localizados na superfície das células. Estes receptores são compostos por pelo menos duas unidades funcionais, uma para a interação com o ligante e outra para a transdução do sinal ([Fig. 8-3](#)). Estas unidades podem ou não ser as mesmas cadeias proteicas. Os receptores de citocinas também são divididos em classes de acordo com suas estruturas.

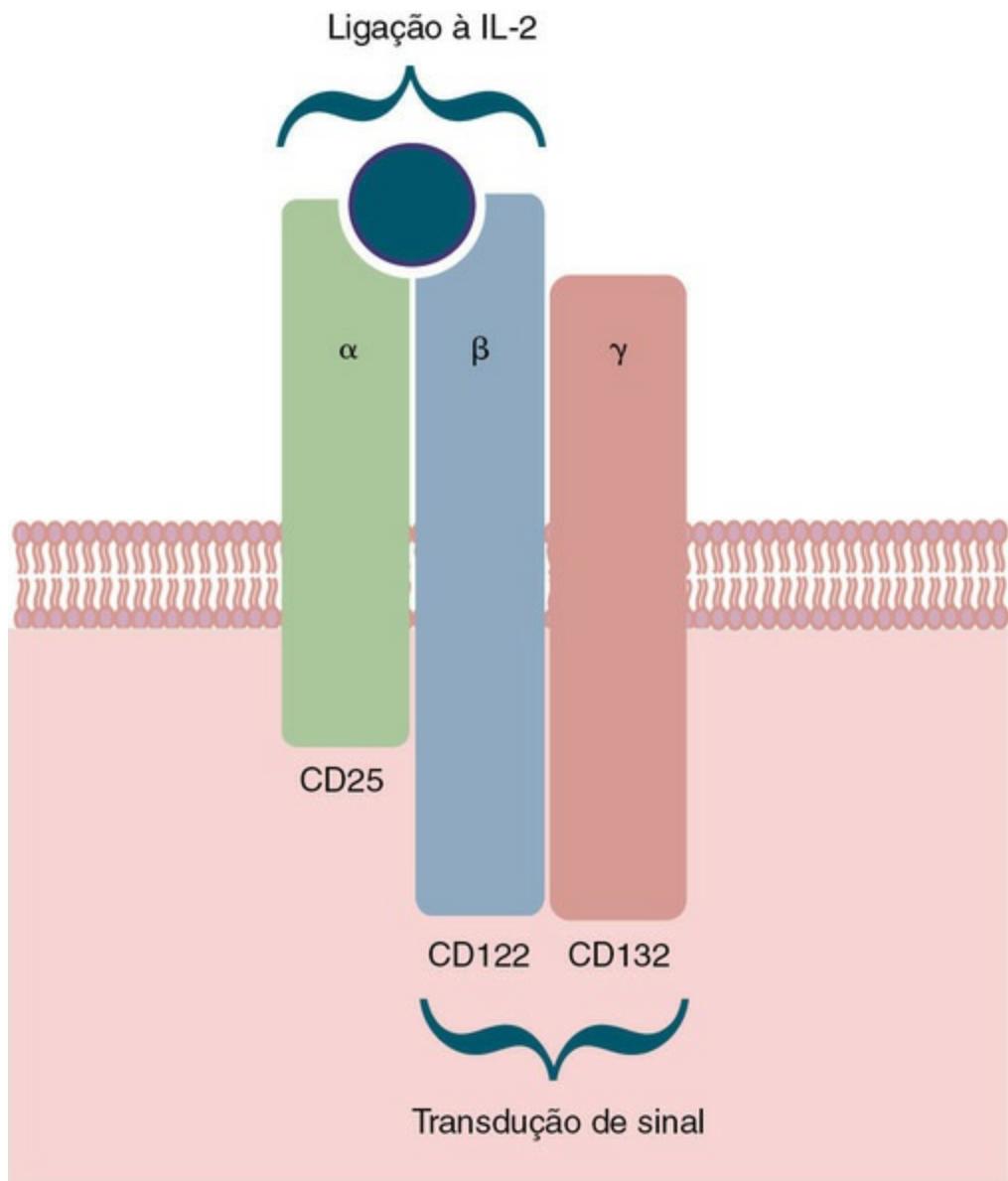


FIGURA 8-3 A estrutura de um receptor de citocina, neste caso, o complexo receptor de IL-2. O trímero completo atua como receptor de alta afinidade, enquanto o dímero β - γ é um receptor de baixa afinidade. Note que os diferentes componentes do receptor desempenham funções diferentes.

Na classe dos receptores ligados a canais, os receptores atuam como canais iônicos ativados por ligantes. Assim, o receptor em si é um canal e a ligação a um agonista o abre, permitindo a passagem de íons. Os receptores ligados a canais são encontrados nas células inflamatórias e imunológicas, mas seus papéis ainda não foram esclarecidos. Eles não atuam como receptores de citocinas.

Uma segunda classe de receptores é composta por proteínas que também atuam como tirosinas quinases (TKs) (Fig. 8-4). Estes costumam ser receptores de fatores de crescimento ou citocinas. Nestes casos, a interação do ligante a dois receptores adjacentes forma um dímero ativo. O sítio de ligação do receptor, a região transmembrânica e as tirosinas quinases geralmente são domínios separados de uma única proteína. Assim, quando o ligante interage com o domínio extracelular, os receptores se dimerizam de forma que as duas tirosinas quinases são aproximadas e ativam uma à outra. Estas quinases fosforilam resíduos de tirosina em outras proteínas ou mesmo no próprio receptor (autofosforilação). Uma vez que muitas destas proteínas também são tirosinas quinases, a fosforilação também as converte ao estado ativado.

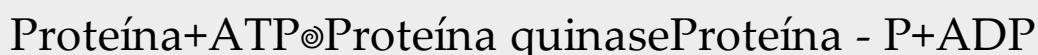
Desta forma, há o desenvolvimento de uma cascata de fosforilações sequenciais dentro da célula (Fig. 8-5). A fosforilação desencadeia mudanças nas atividades celulares (Quadro 8-2). Muitas citocinas e outros sinais imunológicos operam através desse tipo de receptor (especificamente por meio de tirosinas quinases da família src).

Quadro 8-

2

Fosforilação de Proteínas

A fosforilação de proteínas por receptores quinases é essencial em grande parte das vias de sinalização. A fosforilação é uma forma de modificação reversível. Todos os sistemas de transdução de sinal envolvem o uso de compostos ricos em energia e em fosfato, como o trifosfato de adenosina (ATP), para modificarem proteínas e enviarem sinais para uma célula. O crescimento celular, a divisão celular e outros processos importantíssimos são regulados pela fosforilação de proteínas. As proteínas quinases fosforilam de modo enzimático os aminoácidos serina, treonina e tirosina.



Em algumas proteínas, apenas um aminoácido é fosforilado; em outras, múltiplos aminoácidos são fosforilados. Proteínas fosforiladas e não fosforiladas têm diferentes propriedades funcionais. A fosforilação de serinas ou treoninas, por exemplo, ativa algumas enzimas, enquanto a desfosforilação tem efeito oposto. A fosforilação de três aminoácidos (serina, treonina e tirosina) tem um importante papel na regulação de diversas funções celulares. Nas proteínas fosforiladas, cerca de 90% do fosfato se encontra ligado a serinas e 10% a treoninas. Apenas cerca de 1/2.000 dos fosfatos estão ligados à tirosina. Assim, a fosforilação de tirosina é um evento raro. No entanto, é um mecanismo essencial em praticamente todas as vias de transdução de sinais descritas neste livro.

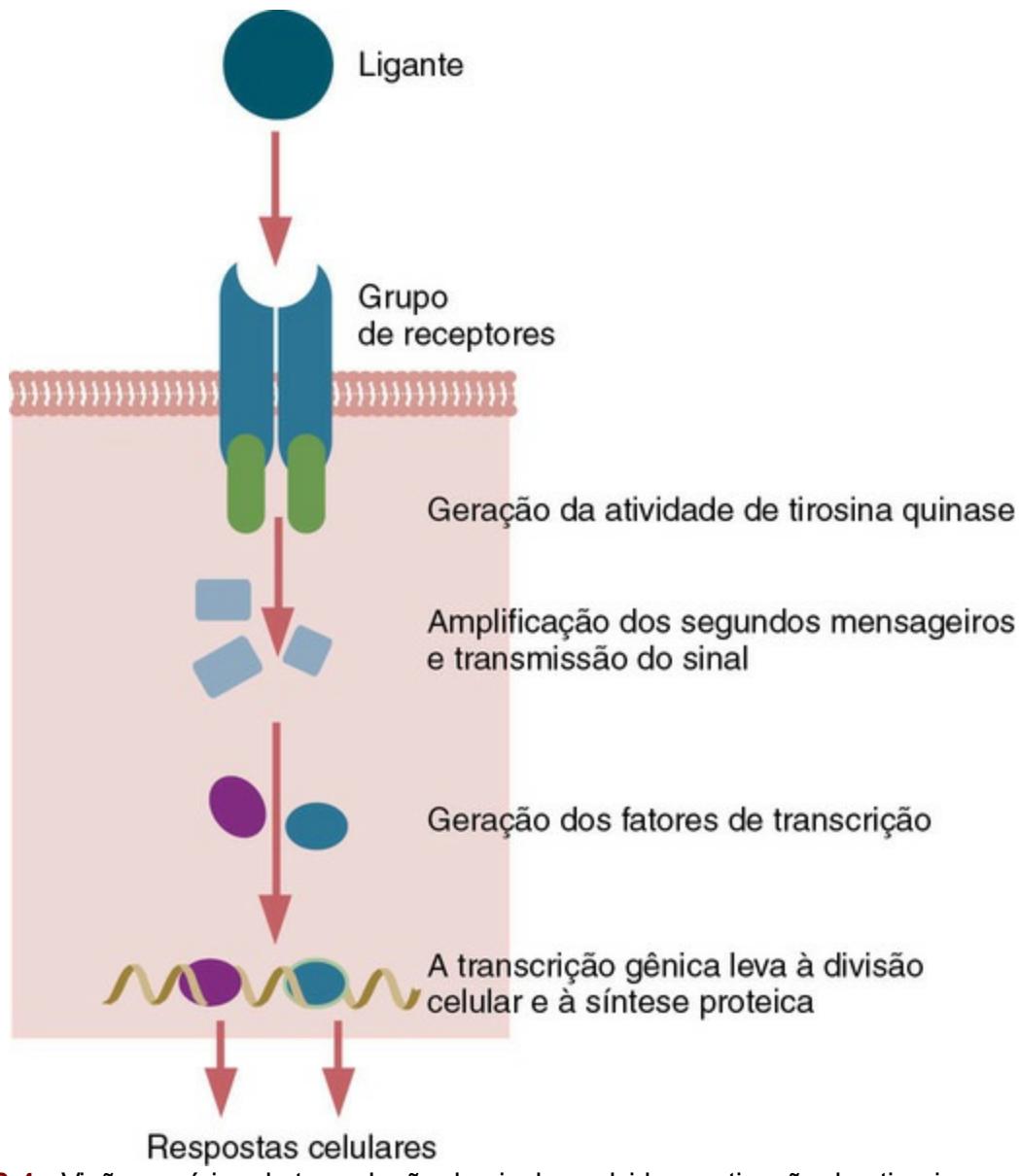


FIGURA 8-4 Visão genérica da transdução de sinal envolvida na ativação das tirosinas quinases. Embora a sinalização do receptor varie em detalhe e complexidade, o processo geral de transdução de sinal apresenta algumas características constantes, como mostrado aqui.

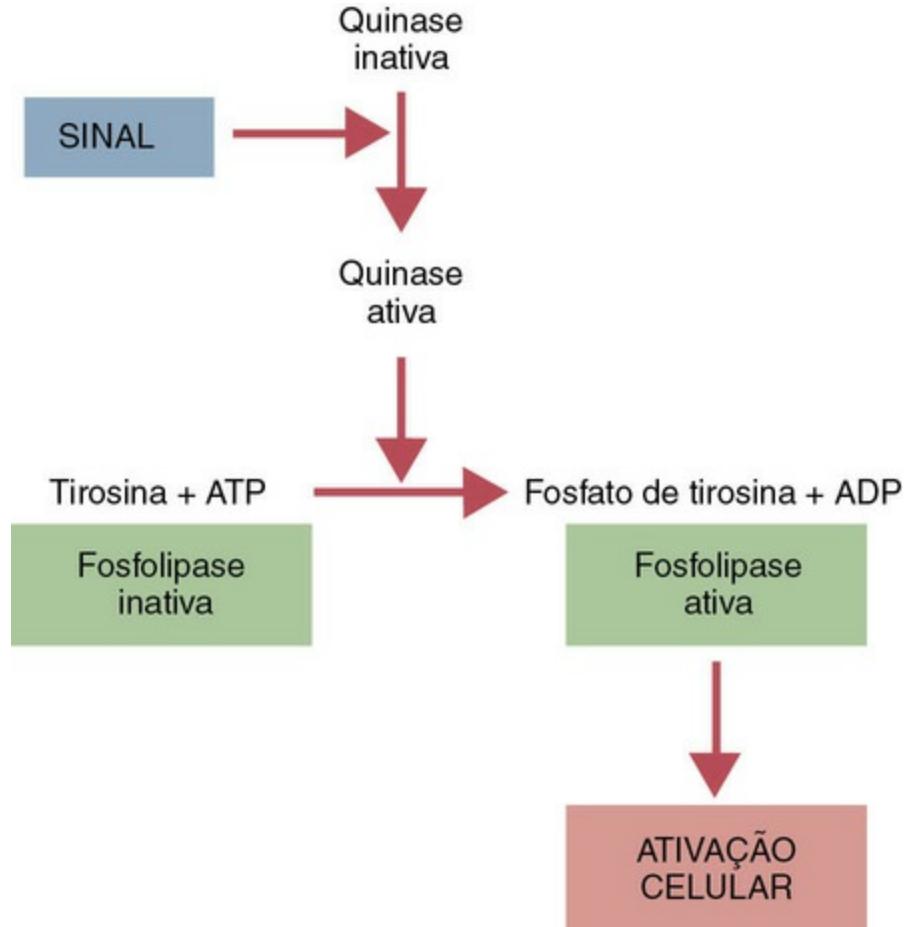


FIGURA 8-5 O evento principal da sinalização celular é a fosforilação dos resíduos de tirosina por uma tirosina quinase. A fosforilação da tirosina por uma proteína quinase, por exemplo, leva à ativação da fosfolipase, o que ativa a célula. A fosforilação pode ter muitos outros diferentes efeitos na função e destino da proteína.

Uma classe relacionada de receptores é composta por proteínas que não são tirosinas quinases em si, mas que podem ativar as tirosinas quinases associadas a receptores. Este tipo de receptor também é amplamente usado pelas células do sistema imunológico. Exemplos de receptores ligados a tirosinas quinases incluem o receptor de antígeno dos linfócitos T (TCR) e o receptor de antígeno dos linfócitos B (BCR). Algumas destas tirosinas quinases podem transferir seus grupos fosfato a fatores de transcrição localizados dentro do núcleo e ativá-los. Outras agem indiretamente, por meio da produção de segundos mensageiros.

Uma grande classe de receptores está acoplada a proteínas ligantes de trifosfato de guanosina (GTP) ancoradas à membrana, as chamadas proteínas G. As proteínas G atuam como interruptores químicos e, assim, controlam diversos processos celulares. Quando o receptor é ativado, eles se ligam ao difosfato de guanosina (GDP). Quando estes receptores interagem com seus ligantes, trocam o GDP pelo GTP (Fig. 8-6). A proteína G ativada então ativa outros substratos, resultando em uma resposta biológica. O GTP é rapidamente hidrolisado a GDP e, desta forma, a proteína G é desligada. Os alvos da proteína G podem incluir canais iônicos e enzimas, como a adenilato ciclase, a fosfolipase C e algumas proteínas quinases.

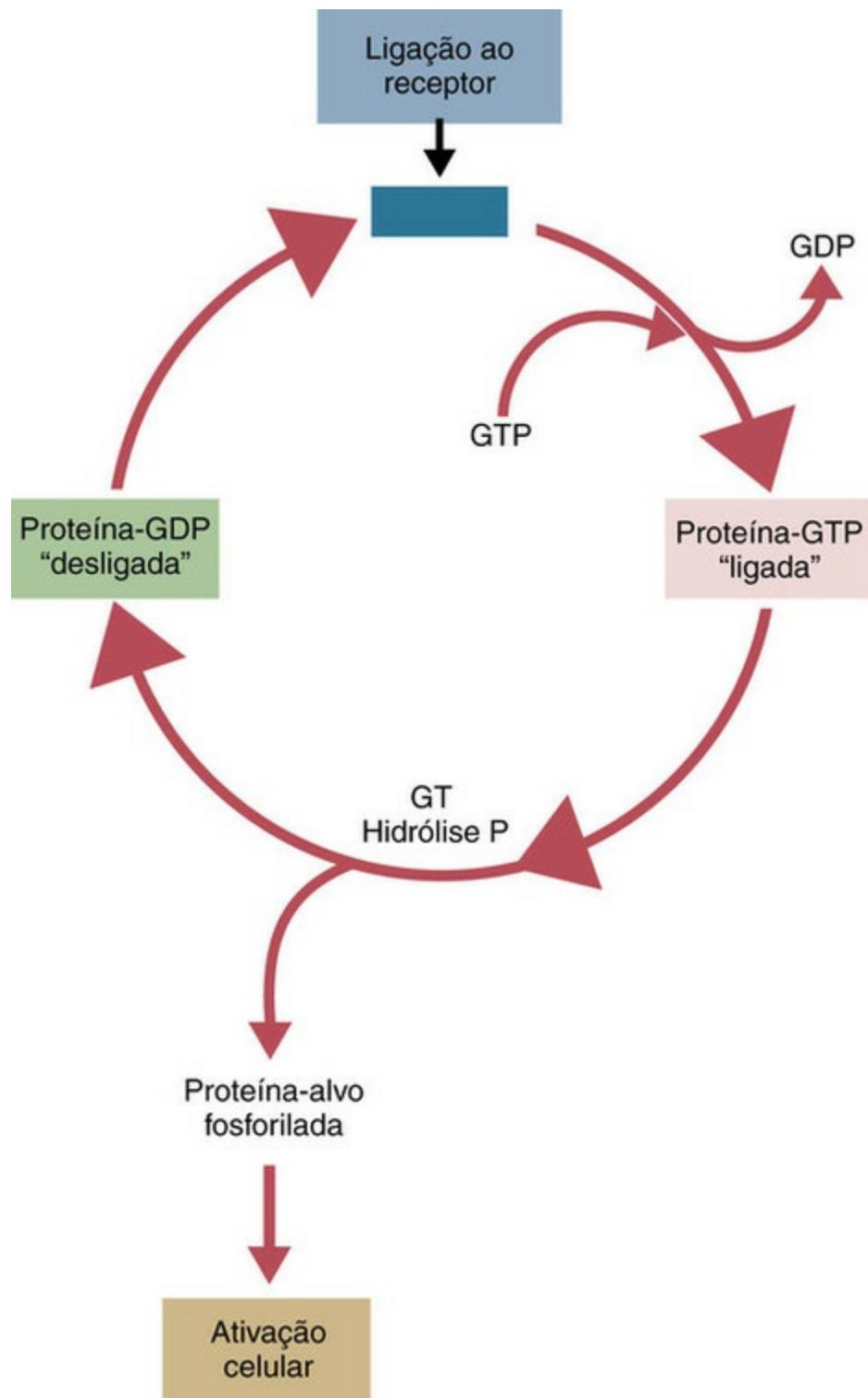


FIGURA 8-6 As proteínas ligantes de GTP (proteínas G) podem atuar como interruptores da sinalização, ligando e desligando as funções celulares. Estas proteínas são frequentemente ativadas nos primeiros estágios da transdução de sinal.

Quando ativada por uma proteína G, a fosfolipase C quebra o lipídeo ligado à membrana, o fosfatidilinositol 4,5-bifosfato (PIP_2), em duas moléculas mensageiras, o trifosfato de inositol e o diacilglicerol (Fig. 8-7). O trifosfato de inositol se liga a receptores intracelulares, liberando Ca^{2+} dos estoques internos, aumentando a concentração intracelular do cátion. Estes íons cálcio podem ativar diversas proteínas. O diacilglicerol permanece na membrana plasmática e, juntamente com o cálcio, ativa uma enzima chamada proteína quinase C. Os receptores imunológicos que empregam as proteínas G são os receptores de C5a, quimiocinas, leucotrienos e do fator ativador de

plaquetas. Em neutrófilos, as proteínas G controlam a resposta a quimiotáticos.

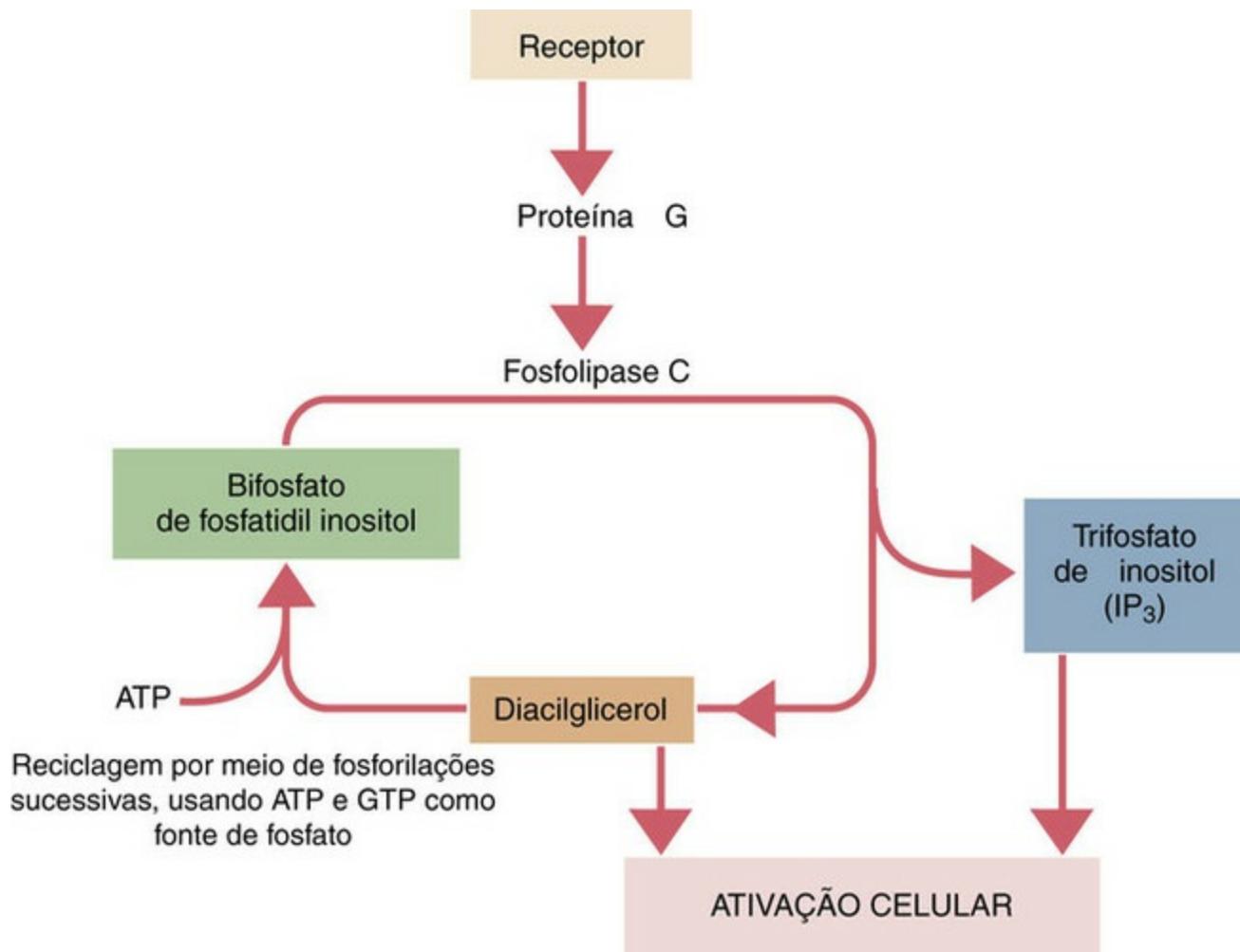


FIGURA 8-7 A ativação da fosfolipase C presente na membrana celular gera trifosfato de inositol e diacilglicerol. Estas duas moléculas são mensageiras que iniciam a ativação celular. As moléculas de sinalização podem, posteriormente, ser recicladas por fosforilação.

Uma quarta classe de receptores atua de uma forma totalmente diferente. Estas moléculas ativam uma esfingomielinase neutra, que, então, hidrolisa o fosfolipídeo esfingomielina presente na membrana celular, formando ceramida. A ceramida ativa então a serina-treonina proteína quinase ativada por ceramida, que fosforila as proteínas celulares. Este mecanismo de transdução de sinal é usado pelos receptores de IL-1 e IFN- α .

Famílias de Receptores

De modo geral, a maior parte das citocinas usa receptores que agem por meio de tirosinas quinases. Porém, dentro desta classe, apenas famílias de receptores similares podem ser identificadas. A família de receptores IL-1/TLR, por exemplo, é constituída por receptores que participam das respostas do hospedeiro às lesões e infecções. Nesta família, incluem-se os receptores para IL-1 e IL-18, assim como os TLRs. A família pode ser dividida em moléculas que são similares à IL-1R (IL-1R1, IL-18R) e moléculas do tipo toll (TLR). A ligação destes receptores desencadeia a ativação do fator de transcrição NF-

κ B (Fig. 2-4).

Outra grande família de receptor, a família dos receptores de citocina do grupo I, inclui entre seus membros os receptores para IL-2 (cadeia β), IL-4, IL-5, IL-6, IL-12, fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) (Fig. 8-8). Dentro desta família, também está a cadeia γ comum dos receptores de IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15. Estas cadeias de receptores dimerizam-se na presença do ligante e formam complexos com uma quinase separada, denominada Janus quinase (JAK). Esta JAK, por sua vez, fosforila uma proteína citosólica chamada STAT (transdutores de sinais e ativadores da transcrição). O STAT, por sua vez, dimeriza-se, formando um fator de transcrição ativo.

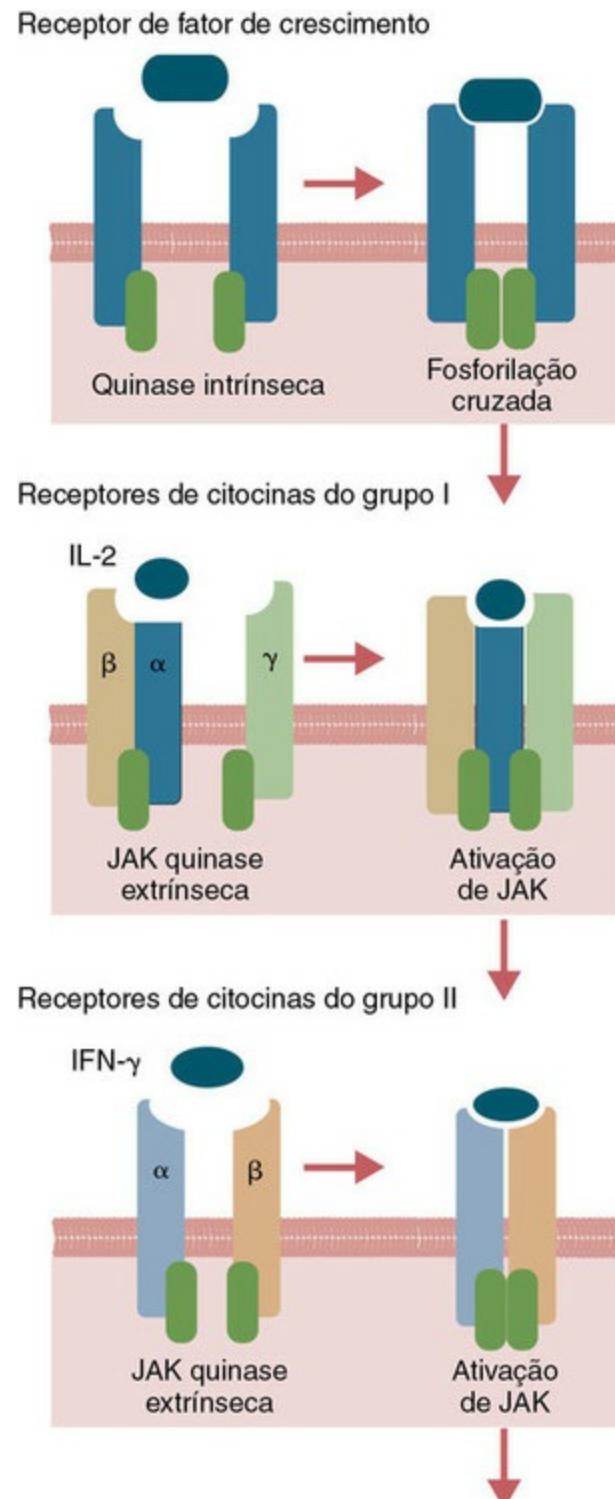


FIGURA 8-8 Os principais tipos de receptores de citocinas. Em todos os casos, as proteínas quinases são ativadas pela interação com o ligante. Os receptores de fatores de crescimento, por exemplo, associam-se na presença de seus ligantes e formam dímeros. Isto aproxima as duas tirosinas quinases dos domínios citoplasmáticos. As enzimas são então ativadas por fosforilações cruzadas. Os receptores de citocinas do grupo I, assim chamados porque se ligam a citocinas do tipo 1, associam-se na presença do ligante, formando oligômeros e complexos com as JAK quinases. Quando são aproximadas, as JAK quinases são ativadas, o que ativa as proteínas STAT. As proteínas STAT ativadas dissociam-se e ativam fatores de transcrição. As citocinas do grupo II, como os interferons e a IL-10, se ligam a receptores de modo de ação similar ao dos receptores tipo I. Estas moléculas, diferem, porém, em suas sequências conservadas.

Os membros da família do grupo II dos receptores das citocinas apresentam uma estrutura bastante diferente. Eles se ligam aos interferons (α , β , γ e λ) e às citocinas membros da família da IL-10 (IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26). Estes receptores também formam heterodímeros na presença do ligante e também sinalizam pela via JAK-STAT.

Regulação das Citocinas

A sinalização mediada pelas citocinas é regulada de três maneiras principais: por mudanças da expressão do receptor, pela ligação específica de proteínas e por citocinas que exercem efeitos opostos. A expressão do receptor de IL-2, por exemplo, é muito importante na determinação da resposta dos linfócitos T a esta interleucina. Os linfócitos T em repouso expressam poucos receptores para IL-2 quando em repouso, mas muitos quando estão ativados. Por outro lado, as atividades da IL-1 são reguladas por um antagonista, chamado IL-1RA. O IL-1RA é uma forma inativa dessa citocina que se liga ao receptor de IL-1, mas não estimula a transdução de sinal. Portanto, o IL-1RA compete e bloqueia as ações da IL-1 ativa (Fig. 8-9). Outras citocinas podem se ligar a receptores solúveis, presentes nos fluidos corpóreos. Existem, por exemplo, receptores solúveis para IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-9, TNF- α e fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF). Na maioria dos casos, estes receptores solúveis competem pela ligação das citocinas com os receptores localizados nas superfícies celulares e, assim, inibem a atividade das citocinas. Citocinas como a IL-2, a IL-12 e o TGF- β podem se ligar a glicosaminoglicanas, como a heparina ou o CD44, nos tecidos conjuntivos, onde formam um reservatório de moléculas prontamente disponíveis.

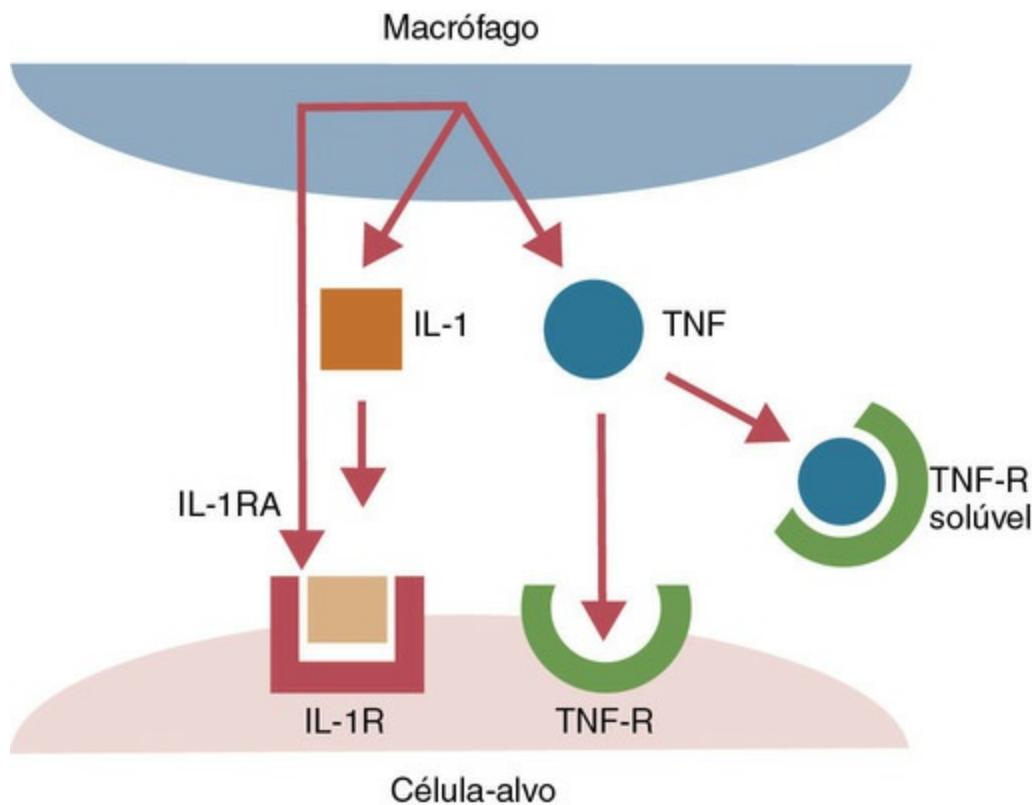


FIGURA 8-9 O controle das atividades das citocinas, exemplificado pela IL-1 e pelo TNF- α . A atividade da IL-1 é regulada pela presença de IL-1RA, uma isoforma inerte que se liga ao IL-1R e o bloqueia, impedindo a transdução do sinal. O TNF- α R solúvel, por outro lado, compete com o TNF- α pelo receptor presente na membrana celular, mas também inibe a sinalização da citocina.

Alguns receptores de citocinas agem como chamarizes. Estas moléculas se ligam a citocinas, mas não transmitem sinais. Os receptores do tipo II são exemplos desse tipo de receptor. Outros receptores desse tipo têm sido identificados como membros da família IL-1/IL-8, assim como das famílias de receptores de TNF, IL-10 e IL-13. Um receptor chamado D6 atua como um chamariz para muitas diferentes quimiocinas inflamatórias.

Talvez a forma mais importante de regulação da função da citocina seja por meio dos efeitos opostos de diferentes citocinas. A IL-4, por exemplo, estimula os linfócitos B a produzirem IgE, enquanto o IFN- γ suprime a síntese deste isótipo ([Capítulo 28](#)). Da mesma forma, a IL-10 inibe a atividade de muitas outras citocinas ([Fig. 20-12](#)).

É também importante ter em mente que, a qualquer momento, uma única célula pode receber sinais de diversos receptores de citocinas. A célula deve, de alguma forma, reunir todos estes sinais para produzir uma resposta coerente.

Transdução de Sinal

As citocinas são agonistas de seus receptores na superfície celular. Uma vez que a citocina interage com seu receptor, este transmite um sinal para a célula modificar seu comportamento. Esta conversão de um sinal extracelular a uma série de eventos intracelulares é chamada transdução do sinal. Os componentes principais da transdução de sinal incluem a ligação do agonista ao seu receptor, o possível agrupamento das cadeias do receptor, a ativação de quinases pelo receptor, a ativação secundária de segundos mensageiros, a geração de novos fatores de transcrição e a ativação de genes,

que alteram a síntese proteica e o comportamento da célula (Fig. 8-4). Uma vez que a sinalização celular deve ser rápida e precisa, é mais bem obtida por meio de cascatas enzimáticas. Uma vez que as enzimas podem produzir ou modificar um grande número de moléculas de forma muito rápida, uma via que envolve o uso de diversas enzimas em sequência pode amplificar as respostas de modo mais veloz.

Vias de Transdução de Sinal

Embora existam diversas vias de transdução de sinal, três delas desempenham papéis fundamentais no sistema imunológico. Estas vias envolvem a geração dos fatores de transcrição NF-κB, NF-AT e JAK/STAT.

Via NF-κB

É provável que a via NF-κB seja a via de sinalização mais significativa para a resposta imunológica. É esta via que é ativada quando um antígeno se liga a um receptor de antígeno de linfócitos B ou T (BCR e TCR), quando PAMPs se ligam aos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), como os TLRs e os domínios de oligomerização ligantes de nucleotídeos (NODs) e quando o TNF se liga ao seu receptor. O termo NF-κB refere-se a uma família de cinco fatores de transcrição fundamentais na inflamação e na imunidade. Mais de 150 diferentes estímulos podem ativar NF-κB e mais de 150 genes são expressos após sua ativação. O NF-κB é encontrado no citosol em sua forma inativa, associado a uma proteína chamada IκB. A IκB inibe a atividade do NF-κB por ocultar seu sítio de ligação nuclear. Assim, em uma célula em repouso, o NF-κB não pode se mover para o núcleo ou ativar genes.

Existem três vias principais de ativação do NF-κB. A via “clássica” está envolvida na transdução de sinais pró-inflamatórios. Esta via é ativada por citocinas inflamatórias (IL-1 e TNF-α), TLRs e receptores de antígeno e é essencial para a imunidade inata. Os sinais induzidos por estes estímulos convergem para um regulador central do NF-κB, o complexo IKK (IκB quinase). O complexo IKK é composto por múltiplas subunidades com atividade de quinase. Quando ativado, o complexo IKK fosforila o IκB. Em decorrência disso, o IκB dissocia-se do NF-κB. O IκB recém-liberado é ubiquitinado e destruído por proteassomas. Isto permite que o NF-κB entre no núcleo, onde ativa promotores nas moléculas de DNA. Assim, muitos genes, incluindo os que codificam as citocinas IL-1β, IL-6, IL-18, IL-33, TNF-α, GM-CSF e IL-4, são ativados. O NF-κB também ativa genes que codificam diversas quimiocinas, fatores pró-angiogênicos, moléculas de adesão, como a molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), proteínas antiapoptóticas, enzimas indutíveis como iNOS e cicloxygenase 2 (COX-2) e IκB. Essas moléculas de IκB recém-sintetizadas acabam por se ligar ao NF-κB e suprimi-lo. Moléculas ou microrganismos que bloqueiam a destruição do IκB exercem efeitos anti-inflamatórios ou imunossupressores. Os corticosteroides estimulam a produção excessiva de IκB e algumas bactérias podem bloquear sua degradação. De qualquer forma, a ativação celular e o desenvolvimento de respostas inflamatórias e imunológicas podem ser bloqueados. Uma segunda via do NF-κB (às vezes chamada de via alternativa) é desencadeada por

alguns receptores de TNF. Esta via é essencial para o desenvolvimento e a ativação dos linfócitos. A terceira via do NF-κB é ativada por drogas que danificam o DNA e pela luz ultravioleta, sem ativação de IKK.

Um exemplo do papel da via do NF-κB é vista na resposta dos TLRs nos macrófagos ([Fig. 8-10](#)). Assim, a ocupação de um TLR por um PAMP de um invasor faz com que o receptor se torne um dímero. Em decorrência disso, ele se liga a diversas moléculas adaptadoras, das quais uma, a MyD88 (gene 88 de resposta primária de diferenciação mieloide) é a mais importante. Quando a MyD88 forma um complexo com o TLR, também se liga a duas quinases chamadas IRAK-1 e IRAK-4. A IRAK-4 ativa a IRAK-1 que, por sua vez, recruta o TRAF6. O TRAF6 e outras proteínas então ativam o complexo IKK. A ativação do IKK fosforila o IκB, causando à sua destruição e à liberação do NF-κB ativo. O NF-κB, por sua vez, entra no núcleo e ativa os genes que codificam as citocinas TNF- α , IL-1 β , e caspase 1. A caspase 1 ativa essas citocinas recém-produzidas que, por sua vez, desencadeiam a inflamação. A ligação do antígeno ao TCR também ativa o NF-κB. Assim, a ativação do TCR ativa a proteína quinase C, formando o complexo proteico CBM (CARMA1, BCL10 e MALT1). Esse complexo promove a degradação de IKK. Outra via está relacionada à quinase indutora da estabilização do NF-κB (NIK). Esta molécula ativa IKK α , que promove a destruição do IκB pelo proteassoma. Todos os membros do NF-κB afetam a indução da proliferação de linfócitos T. A dose do antígeno e as oscilações na concentração de cálcio também são muito importantes na diferenciação dos linfócitos T ao modularem a movimentação dos fatores de transcrição entre o núcleo e o citoplasma.

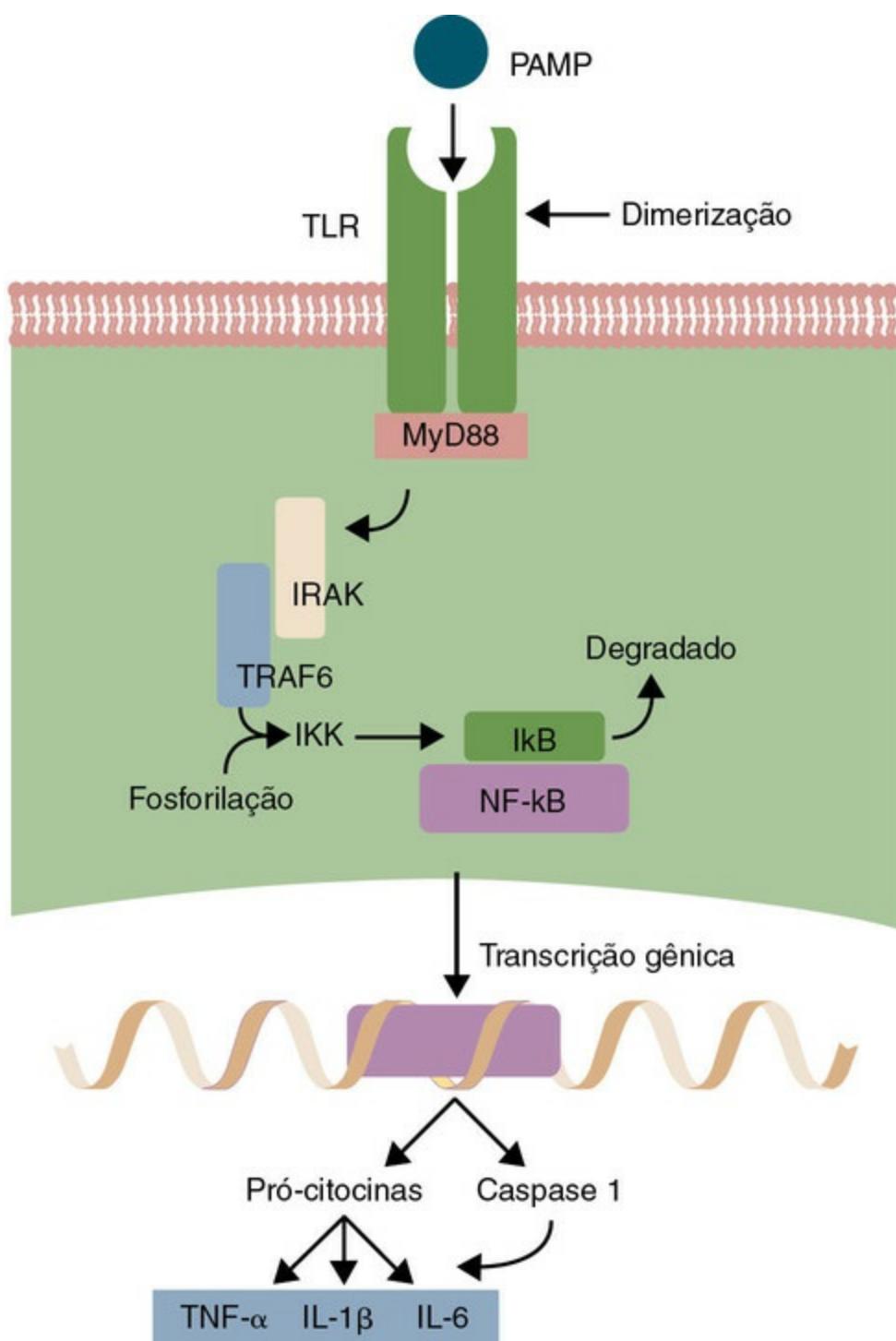


FIGURA 8-10 Uma importante via de transdução de sinal é mediada pelo fator de transcrição NF-κB. Esta via é amplamente usada na sinalização imunológica, como nas respostas à ativação de TLRs por PAMPS nas células sentinelas.

Via NF-AT

Quando um antígeno se liga a seu receptor em um linfócito T, o receptor (TCR) envia um sinal à célula. O sinal é primeiramente transmitido do TCR ligado ao antígeno a um complexo transdutor de sinal chamado CD3 e faz com que as cadeias de CD3 se juntem em balsas lipídicas (*lipid rafts*) (Fig. 8-11). Cada proteína CD3 apresenta sequências de aminoácidos específicas em seus domínios citoplasmáticos, chamados motivos de ativação baseados em imunorreceptores de tirosinas (ITAMs). Quando as cadeias de CD3 se reúnem, formando uma sinapse imunológica, seus ITAMs se ligam e ativam diversas

tirosinas quinases (TKs). Estas tirosinas quinases são membros da família Src-quinase. Entre elas, encontram-se lck e fyn nos linfócitos T e células NK e lyn e fyn nos linfócitos B e mastócitos. Nos linfócitos T, a primeira TK a ser ativada, chamada lck, fosforila os ITAMs. Em decorrência disso, estes sítios podem se ligar a uma segunda TK, a proteína associada a zeta-70 (ZAP-70). A ZAP-70 é então fosforilada e se liga a muitas outras proteínas em um complexo multimolecular proximal de sinalização (PSC). Os sinais gerados pelo PSC ativam, por conseguinte, ao menos três famílias de fatores de transcrição. Uma via gera segundos mensageiros diacilglicerol e trifosfato de inositol. O trifosfato de inositol libera íons cálcio das organelas intracelulares e abre canais transmembrânicos, permitindo que o Ca^{2+} entre na célula, aumentando sua concentração intracelular. Isto ativa uma fosfatase chamada calcineurina. A calcineurina remove o fosfato do NF-AT. O NF-AT desfosforilado entra no núcleo e auxilia outro fator de transcrição, chamado proteína ativadora 1 (AP-1), que se liga a promotores de pelo menos 100 genes. As potentes drogas imunossupressoras tacrolimo e ciclosporina se ligam à calcineurina e, assim, podem bloquear as respostas mediadas pelos linfócitos T ([Figs. 39-4 e 39-5](#)). Caso o linfócito T receba sinais supressores, como os mediados por IL-10 ou TGF- β , o NF-AT associa-se a um fator de transcrição diferente, denominado Foxp3. O Foxp3 ativa um conjunto diferente de genes e converte a célula em um linfócito T regulador (Treg) que suprime as respostas imunológicas ([Capítulo 20](#)).

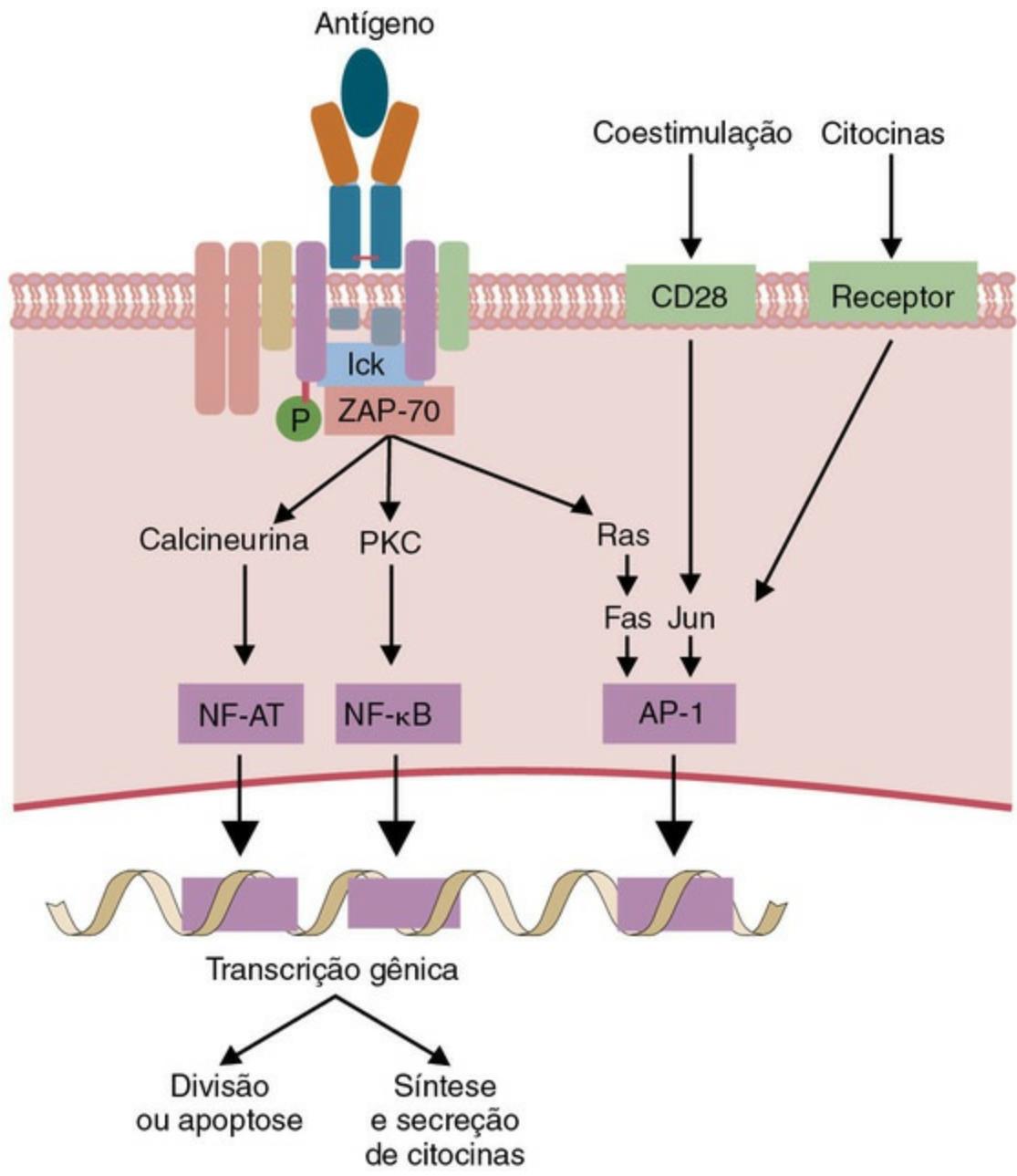


FIGURA 8-11 A transdução de sinal mediada por receptores de antígeno dos linfócitos T gera três fatores de transcrição: NF-AT, NF-κB AP-1. Quando os TCRs se agrupam, várias proteínas quinases são ativadas. Entre estas, a mais importante é a ZAP70. Isto, por sua vez, ativa três vias de sinalização, e, com a apropriada coestimulação, gera múltiplos fatores de transdução. O heterodímero jun-fos (AP-1) é necessário à estimulação dos genes que codificam as citocinas e seus receptores. O resultado final dessa estimulação inclui a divisão ou a apoptose da célula, assim como a produção de citocinas.

Nos linfócitos B, as moléculas adaptadoras Ig- α e Ig- β contêm ITAMs. Quando agregadas pelo antígeno e coestimuladas por CD19, as src-quinases lyn e fyn são ativadas. Este fenômeno ativa a fosfolipase C e acaba levando à geração de NF-κB e NF-AT (Fig. 8-12).

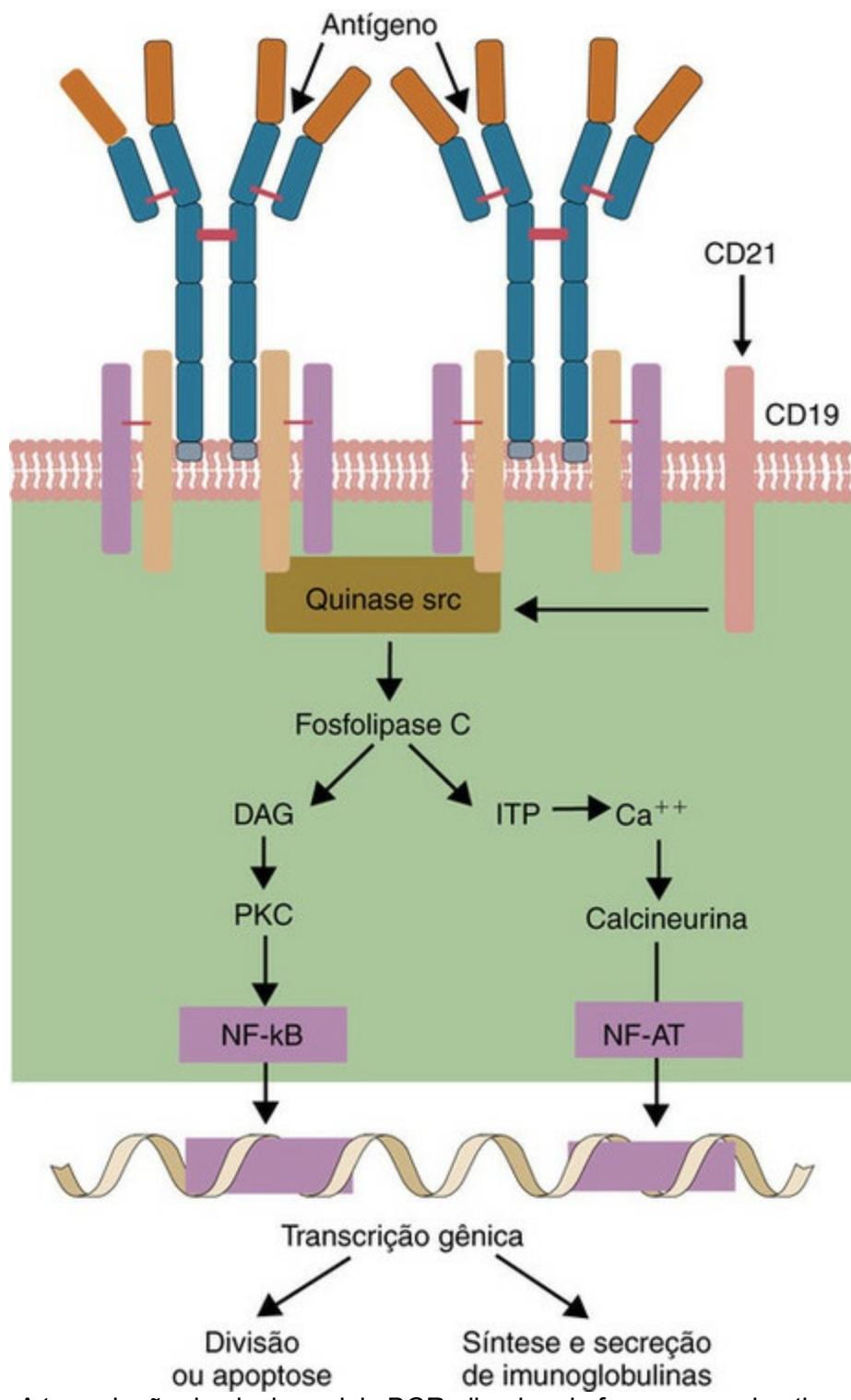


FIGURA 8-12 A transdução de sinal por dois BCRs ligados de forma cruzada ativa estes linfócitos B, levando à divisão, diferenciação celular e síntese de imunoglobulinas. Tanto o NF- κ B como o NF-AT estão envolvidos na transdução de sinal nos linfócitos B.

AP-1 é o nome dado ao conjunto de fatores de transcrição compostos pelos heterodímeros fos e jun. A produção de AP-1 é também desencadeada pelo complexo proximal de sinalização. O PSC ativa a proteína quinase C, que, por sua vez, leva à ativação da proteína quinase mitogênica ras (MAPK) e aumenta a produção de c-fos. O c-fos vai para o núcleo, onde se combina com as proteínas jun pré-formadas e forma AP-1. O AP-1 se liga à proteína NF-AT, integrando a sinalização pelo cálcio com a via ras-MPCK. Coletivamente, estimulam os genes que codificam IL-2, IFN- γ , GM-CSF, TNF- α , IL-3, IL-4, IL-13, IL-5, FasL e CD25.

Via JAK-STAT

Praticamente 40 diferentes citocinas usam a via JAK-STAT, incluindo interleucinas como IL-4, 7, 11, 12 e 13, leptina, GM-CSF, e IFN- γ . Estas moléculas usam os receptores de citocinas do grupo I, compostos por duas proteínas transmembrânicas de cadeias únicas e idênticas. A interação entre o ligante e seu receptor provoca sua dimerização que, por sua vez, leva à ativação da JAK fortemente associada. Estas moléculas JAK ativadas fosforilam resíduos de tirosina em uma das várias proteínas STAT. As proteínas STAT fosforiladas então dimerizam-se, dissociam-se da JAK e vão para o núcleo, onde agem como fatores de transcrição e modulam a expressão dos genes-alvos. Hoje, a família JAK possui quatro membros e a família STAT, sete. Uma combinação JAK-STAT específica é pareada a cada receptor de citocina. Receptores de fatores de crescimento, por exemplo, geralmente usam a JAK2. Os receptores que apresentam cadeias γ comuns preferencialmente usam JAK1 e JAK3. O receptor de IFN- γ usa JAK1 e JAK2. O IL-4R usa JAK1 e JAK3. Presumivelmente, o desfecho preciso desta sinalização depende de qual combinação específica de JAK e STAT é ativada.

Apesar de as vias descritas anteriormente serem de grande importância nas células do sistema imunológico, muitos outros fatores de transcrição têm sido identificados e, quando ativados, podem desencadear a diferenciação celular. Isto é especialmente importante para o sistema de linfócitos T, no qual as células são plásticas e podem rapidamente se transformar de um subtipo em outro. Estes fatores de transcrição incluem o T-bet, que controla a transcrição de IFN- γ pelos linfócitos Th1; o GATA3, que controla a transcrição de citocinas em linfócitos Th2; ROR γ T, que atua nos linfócitos Th17; e o Foxp3, que atua nos linfócitos Treg.

Transcrição Gênica

A atividade de cada gene de uma célula é cuidadosamente regulada por diversos mecanismos. Entretanto, os fatores de transcrição são fundamentais para o controle dos genes. A ativação dos genes depende da presença de uma combinação apropriada de fatores de transcrição. Como descrito anteriormente, estes fatores de transcrição apenas são gerados quando uma célula recebe um sinal apropriado. Os fatores de transcrição, então, coletivamente ativam a RNA polimerase apropriada e, enfim, a transcrição gênica se inicia.

Os fatores de transcrição têm dois sítios de ligação. Um sítio liga-se ao DNA, enquanto o outro é um sítio de ligação para outras proteínas. Quando um fator de transcrição é gerado, este entra no núcleo e se liga a elementos específicos de controle do DNA, localizados entre 50 e 200 bases antes do início do gene ([Fig. 8-13](#)). Os fatores de transcrição podem também se ligar a elementos estimuladores localizados milhares de bases antes. Estes fatores de transcrição unidos, então, usam seus outros sítios de ligação para se ligarem diretamente aos complexos de transcrição basal ou a uma molécula coativadora. Esta ligação leva à montagem do complexo de transcrição basal. Este complexo, juntamente com quaisquer moléculas coativadoras, se liga à RNA polimerase e a ativa. Neste processo, acredita-se que a conformação da polimerase é alterada,

quando ativada, e que isto permita o início da transcrição do RNA dos genes selecionados.

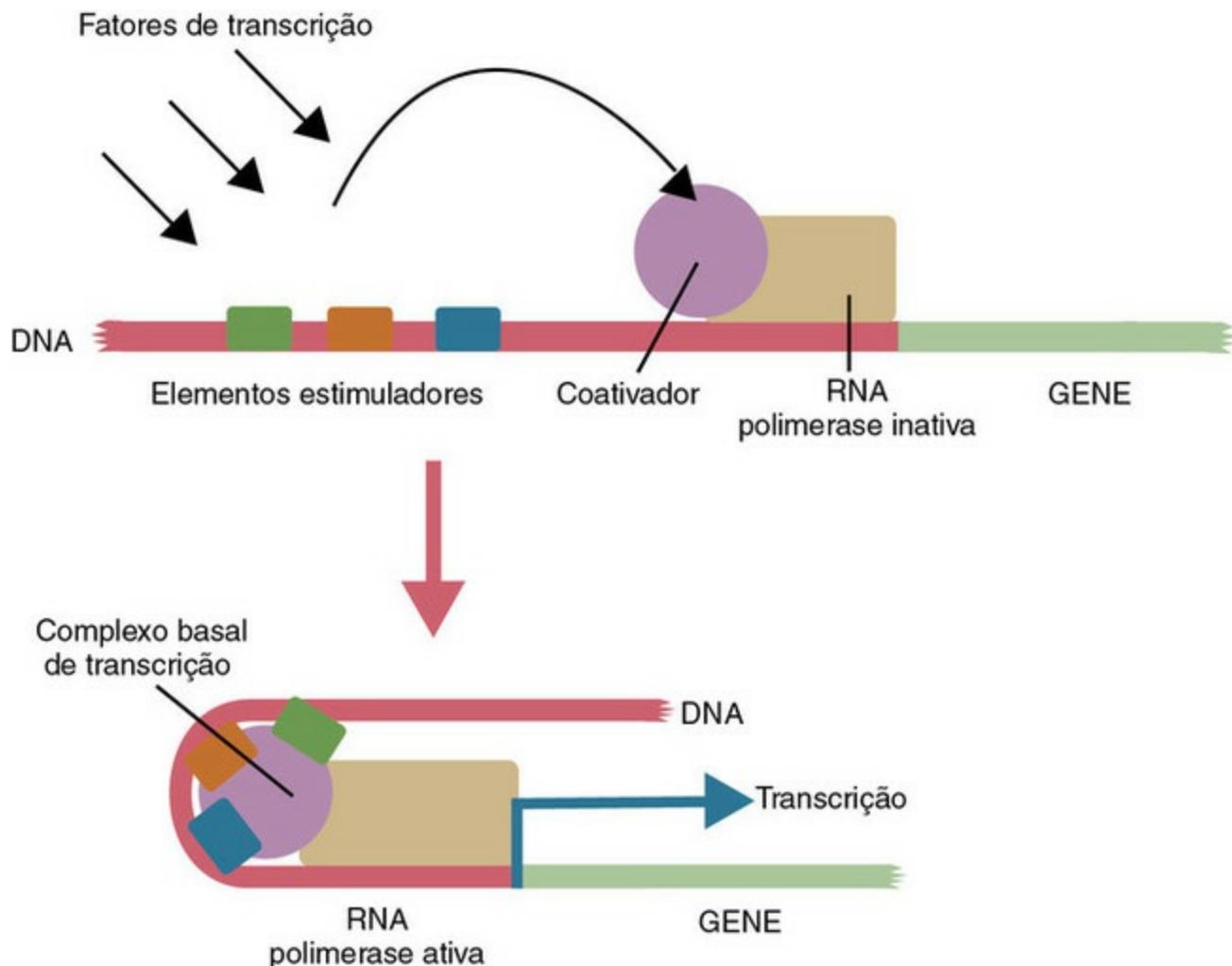


FIGURA 8-13 Os fatores de transcrição se ligam no DNA a elementos estimuladores localizados anteriormente aos genes que ativam. A transcrição gênica é desencadeada por uma RNA polimerase cuidadosamente regulada. No entanto, a polimerase apenas pode ser ativada quando os fatores de transcrição formam o complexo basal de transcrição e ativam a maquinaria básica de transcrição.

Antígenos: Desencadeadores da Imunidade Adaptativa

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Antígenos

Antígenos Microbianos

 Antígenos Bacterianos

 Antígenos Virais

 Outros Antígenos Microbianos

Antígenos Não Microbianos

 Antígenos de Superfície Celular

 Autoantígenos

O Que É Um Bom Antígeno?

 Estranheza

Epitopos

 Haptenos

 Alguns Exemplos de Haptenos

Reações Cruzadas

Pontos Principais

- O sistema imune adaptativo é altamente eficiente no reconhecimento de macromoléculas microbianas.
- Os melhores antígenos são, portanto, proteínas grandes, complexas, estáveis e que não pertencem ao organismo (não próprias).
- Moléculas pequenas, com menos de 5.000 Da, geralmente são antígenos fracos.

- Moléculas pequenas podem se tornar antigênicas ao se ligarem às proteínas grandes. Essas pequenas moléculas assim utilizadas como antígenos são denominadas haptenos.
- As células do sistema imune adaptativo usam receptores que podem reconhecer áreas específicas na superfície de moléculas estranhas. Essas áreas são denominadas determinantes antigênicos ou epitopos.

Até agora, consideramos apenas as reações inatas do corpo à invasão microbiana. As respostas inatas são desencadeadas pelo reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) conservados, tais como os ácidos nucleicos microbianos ou os lipopolissacarídeos. O desencadeamento da inflamação e a mobilização de células fagocitárias, tais como os neutrófilos e os macrófagos, por essas moléculas contribuem para a rápida destruição dos micróbios invasores. Embora isso possa ser suficiente para proteger o corpo, não há garantia de resistência completa à infecção. Tampouco o corpo aprende com essa experiência. Assim, uma resposta imune mais potente deveria reconhecer perfeitamente todas as moléculas estranhas de um micrório invasor. Além disso, tal resposta deveria ser capaz de aprender com essa experiência e, após um determinado tempo, desenvolver procedimentos mais eficientes para combater invasões subsequentes. Essa resposta nova e aprimorada é a função do sistema imune adaptativo.

Durante a resposta imune adaptativa, moléculas dos organismos invasores são capturadas, processadas e apresentadas às células do sistema imune. Essas células possuem receptores de superfície que podem se ligar às moléculas apresentadas adequadamente. Então, essas moléculas ligadas ou antígenos, desencadeiam uma poderosa resposta imune, que assegura a sobrevivência do animal. Além disso, o sistema imune “lembra” desses antígenos, faz pequenos ajustes e, por meio da sua capacidade de adaptação, responde de maneira ainda mais eficiente ao encontrar novamente esses organismos.

Antígenos

Uma vez que a função do sistema imune adaptativo é defender o corpo contra microrganismos invasores, é essencial que esses organismos sejam reconhecidos tão logo invadam o corpo. O corpo deve ser capaz de reconhecê-los como estranhos (e perigosos) para que seja possível estimular uma resposta imune. O sistema imune inato reconhece somente um número limitado de PAMPs daqueles que são característicos dos principais grupos de patógenos. O sistema imune adaptativo, por outro lado, pode reconhecer e responder a quase todas as macromoléculas estranhas presentes no microrganismo invasor. Essas macromoléculas estranhas são denominadas antígenos.

Antígenos Microbianos

Antígenos Bacterianos

As bactérias são organismos procariontes unicelulares constituídas de um citoplasma contendo os elementos essenciais da estrutura celular circundada por uma membrana citoplasmática rica em lipídeos (Fig. 9-1). Por fora da membrana citoplasmática, há uma parede celular espessa, rica em carboidratos. Os principais componentes da superfície bacteriana, então, incluem a parede celular e suas estruturas proteicas associadas, a cápsula, o pili e o flagelo. A parede celular de organismos gram-positivos é predominantemente composta por peptidoglicanos (cadeias alternadas de N-acetilglicosamina e ácido N-acetilmurâmico, com ligações cruzadas por curtas cadeias peptídicas laterais) (Fig. 2-2). As paredes celulares gram-positivas também contêm ácidos lipotéicos que estão envolvidos no transporte de íons através da parede celular. Em contraste, a parede celular dos organismos gram-negativos consiste em uma fina camada de peptidoglicanos coberta por uma membrana mais externa constituída de lipopolissacarídeos. A maior parte da antigenicidade da bactéria gram-negativa está associada ao lipopolissacarídeo. Ele consiste em um oligossacarídeo ligado a um lipídeo (lipídeo A) e a uma série de trissacarídeos repetitivos. A estrutura desses trissacarídeos determina a antigenicidade do organismo. Muitas bactérias são classificadas de acordo com essa estrutura antigênica. Por exemplo, o gênero *Salmonella* contém uma espécie principal, *Salmonella enterica*, que é classificada em mais de 2.300 sorovariantes, baseados na antigenicidade. Esses抗ígenos polissacarídeos são denominados抗ígenos O. Os lipopolissacarídeos da parede celular externa das bactérias gram-negativas se ligam aos receptores do tipo toll (TLRs) e a outros receptores de reconhecimento de padrões e induzem a produção de uma mistura de citocinas inflamatórias quando um animal é infectado. Essas citocinas causam febre e enfermidades, assim, os lipopolissacarídeos bacterianos também são chamados de endotoxinas.

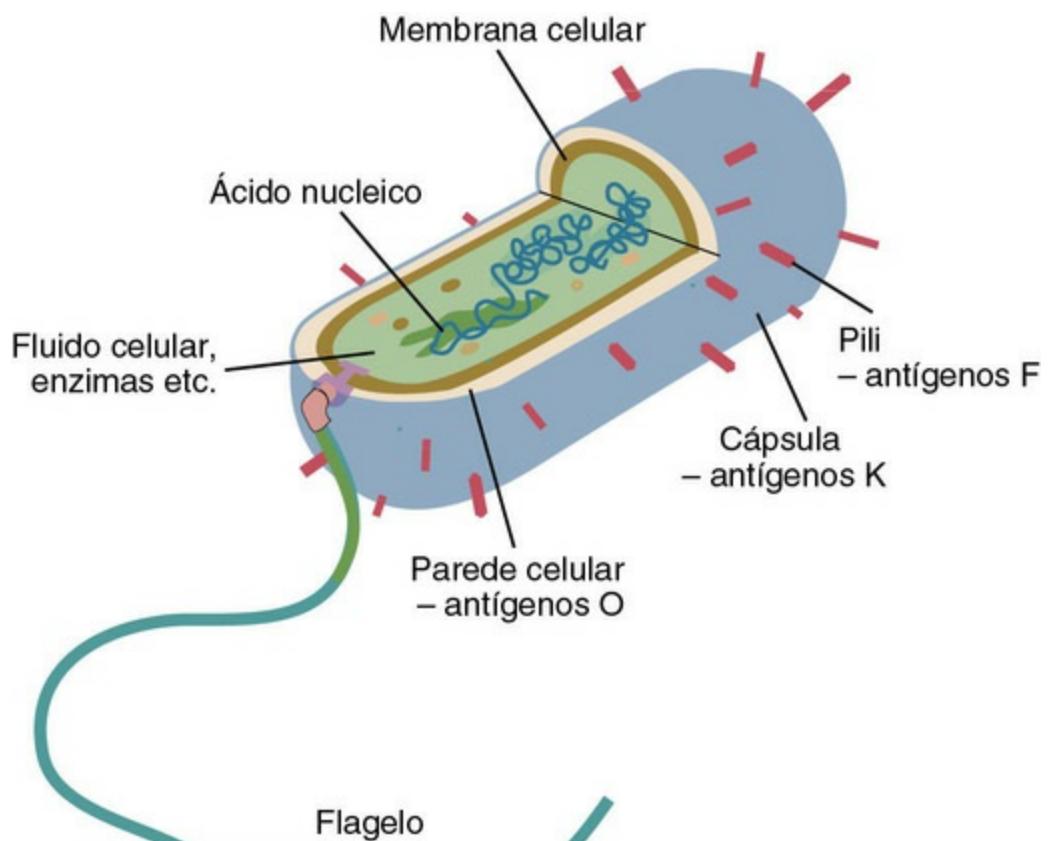


FIGURA 9-1 A estrutura de uma bactéria típica e a localização dos seus抗ígenos mais importantes.

As cápsulas bacterianas são constituídas principalmente de polissacarídeos, que em geral, são bons抗ígenos. As cápsulas protegem as bactérias da fagocitose e da destruição intracelular, enquanto os anticorpos anticapsulares podem superar o efeito da cápsula e proteger o animal infectado. Os抗ígenos da cápsula são coletivamente chamados de抗ígenos K.

Pili e fimbrias são projeções curtas que cobrem a superfície de algumas bactérias gram-negativas e são classificados como抗ígenos F ou K. Os pili ligam uma bactéria a outra e atuam na conjugação bacteriana e na movimentação. As fimbrias ligam a bactéria às superfícies celulares. Os anticorpos contra as proteínas das fimbrias podem ser protetores, uma vez que são capazes de evitar a aderência das bactérias às superfícies corpóreas. Os flagelos bacterianos são filamentos longos usados na movimentação. Eles consistem em uma única proteína denominada flagelina. Os抗ígenos dos flagelos são coletivamente chamados de抗ígenos H.

Outros抗ígenos bacterianos significativos incluem as porinas, as proteínas de choque térmico e as exotoxinas. As porinas são as proteínas que formam os poros sobre a superfície dos organismos gram-negativos. As proteínas de choque térmico são geradas em grande quantidade nas bactérias estressadas. As exotoxinas são proteínas tóxicas secretadas pela bactéria ou liberadas no ambiente circunjacente quando elas morrem. As exotoxinas são proteínas altamente imunogênicas e estimulam a produção de anticorpos chamados antitoxinas. Muitas exotoxinas, quando tratadas com um leve agente desnaturante de proteína, como o formaldeído, perdem sua toxicidade, mas retêm sua antigenicidade. As toxinas modificadas dessa maneira são denominadas toxoides. Os toxoides podem ser utilizados como vacinas para prevenir doenças causadas por bactérias toxigênicas, como *Clostridium tetani*. Os ácidos nucleicos bacterianos, ricos em sequências CpG não metiladas, servem como抗ígenos eficientes para o sistema imune adaptativo e como fortes estimuladores da imunidade inata, atuando através dos TLRs.

Antígenos Virais

Os vírus são organismos muito pequenos, que só podem crescer dentro de células vivas. Portanto, eles são parasitas intracelulares ditos obrigatórios. Geralmente, os vírus têm uma estrutura relativamente simples, consistindo em um centro de ácido nucleico envolto por uma camada proteica (Fig. 9-2). Esta camada proteica é denominada capsídeo e é constituída por múltiplas subunidades chamadas capsômeros. As proteínas do capsídeo são bons抗ígenos, altamente capazes de estimular a formação de anticorpos. Alguns vírus também podem estar envoltos por um envelope contendo lipoproteínas e glicoproteínas. Uma partícula viral completa é chamada de vírion. Quando um vírus infecta um animal, as proteínas do vírion são processadas e desencadeiam respostas imunes adaptativas. Entretanto, os vírus nem sempre são encontrados livres na

circulação, mas vivem dentro das células, onde estão protegidos das ações indesejáveis dos anticorpos. De fato, o ácido nucleico viral pode ser integrado ao genoma da célula. Nessa condição, os genes virais codificam novas proteínas, algumas das quais são expressas na superfície das células infectadas. Embora essas proteínas sejam sintetizadas dentro das próprias células animais, elas ainda podem se ligar aos receptores de抗ígenos e estimular a imunidade adaptativa. Essas proteínas estranhas recém-sintetizadas são denominadas抗ígenos endógenos, para as distinguirem dos抗ígenos estranhos que entram de fora e são chamados de抗ígenos exógenos.

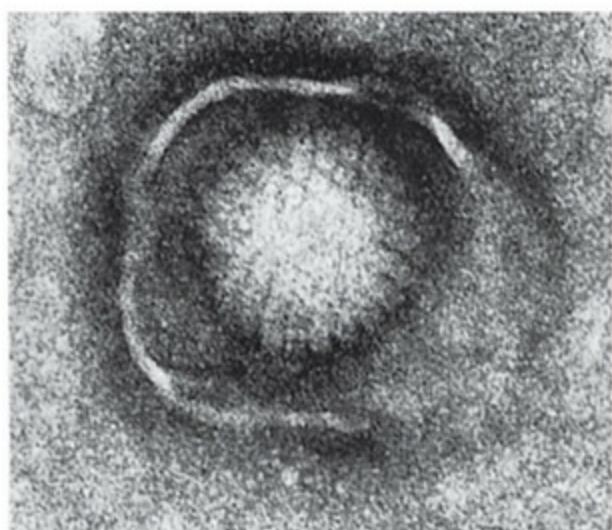
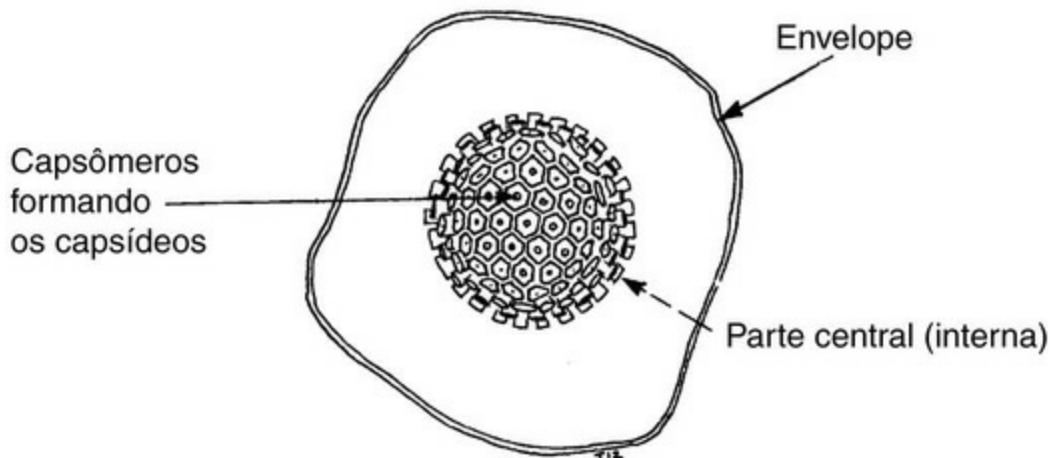


FIGURA 9-2 A estrutura de um vírus. Esta é uma micrografia eletrônica do herpesvírus equino do tipo 4, com aumento de 184.000 vezes. O vírus é corado negativamente; ou seja, o “corante” eletrodenso preencheu as áreas baixas do vírion, deixando as áreas mais altas não coradas. (Cortesia do Dr. J. Thorsen.)

Outros Antígenos Microbianos

Além das bactérias e vírus, os animais podem ser infectados por fungos, parasitas protozoários, artrópodes e até mesmo por vermes parasitas (helmintos). Cada um desses organismos consiste em muitas estruturas diferentes, compostas de proteínas, carboidratos, lipídeos e ácidos nucleicos. Muitas delas podem servir como抗ígenos e

desencadear a imunidade adaptativa. Entretanto, suas antigenicidades variam e as respostas adaptativas desencadeadas por esses organismos nem sempre são bem-sucedidas em proteger um animal ou eliminar o invasor.

Antígenos Não Microbianos

Os microrganismos invasores não são a única fonte de material estranho que entra no corpo. Os alimentos possuem muitas moléculas estranhas que, sob determinadas circunstâncias, podem desencadear respostas imunes e causar uma reação alérgica. Da mesma forma, a poeira inalada pode conter partículas antigênicas, como os grãos de pólen que são capazes de entrar no corpo pelo sistema respiratório. As moléculas estranhas são injetáveis diretamente no organismo por meio de uma picada de cobra ou mosquito, ou por um veterinário. Além disso, as proteínas estranhas podem ser injetadas nos animais para fins experimentais. Os transplantes de órgãos são uma maneira eficaz de administrar uma quantidade grande de material estranho a um animal.

Antígenos de Superfície Celular

A membrana citoplasmática de todas as células de mamíferos é constituída por uma bicamada lipídica fluida com uma mistura complexa de moléculas proteicas inseridas nela. A maioria dessas proteínas pode atuar como抗ígenos se eles forem injetados em outra espécie ou, ainda, em um indivíduo diferente da mesma espécie. Por exemplo, as glicoproteínas conhecidas como抗ígenos dos grupos sanguíneos são encontradas na superfície das hemácias. As primeiras tentativas de transfusões sanguíneas entre indivíduos não aparentados geralmente acabavam em desastre, porque as células transfundidas eram rapidamente destruídas. As pesquisas revelaram que o problema acontecia devido à presença natural de anticorpos contra os抗ígenos glicoproteicos das hemácias do doador.

As células nucleadas, tais como os leucócitos, possuem centenas de moléculas proteicas diferentes na sua superfície. Essas proteínas são bons抗ígenos e induzem rapidamente uma resposta imune, quando injetadas experimentalmente em uma espécie diferente. Essas moléculas de superfície são classificadas pelo sistema CD ([Capítulo 4](#)). Outras proteínas de superfície celular podem induzir uma resposta imune (como a rejeição ao transplante), se transferidas para um indivíduo da mesma espécie, mas geneticamente diferente. As proteínas de superfície celular que desencadeiam a rejeição ao transplante são denominadas抗ígenos de histocompatibilidade. A importância dos抗ígenos de histocompatibilidade na imunologia é tão grande que justifica a existência de um capítulo completo a seu respeito ([Capítulo 11](#)).

Autoantígenos

Em algumas situações (e não somente nas anormais), um animal pode desenvolver respostas imunes contra componentes normais do corpo. Essas respostas são

denominadas respostas autoimunes. Os抗ígenos que induzem autoimunidade são chamados autoantígenos. Eles incluem os hormônios como a tireoglobulina; componentes estruturais como as membranas basais; lipídeos complexos como a mielina; componentes intracelulares, tais como as proteínas mitocondriais, os ácidos nucleicos ou as nucleoproteínas; e as proteínas de superfície celular, como os receptores de hormônios. A produção dos autoanticorpos e as suas consequências são discutidas em detalhe no [Capítulo 34](#).

O Que É Um Bom Antígeno?

As moléculas variam quanto à sua habilidade de atuar como抗ígenos (sua antigenicidade) ([Fig. 9-3](#)). Em geral, as proteínas estranhas são os melhores抗ígenos, especialmente se forem grandes (melhor quando superior a 1.000 Da). Muitos dos principais抗ígenos dos microrganismos, tais como as toxinas clostridiais, flagelos bacterianos, capsídeos virais e membranas celulares de protozoários são proteínas grandes. Outras proteínas antigênicas importantes incluem os componentes dos venenos de cobra, as proteínas séricas, as proteínas de superfície celular, as proteínas do leite e alimentos, os hormônios e até mesmo as moléculas de anticorpos.

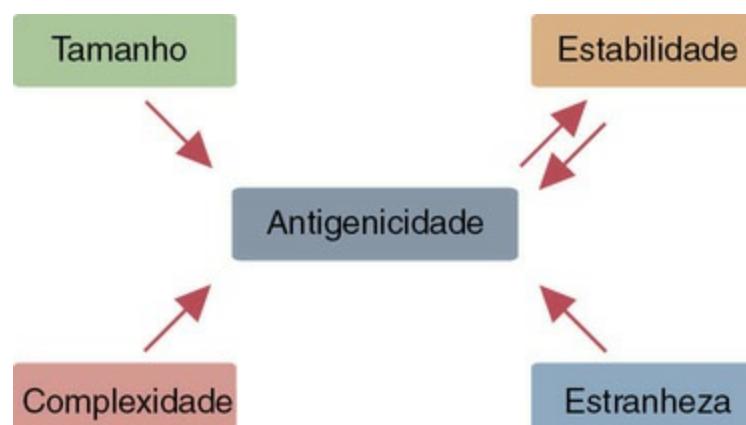


FIGURA 9-3 Fatores que influenciam significativamente a antigenicidade de uma molécula. Entre estes, a estabilidade, excessiva ou insuficiente, reduzirá a antigenicidade. Os melhores抗ígenos são grandes, complexos e estranhos. Entretanto, a habilidade deles em estimular a resposta imune também é determinada pela via de administração, quantidade do抗ígeno administrada e constituição genética do animal imunizado.

Os polissacarídeos simples, tais como o amido ou o glicogênio, não são bons抗ígenos, simplesmente porque eles são frequentemente degradados antes do sistema imune ter tempo para responder a eles. Os carboidratos mais complexos podem ser抗ígenos eficazes, especialmente se ligados a proteínas. Estes incluem os principais抗ígenos da parede celular das bactérias gram-negativas e as glicoproteínas dos grupos sanguíneos das hemácias. Muitos dos assim chamados anticorpos naturais encontrados no soro de animais não imunizados são direcionados contra polissacarídeos e, provavelmente, surgem como resultado da exposição às glicoproteínas ou aos carboidratos da microbiota intestinal ou do alimento. Sob esse ponto de vista, eles podem ser também considerados como parte do sistema imune inato.

Os lipídeos tendem a ser抗ígenos fracos por causa de sua ampla distribuição, relativa simplicidade, instabilidade estrutural e metabolismo rápido. Ainda assim, quando ligados às proteínas ou aos polissacarídeos, os lipídeos podem desencadear respostas imunes. As células possuem receptores específicos capazes de se ligar e processar lipídeos, lipoproteínas e抗ígenos glicolipídicos ([Capítulo 10](#)).

Os ácidos nucleicos de mamíferos são抗ígenos muito fracos, devido à sua simplicidade relativa e flexibilidade e porque eles são degradados muito rapidamente. Por outro lado, os ácidos nucleicos microbianos têm uma estrutura muito diferente daquela encontrada em células eucariontes com muitas sequências CpG não metiladas. Assim, eles podem estimular potentes respostas imunes. Talvez por essa razão, os autoanticorpos contra ácidos nucleicos sejam produzidos em algumas doenças autoimunes importantes ([Capítulo 36](#)).

As proteínas são os抗ígenos mais eficazes porque têm propriedades que induzem melhor uma resposta imune. (Mais precisamente, o sistema imune adaptativo evoluiu para capturar, processar e reconhecer proteínas estranhas.) Assim, moléculas grandes são melhores抗ígenos do que moléculas pequenas, e as proteínas podem ser, de fato, muito maiores ([Fig. 9-4](#)). Por exemplo, a hemocianina, uma proteína muito grande do sangue de invertebrados (670 kDa) é um抗ígeno potente. A albumina sérica proveniente de outros mamíferos (69 kDa) é um抗ígeno razoavelmente bom, mas pode também induzir tolerância. A angiotensina, um pequeno hormônio peptídico (1.031 Da), é um抗ígeno fraco.

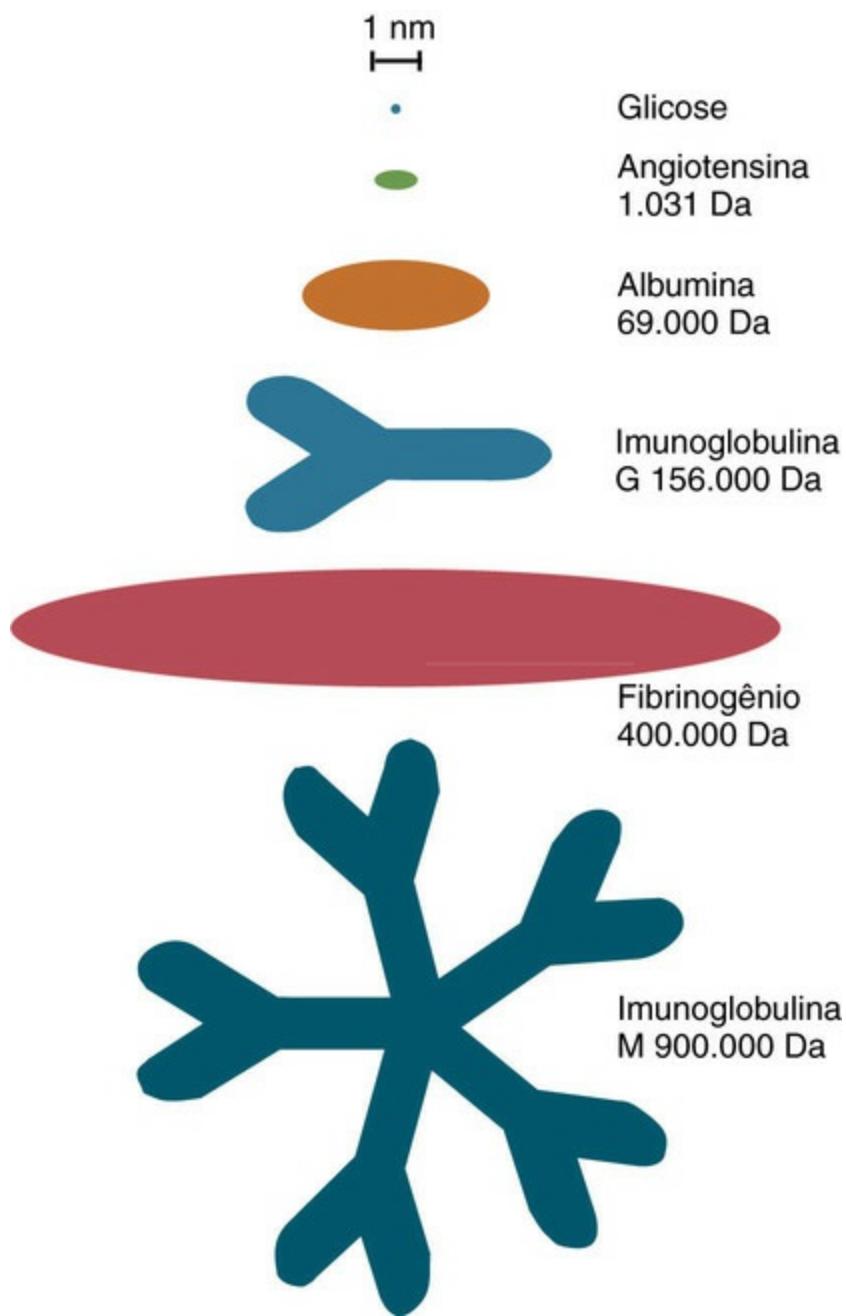


FIGURA 9-4 Tamanhos relativos de vários抗原 relevantes. O tamanho importa! As moléculas grandes são, em geral, muito mais antigenicas do que as moléculas pequenas. Moléculas pequenas, como a angiotensina, são抗原os fracos.

Da mesma maneira, quanto mais complexo for um抗原o, melhor. Por exemplo, o amido e outros polímeros repetitivos simples são抗原os fracos, mas os complexos lipopolissacarídeos bacterianos são bons. As proteínas complexas que contêm muitos aminoácidos diferentes, especialmente os aromáticos, são抗原os melhores que os polímeros repetitivos, tais como os lipídeos, os carboidratos e os ácidos nucleicos.

A estabilidade estrutural é uma característica importante de bons抗原os, especialmente daqueles que desencadeiam respostas de anticorpos. Para se ligar a uma molécula estranha, os receptores da superfície das células do sistema imune adaptativo devem reconhecer seu formato. Consequentemente, moléculas altamente flexíveis que não possuem uma forma fixa são抗原os fracos. Por exemplo, a gelatina, uma proteína bem conhecida por sua instabilidade estrutural (que é a razão de ela tremer), é um抗igeno fraco, a menos que seja estabilizada pela incorporação de moléculas de tirosina.

ou triptofano, que fazem ligações cruzadas das cadeias peptídicas. Da mesma maneira, a flagelina, a principal proteína do flagelo bacteriano, é um antígeno fraco flexível. Sua rigidez e, portanto, sua antigenicidade é bastante aumentada por polimerização. Lembre-se também que a via de administração do antígeno, sua dose e a genética do animal receptor também influenciam a antigenicidade.

Nem todas as moléculas estranhas podem estimular uma resposta imune. Os pinos ósseos de aço inoxidável e as válvulas cardíacas plásticas são normalmente implantados em animais sem desencadear uma resposta imune. A falta de antigenicidade dos grandes polímeros orgânicos, tais como os plásticos, ocorre não somente devido à sua uniformidade molecular, mas também pela sua inércia. Estes polímeros não podem ser degradados e processados pelas células de uma forma adequada a desencadear uma resposta imune. Inversamente, uma vez que as respostas imunes são orientadas pelo antígeno, as moléculas estranhas que são instáveis e destruídas muito rapidamente não persistem tempo suficiente para estimular uma resposta imune.

Estranheza

As células que respondem aos抗ígenos (células抗ígeno-sensíveis) são selecionadas de tal forma que seus receptores não se ligam normalmente às moléculas originadas dentro de um animal (antígenos próprios). Entretanto, elas irão se ligar e responder a moléculas estranhas que diferem até em aspectos mínimos daquelas normalmente encontrados dentro do corpo. Essa falta de reatividade do sistema imune adaptativo aos componentes normais do corpo ocorre porque as células cujos receptores se ligam aos抗ígenos próprios são seletivamente mortas ou suprimidas.

A imunogenicidade de uma molécula também depende do quanto estranha ela é. Quanto maior a diferença entre a estrutura molecular de um抗ígeno estranho e dos抗ígenos próprios de um animal, maior será a intensidade da resposta imune. Por exemplo, o transplante renal de um gêmeo idêntico será rapidamente aceito, porque suas proteínas são idênticas àquelas do próprio rim do receptor. Um transplante de rim de um animal não relacionado da mesma espécie será rejeitado em cerca de 10 dias, a menos que se utilizem drogas para controlar a rejeição. Um transplante renal entre espécies diferentes, como de um porco para um cão, será rejeitado em poucas horas, ainda que se administrem drogas imunossupressoras.

Epitopos

Partículas estranhas, como as bactérias, as células nucleadas e as hemárias, são uma mistura complexa de proteínas, glicoproteínas, polissacarídeos, lipopolissacarídeos, lipídeos e nucleoproteínas. A resposta imune adaptativa contra uma partícula estranha é, portanto, uma mistura de muitas respostas imunes simultâneas, direcionada contra cada uma das moléculas estranhas da mistura.

Uma única molécula grande como uma proteína também pode estimular múltiplas respostas imunes. Moléculas grandes têm regiões específicas contra as quais as respostas

imunes são direcionadas. Essas regiões, geralmente na superfície da molécula, são denominadas epitopos ou determinantes antigênicos (Figura 9-5). Em uma molécula proteica grande e complexa, muitos epitopos diferentes podem ser reconhecidos pelo sistema imune, mas alguns são muito mais imunogênicos que outros. Assim, os animais podem responder a poucos epitopos favorecidos, e o restante da molécula pode ser ignorado. Tais epitopos favorecidos são denominados imunodominantes. Em geral, o número de epitopos em uma molécula está diretamente relacionado ao seu tamanho e, normalmente, há cerca de um epitopo para cada 5 kDa de uma proteína. Quando se designa uma molécula como “estranha”, implica-se, portanto, que ela contém epitopos que não são encontrados nos抗ígenos próprios. As células do sistema imune reconhecem e respondem a esses epitopos estranhos. Um bom exemplo de um epitopo bem- definido é o peptídeo “prolina-ácido glutâmico-prolina-lisina” que se liga aos anticorpos contra a bactéria *Streptococcus equi*. Presumivelmente, a forma desse peptídeo é idêntica ao principal determinante antigênico do *S. equi*

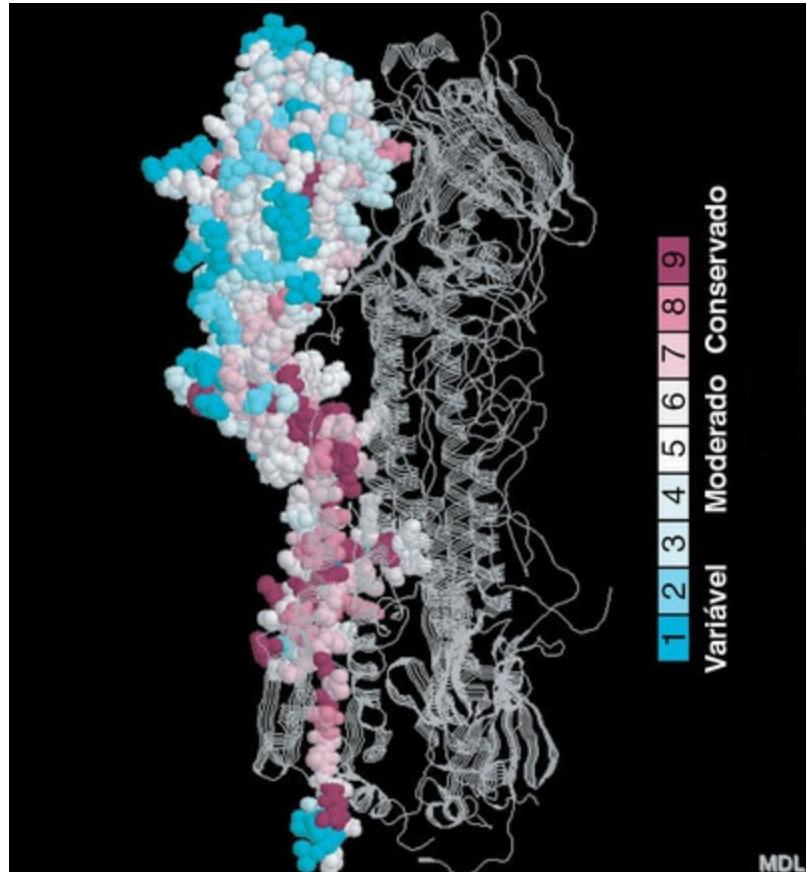


FIGURA 9-5 Modelo molecular de um antígeno. Esse é um importante antígeno do vírus *influenza*, denominado hemagglutinina. É constituído por duas cadeias, uma das quais está levemente rascunhada, de tal forma que os detalhes da outra podem ser vistos. A superfície irregular produz formas características que podem ser reconhecidas pelas células do sistema imune. O vírus da *influenza* altera, constantemente, o formato dessa molécula, e isso é indicado pela cor. (Cortesia do Dr. Fabian Glaser.)

Haptenos

Moléculas pequenas, como muitas drogas ou hormônios menores que 1.000 Da, são

demasiadamente pequenas para serem processadas e apresentadas adequadamente ao sistema imune. Assim, elas não são imunogênicas. No entanto, se essas moléculas pequenas forem ligadas quimicamente a uma molécula proteica grande, novos epitopos serão formados na superfície da molécula maior (Fig. 9-6). Se esse complexo molecular for injetado em um animal, respostas imunes serão desencadeadas contra todos esses epitopos. Alguns dos anticorpos produzidos em resposta ao complexo serão direcionados contra os novos epitopos formados pela molécula pequena. Moléculas pequenas que podem funcionar como epitopos, apenas quando ligadas a outras moléculas maiores, são chamadas de haptenos (em grego, *haptein* significa “agarrar” ou “fixar”). A molécula antigênica à qual os haptenos se ligam, é denominada carreadora. Muitas alergias a drogas ocorrem porque as moléculas da droga, embora pequenas, podem se ligar covalentemente às proteínas normais do corpo e, portanto, atuam como haptenos.

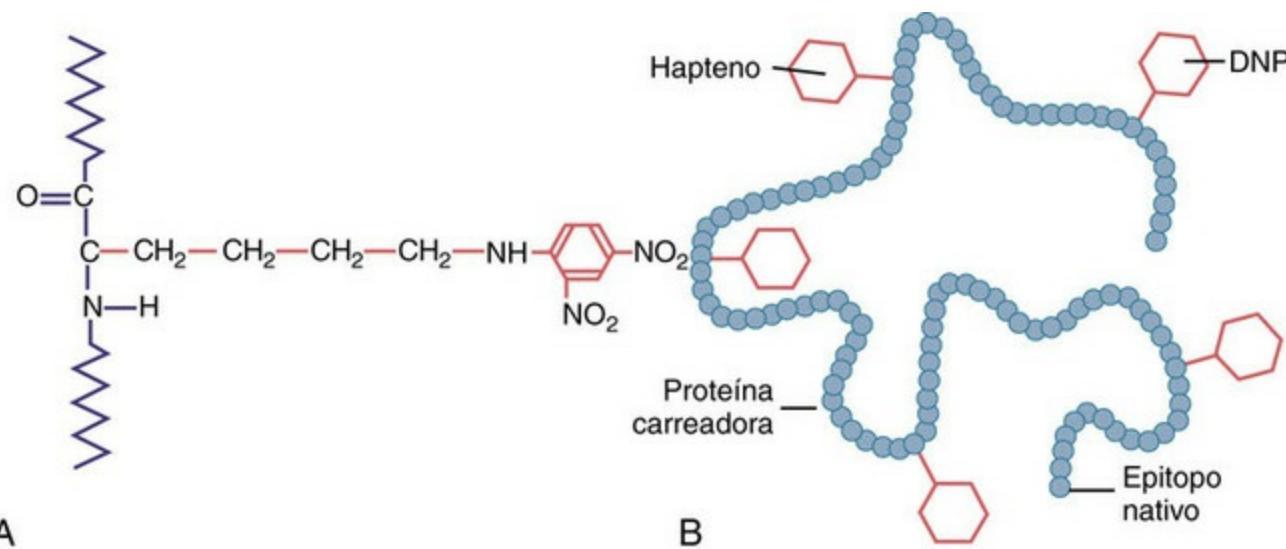


FIGURA 9-6 A, Um hapteno típico, neste caso, o dinitrofenol ligado a uma cadeia lateral de lisina. B, Quando vários haptenos estão ligados a uma cadeia peptídica, atuam como novos epitopos e desencadeiam respostas imunes.

Utilizando haptenos de estrutura química conhecida, é possível estudar, em maiores detalhes, a interação entre anticorpos e epitopos. Por exemplo, anticorpos gerados contra um hapteno podem ser testados por suas habilidades de se ligar a outras moléculas estruturalmente relacionadas. Testes simples demonstram que qualquer modificação na forma, tamanho ou carga de um hapteno altera sua habilidade de se ligar a anticorpos. Até mesmo modificações muito pequenas na forma de um hapteno podem influenciar sua habilidade de ligação a um receptor de antígeno ou a um anticorpo. Uma vez que há um número muito grande de possíveis haptenos, e como cada hapteno pode induzir seus próprios anticorpos específicos, acredita-se que os animais devam ser capazes de gerar uma variedade extremamente grande de receptores de antígenos e moléculas de anticorpos específicos. É esta enorme diversidade que possibilita aos animais combaterem com êxito a multidão de micróbios patogênicos.

Alguns Exemplos de Haptenos

Embora os conceitos de haptenos e moléculas carreadoras propiciem a base para muito do nosso conhecimento a respeito da especificidade da resposta humoral, os haptenos também podem ter uma importância clínica. Por exemplo, o antibiótico penicilina é uma pequena molécula não imunogênica. Entretanto, uma vez degradada dentro do corpo, forma um grupo “peniciloil” muito reativo, que pode se ligar a proteínas séricas como a albumina para formar o complexo peniciloil-albumina (Fig. 9-7). O haptene peniciloil pode ser reconhecido como um epitopo estranho em alguns indivíduos e, então, induzir uma resposta imune, resultando em alergia à penicilina.

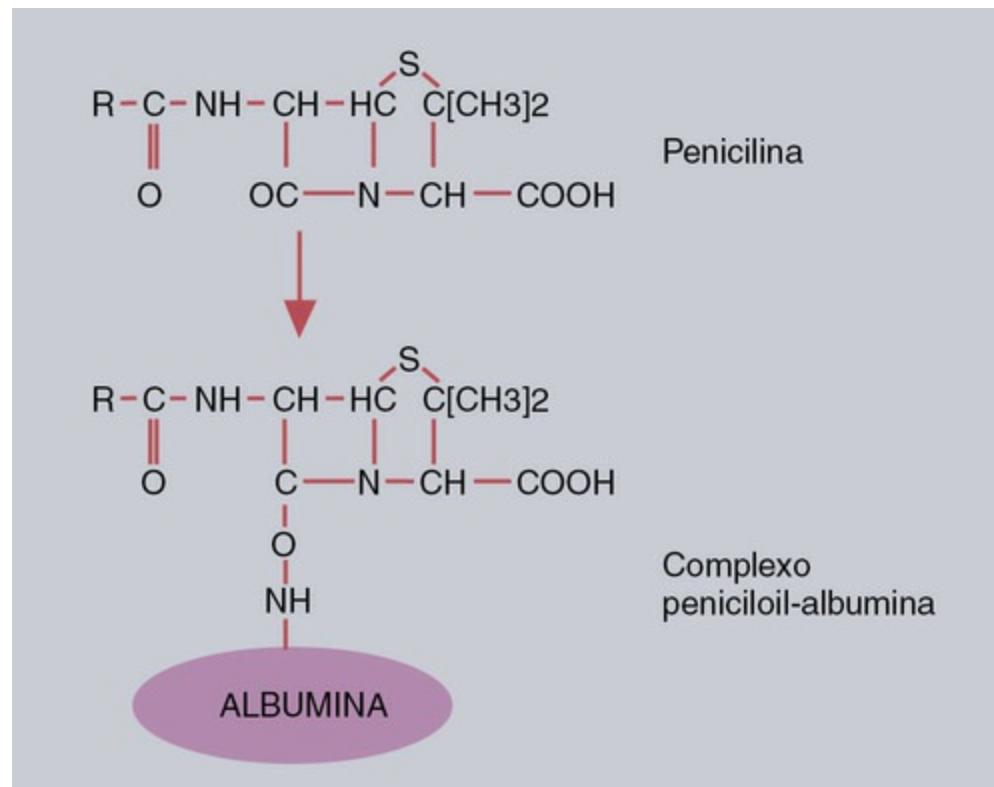


FIGURA 9-7 A penicilina como hapteno. A penicilina pode ser clivada *in vivo* por diferentes vias. O derivado mais importante é um ácido penicilânico que se combina com grupos amino em uma proteína, como a albumina sérica, para formar o complexo peniciloil-proteína. Esse complexo pode induzir uma resposta imune e resultar em alergia à penicilina.

Um segundo exemplo de ocorrência natural de químicos reativos que se ligam espontaneamente às proteínas normais e, portanto, atuam como haptenos, é o componente tóxico do veneno da planta hera venenosa (*Rhus radicans*). A resina dessa planta, denominada urushiol, se liga a qualquer proteína com a qual entrar em contato, incluindo as proteínas da pele de uma pessoa que entre em atrito com a planta. As proteínas modificadas da pele são, então, consideradas estranhas e atacadas pelos linfócitos de maneira semelhante à rejeição de um enxerto de pele. O resultado é uma erupção cutânea desconfortável, denominada dermatite alérgica de contato (Capítulo 31).

Reações Cruzadas

Epitopos idênticos ou similares podem, muitas vezes, ser encontrados em moléculas aparentemente não relacionadas. Como consequência, anticorpos dirigidos contra um antígeno podem reagir inesperadamente com um antígeno não relacionado. Em outra situação, os epitopos de uma proteína podem diferir em apenas pequenos aspectos daqueles da mesma proteína obtida de um animal de uma espécie relacionada. Consequentemente, os anticorpos dirigidos contra uma proteína em uma espécie podem reagir também, de uma maneira detectável, com proteínas homólogas ou similares em outras espécies. Os dois fenômenos são chamados de reações cruzadas.

Um exemplo de reação cruzada do primeiro tipo é observado na tipagem sanguínea. Muitas bactérias possuem glicoproteínas de parede celular com cadeias laterais de carboidratos que são idênticas àquelas encontradas nas glicoproteínas das hemácias de mamíferos. Por exemplo, algumas bactérias intestinais possuem glicoproteínas com cadeias laterais A ou B em sua parede celular ([Capítulo 29](#)). Essas glicoproteínas são absorvidas por meio da parede intestinal e induzem uma resposta de anticorpos. Isso é averiguado com, por exemplo, a cadeia lateral da glicoproteína do grupo sanguíneo A é estranha para um suíno do grupo sanguíneo O ([Fig. 9-8](#)). Então, os suínos do grupo sanguíneo O desenvolvem anticorpos que reagem contra as hemácias de suínos do grupo sanguíneo A. Esses anticorpos surgem não como uma resposta a uma prévia imunização com as hemácias do grupo sanguíneo A, mas em resposta à exposição às glicoproteínas das bactérias intestinais. Os anticorpos da reação cruzada desse tipo são chamados de anticorpos heterófilos. Outro exemplo de reatividade cruzada ocorre entre *Brucella abortus* e algumas cepas de *Yersinia enterocolitica*. *Y. enterocolitica*, um organismo relativamente sem importância, pode induzir a produção de anticorpos no gado, que reagem de maneira cruzada com *B. abortus*. Como os animais infectados com *Brucella* são identificados por um teste para a presença de anticorpos séricos, um animal infectado por *Yersinia* pode ser erroneamente diagnosticado como portador de *B. abortus* e ser sacrificado. Em outro exemplo, a reatividade cruzada ocorre entre o vírus da peritonite infecciosa felina (PIF) e o vírus da gastroenterite transmissível suína (GET). É muito difícil cultivar o vírus da PIF em laboratório, embora o vírus da GET seja, por outro lado, rapidamente propagado. Pela detecção de anticorpos para GET em felinos, é possível diagnosticar PIF sem ter que cultivar o vírus da PIF.

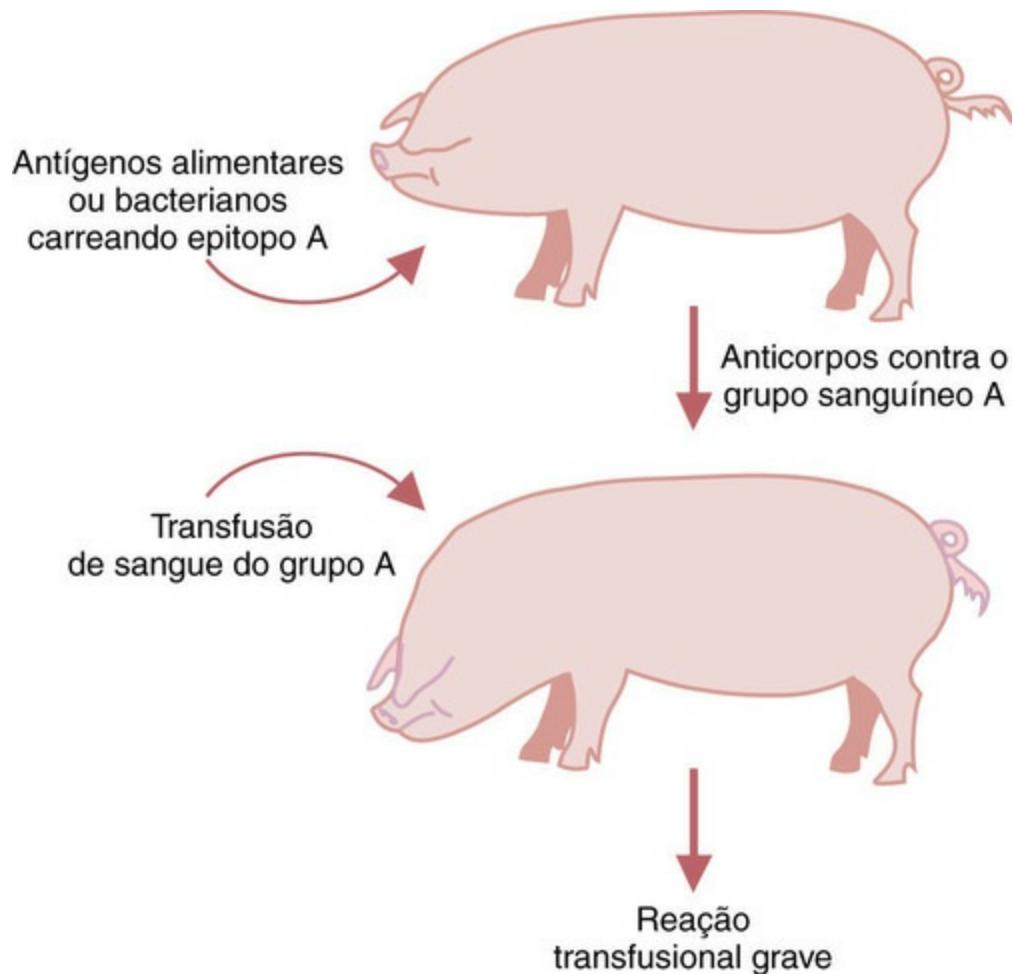


FIGURA 9-8 Os antígenos alimentares ou bacterianos encontrados na dieta apresentam epitopos que reagem de maneira cruzada com a glicoproteína A do grupo sanguíneo. Assim, suínos de grupo sanguíneo O produzem anticorpos contra o epitopo A, apesar de nunca terem recebido hemácias do grupo A. Se esses animais forem, inadvertidamente, transfundidos com sangue do grupo A, eles sofrerão uma reação transfusional imediata e grave.

O segundo tipo de reatividade cruzada, que ocorre entre proteínas relacionadas, pode ser demonstrado em muitos sistemas biológicos diferentes. Um exemplo é o método utilizado para determinar parentesco entre as espécies de mamíferos. Assim, o antissoro para a albumina sérica bovina tem forte reação cruzada com as albuminas séricas de ovelhas e cabras, mas reage fracamente com a albumina sérica de outros mamíferos (Tabela 9-1). Presumivelmente, isso reflete o grau de similaridade estrutural entre os epitopos das proteínas séricas e é, portanto, uma ferramenta útil na determinação de parentescos evolutivos.

Tabela 9-1

Grau de Reatividade Cruzada entre Anticorpos Específicos (Anticorpos Anticadeia Leve Bovina) e Proteínas Relacionadas (Cadeias Leves) de Outros Mamíferos

Boi	<i>Bos taurus</i>	100
Bisão	<i>Bos bison</i>	100
Ovelha	<i>Ovis aries</i>	100
Iaque	<i>Poecphagus grunniens</i>	68
Cabra	<i>Capra hircus</i>	68
Alce	<i>Cervus canadensis</i>	64
Búfalo	<i>Bubalus bubalis</i>	54
Rena	<i>Rangifer tarandus</i>	37
Humano	<i>Homo sapiens</i>	17
Cavalo	<i>Equus caballus</i>	10
Rato	<i>Rattus rattus</i>	10
Camundongo	<i>Mus musculus</i>	10
Porco	<i>Sus scrofa</i>	8
Dromedário	<i>Camelus dromedarius</i>	7

Dados de Henning D, Nielsen K: Cross-reactivity of monoclonal antibodies to bovine immunoglobulins with immunoglobulins of other species. Vet Immunol Immupathol.34:235-43,1992.

Células Dendríticas e Processamento Antigênico

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Células Dendríticas

Origem

Estrutura

Subpopulações

Células Dendríticas Mieloides

Células Dendríticas Plasmocitoides

Células de Langerhans

Células Dendríticas Foliculares

Maturação das Células Dendríticas

Células Dendríticas Imaturas

Células Dendríticas Maduras

Indução de Tolerância

Células DC1 e DC2

Interleucina 12

Células Dendríticas em Animais Domésticos

Outras Células Processadoras de Antígenos

Macrófagos

Linfócitos B

Outras Células

Processamento Antigênico

Via do MHC de Classe II

Via do MHC de Classe I

Apresentação Cruzada

Histiocitose e Histiocitomas

Pontos Principais

- Células dendríticas, macrófagos e células B podem capturar e processar抗ígenos estranhos de tal forma que eles desencadearão respostas imunes adaptativas.
- Células dendríticas são as mais eficientes entre as células processadoras¹ de抗ígenos. Somente as células dendríticas podem estimular efetivamente linfócitos T não experimentadas (*naïve*).
- Células dendríticas imaturas são encontradas por todo o corpo. Elas são especialmente equipadas para capturar e processar抗ígenos.
- Uma vez estimuladas por抗ígenos, as células dendríticas se tornam maduras e altamente eficientes na apresentação destes抗ígenos processados para os linfócitos T. Elas expressam altos níveis de receptores抗ígenicos, denominados moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) de classe II.
- Células dendríticas ingerem抗ígenos, quebram-nos em pequenos fragmentos e então os apresentam em suas moléculas do MHC de superfície, onde eles podem ser reconhecidos por linfócitos T.
- Macrófagos também atuam como células apresentadoras de抗ígenos, mas, como também destroem os抗ígenos ingeridos, são muito menos eficientes que as células dendríticas.
- Os linfócitos B podem atuar como células apresentadoras de抗ígenos e são especialmente eficazes durante a resposta imune secundária.

As defesas imunes inatas evoluíram para destruir micróbios tão logo adentrem o corpo. A maior parte dos invasores, especialmente os de baixa virulência, são rapidamente eliminados. Entretanto, além de ser desconfortável e danosa, a inflamação não é um processo infalível. Para que o corpo seja protegido eficientemente, um animal deve possuir defesas que detectem e eliminem todos os invasores microbianos sem produzir dano e desconforto associados à inflamação. Essa é a tarefa do sistema imune adaptativo.

A fim de desencadear a imunidade adaptativa, uma amostra do material estranho deve ser primeiramente capturada, processada e apresentada de maneira adequada às células que podem reconhecê-la. Essa é a responsabilidade das células processadoras de抗ígenos.

As células processadoras de抗ígenos são atraídas por produtos microbianos e por tecido danificado, e são ativadas pelos mesmos estímulos que desencadeiam a inflamação. De fato, as células dendríticas e os macrófagos são células sentinelas e processadoras de抗ígenos. Como resultado, o processamento抗ígenico pode ser iniciado ao mesmo tempo que o invasor está sendo eliminado pelas defesas inatas. Uma vez que o invasor tenha sido eliminado, o corpo pode dar prosseguimento ao desenvolvimento da imunidade adaptativa contra um segundo ataque pelo mesmo

organismo.

O processamento envolve a quebra de moléculas proteicas grandes em peptídeos menores dentro da célula. Esses peptídeos são, então, acoplados aos receptores especializados de apresentação de antígenos denominados moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC). Os peptídeos ligados às moléculas do MHC são então transportados até a superfície da célula. A imunidade adaptativa é desencadeada quando esses peptídeos ligados ao MHC são reconhecidos por receptores específicos nos linfócitos. Esses linfócitos (chamados linfócitos T) se ligam e respondem apenas aos peptídeos que foram corretamente processados e apresentados. Isso assegura que as respostas imunes adaptativas não aconteçam indiscriminadamente.

Os organismos que estimulam as respostas imunes adquiridas são geralmente de dois tipos. Um tipo é caracterizado principalmente por bactérias vindas de fora que invadem o corpo e então crescem nos tecidos e fluidos extracelulares. Seus antígenos são chamados antígenos exógenos e são processados por células processadoras de antígenos especializadas. Um segundo tipo de organismo invasor é caracterizado por vírus que invadem uma célula e a forciam a fabricar proteínas virais. Essas novas proteínas são chamadas de antígenos endógenos. Antígenos endógenos são processados pelas células que os estão produzindo. Há duas classes de moléculas do MHC denominadas MHC de classe I e MHC de classe II. As moléculas do MHC de classe I são produzidas por todas as células nucleadas, e antígenos endógenos se ligam a elas. Por outro lado, as moléculas do MHC de classe II são restritas às células processadoras de antígenos especializadas e se ligam a antígenos exógenos. As principais células envolvidas na apresentação de antígenos exógenos são: células dendríticas, macrófagos e linfócitos B. A mais importante dessas são as células dendríticas ([Fig. 10-1](#)).

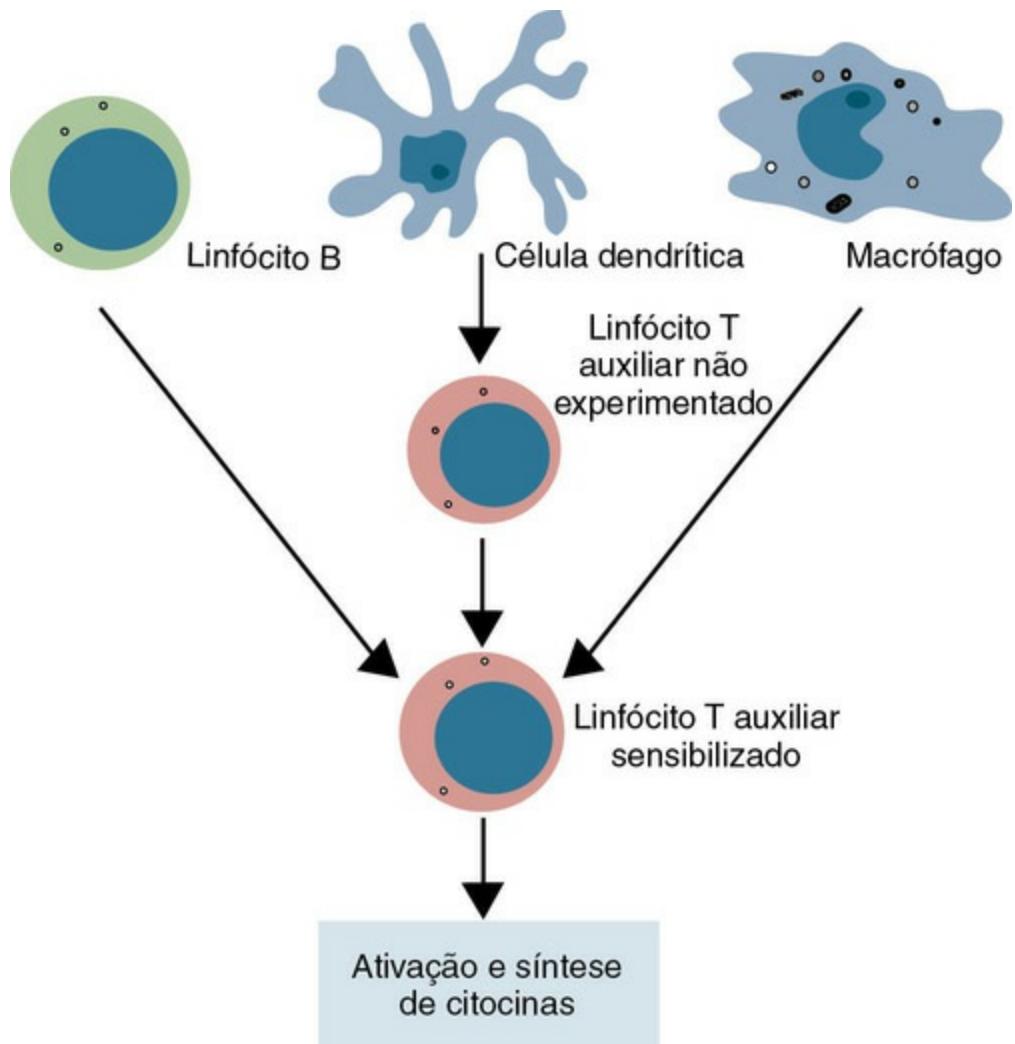


FIGURA 10-1 As três populações principais de células apresentadoras de antígeno: linfócitos B, células dendríticas e macrófagos. Dessas, somente as células dendríticas podem ativar os linfócitos T não experimentados e desencadear respostas imunes primárias.

Células Dendríticas

As células dendríticas desempenham três principais funções. Primeira, elas funcionam como células sentinelas e, quando encontram invasores, ativam as defesas inatas. Segunda, elas processam os抗ígenos exógenos e então iniciam as respostas imunes adaptativas. Terceira, elas podem regular a imunidade adaptativa, determinando se um antígeno desencadeará uma resposta mediada por anticorpos ou por células. As células dendríticas são células apresentadoras de抗ígenos pelo menos 100 vezes mais eficientes que os macrófagos ou os linfócitos B. As células dendríticas podem capturar muitos抗ígenos diferentes, incluindo microrganismos mortos,抗ígenos solúveis nos fluidos teciduais e抗ígenos liberados por células que estão morrendo, apresentando-os aos linfócitos. As células dendríticas são as únicas células processadoras de抗ígenos capazes de ativar os linfócitos T que nunca encontraram previamente um抗ígeno (células não experimentadas), sendo, portanto, essenciais para iniciar as respostas imunes primárias.

Origem

Os precursores das células dendríticas são derivados das células-tronco mieloides na medula óssea. Sob a influência de fatores de crescimento e citocinas, elas se diferenciam em subpopulações especializadas. As células dendríticas imaturas migram por todo o corpo e formam redes em praticamente todos os tecidos. Monócitos podem também se desenvolver em células dendríticas, quando expostos à citocinas apropriadas. (A relação precisa entre as células dendríticas e os monócitos é atualmente debatida. Dados recentes são conflitantes com a teoria de que as células dendríticas são simplesmente monócitos especializados. Isto levará algum tempo para ser esclarecido.) As células dendríticas são encontradas em todos os órgãos, exceto no cérebro, em partes do olho e nos testículos. Elas são particularmente proeminentes nos linfonodos, pele e superfícies mucosas — locais onde o encontro com micróbios invasores é mais provável.

Estrutura

A forma das células dendríticas depende de seu estado de ativação. Entretanto, elas são geralmente caracterizadas por possuírem um pequeno corpo celular com muitos processos citoplasmáticos longos, conhecidos como dendritos (Figura 10-2). Os dendritos aumentam a eficácia da captura do antígeno e maximizam o contato entre as células dendríticas e outras células.

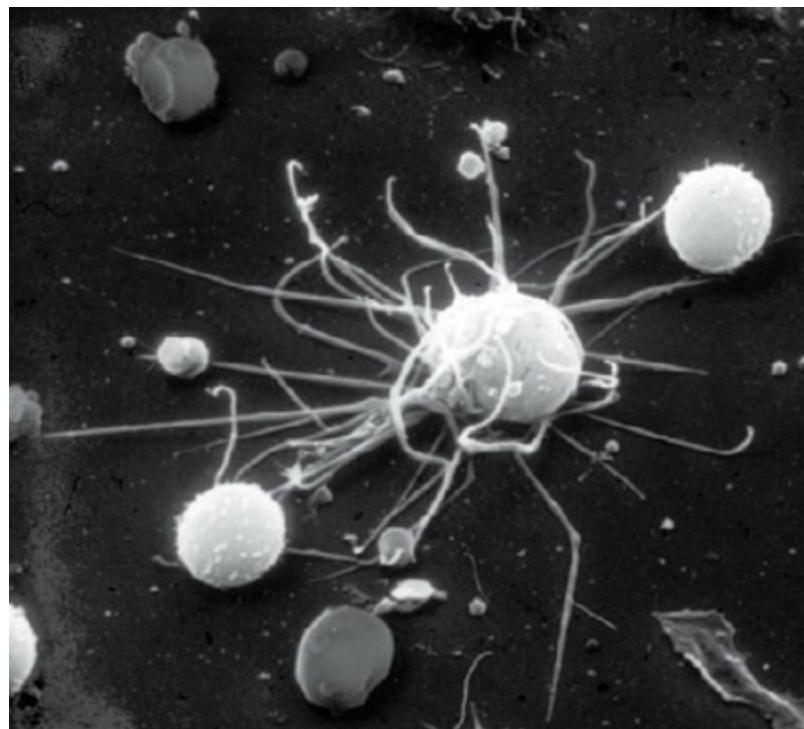


FIGURA 10-2 Micrografia eletrônica de varredura de uma célula dendrítica do linfonodo de uma cobaia. Observe o corpo celular relativamente pequeno e os numerosos e longos dendritos. Aumento original de 4.000x.

Subpopulações

As células dendríticas são uma mistura de várias subpopulações. Consequentemente,

elas são divididas em células dendríticas mieloides (M-DC) e plasmocitoides (P-DC) (Figura 10-3). Essas duas subpopulações diferem em morfologia, nos抗ígenos de superfície e nas suas funções, embora compartilhem moléculas de adesão, moléculas coestimuladoras e marcadores de ativação. Outras subpopulações especializadas de células dendríticas são encontradas na pele (células de Langerhans) e nos órgãos linfoides (células dendríticas foliculares).

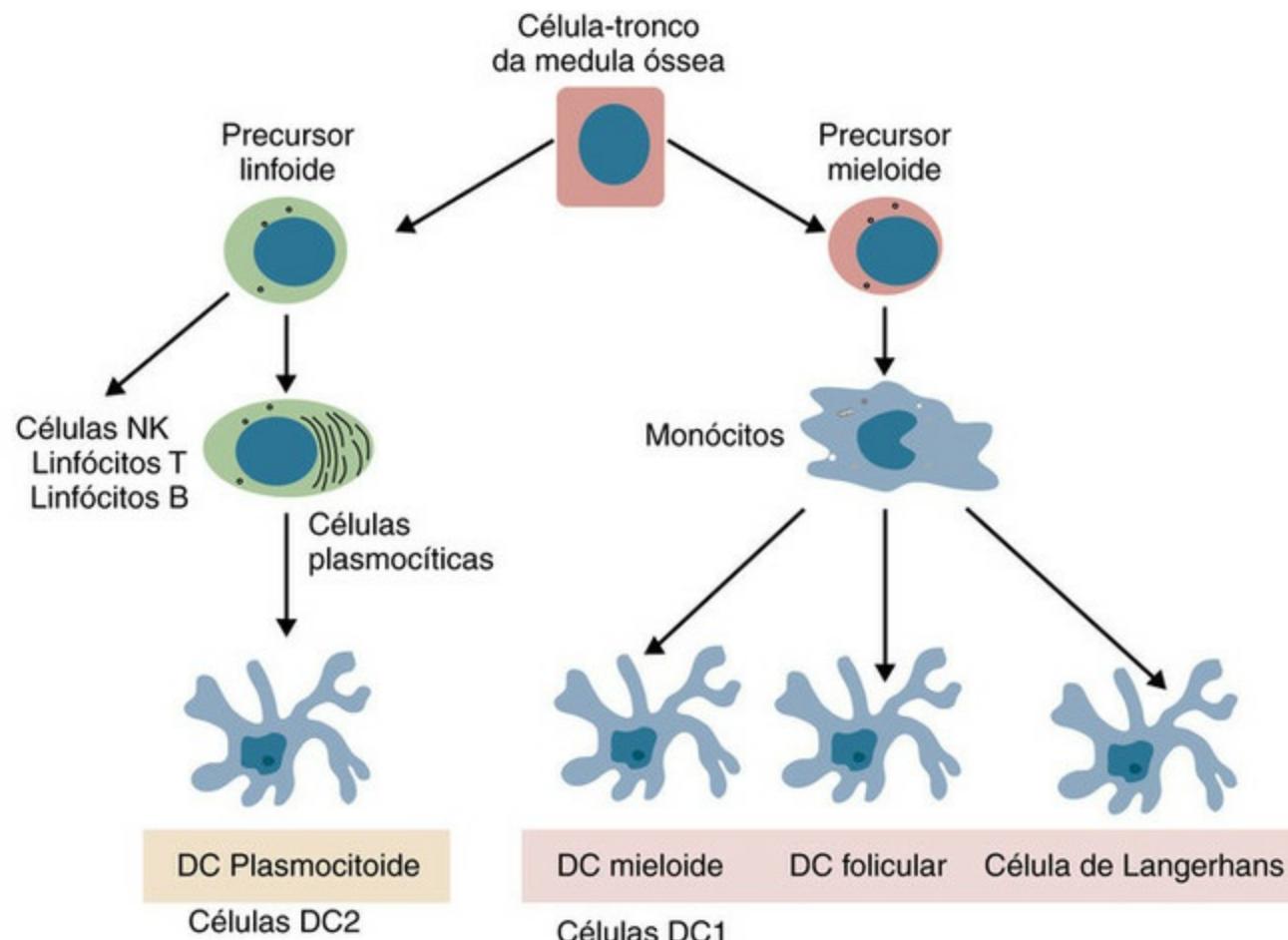


FIGURA 10-3 As origens das células dendríticas. Uma população, as células dendríticas plasmocitoides, origina-se dos precursores linfoideos. Isso dá origem às células tipo DC-2. A segunda principal população origina-se de precursores mieloideos e está intimamente relacionada aos monócitos. Essas, junto com as células dendríticas foliculares e as células de Langerhans, constituem o tipo DC-1.

Como mencionado anteriormente, o sistema imune adaptativo possui dois ramos principais: as respostas imunes mediadas por anticorpos e as mediadas por células. O perfil de resposta imune desenvolvida por um animal é determinado pelo tipo de linfócito T auxiliar (Th) estimulado em resposta a um antígeno. Portanto, há vários tipos de linfócitos Th (Figura 14-2). Um dos principais tipos, os linfócitos Th1, estimula as respostas imunes mediadas por células, que protegem os animais contra organismos intracelulares. O outro tipo principal, os linfócitos Th2, estimula as respostas imunes mediadas por anticorpos, que protegem os animais contra invasores extracelulares. O tipo de linfócito Th que é ativado depende da utilização de diferentes subpopulações de células dendríticas.

Células Dendríticas Mieloides

Monócitos sanguíneos são os precursores tanto de macrófagos teciduais quanto de M-DCs. O tipo celular produzido depende da mistura de citocinas e das células encontradas pelos monócitos ao longo de sua diferenciação. Cada tipo de célula pode se transformar no outro tipo até etapas tardias do processo de diferenciação. Portanto, as M-DCs podem ser consideradas parte do sistema fagocítico mononuclear, são derivadas de uma célula-tronco comum, respondem aos mesmos fatores de crescimento, expressam os mesmos marcadores de superfície e não diferem particularmente de outros macrófagos. Assim, os macrófagos podem compor um espectro de células que vão desde as células apresentadoras de抗ígenos mais eficientes (células dendríticas) até as que suprimem a ativação de linfócitos T (células M2). Monócitos expostos a certas citocinas de linfócitos T se diferenciam em M-DCs, e células dendríticas funcionalmente diferentes podem ser induzidas de acordo com o perfil local de citocinas. Os monócitos derivados do sangue periférico bovino, quando expostos à enterotoxina estafilocócica C1, um superantígeno ([Capítulo 14](#)), transformam-se em células dendríticas.

Células Dendríticas Plasmocitoides

As P-DCs são células de meia-vida longa presentes no sangue, na medula óssea e nos órgãos linfoideos. Elas são especializadas na resposta aos vírus, produzindo grande quantidade de interferons do tipo I (IFN- α e IFN- β). Seu número aumenta durante a infecção. É possível que as P-DCs atuem como um sistema de alerta precoce para as infecções virais, uma vez que são rapidamente ativadas por ácidos nucleicos virais. As células dendríticas plasmocitoides têm a habilidade única de ligar a imunidade inata à adaptativa. Após produzirem grandes quantidades de interferon do tipo I, elas ainda são capazes de se diferenciar em DCs maduras, que podem estimular os linfócitos T não experimentados. Como as P-DCs secretam grande quantidade de IFN- α , elas também ativam células *natural killer* (NK) ([Capítulo 19](#)).

Células de Langerhans

Várias subpopulações de células dendríticas são encontradas na pele. As células de Langerhans, por exemplo, são M-DCs especializadas de meia-vida longa, encontradas na epiderme. Seus longos dendritos formam uma rede extensa que é ideal para capturar抗ígenos ([Figura 10-4](#)). Esses抗ígenos incluem não somente micróbios invasores, mas também抗ígenos aplicados topicalmente, tais como resinas de hera venenosa ou抗ígenos injetados intradermicamente, como aqueles presentes na saliva de mosquito. As células de Langerhans expressam vários receptores de reconhecimento de padrão (PRRs), incluindo a langerina, uma lectina do tipo C, e DC-SIGN, que podem se ligar às bactérias, fungos e alguns vírus. As células de Langerhans influenciam o desenvolvimento de respostas imunes da pele, como a hipersensibilidade do tipo tardia e as dermatites de contato alérgicas ([Capítulo 31](#)). As células de Langerhans contêm grânulos citoplasmáticos característicos em forma de haste ou raquete, denominados grânulos de Birbeck, cuja função é incerta. Uma vez que os抗ígenos são capturados, as

células de Langerhans migram para os linfonodos drenantes, onde elas apresentam aos linfócitos T.

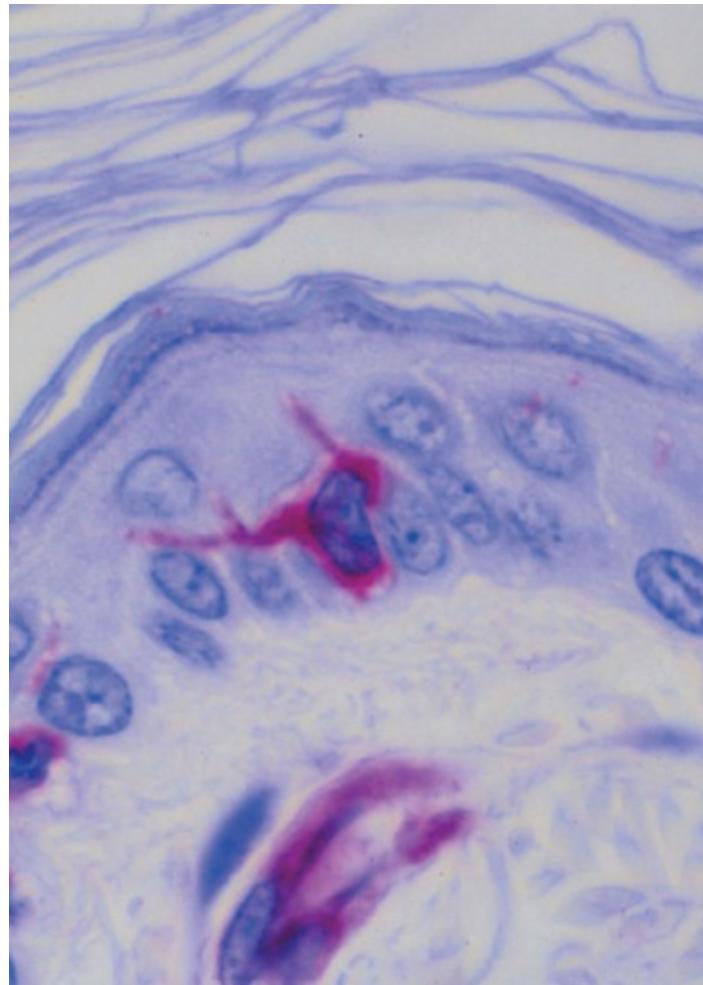


FIGURA 10-4 Essa célula de cor vermelha escura na epiderme de um cão é uma célula de Langerhans corada para a proteína vimentina. Observe que seus dendritos se prolongam entre as células epidérmicas, de maneira que podem capturar eficientemente os抗ígenos. (Cortesia do Dr. K. M. Credille.)

Células Dendríticas Foliculares

Células dendríticas especializadas chamadas células dendríticas foliculares são encontradas em órgãos linfoides secundários ([Capítulo 12](#)). Elas são uma forma de M-DC derivadas das células precursoras do estroma. As células dendríticas foliculares apresentam抗ígenos aos linfócitos B de duas maneiras. Em um animal que não foi previamente exposto ao抗ígeno, a apresentação antigenica é um processo passivo. As células dendríticas simplesmente disponibilizam uma superfície sobre a qual o抗ígeno pode ser apresentado. Em contraste, nos animais previamente expostos a um抗ígeno e que possuem anticorpos, o抗ígeno e o anticorpo se combinam formando complexos抗ígenos-anticorpos (também chamados de imunocomplexos). As células dendríticas foliculares se ligam a esses imunocomplexos na sua superfície e, então, liberam-nos em vesículas de membrana chamadas exossomos. Os linfócitos B capturam esses exossomos e, após processarem o抗ígeno presente neles, apresentam-nos aos linfócitos T.

sensibilizados ao antígeno. As células dendríticas foliculares podem reter抗ígenos em sua superfície por mais de três meses. Elas integram os sinais vindos dos receptores do tipo toll (TLRs) e de outras fontes para sustentar respostas efetivas no centro germinativo. As células dendríticas foliculares têm um papel importante na estimulação das respostas da imunoglobulina A (IgA) nas placas de Peyer na parede do intestino ([Capítulo 22](#)). Elas respondem a lipopolissacarídeos, lipopeptídeos e ácido retinoico da flora intestinal e sustentam o recrutamento e sobrevivência das células B produtoras de IgA.

Maturação das Células Dendríticas

Embora numerosas subpopulações de células dendríticas tenham sido descritas, sua classificação mais importante tem como base seu estado de maturação ([Figura 10-5](#)). Assim, as células dendríticas imaturas são células altamente especializadas e eficientes na captura de抗ígenos. À medida que elas se tornam maduras, as células dendríticas passam por uma reorganização celular e se tornam células altamente especializadas e eficientes na apresentação de抗ígenos.

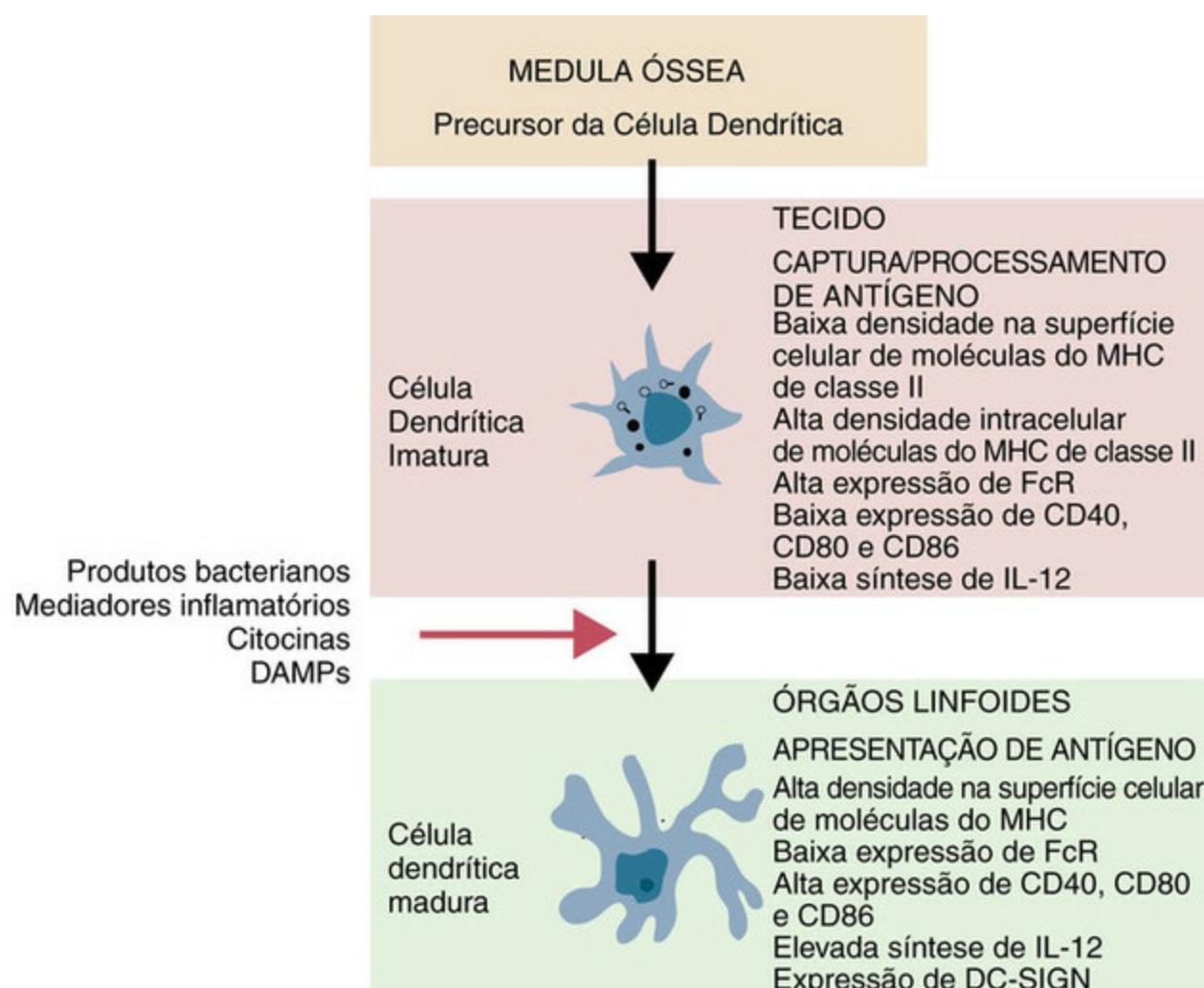


FIGURA 10-5 Durante o amadurecimento das células dendríticas, suas funções mudam. As células dendríticas imaturas são células especializadas na captura de抗ígenos. As células dendríticas maduras, por outro lado, são células especializadas no processamento do抗ígeno.

Células Dendríticas Imaturas

As M-DCs recém-geradas migram da medula óssea através do sangue para os linfonodos ou tecidos. Aqui, elas funcionam como “sentinelas”, cujo papel é capturar micróbios invasores. Com meia-vida curta, elas podem ser consideradas células descartáveis que capturam抗ígenos. Se não encontrarem抗ígenos, morrem em poucos dias. Entretanto, se encontrarem抗ígenos e forem estimuladas por lesão tecidual ou inflamação, se tornam ativadas e rapidamente amadurecem. As células dendríticas imaturas têm receptores que as auxiliam a desempenhar suas funções. Esses incluem receptores de citocinas, tais como receptor de interleucina 1 (IL-1R) e o receptor do fator de necrose tumoral (TNFR), receptores de quimiocinas, lectinas do tipo C, receptores Fc (Fc γ R e Fc ϵ R), receptores de manose (CD206), receptores de proteínas de choque térmico e TLRs.

Embora as funções mais importantes das células dendríticas sejam a captura, o processamento e a apresentação de抗ígenos para as células do sistema imune, devem também ser capazes de matar qualquer patógeno que encontrem. Assim, as células dendríticas produzem fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADPH) oxidase (NOX) e podem matar invasores pela explosão respiratória. A ativação dos TLRs pelos padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) aumenta sua produção de superóxido.

A maturação da DC ocorre em resposta à IL-1 e ao TNF- α , bem como aos PAMPs e aos padrões moleculares associados à lesão (DAMPs). Os tecidos danificados e inflamados liberam grandes quantidades de heparan sulfato solúvel, que se ligam ao TLR4 e ativam as células dendríticas. A quebra de ácidos nucleicos gera ácido úrico, outro potente ativador das células dendríticas. Um dos mais potentes ativadores das células dendríticas imaturas é a proteína de alta mobilidade, box 1 (HMGB1). As células dendríticas imaturas são atraídas para áreas de inflamação por quimiocinas, defensinas e HMGB1.

As células dendríticas imaturas especializam-se em capturar抗ígenos e fragmentos celulares por fagocitose, por pinocitose (engolfamento de gotículas fluidas – “bebida da célula”) e por interação com vários receptores da superfície celular. Elas também capturam corpos celulares apoptóticos. Se elas capturarem bactérias, geralmente podem destruí-las. Elas conseguem distinguir entre *debris* de tecido normal e organismos estranhos por amostragem seletiva do seu ambiente. Essa diferenciação depende da habilidade do material estranho em se ligar aos TLRs. A ativação dos TLRs pelos PAMPs assegura que o material capturado seja processado de tal maneira que desencadeie a imunidade adaptativa. O material que não ativa TLRs não é processado e não induz uma resposta adaptativa.

O conteúdo dos fagossomos das células fagocitárias convencionais, tais como neutrófilos e macrófagos, é muito ácido e, dessa forma, otimiza a destruição proteolítica de material estranho. Por outro lado, o pH dentro dos fagossomos das células dendríticas e dos linfócitos B é relativamente alcalino, uma vez que estes fagossomos não se fundem com lisossomos. As cisteína e aspartil proteases são inibidas nesses níveis altos de pH e, assim, o抗ígeno não é completamente degradado, mas sim preservado para

apresentação em moléculas do MHC de classe I.

Células Dendríticas Maduras

Após a captura e processamento dos抗ígenos, as células dendríticas imaturas os transportam para os locais onde eles possam ser reconhecidos pelos linfócitos T. As células dendríticas ativadas são atraídas aos órgãos linfoides pela quimiocina CCL20. Infecções ou lesões teciduais também promovem a migração das células dendríticas carreadoras de抗ígeno para os linfonodos ou para o baço. Uma vez dentro de um órgão linfoide, elas amadurecem rapidamente.

As células dendríticas maduras secretam a quimiocina CCL22. Esta quimiocina atrai linfócitos T que se acumulam em agregados ao redor das células dendríticas (Figura 10-6). As células dendríticas envolvem os linfócitos T em uma rede de dendritos para interagir com elas. Durante esta interação, os linfócitos T inspecionam as células dendríticas maduras à procura de fragmentos抗ígenicos. Os linfócitos T responderão, caso seus receptores de抗ígenos se liguem aos fragmentos apresentados.

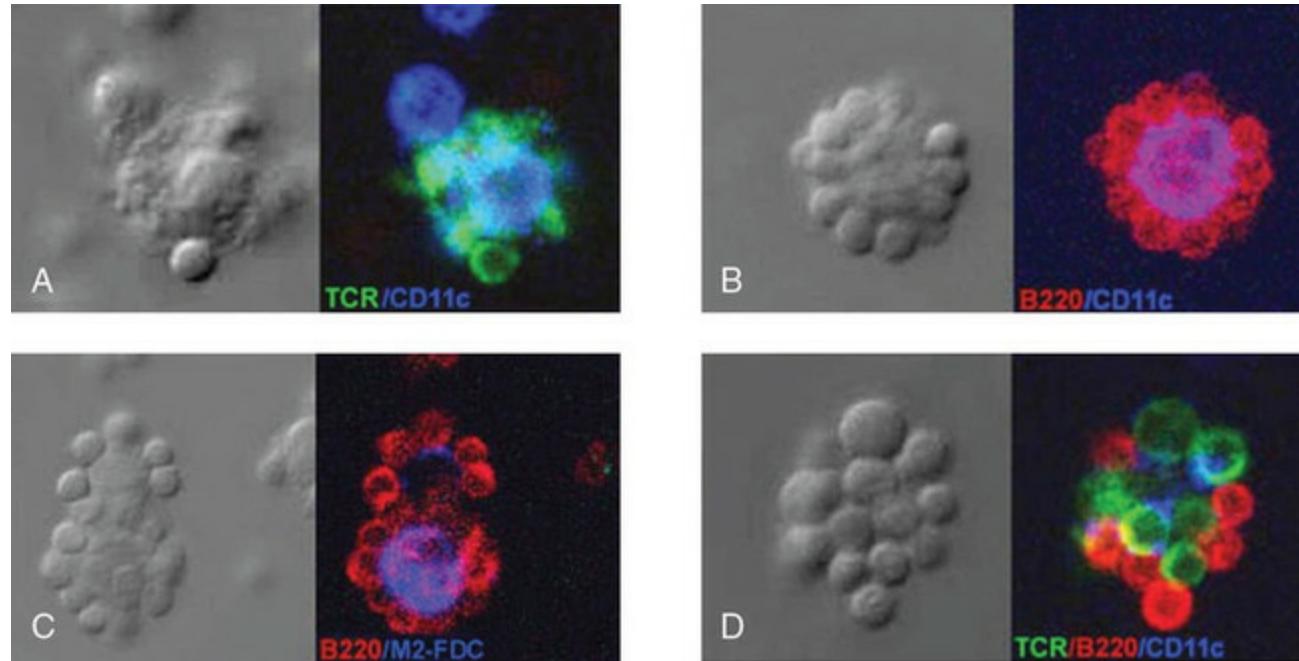


FIGURA 10-6 Quando as células dendríticas e os linfócitos T interagem, formam agrupamentos visíveis à medida que conversam entre si. Assim, nesta figura, as células dendríticas estão marcadas com corante azul fluorescente (anti-CD11c), os linfócitos T, com corante verde (anti-CD3) e os linfócitos B, com corante vermelho (anti-B220). **A**, Os linfócitos T estão interagindo com uma célula dendrítica. **B**, Os linfócitos B estão ligados a uma célula dendrítica. **C**, Os linfócitos B estão ligados a uma célula dendrítica folicular. **D**, Há um agrupamento misto de linfócitos B e T. Observe que alguns linfócitos B parecem estar acoplados aos linfócitos T. (De Hommel M, Kyewski B: Dynamic changes during the immune response in T cell-antigen-presenting cell clusters isolated from lymph nodes, *J Exp Med*. 197:269–280, 2003.)

Durante o amadurecimento das células dendríticas, suas moléculas de MHC se movem dos endossomos e lisossomos intracelulares para a superfície da célula. A expressão de moléculas coestimuladoras na superfície celular também aumenta. Consequentemente, as moléculas do MHC e os complexos MHC-peptídeo são encontrados em níveis cem vezes maiores nas células dendríticas maduras do que em outros tipos celulares, como os

linfócitos B ou os macrófagos. A expressão de moléculas coestimuladoras como CD86 ([Capítulo 14](#)) nas células dendríticas maduras pode também aumentar cem vezes.

As células dendríticas maduras são as únicas células que podem desencadear uma resposta primária de linfócitos T. Uma razão para isso é que as células dendríticas maduras podem reunir um complexo completo de ativação dos linfócitos T (antígeno acoplado ao MHC e moléculas coestimuladoras) em seu interior, antes de seu transporte à superfície celular. As células dendríticas maduras também expressam DC-SIGN (CD209), uma lectina do tipo C, que interage com o ligante chamado molécula de adesão intercelular 3 (ICAM-3 ou CD50) nos linfócitos T não experimentados. Assim, DC-SIGN permite a ligação transitória entre as células dendríticas e os linfócitos T. Isso permite que uma única célula dendrítica vasculhe rapidamente milhares de linfócitos T, para encontrar os poucos que expressam um receptor de antígenos compatível. Devido a sua eficiência, poucas células dendríticas são necessárias para desencadear uma forte resposta de linfócitos T. Assim, uma célula dendrítica pode ativar cerca de 3.000 linfócitos T.

Indução de Tolerância

Em condições de equilíbrio, na ausência de inflamação ou infecções, algumas células dendríticas imaturas se tornam espontaneamente maduras e migram para os tecidos linfoideos, carreando抗ígenos teciduais normais em suas moléculas do MHC. Se uma célula T reconhecer esse antígeno “normal”, ela pode sofrer apoptose e morrer. Alternativamente, essas DCs podem desencadear a produção de IL-10, uma citocina reguladora que gera linfócitos T reguladores. De qualquer maneira, o processamento de抗ígenos normais dos tecidos pelas células dendríticas leva à eliminação de linfócitos T e à tolerância imunológica ([Capítulo 20](#)).

Células DC1 e DC2

Quando as células dendríticas estimulam linfócitos Th, elas fornecem três sinais. O primeiro sinal é dado quando os receptores de抗ígenos dos linfócitos T se ligam aos fragmentos抗ígenicos associados às moléculas do MHC. O segundo sinal para as células advém de estímulo crucial adicional (coestimulação) através de moléculas como CD40 e CD80/86. O terceiro sinal determina a maneira pela qual os linfócitos Th não experimentados irão se desenvolver. A natureza desse terceiro sinal é determinada pelas condições sob as quais as células dendríticas são ativadas. Por exemplo, algumas moléculas microbianas estimulam as células dendríticas a secretarem uma citocina chamada IL-12 ([Fig. 10-7](#)). Essas células são chamadas de células DC1, uma vez que a IL-12, produzida por elas, ativa os linfócitos Th1. Em contraste, outras moléculas microbianas induzem as células dendríticas a secretarem uma mistura de IL-1 e IL-6. Estas citocinas estimulam a geração de linfócitos Th2 e são chamadas de células DC2. Outras moléculas microbianas e DAMPs podem induzir as células dendríticas a secretarem IL-23, que promove o desenvolvimento de linfócitos Th em linfócitos Th17.

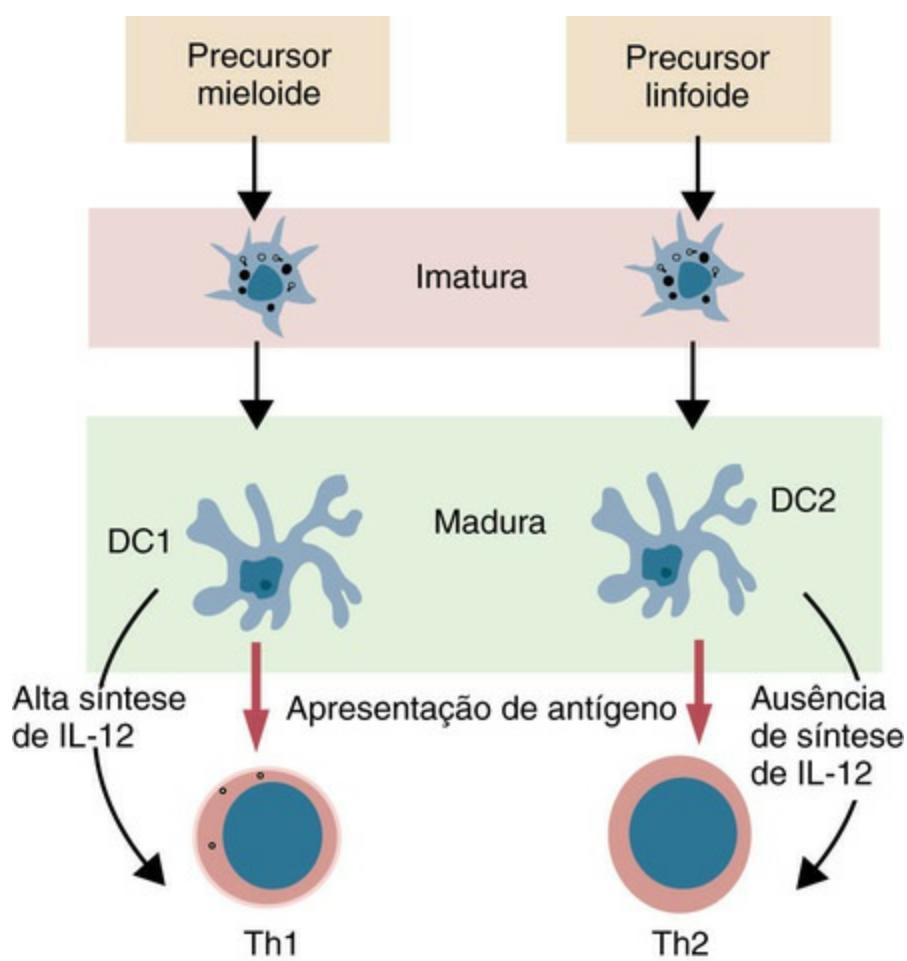


FIGURA 10-7 Duas populações de células dendríticas parecem favorecer diferentes subpopulações de linfócitos T. Os linfócitos Th1 promovem a imunidade mediada por células, enquanto os linfócitos Th2 promovem a formação de anticorpos. A população de célula auxiliar empregada depende das citocinas produzidas por essas subpopulações de células dendríticas. Essas células têm origens diferentes e secretam citocinas coestimuladoras diferentes.

Diferentes PAMPs e DAMPs, atuando por meio de diferentes TLRs, influenciam o desenvolvimento dessas subpopulações específicas de células dendríticas. Os estímulos que promovem a resposta DC1 incluem RNA de fita dupla, atuando por meio de TLR3; lipopolissacarídeos, atuando por meio de TLR4; flagelina, agindo por meio de TLR5; e ácidos nucleicos, por meio de TLR7 e TLR9. Por outro lado, mediadores inflamatórios, como a IL-10, o fator transformador de crescimento alfa (TNF- α) a prostaglandina E₂ (PGE₂), a histamina, os extratos de helmintos ou a toxina de *Vibrio cholerae*, promovem as respostas DC2. As respostas DC2 também podem ser desencadeadas por lipopolissacarídeos e proteoglicanas bacterianas, atuando por meio de TLR2, TLR6 ou TLR1. Ligantes de TLR2 induzem a produção de IL-23 e, assim, promovem as respostas de linfócitos Th17. Conforme descrito previamente, uma divisão funcional semelhante ocorre em macrófagos. Assim, células M1 e M2, quando atuam como células apresentadoras de antígeno, promovem respostas diferentes de linfócitos T.

Pode ser também que a mesma célula dendrítica promova respostas Th1, Th2 ou Th17, dependendo da dose e do tipo de antígeno que encontrarem. A resposta também pode depender de sua localização. Por exemplo, células dendríticas provenientes do intestino ou das vias aéreas parecem secretar, preferencialmente, IL-10 e IL-4, promovendo, portanto, respostas Th2. Nesses casos, bactérias na microflora intestinal podem prover

sinais polarizantes para as células dendríticas.

Interleucina 12

A IL-12 é uma citocina essencial que determina a polarização Th1/Th2. Células Th1 desenvolvem-se em sua presença. Entretanto, linfócitos Th2 desenvolvem-se na sua ausência. A IL-12 é produzida por macrófagos, células dendríticas, células B e neutrófilos. Os linfócitos T e NK são seus alvos. Esta citocina é um membro de uma família de proteínas similares, a família da citocina IL-12, que também inclui IL-23, IL-27 e IL-35. Todas são proteínas heterodiméricas. Por exemplo, a IL-12 é formada por duas cadeias, p35 e p40. Algumas dessas cadeias são compartilhadas com outros membros da família. Todos os membros da família regulam a função dos linfócitos T. Desse modo, IL-12 e IL-27 geram linfócitos Th1, enquanto a IL-23 gera linfócitos Th17.

Células Dendríticas em Animais Domésticos

As células dendríticas são encontradas na maioria dos mamíferos domésticos, e não parece haver qualquer diferença significativa entre elas e as células dendríticas presentes nos seres humanos e nos camundongos. Em animais domésticos, as M-DCs foram identificadas em cavalos, ruminantes, suínos, cães e galinhas, enquanto as células de Langerhans foram descritas em cavalos, ruminantes, suínos, cães e gatos. As P-DCs foram identificadas em suínos.

Por exemplo, as células dendríticas de equinos expressam MHC de classe II, CD11, EqWC1 e EqWC2. As células dendríticas bovinas expressam MHC de classe II, CD80, CD86 e CD40 ([Fig. 10-8](#)). O gado possui duas subpopulações de células dendríticas que diferem na sua habilidade de estimular linfócitos T CD4 e CD8. Uma população sintetiza mais IL-12, ao passo que a outra produz mais IL-1 e IL-10; elas provavelmente representam as subpopulações DC1 e DC2. As células dendríticas derivadas de monócitos do sangue periférico de ovelha expressam MHC de classe II, CD11c e CD14-. Os suínos têm tanto M-DCs quanto P-DCs. As M-DCs suínas são CD172a+, CD11R1+, CD1+/- e CD80/86+/-, enquanto suas P-DCs são CD172a+, CD4+, CD1+/- e CD80/86+/. Os dois tipos secretam IL-10 e IL-12. É interessante observar que as P-DCs suínas produzem IFN- α em resposta a vários vírus comuns, incluindo o da gastroenterite transmissível, da pseudorraiva e o da gripe suína, mas não o vírus da síndrome respiratória e reprodutiva suína (PRRSV), que provoca infecções persistentes e diminuição da imunidade. Há duas populações principais de células dendríticas nos cães. Uma é MHC de classe II+, CD34+ e CD14-; a outra é MHC de classe II+, CD34+ e CD14+. A molécula CD40 é encontrada em células dendríticas dos cães, mas não em monócitos. As células de Langerhans dos felinos são CD18+, MHC de classe II+, CD1a+ e CD4+. As células dendríticas originadas de células mononucleares sanguíneas de felinos são CD1+, CD14+ e MHC de classes I e II+ ([Fig. 10-9](#)).

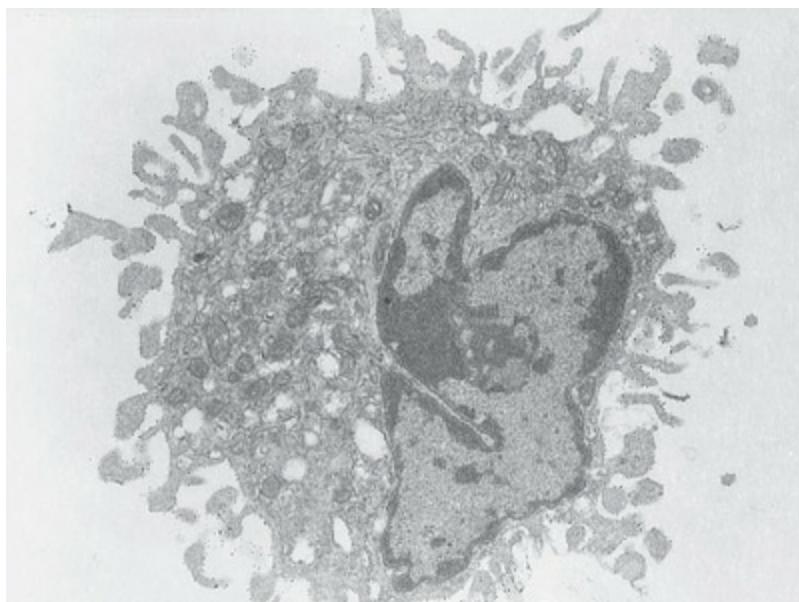


FIGURA 10-8 Micrografia eletrônica de transmissão de uma célula dendrítica, proveniente da linfa aferente bovina. A célula foi corada com anticorpo monoclonal específico para CD1b. (O anticorpo está conjugado a partículas de ouro coloidal, vistos como pequenos pontos eletrodensos em volta da parte externa da célula.) (Cortesia do Dr. C.J. Howard e do Dr. P. Bland, Institute for Animal Health, Compton, Reino Unido.)

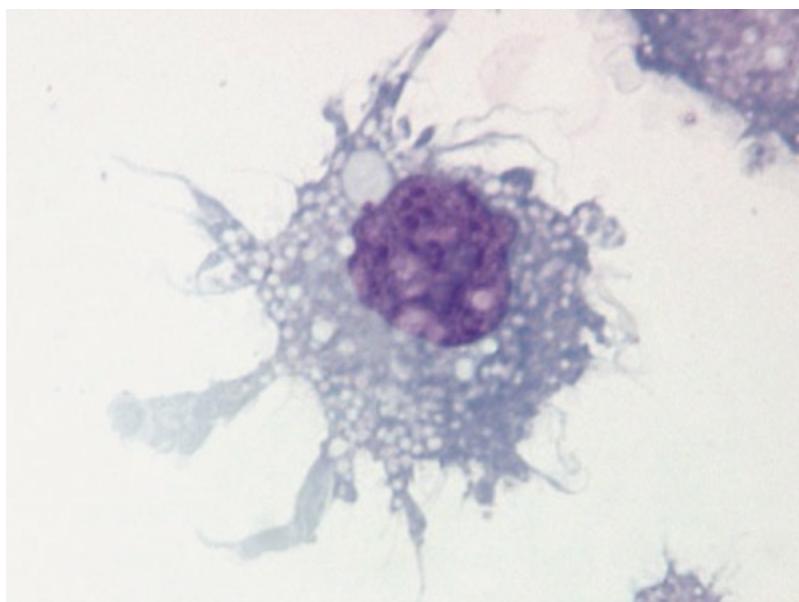


FIGURA 10-9 Uma célula dendrítica felina cultivada na presença de IL-4 e GM-CSF recombinantes humanos. Observe os longos dendritos característicos destas células. Iluminação em campo claro, 100x. (De Sprague WS, Pope M, Hoover EA: Culture and comparison of feline myeloid dendritic cells vs macrophages, *J Comp Pathol.* 133:139, 2005.)

Outras Células Processadoras de Antígenos

Os linfócitos T não experimentados precisam de interação próxima prolongada com as células dendríticas antes de responderem aos抗ígenos. Uma vez sensibilizados, esses linfócitos T podem, também, ser ativados por interações relativamente curtas com dois outros principais tipos celulares: os macrófagos e os linfócitos B apresentadores de抗ígeno.

Macrófagos

Os macrófagos são as células processadoras de抗ígenos mais acessíveis e mais bem conhecidas. Suas propriedades são descritas no [Capítulo 5](#). Uma vez que os抗ígenos são capturados pelos macrófagos, uma porção é processada e apresentada aos linfócitos T sensibilizados. Entretanto, os macrófagos são incapazes de travar interações prolongadas com os linfócitos T. Assim, eles não podem ativar os linfócitos T não experimentados. Além disso, o processamento抗ígenico pelos macrófagos é ineficiente, uma vez que grande parte do抗ígeno capturado é destruída pelas proteases lisossômicas e pelos oxidantes. De fato, os macrófagos e os linfócitos B podem ser considerados células com outras prioridades (alguns os chamam de células processadoras de抗ígenos "semiprofissionais").

Linfócitos B

Os linfócitos B, como os macrófagos, não podem realizar interações prolongadas com os linfócitos T. Entretanto, têm receptores de抗ígenos que os capacitam a se ligar e processar grandes quantidades de抗ígenos específicos. Os linfócitos B capturam e processam os抗ígenos antes de apresentá-los, em associação com as moléculas do MHC de classe II, aos linfócitos T sensibilizados. É provável que os linfócitos B desempenhem um papel menor no processamento抗ígenico em uma resposta imune primária, mas atuam de forma muito mais significativa em uma resposta secundária, quando se apresentam em número muito elevado e os linfócitos T são mais facilmente estimulados.

Outras Células

É de conhecimento comum que somente as células processadoras de抗ígenos "profissionais" podem estimular as respostas dos linfócitos T, uma vez que elas podem carrear os fragmentos抗ígenicos em suas moléculas do MHC e propiciar os sinais coestimuladores adequados. Entretanto, os linfócitos T podem ser ativados por muitos tipos diferentes de células "não profissionais". Entre elas são incluídos os neutrófilos, eosinófilos, basófilos, linfócitos T, células endoteliais, fibroblastos, células NK, células musculares lisas, astrócitos, células da micróglia e algumas células epiteliais, tais como as células epiteliais tímicas e as células da córnea. A sua eficiência pode depender do ambiente local. Desta forma, os fibroblastos podem ser células processadoras de抗ígeno muito eficientes quando localizados no interior dos granulomas. Provavelmente, a coestimulação pode vir de outras células próximas, nesse ambiente rico em citocinas. As células endoteliais vasculares também podem capturar抗ígenos, sintetizar IL-1 e, sob influência de IFN- γ , expressar moléculas do MHC de classe II. Até mesmo os queratinócitos da pele podem secretar citocinas semelhantes a IL-1, expressar moléculas do MHC de classe II e apresentar抗ígenos para os linfócitos T. Nos suínos, uma subpopulação de linfócitos T γ/δ pode agir como células profissionais processadoras de抗ígeno.

Processamento Antigênico

Via do MHC de Classe II

A apresentação de antígenos exógenos é regulada pelas moléculas do MHC de classe II. As moléculas do MHC de classe II são receptores da superfície celular que se ligam aos fragmentos peptídicos processados. Embora muitas células possam fagocitar antígenos estranhos, somente aquelas que podem expressar fragmentos antigênicos associados às moléculas do MHC classe II podem induzir uma resposta imune. Como descrito anteriormente, as células processadoras de antígeno mais eficientes são, portanto, as células dendríticas maduras MHC de classe II+. Ao contrário dos macrófagos, os lisossomos da célula dendrítica têm atividade proteolítica limitada e degradam os antígenos internalizados lentamente. Assim, esses antígenos podem persistir por um longo período de tempo. As moléculas do MHC de classe II podem se ligar aos fragmentos desses antígenos capturados e apresentá-los aos linfócitos Th ([Fig. 10-10](#)). Os linfócitos Th podem reconhecer e responder aos fragmentos do antígeno somente quando eles estiverem ligados às moléculas do MHC de classe II. Se um antígeno for apresentado aos linfócitos T sem estar ligado a uma molécula do MHC de classe II, os linfócitos T serão desligados ou morrerão, e isso pode resultar em tolerância ([Capítulo 20](#)).

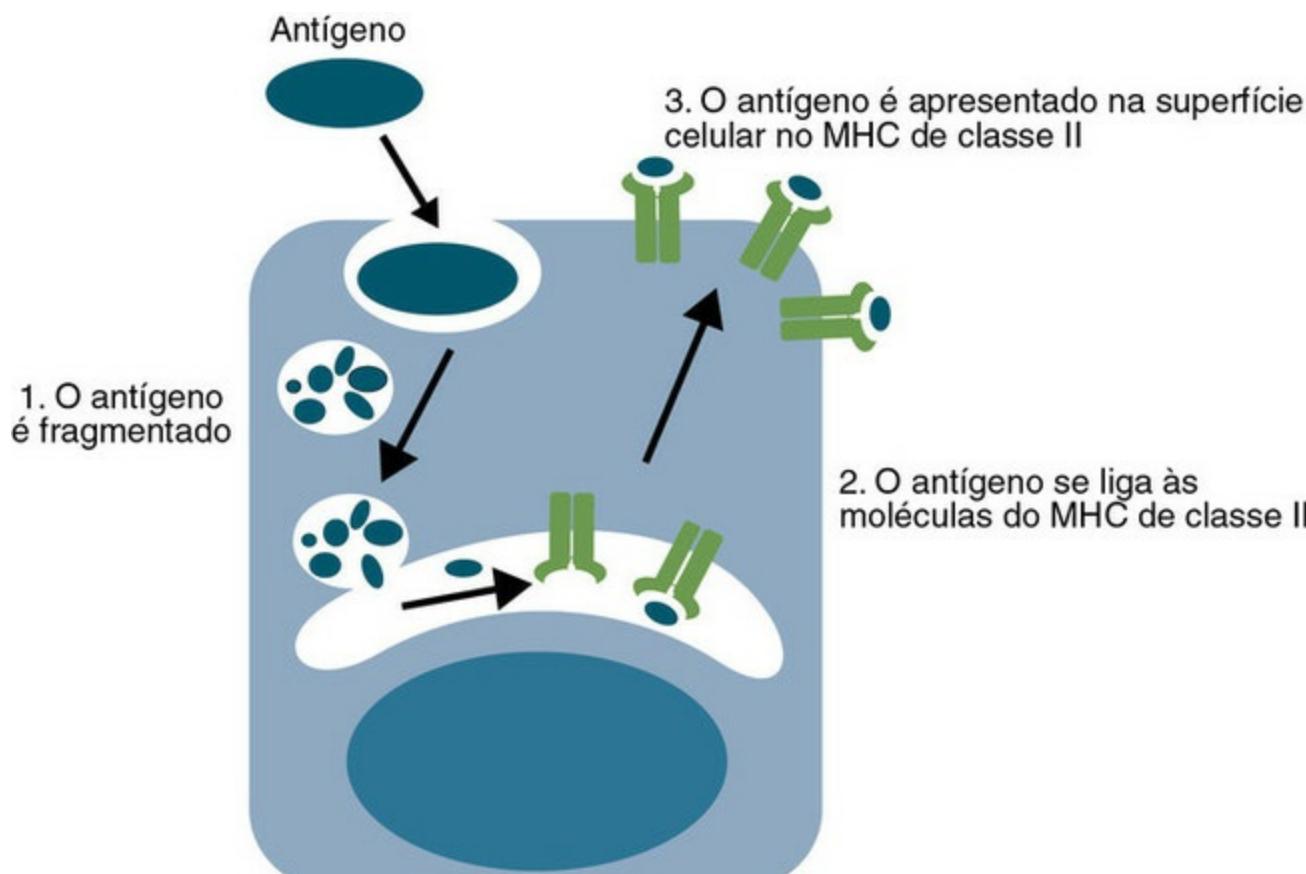


FIGURA 10-10 O processamento do antígeno exógeno por uma célula apresentadora de antígeno. Os antígenos ingeridos são capturados nos fagossomos, onde são fragmentados pelas proteases. Os peptídeos antigênicos, então, são transportados até os compartimentos endossômicos, onde são inseridos nas fendas de ligação do MHC de classe II. Os complexos MHC-antígeno são levados à superfície celular, onde serão apresentados aos linfócitos T auxiliares.

O processamento do antígeno exógeno envolve múltiplas etapas. Na primeira, o antígeno deve ser endocitado e levado para dentro dos fagossomos. Esses fagossomos fundem-se aos lisossomos, que contêm proteases. As proteínas ingeridas são quebradas pelas proteases lisossômicas em fragmentos peptídicos de tamanhos variáveis. Os endossomos que contêm esses fragmentos peptídicos fundem-se a outros endossomos que carreiam moléculas do MHC de classe II recém-sintetizadas para gerar o compartimento do MHC de classe II lisossômico (MIIC, do inglês *MHC class II compartment*). Os抗ígenos endógenos podem entrar também no MIIC por autofagia ([Capítulo 4](#)).

As cadeias do MHC de classe II recém-sintetizadas são translocadas para os endossomos, onde, junto a um peptídeo chamado cadeia invariante (Ii), formam um complexo proteico. A cadeia invariante ocupa o sítio de ligação do antígeno na molécula do MHC. Esse complexo desloca-se para o MIIC, onde a cadeia invariante é degradada, liberando um pequeno peptídeo, denominado peptídeo II associado à classe II (CLIP), que preenche a fenda de ligação do antígeno. Quando os fagossomos que contêm o antígeno fundem-se ao endossomo contendo o MHC, a cadeia CLIP é trocada pelos fragmentos de peptídeo estranho. Uma fenda de ligação ao antígeno na molécula do MHC pode conter um peptídeo de 12 a 24 aminoácidos como uma cadeia extensa e contínua, que se projeta para fora de ambas as extremidades do sítio de ligação. As cadeias laterais do peptídeo se ligam nas cavidades das paredes da fenda de ligação. A presença da cadeia CLIP impede os endossomos, que contêm as moléculas do MHC de classe II, de serem transportados prematuramente para a superfície celular. Assim, ao contrário da maioria de novas proteínas transmembrânicas que são expressas minutos após sua montagem, as moléculas do MHC de classe II são retidas dentro da célula por várias horas até que as mesmas sejam necessárias.

Uma vez que o peptídeo antigênico se ligue à molécula do MHC, as vesículas do MIIC se movem em direção à superfície celular. Quando atingem a superfície, a vesícula funde-se à membrana celular e o complexo MHC-peptídeo é exposto e disponível para inspeção por qualquer célula T circulante.

Foi calculado que uma célula processadora de antígeno carreia cerca de 2×10^5 moléculas do MHC de classe II, que podem apresentar fragmentos peptídicos aos linfócitos T. Se houver coestimulação, uma única célula T pode ser ativada pela exposição a, no mínimo, 200 a 300 desses complexos MHC-peptídeo. Portanto, é possível para uma única célula processadora de antígeno apresentar muitos抗ígenos diferentes, simultaneamente, para diferentes linfócitos T.

Uma vez que os linfócitos Th devem reconhecer os complexos MHC-peptídeo a fim de responder a um antígeno, as moléculas do MHC de classe II determinam efetivamente se um animal irá montar uma resposta imune adaptativa a qualquer antígeno. As moléculas de classe II podem se ligar a alguns, mas não a todos os peptídeos criados durante o processamento antigênico, e, de fato, selecionam aqueles fragmentos antigênicos que serão apresentados aos linfócitos T. (O [Capítulo 11](#) traz mais informações sobre as moléculas do MHC.)

Via do MHC de Classe I

Uma função das respostas imunes mediadas por linfócitos T é a identificação e destruição de células produtoras de proteínas anormais ou estranhas. Os melhores exemplos dessas células são as infectadas por vírus. Os vírus controlam a maquinaria que sintetiza as proteínas das células infectadas e a utiliza para fazer novas proteínas virais (Fig. 10-11). Para controlar as infecções virais, os linfócitos T citotóxicos devem ser capazes de reconhecer as proteínas virais expressas na superfície das células infectadas. De fato, os linfócitos T reconhecem e respondem a esses抗ígenos endógenos, mas somente se eles forem processados e ligados às moléculas do MHC de classe I (Capítulo 11). Portanto, diz-se que estes linfócitos T são restritos pelo MHC.

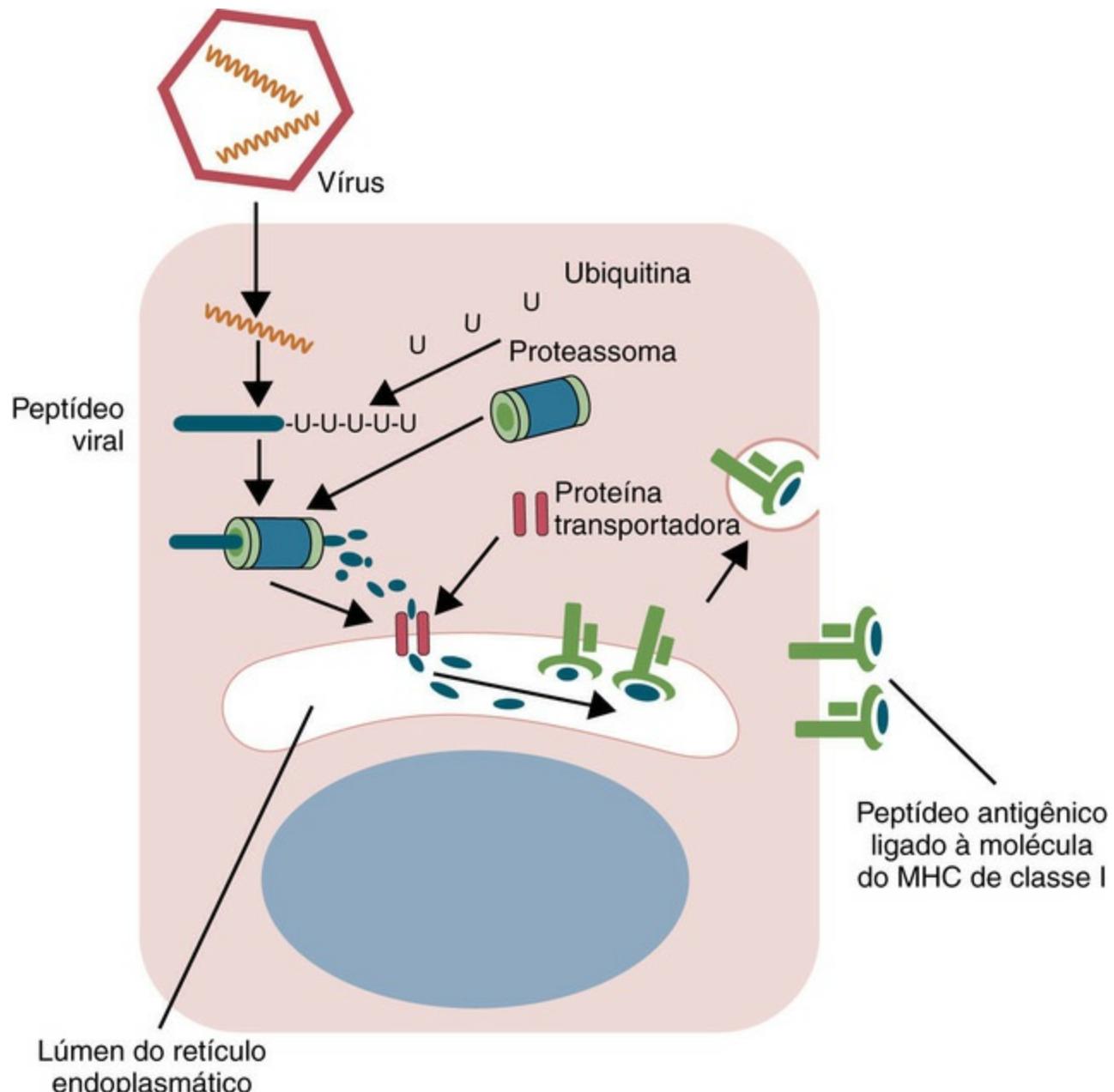


FIGURA 10-11 Processamento do antígeno endógeno. Amostras de proteínas recém-sintetizadas são ubiquitinadas antes de serem quebradas em peptídeos pelo proteassoma. Os peptídeos se ligam a uma proteína transportadora localizada na membrana do retículo endoplasmático. Eles são então transportados para o lúmen do retículo endoplasmático, onde são inseridos nas fendas de ligação ao antígeno das moléculas do MHC de classe I. Os complexos MHC classe I-peptídeo são

transportados para a superfície celular, onde encontram os linfócitos T citotóxicos.

A molécula do MHC de classe I é um receptor da superfície celular que é dobrada de tal forma que um grande sítio de ligação ao antígeno é formado na superfície (ver [Figuras 11-5 e 11-6](#)). No entanto, este sítio de ligação difere do encontrado nas moléculas do MHC de classe II, pois é fechado em cada uma das extremidades. Desta forma, grandes peptídeos não podem se projetar para fora das extremidades. Assim, as moléculas do MHC de classe I podem somente se ligar a peptídeos contendo cerca de nove aminoácidos. De fato, para fazer isso, esses peptídeos devem se projetar para fora. No entanto, de um modo geral, os sítios de ligação ao antígeno funcionam de maneira semelhante nas moléculas de classe II e nas de classe I.

O processamento dos peptídeos endógenos é muito diferente do processamento dos peptídeos exógenos. As células vivas clivam e reciclam proteínas continuamente. Como resultado, as proteínas anormais são removidas, os peptídeos reguladores não se acumulam, e os aminoácidos se tornam disponíveis para outros propósitos. Como primeira etapa, a ubiquitina, um polipeptídeo encontrado em todas as células eucariotas, liga-se aos resíduos de lisina das proteínas-alvos. Em seguida, outras moléculas de ubiquitina associam-se àquela ligada à proteína, de modo que várias moléculas de ubiquitininas são adicionadas à proteína-alvo, como contas em um colar. Uma cadeia de quatro moléculas de ubiquitina parece ser o ideal para o processamento. Estas proteínas poliubiquitinadas estão marcadas para destruição, uma vez que são reconhecidas por complexos enzimáticos denominados proteassomas. Os proteassomas são complexos moleculares tubulares, constituídos de um cilindro interno, que contém a atividade de protease e a de dois anéis externos, que regulam quais proteínas podem entrar e ser destruídas. As proteínas ubiquitinadas se ligam aos anéis externos, a proteína-alvo é desdobrada, e a ubiquitina é liberada para ser reutilizada. A proteína desdoblada é introduzida no cilindro interno, onde ela é quebrada em peptídeos de 8 a 15 aminoácidos de comprimento (como um moedor de carne). A maioria desses fragmentos peptídicos é reciclada em novas proteínas. Em cerca de uma em um milhão de moléculas, entretanto, os peptídeos são recuperados de clivagens adicionais pela ligação a proteínas transportadoras. Duas proteínas transportadoras foram identificadas: TAP-1 e TAP-2 (*TAP* significa transportador para processamento antigênico). A TAP-1 e a TAP-2 selecionam fragmentos peptídicos e os transportam para os endossomos. Aqui, os peptídeos são clivados por uma aminopeptidase que os reduz, um aminoácido por vez, até que eles estejam completamente degradados — a não ser que um peptídeo intermediário, de 8 a 10 aminoácidos se ajuste precisamente ao sítio de ligação de uma molécula vazia do MHC de classe I. Nesse caso, a degradação cessa, o peptídeo é carreado para o sítio de ligação, e o complexo MHC-peptídeo é transportado para a superfície celular, onde fica disponível por muitas horas.

Uma célula pode expressar cerca de 10^6 complexos MHC-peptídeo a qualquer momento. São necessárias, no mínimo, cerca de 200 moléculas do MHC de classe I carreadas com o mesmo peptídeo viral para ativar uma célula T citotóxica. Assim, os complexos MHC-peptídeo são capazes de fornecer, para os linfócitos T circulantes, dados

relativamente completos sobre praticamente todas as proteínas que estão sendo produzidas por uma célula. Os linfócitos T citotóxicos podem então vasculhar esses peptídeos para determinar se algum deles é “estranho” e se liga aos seus TCRs.

Apresentação Cruzada

Não se deve assumir que as duas vias de processamento de antígeno funcionem isoladamente. De fato, as vias interagem extensivamente. Por exemplo, sob determinadas circunstâncias, os抗igenos exógenos podem entrar no citoplasma, juntar-se à via de抗igenos endógenos e ser apresentados nas moléculas do MHC de classe I. Assim, nas células apresentadoras de抗igenos, como os macrófagos e células dendríticas, o抗igeno viral endocitado pode não ser degradado nos lisossomos, mas sim nos proteassomas e, então, ser processado como um抗igeno endógeno. Portanto, esse抗igeno se liga às moléculas do MHC de classe I e é reconhecido pelos linfócitos T citotóxicos. Isso pode ser importante na imunidade às viroses, já que implica que os抗igenos provenientes de vírus mortos possam ainda ser capazes de induzir uma resposta pelos linfócitos T citotóxicos ([Capítulo 26](#)).

Histiocitose e Histiocitomas

Os animais domésticos sofrem diversas doenças nas quais os macrófagos ou as células dendríticas proliferam excessivamente. Essas doenças são denominadas histiocitomas ou histiocitose. O histiocitoma cutâneo canino é uma neoplasia epidérmica benigna originada de células de Langerhans e tende a regredir espontaneamente. A histiocitose das células de Langerhans é uma lesão reativa cuja causa é desconhecida, mas especula-se que possa ocorrer devido a um agente infeccioso. Não é uma condição pré-maligna e pode ocorrer na forma cutânea ou sistêmica. As duas formas de histiocitose das células de Langerhans apresentam lesões na pele ou no tecido subcutâneo, mas a histiocitose sistêmica também envolve outros tecidos. A histiocitose cutânea não manifesta predisposição racial, ocorre em cães adultos entre 3 e 9 anos de idade e é caracterizada pelo desenvolvimento de nódulos indolores, solitários ou múltiplos, na pele ou no tecido subcutâneo. Essas lesões tendem a aparecer na cabeça, no pescoço, nos membros, no períneo e no escroto. Por outro lado, a histiocitose sistêmica tende a ocorrer em raças de grande porte, tais como os cães Pastores de Berna, Rottweilers, Golden Retrievers e Labradorres. O início da doença ocorre entre 4 e 7 anos. As lesões se desenvolvem na pele, membranas mucosas, olhos, cavidade nasal, baço, pulmão, fígado, medula óssea e medula espinal. Histologicamente, essas lesões são caracterizadas como uma mistura de células. A fenotipagem mostra que as células expressam CD1, CD11c, MHC de classe II, CD4 e CD90, um fenótipo típico das células de Langerhans. As lesões também contêm linfócitos T e neutrófilos e podem ser tratadas, com sucesso, com corticosteroides, ciclosporina ou leflunomida ([Capítulo 39](#)). Aproximadamente 30% dos casos cutâneos e 10% dos casos sistêmicos regredem espontaneamente, após infiltração de linfócitos T CD4+ e produção de citocinas Th1, tais como IL-2, TNF- α e IFN- γ , bem como NOS2, e

subsequente recrutamento de células efetoras antitumorais. A histiocitose progressiva felina é uma doença dermatológica que se apresenta como nódulos não pruriginosos, solitários ou múltiplos, nos pés, nas pernas e na face. Os histiocitos expressam as moléculas CD1a, CD1c, CD18 e do MHC de classe II. A expressão de E-caderina, uma característica das células de Langerhans, ocorre em cerca de 10% dos casos. Essa é uma doença lentamente progressiva que pode, em casos terminais, acometer os órgãos internos.

¹Nota da Tradução: Apesar de a tradutora seguir o texto original, a mesma sugere que ao longo do texto o termo “processadoras de antígeno” seja entendido como “apresentadoras de antígeno”, uma vez que a ativação linfocitária, conforme mencionado por todo o capítulo, envolve a participação de células apresentadoras de抗ígenos profissionais, por exemplo, as células dendríticas.

Complexo Principal de Histocompatibilidade

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Complexo Principal de Histocompatibilidade

Moléculas do MHC de Classe Ia

Estrutura

Arranjo Gênico

Polimorfismo

Moléculas do MHC de Classe I Não Polimórfico

Moléculas do MHC de Classe II

Estrutura

Arranjo Gênico

Polimorfismo

Moléculas do MHC de Classe III

MHC dos Animais Domésticos

Equinos

Bovinos

Ovinos

Suínos

Cães

Gatos

Primates

Moléculas do MHC e Doenças

MHC e Odores do Corpo

Pontos Principais

- As células apresentadoras de抗ígenos usam receptores denominados moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) para ligar e apresentar os抗ígenos.
- As moléculas de MHC são codificadas por genes localizados no complexo principal de histocompatibilidade.
- As moléculas clássicas de MHC são altamente polimórficas, ou seja, demonstram uma enorme gama de variações estruturais hereditárias, o que permite que cada animal responda a um grupo diferente de抗ígenos.
- As moléculas de MHC de classe I são encontradas em todas as células nucleadas. Sua função é apresentar抗ígenos endógenos para os linfócitos T CD8+.
- As moléculas de MHC de classe II são encontradas nas células apresentadoras de抗ígenos profissionais, células dendríticas, macrófagos e linfócitos B. Sua função é apresentar抗ígenos exógenos para os linfócitos T CD4+.
- A região de classe III do MHC contém uma mistura de genes, alguns dos quais codificam componentes do sistema complemento.

Para induzir uma resposta imune adaptativa, as moléculas de抗ígeno precisam ser quebradas no interior das células e os fragmentos抗ígenicos gerados devem, então, ser associados aos receptores apresentadores de抗ígeno apropriados (Fig. 11-1). Estes receptores apresentadores de抗ígeno são glicoproteínas codificadas por genes agrupados em uma região genética chamada complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Os receptores são, portanto, chamados de moléculas do MHC. Os fragmentos抗ígenicos podem induzir uma resposta imune somente quando estão acoplados às moléculas do MHC, e essas moléculas podem se ligar aos receptores de抗ígeno dos linfócitos T. Uma vez que as moléculas do MHC funcionam como receptores de抗ígeno específicos, os genes do MHC determinam quais抗ígenos podem induzir a imunidade adaptativa. Assim, o MHC pode ser considerado um agrupamento organizado de genes que controla a apresentação抗ígenica e, portanto, determina a suscetibilidade às doenças infecciosas ou autoimunes.

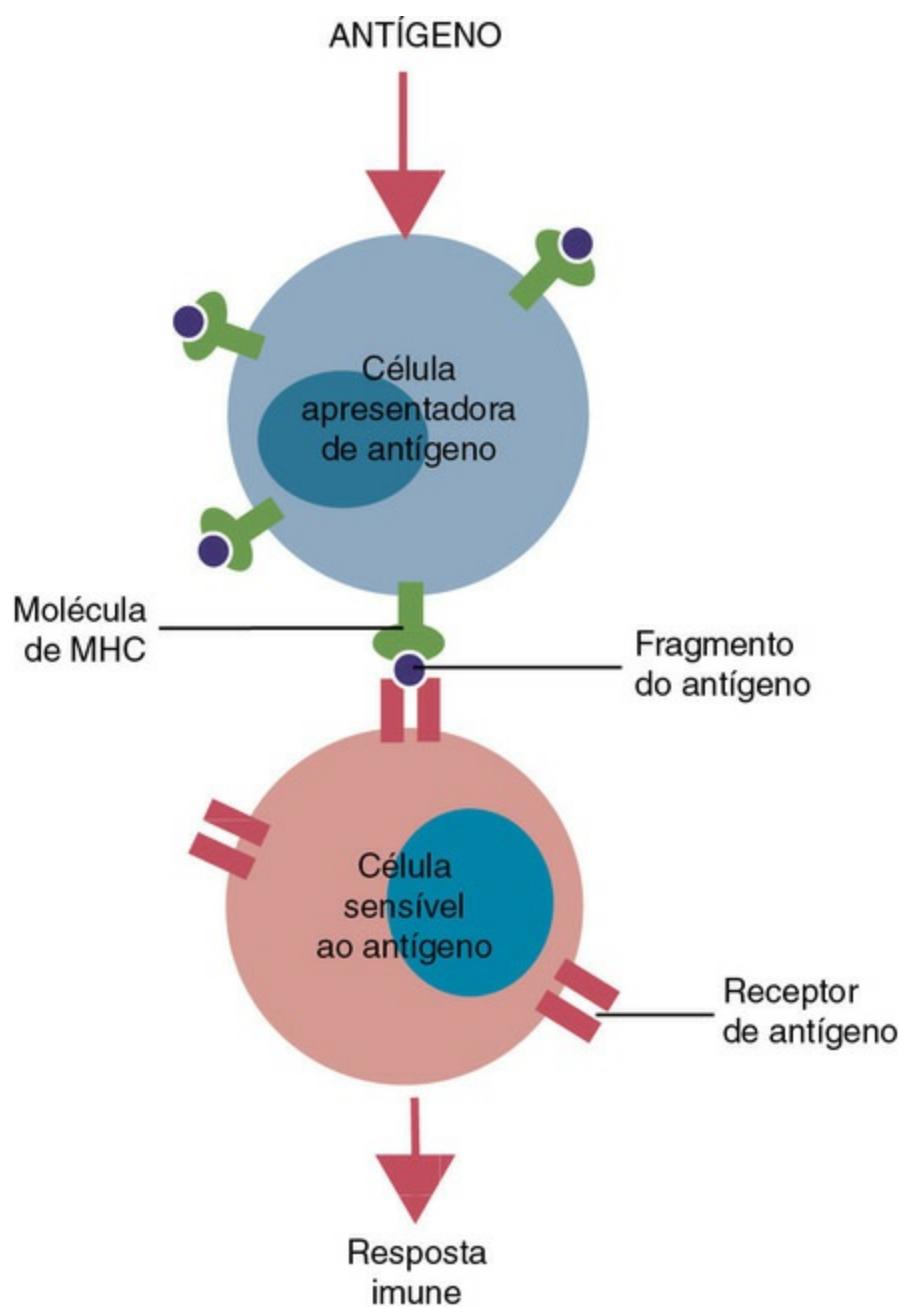


FIGURA 11-1 A primeira etapa essencial em qualquer resposta imune é a apresentação dos抗原s, pelas células apresentadoras de抗原s, para as células sensíveis ao抗原. Essa etapa é realizada pelas moléculas do MHC localizadas na superfície das células apresentadoras de抗原s.

Complexo Principal de Histocompatibilidade

Todos os vertebrados, desde os peixes cartilaginosos até os mamíferos, possuem moléculas de histocompatibilidade que são agrupadas no MHC. Cada MHC tem uma estrutura bem conservada, consistindo em cerca de 200 genes distribuídos entre 3 mb de DNA divididos em três regiões contendo três classes de *loci* gênicos de MHC (Fig. 11-2). Os *loci* clássicos de classe I codificam as moléculas do MHC expressas na maior parte das células nucleadas. Os genes de classe I podem ser classificados como os que são altamente polimórficos (genes de classe Ia), e aqueles que mostram muito pouco polimorfismo são os das classes Ib, Ic ou Id. (Polimorfismo refere-se a variações estruturais entre proteínas.) Os genes de classe Id localizam-se fora do MHC, em um

cromossomo diferente. Os genes de *loci* de classe II, por outro lado, codificam moléculas de MHC polimórficas encontradas somente nas células apresentadoras de antígenos profissionais (células dendríticas, macrófagos e linfócitos B) (Tabela 11-1). Os genes da região de classe III codificam proteínas com diversas funções, muitas das quais estão associadas à imunidade inata, como as proteínas do sistema complemento. Embora cada MHC contenha as três regiões gênicas, seu conteúdo genético e arranjo variam entre as espécies.

Tabela 11-1
Comparação da Estrutura do MHC de Classes I e II

Classe I		Classe II
Loci incluídos	Tipicamente A, B e C	DP, DQ e DR
Distribuição	A maioria das células nucleadas	Linfócitos B, macrófagos e células dendríticas
Função	Apresentar antígenos aos linfócitos T citotóxicos	Apresentar antígenos aos linfócitos T auxiliares
Resultado	Toxicidade mediada por linfócitos T	Auxílio mediado por linfócitos T

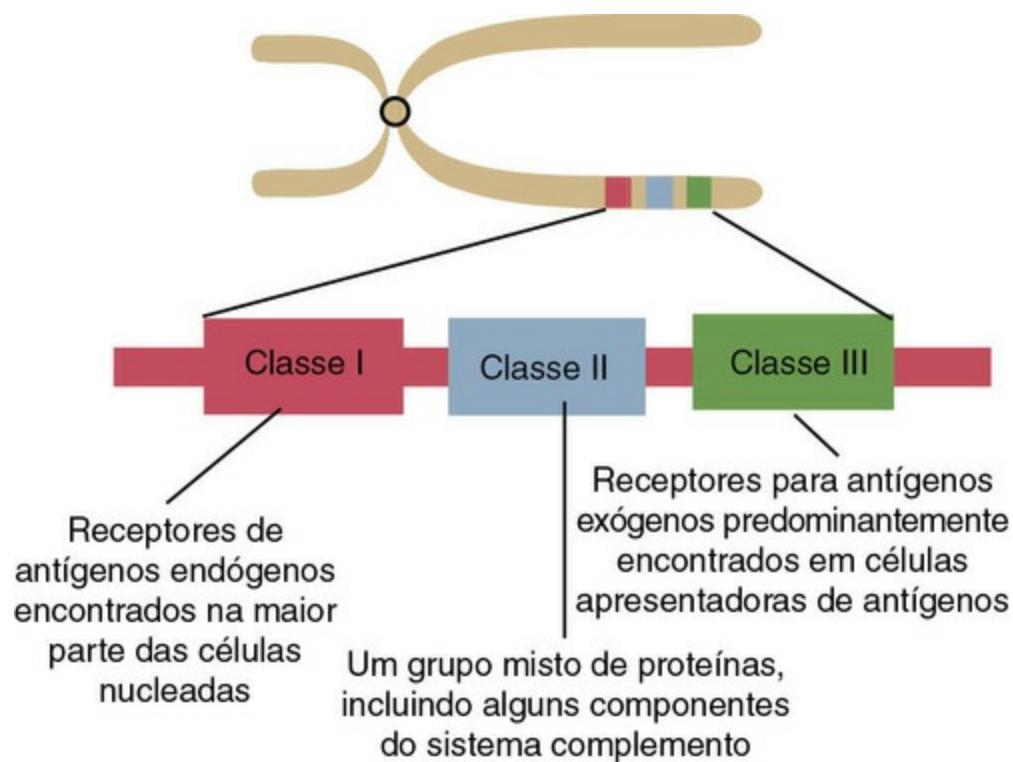


FIGURA 11-2 As três principais classes de genes localizadas no complexo principal de histocompatibilidade: distribuição e funções.

O nome coletivo dado às moléculas codificadas pelos genes do MHC depende da espécie. Em humanos, essas moléculas são denominadas antígenos leucocitários humanos (HLAs); em cães, chamam-se DLA; nos coelhos, RLA; em bovinos, BoLA; nos equinos, ELA; nos suínos, SLA e assim por diante. Em algumas espécies, as moléculas de MHC foram identificadas como antígenos de transplantes antes de sua verdadeira função

ser conhecida. Nesses casos, a nomenclatura é anômala. Logo, no camundongo o MHC é chamado H-2 e nas galinhas é denominado B. O conjunto completo de alelos encontrados no MHC de um animal é chamado haplótipo.

Moléculas do MHC de Classe Ia

As moléculas de classe Ia estão expressas na maioria das células nucleadas. Nos suínos, por exemplo, as moléculas de classe I foram identificadas em linfócitos, plaquetas, granulócitos, hepatócitos, células renais e espermatozoides. De modo geral não são encontradas nos eritrócitos de mamíferos, gametas, neurônios ou células trofoblásticas. Algumas células, como as do miocárdio e da musculatura esquelética, podem expressar pouquíssimas moléculas da classe Ia.

Estrutura

As moléculas de classe Ia são compostas por duas cadeias de glicoproteínas associadas. Uma cadeia α (45 kDa) está associada a uma cadeia muito menor, denominada β_2 -microglobulina (β_2M) (12 kDa). A cadeia α está inserida na membrana celular (Fig. 11-3) e consiste em cinco domínios: três extracelulares, chamados α_1 , α_2 e α_3 , cada um com cerca de 100 aminoácidos de comprimento; um transmembrânico e um domínio citoplasmático. O sítio de ligação ao antígeno nas moléculas de classe Ia é formado pelos domínios α_1 e α_2 . β_2M consiste em um domínio único e serve para estabilizar a estrutura.

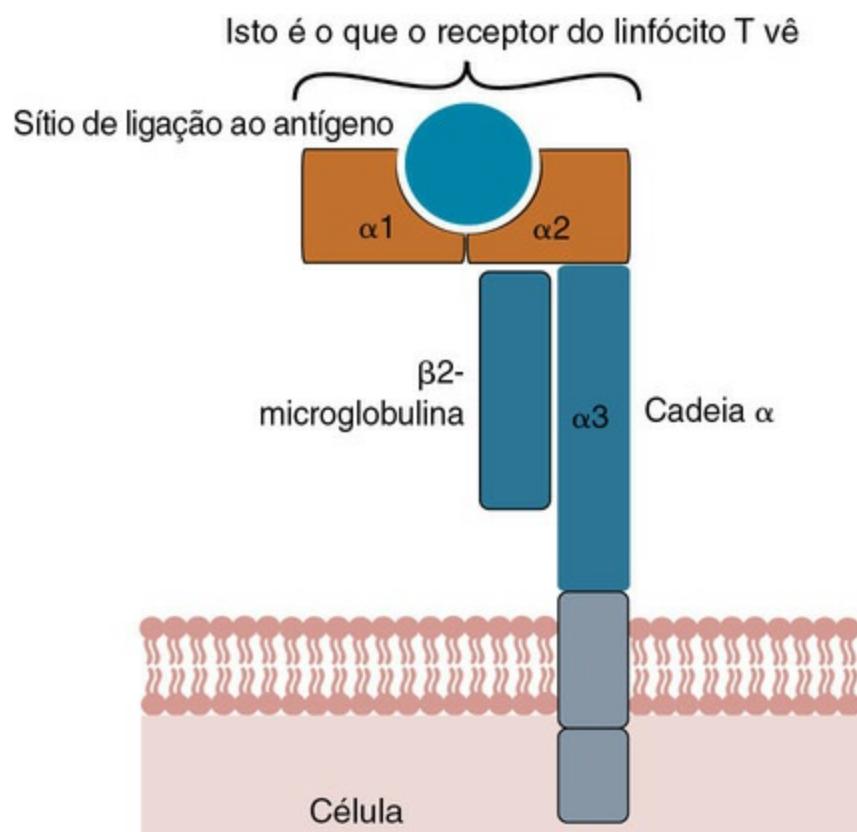


FIGURA 11-3 Estrutura da molécula de MHC de classe Ia na membrana celular. Seu sítio de ligação ao antígeno é formado pelo dobramento de seus domínios α_1 e α_2 .

Arranjo Gênico

O tamanho da região do MHC de classe I varia entre os mamíferos. Humanos e roedores têm a maior região e os suínos, a menor. A região de classe I das aves é muito menor que a de mamíferos (Capítulo 40). A região do MHC de classe I tem um arcabouço comum de genes não MHC e as diferenças de tamanho se devem principalmente a variações no tamanho e número desses genes de arcabouço.

O número de *loci* gênicos da classe Ia varia entre os mamíferos. Por exemplo, ratos têm mais de 60; camundongos, cerca de 30; humanos, 20; bovinos, 13 a 15; e suínos, 11. Nem todos esses *loci* são funcionais. Por exemplo, nos camundongos, somente dois ou três genes de classe I são expressos. O restante é formado por pseudogenes (genes defeituosos que não podem ser expressos). Em humanos, os *loci* polimórficos funcionais são denominados *A*, *B* e *C*. Nos camundongos, são chamados *K* e *D* (e, em algumas linhagens, *L*) (Fig. 11-4). Em outras espécies, são geralmente numerados.

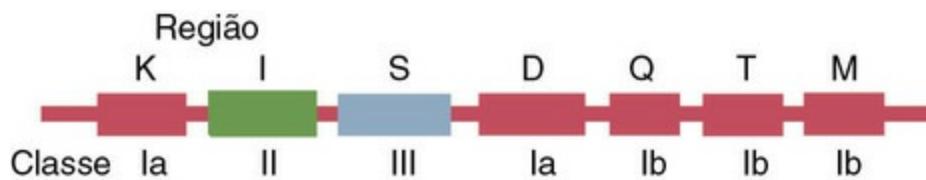


FIGURA 11-4 Disposição dos principais *loci* dentro do MHC do camundongo, um típico MHC de mamíferos.

Polimorfismo

Alguns dos *loci* de classe I codificam proteínas com um número muito grande de alelos. Essas diferenças alélicas levam a variações na sequência de aminoácidos dos domínios α_1 e α_2 – o polimorfismo. O polimorfismo mais extremo está restrito a três ou quatro pequenas regiões dentro dos domínios α_1 e α_2 . Nestas regiões variáveis podem ocorrer dois ou três aminoácidos diferentes a cada posição. Os outros domínios das moléculas de MHC de classe Ia apresentam pouca variação.

Os domínios α_1 e α_2 das moléculas de MHC de classe I dobraram-se para formar uma fenda aberta (Fig. 11-5). Uma folha β pregueada forma o assoalho da fenda e suas paredes são formadas por duas α -hélices (Fig. 11-6). Esta fenda se liga aos peptídeos抗ígenicos que contêm de oito a 10 aminoácidos em tamanho. As regiões variáveis localizadas ao longo das paredes dessa fenda determinam seu formato, o qual, por sua

vez, determina quais peptídeos podem ser ligados e, então, induzir uma resposta imune.

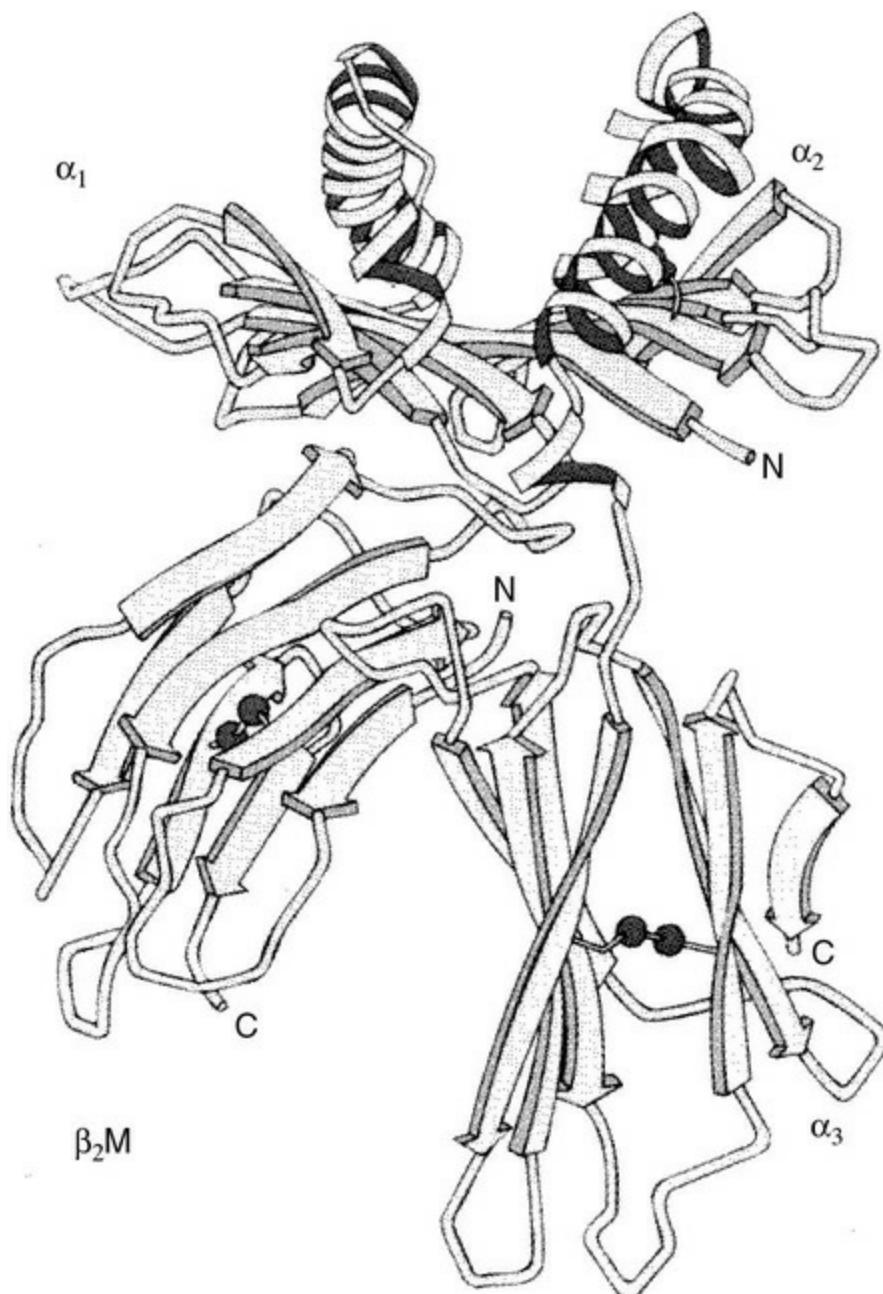


FIGURA 11-5 Vista tridimensional esquemática da estrutura completa do antígeno leucocitário humano A2 (HLA-A2) obtida por cristalografia por raios X. A fenda de ligação ao antígeno, no alto, é formada pelos domínios α_1 e α_2 , enquanto o domínio α_3 se liga à membrana celular. A cadeia β (β_2 -microglobulina) não apresenta papel direto na ligação ao antígeno. (De Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennet WT, Strominger JL, Wiley DC: Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature*. 329: 506, 1987. Macmillan Magazines Ltd.)

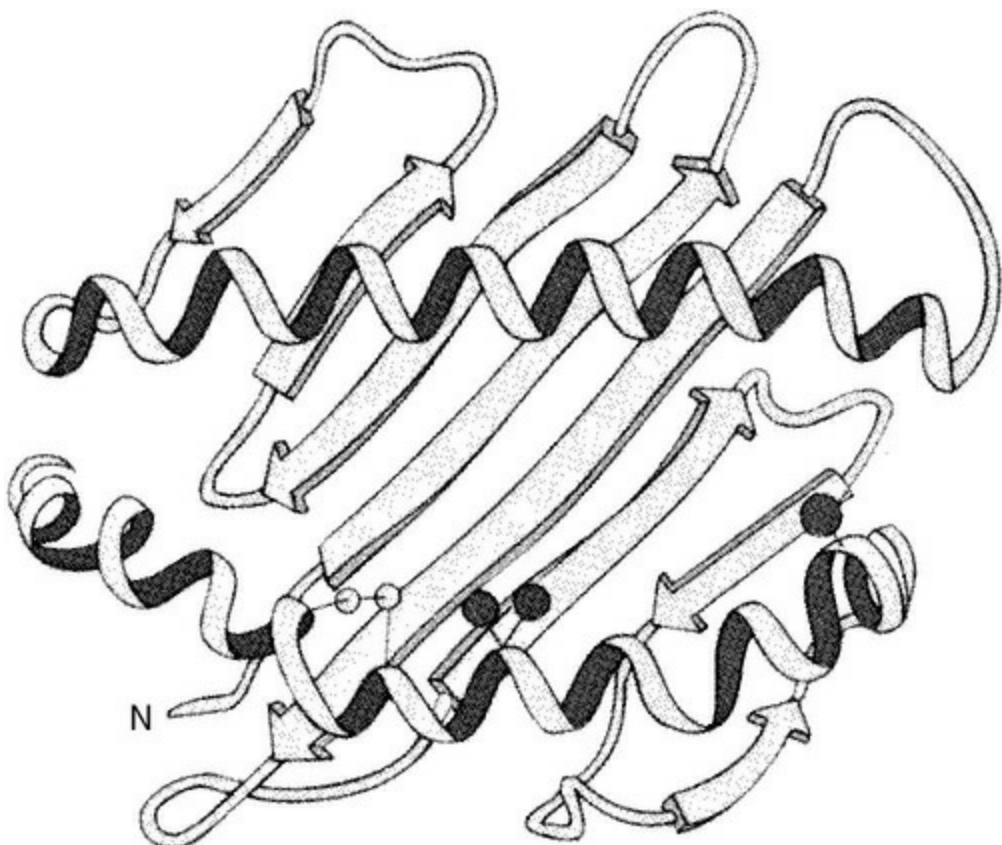


FIGURA 11-6 Vista (do alto) da fenda de ligação ao antígeno na molécula de MHC de classe I. O assoalho da fenda é formado por uma longa folha β . As paredes da fenda são formadas por duas α -hélices paralelas. Esta estrutura é formada pela dobra dos domínios α_1 e α_2 da cadeia α . (De

Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennet WT, Strominger JL, Wiley DC: Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *Nature*. 329: 506, 1987. Macmillan Magazines Ltd.)

A variabilidade dos domínios α_1 e α_2 é proveniente de variações na sequência nucleotídica entre os alelos de MHC. Essas variações de nucleotídeo são resultado de mutações pontuais, recombinação recíproca e conversão gênica. As mutações pontuais são, simplesmente, alterações em um nucleotídeo individual. A recombinação recíproca envolve troca cruzada entre dois cromossomos. Na conversão gênica, pequenos blocos de DNA são trocados entre diferentes genes de classe I de uma maneira não recíproca. O bloco de DNA doado pode vir de genes de classe I não polimórficos, de pseudogenes não funcionais ou de outros genes de classe I polimórficos. Os genes do MHC de classe I têm a taxa de mutação mais alta entre quaisquer genes de linhagens germinativas estudadas (10^{-3} mutações por gene, por geração, em camundongos). Esta alta taxa de mutação implica que há vantagens significativas a serem obtidas por apresentar genes de MHC muito polimórficos.

Os mamíferos utilizam duas estratégias distintas para manterem altos níveis de diversidade das moléculas de MHC de classe I. Camundongos e humanos simplesmente utilizam um pequeno número de genes altamente polimórficos. Em outros primatas e em ratos, entretanto, a diversidade é gerada pela variação do número de combinações de diversos genes diferentes. Bovinos utilizam ambas as estratégias, empregando várias combinações de seis ou mais genes clássicos de classe I, mas três desses são também altamente polimórficos.

Moléculas do MHC de Classe I Não Polimórfico

As células de mamíferos também expressam muitas moléculas de classe I não polimórficas em sua superfície. Algumas são codificadas por genes encontrados na região MHC de classe I, outras por genes em outros cromossomos. Estas moléculas são classificadas de acordo com sua origem evolucionária.

As moléculas de classe Ib apresentam expressão e distribuição tecidual reduzidas em comparação com as de classe Ia, mas são parte do MHC. Seu polimorfismo é limitado e é provável que estas moléculas sejam provenientes de precursores da classe Ia por duplicação gênica. Por exemplo, os genes da classe Ib de camundongos são encontrados em três *loci* denominados *Q*, *T* e *M* ([Fig. 11-4](#)). Estes genes codificam proteínas na superfície de linfócitos reguladores e imaturos e células hematopoiéticas. Consistem em uma cadeia α (44 kDa) ligada à membrana e associada à β_2 -microglobulina. Seu formato geral é semelhante ao das moléculas de classe Ia, com uma fenda de ligação ao antígeno. Como não são polimórficas, as moléculas do MHC de classe Ib interagem com uma gama limitada de ligantes. Dessa forma, são receptores dos padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) microbianos comumente encontrados.

Os genes da classe Ic apresentam baixo polimorfismo e são encontrados dentro da região do MHC, mas provavelmente tiveram origem anterior aos mamíferos placentários. Esse grupo inclui MICA e MICB, moléculas especializadas envolvidas na sinalização de células *natural killer* (NK), mas não se ligam a peptídeos抗原ígenicos ([Capítulo 19](#)).

Os genes da classe Id são similares aos da classe I, mas não são polimórficos e não estão localizados no cromossomo do MHC. Muitos de seus produtos contribuem para a imunidade inata, já que interagem com PAMPs. Por exemplo, as moléculas CD1 se ligam aos lipídeos bacterianos ([Capítulo 19](#)). O FcRn é uma molécula de MHC de classe Id que atua como receptor de anticorpo (Fc) nas células epiteliais, sendo expresso no epitélio da glândula mamária e nos enterócitos dos mamíferos recém-nascidos ([Capítulo 21](#)).

Moléculas do MHC de Classe II

Os mamíferos diferem em sua expressão de moléculas de MHC de classe II. Nos roedores, estas moléculas são restritas às células apresentadoras de抗原ígenos profissionais (células dendríticas, macrófagos e linfócitos B), mas podem ser induzidas nos linfócitos T, nos queratinócitos e nas células endoteliais vasculares. Os linfócitos T em repouso dos camundongos não expressam moléculas de MHC de classe II, mas em suínos, cães, gatos, visons (*Mustella*) e equinos, os produtos de MHC de classe II são constitutivamente expressos em quase todos os linfócitos T adultos em repouso. Nos bovinos, a maior parte das moléculas de MHC de classe II é expressa somente por linfócitos B e nas células T ativadas. Nos suínos, os linfócitos T em repouso expressam moléculas de MHC de classe II em níveis similares aos dos macrófagos. Em humanos e suínos, as moléculas de MHC de classe II estão expressas no endotélio vascular renal e nos glomérulos — um fato de grande importância na rejeição a transplantes renais. A expressão de moléculas de classe II é maior em células de divisão rápida e em células tratadas com interferon- γ (IFN- γ) ([Capítulo 14](#)).

Estrutura

As moléculas de MHC de classe II consistem em duas cadeias proteicas chamadas α e β . Cada uma tem dois domínios extracelulares (um constante e um variável), um peptídeo de conexão, um domínio transmembrânico e um domínio citoplasmático (Fig. 11-7). Uma terceira cadeia, denominada cadeia Ii ou γ , está associada à montagem das moléculas de MHC de classe dentro das células e foi discutida no [Capítulo 10](#).

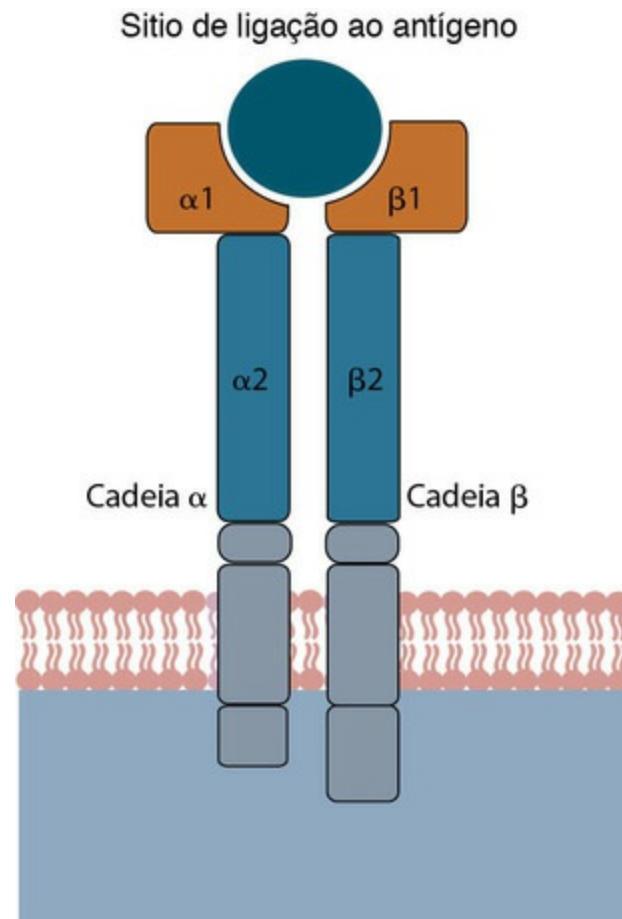


FIGURA 11-7 Diagrama que mostra a estrutura do MHC de classe II ligado ao antígeno, localizado na superfície de uma célula. Observe que o sítio de ligação ao antígeno é formado por ambas as cadeias peptídicas.

Arranjo Gênico

Uma região de MHC de classe II “completa” contém três *loci* pareados. Nos primatas, estes *loci* são DPA e DPB, DQA e DQB e DRA e DRB. (Os genes para as cadeias α são designados A e os genes para as cadeias β são chamados B.) Alguns desses genes são polimórficos. Em humanos, pode haver também alguns *loci* não polimórficos, como DM e DO. Os produtos gênicos de DO e DM codificam moléculas cuja função é regular o carregamento dos fragmentos antigênicos para dentro da fenda da molécula de MHC de classe II. Nem todos os mamíferos possuem um conjunto completo de genes de MHC de classe II, uma vez que DPA e DPB não são encontrados em não primatas. Nem todos os *loci* contêm genes para as duas cadeias e alguns contêm muitos pseudogenes. Estes

pseudogenes funcionam como doadores de DNA que podem ser utilizados para gerar maior polimorfismo da classe II por conversão gênica.

Polimorfismo

As proteínas de classe II têm uma fenda de ligação ao antígeno formada por seus domínios α_1 e β_1 . Suas paredes são compostas por duas α -hélices paralelas e seu assoalho é constituído por uma folha β . O polimorfismo gênico resulta de variações nos aminoácidos que formam as laterais da fenda. Essas variações são produzidas da mesma maneira que nas moléculas de classe I. Outras moléculas codificadas pelos genes na região de classe II também estão envolvidas no processamento antigênico, como as proteínas transportadoras para processamento antigênico TAP1 e TAP2 e alguns componentes do proteassoma.

Moléculas do MHC de Classe III

Os genes remanescentes localizados no MHC estão localizados na região de classe III (Fig. 11-8). Estes genes codificam proteínas com muitas funções diferentes. Alguns são importantes para a defesa do organismo, incluindo os genes dos componentes do sistema complemento C4, fator B e C2 (Capítulo 7). Também incluem genes que codificam o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), várias linfotoxinas e alguns receptores de células NK.

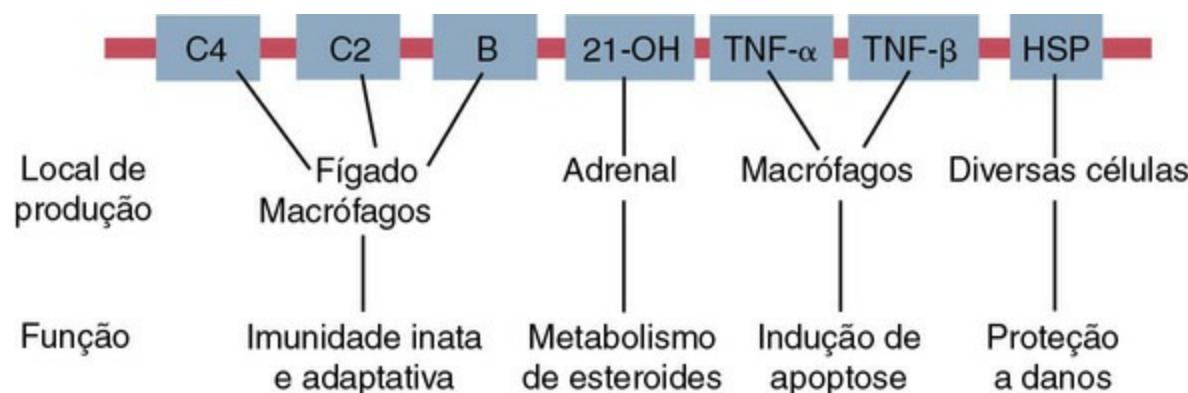


FIGURA 11-8 Disposição de alguns genes na região do MHC de classe III. Esses genes foram selecionados porque suas funções estão relacionadas com a imunidade inata e com a imunidade adaptativa. Há muitos outros genes nesta região que aparentemente não possuem um papel na imunidade.

MHC dos Animais Domésticos

Todo mamífero estudado tem um MHC contendo regiões de classes I, II e III. Quando os MHCs de diferentes mamíferos são comparados, algumas regiões, como a de classe III, são bem conservadas, enquanto outras são altamente diversas. Do mesmo modo, a disposição e o número precisos dos *loci* variam entre as espécies (Fig. 11-9). Em geral, os

genes dentro das regiões de classes II e III são obviamente ortólogos em todas as espécies. Isto quer dizer que são claramente derivados de um único ancestral e geralmente não foram submetidos a maiores rearranjos durante a evolução (à exceção dos genes de classe II dos ruminantes). Os genes de classe I, em contrapartida, foram reorganizados tantas vezes diferentes, por eliminação e duplicação, que suas sequências de aminoácidos diferem bastante e é muito difícil compará-los entre as várias espécies. São considerados parálogos ([Quadro 11-1](#)).

Quadro 11-

1

Nomenclatura do Alelo de MHC

Recentemente tem-se discutido um sistema para normalização da nomenclatura dos alelos de MHC que seja baseado em sequências gênicas. Embora existam pequenas diferenças nas nomenclaturas entre as espécies, todas são baseadas no sistema humano (HLA) e na sequência de aminoácidos dos alelos. Por exemplo, nos genes de MHC de classe II dos bovinos, os alelos são descritos por uma série de números separados por dois pontos. Por exemplo: BoLA * 123:03:02:01. Os primeiros três dígitos representam o grupo alélico, os dois segundos são os números de mudanças na região codificante, os dois terceiros são os números de mudanças nas regiões não codificantes, e o último par corresponde aos números de mudanças nas regiões promotoras ou nos íntrons. De uma forma geral, os últimos quatro números não são conhecidos ou raramente são utilizados. Um *locus* completamente descrito terá nove dígitos. Um sistema similar é usado para os genes de classe I.

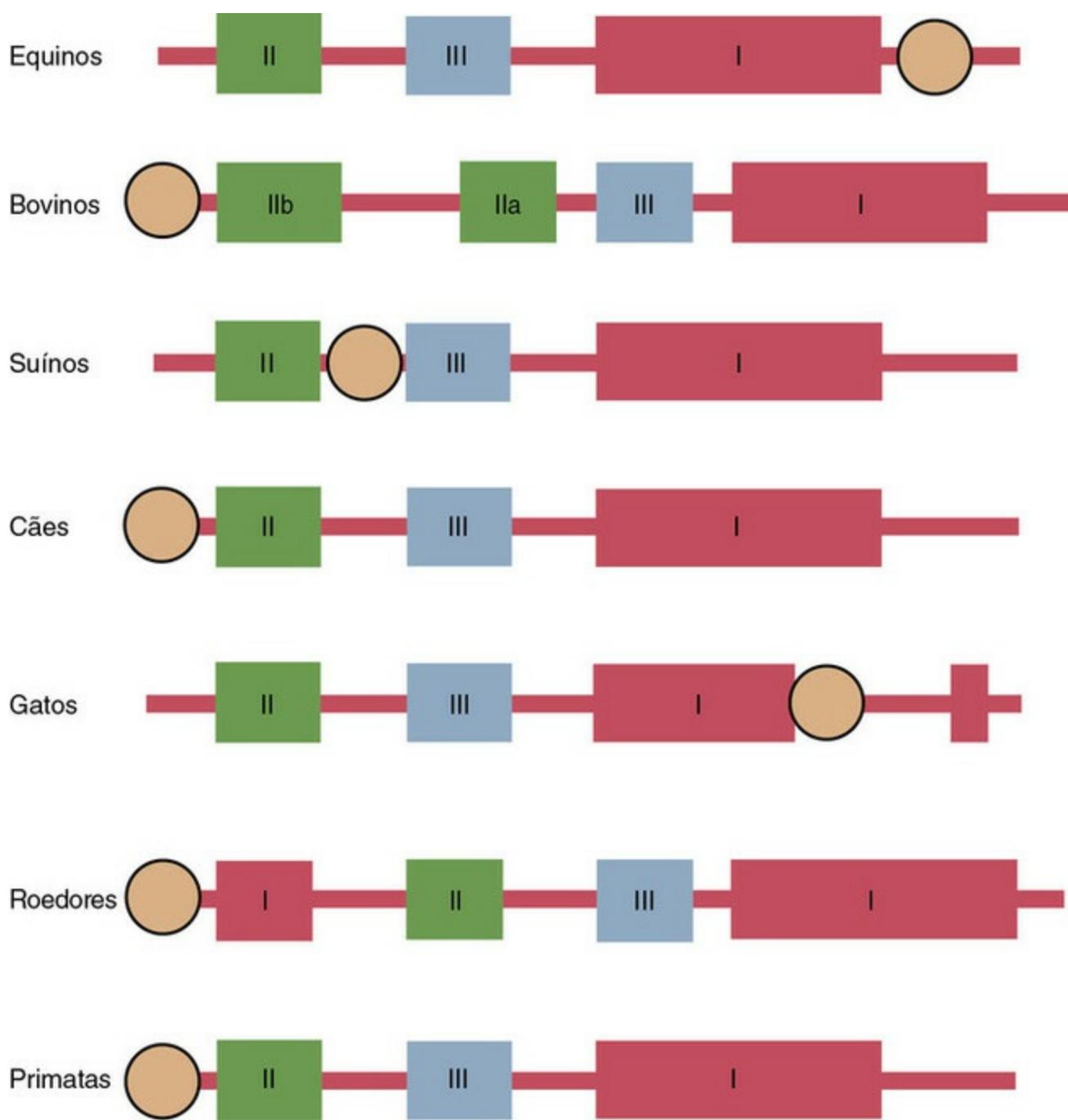


FIGURA 11-9 Disposição das regiões gênicas no MHC nas diferentes espécies de mamíferos domésticos.

Equinos

Nos equinos, o complexo ELA apresenta a estrutura convencional, mas sua sequência é reversa em relação ao centrômero e contém duas largas inserções entre as regiões gênicas (Fig. 11-10), estando localizado no cromossomo 20. Foram descritos até o momento 10 haplótipos nos equinos, e ao menos 7 loci de MHC de classe I são expressos entre esses haplótipos. Os equinos também apresentam oito pseudogenes de classe I. Seus haplótipos diferem quanto ao número de diferentes genes de classe I expressos, variando de dois a cinco, de forma que a organização do haplótipo do MHC dos equinos é similar àquela descrita para os bovinos e ovinos, mas não à descrita em humanos. Existem diversas diferenças estruturais nos haplótipos dentro das diversas raças equinas. Ao

contrário de outros animais, o *locus* DRA nos equinos é polimórfico, contendo ao menos 11 alelos.

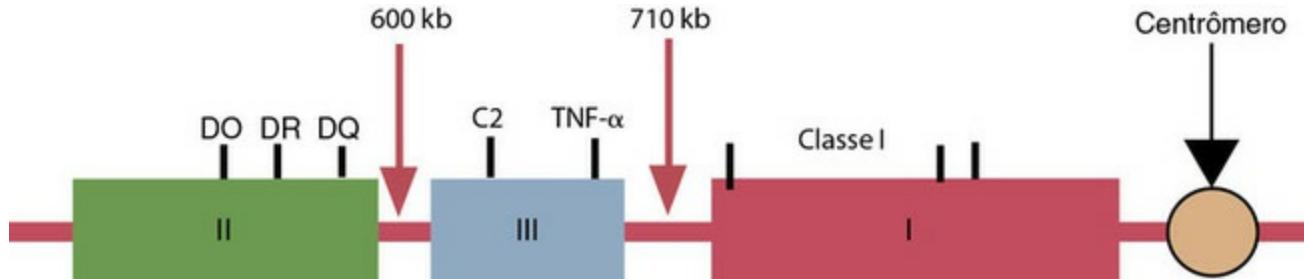


FIGURA 11-10 Diagrama esquemático que mostra a disposição global do MHC equino (ELA). (Cortesia dos Drs. A.L. Gustafson e L. Skow.)

Bovinos

Nos bovinos, o MHC é estruturalmente único, já que a inversão de um grande segmento cromossômico movimentou diversos genes de classe II para próximo do centrômero do cromossomo 23 bovino. Como resultado, a região de classe II do BoLA está dividida em duas sub-regiões denominadas IIa e IIb. Os genes da classe IIb estão separados dos genes da classe IIa por uma “lacuna” de 17 centimorgans (cM) (Fig. 11-11).

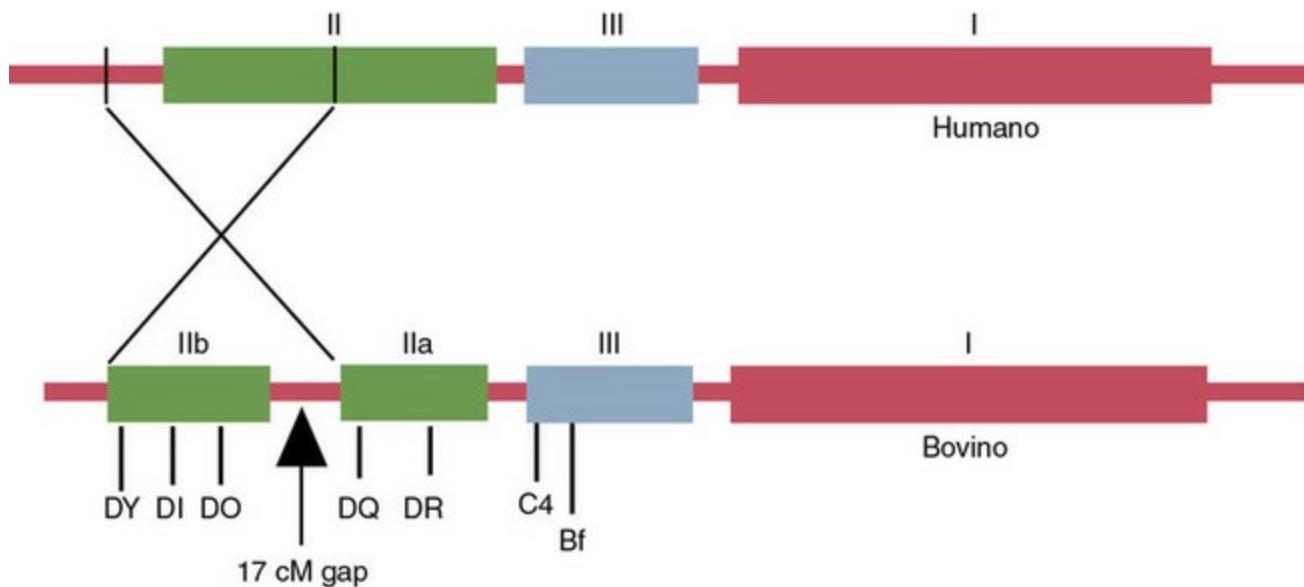


FIGURA 11-11 Disposição dos genes no MHC humano e bovino. A única diferença evidente é a presença de uma grande inversão na extremidade 5' da região de classe II bovina, que leva ao desenvolvimento de um intervalo grande.

Os bovinos têm ao menos seis *loci* de classe Ia, mas somente um, ou combinações de dois ou três, é expresso em diferentes haplótipos (p. ex., 1, 2, 4 ou 3, 5 ou 2, 3). Algumas combinações são mais comuns que outras. Dessa forma, existem três genes comuns, igualmente polimórficos, que só são expressos em determinadas combinações. Uma destas (gene 2) é expressa em quase todos os haplótipos. Os genes 1 e 3 nunca são expressos juntos e os genes 4, 5 e 6 só são em um número limitado de haplótipos.

Também existe alguma recombinação *interloci*, que resulta na produção de “genes híbridos”.

Os bovinos expressam somente duas proteínas de classe II, DQ e DR, embora o *locus* DQ esteja duplicado em muitos haplótipos bovinos. Por causa dessa duplicação, pode ocorrer maior diversidade do MHC pelo pareamento inter-haplótipo, isto é, os produtos gênicos DQA e DQB de diferentes cromossomos podem ser pareados. A cadeia DRA não é polimórfica nos bovinos, e o polimorfismo nas cadeias DRB é a única fonte de diversidade do DR. Tanto DQA quanto DQB são polimórficos. Bovinos, ovinos e caprinos possuem genes classe II específicos de ruminantes (DYA, DYB e DI) e não têm o *locus* DP.

Ovinos

O MHC dos ovinos (*Ovar-Mhc*) tem uma estrutura básica similar à de outros mamíferos, estando localizado no cromossomo 20. Existem ao menos oito *loci* de classe I, mas o número varia de acordo com o haplótipo. A região de classe II contém um DRA, quatro DRBs (um codificante e três pseudogenes), um DQA1, dois DQA2, e um DQB1, DQB2, DNA, DOB, DYA, DYB, DMA e DMB. Os *loci* da classe IIa são arranjados na seguinte ordem: DQB2, DQA2, DQB1, DQA1 e DRB1, e todos são transcritos. A região de classe III contém os genes de C4, C2, Bf e TNF- α .

Suínos

O complexo SLA está localizado no cromossomo 7 e é dividido pelo centrômero e contém as regiões de classes I, II e III. As regiões de classes I e III estão, portanto, localizadas no braço curto, e a região de classe II, no braço longo desse cromossomo. O MHC suíno é o menor já encontrado entre os mamíferos, uma vez que contém somente cerca de 2 milhões de bases. Os suínos têm sete genes da classe Ia e três genes da classe Ib, mas somente três genes da classe Ia são funcionais (SLA-1, 2 e 3) e os outros são pseudogenes. Como nos bovinos, o número de genes de classe I expressos varia entre os haplótipos. Os genes suínos de classe II expressos incluem as cadeias α e β do SLA-DR, DQ, DM, e -DO. Não há *loci* DP. A região de classe III do SLA é centromérica e contígua à região de classe I.

Cães

O complexo DLA está localizado no cromossomo 12. Existem quatro genes de classe I transcritos (DLA-12, -79, -64 e -88), mas somente um, DLA-88, é polimórfico. Os *loci* de classe II DLA-DRA, DRB, DQA e DQB foram identificados e muitos são altamente polimórficos. Por exemplo, até o momento foram identificados 62 alelos DRB1, 21 DQA1 e 48 DQB1. Alguns haplótipos de classe II parecem ser característicos de certas raças, havendo grande variação inter-racial e baixa variação intrarracial, a qual provavelmente é responsável pelas diferenças na suscetibilidade a infecções e doenças autoimunes nas

raças de cães.

Gatos

O MHC felino tem tamanho intermediário entre o do camundongo e o dos humanos e está localizado no cromossomo B2. A região de classe I do FeLA é dividida em duas regiões pelo centrômero e aparentemente contém apenas um *locus* polimórfico funcional. Sua região de classe II não tem genes DP funcionais e sua região DQ foi eliminada (uma característica observada somente nos gatos). Em compensação, há um *locus* DR altamente polimórfico com pelo menos dois genes *DRB* e 24 alelos e três genes *DRA*.

Primates

O MHC humano, conhecido como HLA, contém três *loci* de classe Ia — A, B e C — e pelo menos três *loci* funcionais de classe Ib — E, F e G. A maior parte dos primatas do Velho Mundo possui todos esses *loci*, à exceção do C, que só é encontrado em humanos, gorilas e chimpanzés, e do G, que é encontrado somente em humanos. Em orangotangos e macacos rhesus, os *loci* A e B estão duplicados. Por outro lado, os primatas do Novo Mundo, como os saguis de tufo branco, têm os genes de MHC de classe I mais similares ao HLA-G. Estes animais não possuem qualquer gene relacionado com HLA-A, B ou C. Devido à perda da diversidade do MHC de classe I nos saguis de tufo branco, pode não ser surpreendente que sejam suscetíveis a infecções virais fatais que não são letais em humanos.

Moléculas do MHC e Doenças

Como a função das células do MHC é apresentar抗ígenos às células do sistema imune, os genes do MHC regulam as respostas imunológicas. Uma molécula estranha que não pode se ligar à fenda de pelo menos uma molécula de MHC não estimulará a imunidade adquirida (Fig. 11-12). Dessa forma, os alelos do MHC determinam a suscetibilidade a doenças infecciosas e a autoimunes (Quadro 11-2).

Quadro 11-

2

Por Que as Doenças Infecciosas Continuam Sendo

Importantes?

Constantemente tem-se indagado por que a seleção natural por agentes infecciosos não tem resultado na seleção de animais com uma forte imunidade e a consequente eliminação de todos os animais suscetíveis. A resposta encontra-se nos benefícios e custos relativos de uma resposta imunológica efetiva. Dessa forma, a pressão exercida por parasitas e agentes infecciosos deveria favorecer o desenvolvimento de mecanismos de resistência e de uma forte imunidade. Entretanto, um sistema imunológico efetivo implica gastos energéticos significativos. Respostas imunológicas são caras em termos energéticos e de uso de proteínas, e investimentos excessivos na

imunidade podem prejudicar outros mecanismos-chave de sobrevivência, como a capacidade reprodutiva. É também teoricamente possível que animais que respondam de forma excessiva sejam mais favoráveis a desenvolverem autoimunidades.

Isto tem sido claramente mostrado nas ovelhas Soay, que vivem em regiões isoladas da ilha de Hirta, próxima a St. Kilda, na costa da Escócia. As ovelhas que montam uma forte resposta mediada por anticorpo contra parasitas tendem a ser saudáveis e a sobreviver a invernos severos de forma mais eficiente, entretanto também tendem a ser menos férteis e a não ter cria no ano anterior. A vantagem do aumento na sobrevivência foi, então, compensada pela menor fertilidade. O custo de respostas imunológicas elevadas são tais que, em média, os animais desenvolvem ótima em vez de máxima imunidade.

Um fenômeno similar tem sido reconhecido em pássaros, em que os pássaros machos com a plumagem de procriação mais desenvolvida tendem a montar uma resposta deficiente e, dessa forma, apresentam pior sobrevida.

Graham AL, Hayward AD, Watt KA, et al; Fitness correlates of heritable variation in antibody responsiveness in wild mammal, *Science*. 330: 662-5, 2010.

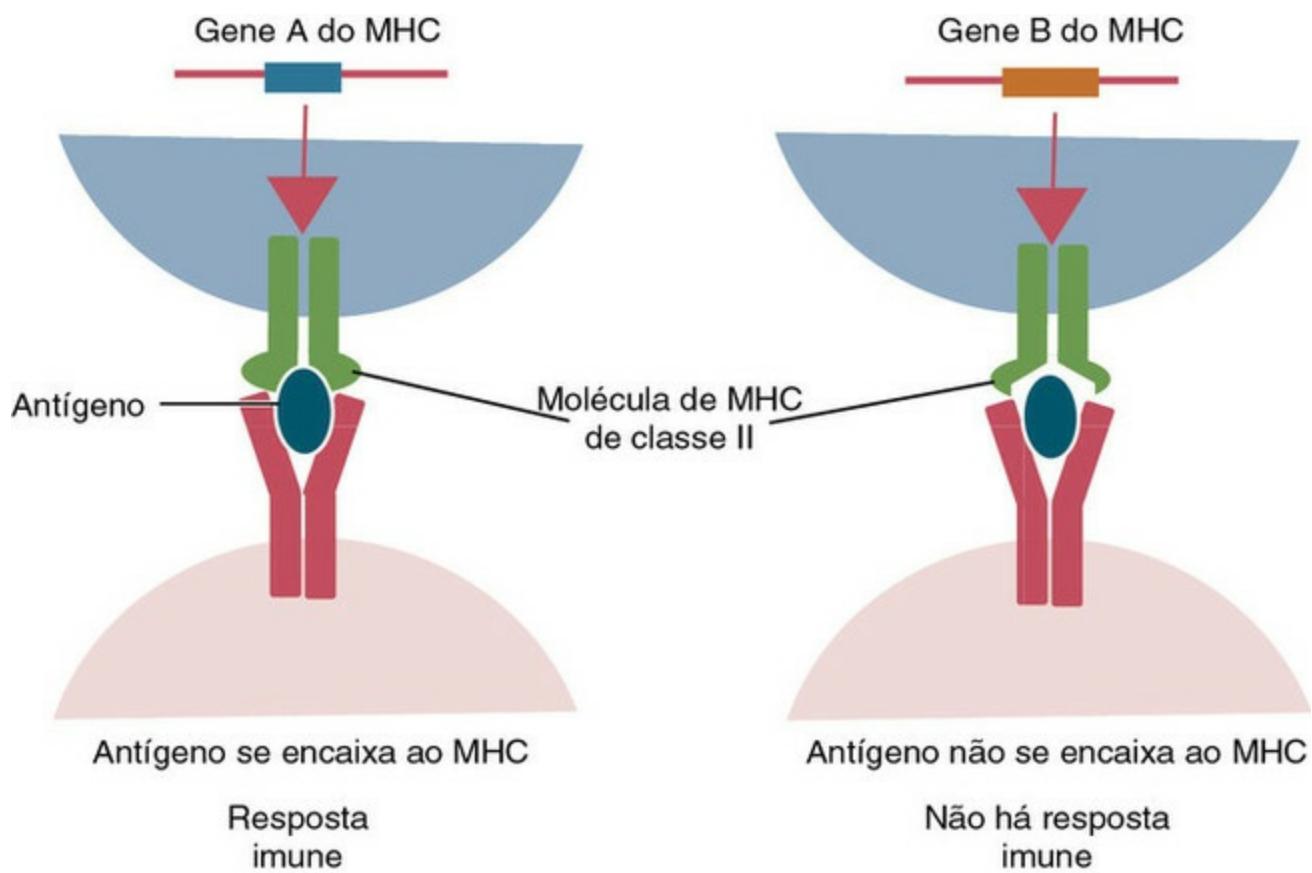


FIGURA 11-12 As moléculas do MHC regulam a resposta imune. Somente as moléculas que podem se ligar na fenda de uma molécula de MHC induzirão uma resposta imune. Isto é denominado restrição pelo MHC. Dessa forma, os genes do MHC que codificam estas moléculas também regulam a responsividade imunológica.

Como as moléculas de MHC de classes Ia e II são estruturalmente diversas, cada alelo de MHC irá se ligar a um grupo diferente de peptídeos抗原icos. Quanto mais

variedade no MHC de um animal, a mais antígenos ele poderá responder. Assim, um animal de MHC heterozigoto expressará muito mais alelos e poderá se ligar a uma maior variedade de peptídeos antigenicos que um animal homozigoto ([Fig. 11-13](#)).

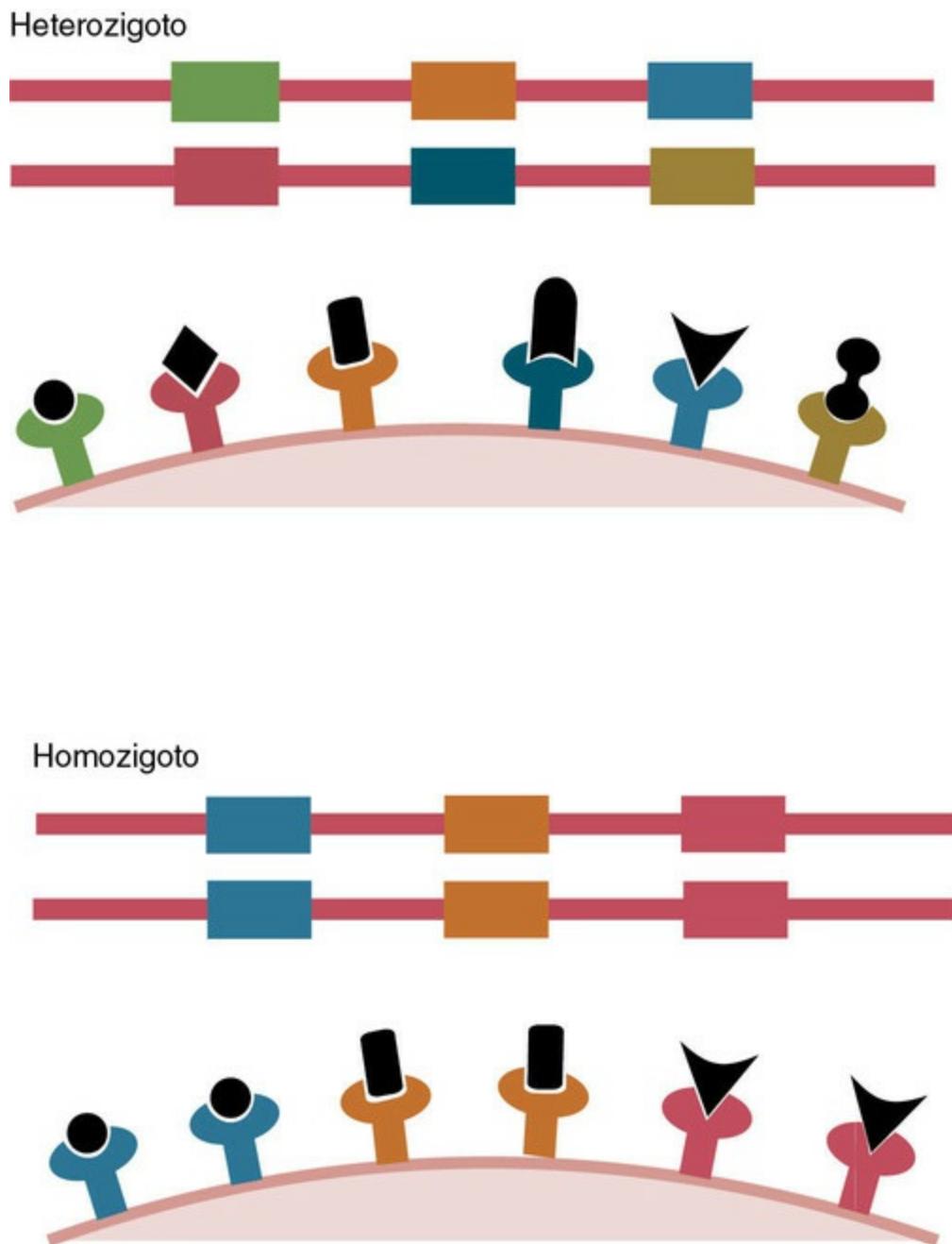


FIGURA 11-13 Os animais heterozigotos com dois alelos de MHC codificados em cada *locus* expressam seis diferentes moléculas apresentadoras de antígeno sobre a superfície celular. Logo, geram uma resposta imune mais diversificada e mais eficiente que os animais homozigotos com apenas uma molécula de MHC codificada por um *locus*. Um exemplo de vantagem heterozigótica.

O polimorfismo do MHC é mantido nas populações por um processo denominado seleção sobredominante ou vantagem heterozigótica. Simplificando, os MHCs heterozigotos estão em vantagem porque podem responder a mais antígenos e, então, são mais adaptados para sobreviver às doenças infecciosas. O sítio de ligação ao antígeno de uma molécula de MHC de classe Ia ou classe II também é muito inespecífico (ou degenerado) e estimou-se que, em média, uma molécula de MHC pode se ligar a 2.500 peptídeos diferentes. Isso porque a fenda do MHC se liga mais firmemente à estrutura

peptídica do que às cadeias laterais dos aminoácidos. Apesar disso, as restrições estruturais limitam a eficiência de ligação de cada alelo. Assim, é mais provável que somente um ou dois peptídeos de uma proteína antigênica média possam se ligar a uma dada molécula de MHC. A habilidade de ligação das moléculas de MHC a antígenos deve ser um fator limitante na geração da imunidade adaptativa e na resistência a agentes infecciosos. O aumento da diversidade das moléculas de MHC claramente eleva a diversidade dos peptídeos aos quais poderão se ligar e, consequentemente, a resistência a infecções. Como a maioria dos indivíduos tem MHC heterozigoto, cada um expressa normalmente mais de seis diferentes moléculas de MHC de classe Ia. (Em humanos, p. ex., cada par é codificado pelos *loci* HLA-A, B e C.) O número de moléculas de MHC expressas não é maior porque isso aumentaria a possibilidade de ligação e apresentação de antígenos “próprios” e exigiria a eliminação de muito mais células T autorreativas durante o desenvolvimento ([Capítulo 20](#)). Portanto, seis diferentes moléculas de MHC de classe Ia representam um bom meio-termo entre maximizar o reconhecimento de抗ígenos estranhos e minimizar o reconhecimento de autoantígenos ([Fig. 11-14](#)).

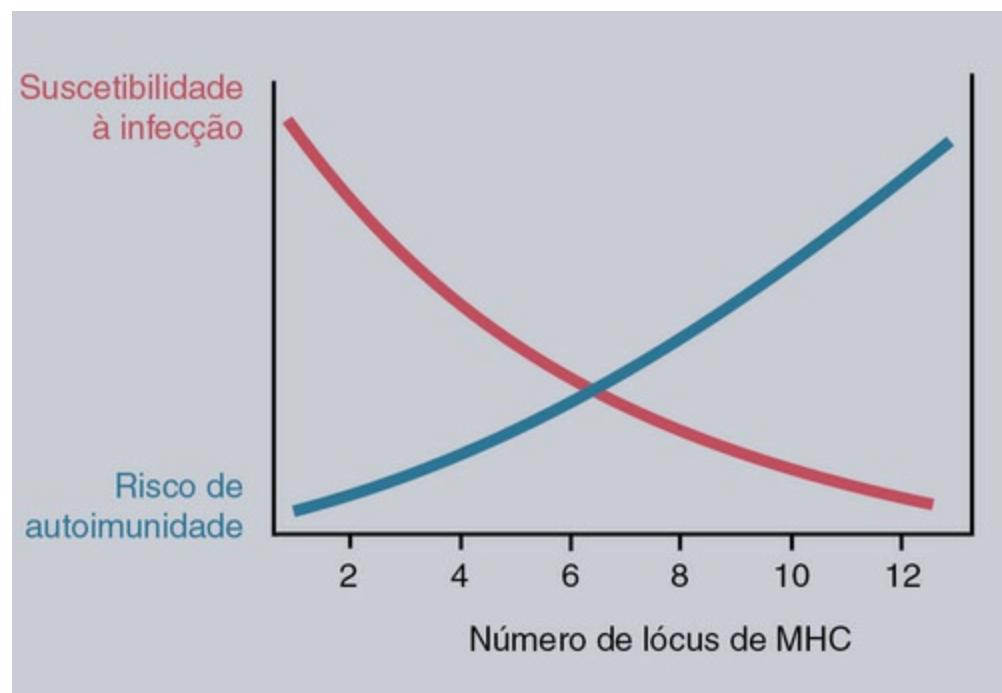


FIGURA 11-14 O número ideal de moléculas de MHC é um equilíbrio entre o necessário para responder ao máximo possível de diferentes抗ígenos microbianos e o necessário para evitar respostas autoimunes. Modelos computacionais sugerem que o número ideal de moléculas do MHC é seis.

Alguns *loci* de MHC de classe Ia codificam genes altamente polimórficos. Por exemplo, o *locus* H-2K no camundongo codifica mais de cem alelos. Como não pode haver mais de dois alelos/*loci* em um indivíduo, parece que este número de alelos é necessário para maximizar o polimorfismo em camundongos. Uma possível razão para isso é proteger a população como um todo da extinção. Por causa do polimorfismo do MHC, a maior parte dos indivíduos em uma população tem um único grupo de alelos de classe Ia e cada indivíduo pode responder a um grupo exclusivo de抗ígenos. Quando uma nova doença infecciosa acomete tal população, é provável que pelo menos alguns indivíduos

apresentem moléculas de MHC que podem se ligar a novos抗ígenos microbianos e desencadear a imunidade. Aqueles que podem responder montam uma resposta imunológica e sobrevivem. Os que não possuem tais moléculas não podem responder e morrem.

Ao se examinarem grandes populações de seres humanos ou de camundongos, observa-se a ausência de predominância de um único haplótipo de MHC. Em outras palavras, nenhum haplótipo único de MHC confere maior vantagem a um determinado animal. Isto reflete a futilidade da tentativa do hospedeiro de se igualar aos organismos invasores em sua variabilidade antigênica. Um micrório será sempre capaz de mudar e escapar da resposta imune mais rapidamente do que uma população de mamíferos consegue desenvolver resistência. Quaisquer alterações em um alelo de MHC podem aumentar a resistência a um organismo ao mesmo tempo que podem diminuir a resistência a outro. É, portanto, mais vantajoso para os membros de uma população possuir múltiplos alelos de MHC altamente diversos, de modo que qualquer patógeno que se dissemine em uma população terá que se adaptar de novo a cada indivíduo.

Animais altamente adaptáveis socialmente, como os humanos ou os camundongos, com populações grandes pelas quais as doenças podem se disseminar rapidamente, em geral apresentam um extenso polimorfismo do MHC (Fig. 11-15). Por outro lado, espécies solitárias de baixa densidade, como os mamíferos marinhos (baleias e elefantes-marinhos), os alces, os diabos-da-tasmânia ou os leões asiáticos, têm muito menos polimorfismo. Também é interessante observar o caso do guepardo, que possui um polimorfismo mínimo em decorrência do recente gargalo populacional. Devido a essa perda da diversidade do MHC, esses animais aceitam alotransplantes de outros guepardos não relacionados. Do mesmo modo, uma doença como a peritonite infecciosa felina leva a 60% de mortalidade nessa espécie em cativeiro, em comparação com 1% a 2% de mortalidade nos gatos domésticos.

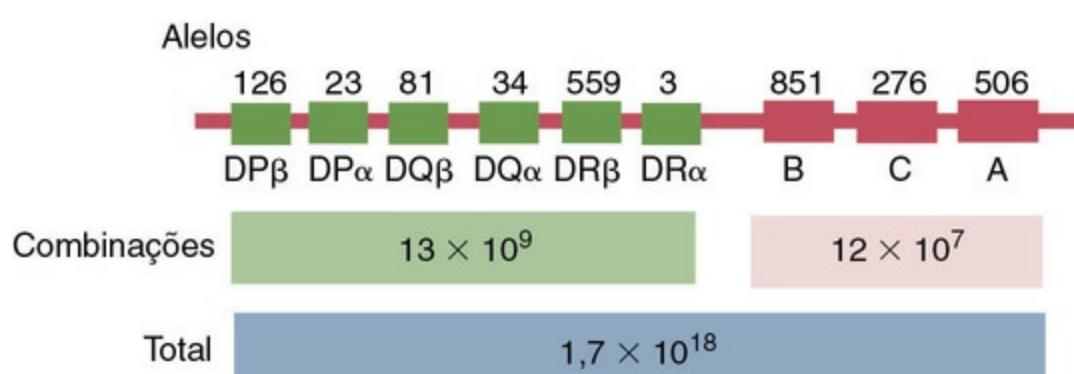


FIGURA 11-15 Um exemplo de como o polimorfismo do MHC pode gerar um grande número de diferentes haplótipos. Os números acima de cada *locus* são a quantidade de alelos identificados no MHC humano até janeiro de 2007. O número de diferentes combinações pode ser determinado pela multiplicação de todos eles juntos. Logo, há 13×10^9 combinações para a classe II, 12×10^7 para a classe I e $1,7 \times 10^{18}$ combinações totais possíveis, mais do que o suficiente para dar a cada humano um haplótipo único.

Há muitos exemplos da relação entre haplótipo do MHC e resistência a doenças

infecciosas. Por exemplo, nos bovinos há uma associação entre um determinado tipo de alelo BoLA e a resistência à leucose bovina, ao carcinoma ocular espinocelular e à tripanossomíase, à responsividade ao vírus da febre aftosa e à suscetibilidade ao carrapato *Boophilus microplus*. Vacas com BoLA-Aw8 são mais provavelmente soropositivas para leucose, uma doença causada pelo vírus da leucemia bovina (VLB). A resistência está associada a BoLA-Aw7 e a suscetibilidade a BoLA-Aw12. A proliferação de linfócitos B e a expressão de tumores destas células induzidos por VLB também são controladas por BoLA. O BoLA-Aw14 parece influenciar a idade de soroconversão, ao passo que o BoLA-Aw12 parece estar associado à suscetibilidade à proliferação de linfócitos B. Entretanto, essas associações com os loci BoLA-A são relativamente fracas, em comparação com a associação entre a suscetibilidade e certos alelos BoLA-DRB, como o DRB3. O polimorfismo do BoLA-DRB3 influencia a resistência ou suscetibilidade ao vírus da leucemia bovina. Esta resistência está associada à presença de dois aminoácidos, o ácido glutâmico e a arginina, no sítio de ligação ao antígeno do DRB3 nas posições 70 e 71, ao passo que val-asp-thr-tyr nas posições 75 a 78 está associado à suscetibilidade.

BoLA-A*16 está associado a resistência à mastite; BoLA-A*6 e BoLA-A*16, a alta resposta humoral à albumina sérica humana, e o BoLA-A*2 à baixa resposta. A associação com doenças também é observada com os alelos da classe II. Assim, a presença de BoLA-DRB3.2*23 está associada ao aumento da incidência de mastite grave por coliformes. O alelo DRB3*3 está associado a um risco mais baixo de retenção de placenta, ao passo que DRB3*6 e DRB3*22, a um risco mais baixo de doença ovariana cística. A resistência a *Dermatophilus* também foi relacionada ao locus BoLA DR.

Nos ovinos, há uma associação do alelo de classe I SY1 à resistência a *Trichostrongylus colubriformis*. O locus Ovar-DRB1 afeta a produção de ovos na infecção por *Ostertagia*. A resistência à paraplexia enzoótica dos ovinos (*scrapie*) e a linfadenite caseosa parecem estar associadas à presença de certos alelos do MHC de classe I.

Nos caprinos, há uma associação entre o alelo de classe I Be7 e a resistência à artrite-encefalite caprina (AEC), e de Be1 e Be14 com a suscetibilidade. A resistência ou suscetibilidade genética à infecção por *Ehrlichia ruminantium* está associada aos alelos de classe I CLA e Be.

Nos equinos, a resposta alérgica às picadas de mosquitos *Culicoides* está associada ao ELA-Aw7. Há também uma forte associação entre ELA-A3, ELA-A15 e ELA-Dw13 e o desenvolvimento de sarcoides (tumores cutâneos fibroblásticos provavelmente induzidos pelo papilomavírus bovino). Uma doença autoimune, a uveíte recorrente equina, é fortemente associada ao haplótipo ELA-A9.

Nos suínos, o complexo SLA tem influência nos parâmetros principais da reprodução, como taxa de ovulação, tamanho de ninhada e viabilidade de leitões. Isso pode ocorrer devido ao papel desempenhado pela enzima 21-hidroxilase, cujo gene está localizado na região de classe III. Os níveis de anticorpos séricos também são afetados pelo haplótipo SLA. Até o número de larvas do parasita *Trichinella spiralis* na musculatura é regulado pelos genes do complexo SLA. Os loci para características quantitativas de espessura de gordura dorsal, ganho médio diário de peso e características reprodutivas foram mapeados no complexo SLA. Por exemplo, o baixo desempenho de crescimento em

porcos brancos grandes está associado à presença dos alelos SLA de classe I 4, 5 e 20. Alta gordura de carcaça nos porcos Landrace está associada aos alelos 1, 15 e 18. O gene preciso (ou genes) responsável por essas características não foi identificado. Um possível candidato é o gene que codifica a 17 β -hidroxiesteroid desidrogenase, denominado *FABGL*, uma vez que essa enzima oxida estradiol, testosterona e di-hidrotestosterona e esses hormônios regulam a formação do tecido adiposo.

A seleção de um haplótipo de MHC específico pode vir a ser utilizada no desenvolvimento de linhagens de animais domésticos resistentes a doenças. No entanto é preciso pontuar que, pela seleção de um *locus* gênico específico, pode-se também selecionar inadvertidamente a suscetibilidade de *loci* próximos associados. Isso pode exceder os benefícios de um alelo resistente em um *locus*. Um animal não pode ser resistente a todas as doenças infecciosas.

MHC e Odores do Corpo

O vomeronasal nos mamíferos é um órgão olfatório utilizado para detectar informação quanto a sexo, *status* e individualidade de outro animal. As moléculas que *carreiam* essa informação são pequenos peptídeos voláteis encontrados na urina, os quais podem se ligar às fendas de ligação ao antígeno das moléculas de MHC de classe I. Dessa forma, demonstrou-se que peptídeos conhecidos por se ligarem a duas moléculas de diferentes haplótipos do MHC de classe I de camundongos induzem respostas (potenciais de campo) nos órgãos vomeronasais murinos. As respostas não foram específicas aos haplótipos, mas peptídeos diferentes induziram padrões de ativação diferentes. Esses achados podem explicar bem como os mamíferos, como os camundongos, podem reconhecer o MHC de outros mamíferos pelo odor.

A região de classe I nos camundongos, bovinos e suíños contém numerosos genes que codificam receptores olfatórios para feromônios. Em consequência disso, o haplótipo do MHC afeta o reconhecimento dos odores individuais de uma maneira alelo-específica e, portanto, influencia as preferências de acasalamento dos mamíferos. Sob condições controladas, os camundongos (e humanos) preferem se acasalar com indivíduos de MHC incompatível. Tal preferência de acasalamento gera uma vantagem heterozigótica que poderia levar ao aumento da resistência a doenças. Entretanto, esse tipo de acasalamento poderia também evitar o endocruzamento intenso ao longo do genoma. A prevenção da procriação consanguínea pode ser a função mais importante da seleção de parceiros com base no MHC e, assim, ser a força seletiva fundamental para diversificar os genes MHC em uma espécie com tais padrões de acasalamento.

Órgãos do Sistema Imune

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Fontes de Linfócitos

Órgãos Linfoides Primários

Timo

Estrutura

Função

Hormônios Típicos

Bursa de Fabricius

Estrutura

Função

Placas de Peyer

Estrutura

Função

Complexos Linfoglandulares

Medula Óssea

Órgãos Linfoides Secundários

Linfonodos

Estrutura

Função

Circulação dos Linfócitos

Diferenças entre Espécies

Hemolinfonodos

Baço

Estrutura da Polpa Branca

Função

Outros Órgãos Linfoides Secundários

Pontos Principais

- A imunidade adaptativa é mediada por células chamadas linfócitos, que estão localizadas principalmente no interior de órgãos linfoideos.
- Os linfócitos derivam de células-tronco presentes na medula óssea.
- Os linfócitos sofrem maturação nos órgãos linfoideos primários. Existem dois tipos de linfócito: T e B.
- Os linfócitos T sofrem maturação no timo e os linfócitos B, no tecido linfoide gastrointestinal, na medula óssea ou na bursa de Fabricius, dependendo da espécie animal.
- Os linfócitos recém-sintetizados que apresentam receptores para autoantígenos, capazes de causar dano aos tecidos, são eliminados antes que possam deixar os órgãos linfoideos primários.
- Linfócitos maduros deixam os órgãos linfoideos primários e vão residir em órgãos linfoideos secundários, nos quais encontram e respondem a抗ígenos estranhos.
- Os principais órgãos linfoideos secundários são os linfonodos, o baço, a medula óssea e as placas de Peyer (PPs), localizadas no intestino.

Embora os抗ígenos sejam capturados e processados pelas células dendríticas (DCs), pelos macrófagos e pelos linfócitos B, as respostas imunes adaptativas são, na verdade, montadas por células denominadas linfócitos. Os linfócitos são pequenas células arredondadas presentes em grande número em órgãos como o baço, os linfonodos e o timo ([Fig. 12-1](#)). Esses órgãos são conhecidos como órgãos linfoideos. Os linfócitos possuem, em suas superfícies, receptores capazes de reconhecer e, portanto, responder aos抗ígenos estranhos. Esse tipo celular é o principal responsável pela resposta imune celular e também pela produção de anticorpos. Assim, os órgãos linfoideos devem apresentar um ambiente que permita a interação adequada entre os linfócitos, as células apresentadoras de抗ígenos e os próprios抗ígenos estranhos. Além disso, devem ser um local em que os linfócitos sejam capazes de responder de forma ideal aos抗ígenos processados.

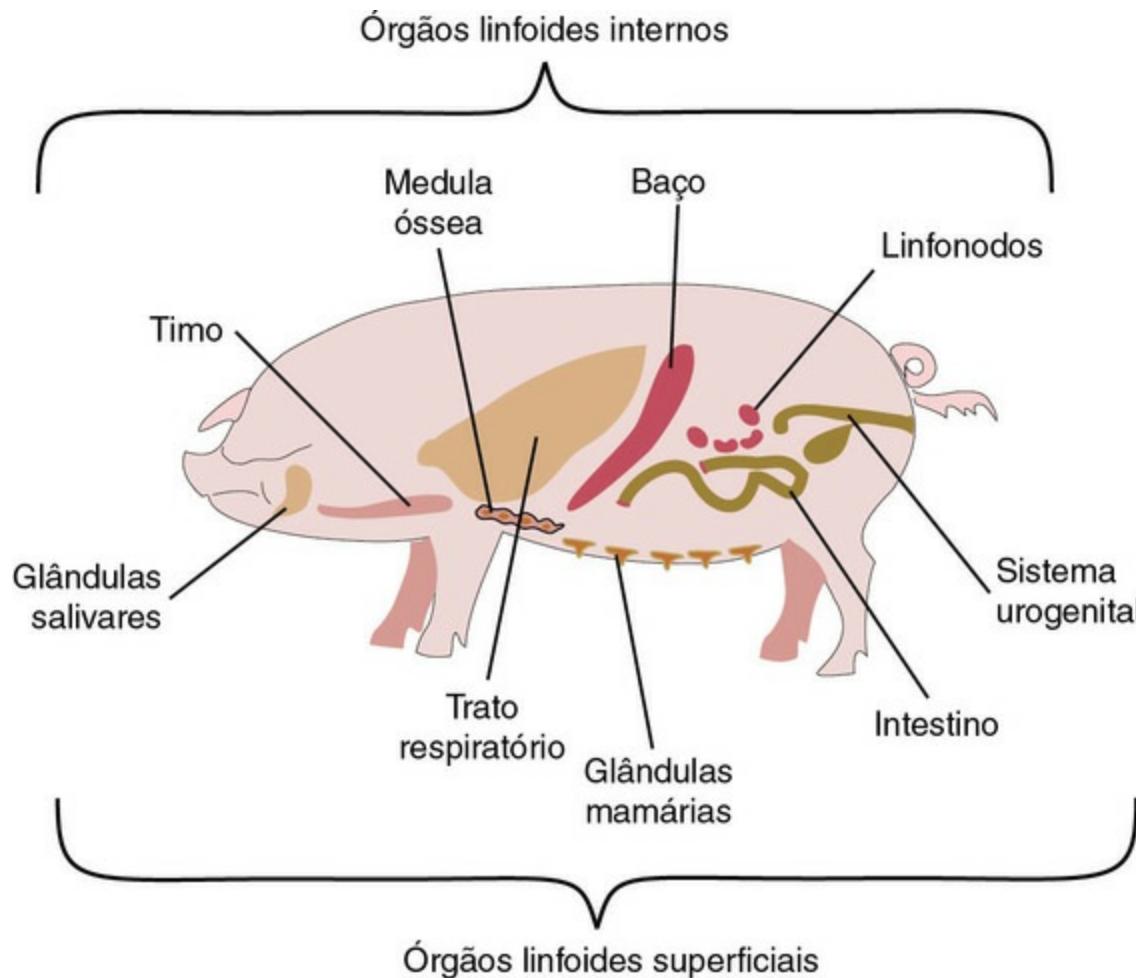


FIGURA 12-1 Principais tecidos linfoides do suíno, um mamífero típico.

As respostas imunes devem ser cuidadosamente reguladas. Os linfócitos devem ser selecionados para que apresentem receptores capazes de se ligar somente aos抗ígenos estranhos e a resposta de cada célula deve ser controlada para que não ocorra além das necessidades do organismo. Portanto, os órgãos linfoides podem ser classificados de acordo com sua função na produção dos linfócitos, na regulação da produção de linfócitos e no fornecimento de um ambiente favorável para a captura e o processamento dos抗ígenos, maximizando as chances de encontro e interação entre os抗ígenos processados e os linfócitos (Fig. 12-2).

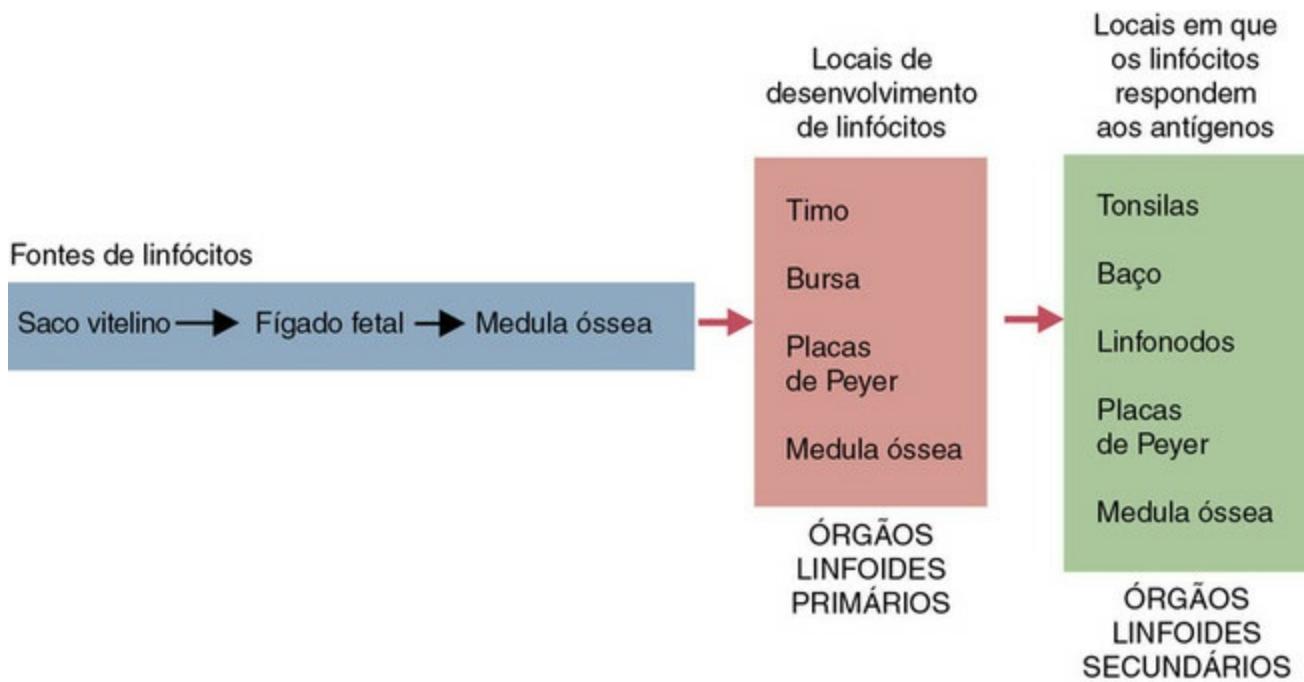


FIGURA 12-2 Os órgãos linfoideos podem ser convenientemente divididos em três grupos com base em seus papéis no desenvolvimento e funcionamento das populações de linfócitos.

Fontes de Linfócitos

As células-tronco linfoideas são formadas no omento, no fígado e no saco vitelino durante a fase fetal. Em adultos e fetos em fase de desenvolvimento mais adiantado, essas células-tronco são encontradas principalmente na medula óssea. Nos mamíferos, a medula óssea apresenta diversas funções. É um órgão hematopoiético que contém as células-tronco responsáveis por dar origem a todas as células sanguíneas, incluindo os linfócitos. Em alguns mamíferos, como os primatas, a medula óssea também atua como um órgão linfoide primário (local em que os linfócitos recém-produzidos podem amadurecer). Assim como o baço, o fígado e os linfonodos, a medula óssea também é um órgão linfoide secundário, possuindo muitas DCs e macrófagos, removendo substâncias estranhas da corrente sanguínea. Por último, a medula óssea apresenta um grande número de células produtoras de anticorpos, sendo, portanto, a principal fonte dessas proteínas. Devido a essas inúmeras funções, a medula óssea é dividida em dois compartimentos, um hematopoiético e outro vascular. Esses compartimentos se alternam, como fatias de um bolo, em áreas em forma de cunha no interior dos ossos longos. O compartimento hematopoiético contém as células-tronco que vão dar origem às células sanguíneas, como macrófagos, DCs e linfócitos, sendo circundado por uma camada de células adventícias. Nos animais mais velhos, essas células adventícias podem acumular tanta gordura que a medula óssea adquire uma aparência amarelada. O compartimento vascular, principal local em que os抗ígenos são capturados, consiste em seios sanguíneos revestidos por células endoteliais e atravessados por células reticulares e macrófagos.

Órgãos Linfoides Primários

Os órgãos que regulam o desenvolvimento dos linfócitos são chamados de órgãos linfoideos primários. Os linfócitos são classificados em duas populações denominadas linfócitos T e linfócitos B, dependendo do local de maturação. Assim, os linfócitos T são aqueles que sofrem maturação no timo e os linfócitos B, em diferentes órgãos, dependendo da espécie. Nas aves, a maturação dessas células ocorre na bursa de Fabricius, nos primatas e roedores, na medula óssea e em coelhos, ruminantes e suínos, a maturação ocorre nos tecidos linfoideos intestinais. Todos os órgãos linfoideos primários se formam durante o início da fase fetal. À medida que o animal se desenvolve, os linfócitos imaturos recém-formados migram da medula óssea para os órgãos linfoideos primários, nos quais amadurecem ([Tabela 12-1](#)). Os órgãos linfoideos primários não são locais em que os linfócitos encontram抗ígenos estranhos ou se multiplicam em função de uma estimulação antigênica.

Tabela 12-1

Comparação entre os órgãos linfoideos primários e secundários

Primários		Secundários
Origem	Junção ectoendodérmica ou endoderma	Mesoderma
Tempo de desenvolvimento	Início da fase embrionária	Final da fase fetal
Persistência	Involuem após a puberdade	Persistem na vida adulta
Efeito da retirada	Perda dos linfócitos	Nenhum ou mínimo
Resposta ao antígeno	Não responsivos	Responsivos
Exemplos	Timo, bursa, algumas placas de Peyer	Baço, linfonodos

Timo

O timo localiza-se na cavidade torácica, estando à frente, porém mais abaixo, do coração. Em equinos, bovinos, ovinos, suínos e galinhas, ele se estende do pescoço até a tireoide. O tamanho do timo varia, apresentando maior tamanho relativo no animal recém-nascido e maior tamanho absoluto durante a puberdade. Em animais adultos, pode ser muito pequeno e de difícil visualização.

Estrutura

O timo é formado por lóbulos contendo grupos frouxos de células epiteliais, cada um coberto por uma cápsula de tecido conjuntivo. A parte mais externa de cada lóbulo, o córtex, é densamente infiltrada por linfócitos (ou timócitos), enquanto a parte mais interna, a medula, contém poucos linfócitos e as células epiteliais são bem visíveis ([Fig. 12-3](#)). Na medula também são encontrados corpúsculos arredondados, organizados em camadas, chamados de corpúsculos de Hassall ou tímicos. Esses corpúsculos contêm queratina e, em seu centro, é possível encontrar vestígios de pequenos vasos sanguíneos. Em bovinos, esses corpúsculos podem apresentar imunoglobulinas A ([Capítulo 16](#)). Uma

membrana basal anormalmente espessa e uma contínua camada de células epiteliais circundam os capilares que suprem o córtex do timo. Essa barreira impede a penetração de抗ígenos estranhos no córtex. Não existem vasos linfáticos que saiam do timo. À medida que o animal envelhece, o timo diminui de tamanho e é substituído por tecido adiposo. Entretanto, o timo ainda apresenta pequenas quantidades de tecido linfoide funcionalmente ativas.

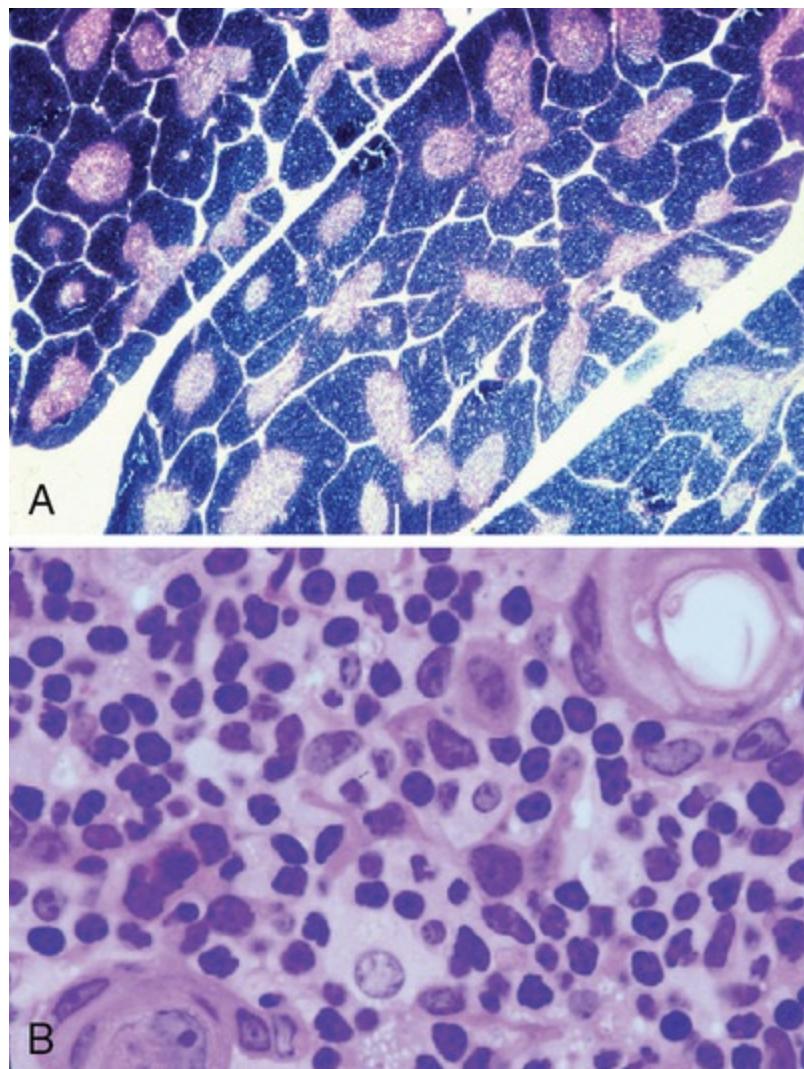


FIGURA 12-3 A, Corte histológico de um timo de macaco. Cada lóbulo é dividido em um córtex rico em linfócitos, de coloração mais escura, e uma medula mais clara, composta principalmente por células epiteliais. Aumento original de 10×. B, Região medular do timo de macaco em maior aumento, evidenciando diversas células epiteliais fracamente coradas e diversos linfócitos redondos e fortemente corados. Aumento original 1.000×.

Função

As funções do timo são mais bem demonstradas por estudos sobre os efeitos de sua retirada cirúrgica em roedores. Esses efeitos diferem dependendo da idade do animal estudado. Camundongos que foram timectomizados logo após o nascimento tornam-se suscetíveis a infecções e podem não se desenvolver. Esses animais possuem poucos linfócitos circulantes e não são capazes de rejeitar transplantes de órgãos, pois perderam a capacidade de desenvolver respostas imunes mediadas por células ([Tabela 12-2](#)). A

retirada cirúrgica do timo de animais adultos não apresenta efeitos imediatos, mas, se forem monitorados nos meses seguintes, será possível observar que o número de linfócitos na circulação sanguínea e sua habilidade de desenvolver respostas imunes celulares diminuem gradualmente. Essa observação sugere que o timo ainda permanece funcional em animais adultos, contudo, existe um reservatório de células formadas no timo, com meia-vida longa, que deve ser esgotado antes que os efeitos da timectomia se tornem aparentes (Fig. 12-4).

Tabela 12-2

Efeitos da timectomia e da bursectomia neonatais

Função	Timectomia	Bursectomia
Números de linfócitos circulantes	Desaparecem	Sem efeito
Presença de linfócitos em locais T-dependentes	Desaparece	Sem efeito
Rejeição ao enxerto	Suprimida	Sem efeito
Presença de linfócitos em locais T-independentes	Depleção mínima	Desaparece
Plasmócitos nos tecidos linfoideos	Queda mínima	Desaparece
Imunoglobulinas séricas	Queda mínima	Queda acentuada
Formação dos anticorpos	Efeitos mínimos	Queda acentuada

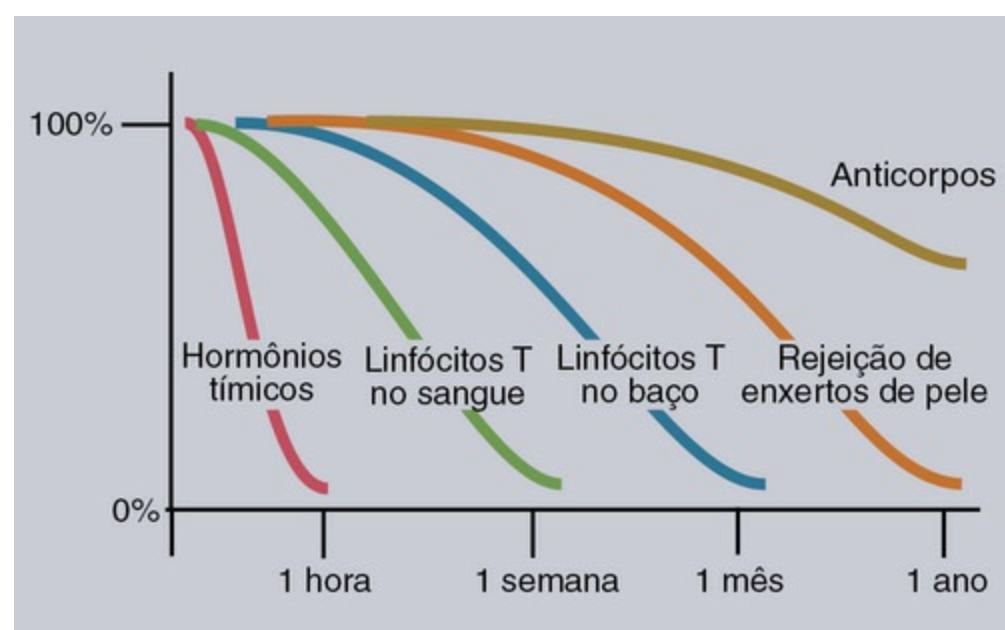


FIGURA 12-4 Efeitos da timectomia em adultos sobre a resposta imune. Note que demora pouco mais de um ano para que as consequências sejam aparentes. Isso reflete a sobrevivência prolongada de linfócitos T circulantes.

Os resultados da timectomia demonstram que, em neonatos, o timo é a principal fonte da maioria dos linfócitos no sangue e que esses são os responsáveis pela resposta imune celular. Essas células são denominadas linfócitos derivados do timo ou linfócitos T. As células precursoras dos linfócitos T originam-se na medula óssea, mas depois migram

para o timo. No timo, essas células (agora denominadas timócitos) multiplicam-se rapidamente. Das novas células formadas, a maioria é destruída por apoptose, enquanto as restantes (cerca de 5% do total nos roedores e 25% nos bezerros) permanecem no órgão por quatro a cinco dias antes de saírem e colonizarem os órgãos linfoides secundários.

Os linfócitos T que entram no timo têm duas funções consideradas conflitantes. Essas células precisam reconhecer抗ígenos estranhos, mas ao mesmo tempo não podem responder exageradamente aos constituintes normais do organismo (autoantígenos). Um processo de seleção em dois estágios na região medular do timo confere essa habilidade. Os timócitos que possuem receptores capazes de se ligar fortemente aos autoantígenos e, dessa forma, causar doenças autoimunes são eliminados por apoptose. Os timócitos que possuem receptores incapazes de se ligar a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II, sendo incapazes de responder a qualquer antígeno processado, também são destruídos.

Por outro lado, aquelas células que não foram eliminadas pelo processo de seleção negativa, mas que conseguem reconhecer complexos抗ígenos-MHC de classe II específicos com moderada afinidade, são estimuladas a se desenvolver em um processo denominado seleção positiva. Por fim, algumas dessas células saem do timo como linfócitos T maduros, circulam pela corrente sanguínea e colonizam os órgãos linfoides secundários.

As células epiteliais do timo são consideradas incomuns, pois expressam mais de 400抗ígenos normalmente encontrados em outros tecidos. Além disso, essas células possuem altos níveis de autofagia. Assim, seus抗ígenos intracelulares são ligados a moléculas do MHC de classe II e expressos em grandes quantidades na superfície das células epiteliais. Essa "promiscuidade" de expressão抗ígenica assegura que os linfócitos T em desenvolvimento sejam expostos a uma imensa variedade de抗ígenos teciduais considerados normais. Como os linfócitos T que responderiam a esses抗ígenos são eliminados, o sistema garante que as células que deixam o órgão não reagirão frente aos componentes normais do organismo.

Hormônios Tímicos

No timo, as funções celulares são reguladas por um complexo conjunto de citocinas e pequenos peptídeos coletivamente conhecidos como hormônios tímicos. Entre essas substâncias estão timosina, timopoiética, fator humoral tímico, timulina e timoestimulina. A timulina é especialmente interessante, pois é um peptídeo contendo zinco que é secretado pelas células epiteliais do timo, sendo capaz de restaurar parcialmente as funções dos linfócitos T em animais timectomizados. O zinco é um mineral essencial para o desenvolvimento dos linfócitos T. Portanto, aqueles animais com deficiência de zinco apresentam respostas imunes mediadas por células deficientes ([Capítulo 38](#)). Os corpúsculos de Hassall desempenham papel funcional na regulação da atividade tímica, uma vez que expressam um fator de crescimento denominado linfopoiética do estroma tímico. Essas moléculas ativam as DCs do timo, que estimulam os linfócitos T reguladores. Acredita-se que esses linfócitos T reguladores controlem o

processo de seleção positiva dos linfócitos T.

Bursa de Fabricius

A bursa de Fabricius é um órgão encontrado somente em aves. É uma bolsa arredondada localizada logo acima da cloaca ([Fig. 12-5](#)). Assim como o timo, ela atinge seu maior tamanho na galinha cerca de uma a duas semanas após a eclosão e, então, diminui à medida que a ave envelhece. É de identificação extremamente difícil em aves mais velhas.



FIGURA 12-5 Bursa de Fabricius retirada de um pinto com 1 semana de vida. O órgão foi aberto para mostrar as dobras internas.

Estrutura

Como ocorre no timo, a bursa de Fabricius apresenta linfócitos rodeados por tecido epitelial. Esse tecido epitelial forma uma bolsa que se conecta à cloaca por meio de um ducto. No interior dessa bolsa, dobras no epitélio projetam-se em direção ao lúmen e massas arredondadas de linfócitos, denominadas folículos linfoides, estão espalhadas por essas dobras ([Fig. 12-6](#)). Cada folículo é dividido em córtex e medula. No córtex, localizam-se os linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Na junção corticomedular, existe uma membrana basal e uma rede de capilares, em cujo interior estão localizadas as células epiteliais. Essas células epiteliais medulares são substituídas por linfoblastos e linfócitos no centro do folículo. Células dendríticas neuroendócrinas especializadas com funções ainda desconhecidas circundam cada folículo.

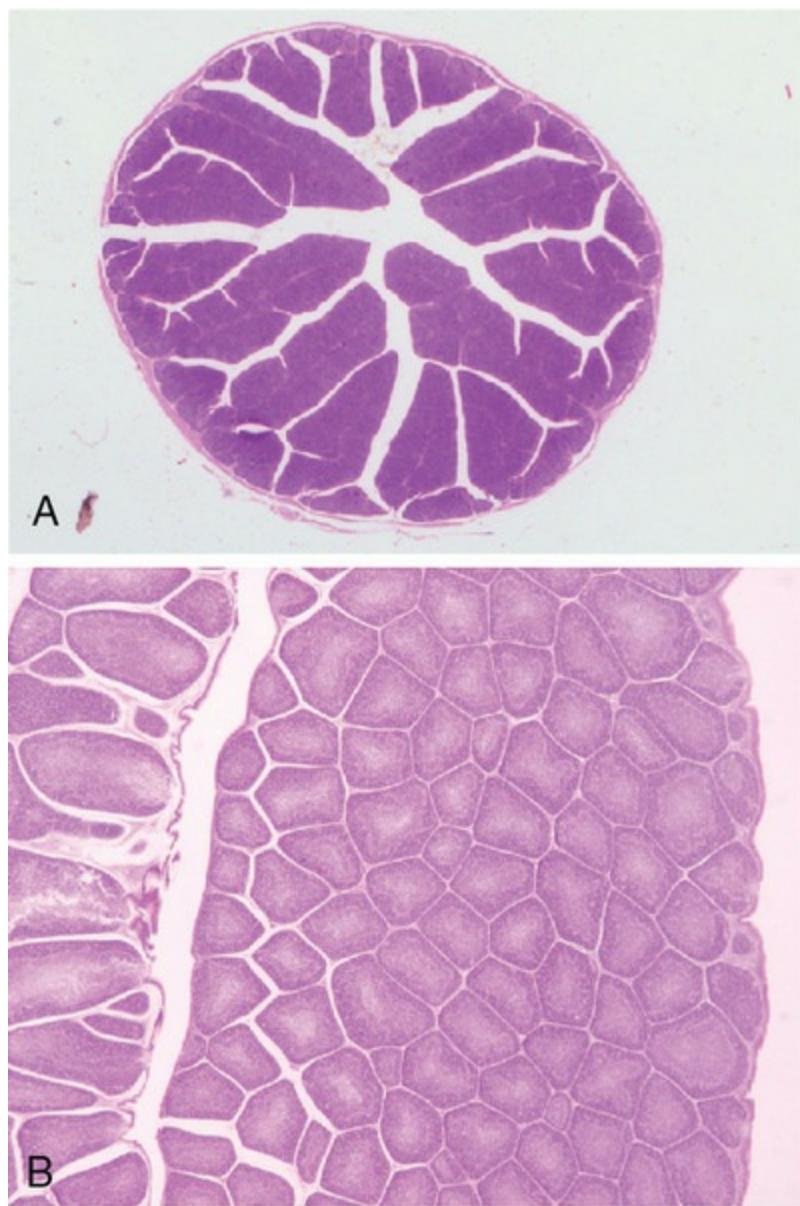


FIGURA 12-6 Fotomicrografia mostrando a estrutura da bursa de Fabricius. **A**, Fotomicrografia em menor aumento mostrando a bursa de um pinto de 13 dias de vida. Aumento original 5×. **B**, Em maior aumento. Aumento original 360×. (De uma amostra cedida pelos doutores N. H. McArthur e L. C. Abbott.)

Função

A bursa pode ser removida tanto cirurgicamente como pela infecção de frangos recém-nascidos por um vírus capaz de destruir a bursa (vírus da doença infecciosa da bursa). Como a bursa sofre redução de tamanho assim que a ave se torna sexualmente madura, a atrofia do órgão também pode ser induzida pela aplicação de testosterona. Aves bursectomizadas apresentam baixos níveis de anticorpos no sangue e as células produtoras de anticorpos desaparecem dos órgãos linfoides. Entretanto, esses animais ainda possuem linfócitos circulantes, sendo capazes de rejeitar enxertos de pele. Dessa forma, a retirada cirúrgica da bursa exerce poucos efeitos sobre a resposta imune mediada por células. As aves bursectomizadas são mais suscetíveis à leptospirose e à salmonelose, mas não a bactérias intracelulares, como *Mycobacterium avium*.

A bursa é um órgão linfoide primário que funciona como um local para a maturação e a diferenciação das células que compõem o sistema produtor de anticorpos. Assim, os

linfócitos que se originam na bursa são denominados linfócitos B. De certa maneira, a bursa atua de forma semelhante ao timo, já que as células imaturas produzidas na medula óssea migram em direção à bursa. Essas células se multiplicam rapidamente, mas cerca de 90% a 95% delas são eliminadas por apoptose no processo de seleção negativa dos linfócitos B autorreativos. Quando o processo de maturação acaba, os linfócitos B sobreviventes se deslocam para os órgãos linfoideos secundários.

Avaliações mais detalhadas demonstram que a bursa de Fabricius não é simplesmente um órgão linfoide primário, pois nela podem ocorrer a captura de antígenos e a síntese de alguns anticorpos. Ela também apresenta um pequeno grupo de linfócitos T logo acima da abertura do ducto da bursa. Diversos hormônios já foram extraídos desse órgão, sendo o mais importante um tripeptídeo (Lys-His-glicilamida) denominado bursina, capaz de ativar linfócitos B, mas não linfócitos T.

Placas de Peyer

Estrutura

As PPs são órgãos linfoideos localizados na parede do intestino delgado. Sua estrutura e função variam entre as espécies. Em ruminantes, suínos, equinos, caninos e humanos (grupo I), 80% a 90% das PPs são encontradas na região do íleo, em que formam uma estrutura única e contínua que se estende em direção à junção ileocecal. Nos ruminantes e suínos jovens, as PPs do íleo podem atingir dois metros de comprimento. Essas PPs apresentam densos folículos linfáticos, cada um circundado por uma bainha de tecido conjuntivo, e contêm apenas linfócitos B (Fig. 12-7).

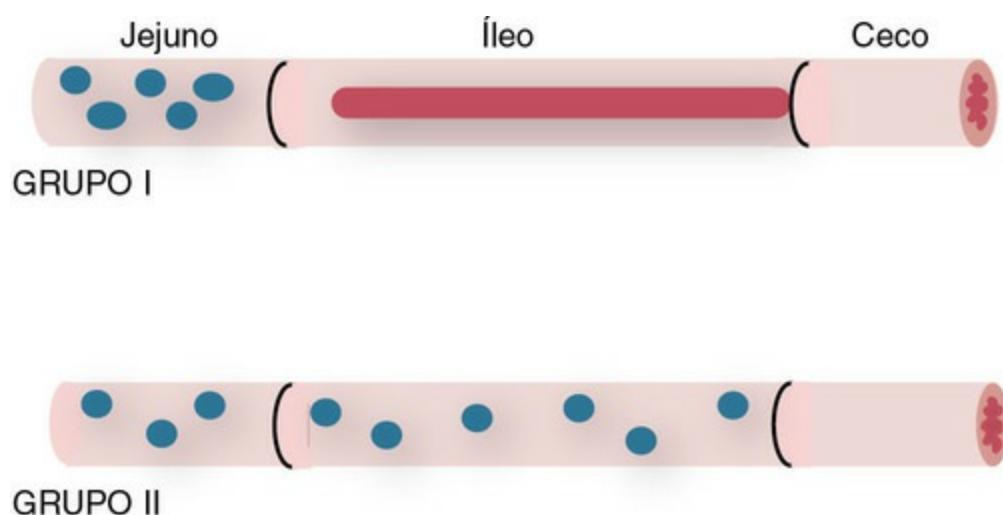


FIGURA 12-7 Diagrama esquemático mostrando as diferenças entre o arranjo das placas de Peyer (PPs) nos mamíferos do grupo I e do grupo II. A maior PP ileal nos mamíferos do grupo I é um órgão linfoide primário que regredie com cerca de 1 ano de idade.

As PPs do íleo atingem tamanho máximo e maturidade antes do nascimento, quando estão protegidas contra os抗ígenos estranhos. Coletivamente, as PPs ileais formam o maior tecido linfoide em cordeiros de 6 semanas de idade (como o timo, elas constituem cerca de 1% do peso corporal total). Elas desaparecem quando os animais têm 15 meses

de idade e não são identificadas em ovinos adultos.

As espécies do grupo I também apresentam um segundo tipo de PP, que consiste em múltiplos e discretos acúmulos de folículos na região do jejuno. Essas PPs do jejuno permanecem durante toda a vida do animal. Essas placas consistem em folículos com formato de pera separados por um extenso tecido interfolicular contendo principalmente linfócitos B e até 30% de linfócitos T ([Fig. 12-8](#)).



FIGURA 12-8 Estrutura de dois tipos diferentes de placas de Peyer (PPs) em ovelhas. **A**, Uma PP ileal com 8 semanas de idade. **B**, Uma PP do jejunoo também com 8 semanas de idade. Aumento original 32 \times . (Reynolds JD, Morris B. The evolution and involution of Peyer's patches in fetal and postnatal sheep. *Eur J Immunol*. 13: 631, 1983.)

Os suínos também são uma espécie do grupo I. Eles possuem cerca de 30 PPs jejunais com estrutura convencional e uma única e extensa PP ileal. Essa PP ileal não apresenta linfócitos T e possui estrutura similar àquela encontrada em ovinos. Essa estrutura regrediu no primeiro ano de vida, mas não parece ser um órgão linfoide primário, uma vez que não é necessário para o desenvolvimento dos linfócitos B. Cachorros também pertencem ao grupo I. Eles possuem dois tipos de PPs, incluindo uma PP única no íleo que mostra evolução precoce e contém predominantemente linfócitos B imaturos.

Em outros mamíferos, como primatas, coelhos e roedores (grupo II), as PPs estão localizadas aleatoriamente em intervalos no jejun e no íleo. Nesses mamíferos, as PPs não se desenvolvem até duas a quatro semanas após o nascimento e persistem até idades mais avançadas. O desenvolvimento das PPs nos animais do grupo II parece depender inteiramente da estimulação da flora bacteriana normal, já que em camundongos livres de germes elas permanecem pequenas e pouco desenvolvidas. Em coelhos, o apêndice também desempenha papel fundamental no desenvolvimento dos linfócitos B.

Função

Nas espécies mamíferas do grupo I, o comportamento das PPs do íleo assemelha-se ao da bursa das aves. Assim, as PPs no íleo são locais de rápida proliferação de linfócitos B, embora a maioria dessas células sofra apoptose e as restantes sejam liberadas para a circulação sanguínea. Caso essas PPs sejam cirurgicamente removidas, os cordeiros se tornam deficientes em linfócitos B e não produzem anticorpos. A medula óssea dos cordeiros apresenta bem menos linfócitos do que a dos roedores de laboratório, sendo as PPs do íleo a fonte mais importante de linfócitos B.

Complexos Linfoglandulares

Os complexos linfoglandulares são encontrados na parede do intestino grosso e do ceco de equinos, ruminantes, cães e suínos. São massas de tecido linfoide localizadas na submucosa e infiltradas por extensões radiais das glândulas mucosas. Essas glândulas penetram tanto na submucosa quanto no nódulo linfoide. Elas são cobertas pelo epitélio colunar do intestino contendo células caliciformes, linfócitos intraepiteliais e células M ([Capítulo 22](#)). Sua função ainda não é conhecida, mas esses complexos apresentam grande quantidade de plasmócitos, o que sugere que sejam locais de produção de anticorpos. Em função de sua similaridade estrutural com a bursa de Fabricius e a presença de muitas células M, esses complexos podem ser locais para amostragem de抗ígenos.

Medula Óssea

As PPs ileais especializadas são órgãos linfoideos primários dos linfócitos B apenas nos mamíferos do grupo I (ruminantes, suínos e caninos). Nos mamíferos do grupo II, a medula óssea provavelmente desempenha essa função. Não há um local específico para o desenvolvimento dos linfócitos B, embora se acredite que os precursores desses

linfócitos se desenvolvem na parte mais externa da medula e migrem para o centro durante a multiplicação e a maturação. Aparentemente, a seleção negativa ocorre no interior da medula óssea e, assim, a maioria dos linfócitos B gerados é eliminada.

Órgãos Linfoideos Secundários

As células do sistema imune devem ser capazes de responder a uma grande diversidade de patógenos que um animal eventualmente possa encontrar. É especialmente importante que linfócitos antígeno-específicos sejam capazes de encontrar seus alvos antigênicos. Para maximizar a probabilidade desses encontros, o organismo utiliza os órgãos linfoideos secundários. Ao contrário dos primários, os órgãos linfoideos secundários se formam no final da vida fetal e persistem durante a vida adulta. Diferentemente dos órgãos linfoideos primários, os secundários aumentam de tamanho em resposta a um estímulo antigênico. A retirada cirúrgica desses órgãos secundários não causa redução significativa da capacidade imune. Exemplos de órgãos linfoideos secundários incluem baço, linfonodos, tonsilas e outros tecidos linfoideos presentes nos tratos intestinal, respiratório e urogenital. Esses órgãos apresentam DCs, que capturam e processam os抗ígenos, e linfócitos responsáveis por mediar as respostas imunes. Dessa forma, a estrutura anatômica desses órgãos facilita a captura dos抗ígenos e assegura uma oportunidade para que os抗ígenos processados sejam apresentados aos linfócitos. Os órgãos linfoideos secundários estão conectados tanto à circulação sanguínea quanto à circulação linfática, permitindo que possam continuamente monitorar os抗ígenos circulantes.

Linfonodos

Estrutura

Os linfonodos são “filtros” arredondados ou em forma de feijão estrategicamente posicionados no sistema linfático para que interceptem os抗ígenos presentes na linfa ([Fig. 12-9](#)). Esses órgãos consistem em uma rede reticular repleta de linfócitos, macrófagos e DCs pela qual penetram seios linfáticos ([Fig. 12-10](#)). Assim, os linfonodos atuam como filtros para o fluido linfático. O seio subcapsular está localizado imediatamente abaixo da cápsula de tecido conjuntivo do linfonodo. O restante dos seios passa pelo corpo do linfonodo, porém, é mais proeminente na região medular. Vasos linfáticos aferentes entram no órgão por toda a sua circunferência e vasos eferentes saem por uma depressão ou hilo localizado em apenas um dos lados. Os vasos sanguíneos que nutrem o linfonodo também entram e saem pelo hilo.

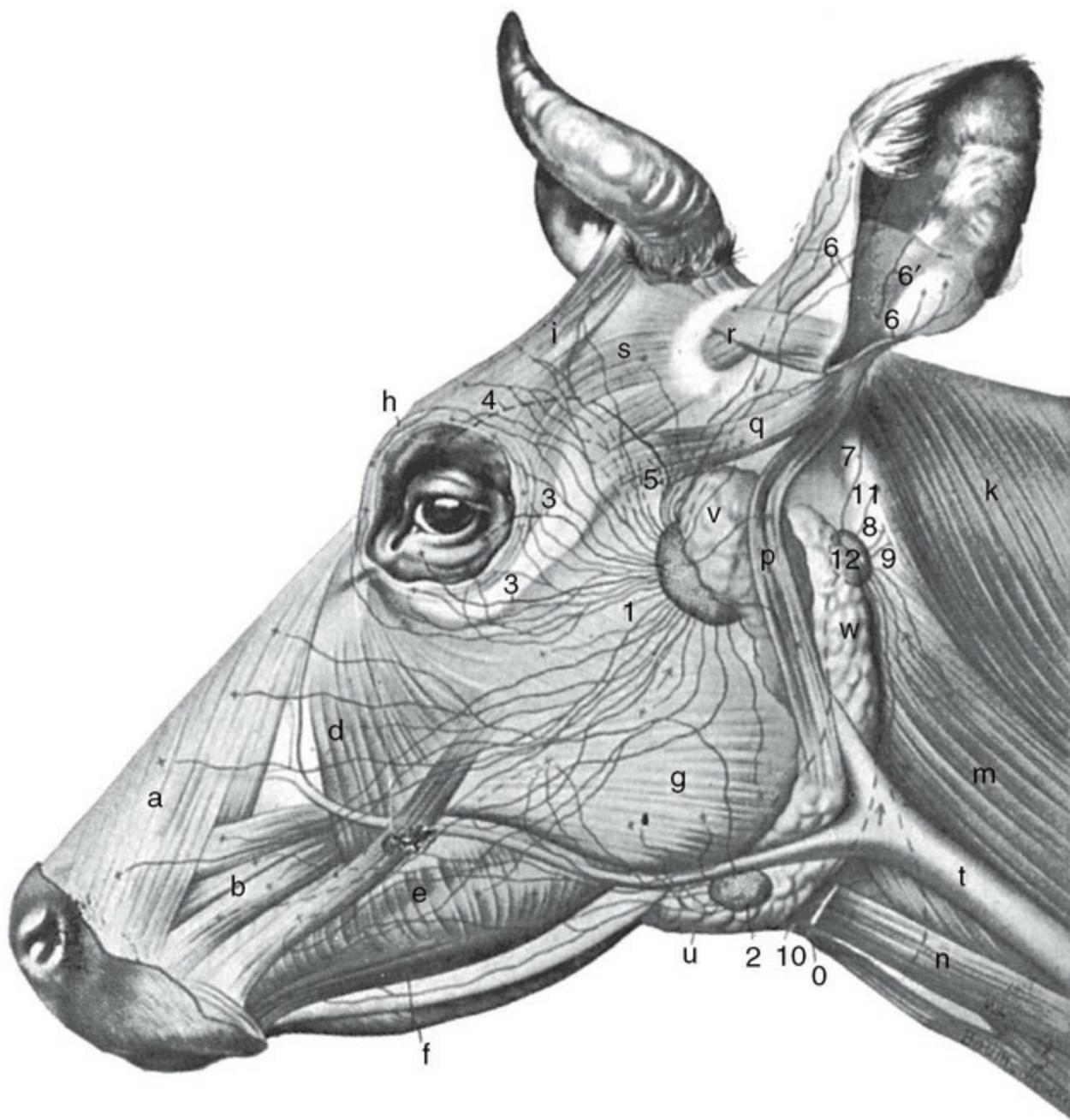


FIGURA 12-9 Vista lateral da cabeça de um bovino demonstrando o percurso da drenagem linfática para os linfonodos parotídeos. (De Sisson S [revisado por Grossman JD]: *Anatomy of domestic animals*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 1953.)

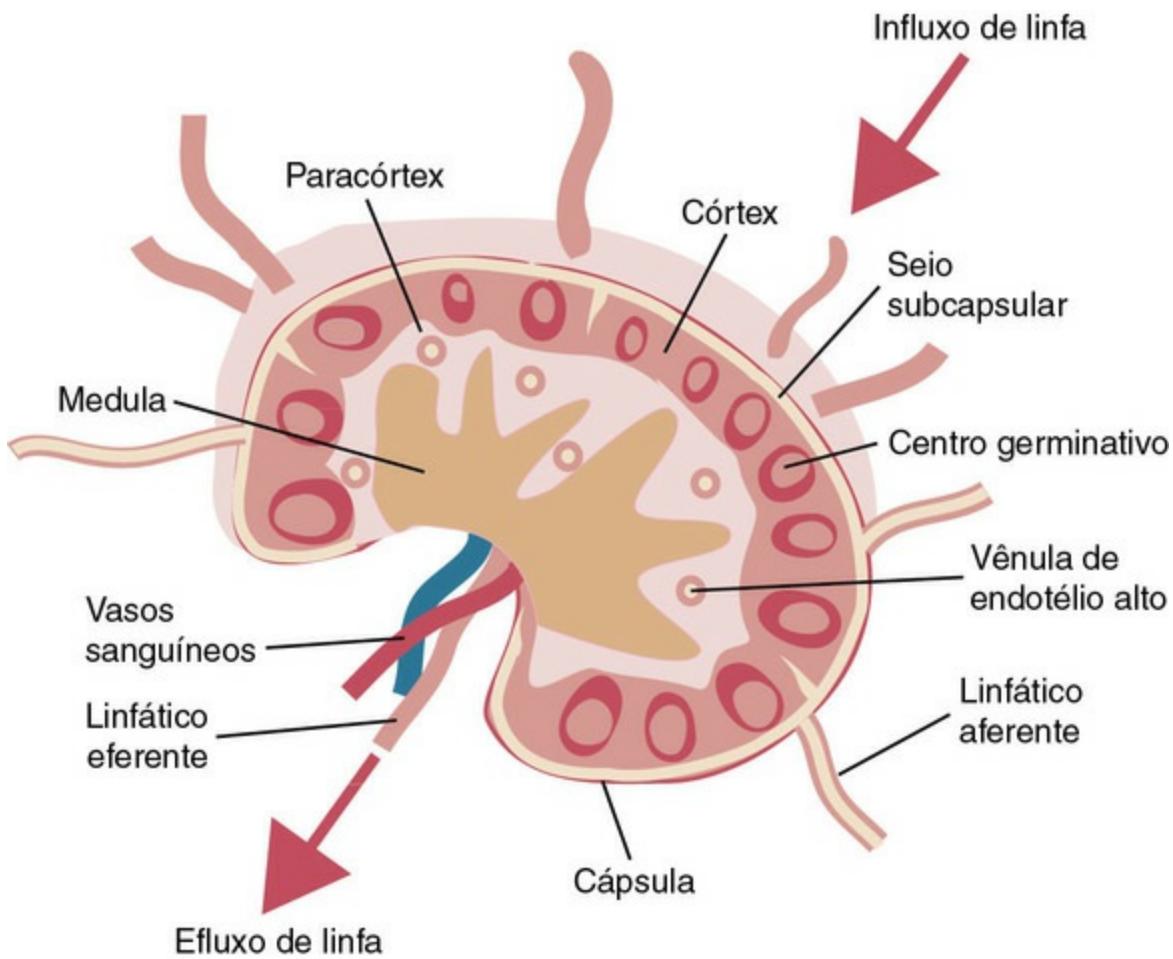


FIGURA 12-10 Principais estruturas de um linfonodo típico.

A parte interior do linfonodo está dividida em um córte (periférico) e uma medula (central) e uma região intermediária pouco definida, chamada de paracôrte ([Fig. 12-11](#)). No córte, há uma predominância de linfócitos B dispostos em agregados que recebem o nome de folículos. Nos linfonodos ativados por抗ígenos, algumas dessas células se expandem para formar focos de células em multiplicação denominados centros germinativos ([Fig. 12-12](#)).

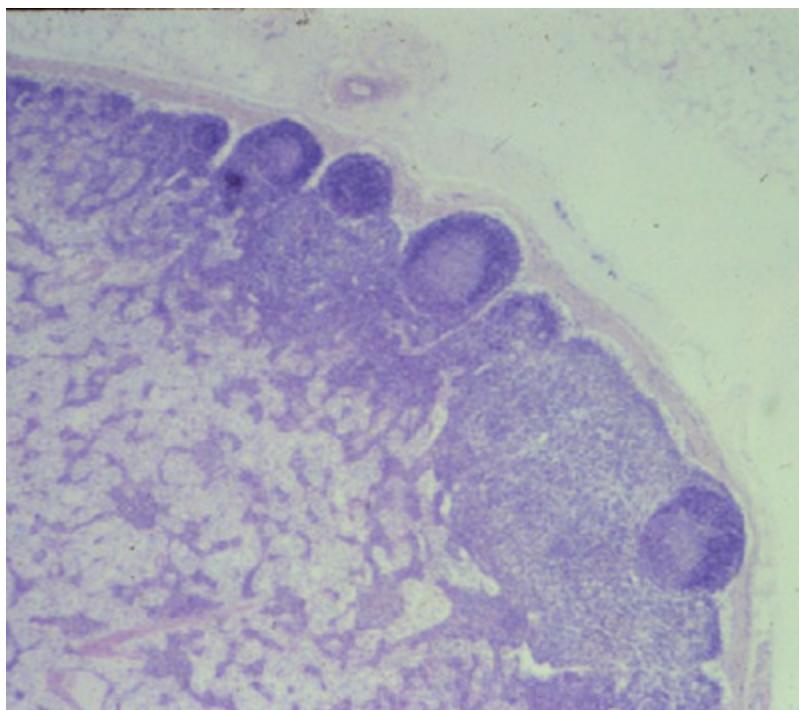


FIGURA 12-11 Corte histológico de um linfonodo bovino. Aumento original 12 \times . (De uma amostra cedida pelo Dr. W. E. Haensly.)

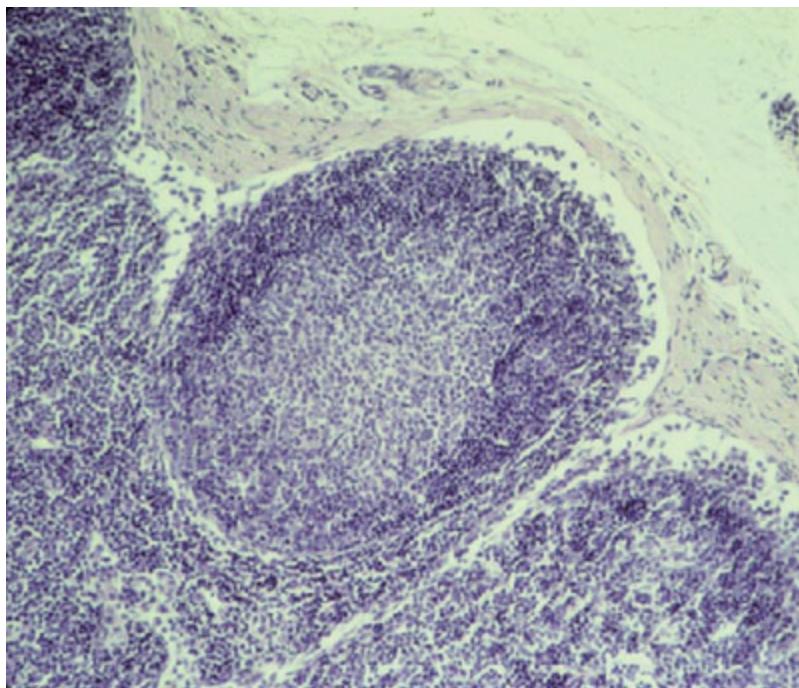


FIGURA 12-12 Centro germinativo no córtex de um linfonodo de gato. Note a grande área clara na região central do centro germinativo. Aumento original 120 \times . (De uma amostra cedida pelo Dr. W. E. Haensly.)

Os centros germinativos são locais em que os linfócitos B adultos sofrem maturação. São aglomerações ovoides ou arredondadas de células que podem ser divididas em zonas claras e escuras. Os centros germinativos originam-se quando alguns linfócitos B antígeno-específicos entram no folículo e dividem-se rapidamente, tornando-se os centroblastos que formam as zonas escuras. As zonas escuras são os locais em que os linfócitos B se multiplicam e sofrem um processo denominado mutação somática ([Capítulo 17](#)). Os centroblastos produzem centrócitos que não sofrem divisão e que

migram para as zonas claras. As zonas claras são locais em que as imunoglobulinas trocam de isótipo e em que se formam os linfócitos B de memória ([Capítulo 15](#)). As zonas claras são ricas em células dendríticas foliculares (fDCs) que capturam os抗ígenos e linfócitos T CD4⁺ ([Fig. 12-13](#)).

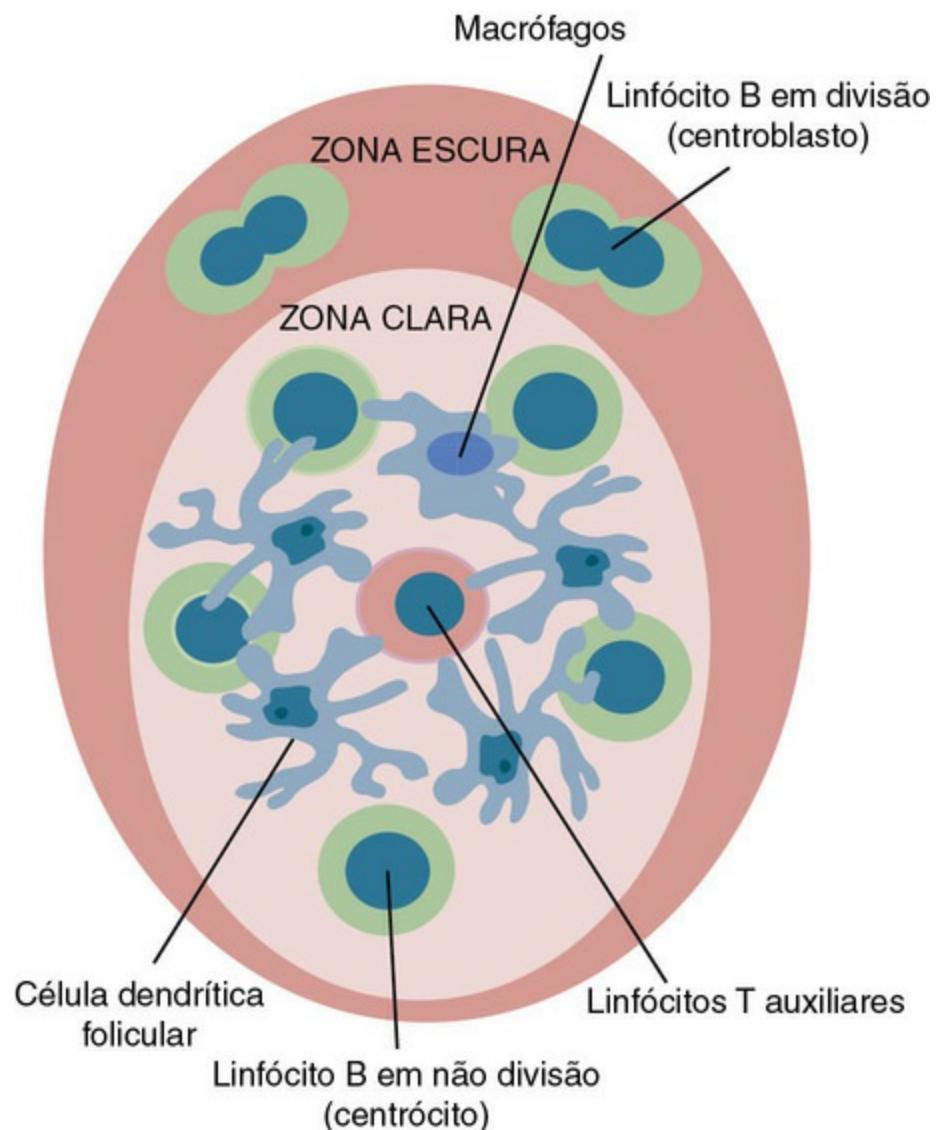


FIGURA 12-13 Diagrama esquemático mostrando a estrutura do centro germinativo. A zona escura externa contém linfócitos B em divisão. A zona clara no centro é o local de interação de células dendríticas apresentadoras de抗ígenos, linfócitos T auxiliares e linfócitos B.

No paracôrtex, predominam os linfócitos T e as DCs ([Fig. 12-14](#)). Essas células formam cordões entre os seios linfáticos. No centro de cada cordão paracortical, está uma vênula de endotélio alto (HEV). Esses vasos são revestidos com células endoteliais altas e arredondadas, muito diferentes do endotélio achatado encontrado em outros vasos sanguíneos ([Fig. 12-15](#)). As HEVs são rodeadas por camadas concêntricas de células fibroblásticas reticulares e um espaço estreito chamado canal perivenular.

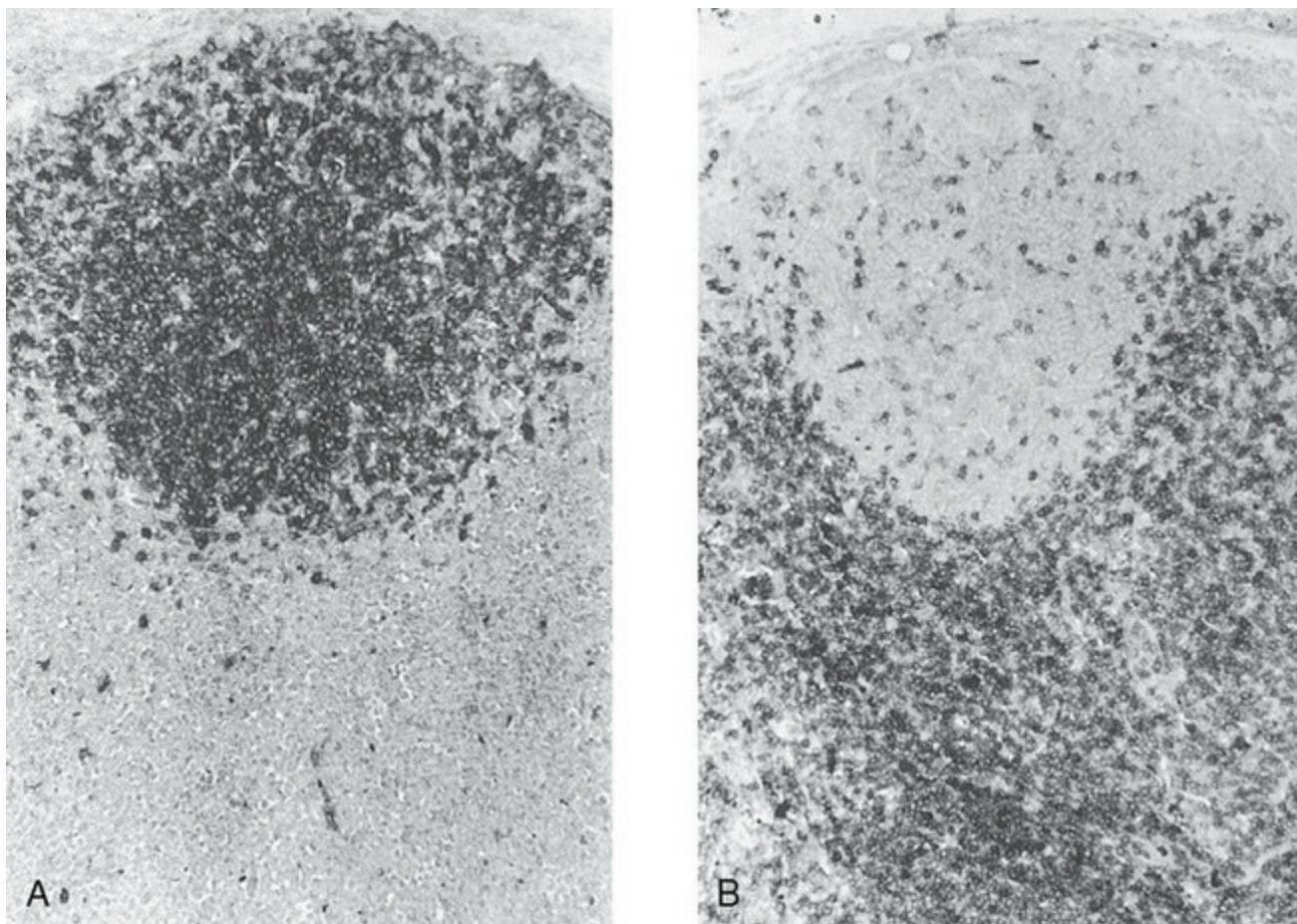


FIGURA 12-14 Linfonodo bovino normal corado pela técnica da imunoperoxidase ([Capítulo 41](#)) utilizando **(A)** anticorpos monoclonais que identificam os linfócitos B e **(B)** anticorpos monoclonais que identificam os linfócitos T. (Cortesia dos Drs. I. Morrison e N. MacHugh.)

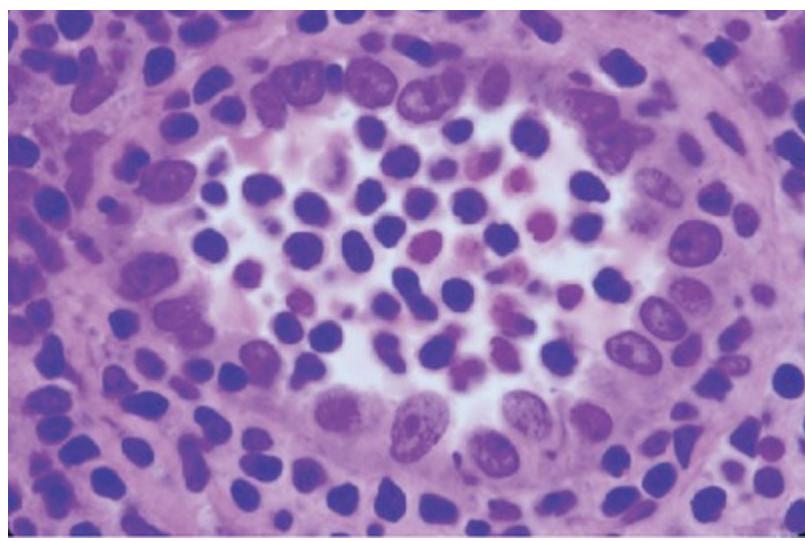


FIGURA 12-15 Corte histológico de uma tonsila humana mostrando uma vênula de endotélio alto com suas características células endoteliais altas e arredondadas. Note os linfócitos migrando entre as células endoteliais.

A medula dos linfonodos contém seios de drenagem linfática separados por cordões medulares contendo muitos plasmócitos, macrófagos e linfócitos T de memória.

Os linfonodos são órgãos bastante movimentados, com muitas células chegando e saindo em resposta a múltiplas sinalizações. Esses sinais chegam por fibras reticulares

que ajudam a manter a estrutura dos linfonodos. Essas fibras são ocas e servem como canais para a transmissão rápida de moléculas de sinalização (Fig. 12-16). Esses canais de transmissão são formados por feixes de fibras de colágeno com bainhas de células fibrorreticulares. A parede de células fibrorreticulares não é contínua; assim, os linfócitos B foliculares e as DCs podem inserir protruções por meio de pequenas saliências e fazer uma amostragem dos抗ígenos presentes na linfa (Fig. 12-17). Uma rede similar de ductos está presente nas zonas de linfócitos T, em que os抗ígenos são verificados por DCs. Esses ductos permitem que os抗ígenos solúveis dos vasos aferentes cheguem rapidamente ao lumen das HEVs e penetrem profundamente em um nódulo muito antes da migração da DC.

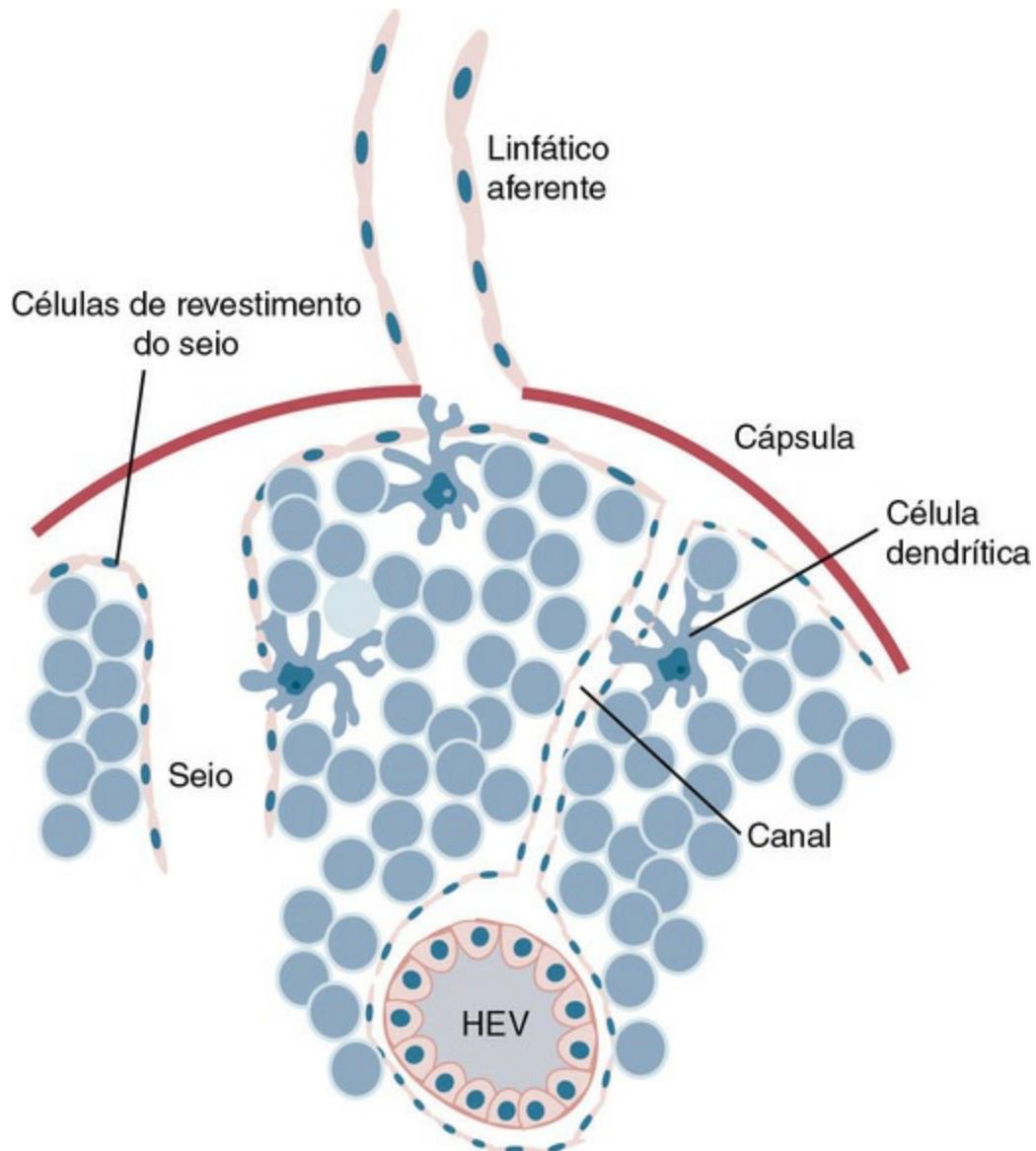


FIGURA 12-16 Canais conectam o seio subcapsular diretamente ao espaço perivenular, cercado por vênulas de endotélio alto. Os抗ígenos solúveis que passam por esses canais podem ser coletados pelas células dendríticas.

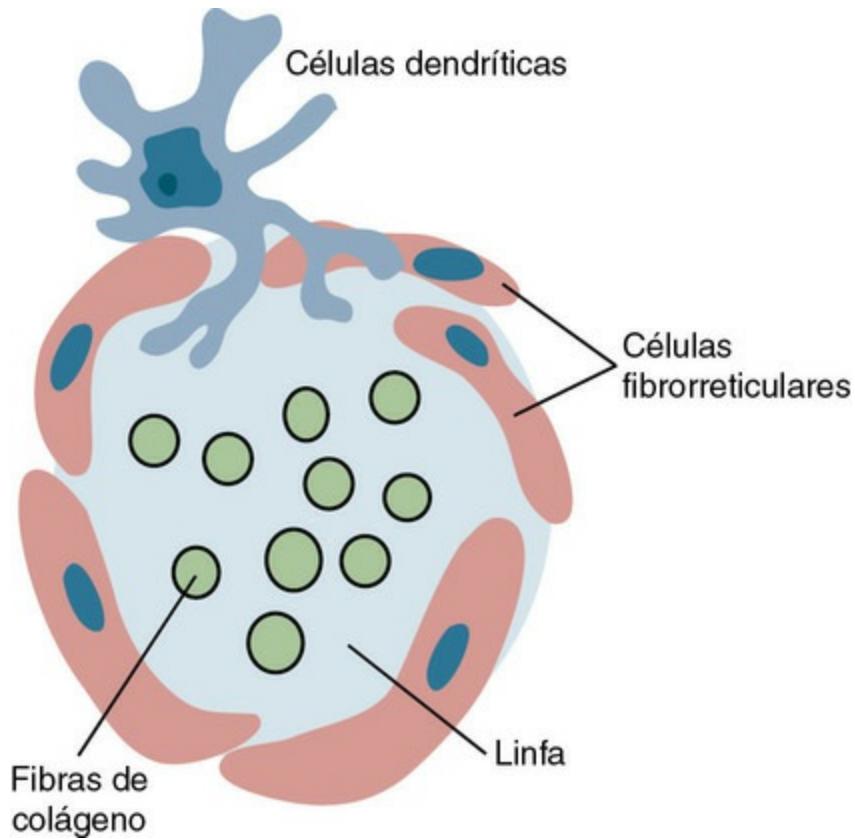


FIGURA 12-17 Os canais são compostos por células fibrorreticulares frouxamente agrupadas que revestem fibras de colágeno. As células dendríticas podem chegar aos canais para coletar抗原os.

Função

A principal função de um órgão linfoide secundário como o linfonodo é facilitar a interação entre as células apresentadoras de抗原os e as células sensíveis aos抗原os (linfócitos B e T). Essas células geralmente percorrem grandes distâncias, sendo conduzidas até seu contato preciso. Uma complexa mistura de pequenas proteínas, as quimiocinas, orientam essas células. Essas quimiocinas direcionam o deslocamento dos linfócitos por meio das HEVs para o linfonodo. No interior do linfonodo, os linfócitos B e T são conduzidos para suas respectivas regiões com auxílio das quimiocinas secretadas pelas células do estroma do linfonodo e das DCs dos folículos. As DCs imaturas, quando entram em contato com o抗原o, são conduzidas para os linfonodos pelas quimiocinas. As DCs são, então, atraídas para o paracórtex do órgão, no qual vão apresentar o抗原o aos linfócitos T. Após essa apresentação, as DCs alteram o fenótipo de seus receptores para quimiocinas e deixam o linfonodo.

Uma característica interessante dos órgãos linfoideos secundários é que tanto linfócitos T quanto B são extremamente ativos e se movimentam com frequência. Os linfócitos T no paracórtex e os B no córtex são guiados por fDCs. As quimiocinas controlam o deslocamento e a recirculação dos linfócitos, garantindo que estes estejam nas posições corretas. Por exemplo, os linfócitos T que expressam CCR7 são atraídos para a região perifolicular do córtex, em que são produzidas as quimiocinas CCL19 e CCL21. Os linfócitos B, por outro lado, expressam CXCR5, sendo atraídos para o interior dos centros germinativos, em que o seu ligante, a quimiocina CXCL13, é produzido. Quando os

linfócitos T são ativados, muitos expressam CXCR5, entrando no centro germinativo para “auxiliar” os linfócitos B na resposta ao antígeno. Outros órgãos linfoideos utilizam diferentes receptores de *homing*. O receptor MAdCAM-1 é expresso nos vasos sanguíneos das PPs. Os linfócitos que circulam para o intestino tendem a expressar elevados níveis de integrina $\alpha_4\beta_7$, o ligante do MAdCAM-1.

Antígenos solúveis (< 70 kDa) que entram nos linfonodos pelos vasos linfáticos eferentes primeiramente passam pelo seio subcapsular. A partir daí, entram em uma rede de ductos e são transportados até o córtex. Antígenos maiores, como vírus, são capturados por macrófagos no seio subcapsular. Esses macrófagos transportam as partículas virais através do assoalho do seio e as apresentam diretamente aos linfócitos B nos folículos adjacentes. Os linfócitos B, então, migram para a região de limite entre linfócitos B e T, na qual recebem auxílio dos linfócitos T específicos. Os linfócitos B também podem entrar no paracórtex diretamente pelas HEVs. Existe uma população especializada de fDCs agrupadas ao redor desses vasos sanguíneos para que linfócitos B migrantes possam examinar qualquer antígeno que estejam carreando. Este também é um local perfeito para receber o auxílio de linfócitos T.

Quando bactérias invadem um tecido, as DCs residentes são ativadas e migram para os linfonodos drenantes, acumulando-se no paracórtex e no córtex. Essas DCs formam uma rede através da qual os抗ígenos devem passar. Os抗ígenos capturados por essas células são apresentados aos linfócitos T. Os linfócitos T são inicialmente ativados no paracórtex, enquanto os linfócitos B permanecem aleatoriamente dispersos nos folículos primários. As duas populações celulares migram para as bordas dos folículos e lá interagem. Uma vez que a produção de anticorpos é estimulada, a progénie desses linfócitos B dirige-se para a medula e começa a secretar anticorpos. Algumas dessas células produtoras de anticorpos podem escapar para o linfonodo aferente e colonizar os linfonodos subsequentes. Alguns dias após o início da produção de anticorpos na medula, os centros germinativos começam a aparecer no córtex.

Algumas interações entre linfócitos T e DCs são de longa duração e, na presença do antígeno, essas duas populações celulares podem formar complexos estáveis por muitas horas. Entretanto, antes de escolher um parceiro, uma DC pode amostrar mais de 500 diferentes linfócitos T por hora e interagir com até 10 simultaneamente ([Fig. 10-6](#)).

A aderência em fDCs é o meio predominante de captura de抗ígenos quando um animal foi previamente sensibilizado pela exposição a um抗ígeno. Em uma resposta secundária, os centros germinativos tornam-se menos evidentes, uma vez que as células de memória emigram na linfa eferente. Assim que esse estágio está completo, os centros germinativos desenvolvem-se novamente.

Linfonodos estimulados por抗ígenos também capturam linfócitos. Interações entre agentes infecciosos e mastócitos resultam na produção do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). O TNF- α bloqueia a passagem de linfócitos através desses órgãos, levando ao seu acúmulo e ao aumento de volume dos linfonodos. Esse mecanismo concentra os linfócitos próximos nos locais de acúmulo de抗ígenos. Após cerca de 24 horas, os linfonodos liberam as células aprisionadas. Assim, a produção celular é aumentada por vários dias.

Circulação dos Linfócitos

Os linfócitos T circulam constantemente pelo organismo por meio do sangue e de fluidos teciduais, sendo o tipo de linfócito predominante na corrente sanguínea (Fig. 12-18). Durante seu percurso, avaliam a presença de antígenos estranhos no organismo e preferencialmente migram para locais em que ocorreram invasão microbiana e inflamação. Os linfócitos T também passam algum tempo no interior dos órgãos linfoideos secundários. Caso não encontrem antígenos, os linfócitos T deixam os linfonodos.

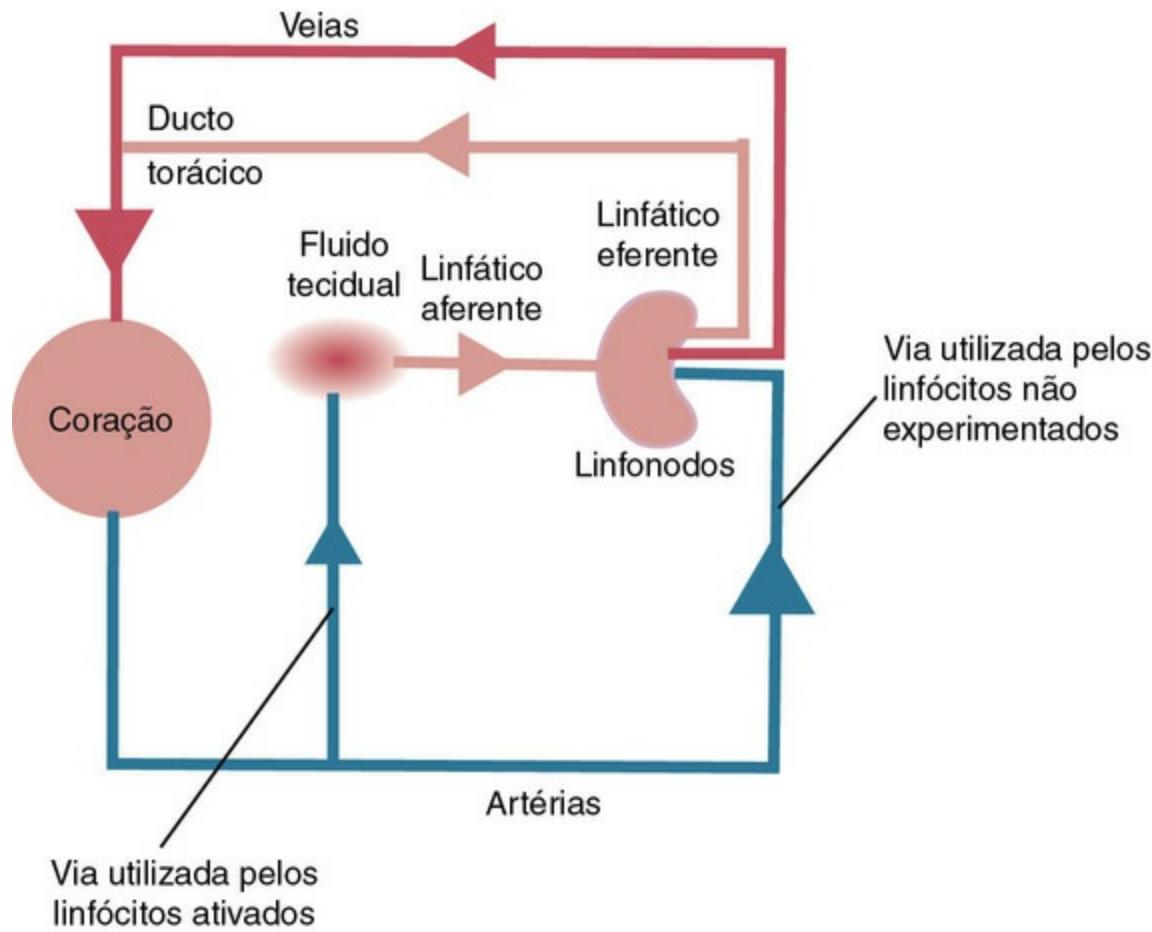


FIGURA 12-18 Circulação dos linfócitos. Os linfócitos T circulam tanto na corrente sanguínea quanto na linfa. Sua rota precisa por meio de um linfonodo depende de seu estado de ativação. Assim, os linfócitos não experimentados (*naïve*) entram no linfonodo pela corrente sanguínea e pelas vênulas de endotélio alto. Linfócitos ativados, por outro lado, migram pelos tecidos e entram pelos vasos linfáticos aferentes. Todos eles saem pelos vasos linfáticos eferentes.

Os linfócitos T saem da corrente sanguínea de duas formas. Aqueles que nunca foram expostos a um antígeno (linfócito T não experimentado ou *naïve*) se ligam às HEVs nos linfonodos. As HEVs não estão unidas por junções comunicantes (*tight junctions*), mas por “junções em pontos” descontínuas. Isso significa que os linfócitos são capazes de passar facilmente entre as células endoteliais altas. Os linfócitos circulantes podem aderir a essas células endoteliais e migrar para o paracôrte. A saída dos linfócitos das HEVs assemelha-se à saída dos neutrófilos dos vasos sanguíneos inflamados. Primeiro, os linfócitos deslizam sobre a superfície endotelial, ligando-se às selectinas. Por exemplo, a L-selectina (CD62L) presente nos linfócitos se liga a receptores, como o GlyCAM-1 ou

CD34 (sialomucina), no revestimento das células das HEVs (Fig. 12-19). À medida que se arrastam pela superfície da vênula, os linfócitos se tornam ativados e expressam as integrinas, resultando em completo aprisionamento e migração. O número e a extensão das HEVs variam e são controlados por atividades locais. Assim, a estimulação do linfonodo por antígenos resulta em rápido aumento da extensão dessas HEVs. Entretanto, se os linfonodos estiverem protegidos dos antígenos, as HEVs diminuem. As HEVs normalmente não são encontradas nos linfonodos dos ruminantes, mas as vénulas paracorticais servem ao mesmo propósito.

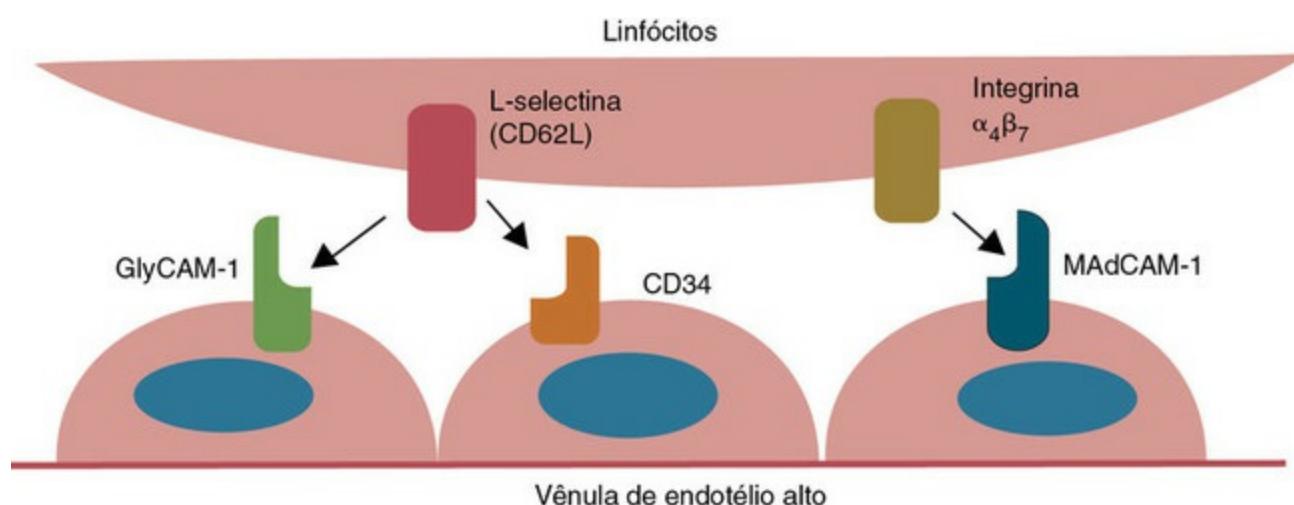


FIGURA 12-19 A interação entre os linfócitos circulantes e os ligantes nas células endoteliais das vénulas de endotélio alto é mediada principalmente pela ligação da L-selectina com GlyCAM-1 e CD34. No intestino, os linfócitos que apresentam a integrina $\alpha_4\beta_7$ se ligam ao MAdCAM-1 das células endoteliais.

Ao contrário dos linfócitos T não experimentados (*naïve*), os linfócitos T de memória saem da circulação sanguínea pelos vasos convencionais presentes nos tecidos, sendo conduzidos até os linfonodos pelos fluidos teciduais (linfa aferente). A linfa circula dos tecidos para os linfonodos pelos vasos linfáticos aferentes e sai dos linfonodos pelos vasos eferentes. Normalmente, a linfa aferente dos ovinos apresenta 85% de linfócitos T, 5% de linfócitos B e 10% de DCs. A linfa eferente apresenta mais de 98% de linfócitos, e destes 75% são do tipo T e 25%, do tipo B. Os vasos linfáticos eferentes geralmente se juntam para formar vasos linfáticos maiores. O maior vaso linfático é o ducto torácico, que drena os linfonodos da região inferior do corpo e intestinos e desemboca na veia cava anterior.

Diferenças entre Espécies

Suínos domésticos e selvagens, hipopótamos, rinocerontes e alguns golfinhos são diferentes. Seus linfonodos consistem em diversos “nódulos” linfoideos, com o córtex de cada nódulo orientado em direção ao centro, enquanto a medula localiza-se na região periférica (Fig. 12-20). Cada nódulo apresenta apenas um único vaso linfático aferente que entra no centro do córtex como um seio linfático. Dessa forma, a linfa é conduzida para o interior do nódulo. O córtex envolve o seio linfático. Fora dessa região, encontram-

se o paracôrte x e a medula. Essa medula pode ser compartilhada por nódulos adjacentes ([Fig. 12-21](#)). A linfa passa do córte x para a medula, antes de sair do órgão, pelos vasos eferentes que drenam a região entre nódulos. O córte x e o paracôrte x possuem estruturas semelhantes às observadas em outros mamíferos. A medula apresenta poucos seios, mas possui uma densa massa de células que é relativamente impermeável às células na linfa. Dessa forma, poucas células conseguem se infiltrar pela medula. Nessas espécies, os linfócitos T entram nos linfonodos de forma convencional pelas HEVs. Entretanto, não saem do órgão pelos vasos linfáticos; os linfócitos T migram de volta para a circulação sanguínea pelas HEVs do paracôrte x ([Fig. 12-22](#)). Poucos linfócitos são encontrados na linfa dos suínos.

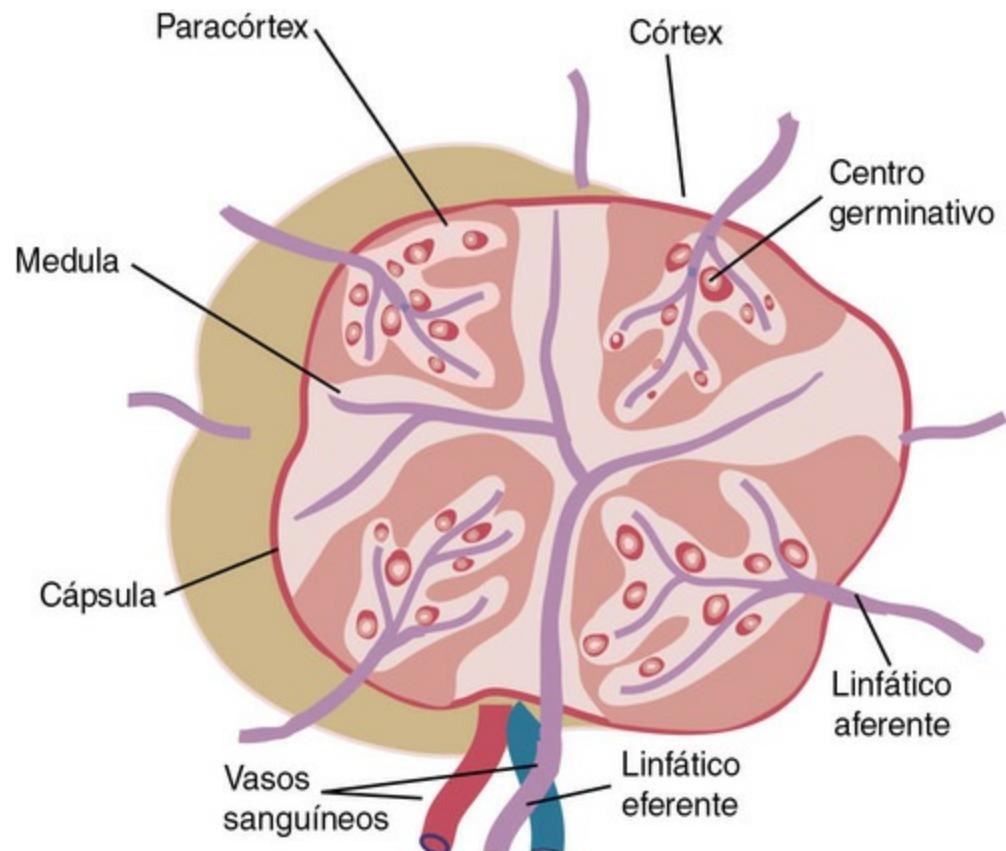


FIGURA 12-20 Estrutura de um linfonodo suíno. Compare com a [Figura 12-10](#).

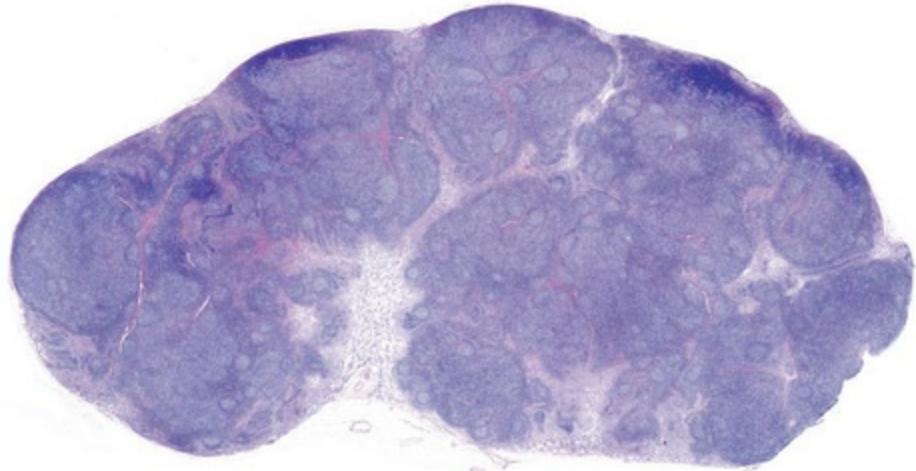


FIGURA 12-21 Corte histológico de linfonodo suíno. Note a localização dos centros germinativos no interior do órgão. Aumento original 12×. (De uma amostra cedida pelo Dr. Brian Porter.)

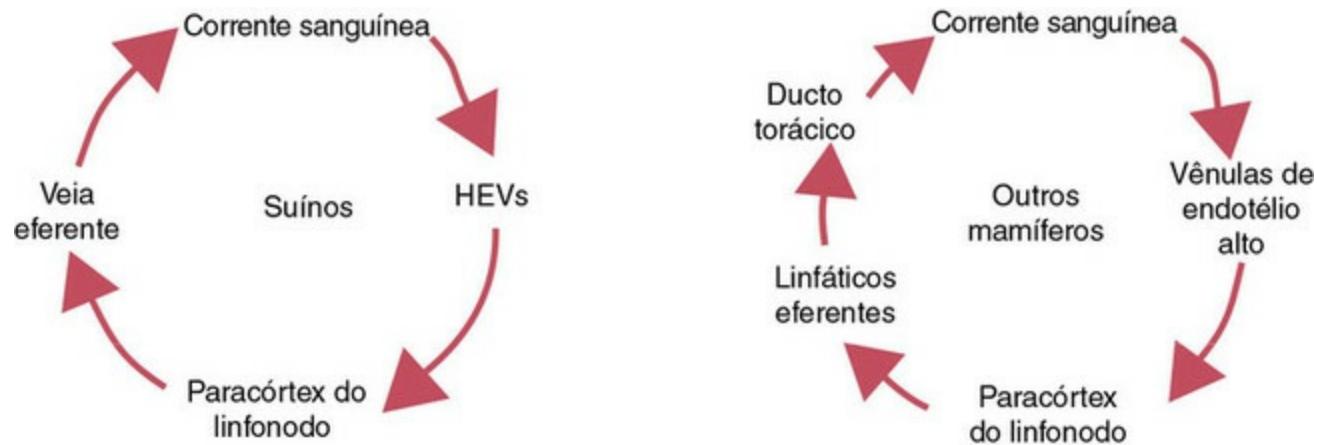


FIGURA 12-22 Comparação entre a principal rota de circulação de linfócitos T em suínos e outros mamíferos. Note que os linfócitos dos suínos estão amplamente confinados à corrente sanguínea.

Nos mamíferos marinhos, a estrutura dos linfonodos é bastante variável. Os linfonodos nos golfinhos nariz-de-garrafa (*Tursiops truncatus*) possuem uma estrutura convencional. Por outro lado, nos golfinhos estriados (*Stenella coeruleoalba*), alguns linfonodos (como os mesentéricos) possuem uma estrutura convencional, entretanto, outros (mediastinais) apresentam estrutura invertida, como descrita anteriormente. Assim, as duas formas de linfonodos podem ser encontradas em um mesmo animal.

Hemolinfonodos

Os hemolinfonodos são estruturalmente semelhantes aos linfonodos e estão associados aos vasos sanguíneos de ruminantes e outros mamíferos. Sua função ainda não está clara. A diferença entre essas estruturas e os linfonodos convencionais está na presença de hemácias nos seios linfáticos dos hemolinfonodos. Os hemolinfonodos apresentam um córtex com centros germinativos e linfócitos B. Os linfócitos T são predominantes no centro, estando associados aos seios linfáticos. Entretanto, existem algumas diferenças nas características desses linfócitos T em comparação com os linfonodos convencionais.

(maior número de linfócitos T γ/δ^+ e WC1 $^+$; menor de linfócitos T CD8 $^+$) ([Capítulo 14](#)). Partículas de carbono injetadas por via intravenosa são retidas nos sinusoides dos hemolinfonodos, sugerindo que estes possam combinar características tanto do baço quanto dos linfonodos.

Baço

Da mesma forma que os linfonodos filtram os抗ígenos da linfa, o baço o faz no sangue. De fato, o baço pode ser considerado um linfonodo especializado nos抗ígenos de origem sanguínea. O processo de filtração remove tanto partículas antigênicas quanto microrganismos de origem sanguínea, *debris* celulares e hemácias envelhecidas. Essa função filtrante associada a um tecido linfático altamente organizado faz do baço um importante componente do sistema imune. Além de sua função imunológica, o baço armazena hemácias e plaquetas, recicla o ferro e responde pela produção das hemácias durante a vida fetal. Assim, o baço apresenta duas formas de tecido. Uma, denominada polpa vermelha, participa do processo de filtração do sangue e do acúmulo de hemácias. A polpa vermelha contém um grande número de células apresentadoras de抗ígeno, linfócitos e plasmócitos. A segunda, denominada polpa branca, é rica em linfócitos T e B e é o local em que ocorrem as respostas imunes. A polpa branca é separada da polpa vermelha por uma região denominada zona marginal. Essa zona contém numerosos macrófagos e DCs e grande população de linfócitos B. O baço não recebe suprimento do sistema linfático, embora possua vasos linfáticos eferentes.

Estrutura da Polpa Branca

Os vasos que chegam ao baço passam por uma trabécula muscular antes de atingir as áreas funcionais. Logo após saírem da trabécula muscular, essas arteríolas se ramificam e cada uma é circundada por uma camada ou bainha de tecido linfático, conhecida como bainha linfática periarteriolar ([Fig. 12-23](#)). Por fim, as arteríolas deixam essa bainha e se ramificam em arteríolas peniciliares. Em alguns mamíferos, essas arteríolas peniciliares são circundadas por elipsoides (bainhas periarteriolares de macrófagos). Essas arteríolas desembocam, direta ou indiretamente, nos seios venosos que drenam para as vénulas esplênicas. As células elipsoides são relativamente grandes em suínos, visons, cães e gatos e pequenas e indistintas em equinos e bovinos, mas estão ausentes em animais de laboratório como camundongos, ratos, cobaias e coelhos. Nas espécies em que essas células não estão presentes, as partículas parecem ser capturadas principalmente na zona marginal da polpa branca.

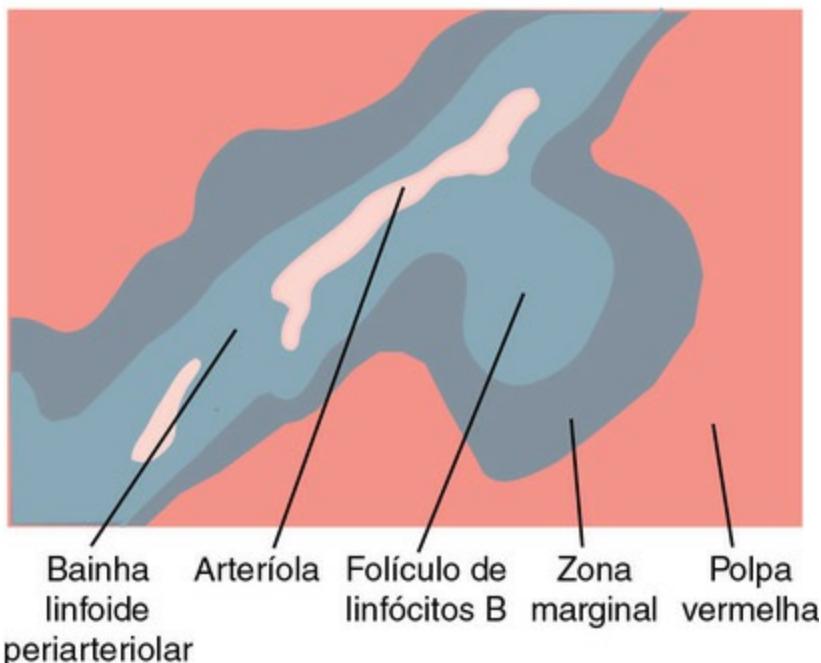
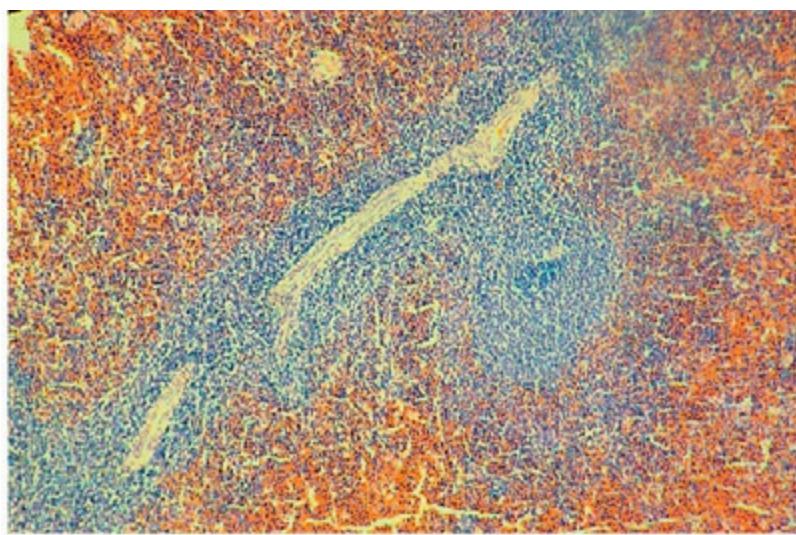


FIGURA 12-23 Corte histológico mostrando a estrutura do baço de um bovino. Aumento original 50×. (De uma amostra cedida pelo Dr. J. R. Duncan.)

A polpa branca apresenta linfócitos B e T que, sob a influência de diversas quimiocinas, se acumulam em zonas específicas. As bainhas linfoides periarteriolares possuem predominantemente linfócitos T. Nas zonas de linfócitos T, essas células interagem com DCs e linfócitos B circulantes. As zonas de linfócitos B, ao contrário, consistem em folículos primários arredondados, espalhados pela bainha. Os folículos de linfócitos B são os locais em que ocorre a expansão clonal, a troca de isótipo e a hipermutação somática.

A polpa branca é separada da polpa vermelha por um seio marginal, uma bainha reticular e uma zona marginal de células. Essa zona marginal é uma importante área de trânsito de leucócitos que se deslocam entre o sangue e a polpa branca. Além disso, é rica em macrófagos, DCs e linfócitos B. A maior parte do sangue que chega ao baço segue para seio e zona marginais antes de retornar para a circulação por meio dos seios venosos. Esse padrão circulatório garante que essas células apresentadoras de抗ígenos capturem quaisquer抗ígenos circulantes e os levem até os linfócitos B localizados na zona marginal. A polpa branca está envolvida na resposta imune adaptativa, enquanto as

células da zona marginal participam tanto da resposta imune adaptativa quanto da resposta imune inata. Não existem HEVs na polpa branca; assim, os linfócitos entram pela zona marginal, mas ainda não se sabe por onde a deixam.

Função

Os抗ígenos inoculados por via intravenosa são capturados no baço. Dependendo da espécie, os抗ígenos são capturados pelas DCs localizadas na zona marginal ou na bainha periorteriolar de macrófagos. Essas DCs e os macrófagos carreiam o抗ígeno até os folículos primários da polpa branca, de onde, em poucos dias, migram células produtoras de anticorpos. Essas células (plasmócitos e plasmoblastos) colonizam a zona marginal e se deslocam para a polpa vermelha. Os anticorpos produzidos por essas células rapidamente atingem a corrente sanguínea. Nos folículos primários, também ocorre a formação dos centros germinativos. Nos animais que apresentam anticorpos circulantes, a captura dos抗ígenos pelas DCs nos folículos se torna significativa. Como em uma resposta imune primária, as células produtoras de anticorpos migram desses folículos para a polpa vermelha e a zona marginal, nas quais ocorre a produção dos anticorpos.

Outros Órgãos Linfoideos Secundários

Os órgãos linfoideos secundários não incluem apenas linfonodos e baço, mas também medula óssea, tonsilas e tecidos linfoideos espalhados pelo organismo, mais notadamente nos tratos digestório, respiratório e urogenital. Os tecidos linfoideos do trato intestinal formam a maior concentração de linfócitos no corpo, mas a medula óssea também contém grandes números de linfócitos. Caso um抗ígeno seja inoculado por via intravenosa, boa parte será capturada não só pelo fígado e pelo baço, mas também pela medula óssea. Entretanto, durante a resposta imune primária, os anticorpos são predominantemente produzidos no baço e nos linfonodos ([Fig. 12-24](#)). No final da resposta, as células de memória saem do baço e colonizam a medula óssea. Quando uma segunda dose de抗ígeno é dada, a medula óssea produz grande quantidade de anticorpos, sendo a principal fonte nos roedores adultos. Até 70% dos anticorpos contra um determinado抗ígeno podem ser sintetizados pelas células localizadas na medula óssea ([Fig. 12-25](#)).

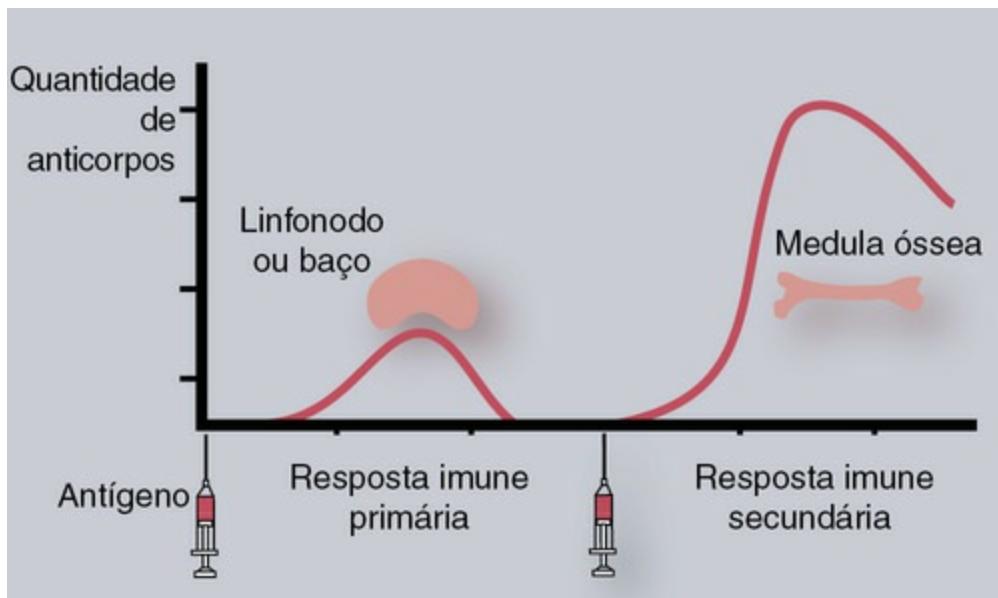


FIGURA 12-24 Embora a resposta imune primária a antígenos injetados por via intravenosa aconteça nos linfonodos ou no baço, os anticorpos produzidos em uma resposta secundária são sintetizados principalmente pela medula óssea.

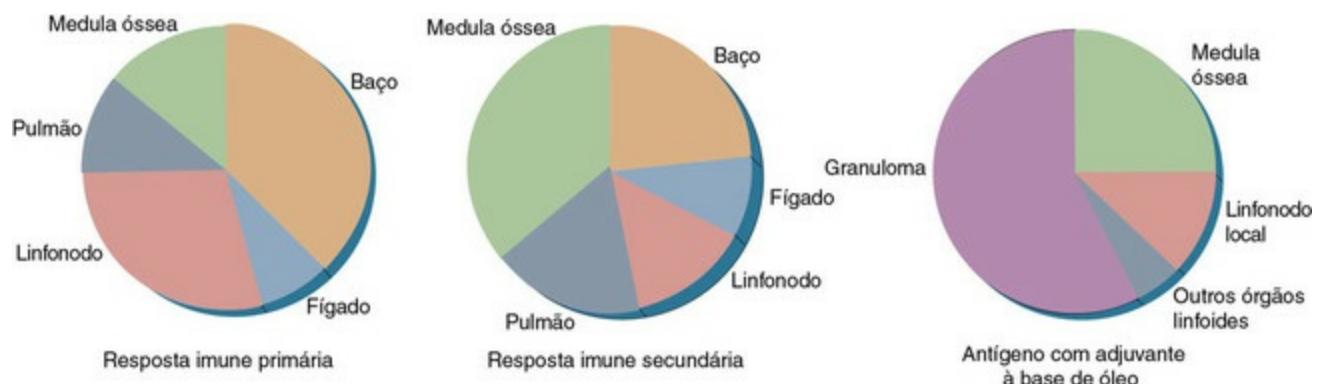


FIGURA 12-25 Contribuições relativas dos diferentes órgãos ou tecidos à síntese de anticorpos após a administração do antígeno por via intravenosa ou intramuscular com adjuvante completo de Freund. O adjuvante (Capítulo 23) causa um acúmulo de linfócitos e células processadoras de抗ígenos, formando um nódulo linfoide no qual os anticorpos são sintetizados.

Linfócitos

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Estrutura dos Linfócitos

Populações de Linfócitos

Moléculas de Superfície dos Linfócitos

Complexo Receptor de Antígenos

Moléculas Reguladoras da Função dos Linfócitos

Receptores de Citocinas

Receptores de Anticorpos

Receptores de Complemento

Moléculas de Adesão

Integrinas

Selectinas

Superfamília das Imunoglobulinas

CD58 e CD2

Outras Importantes Moléculas de Superfície

WC1

Alterações do Imunofenótipo

Diferenças entre as Espécies

Equinos

Bovinos

Ovinos

Suíños

Cães e Gatos

Mitógenos para Linfócitos

- Os linfócitos são células capazes de reconhecer e responder a抗ígenos estranhos.
- Os linfócitos são todos semelhantes entre si, mas podem ser diferenciados por meio de suas moléculas de superfície celular.
- Essas moléculas de superfície celular são classificadas pelo sistema de grupamento de diferenciação (CD).
- Os linfócitos apresentam moléculas de superfície que estão envolvidas na sinalização gerada pelos receptores de抗ígenos.
- Os linfócitos também apresentam receptores para citocinas, imunoglobulinas e complemento.
- Nos animais domésticos, algumas moléculas de superfície são únicas para cada espécie. Elas são classificadas pelo sistema *workshop cluster* (WC).
- O conjunto de moléculas de superfície em um linfócito é denominado imunofenótipo.

Os linfócitos estão no centro da imunidade adaptativa e das defesas do organismo. Os linfócitos desempenham um papel central na defesa do organismo. Existem três tipos principais de linfócitos. As células *natural killer* (NK), que participam da imunidade inata, os linfócitos T, que regulam a imunidade adaptativa e são responsáveis pela imunidade celular, e os linfócitos B, responsáveis pela produção dos anticorpos. Nesses principais tipos existem diversas subpopulações celulares, cada uma com diferentes características e funções. Este capítulo revisa a estrutura e as propriedades desses linfócitos e de algumas dessas subpopulações.

Estrutura dos Linfócitos

Os linfócitos são pequenas células arredondadas com 7 a 15 μm de diâmetro. Possuem núcleo grande e redondo, que se cora intensamente e de maneira uniforme com hematoxilina ([Fig. 13-1](#)). Esse núcleo é circundado por uma fina camada de citoplasma, contendo algumas mitocôndrias, ribossomos livres e um pequeno complexo de Golgi ([Fig. 13-2](#)). A microscopia eletrônica de varredura revela que alguns linfócitos apresentam superfície lisa, enquanto outros estão cobertos por pequenas projeções ([Fig. 13-3](#)). As células NK são normalmente maiores que os linfócitos T e B e apresentam citoplasma granular. Com exceção dessa característica, as estruturas dos linfócitos não fornecem evidências sobre suas funções ou complexidade ([Fig. 13-4](#)).

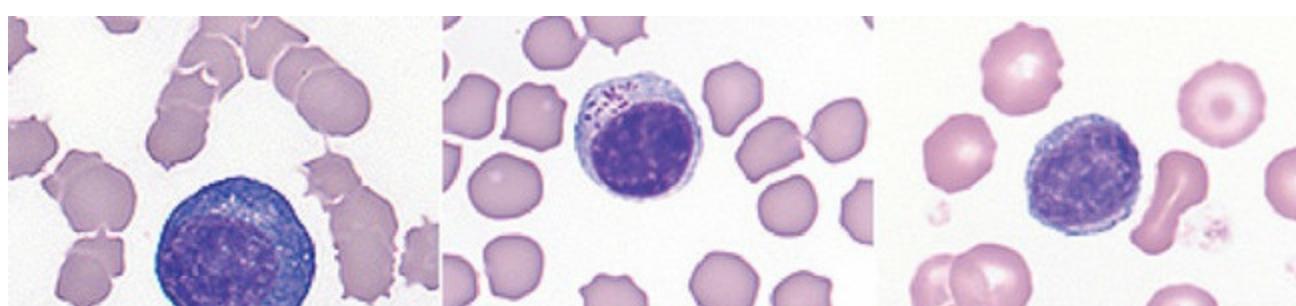




FIGURA 13-1 Fotomicrografia mostrando linfócitos em esfregaços sanguíneos de cavalo, gato e cachorro. Coloração de Giemsa. (Cortesia do Dr. M. C. Johnson.)

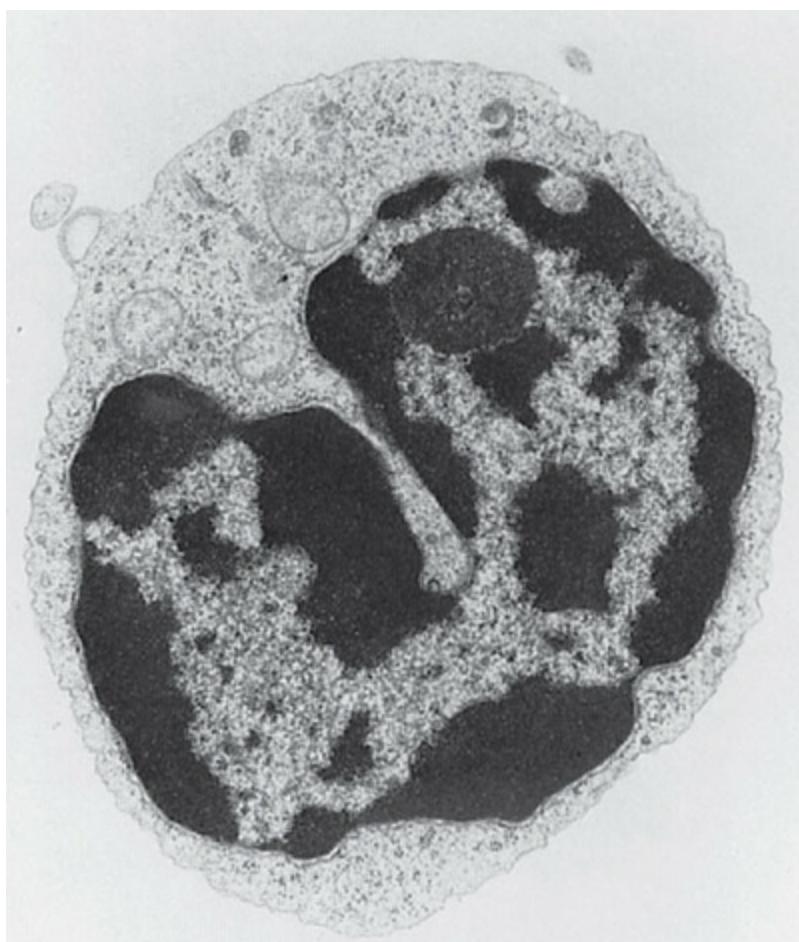


FIGURA 13-2 Micrografia eletrônica de transmissão de um linfócito sanguíneo de coelho. (Cortesia do Dr. S. Linthicum.)

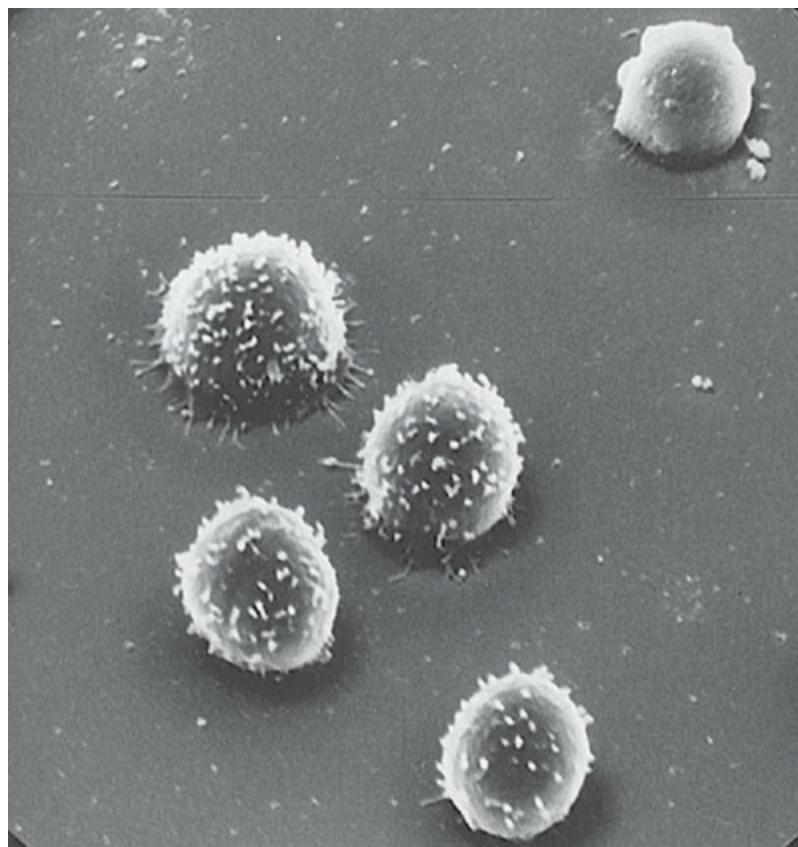


FIGURA 13-3 Micrografia eletrônica de varredura de linfócitos de linfonodo de rato. Aumento original 1.500 \times .

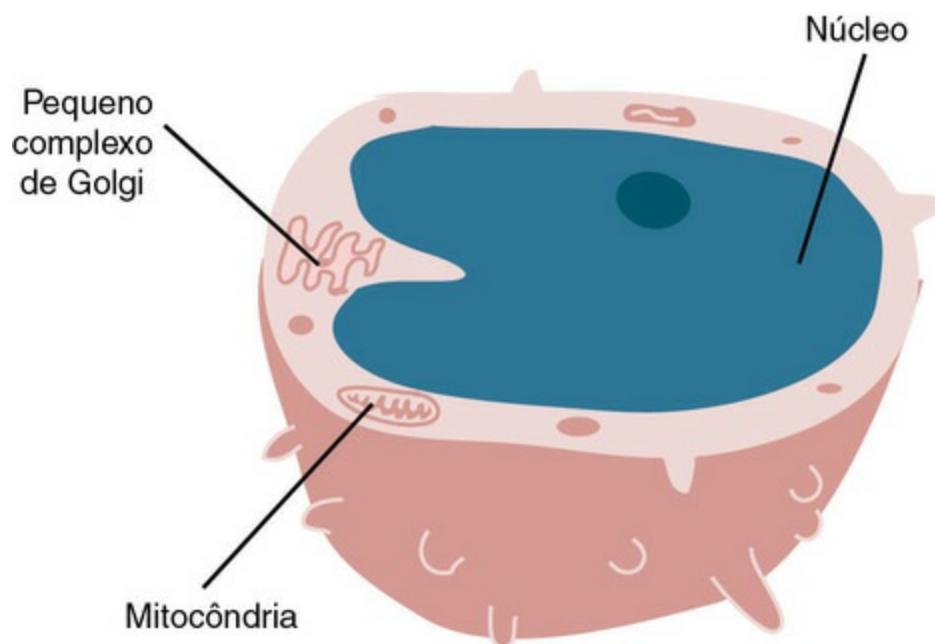


FIGURA 13-4 Características estruturais fundamentais de um linfócito. Na verdade, existem poucas características estruturais típicas.

Populações de Linfócitos

Os linfócitos podem ser encontrados nos órgãos linfoides do organismo, no sangue e espalhados sob as superfícies mucosas (Fig. 13-5). Apesar de sua aparência uniforme,

apresentam grande diversidade de subpopulações. Apesar de não ser possível identificar essas subpopulações pelas suas estruturas, elas podem ser identificadas por suas moléculas de superfície características e seu comportamento ([Tabela 13-1](#)). O padrão de moléculas de superfície expresso em cada célula é denominado fenótipo. Diversas subpopulações de linfócitos podem ser identificadas pela análise de seu fenótipo.

Tabela 13-1

Características que Identificam Linfócitos T e B.

PROPRIEDADES	LINFÓCITOS B	LINFÓCITOS T
Desenvolvimento	Medula óssea, bursa, placas de Peyer	Timo
Distribuição	CórTEX dos linfonodos e folículos esplênicos	ParacórTEX de linfonodos e bainha periafteriolar do baço
Circulam	Não	Sim
Receptores de antígenos	BCR – Imunoglobulinas	TCR – Heterodímeros proteicos associados a CD3, CD4 ou CD8
Antígenos de superfície importantes	Imunoglobulinas	CD2, CD3, CD4 ou CD8
Mitógenos	<i>Pokeweed</i> , lipopolissacarídeos	Fito-hemaglutinina, concanavalina A, vacina BCG, <i>pokeweed</i>
Antígenos reconhecidos	Proteínas estranhas livres	Proteínas estranhas processadas apresentadas por MHC
Indução de tolerância	Difícil	Fácil
Células derivadas	Plasmócitos, células de memória	Linfócitos T efetores, linfócitos T de memória
Produtos secretados	Imunoglobulinas	Citocinas

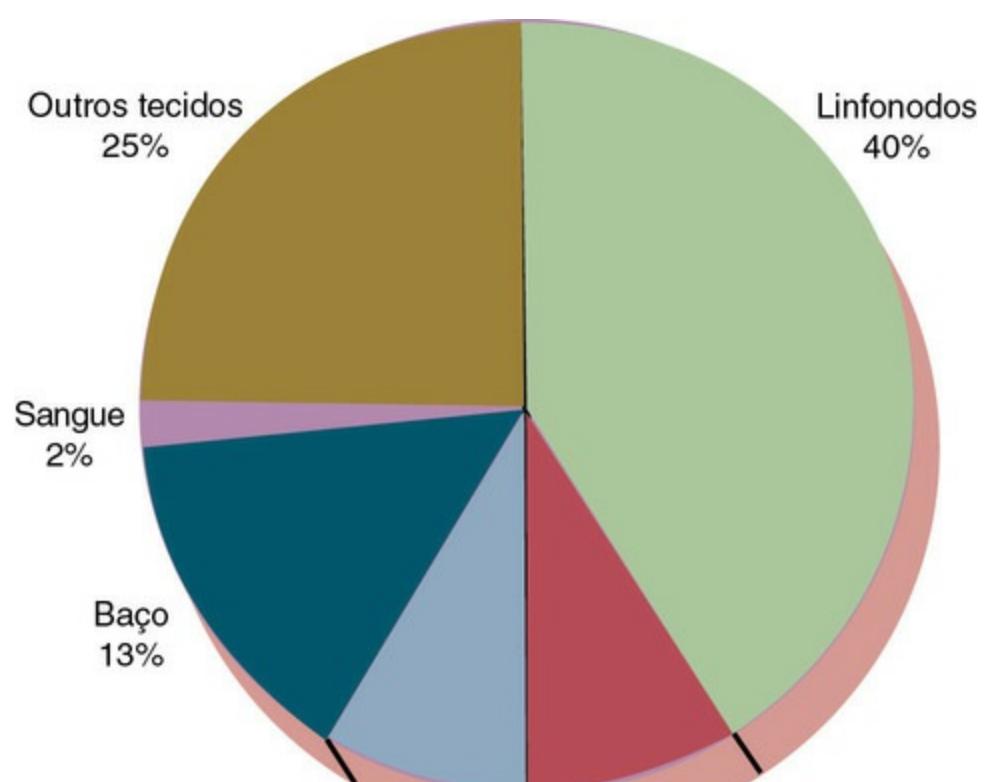




FIGURA 13-5 Distribuição dos linfócitos no organismo.

A perda da imunidade celular em decorrência da timectomia neonatal demonstrou a existência dos linfócitos T (Fig. 13-6). Após a saída dessas células do timo, elas se acumulam no paracôrTEX dos linfonodos, nas bainhas linfoïdes periarteriolares do baço e nas regiões interfoliculares das placas de Peyer. Os linfócitos T representam de 60% a 80% dos linfócitos no sangue (Tabela 13-2).

Tabela 13-2

Principais Populações de Linfócitos no Sangue Periférico de Mamíferos Expressos em Porcentagem da População Total

	LINFÓCITOS T	LINFÓCITOS B	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4/CD8
Equinos	38-66	17-38 ^a	56 ^b	20-37 ^b	4,75 ^b
Bovinos	45-53 ^a	16-21 ^a	8-31	10-30	1,53 ^a
Ovinos	56-64 ^b	11-50 ^c	8-22 ^c	4-22 ^c	1,55 ^b
Suínos	45-57 ^d	13-38 ^e	23-43	17-39	1,4 ^f
Caninos	46-72	7-30	27-33 ^d	17-18 ^d	1,7 ^d
Felinos	31-89 ⁱ	6-50 ^j	19-49 ^j	6-39 ^j	1,9 ^j
Humanos	70-75	10-15	43-48 ^k	22-24 ^k	1,9-2,4 ^k

^aPark YH, Fox LK, Hamilton MJ, Davis WC. Bovine mononuclear leukocyte subpopulations in peripheral blood and mammary gland secretions during lactation. *J Dairy Sci.* 75: 998-1006, 1992.

^bThorp BH, Seneque S, Staute K, Kimpton WG. Characterization and distribution of lymphocyte subsets in sheep hemal nodes. *Dev Comp Immunol.* 1991; 15: 393-400.

^cSmith HE, Jacobs RM, Smith C. Flow cytometric analysis of ovine peripheral blood lymphocytes. *Can J Vet Res.* 58: 152-155, 1994.

^dPescovitz MD, Sakopoulos AB, Gaddy JA et al. Porcine peripheral blood CD4+/CD8+ dual expressing T-cells. *Vet Immunol Immunopathol.* 43: 53-62, 1994.

^eSaalmüller A, Bryant J. Characteristics of porcine T lymphocytes and T-cell lines. *Vet Immunol Immunopathol.* 43: 45-52, 1994.

^fJoling P, Bianchi AT, Kappe AL, Zwart RJ. Distribution of lymphocyte subpopulations in thymus, spleen, and peripheral blood of specific pathogen free pigs from 1 to 40 weeks of age. *Vet Immunol Immunopathol.* 40: 105-118, 1994.

^gMcGorum BC, Dixon PM, Halliwell RE. Phenotypic analysis of peripheral blood and bronchoalveolar lavage fluid lymphocytes in control and chronic obstructive pulmonary disease affected horses, before and after "natural (hay and straw) challenges". *Vet Immunol Immunopathol.* 36: 207-222, 1993.

^hGrunig G, Barbis DP, Zhang CH et al. Correlation between monoclonal antibody reactivity and expression of CD4 and CD8 alpha genes in the horse. *Vet Immunol Immunopathol.* 42: 61-69, 1994.

ⁱRivas AL, Kimball ES, Quimby FW, Gebhard D. Functional and phenotypic analysis of in vitro stimulated canine peripheral blood mononuclear cells. *Vet Immunol Immunopathol.* 45: 55-71, 1995.

^jWalker R, Malik R, Canfield PJ. Analysis of leucocytes and lymphocyte subsets in cats with naturally-occurring cryptococciosis but differing feline immunodeficiency virus status. *Aust Vet J.* 72: 93-97, 1995.

^kBleavins MR, Brott DA, Alvey JD, de la Iglesia FA. Flow cytometric characterization of lymphocyte subpopulations in the

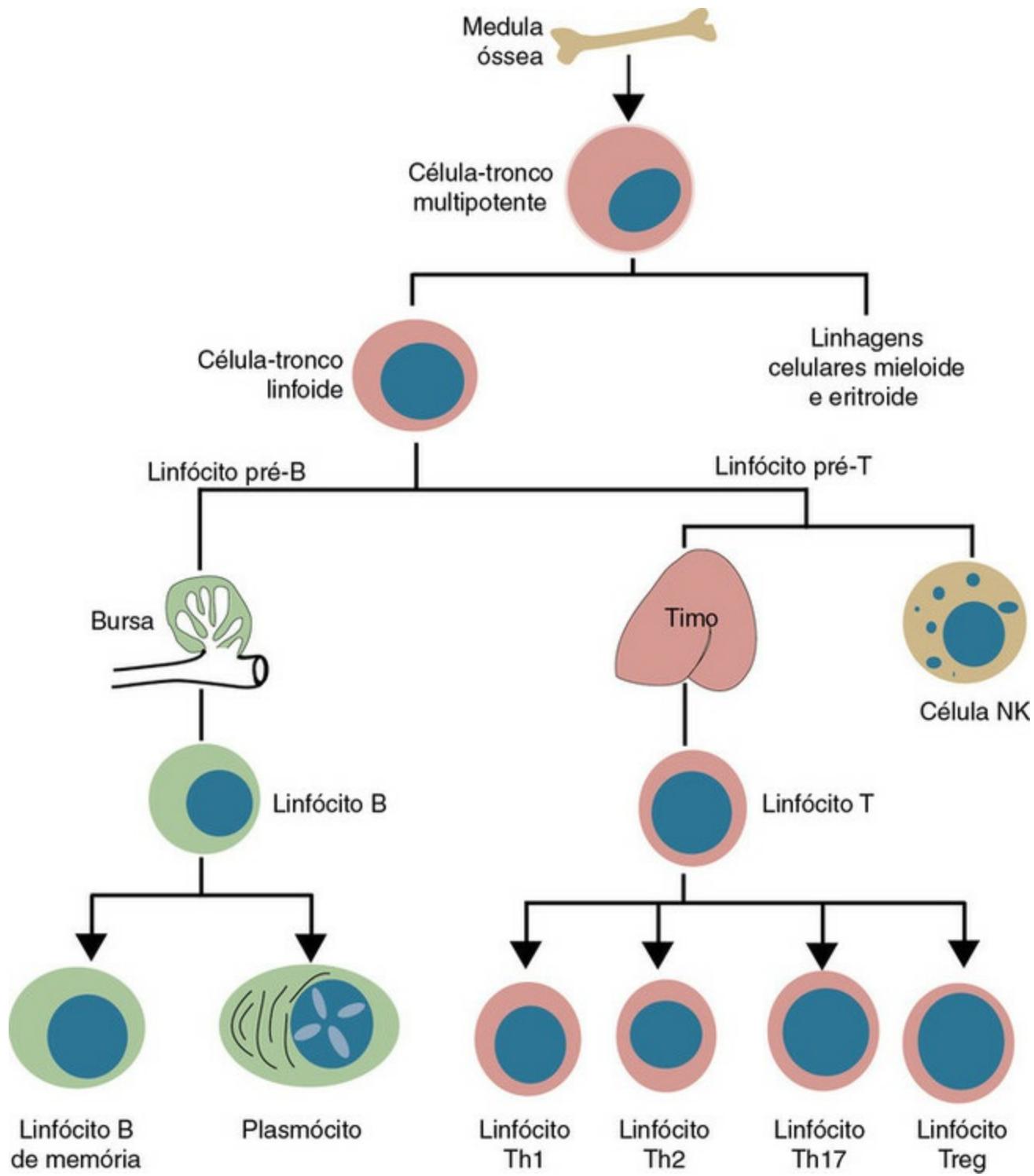


FIGURA 13-6 Desenvolvimento de linfócitos T e B. Ambos originam-se de precursores na medula óssea. Os linfócitos B desenvolvem-se na bursa, nas placas de Peyer ou na medula óssea. Os linfócitos T desenvolvem-se no timo. As células NK são uma terceira população de linfócitos, distintas dos linfócitos T e B.

Experimentos semelhantes envolvendo a bursectomia em galinhas demonstraram a existência dos linfócitos B. Nos mamíferos, essas células originam-se na medula óssea, mas sofrem maturação nas placas de Peyer ou na medula óssea antes de migrarem para os órgãos linfoides secundários. Os linfócitos B são predominantes no córtex dos linfonodos, nos folículos das placas de Peyer e do baço e na zona marginal da polpa.

branca do baço. Os linfócitos B representam de 10% a 40% dos linfócitos sanguíneos ([Tabela 13-2](#)).

As células NK foram identificadas como resultado da presença de atividade citotóxica detectável em animais não sensibilizados. Elas provavelmente se originam a partir das mesmas células-tronco dos linfócitos T, contudo, não passam pelo processo tímico. Estão amplamente distribuídas pelos órgãos linfáticos, representando de 5% a 10% dos linfócitos sanguíneos.

Moléculas de Superfície dos Linfócitos

Inúmeras moléculas de superfície têm sido caracterizadas nos linfócitos, principalmente em humanos e camundongos ([Quadro 13-1](#)). Normalmente, cada molécula apresenta uma denominação funcional ou química, assim como uma designação a partir do grupamento de diferenciação (CD) ([Figs. 13-7](#) e [Fig. 13-8](#)). Atualmente, o sistema de nomenclatura CD fornece números sequenciais para cada molécula: CD4, CD8, CD16 e assim por diante até CD360. Como esses números arbitrários são difíceis de lembrar, o princípio básico utilizado neste texto é que, caso o nome comum da molécula seja bem aceito ou descreva a sua função, essa nomenclatura será adotada. Exemplos incluem Fc α R (CD89), interleucina 6R (CD126) e L-selectina (CD62L). A nomenclatura CD também é utilizada para aquelas moléculas cuja designação seja bem aceita, como CD8 e CD4. Uma lista das moléculas CD mais relevantes e suas respectivas funções pode ser encontrada no [Apêndice 1](#).

Quadro 13-

1

Comentários sobre os Fenótipos Celulares.

Todas as células do organismo derivam de um único precursor, o óvulo fertilizado. Durante o crescimento e o desenvolvimento do embrião, as células diferenciam-se estrutural e bioquimicamente. Para tanto, as células ativam os genes necessários e desativam outros que não serão utilizados. Um resultado óbvio é a aquisição de características morfológicas pelas células. Avaliações histológicas mostram essas diferenças estruturais e indicam as funções celulares. As diferenças estruturais são limitadas, entretanto, sobre o que podem nos dizer a esse respeito. Os linfócitos T e B, por exemplo, parecem idênticos, mas diferem significativamente em suas funções e bioquímica. Com isso, as diferenças bioquímicas devem ser determinadas para identificação dos tipos celulares funcionais. Uma das melhores maneiras de se fazer isso é examinando as proteínas expressas na superfície celular. As células expressam centenas de proteínas diferentes em sua superfície e sua identificação é uma ferramenta poderosa para sua caracterização. O sistema CD usado na identificação de proteínas da superfície celular é um esforço organizado com o objetivo de catalogar essas moléculas.

Duas populações de células aparentemente idênticas podem ser distinguidas pelo conjunto de moléculas que expressam na sua superfície. Dessa forma, na identificação de células é possível não somente identificar subpopulações celulares, mas também

acompanhar seu desenvolvimento e diferenciação. Diferentes genes são ligados e desligados dependendo das mudanças nas funções celulares.

Em muitos casos, tem sido possível identificar subpopulações celulares ou mudanças no fenótipo das células sem a determinação de seu significado funcional na célula. Diferentes fenótipos são observados nas diversas espécies de animais domésticos. O aluno pode achar, portanto, esses dados na literatura um pouco confusos, principalmente quando um amplo número de moléculas CD estiver relacionado com determinado fenótipo celular.

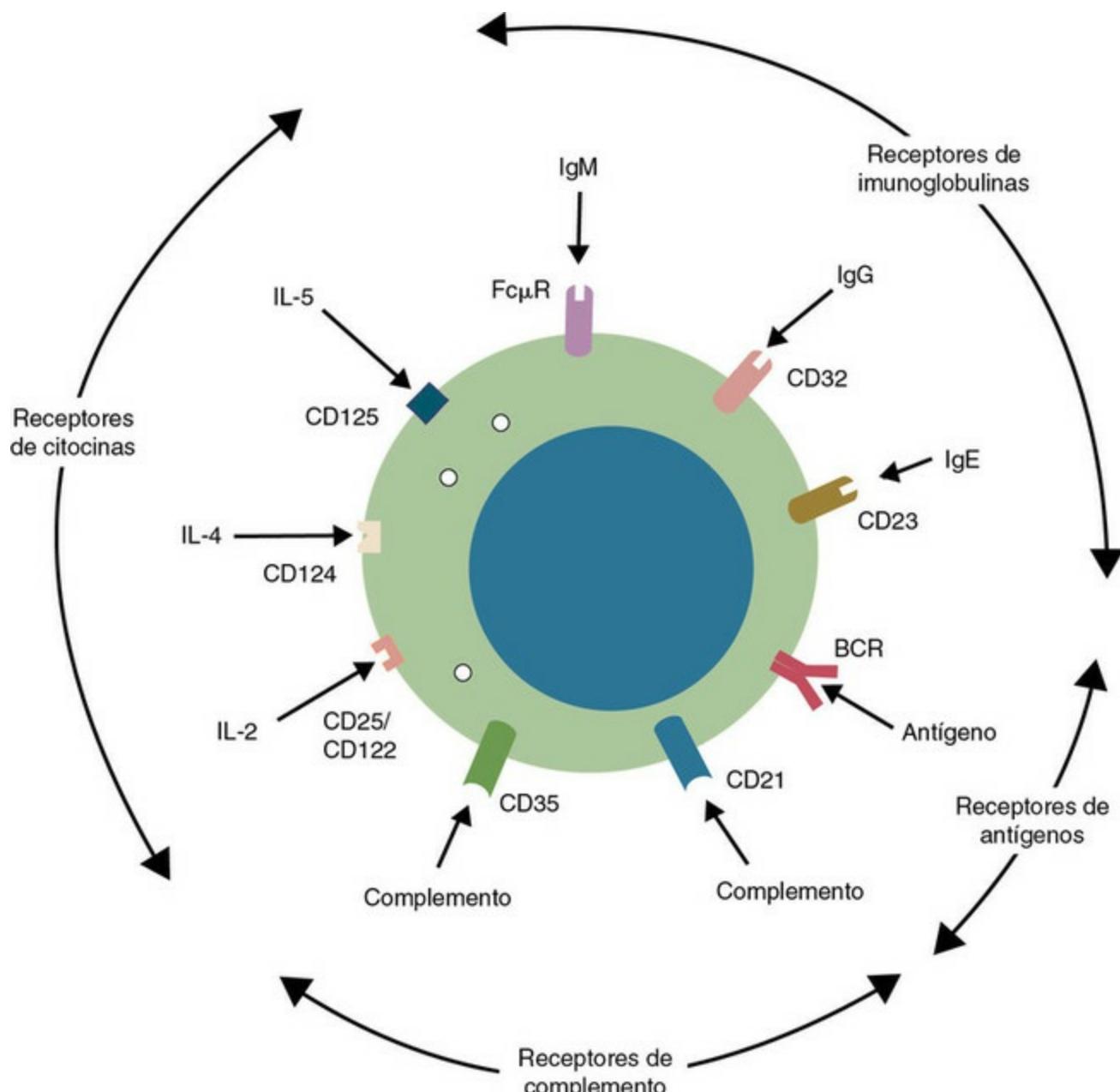


FIGURA 13-7 Principais receptores de superfície dos linfócitos B, seus ligantes e suas funções.

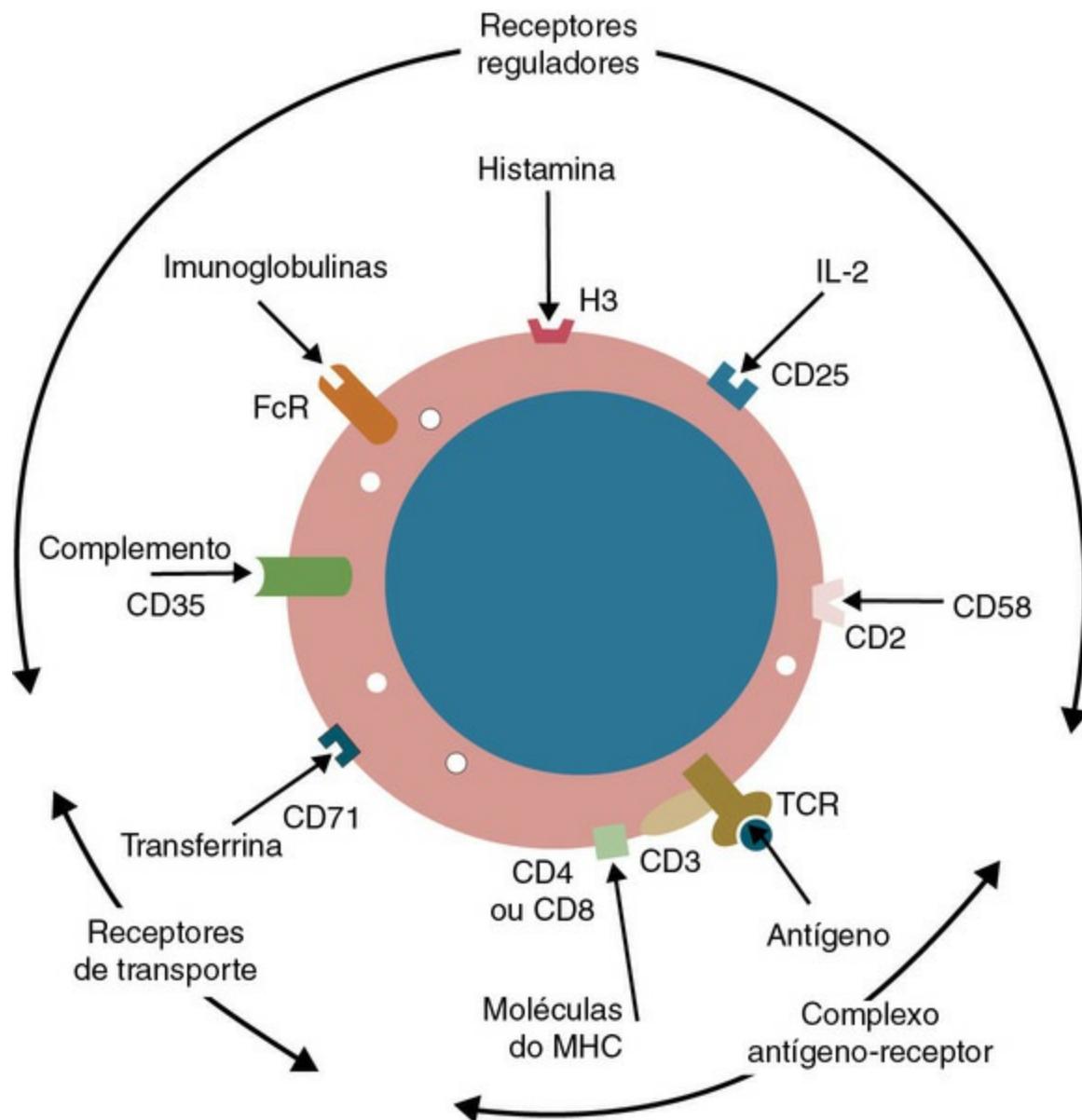


FIGURA 13-8

As moléculas CD expressas nas células dos mamíferos domésticos são classificadas em duas categorias. A maioria também é encontrada em humanos e camundongos (homólogas) e, assim, apresentam o mesmo número no sistema CD. Entretanto, existem diversas moléculas de superfície celular nessas espécies para as quais ainda não foi reconhecido um homólogo no homem ou no camundongo. Para essas moléculas, tem sido atribuída a abreviação da espécie e o prefixo WC (*workshop cluster*), como BoWC1 e BoWC2 encontrados nos bovinos.

Os receptores na superfície das células são caracterizados com o auxílio de um equipamento chamado citômetro de fluxo. Isso será abordado com mais detalhes no [Capítulo 41](#).

Complexo Receptor de Antígenos

As estruturas mais importantes da superfície de um linfócito são seus receptores de antígenos, que são abreviados como TCR (receptor de antígeno dos linfócitos T) ou BCR (receptor de antígeno dos linfócitos B). Ambas são estruturas complexas contendo

muitas proteínas diferentes. Algumas dessas proteínas se ligam ao antígeno, enquanto outras são utilizadas para a transdução de sinais. Existem duas populações de linfócitos T que são diferenciadas pelos seus TCRs. Uma utiliza cadeias peptídicas pareadas α e β (TCR α/β) e a outra utiliza as cadeias pareadas γ e δ (TCR γ/δ) ([Capítulo 14](#)). Existem também subpopulações de linfócitos B que utilizam uma de cinco diferentes cadeias peptídicas (γ , μ , α , ϵ e δ) em seus BCRs. Os BCRs diferem dos TCRs por serem encontrados em grandes quantidades no fluido tecidual e no sangue, no qual são denominados anticorpos. Assim, os anticorpos são simplesmente BCRs solúveis ([Capítulo 15](#)).

As células NK não possuem receptores de抗ígenos como os linfócitos T e B. Diferentemente, elas apresentam receptores para moléculas de superfície expressas em células normais, mas ausentes em células doentes ou anormais. As células NK destroem células-alvo incapazes de expressar essas moléculas de superfície ([Capítulo 19](#)).

CD3 é o nome coletivo dado às proteínas do TCR que transmitem o sinal do receptor para o linfócito T quando ocorre a ligação ao antígeno. Portanto, o CD3 é encontrado em todos os linfócitos T. Outra proteína, o CD4, é encontrada somente nos linfócitos T capazes de reconhecer os抗ígenos exógenos processados, os linfócitos T auxiliares (*helper*). O CD4 é um receptor para as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II das células apresentadoras de抗ígenos. O CD8, por outro lado, é expresso somente nos linfócitos T que combatem e destroem células anormais, o linfócito T citotóxico. O CD8 é um receptor para as moléculas do MHC classe I. A maioria dos linfócitos T humanos e murinos expressa CD4 ou CD8, raramente os dois. Por exemplo, aproximadamente 65% dos linfócitos T de humanos são CD4 $^+$ CD8 $^-$ e 30% são CD4 $^-$ CD8 $^+$. O restante não expressa nenhum dos dois (CD4 $^-$ CD8 $^-$) e é classificado como duplo-negativo. A razão entre células CD4 $^+$ e CD8 $^+$ no sangue pode ser utilizada para estimar a função dos linfócitos. Uma contagem elevada de CD4 implica reatividade linfocítica aumentada, pois predominam os linfócitos T auxiliares, enquanto altas contagens de CD8 representam reatividade linfocítica diminuída. A proporção entre as células CD4 e CD8 difere entre os humanos e outros mamíferos ([Tabela 13-3](#)). Linfócitos B ou células NK não expressam CD4 ou CD8.

Tabela 13-3

Moléculas de Superfície nos Linfócitos T do Sangue Periférico

PORCENTAGEM DE CÉLULAS				
MARCADOR MURINO BOVINO SUÍNO OVINO				
TCR α/β	85-95	5-30	14-34	5-30
TCR γ/δ	5-15	45-50	31-66	22-68
CD2	95	41-60	58-72	10-36
CD4	24	8-28	23-43	8-22
CD8	11	10-30	17-39	4-22
WC1	-	5-44	40	15-70

O CD45 é expresso em grandes quantidades em todas as três populações de linfócitos. Por exemplo, cerca de 10% da superfície dos linfócitos T estão cobertos por moléculas CD45. Diferentes formas de CD45 já foram identificadas. Dessa maneira, os linfócitos não experimentados (*naïve*) expressam uma forma de CD45, enquanto os linfócitos T estimulados ou de memória expressam outra.

Os componentes que fazem a transdução do sinal no complexo BCR são heterodímeros proteicos formados pelo pareamento do CD79a (Ig- α) com o CD79b (Ig- β). Estes serão discutidos detalhadamente no [Capítulo 15](#).

Moléculas Reguladoras da Função dos Linfócitos

As proteínas presentes na superfície das células têm funções fisiológicas. Algumas são enzimas, outras são proteínas transportadoras e muitas são receptores. Todas as células utilizam os receptores para sua comunicação com o ambiente ao seu redor, incluindo células vizinhas. Elas necessitam desses receptores para se ligarem a outras células, assim como para receber os sinais de citocinas, anticorpos e componentes do sistema complemento.

Receptores de Citocinas

Os linfócitos apresentam diferentes receptores para as citocinas. Os exemplos incluem CD25, que faz parte do receptor para interleucina 2 (IL-2); CD118, um receptor para interferon; CD120, o receptor para o fator de necrose tumoral (TNF); e o CD210, receptor da IL-10. (Estes serão discutidos no [Capítulo 8](#).)

Receptores de Anticorpos

Os linfócitos apresentam receptores para os anticorpos. Como esses receptores se ligam à região Fc da molécula do anticorpo, eles são denominados receptores Fc (FcRs). (O significado do termo Fc pode ser encontrado no [Capítulo 16](#).) Os FcRs para imunoglobulina G (IgG) são chamados Fc γ R, pois se ligam à cadeia γ da molécula de IgG. Da mesma forma, aqueles para IgA são chamados Fc α R e para IgE, de Fc ϵ R. Receptores para IgM têm sido identificados tanto em linfócitos B quanto em linfócitos T, mas ainda não estão bem caracterizados.

Quatro receptores diferentes para IgG foram descritos nos leucócitos ([Tabela 13-4](#)) murinos. Eles são denominados Fc γ RI (CD64), Fc γ RII (CD32), Fc γ RIII (CD16) e Fc γ RIV. Todos são glicoproteínas de cadeias múltiplas. Normalmente, uma cadeia se liga ao anticorpo, enquanto as outras são necessárias para a transdução do sinal. O CD64 (Fc γ RI) é encontrado em células dendríticas (DCs), monócitos e macrófagos e, em menor extensão, em neutrófilos. (Eles não são encontrados em linfócitos, mas são mencionados aqui apenas para que a informação fique completa.) O CD64 se liga à IgG com alta afinidade. O CD32 (Fc γ RII) é encontrado em linfócitos B, DCs e macrófagos. Apresenta afinidade moderada com a IgG e, portanto, se liga somente aos imunocomplexos (inúmeras moléculas de anticorpos ligadas a um antígeno). Existem três subtipos de CD32, denominados a, b e c. A função do CD32c ainda não está clara. O CD32b é

encontrado nos linfócitos B, sendo um receptor inibidor, que regula a produção de anticorpos. O CD32a é expresso nos macrófagos e neutrófilos, sendo um receptor ativador. Promove a fagocitose e a liberação de citocinas. Os três subtipos são expressos nas DCs, estimulando sua maturação e a apresentação de抗ígenos. O CD16 (Fc γ RIII) apresenta baixa afinidade pela IgG, ligando-se apenas aos imunocomplexos. Ele é encontrado em granulócitos, células NK e macrófagos, mas não em linfócitos B. A sinalização por meio do CD16 pode dar início à ativação das células NK.

Tabela 13-4

Receptores para Imunoglobulina G (Fc γ R)

PROPRIEDADE FcgRI		FcgRII	FcgRIII	FcgRIV
Designação CD	CD64	CD32	CD16	
Peso molecular	75 kDa	39-48 kDa	50-65 kDa	
Células	Monócitos, macrófagos	Células B, macrófagos, granulócitos, eosinófilos	Células NK, granulócitos, macrófagos	Neutrófilos, macrófagos e células dendríticas
Afinidade	Alta	Moderada	Baixa	Intermediária/ alta
Função	Fagocitose	Células B: inibição Macrófagos: fagocitose	Células NK: ADCC Granulócitos: fagocitose	Pró-inflamatório

Os camundongos possuem um receptor adicional para IgG denominado Fc γ RIV; proteínas relacionadas são encontradas em humanos, chimpanzés, ratos, cães, gatos, suínos e bovinos. Esse receptor se liga à IgG2 com moderada afinidade, mas não se liga à IgG1 ou à IgG3. Ele é expresso exclusivamente em neutrófilos, macrófagos e DCs.

Bovinos e equinos também apresentam um FcR especial, denominado Fc γ 2R. Não está relacionado a nenhum outro Fc γ R mamífero, mas pertence à família de genes que inclui o Fc α RI (CD89) e os KIRs ([Capítulo 19](#)). Sua expressão ocorre nas células mieloides e ele se liga somente à IgG2 bovina agregada. É importante nessas espécies para a fagocitose de bactérias opsonizadas por anticorpos.

O Fc α RI (CD89) é expresso em neutrófilos, eosinófilos, monócitos/ macrófagos e DCs. Ele se liga à IgA e medeia sua endocitose e reciclagem. O Fc ϵ RI é um receptor para IgE de alta afinidade encontrado nos mastócitos ([Cap. 28](#)). Desempenha importante papel nas reações alérgicas. O CD23, ou Fc ϵ RII, por outro lado, é um receptor para IgE de baixa afinidade expresso em linfócitos B ativados, plaquetas, eosinófilos, macrófagos, células NK, DCs e possivelmente até em linfócitos T. Os linfócitos B ativados são capazes de secretar CD23 solúvel, que participará da regulação das respostas alérgicas.

PIgR e FcRn são FcRs envolvidos no transporte de imunoglobulinas por meio da superfície epitelial. Eles serão descritos nos [Capítulos 21 e 22](#).

Receptores de Complemento

Existem quatro principais receptores para os componentes do sistema complemento nos linfócitos (CR1-4). Os linfócitos B e T ativados expressam CR1 (CD35), que se liga ao C3b e ao C4b, e CR2 (CD21), que se liga a C3d e C3bi. CR2 está intimamente relacionado ao BCR e regula a resposta dos linfócitos B aos抗ígenos. As células NK expressam CR3 e

Moléculas de Adesão

Como discutido no [Capítulo 4](#), algumas moléculas de superfície mantêm as células unidas. Elas regulam a sinalização entre as células do sistema imune e controlam a movimentação dos leucócitos nos tecidos. As moléculas de adesão encontradas nos linfócitos incluem integrinas, selectinas e membros da superfamília das imunoglobulinas.

Integrinas

As integrinas são proteínas heterodiméricas com uma cadeia α e uma cadeia β . As integrinas β_1 são formadas por uma cadeia β_1 (CD29) pareada com uma das diversas cadeias α (CD49). As integrinas β_1 ligam as células às proteínas da matriz extracelular, como fibronectina, laminina e colágeno. As integrinas β_2 consistem em cadeias β_2 (CD18) pareadas com uma das diversas cadeias α (CD11). Essas integrinas β_2 controlam a ligação dos leucócitos ao endotélio vascular e ligam os linfócitos T às células apresentadoras de抗ígenos. Por exemplo, o抗ígeno associado à função do leucócito-1, LFA-1 (CD11a/CD18), no linfócito T conecta-se ao seu ligante, a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), na célula apresentadora de抗ígeno. Pela estabilização e prolongamento das interações celulares, essa ligação permite o reconhecimento bem-sucedido do抗ígeno ([Fig. 13-9](#)).

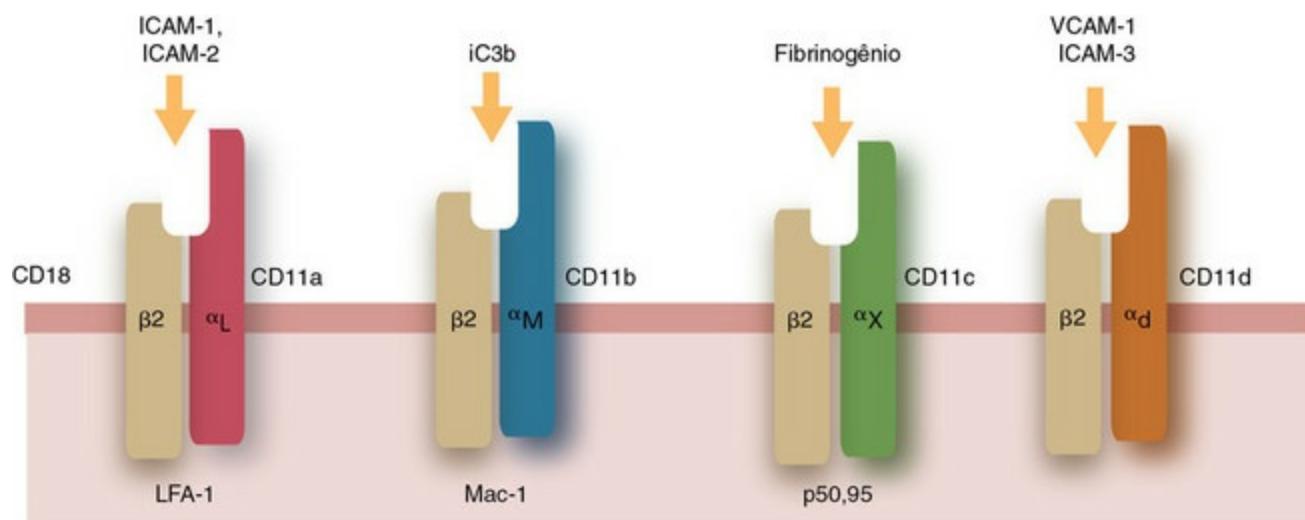


FIGURA 13-9 A família das integrinas tem base no pareamento de diferentes cadeias α com um número limitado de cadeias β . Esse exemplo mostra a estrutura de β_2 -integrinas muito importantes, que funcionam como moléculas de adesão de superfície, que mantêm as células unidas de maneira que possam se comunicar.

Selectinas

A migração dos linfócitos da corrente sanguínea para os tecidos é regulada pela P-

selectina (CD62P), L-selectina (CD62L) e E-selectina (CD62E). As P-selectinas e E-selectinas são encontradas nas células endoteliais vasculares. Quando essas células são ativadas pelo processo inflamatório, elas expressam as selectinas, que se ligam aos neutrófilos, linfócitos T ativados e monócitos. A L-selectina liga os linfócitos às vênulas de endotélio alto nos órgãos linfoideos ([Capítulo 12](#)).

Superfamília das Imunoglobulinas

Alguns membros da superfamília das imunoglobulinas (IgSF) são moléculas de adesão de linfócitos. Por exemplo, a ICAM-1 (CD54) se liga ao CD11a/CD18 ([Fig. 13-9](#)). A ICAM-1 normalmente é expressa nas DCs e nos linfócitos B. O processo inflamatório induz a expressão da ICAM-1 nas células endoteliais vasculares, permitindo a ligação e posterior movimentação das células fagocíticas para o tecido inflamado. A ICAM-1 também é responsável pela migração dos linfócitos T para as áreas de inflamação (reação de hipersensibilidade tardia, discutida no [Capítulo 31](#)). Outra molécula de adesão da IgSF é a molécula de adesão de células vasculares 1 (VCAM-1) ou CD106. A VCAM-1 é expressa nas células endoteliais vasculares inflamadas. Ela se liga à integrina β_1 , CD49d/CD29, encontrada nos linfócitos e monócitos.

CD58 e CD2

O CD58 é o ligante do CD2. O CD2 é encontrado somente nos linfócitos T, enquanto o CD58 está amplamente distribuído em diversos tipos celulares. CD2 e CD58 se ligam quando os linfócitos T citotóxicos encontram suas células-alvo, e é provável que o CD58 seja responsável pelo favorecimento da ligação do linfócito T a qualquer célula submetida à vigilância ([Capítulo 33](#)). O CD58 também é encontrado nas células apresentadoras de抗ígenos, como as DCs e os macrófagos. Quando se liga ao CD2 do linfócito T, o CD58 melhora o reconhecimento do抗ígeno pelo linfócito T e, ao mesmo tempo, estimula as células apresentadoras de抗ígenos a secretarem citocinas.

Outras Importantes Moléculas de Superfície

Os linfócitos B funcionam como células apresentadoras de抗ígenos e expressam moléculas do MHC de classe II em sua superfície. Por outro lado, a expressão das moléculas do MHC de classe II por linfócitos T varia entre as espécies. Os dois tipos de linfócitos expressam moléculas do MHC de classe Ia e Ib.

WC1

Os linfócitos dos principais mamíferos domésticos apresentam inúmeras proteínas de superfície que não são encontradas em humanos ou camundongos. A mais definida entre essas proteínas é a WC1, uma glicoproteína tipo 1 de cadeia única com peso de 220 kDa, pertencente à família receptores *scavenger* ricos em cisteína (SRCR). Elas são exclusivas dos linfócitos γ/δ . Os linfócitos T WC1 $^+$ são encontrados em grande número na pele e nas membranas mucosas, assim como nos hemolinfonodos e no timo. A WC1 faz parte de

uma família de proteínas presente em diversos mamíferos, anfíbios e invertebrados. Existem cerca de 13 genes dos membros da família WC1 em bovinos, enquanto são encontrados entre 50 e 100 desses genes em ovinos. Três subtipos foram identificados por testes sorológicos, e homólogos da WC1 têm sido identificados em porcos, camelos, lhamas, veados, alces, ornitorrincos e galinhas. Embora seu ligante natural seja desconhecido, a WC1 provavelmente se liga a estruturas presentes em macrófagos e DCs, agindo como moléculas coestimulatórias. Alguns membros dessa família podem se ligar diretamente a bactérias como *Leptospira* e *Anaplasma*.

Alterações do Imunofenótipo

Os linfócitos não expressam o mesmo imunofenótipo em todas as fases de seu ciclo de vida. O fenótipo de uma célula depende de seu *status* de maturidade e ativação. Por exemplo, linfócitos T imaturos de humanos carreiam CD9 e CD10. À medida que as células sofrem maturação no timo, o CD9 é perdido e as células adquirem CD4 e CD8. Os timócitos maduros podem ser divididos em duas subpopulações: uma população se torna CD4⁺ e a outra, CD8⁺. Além disso, o fenótipo dos linfócitos muda após a exposição ao antígeno. Dessa forma, as células não experimentadas (*naïve*) expressam elevados níveis de CD45R e L-selectina e baixos níveis de CD44. Os linfócitos T de memória apresentam o oposto: baixos níveis de CD45R e L-selectina e elevados níveis de CD44.

Diferenças entre as Espécies

Equinos

Os linfócitos dos equinos expressam duas proteínas espécie-específicas. EqWC1 é encontrada em 70% dos linfócitos T dos equinos, 30% dos linfócitos B e 50% dos granulócitos. Ela pode ser um homólogo do CD90. EqWC2 é encontrada nos granulócitos e na maioria dos linfócitos T.

Bovinos

Os linfócitos dos bovinos expressam diferentes proteínas espécie-específicas, BoWC1 a BoWC15. (BoWC3 agora foi reconhecida como CD21; BoWC6 é o CD20, uma lectina do tipo C expressa em DCs; e a BoWC10 é o CD26.)

No bovino adulto, cerca de 10% a 15% dos linfócitos T circulantes são γ/δ positivos, enquanto o restante é α/β positivo. Em bezerros jovens, a proporção de células T γ/δ positivas pode chegar a 40%. Entretanto, essa proporção flutua em resposta ao manejo e ao estresse. A maioria dos linfócitos T γ/δ dos bovinos também expressa WC1. De fato, essas células podem ser ativadas tanto pelos seus TCRs quanto por meio da WC1. Em resposta, elas produzem TNF- α , IL-1, IL-12 e IFN- γ . Isso sugere que eles sejam capazes de promover a inflamação enquanto contribuem para a preferência pelo linfócito T auxiliar 1 (Th1) nas respostas imunes de bovinos, interligando, assim, os sistemas imunes inato e adaptativo.

O CD4 é expresso por 20% a 30% dos linfócitos sanguíneos de ruminantes adultos. Os linfócitos T duplo-negativos constituem de 15% a 30% dos linfócitos sanguíneos de ruminantes jovens, mas podem alcançar 80% em bezerros recém-nascidos. A maioria dessas células duplo-negativas é γ/δ^+ e WC1 $^+$. Assim, os principais linfócitos T circulantes de ruminantes (γ/δ^+ , WC1 $^+$, CD4 $^-$ e CD8 $^-$) são diferentes dos linfócitos T predominantes em humanos e camundongos (α/β^+ , WC1 $^-$, CD4 $^+$ e CD8 $^-$).

Ovinos

Os linfócitos T dos ovinos expressam o OvWC1 (também denominado T19). A isoforma dessa molécula expressa nos linfócitos T α/β é diferente da molécula expressa nos linfócitos T γ/δ . Quando o cordeiro nasce, os linfócitos T γ/δ representam cerca de 60% dos linfócitos T do sangue, mas diminui para 30% com um ano de idade e para 5% com cinco anos.

Suínos

Os leucócitos dos suínos expressam nove proteínas de superfície únicas (SWC1-SWC9). A SWC1 é expressa nos linfócitos T em repouso, monócitos e granulócitos, mas não nos linfócitos B. A SWC3 é encontrada nos monócitos/macrófagos. A SWC9 é expressa somente nos macrófagos maduros. Em suínos jovens, 66% dos linfócitos sanguíneos são γ/δ positivos, mas diminuem para 25% a 50% nos adultos. Os suínos apresentam duas subpopulações de linfócitos T γ/δ . Uma delas é CD2 $^+$ e a outra, CD2 $^-$ e não foram identificadas em outras espécies. Alguns linfócitos T γ/δ dos suínos podem funcionar como células apresentadoras de antígeno, utilizando moléculas do MHC de classe II. Até 60% dos linfócitos T no sangue de suínos são duplo-positivos CD4 $^+$ CD8 $^+$. O restante é predominantemente duplo-negativo (CD4 $^-$ CD8 $^-$).

Cães e Gatos

Nos cães, o CD4 é expresso em neutrófilos e macrófagos, mas não nos monócitos. Nos gatos, o CD4 é encontrado somente em uma subpopulação de linfócitos T e seus precursores.

Mitógenos para Linfócitos

Além de suas proteínas de superfície, os linfócitos podem ser caracterizados a partir de estimulantes que provocam sua divisão. Os mais importantes desses estimulantes são as lectinas, que se ligam às glicoproteínas de superfície das células e estimulam a divisão celular ([Quadro 13-2](#)). Essas lectinas normalmente são isoladas de plantas. Exemplos incluem a fito-hemaglutinina (PHA), obtida do feijão vermelho (*Phaseolus vulgaris*); a concavalina A (ConA), obtida do feijão-de-porco (*Canavalia ensiformis*); e o mitógeno *pokeweed* (PWM), obtido da planta *Phytolacca americana*. As lectinas se ligam especificamente aos resíduos de açúcares das cadeias laterais das glicoproteínas. Por

exemplo, a PHA se liga à N-acetilgalactosamina e a ConA se liga a α -manose e α -glicose. Nem todos os linfócitos respondem bem a todas as lectinas. Assim, a PHA estimula primariamente os linfócitos T, embora apresente pequeno efeito sobre os linfócitos B. A ConA também é um mitógeno dos linfócitos T, enquanto o PWM age tanto sobre os linfócitos T quanto sobre os linfócitos B.

Quadro 13-

2

Como Medir a Mitogenicidade

A fim de medir os efeitos dos mitógenos, os linfócitos são cultivados *in vitro*. Os linfócitos podem ser obtidos diretamente do sangue. São cultivados por, pelo menos, 24 horas antes da adição do mitógeno. Feito isso, eles começam a se dividir, sintetizar novo DNA e a consumir nucleotídeos disponíveis no meio. Costuma-se incorporar uma pequena quantidade de timidina marcada com o isótopo radioativo de hidrogênio, trítio (H^3), ao meio de cultura. A timidina apenas é incorporada ao DNA das células que estão em divisão. Após 24 horas, as células em cultura são separadas do meio, tanto por centrifugação quanto por filtração, e os seus níveis de radioatividade são medidos. A quantidade de radioatividade nas células tratadas com o mitógeno pode ser comparada a um grupo que não recebeu tratamento. Essa taxa também é chamada índice de estimulação (Fig. 31-7). Como alternativa ao uso de timidina tritiada, um aminoácido radiomarcado como a leucina C-14 pode ser utilizado. A captação desse componente indica aumento da síntese proteica pelas células.

Embora as lectinas de plantas sejam os mitógenos de linfócitos mais eficientes, essas moléculas também podem ser encontradas em outras fontes inesperadas. Por exemplo, o extrato da lesma *Helix pomata* é capaz de estimular os linfócitos T, enquanto os lipopolissacarídeos de bactérias Gram-negativas estimulam os linfócitos B. Outros importantes mitógenos de linfócitos B incluem as proteases, como a tripsina, e os fragmentos Fc das imunoglobulinas. A vacina do bacilo de Calmette-Guérin, uma cepa avirulenta de *Mycobacterium bovis* que é utilizada como vacina contra a tuberculose, é um mitógeno para linfócitos T. Esses mitógenos podem participar na diferenciação dos linfócitos T e B e, por mensuração da resposta induzida, geram uma estimativa da responsividade das células.

Linfócitos T Auxiliares e sua Resposta aos Antígenos

ÍNDICE DO CAPÍTULO

A Superfamília das Imunoglobulinas

O Receptor de Antígeno do Linfócito T

 O Componente de Ligação ao Antígeno

 O Componente de Transdução do Sinal

 Complexo do CD3

 CD4 e CD8

Coestimuladores

 Sinais Coestimuladores

 Sinalização por CD40-CD154

 Sinalização por CD28-CD80/86

 Citocinas Coestimuladoras

 Moléculas de Adesão

Formação da Sinapse Imunológica

Transdução de Sinal

Considerações Gerais

Superantígenos

Subpopulações de Linfócitos, T Auxiliares

 Linfócitos Th1

 Interferon Gama

 Interleucina 2

 Linfócitos Th2

 Interleucina 4

 Linfócitos Th0

 Linfócitos Th17

 Diferenças entre as Espécies

Linfócitos T γ/δ

Pontos Principais

- Os linfócitos T auxiliares expressam receptores de antígenos (TCRs) compostos por duas cadeias peptídicas pareadas, tanto α e β como γ e δ .
- Essas cadeias formam os receptores de antígenos, que possuem uma região capaz de se ligar a peptídeos antigênicos acoplados a uma molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) expresso nas células apresentadoras de antígenos.
- As cadeias de ligação aos antígenos do TCR estão ligadas a um componente do complexo de transdução de sinais denominado CD3.
- Cada TCR está associado a CD4 ou CD8. O CD4 liga-se às moléculas do MHC de classe II expressas nas células apresentadoras de antígenos. O CD8 liga-se às moléculas do MHC de classe I expressas em todas as células nucleadas.
- Para responderem a antígenos, os linfócitos T devem reconhecer os peptídeos antigênicos associados às moléculas do MHC. Eles também devem receber sinais coestimuladores provenientes de citocinas e outras moléculas.
- Os múltiplos sinais enviados pelas células apresentadoras de antígenos são passados para os linfócitos T por meio das sinapses imunológicas.
- Existem três principais subpopulações de linfócitos T auxiliares. Os linfócitos T auxiliares 1 (Th1) são gerados pela interleucina 12 (IL-12) e, em resposta, secretam IL-2 e interferon- γ (IFN- γ). De forma geral, promovem as respostas imunológicas mediadas por células.
- Os linfócitos T auxiliares 2 (Th2) secretam IL-4, IL-13 e IL-10. De forma geral, promovem respostas imunológicas mediadas por anticorpo.
- O desenvolvimento dos linfócitos T auxiliares 17 (Th17) é induzido por IL-6, fator de crescimento transformador β (TGF- β) e IL-23. Eles secretam IL-17 e promovem inflamação mediada por neutrófilos.
- Os linfócitos T auxiliares α/β são os linfócitos T predominantes na maior parte dos mamíferos. Linfócitos γ/δ encontram-se restritos principalmente à parede intestinal de humanos, mas são o tipo predominante de linfócitos T circulantes em suínos e ruminantes jovens.

Ao contrário das respostas do sistema imune inato que são iniciadas por meio de estímulos de um limitado número de padrões moleculares restrito aos principais grupos

de microrganismos, os linfócitos do sistema imune adaptativo são capazes de reconhecer e responder a “tudo” ou, pelo menos, a uma grande diversidade de抗ígenos estranhos. Esses linfócitos apresentam receptores que se ligam a抗ígenos específicos e, sob condições favoráveis, desenvolvem respostas imunes celular e humorai.

Existem quatro subpopulações principais de linfócitos com receptores de抗ígenos: os linfócitos T auxiliares, responsáveis pela regulação da resposta imune; os linfócitos T citotóxicos ou efetores, que eliminam as células que estejam expressando抗ígenos endógenos; os linfócitos T reguladores, que controlam tudo; e os linfócitos B, que produzem os anticorpos. Cada célula dessas populações inicia uma resposta imunológica somente quando os抗ígenos se ligam a receptores específicos. Este capítulo discute a primeira entre essas populações de linfócitos: os linfócitos T auxiliares.

Os抗ígenos exógenos capturados e processados pelas células dendríticas (DCs) e outras células apresentadoras de抗ígenos são apresentados aos linfócitos T auxiliares. Cada linfócito T encontra-se coberto por um único conjunto idêntico de receptores de抗ígenos. Caso ocorra a ligação correta entre o receptor e o抗ígeno, os linfócitos T auxiliares são estimulados a iniciar uma resposta imune por meio de secreção de citocinas, divisão e diferenciação celular. Como discutiremos posteriormente, as outras populações celulares, os linfócitos B e T citotóxicos, não são capazes de apresentar boa resposta aos抗ígenos, a menos que também sejam estimulados pelos linfócitos T auxiliares. Em função desse papel central desempenhado pelos linfócitos T auxiliares, eles devem ser cuidadosamente regulados por meio de interações celulares e atividades de inúmeras citocinas.

É importante salientar que os receptores dos linfócitos T não se desenvolvem em função de um抗ígeno estranho específico. Pelo contrário, esses receptores são formados de maneira aleatória. Como resultado, os receptores de抗ígenos dos linfócitos T do organismo apresentam grande diversidade. Pode-se esperar que qualquer抗ígeno estranho que entre no organismo irá encontrar e se ligar a pelo menos um linfócito T. Como cada linfócito T apresenta apenas um receptor específico, o repertório desses receptores representa o repertório de linfócitos T. Os receptores de抗ígenos de células T reconhecem os complexos formados entre os抗ígenos e as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Eles não podem reconhecer ou responder às moléculas de抗ígeno livres.

Dada a natureza aleatória da ligação ao receptor, a força da ligação (ou afinidade) entre um抗ígeno e seus receptores pode variar. Assim, um抗ígeno pode se ligar firmemente a alguns receptores e fracamente a outros. Se essa força de ligação é muito fraca, o encontro entre o抗ígeno e o seu receptor pode ser insuficiente para ativar o linfócito T.

Em um animal recém-nascido que nunca entrou em contato com抗ígenos estranhos, o número de linfócitos T capazes de se ligar a um抗ígeno específico pode ser muito baixo. Para aumentar as chances de um抗ígeno encontrar um linfócito T que apresente o receptor certo, os linfócitos T ficam concentrados em órgãos linfoideos secundários, como os linfonodos, em que as chances de uma interação eficiente com as DCs são maximizadas. Em animais previamente expostos, nos quais linfócitos T maduros são abundantes, as células podem migrar para os tecidos em que encontram outras células

apresentadoras de抗ígenos, como macrófagos e linfócitos B.

A Superfamília das Imunoglobulinas

As proteínas são formadas pela ligação de múltiplos módulos ou domínios peptídicos. Normalmente, cada domínio apresenta uma função especializada. Por exemplo, nas proteínas localizadas na superfície celular, o domínio ligado à membrana apresenta aminoácidos hidrofóbicos que podem penetrar na camada lipídica da membrana plasmática. Outros domínios podem ser responsáveis pela estabilidade estrutural ou atividade biológica de uma proteína. Nos anticorpos (imunoglobulinas), um domínio é utilizado para a ligação com o antígeno e outros para a ligação com a célula. A presença de domínios semelhantes em proteínas diferentes sugere a existência de uma origem em comum, e as proteínas podem ser classificadas como famílias ou superfamílias com base na estrutura dos domínios.

As proteínas pertencentes à superfamília das imunoglobulinas desempenham importantes funções na imunidade. Todos os membros dessa superfamília apresentam, pelo menos, um domínio de imunoglobulina. Em um típico domínio de imunoglobulina, as cadeias peptídicas formam uma folha sanfonada que se dobra em uma estrutura semelhante a um sanduíche. Os domínios das imunoglobulinas foram primeiramente identificados nos anticorpos (imunoglobulinas). Esses domínios têm sido encontrados em diversas outras proteínas, que coletivamente formam a superfamília das imunoglobulinas. Nessa família, estão algumas proteínas com múltiplos domínios e outras com apenas um único domínio. Importantes proteínas com múltiplos domínios incluem os receptores de抗ígenos dos linfócitos B (BCRs) e T (TCRs) e as moléculas do MHC de classes I e II ([Fig. 14-1](#)). Todos os membros dessa superfamília são receptores; a maioria é encontrada na superfície celular e nenhuma apresenta uma ação enzimática. Inúmeras respostas celulares são iniciadas por interações entre dois diferentes membros dessa superfamília, como entre o TCR e as moléculas do MHC.

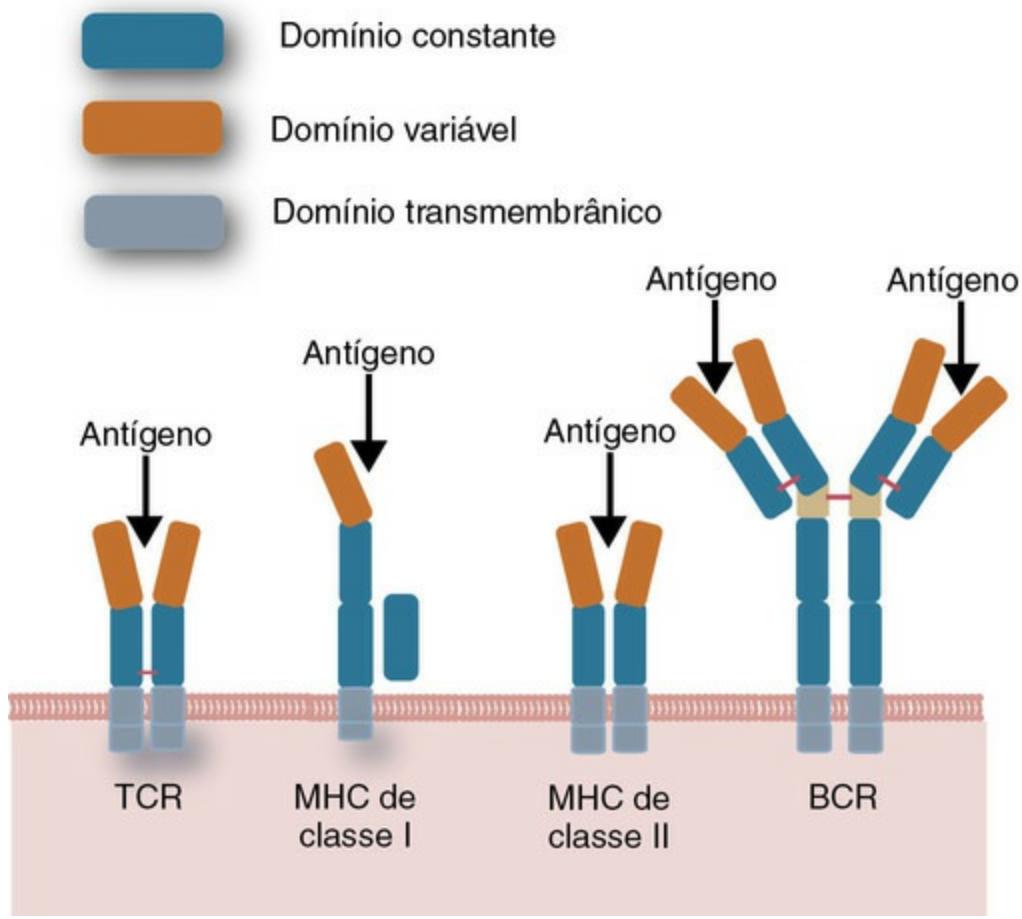


FIGURA 14-1 Os quatro receptores principais de antígeno do sistema imunológico – TCR, MHC de classe I, MHC de classe II e BCR – são construídos usando-se domínios de imunoglobulinas como blocos de construção. Cada um liga-se a antígenos por meio de domínios variáveis. Todos são membros da superfamília das imunoglobulinas.

O Receptor de Antígeno do Linfócito T O Componente de Ligação ao Antígeno

Cada linfócito T apresenta cerca de 30.000 TCRs idênticos em sua superfície. Cada TCR é uma complexa estrutura que apresenta múltiplas cadeias glicoproteicas. Duas dessas cadeias estão pareadas para formar o sítio que vai se ligar ao antígeno; as outras cadeias são responsáveis pela transmissão do sinal gerado pelo antígeno para a célula. Dois tipos diferentes de TCRs foram identificados com base em suas cadeias peptídicas pareadas utilizadas para se ligarem aos antígenos (Fig. 14-2). Um tipo utiliza cadeias denominadas γ e δ (γ/δ). O outro tipo utiliza cadeias α e β (α/β). Nos humanos, camundongos e provavelmente na maioria dos não ruminantes, 90% a 99% dos linfócitos T utilizam receptores α/β . Em bezerros, suínos e cordeiros, ao contrário, até 66% dos linfócitos T podem utilizar receptores γ/δ .

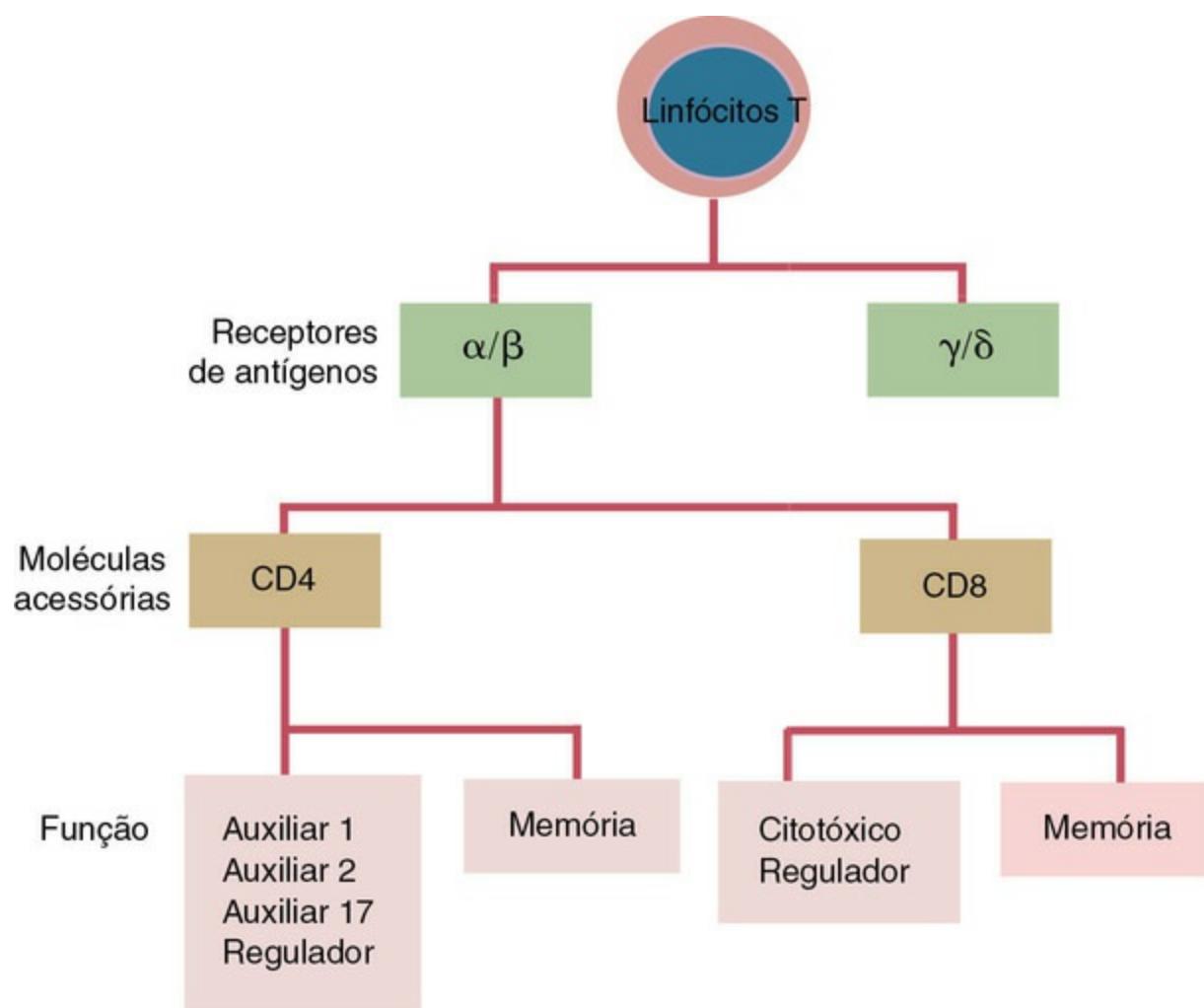


FIGURA 14-2 Os linfócitos T podem se dividir em diversas subpopulações diferentes com base em que tipo de receptores utilizam nas moléculas acessórias que suportam suas atividades e, por fim, suas funções.

Essas quatro cadeias ligantes de antígenos (α , β , γ e δ) são similares em sua estrutura, mas diferentes em relação ao tamanho. A cadeia α pesa de 43 a 49 kDa; a cadeia β , 38 a 44 kDa; a cadeia γ , 36 a 46 kDa; e a cadeia δ , 40 kDa. Essas diferenças de tamanho são devidas à variação na glicosilação. Cada TCR é formado por quatro domínios (Fig. 14-3). O domínio N-terminal apresenta cerca de cem aminoácidos, cuja sequência varia muito entre as células, sendo, portanto, denominado domínio variável (V). O segundo domínio apresenta cerca de 150 aminoácidos, cuja sequência não sofre variação, sendo, então, denominado domínio constante (C). O terceiro domínio é pequeno e formado por 20 aminoácidos hidrofóbicos que atravessam a membrana do linfócito T. O domínio C-terminal no citoplasma do linfócito T é uma cadeia curta com apenas cinco a 15 aminoácidos. As cadeias pareadas estão unidas por ligações dissulfeto entre os domínios constantes, formando um heterodímero estável. Como resultado, os dois domínios V formam um sítio em que os antígenos e as moléculas do MHC se ligam. A forma precisa desse sítio de ligação dos antígenos varia entre os diferentes TCRs em função da variabilidade da sequência de aminoácidos dos domínios V. A especificidade da ligação entre o TCR e um antígeno é determinada pela forma do sítio de ligação formado entre os domínios variáveis.

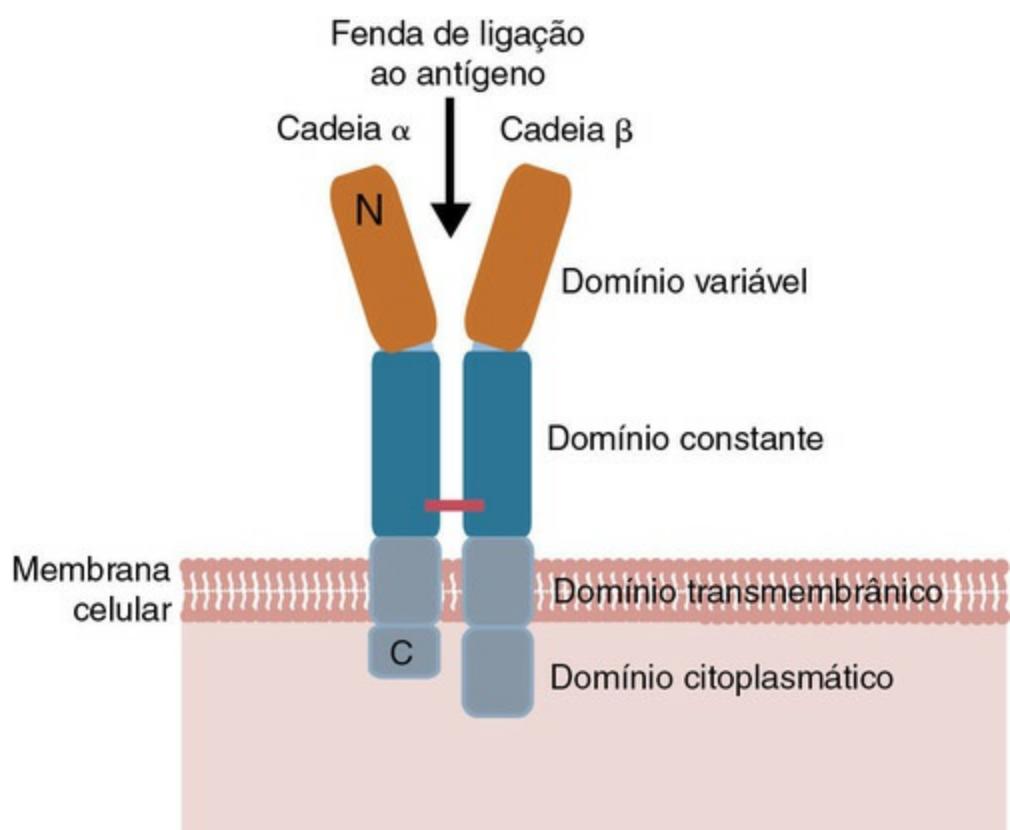


FIGURA 14-3 Diagrama esquemático mostrando os domínios estruturais de duas cadeias peptídicas que fazem o componente de ligação ao antígeno de um TCR α/β .

Avaliando detalhadamente o domínio V, observa-se que cada domínio V é uma região da cadeia em que a sequência de aminoácidos é altamente variável. Essa região é a que realmente entra em contato com o antígeno. Por essa razão, ela é denominada hipervariável ou região determinante de complementaridade (CDR). O local em que o antígeno se liga ao TCR é formado pelas CDRs pareadas que recobrem a fenda de ligação. O restante de cada domínio V apresenta uma sequência constante, sendo denominada região de suporte.

O Componente de Transdução do Sinal

Complexo do CD3

A ligação do antígeno ao TCR envia um sinal que inicia a resposta do linfócito T. As duas cadeias que se ligam ao antígeno de cada TCR estão associadas a um grupo de proteínas de sinalização intracelular denominado complexo CD3 (Fig. 14-4). Esse complexo é formado por cinco cadeias (γ , δ , ϵ , ζ e η) (Tab. 14-1) organizadas em três dímeros $\gamma\epsilon$, $\delta\epsilon$ e $\zeta\zeta$ ou $\zeta\eta$. A cadeia β do TCR está ligada ao dímero $\gamma\epsilon$ e a cadeia α do TCR, ao dímero $\delta\epsilon$. Aproximadamente 80% dos TCRs α/β apresentam o homodímero $\zeta\zeta$, assim, o complexo consiste em $\alpha\beta\gamma\epsilon\delta\epsilon\zeta\zeta$. Os 20% restantes apresentam o heterodímero $\zeta\eta$, portanto, consistem em $\alpha\beta\gamma\epsilon\delta\epsilon\zeta\eta$.

Tabela 14-1

Complexo Receptor TCR-CD3

CADEIA PÉPTICA	FUNÇÃO	PESO MOLECULAR (KDA)
TCR α	Reconhecimento de antígeno e MHC	45-60
TCR β		40-55
TCR γ	Reconhecimento de antígeno	36-46
TCR δ		40-60
CD3 γ	Transdutor de sinal	21-28
CD3 δ	Transdutor de sinal	20-28
CD3 ϵ	Transdutor de sinal	20-25
CD3 ζ	Transdutor de sinal	16
CD3 η	Transdutor de sinal	22
CD4	Receptor de MHC II	55
CD8	Receptor de MHC I	34

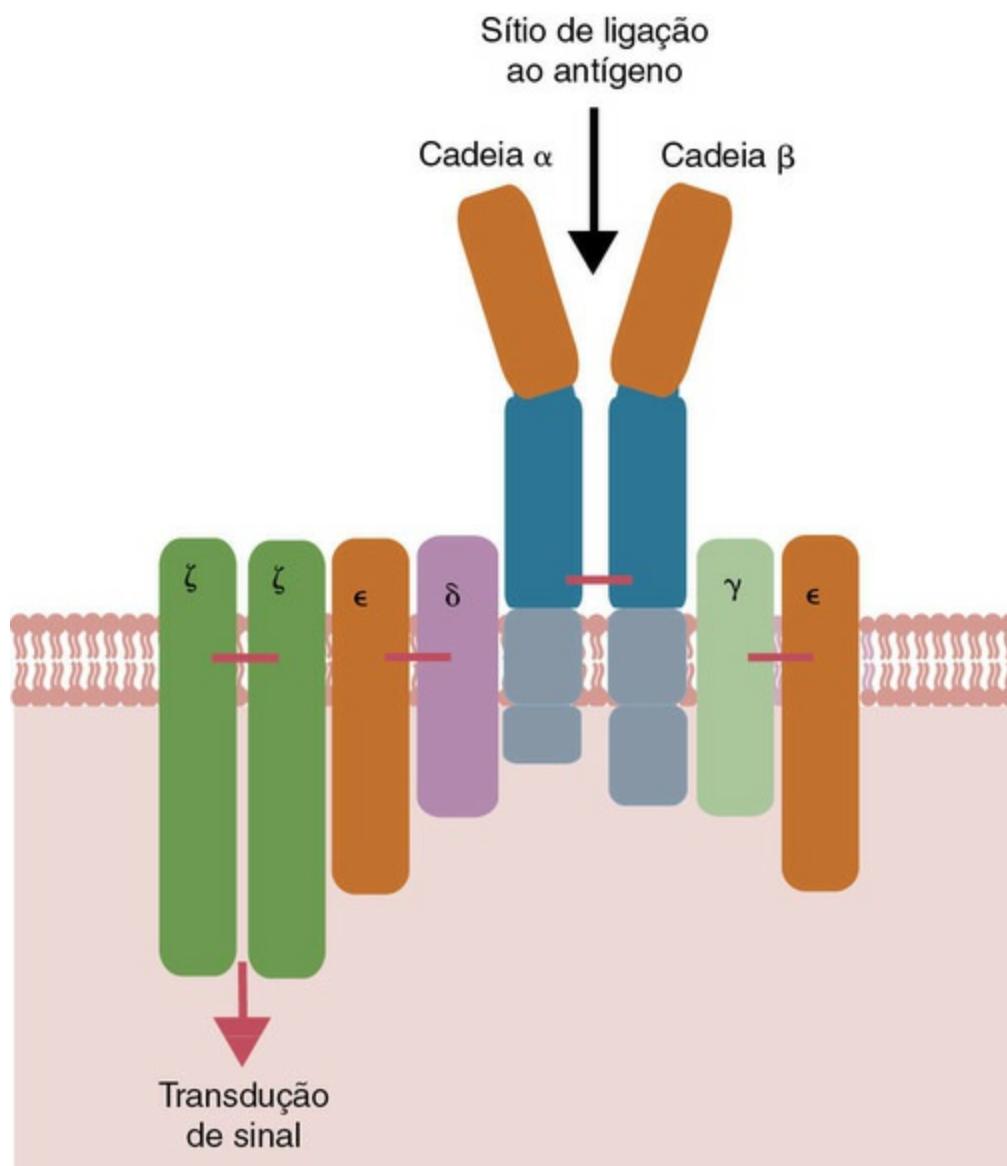


FIGURA 14-4 Estrutura geral do complexo do TCR/CD3. As proteínas de transdução de sinais são coletivamente classificadas como CD3. Cerca de 80% dos TCRs α/β usam dímeros $\zeta\zeta$. Os 20% restantes usam heterodímeros $\zeta\gamma$. A maioria dos TCRs γ/δ provavelmente usa um complexo de

transdução de sinal completamente diferente.

CD4 e CD8

Duas outras proteínas intimamente associadas ao TCR são o CD4 e o CD8. O CD4 é uma cadeia glicoproteica única de 55 kDa e o CD8 é um dímero de 68 kDa. Uma cadeia do CD8 é denominada α e a outra, β . Em humanos, suínos, camundongos e gatos, o CD8 é um heterodímero α - β , ou, menos frequentemente, um homodímero α - α . Tanto o CD4 quanto o CD8 fazem parte da superfamília das imunoglobulinas. A presença do CD4 ou do CD8 determina a classe da molécula do MHC que será reconhecida pelo linfócito T (Fig. 14-5). Por exemplo, o CD4, encontrado apenas nos linfócitos T auxiliares, se liga às moléculas do MHC de classe II presentes nas células apresentadoras de antígenos. O CD8, por outro lado, é encontrado somente nos linfócitos T citotóxicos e se liga às moléculas do MHC de classe I em células anormais ou infectadas por vírus. O CD4 e o CD8 aumentam a transdução do sinal do TCR em cem vezes quando se ligam às moléculas do MHC presentes nas células apresentadoras de antígenos.

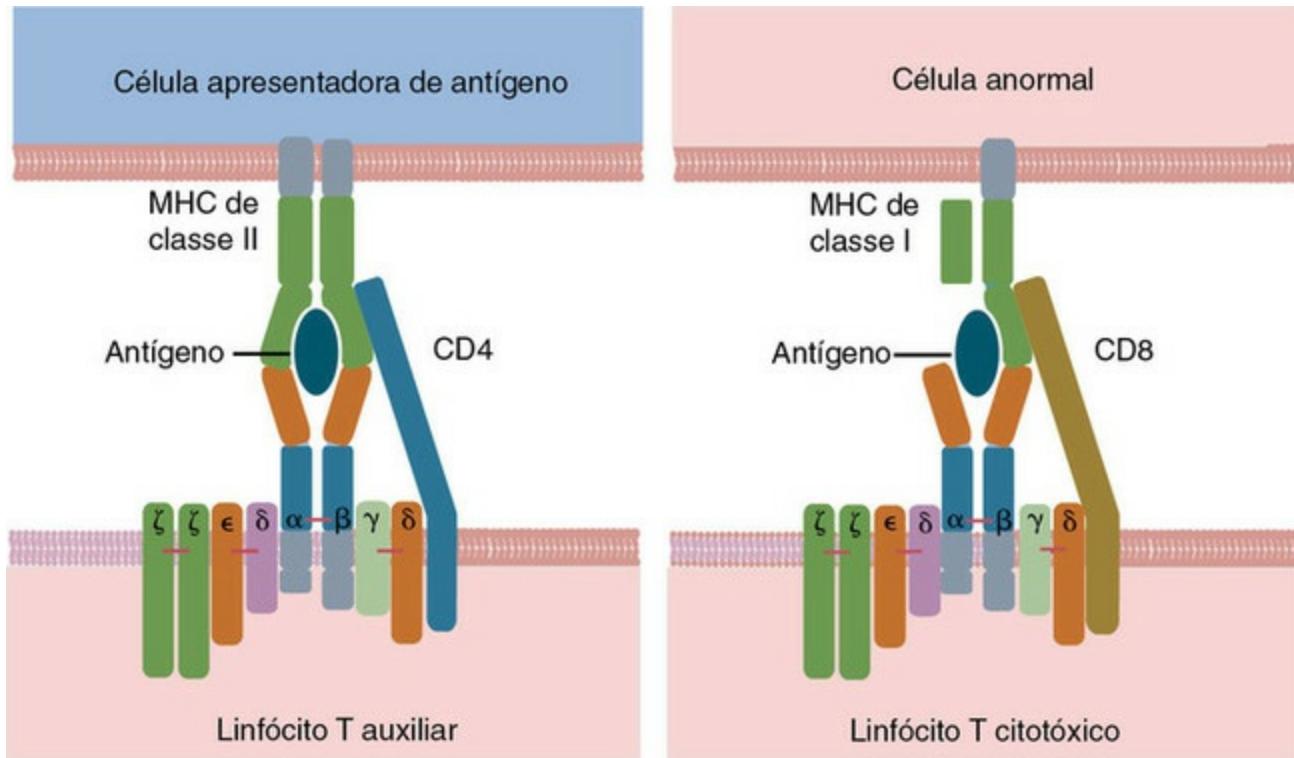


FIGURA 14-5 O papel de CD4 e CD8 na indução de respostas de linfócitos T. Essas moléculas ligam o linfócito T à célula apresentadora de antígeno, unindo as duas células, as mantendo juntas e assegurando que um sinal efetivo seja transmitido entre elas. O CD4 liga-se às moléculas do MHC de classe II. Essa interação é vista na Figura 10-6, A.

Coestimuladores

A ligação do TCR ao complexo MHC-peptídeo não é suficiente por si só para iniciar a diferenciação do linfócito T auxiliar. São necessários outros sinais atuando por múltiplas vias para que o linfócito se diferencie por completo. Por exemplo, as moléculas de adesão

devem ligar os linfócitos T às células apresentadoras de antígeno com firmeza para permitirem sinalização prolongada e forte entre as células. A ligação do antígeno ao TCR, em seguida, aciona os passos iniciais. Os ligantes como o CD40 presentes nas células apresentadoras de抗igenos se ligam aos linfócitos T, amplificando a resposta. Os linfócitos T também são estimulados por citocinas secretadas pelas células apresentadoras de抗igenos. Elas determinam a maneira como o linfócito T responderá ao antígeno, induzindo algumas vias de sinalização e reprimindo outras.

Sinais Coestimuladores

Diversos receptores adicionais necessitam serem estimulados para se ativar os linfócitos T.

Sinalização por CD40-CD154

O CD40 é um receptor expresso nas células apresentadoras de抗igenos. O seu ligante é a proteína CD154, que é expressa nos linfócitos T auxiliares horas após a ligação do antígeno ao TCR ([Fig. 14-6](#)). Quando o CD154 e o CD40 se ligam, os sinais são enviados nos dois sentidos. Os sinais provenientes da célula apresentadora de抗igenos para o linfócito T induz o linfócito T a expressar um receptor denominado CD28. O sinal proveniente do linfócito T para a célula apresentadora de抗igeno estimula a expressão do CD80 ou do CD86. A ligação entre o CD40 e o CD154 também estimula as células apresentadoras de抗igenos a secretarem inúmeras citocinas, incluindo interleucina 1 (IL-1), IL-6, IL-8, IL-12, CCL3 e o fator de necrose tumoral α (TNF-α).

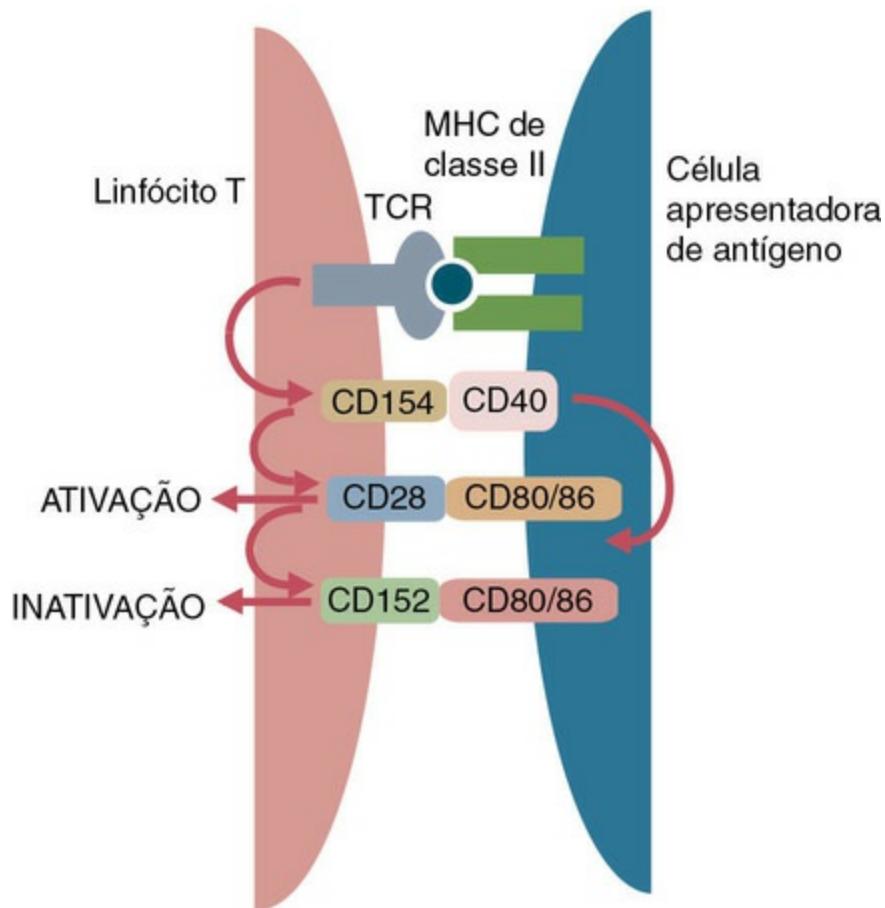


FIGURA 14-6 As células apresentadoras de抗énios e os linfócitos T engajam-se em um diálogo. Assim, a ligação do抗énio ao TCR faz que o linfócito T expresse CD40 ligante (CD154). O CD40 ligante liga-se ao CD40 expresso nas células apresentadoras de抗énios. Assim, o CD28 e o CD152 são expressos no linfócito T e o CD80 e o CD86, nas células apresentadoras de抗énios. Dependendo de qual receptor é ativado, o linfócito T pode ser suprimido ou estimulado.

Sinalização por CD28-CD80/86

O CD28, receptor do linfócito T induzido pela sinalização CD40-CD154, possui dois ligantes alternativos: o CD80, encontrado nas DCs, macrófagos ou linfócitos B ativados, e o CD86, encontrado nos linfócitos B. Quando o CD80 ou o CD86 liga-se ao CD28, sinais são gerados estimulando o linfócito T que, por sua vez, passa a expressar outro receptor, o CD152 (também chamado CTLA-4). O CD152 também pode se ligar ao CD80 ou ao CD86. A ligação do CD28 aos seus ligantes é necessária para a completa ativação do linfócito T auxiliar, uma vez que a ligação ao CD28 amplifica o estímulo dado ao linfócito T em oito vezes. A estimulação do CD28 eleva a produção de IL-2 e outras citocinas, aumenta a expressão de genes de sobrevivência celular, promove o metabolismo energético e facilita a divisão dos linfócitos T. Por outro lado, quando o CD152 se liga ao CD80 ou ao CD86, a ativação do linfócito T é suprimida. Esses sinais opostos enviados ao linfócito T por meio desses receptores regulam a intensidade da resposta do linfócito T.

As células apresentadoras de抗énios em repouso não expressam CD80 nem CD86. Após a ligação do CD154, no linfócito T, ao CD40, levam-se cerca de 48 a 72 horas para a célula apresentadora de抗énio começar a expressar o CD80/86 e o linfócito T expressar o CD152. Tanto o CD80 quanto o CD86 são capazes de se ligar tanto ao CD28 quanto ao

CD152. Entretanto, como o CD152 se liga a essas moléculas com maior afinidade que o CD28, o efeito inibitório do CD152 gradualmente predomina. A ligação do CD152 ao CD80 localizado nas células apresentadoras de antígeno estimula a produção da indoleamina dioxigenase (IDO), uma enzima que destrói o triptofano. Na ausência desse aminoácido, os linfócitos T não são capazes de responder ao antígeno e, dessa forma, a resposta do linfócito T é terminada.

Citocinas Coestimuladoras

As citocinas, descritas no [Capítulo 8](#), são proteínas sinalizadoras responsáveis pela regulação das funções das células imunes. A secreção das citocinas pelas células apresentadoras de抗原s é disparada por inúmeros estímulos. Estes incluem os padrões moleculares associados aos patógenos (PAMPs) microbianos que se ligam aos *toll* (TLRs) e à sinalização dos linfócitos T pelos receptores CD40 e CD154. Como descrito no [Capítulo 10](#), diferentes subpopulações de DCs secretam diferentes misturas de citocinas. Por exemplo, a IL-12 a partir de células DC1 promove a diferenciação de linfócitos T auxiliares 1 (Th1). Maior diferenciação é promovida pelo interferon- γ (IFN- γ) e IL-18. Na ausência da IL-12, as células T imaturas se diferenciam em linfócitos T auxiliares 2 (Th2) e sua diferenciação é ainda aumentada por IL-4 e IL-13. As DCs e os macrófagos estimulados pelo TLR2 secretam IL-23. Essa citocina, juntamente com a IL-6 e o TGF- β , induz a diferenciação de linfócitos T auxiliares 17 (Th17) ([Fig. 14-7](#)).

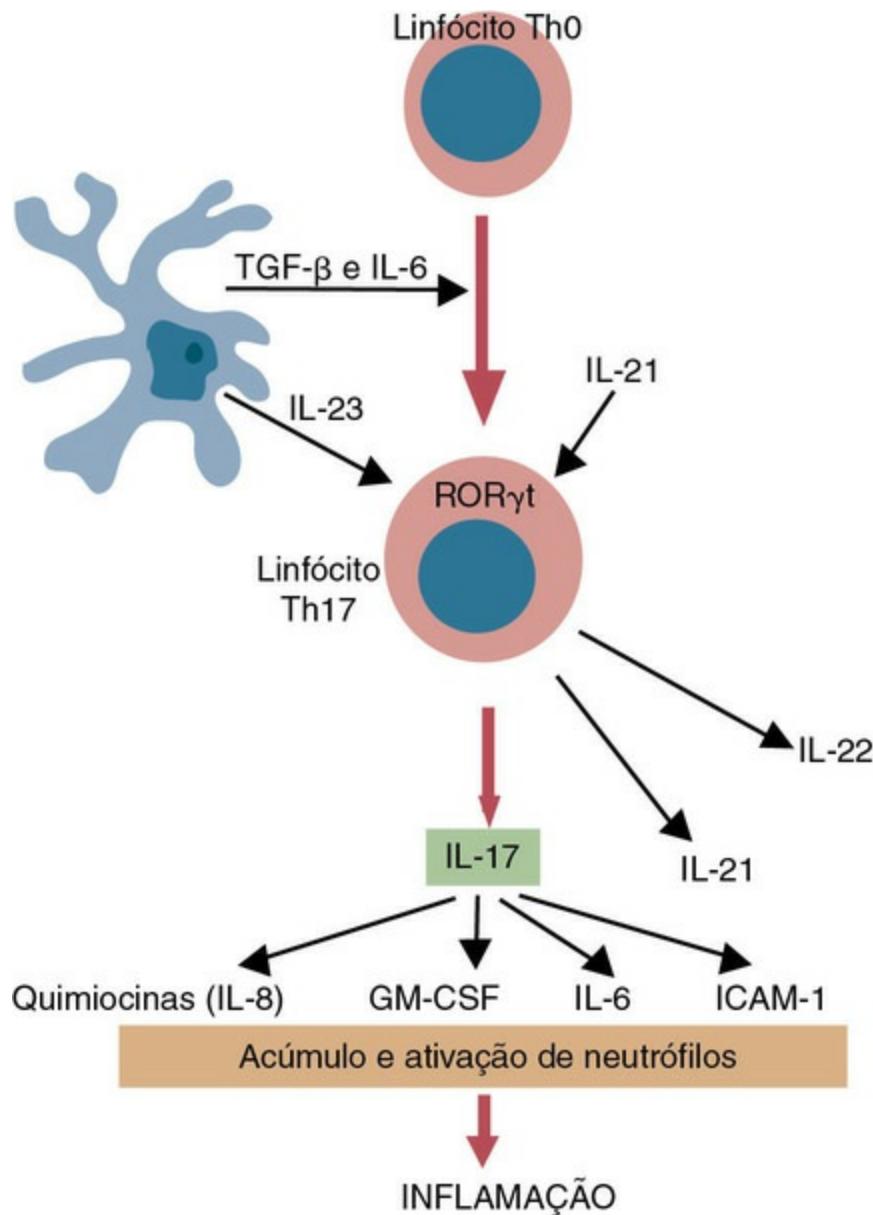


FIGURA 14-7 A indução de linfócitos Th17 pela exposição a uma mistura de citocinas contendo TGF - β e IL-6. A diferenciação é promovida por IL-21 e mantida por IL-23. Os linfócitos Th17 promovem inflamação.

Moléculas de Adesão

Além da comunicação mediada pelas moléculas coestimuladoras, os linfócitos T e as células apresentadoras de抗ígenos estimulam um ao outro de forma mais efetiva, caso eles se liguem por meio de moléculas de adesão como as integrinas. Por exemplo, CD2 e CD11a/CD18 nos linfócitos T se ligam aos seus ligantes CD58 e CD54 nas células apresentadoras de抗ígenos, mantendo, assim, as células unidas. Uma vez que essas células sejam unidas, uma sinapse imunológica é formada.

Formação da Sinapse Imunológica

As membranas celulares consistem em bicamadas lipídicas fluidas que contêm zonas segregadas chamadas balsas lipídicas, nas quais trechos da membrana são enriquecidos em esfingolipídeos, colesterol e proteínas. Pequenas balsas encontram-se distribuídas

uniformemente sobre a superfície do linfócito T em repouso. Quando um linfócito T e uma célula apresentadora de antígeno entram em contato, as balsas na membrana celular se agregam para formar os complexos TCR-MHC-peptídeo e os receptores coestimuladores se agrupam na zona de contato para formar uma sinapse imunológica (Fig. 14-8). Essa sinapse consiste em anéis concêntricos de complexos moleculares chamados conjuntos supramoleculares de ativação (SMACs). Eles formam uma característica “estrutura em olho de boi”, que consiste em um SMAC central (cSMAC) cercado por um SMAC periférico (pSMAC) e um anel externo. O cSMAC de células Th1 contém as moléculas de MHC e TCR, bem como CD4, CD3, CD2, CD28, CD80/86 e CD40/154. O pSMAC contém CD45 e moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e antígeno 1 associado à função de leucócitos (LFA-1). O terceiro anel externo contém proteínas excluídas da sinapse central, como CD43, que é uma molécula muito grande e antiadesiva que poderia interferir no funcionamento da sinapse.

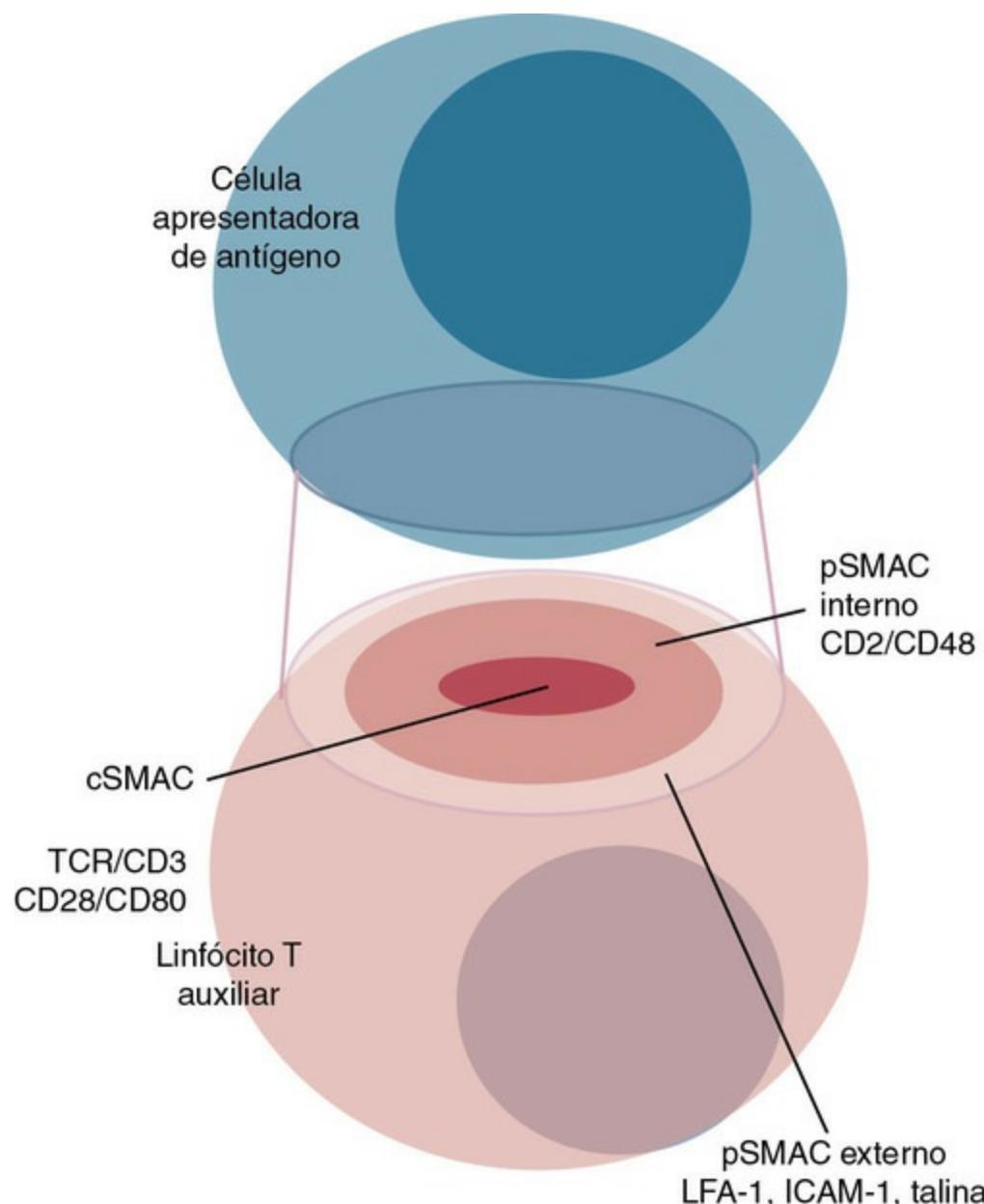


FIGURA 14-8 Interações entre o linfócito T e a célula apresentadora de antígeno geram uma estrutura supramolecular denominada sinapse imunológica. Assim, uma série de anéis concêntricos se forma ao redor do complexo TCR/MHC em interação. Esses anéis contêm diferentes

moléculas coestimuladoras.

Os linfócitos Th2, em contrapartida, não formam uma sinapse em “olho de boi”. Eles formam sinapses imunológicas multifocais com altas concentrações de抗ígenos. Considerando-se que a sinapse imunológica é na superfície da célula, as mitocôndrias no citosol migram sob a sinapse e reduzem a concentração local de Ca^{2+} . Isso inativa canais de Ca na membrana do plasma, resultando em um sustentado influxo de Ca e na ativação de fatores de transcrição como o NF-AT.

É importante relatar que os linfócitos T inicialmente podem formar sinapses com diversas células apresentadoras de抗ígenos, mas tendem a polarizar na direção daquela célula que apresenta o estímulo mais intenso. O linfócito T procura o抗ígeno capaz de se ligar com maior afinidade ao TCR. Uma vez completa a sinalização, os componentes das sinapses imunológicas são endocitados e degradados, finalizando as interações celulares.

Transdução de Sinal

Uma vez que o TCR esteja ligado ao抗ígeno na célula apresentadora de抗ígeno e a sinapse imunológica esteja formada, o receptor envia um sinal ao linfócito T. O primeiro sinal é transmitido das cadeias α e β do TCR para o complexo CD3. Esse sinal é provavelmente o resultado do agrupamento de diversos TCRs. Quando as cadeias são agrupadas, os imunorreceptores de tirosinas baseados em motivos de ativação (ITAM) localizados no CD3 são capazes de ativar inúmeras tirosinas quinases da família Src ([Capítulo 8](#)). Estas, por sua vez, levam à formação de um complexo multimolecular de ativação. Esse complexo, em contrapartida, induz a sinalização via Ca por meio da calcineurina, que ativa o fator nuclear de célula T ativado (NFAT). Isso ativa a via da proteína quinase Ras ativada por mitógeno (MAPK), que induz a produção da proteína ativadora 1 (AP-1). Isso também ativa a via da proteína quinase C-dependente, que leva à ativação do fator nuclear transcrecional kappa-beta (NF- $\kappa\beta$). Esses três fatores de transcrição ativam múltiplos genes de citocinas ([Fig. 8-11](#)). Como efeito dessas reações, os linfócitos T aumentam de tamanho, iniciam o ciclo celular e sintetizam e secretam uma gama de citocinas ([Fig. 14-9](#)). Essas citocinas recém-sintetizadas darão início às próximas etapas da resposta imune.

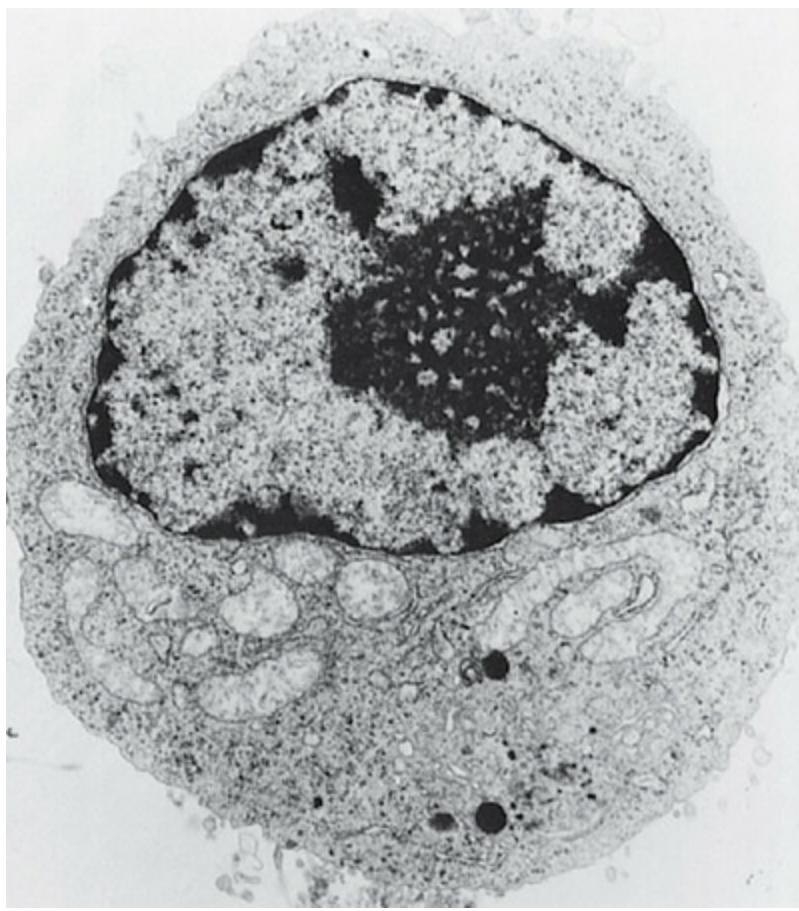


FIGURA 14-9 Micrografia eletrônica de transmissão de um linfoblasto. Compare isso com um linfócito T não estimulado mostrado na [Figura 13-2](#). Note o extenso citoplasma, os ribossomos e as grandes mitocôndrias. (Cortesia do Dr. S. Linthicum.)

Considerações Gerais

Os linfócitos T são células altamente móveis. Conforme descrito no [Capítulo 12](#), eles migram rapidamente pelos linfonodos enquanto, ao mesmo tempo, verificam as superfícies das DCs à procura de抗ígenos. Quando o linfócito T reconhece um抗ígeno estranho, ele muda seu comportamento. Ele diminui a velocidade de circulação, para eventualmente se ligar fortemente às células apresentadoras de抗ígenos. Finalmente, esse contato leva à formação de uma sinapse imunológica. Se o linfócito vai ou não parar vai depender da afinidade de sua ligação ao抗ígeno-alvo. Caso essa ligação seja fraca, ele não parará.

Uma vez que ocorra a formação de uma sinapse imunológica, os TCRs e as moléculas coestimuladoras sinalizam ao linfócito T. Entretanto, o TCR não funciona apenas como um interruptor binário (liga/desliga). As diferenças na afinidade da ligação, no nível de coestimulação e na duração da interação celular, irão afetar a resposta dos linfócitos T.

Como as moléculas do MHC são capazes de se ligar a diferentes peptídeos antigenicos, qualquer peptídeo será exposto apenas em pequenas quantidades. Os linfócitos T devem apresentar a habilidade de reconhecer esses poucos complexos peptídio-MHC específicos entre grande diversidade de moléculas do MHC, carreando peptídeos considerados irrelevantes. O número de complexos peptídeo-MHC sinalizado ao linfócito T também é importante, já que o estímulo necessário para disparar a resposta do linfócito T varia. Por

exemplo, apenas um complexo peptídeo-MHC é necessário para disparar a resposta dos linfócitos T CD8⁺, enquanto mil desses complexos são necessários para disparar a resposta dos linfócitos T CD4⁺. De maneira geral, a ativação dos linfócitos T aparentemente envolve limiares que podem ser alterados. Cada limiar de sinalização depende do nível de coestimulação (Fig. 14-10). Por exemplo, um mínimo de 8.000 TCRs deve se ligar ao antígeno para que um linfócito T CD4⁺ se torne ativo na ausência do CD28, mas apenas cerca de mil TCRs são necessários caso o CD28 esteja presente. A duração da sinalização também é determinante para a resposta dos linfócitos T. A sustentação da sinalização é necessária para a ativação do linfócito T, sendo mantida por uma série de estímulos de seus TCRs. Assim, durante esse prolongado processo de interação celular, cada complexo peptídeo-MHC pode estimular mais de 200 TCRs. Esses estímulos seriados dependem da cinética da interação dos ligantes dos TCRs. O CD28, por exemplo, reduz o tempo necessário para estimular um linfócito T e diminui o limiar de ativação do TCR. As moléculas de adesão estabilizam a ligação entre o linfócito T e a célula apresentadora de antígeno, permitindo a sustentação da sinalização por horas.

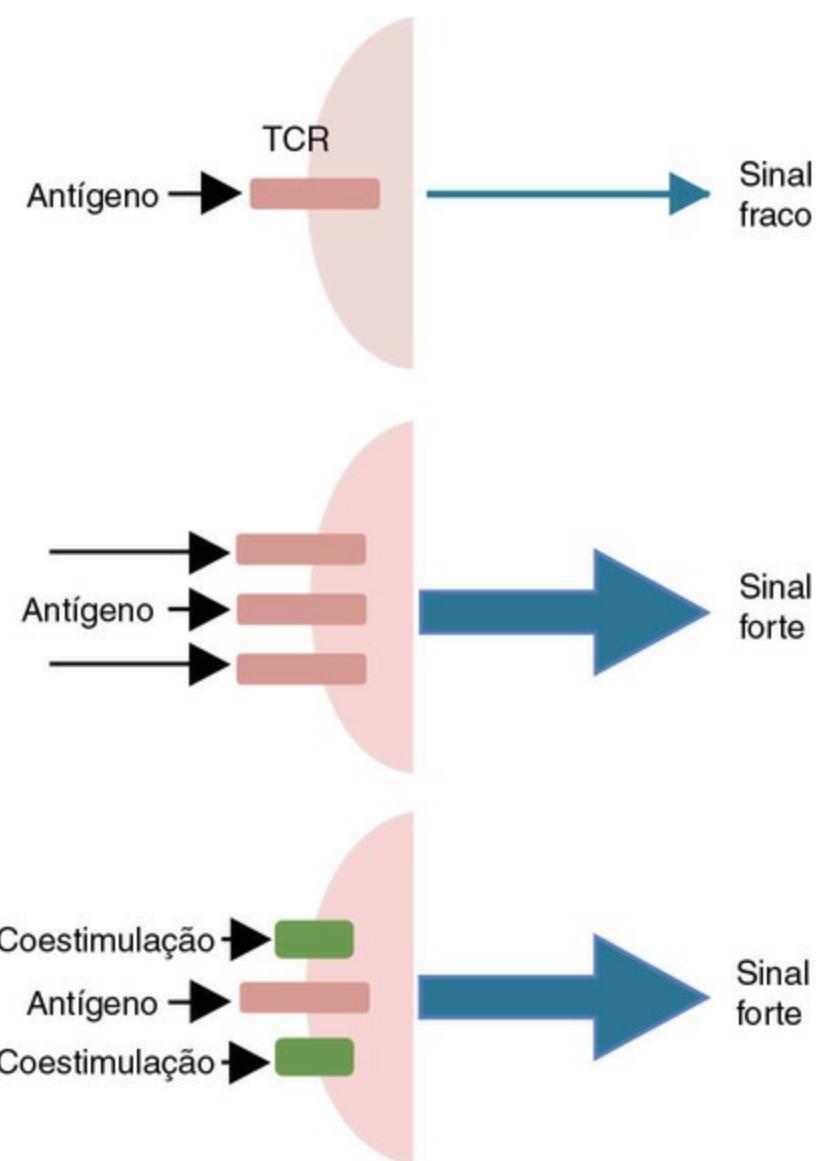


FIGURA 14-10 A estimulação efetiva de um linfócito T requer múltiplos sinais. Dependendo do antígeno, o linfócito T pode ser ativado por sinais provenientes de múltiplos TCRs ou por uma apropriada coestimulação.

O destino de um linfócito T auxiliar é determinado pelo tipo de célula apresentadora de antígeno utilizada e pela natureza dos sinais recebidos dessas células. Assim, linfócitos não experimentados (*naïve*) apresentam necessidades estritas para a sua ativação. Eles precisam de uma sinalização sustentada por, pelo menos, 10 horas na presença de uma coestimulação ou por até 30 horas na ausência desse estímulo adicional. Esse nível de coestimulação pode ser promovido apenas pelas DCs, que fornecem elevados níveis de coestimuladores e moléculas de adesão. Por outro lado, outras células apresentadoras de抗ígenos atuam somente de forma transitória. Embora os macrófagos e linfócitos B apresentem breve capacidade estimulante sobre o TCR, eles não conseguem completar o processo e, assim, falham na tentativa de ativar os linfócitos T não experimentados. Uma vez ativados, entretanto, os linfócitos T necessitam de aproximadamente uma hora para atingir o comprometimento. Somente então podem ser ativados pelos macrófagos e linfócitos B.

Na ausência de uma coestimulação eficiente, o linfócito T não completará o processo de ativação. Ele não deixa de se dividir e produzir citocinas, mas também se torna não responsivo aos抗ígenos (anérigo) ou entra em processo de apoptose e morre.

Superantígenos

Menos de um em 10.000 linfócitos T é capaz de se ligar e responder a qualquer抗ígeno exógeno específico. Entretanto, algumas moléculas microbianas, denominadas superantígenos, são capazes de estimular um a cada cinco linfócitos T a se dividir. Originalmente, acreditava-se que essas proteínas eram simplesmente mitógenos não específicos, o que não é verdade. Os superantígenos ativam somente os linfócitos T cuja cadeia β do TCR apresente certo domínio V ao qual pode se ligar. Ao contrário dos抗ígenos convencionais que precisam se ligar às fendas tanto da molécula do MHC quanto do TCR, os superantígenos conectam diretamente o domínio V_β do TCR a uma molécula do MHC de classe II da célula apresentadora de抗ígeno. Todos os superantígenos têm origem microbiana, como estreptococos, estafilococos, micoplasmas e virais, como o vírus da raiva. As respostas aos superantígenos não estão restritas ao MHC (p. ex., eles não dependem de haplótipos específicos do MHC), mas a presença de um抗ígeno no MHC é necessária para uma resposta efetiva, já que os superantígenos não se ligam no sítio de ligação das moléculas do MHC de classe II, mas sim em outro lugar em sua superfície (Fig. 14-11). Assim, mantêm os linfócitos T ligados às células apresentadoras de抗ígenos. Em função dessa forte ligação, os superantígenos estimulam uma intensa resposta por parte dos linfócitos T. Alguns superantígenos podem estimular a secreção de citocinas com tamanha intensidade que essas citocinas podem levar à síndrome do choque tóxico (Capítulo 6).

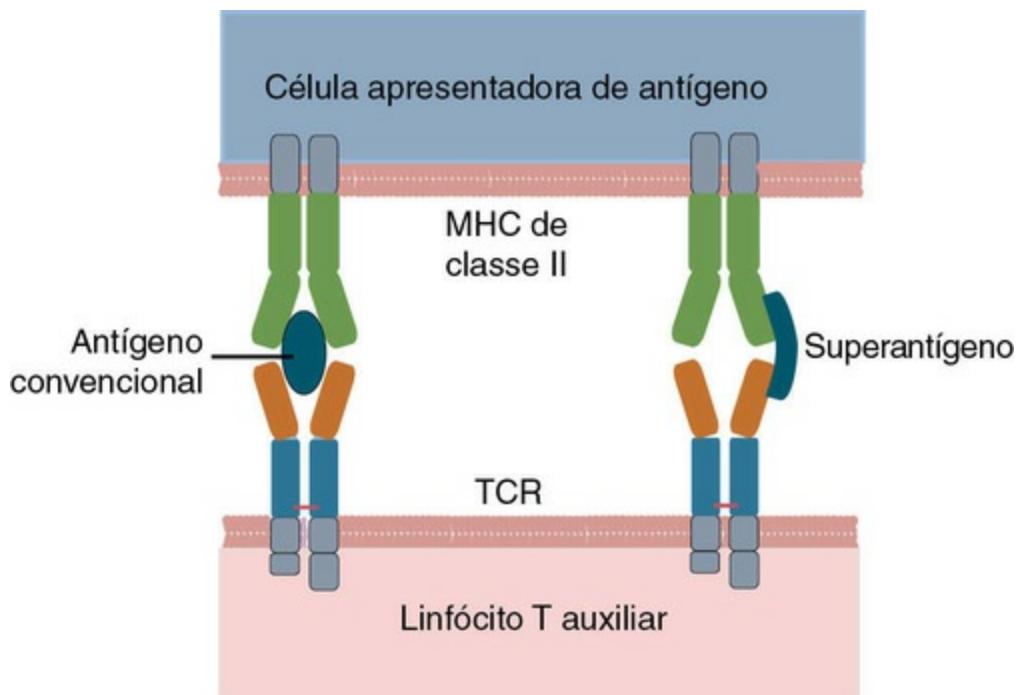


FIGURA 14-11 Diferenças na ligação ao TCR entre um peptídeo antigênico convencional que preenche a fenda entre as cadeias α e β e um superantígeno que se liga somente à cadeia β .

Subpopulações de Linfócitos T Auxiliares

Linfócitos T CD4 $^{+}$ *naïves* podem expressar baixos níveis de IFN- γ e IL-4. Conforme eles se diferenciem, eles se tornam polarizados e produzem apenas uma dessas citocinas. Três subpopulações principais de linfócitos T auxiliares CD4 $^{+}$ foram identificadas. Elas são denominadas linfócito T auxiliar 1 (Th1), auxiliar 2 (Th2) e auxiliar 17 (Th17) e podem ser distinguidas por meio das citocinas secretadas (Fig. 14-12). Como sempre, os detalhes sobre as suas funções foram investigados em humanos e camundongos e não se deve assumir que essas funções sejam completamente semelhantes em outros mamíferos.

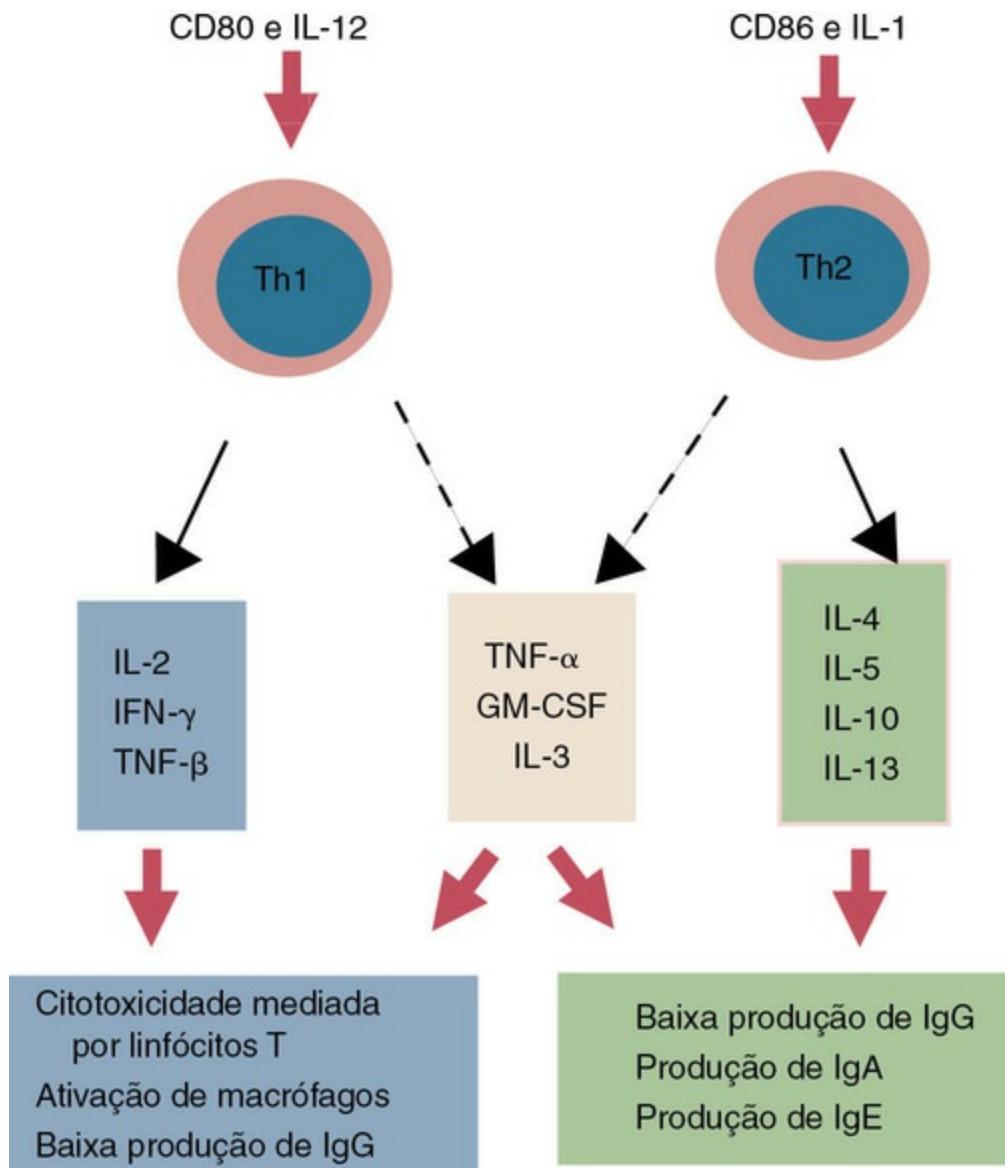


FIGURA 14-12 Diferenças mais importantes entre populações Th1 e Th2. Note que o coestímulo que as ativa são diferentes, assim como também são diferentes as citocinas que elas secretam.

Linfócitos Th1

A diferenciação de linfócitos Th1 é induzida pela IL-12 produzida pelas DCs mieloides apresentadoras de抗原 (DC1), macrófagos (M1) e linfócitos B em conjunto com a coestimulação por CD80. A completa ativação de linfócitos Th1, proliferação e produção ótima de IFN- γ é alcançada por uma estimulação adicional com IL-18. IL-18 e IFN- γ , por sua vez, reforçam reciprocamente suas atividades. Esses sinais ativam o fator de transcrição T-bet. T-bet é o regulador mais importante da diferenciação de linfócitos Th1. Quando ativados, os linfócitos Th1 secretam IL-2, IFN- γ , TNF- α e linfotoxina (TNF- β) (Fig. 14-13). Os linfócitos Th1 auxiliares secretam IL-2 e IFN- γ diretamente na sinapse imunológica e secretam TNF- α em todas as direções. Presumidamente, as citocinas secretadas por meio da sinapse imunológica são para comunicação específica com outras células, e aquelas secretadas em todas as direções promovem a inflamação e outras respostas sistêmicas. Os linfócitos Th1 promovem as respostas imunes celulares, como a hipersensibilidade do tipo tardio e a ativação de macrófagos. Dessa forma, geram

imunidade contra micro-organismos intracelulares, como as micobactérias e os vírus (Fig. 14-14).

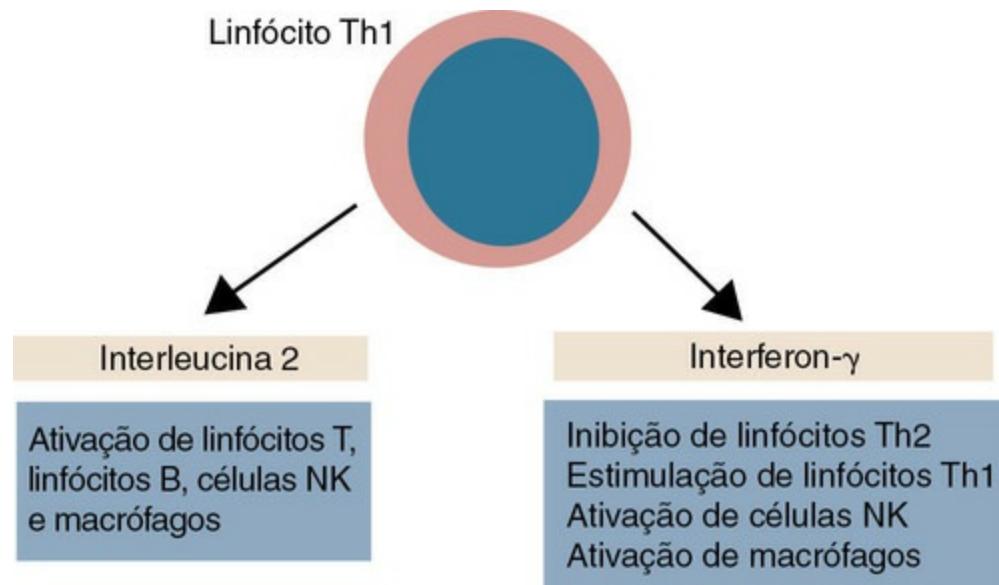


FIGURA 14-13 As citocinas produzidas por linfócitos Th1 e suas principais características.

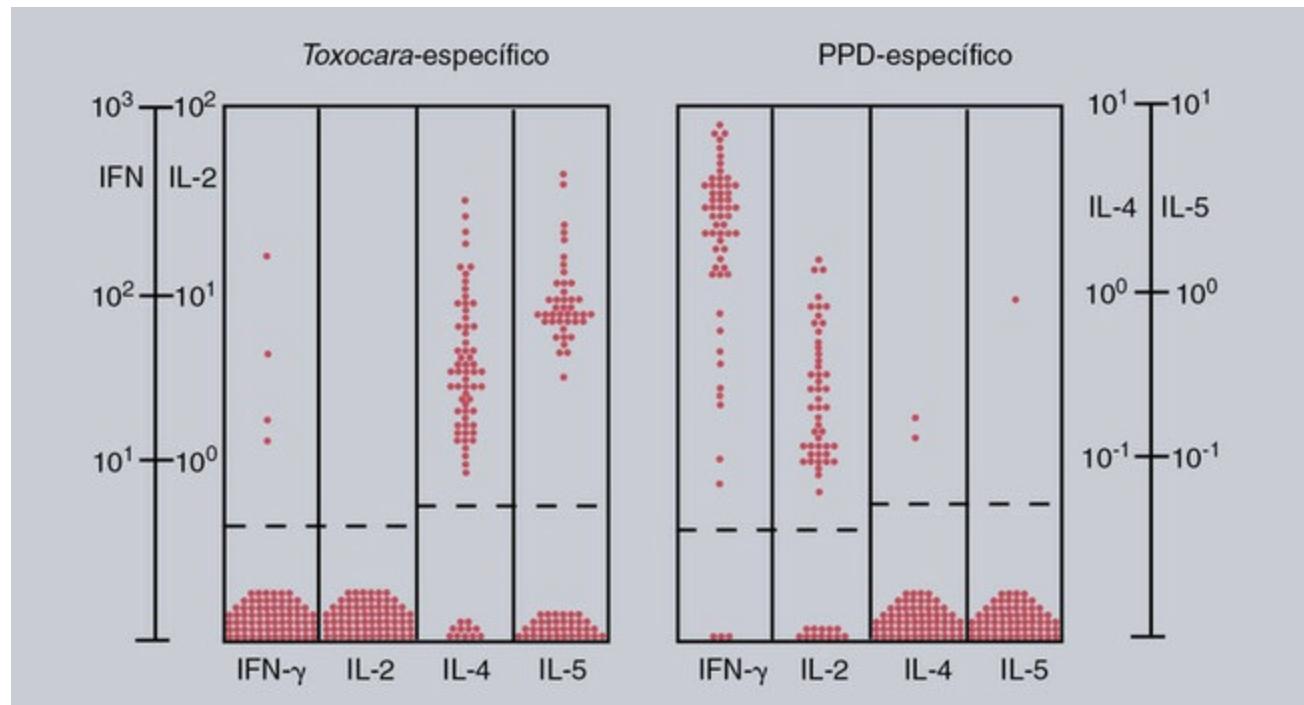


FIGURA 14-14 Diferentes抗原s podem ativar distintas subpopulações de linfócitos Th diferentes. Por exemplo, linfócitos T expostos a um antígeno parasitário proveniente de verme *Toxocara canis* montam uma resposta Th2 e secretam primariamente IL-4 e IL-5. Por outro lado, linfócitos T expostos ao PPD, um antígeno proveniente de *Mycobacterium tuberculosis*, montam uma resposta Th1 caracterizada pela secreção de IFN- γ e IL-2. (Del Prete G, De Carli M, Mastromarco C et al. Purified protein derivative of Mycobacterium tuberculosis and excretory-secretory antigens(s) of *Toxocara canis* expand in vitro human T cells with stable and opposite (type 1 T helper or type 2 T helper) profile of cytokine production. *J Clin Invest.*: 346-350, 1991.)

Interferon-γ

Essa citocina é uma glicoproteína de 14 kDa. Como é um interferon, tem alguma atividade antiviral, mas sua maior função é a regulação de respostas Th1 (Fig. 14-15). Essa citocina também aumenta as vias de processamento de抗ígenos nas DCs e em outras células apresentadoras de抗ígenos. IFN-γ é produzido principalmente por linfócitos Th1, linfócitos T CD8⁺ citotóxicos e células *natural killer* (NK), com pequena produção, podendo ser encontrada em células apresentadoras de抗ígenos, linfócitos B e linfócitos NKT. Ele ativa as células por meio da via JAK-STAT. Promove a ativação de macrófagos, suprime linfócitos Th2 e induz a atividade de células NK.

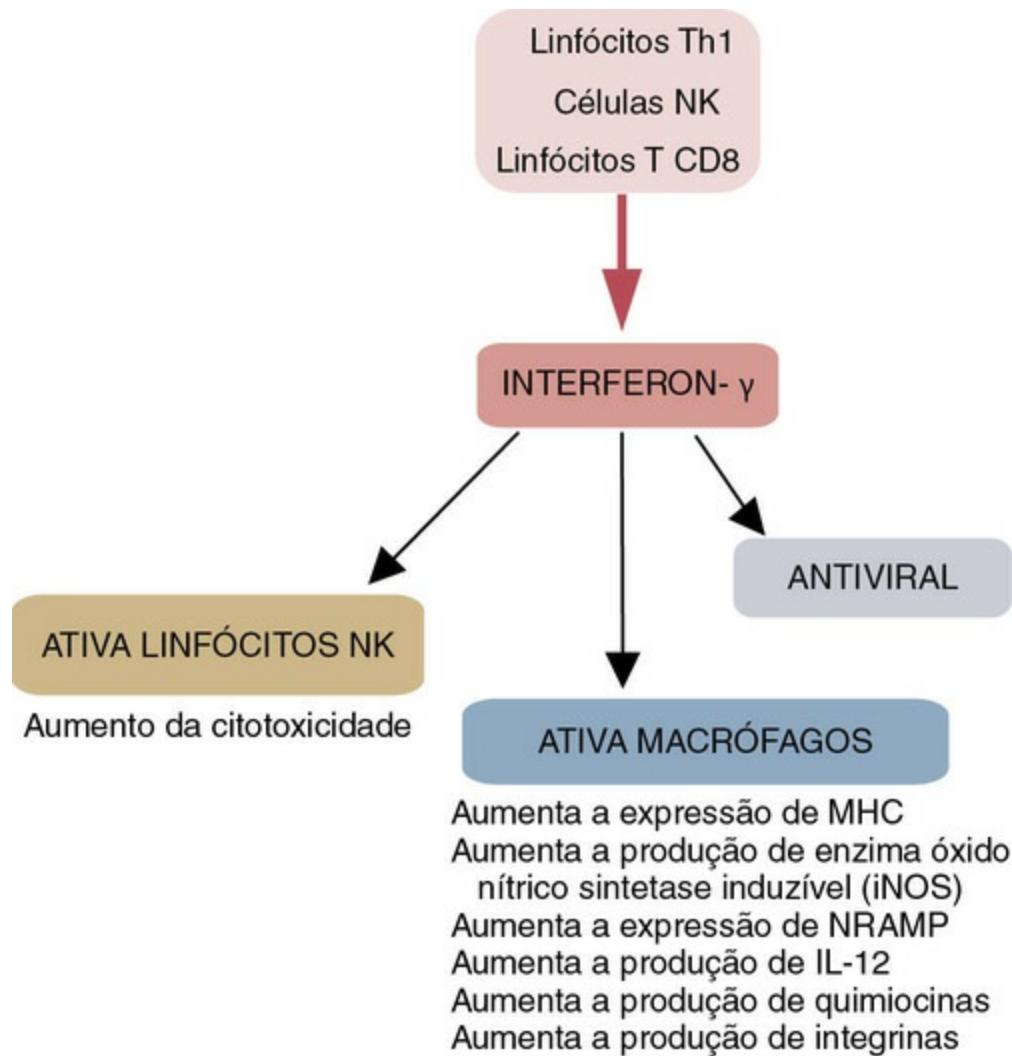


FIGURA 14-15 Origens e algumas propriedades do IFN - γ.

Interleucina 2

A IL-2 é uma glicoproteína de 15 kDa produzida por linfócitos Th1 ativados; seus alvos são linfócitos T, B e NK e macrófagos. Ela estimula a proliferação celular, a produção de IFN-γ e de anticorpos e aumenta a citotoxicidade (Fig. 14-16). A IL-2 auxilia na sobrevivência de linfócitos T reguladores. Como resultado, essa citocina é um regulador essencial das respostas imunológicas.

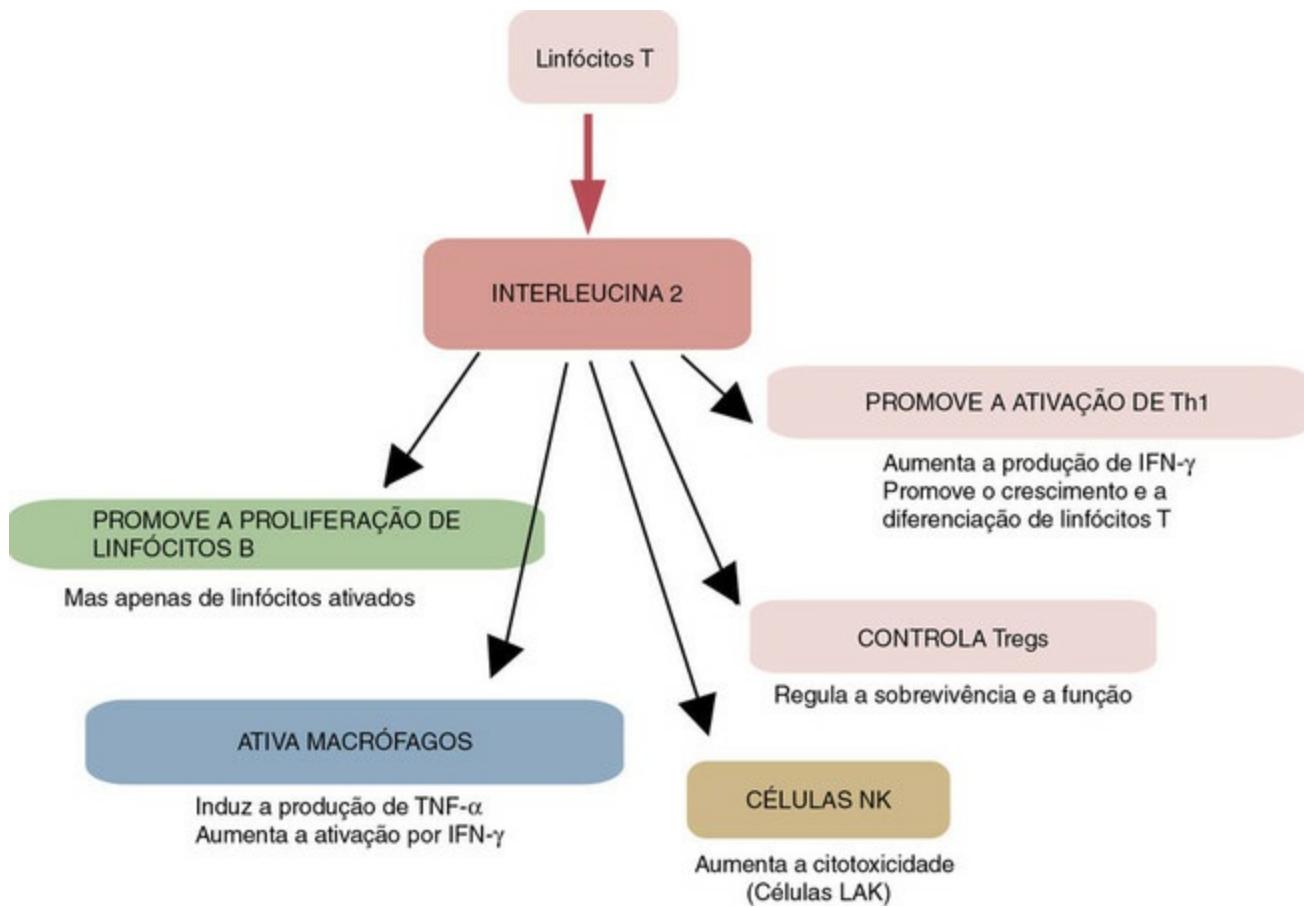


FIGURA 14-16 Origens e algumas propriedades da IL-2.

Linfócitos Th2

As DCs que não secretam IL-12 promovem preferencialmente a diferenciação de linfócitos Th2. Os linfócitos Th2 apresentam uma resposta ótima aos抗ígenos apresentados pelas DCs plasmocitoides (células DC2) e macrófagos e, em menor intensidade, aos抗ígenos apresentados pelos linfócitos B (Fig. 10-3). As células CD2 promovem a coestimulação por meio do CD86. Os linfócitos Th2 podem necessitar de uma coestimulação pela IL-1 proveniente de macrófagos ou DCs. Uma vez produzida, a IL-4 age paracrinamente induzindo a produção adicional de IL-4 e a supressão da produção de IFN-γ.

Os linfócitos Th2 ativados secretam IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13 (Fig. 14-17). Essas citocinas estimulam a proliferação de linfócitos B e a secreção de imunoglobulinas, mas não apresentam efeitos sobre a hipersensibilidade tardia ou outras reações mediadas por células. Essas citocinas aumentam a produção de imunoglobulinas G e A (IgG e IgA) pelos linfócitos B em até 20 vezes e a produção de IgE em até mil vezes. As respostas dos linfócitos Th2 estão associadas à imunidade aumentada contra vermes parasitários, mas relacionadas com menor resistência a micobactérias e outros micro-organismos intracelulares.

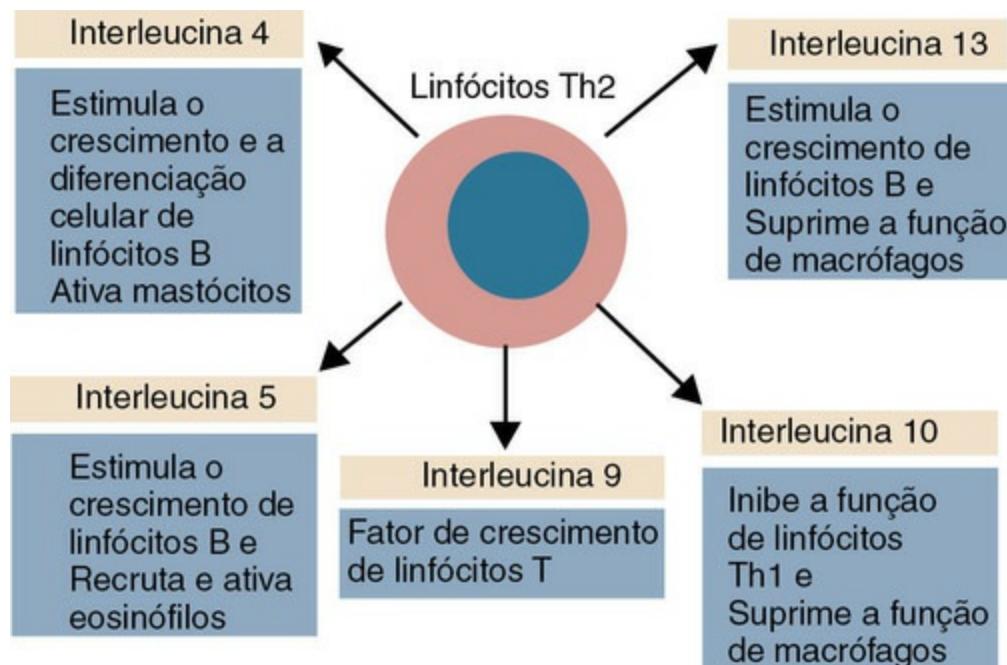


FIGURA 14-17 Citocinas produzidas pelos linfócitos Th2 e suas principais propriedades.

Interleucina 4

A IL-4 é uma glicoproteína de 20 kDa produzida por linfócitos Th2 ativados e mastócitos. Os alvos de IL-4 são linfócitos T e B e macrófagos. Sinalizando por meio de STAT6, a IL-4 ativa genes de citocinas e o fator de transcrição específico de linfócitos Th2, o GATA-3, que é o principal regulador da diferenciação de linfócitos Th2. A IL-4 promove a produção de IgG e IgE, inibe a expressão de IFN- γ e a produção de linfócitos Th17. Em humanos e roedores, a IL-4 é essencial para a produção de anticorpos, pois ela estimula a atividade de linfócitos B (Fig. 14-18). Em suínos, entretanto, a IL-4 não é estimuladora de linfócitos B. De fato, ela bloqueia a produção de anticorpos e de IL-6 e suprime a proliferação de linfócitos B induzidos por antígeno. Dessa forma, a IL-4 pode desempenhar papéis bem diferentes em suínos do que aqueles em roedores e humanos. A IL-4 compartilha vias de sinalização intracelular que se sobrepõem às funções biológicas da IL-13.

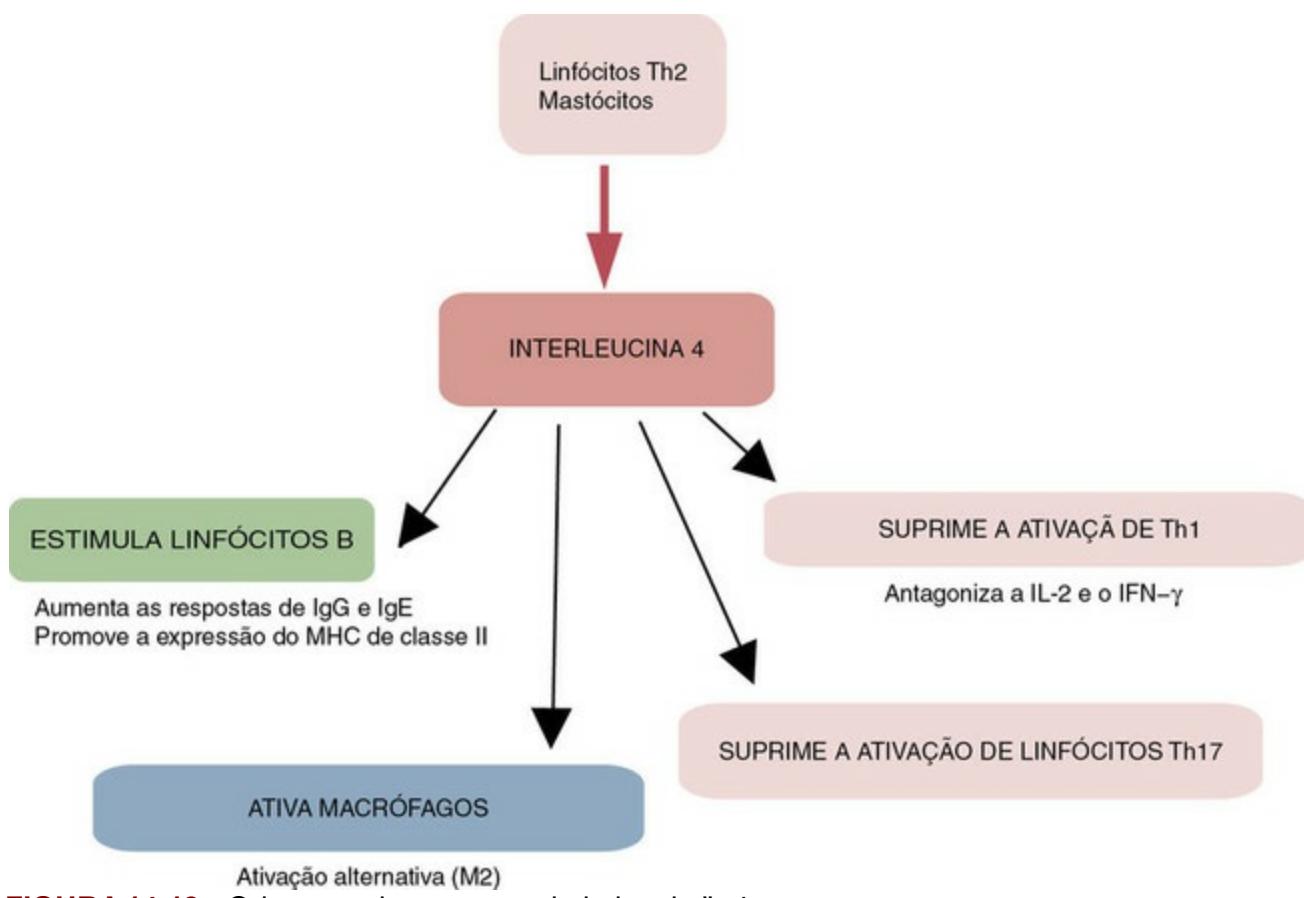


FIGURA 14-18 Origens e algumas propriedades da IL-4.

Linfócitos Th0

Embora as subpopulações de linfócitos T descritas anteriormente sejam normalmente consideradas subgrupos distintos, tem sido discutido que o perfil das citocinas dos linfócitos T formam um espectro contínuo em que os linfócitos Th1 e Th2 seriam os fenótipos extremos. Assim, algumas células secretam uma mistura de citocinas Th1 e Th2. Essas células, denominadas Th0, podem ser precursoras dos linfócitos Th1 e Th2 ou de células em transição entre essas duas populações. Alguns linfócitos T secretores de IL-2 podem se tornar secretores de IL-4 após a exposição ao antígeno, implicando na alteração do fenótipo de Th1 para Th2. As principais moléculas que controlam essa mudança são a IL-4 e a IL-12. Quando cultivados na presença de IL-4, os linfócitos Th0 tornam-se linfócitos Th2; quando cultivados na presença de IL-12, tornam-se linfócitos Th1. As populações de células mistas (Th0) são mais óbvias logo após o início de uma resposta imune, enquanto os subgrupos Th1 e Th2 são mais evidentes nas doenças crônicas, em que os抗ígenos são persistentes e não são eliminados com facilidade.

Linfócitos Th17

A terceira população de células T CD4⁺ characteristicamente secreta IL-17 (Fig. 14-7). A diferenciação das células Th17 é promovida por uma mistura de citocinas contendo IL-6, TGF-β, IL-23 e IL-21. Destes, a IL-23 parece ser importante, uma vez que aumenta a expressão de IL-17. Os linfócitos Th17 usam um fator de transcrição único, o ROR-γt, que,

em associação a outros fatores de transcrição, levam os linfócitos Th17 a produzirem uma mistura distinta de citocinas, denominadas IL-17A, IL-17F, IL-21 e IL-22. Eles não produzem qualquer IFN- γ ou IL-4.

Os linfócitos Th17 têm duas funções principais: eles regulam a inflamação e são bons auxiliares de células B. Os linfócitos Th17 promovem a inflamação, pois suas citocinas são pró-inflamatórias. A IL-17 recruta granulócitos por meio de suas ações sobre as células-tronco. Ela promove o recrutamento e a sobrevivência de macrófagos e estimula a produção por diversos tipos de células de citocinas pró-inflamatórias e peptídeos antibacterianos. As citocinas da família da IL-17 regulam as respostas imunitárias adaptativas para remoção de bactérias extracelulares e fungos. Assim, os linfócitos Th17 desempenham papel-chave nas respostas protetoras para bactérias Gram-negativas extracelulares e auxiliam na eliminação de fungos. Os linfócitos Th17 também podem se converterem facilmente em linfócitos Th1. É possível que os linfócitos Th17 possam ser uma fase transitória no desenvolvimento de células T e, por fim, convertam-se em linfócitos Th1 produtores de IFN- γ .

Diferenças entre as Espécies

Os detalhes sobre as funções das subpopulações de linfócitos T auxiliares descritas anteriormente foram, em sua maioria, derivados de estudos em camundongos de laboratório. Os bovinos certamente apresentam linfócitos Th1 e Th2 e são capazes de montar respostas imunes polarizadas. A expressão de IgG1 bovina é positivamente regulada pela IL-4 e a expressão de IgG2, pelo IFN- γ . Muitos linfócitos T CD4 $^{+}$ bovinos produzem diversas citocinas, incluindo IL-2, IL-4, IL-10 e INF- γ , e, assim, aparecem ser linfócitos Th0.

Linfócitos T γ/δ

Como resultado da diferença entre as principais espécies, as funções dos linfócitos T que contêm TCRs γ/δ permanecem um enigma ([Fig. 14-19](#)). Por exemplo, somente 5% a 15% dos linfócitos sanguíneos de humanos e camundongos, mas até 66% em ruminantes jovens e suínos, possuem TCRs γ/δ . É provável que essa população celular tenha funções distintas nesses dois grupos de mamíferos. Em humanos e camundongos, os linfócitos T γ/δ constituem uma subpopulação menos importante e são subdivididos em dois subgrupos. Um subgrupo participa da imunidade inata e apresenta uma diversidade de receptor γ/δ limitada, sendo encontrado principalmente na pele e no trato genital. Esses linfócitos T da pele se ligam preferencialmente aos PAMPs microbianos comuns, especialmente as proteínas de choque térmico e fosfoligantes (carboidratos ou nucleotídeos com um grupo fosfato). Outros linfócitos T γ/δ respondem preferencialmente às moléculas de MHC de classe Ib, MICA e MICB, ambas produzidas por células estressadas, células cancerosas, e células infectadas por vírus ([Capítulo 19](#)). Quando estimulados, esses linfócitos T γ/δ secretam grandes quantidades de IL-17 e IFN- γ . Assim como os linfócitos Th17, esses linfócitos T γ/δ são ativados pela IL-23. As

funções dos linfócitos γ/δ da pele podem diferir de acordo com o estágio da infecção. Assim, na fase inicial da infecção, os linfócitos com ligação restrita ao antígeno podem desenvolver funções da imunidade inata e auxiliar na resistência contra bactérias intracelulares como espécies de *Mycobacterium* ou *Listeria*. Em fases mais avançadas da infecção, participam como componentes anti-inflamatórios ou no processo de cicatrização.

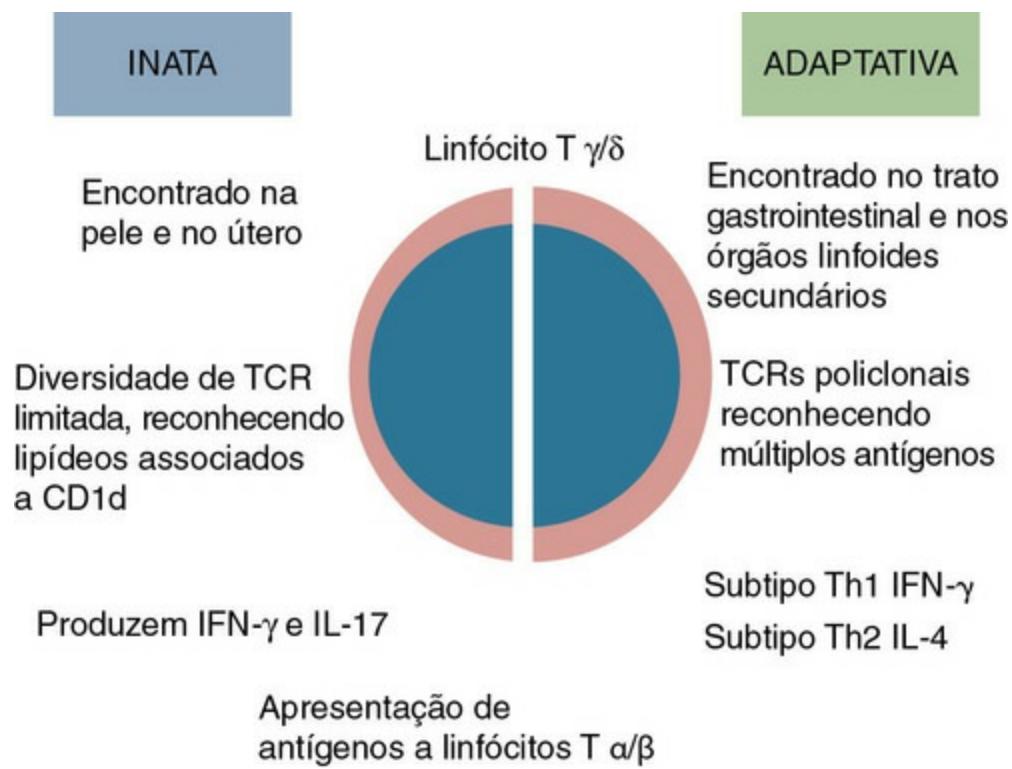


FIGURA 14-19 Linfócitos T γ/δ podem, dependendo da espécie, agir como células imunes inatas com um receptor de antígeno invariante. Outras podem atuar como linfócitos T auxiliares clássicos com TCRs diversos de origem policlonal.

Por outro lado, o segundo subgrupo de linfócitos T γ/δ tem uma extensiva diversidade de receptores e é principalmente encontrado em órgãos linfoideos secundários e na mucosa intestinal. Esses linfócitos podem reconhecer抗ígenos diretamente sem a necessidade de uma molécula do MHC. Esses linfócitos T γ/δ com diferentes receptores de抗ígenos formam, pelo menos, duas subpopulações. A primeira pode ser subdividida em Th1 e Th2, com base nas citocinas secretadas. A outra população é citotóxica, sendo capaz de eliminar as células-alvo, como aquelas infectadas por micobactérias e algumas células leucêmicas. Como a maioria dessas células está localizada nas superfícies corporais, acredita-se que elas tenham uma importante função defensiva. Na espécie humana, os linfócitos T γ/δ também podem funcionar como apresentadores de抗ígenos.

Em ruminantes e suínos jovens, os linfócitos T γ/δ se ligam a uma grande diversidade de抗ígenos, o que sugere sua participação na imunidade adaptativa. Essas células colonizam a pele, a glândula mamária, os órgãos reprodutivos e a parede intestinal, na qual constituem a principal população de linfócitos. Em suínos, os linfócitos T γ/δ são policlonais no momento do nascimento, mas sua diversidade de linfócitos T se torna

extremamente restrita com o avançar da idade. Além disso, os linfócitos T γ/δ localizados em diferentes órgãos ou mesmo em diferentes partes do trato gastrointestinal apresentam diferentes repertórios.

Até 90% dos linfócitos T γ/δ de ruminantes expressam WC1⁺ participam da imunidade inata, enquanto os linfócitos WC1⁻ remanescentes são reguladores. As duas subpopulações apresentam diferentes distribuições teciduais. Nas infecções por micobactérias e esquistossomos, granulomas se formam ao redor do microrganismo invasor. Nos dois casos, a infiltração inicial de linfócitos T é predominantemente formada por células γ/δ e, posteriormente, seguida pelos linfócitos T α/β . Uma segunda onda de linfócitos T γ/δ pode terminar o processo. Esses linfócitos T γ/δ WC1⁺ secretam IL-12 e IFN- γ , podendo promover um desvio da resposta imune para Th1. Também existem evidências de que eles desempenham um papel-chave na imunidade em espécies de *Leptospira*.

Os linfócitos T γ/δ de humanos e bovinos respondem aos PAMPs microbianos aumentando a expressão de linfotactina (XCL1), MIP-1 β , TNF- α e fator estimulante de colônia de granulócitos-macrófagos. Os linfócitos T γ/δ responsivos expressam TLR3, TLR9, lectina ligante de manose e CD36. Esses linfócitos T γ/δ podem ser os principais contribuintes para a imunidade inata. Muitos linfócitos T γ/δ apresentam TCRs não polimórficos, que reconhecem os glicolipídeos antigênicos apresentados pelas células apresentadoras de抗ígenos CD1 positivas, liberam citocinas e causam lise das células-alvo da mesma forma que os linfócitos T α/β convencionais. O papel dos linfócitos T γ/δ nas superfícies mucosas será discutido no [Capítulo 22](#). Os linfócitos T α/β de suínos podem se dividir em duas subpopulações com base na presença ou na ausência de CD2.

Linfócitos T de Memória

Quando os linfócitos T *naïve* se diferenciam em linfócitos Th1, dois tipos celulares se desenvolvem. O primeiro tipo de células secreta IFN- γ e funciona como células auxiliares. Essas células apresentam meia-vida curta, pois são destruídas tanto por IFN- γ e IL-2 autócrinos responsáveis pela apoptose mediada pela molécula Fas, quanto pelo óxido nítrico produzido pelos macrófagos. O segundo tipo celular não secreta IFN- γ e é resistente à apoptose, desenvolvendo-se em células de memória com meia-vida longa. A diferenciação em duas populações pode ser o resultado de uma divisão celular assimétrica ([Fig. 14-20](#)). Conforme descrito anteriormente, os linfócitos T interagem com as células apresentadoras de抗ígenos por diversas horas por meio da sinapse imunológica. Ao receber os sinais suficientes, o linfócito T entra em processo de mitose e começa a se dividir antes mesmo de se separar das células apresentadoras de抗ígeno. O linfócito T em divisão é polarizado uma vez em que em um dos polos encontram-se as sinapses imunológicas e as estruturas associadas. O outro polo é formado pelas estruturas excluídas da sinapse. Assim, o processo de divisão do linfócito T dará origem a duas células-filhas distintas. A célula-filha próxima à sinapse imunológica é a precursora das células efetoras. A célula-filha formada no polo oposto é a precursora das células de memória. Os linfócitos T de memória são funcionalmente heterogêneos. Os linfócitos T

de memória central permanecem nos tecidos linfoides secundários, como os linfonodos, aguardando a chegada de抗ígenos estranhos, enquanto os linfócitos T de memória efetora são encontrados em tecidos inflamados, nos quais imediatamente respondem à presença de invasores. Os linfócitos T de memória CD4⁺ e CD8⁺ persistem na ausência do抗ígeno, dividindo-se vagarosamente para manter sua população. IL-7 e IL-15 são necessárias para a sobrevivência dos linfócitos T de memória CD8⁺, enquanto somente a IL-7 é necessária para a manutenção dos linfócitos T de memória CD4⁺. Isso mantém um estado de lenta divisão. Em humanos, os linfócitos T de memória CD4⁺ apresentam meia-vida de oito a 12 anos, enquanto os linfócitos T de memória CD8⁺, de oito a 15 anos. Entretanto, alguns indivíduos podem perder seus linfócitos T de memória CD8⁺ rapidamente sem razão conhecida.

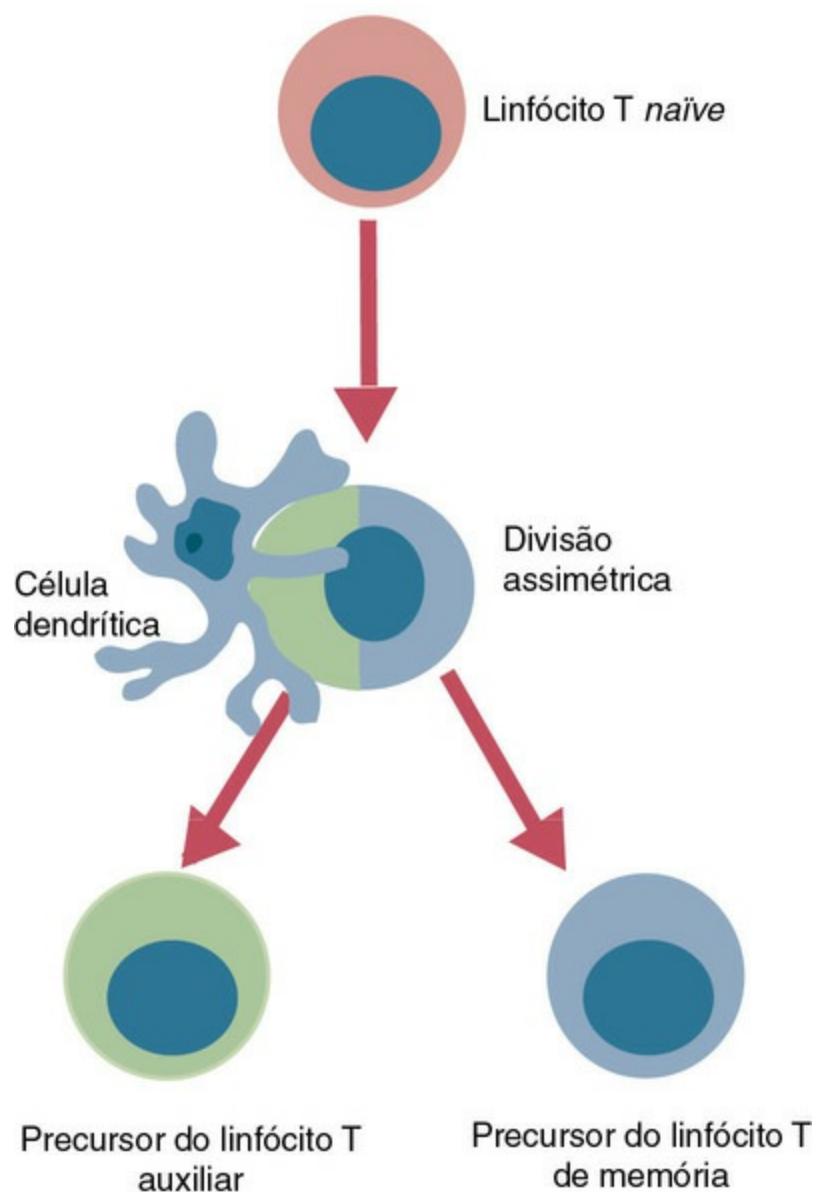


FIGURA 14-20 Após a interação linfócito T-DC, o linfócito T se divide assimetricamente. O linfócito no polo de contato se torna um linfócito T auxiliar. O linfócito no polo oposto se torna um linfócito de memória.

Os linfócitos T de memória em humanos expressam TLR2. Se expostos ao seu ligante lipopeptídeo na presença da IL-2 ou IL-5, eles irão proliferar. Dessa forma, é possível que

PAMPs microbianos, como os lipopeptídeos, possam promover a sobrevivência a longo prazo dos linfócitos T de memória, mesmo na ausência do antígeno persistente. O tamanho do sistema imunológico é fixo de alguma forma, mas o conjunto de linfócitos T CD8 de memória efetora pode dobrar sem perda de linfócitos preexistentes de memória.

Linfócitos B e suas Respostas aos Antígenos

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Receptores de Antígenos dos linfócitos B

 Componente Ligante do Antígeno

 Cadeias Leves

 Cadeias Pesadas

 Regiões Variáveis

 Regiões Constantes

 Região da Dobradiça

 Componente de Transdução de Sinal

Coestimulação dos Linfócitos B

 Apresentação de Antígeno pelos Linfócitos B

 Secreção de Citocinas

 CD40 e CD154

 Complexo CD21/CD19

 Receptores do Tipo *Toll* e Padrões Moleculares Associados a Patógenos

Resposta dos Linfócitos B

 Sinalização Diferencial

Respostas Celulares

Plasmócitos

Linfócitos B de Memória

Centros Germinativos

 Subpopulações de Linfócitos B

Mielomas

 Gamopatias Polyclonais

Hibridomas

Pontos Principais

- Os linfócitos B expressam múltiplos receptores de linfócitos B (BCR) idênticos em sua superfície celular.
- Quando os BCRs estão presentes nos fluidos corpóreos, são chamados de imunoglobulinas ou anticorpos.
- Os BCRs consistem em duas cadeias pesadas e duas cadeias leves ligadas por pontes dissulfídicas.
- Os linfócitos B podem reconhecer a maioria dos抗ígenos sem processamento prévio. Entretanto, a resposta ideal dos linfócitos B normalmente requer a estimulação dessas células pelos linfócitos T auxiliares.
- Os linfócitos T auxiliares estimulam os linfócitos B por meio de uma sinapse imunológica contendo moléculas coestimulatórias e receptores interativos.
- Os linfócitos B requerem coestimulação por citocinas.
- Os linfócitos B respondedores podem tanto se tornar células de memória quanto plasmócitos secretores de anticorpos.
- Os plasmócitos são os progenitores dos linfócitos B que foram diferenciados para secretar quantidades muito grandes de anticorpos.
- A diferenciação dos linfócitos B em plasmócitos ocorre nos centros germinativos dos linfonodos e outros órgãos linfoides secundários.
- Os plasmócitos cancerígenos, denominados mielomas, produzem grandes quantidades de imunoglobulinas muito puras. Se fundidos a plasmócitos normais, os hibridomas resultantes podem produzir grandes quantidades de anticorpos monoclonais puros.

A divisão do sistema imune adquirido em dois compartimentos principais é baseada na necessidade de reconhecer duas formas distintas de invasores estranhos. Alguns invasores entram no corpo livremente e crescem nos fluidos extracelulares. Esses抗ígenos exógenos são destruídos pelos anticorpos. Outros invasores crescem nas células, nas quais os anticorpos não podem atingi-los. Eles são destruídos por respostas mediadas por linfócitos T. Os anticorpos são produzidos por linfócitos denominados linfócitos B. Este capítulo discute os linfócitos B e suas respostas aos抗ígenos.

Os linfócitos B são encontrados principalmente no córtex dos linfonodos, na zona marginal do baço, na medula óssea, por todo o intestino e nas placas de Peyer. Poucos linfócitos B circulam no sangue. Como os linfócitos T, os linfócitos B possuem grande número de receptores de抗ígeno idênticos em sua superfície. Dessa forma, cada linfócito B pode se ligar e responder a somente um único抗ígeno. Os receptores de抗ígeno são gerados de forma aleatória durante o desenvolvimento dos linfócitos B, em um processo descrito no [Capítulo 17](#). Se um linfócito B encontra um抗ígeno que pode se ligar a seus receptores, responde, com a coestimulação apropriada, secretando seus

receptores nos fluidos corporais, nos quais são denominados anticorpos. Assim, cada linfócito B produz anticorpos com a mesma especificidade de ligação que seus receptores.

Receptores de Antígenos dos Linfócitos B

Cada linfócito B é coberto por cerca de 200.000 a 500.000 receptores de antígenos idênticos (BCRs), muito mais que os 30.000 receptores (TCRs) expressos em cada linfócito T. Cada BCR é construído a partir de múltiplos peptídeos de cadeia e, como no TCR, pode se dividir em ligantes de antígeno e componentes de sinalização. Contudo, ao contrário do TCR, o BCR também pode se ligar a antígenos quando em solução. Anticorpos são simplesmente BCRs solúveis secretados nos fluidos corporais; todos pertencem a uma família de proteínas denominadas imunoglobulinas ([Capítulo 16](#)).

Componente Ligante do Antígeno

O componente de ligação ao antígeno do BCR (ou imunoglobulina) é uma glicoproteína de 160 a 180 kDa, composta por quatro cadeias peptídicas ligadas. Essas cadeias são compostas por dois pares idênticos – um par de cadeias pesadas, cada uma com 60 kDa, e um par de cadeias leves, de aproximadamente 25 kDa cada ([Fig. 15-1](#)). As cadeias leves são ligadas por pontes dissulfídicas às cadeias pesadas e, assim, a molécula completa tem a forma da letra Y. A cauda do Y (denominada região Fc) é formada pelas cadeias pesadas pareadas e está ligada à superfície do linfócito B. Os braços do Y (denominados regiões Fab) são formados pelas cadeias leves e pesadas pareadas e se ligam aos antígenos ([Fig. 15-2](#)). Os sítios de ligação ao antígeno são formados pelas fendas entre as cadeias leves e as pesadas. Dessa forma, cada BCR tem dois sítios idênticos de ligação ao antígeno.

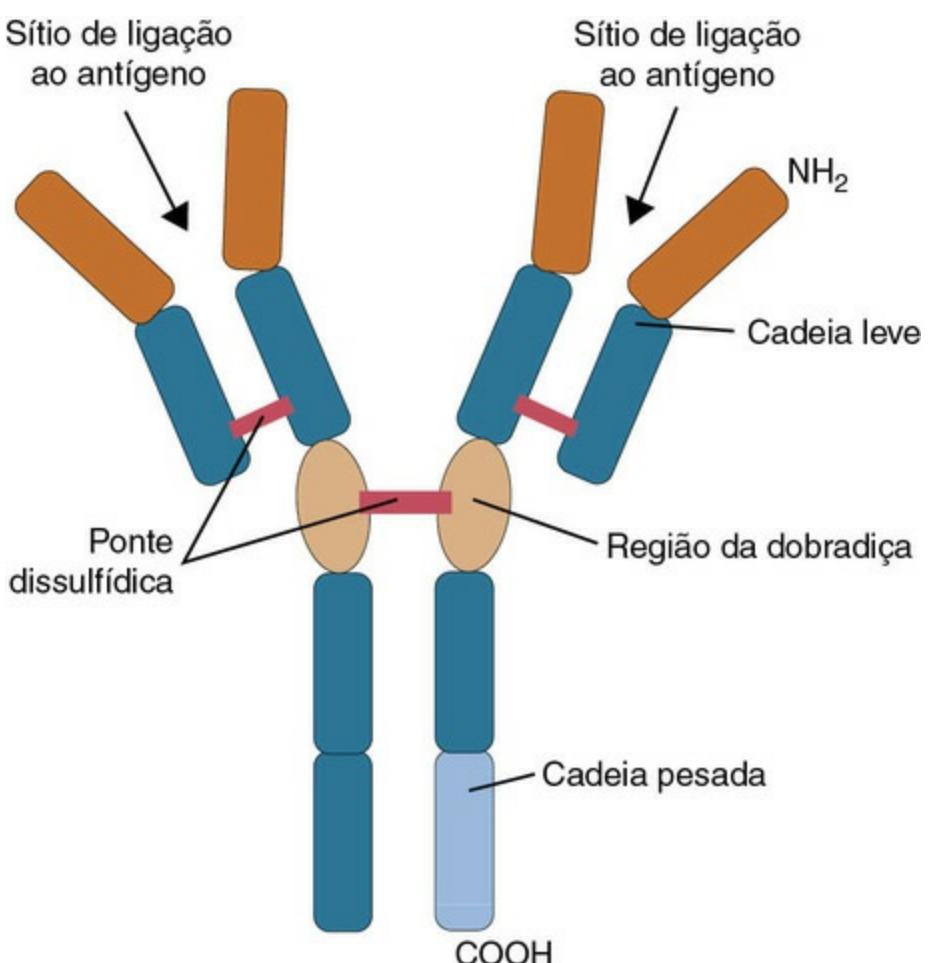


FIGURA 15-1 Estrutura geral de uma molécula de imunoglobulina. Quando ligada à superfície de um linfócito B, essa molécula age como receptor de antígeno (BCR). Quando secretada por um linfócito B e livre na circulação, age como anticorpo. Observe que, ao contrário do TCR, o BCR possui dois sítios de ligação.

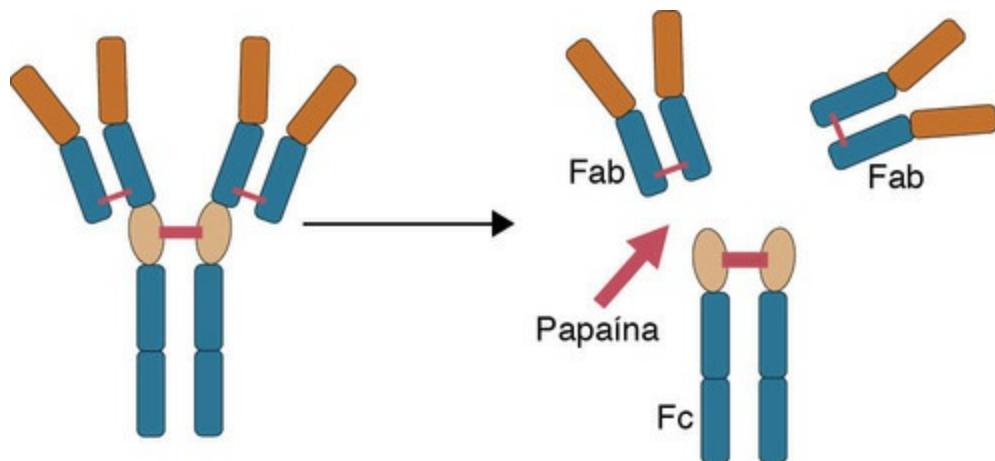


FIGURA 15-2 Efeito do tratamento de uma molécula de imunoglobulina com as enzimas proteolíticas pepsina ou papaína. A papaína cliva a molécula em três fragmentos grandes. A pepsina cliva a molécula em um fragmento grande e vários fragmentos pequenos. O nome desses fragmentos denota a nomenclatura das diferentes regiões de uma molécula de imunoglobulina.

Cadeias Leves

As cadeias leves são compostas por dois domínios, cada um contendo cerca de 110

aminoácidos. As sequências de aminoácidos no domínio C-terminal dos diferentes linfócitos B são idênticas e formam um domínio constante (C_L). Por outro lado, as sequências no domínio N-terminal diferem em cada célula examinada e, assim, formam um domínio variável (V_L). Os mamíferos sintetizam dois tipos distintos de cadeias leves, chamadas κ (kappa) e λ (lambda). Embora sua sequência de aminoácidos seja diferente, as cadeias são funcionalmente idênticas. A proporção entre cadeias κ e λ nos BCRs varia entre os mamíferos; camundongos e ratos apresentam mais de 95% de cadeias κ e bovinos e equinos têm mais de 95% de cadeias λ . Os primatas, como os macacos rhesus ou os babuínos, possuem 50% de cada uma dessas cadeias, enquanto os humanos possuem 70% de cadeias κ . Os carnívoros, como gatos e cães, possuem 90% de cadeias λ .

Cadeias Pesadas

As cadeias pesadas de uma imunoglobulina contêm 400 a 500 aminoácidos. Essas cadeias são compostas de quatro ou cinco domínios, cada um com cerca de 110 aminoácidos. O domínio N-terminal tem sequência altamente variável e é, portanto, denominado domínio variável (V_H). Os três ou quatro domínios restantes apresentam poucas diferenças quanto à sequência de aminoácidos e formam os domínios constantes (C_H).

Os linfócitos B produzem cinco diferentes classes de cadeias pesadas, que diferem em suas sequência e estrutura do domínio. Assim, cada uma dessas classes de imunoglobulina possui uma atividade biológica diferente. As cinco diferentes cadeias pesadas de imunoglobulinas são denominadas α , γ , δ , ϵ e μ . Essas cadeias pesadas determinam a classe (ou isótipo) da imunoglobulina. Dessa forma, as moléculas de imunoglobulina que usam as cadeias pesadas α são denominadas imunoglobulinas A (IgA), aquelas que usam as cadeias γ são denominadas IgG, as cadeias μ são usadas em IgM, as cadeias δ em IgD e as cadeias ϵ em IgE.

Regiões Variáveis

Quando as sequências de aminoácidos dos domínios V das cadeias leves e pesadas são examinadas em detalhes, duas características são observadas. Primeiro, a variação na sequência é bastante confinada a três regiões, cada uma consistindo em seis a 10 aminoácidos no domínio variável (Fig. 15-3). Essas regiões são chamadas hipervariáveis. Entre as três regiões hipervariáveis, estão aquelas em que as sequências de aminoácidos são relativamente constantes, chamadas regiões conservadas. As regiões hipervariáveis nas cadeias leves e pesadas pareadas determinam a forma do sítio de ligação do antígeno e, assim, a especificidade da ligação antigênica. Uma vez que a forma do sítio de ligação do anticorpo é complementar à conformação do determinante antigênico, as sequências hipervariáveis são também denominadas regiões determinantes da complementaridade (CDRs). Cada domínio V é dobrado de tal maneira que seus três CDRs entram em contato íntimo com o antígeno (Fig. 15-4).

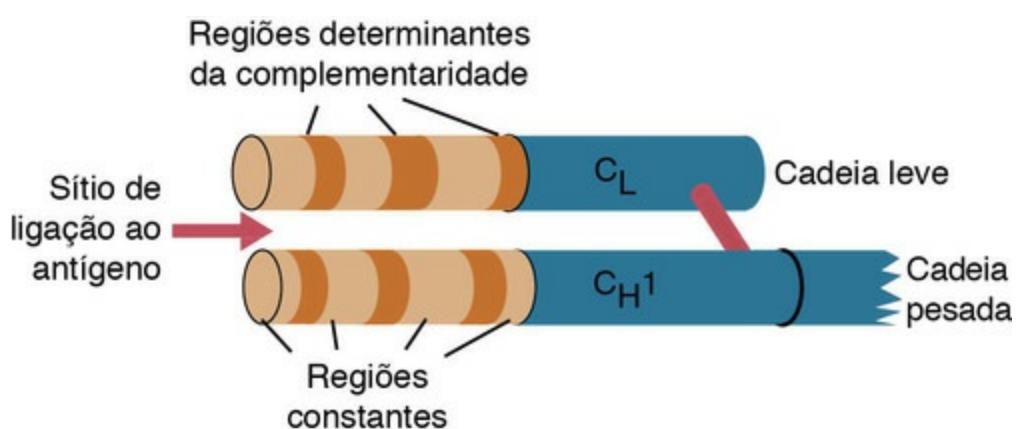


FIGURA 15-3 As regiões variáveis das cadeias leve e pesada de uma molécula de imunoglobulina são divididas em três regiões determinantes da complementaridade, altamente variáveis, separadas por regiões conservadas relativamente constantes.

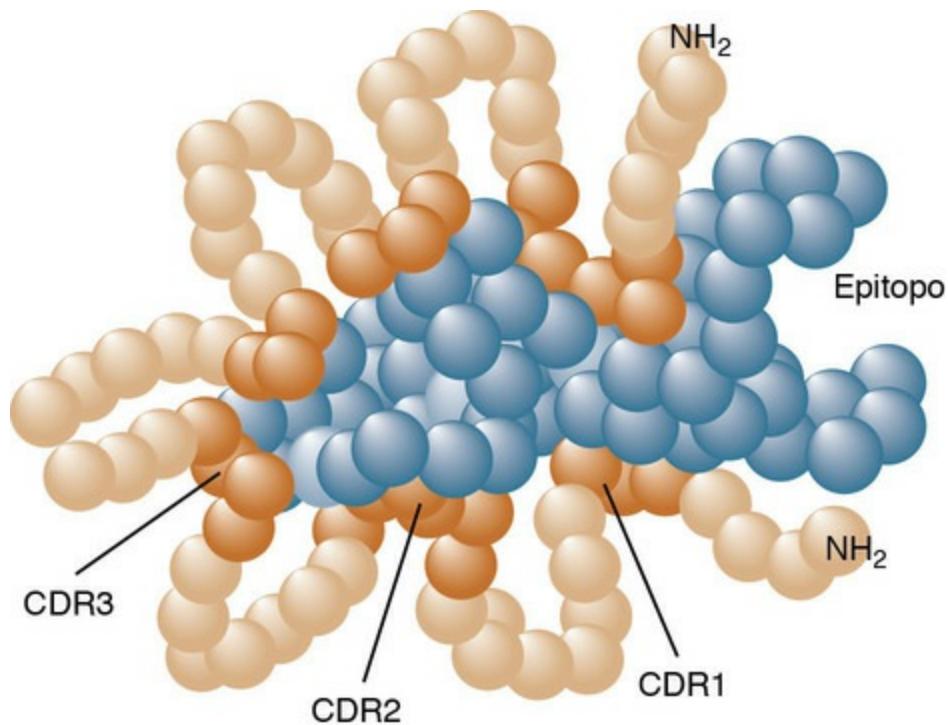


FIGURA 15-4 Dobramento das regiões determinantes da complementaridade para formação do sítio de ligação ao antígeno em uma molécula de imunoglobulina. Um dobramento similar ocorre nas cadeias peptídicas do receptor de抗ígenos dos linfócitos T.

Regiões Constantes

O número de regiões constantes difere entre as classes de imunoglobulinas. Há, por exemplo, três domínios constantes na cadeia pesada γ , que são classificados, a partir da extremidade N-terminal, C_{H1} , C_{H2} e C_{H3} . Um arranjo similar é encontrado nas cadeias α e na maioria das cadeias δ , enquanto as cadeias μ e ϵ apresentam um domínio constante adicional, chamado C_{H4} .

Quando as cadeias pesadas são pareadas, os domínios em cada cadeia se juntam para formar estruturas pelas quais as moléculas de anticorpos podem exercer suas funções biológicas. Dessa forma, V_H e V_L , juntas, formam um sítio de ligação ao antígeno e C_{H1} e

C_L estabilizam o sítio de ligação ao antígeno. Os domínios C_{H2} pareados da IgG contêm um sítio que ativa a via clássica do sistema complemento ([Capítulo 7](#)) e um sítio que se liga a receptores Fc nas células fagocíticas ([Fig. 15-5](#)). A cadeia pesada também regula a transferência da IgG no colostro ([Capítulo 21](#)) e a citotoxicidade celular dependente de anticorpo ([Capítulo 18](#)). Quando as moléculas de imunoglobulina agem como BCRs, parte de sua região Fc fica inserida na membrana de superfície celular do linfócito B. Essas imunoglobulinas ligadas à célula diferem da forma secretada quanto à presença de um pequeno domínio transmembrânico localizado em suas extremidades C-terminal. Esse domínio contém aminoácidos hidrofóbicos que se associam aos lipídeos das membranas celulares.

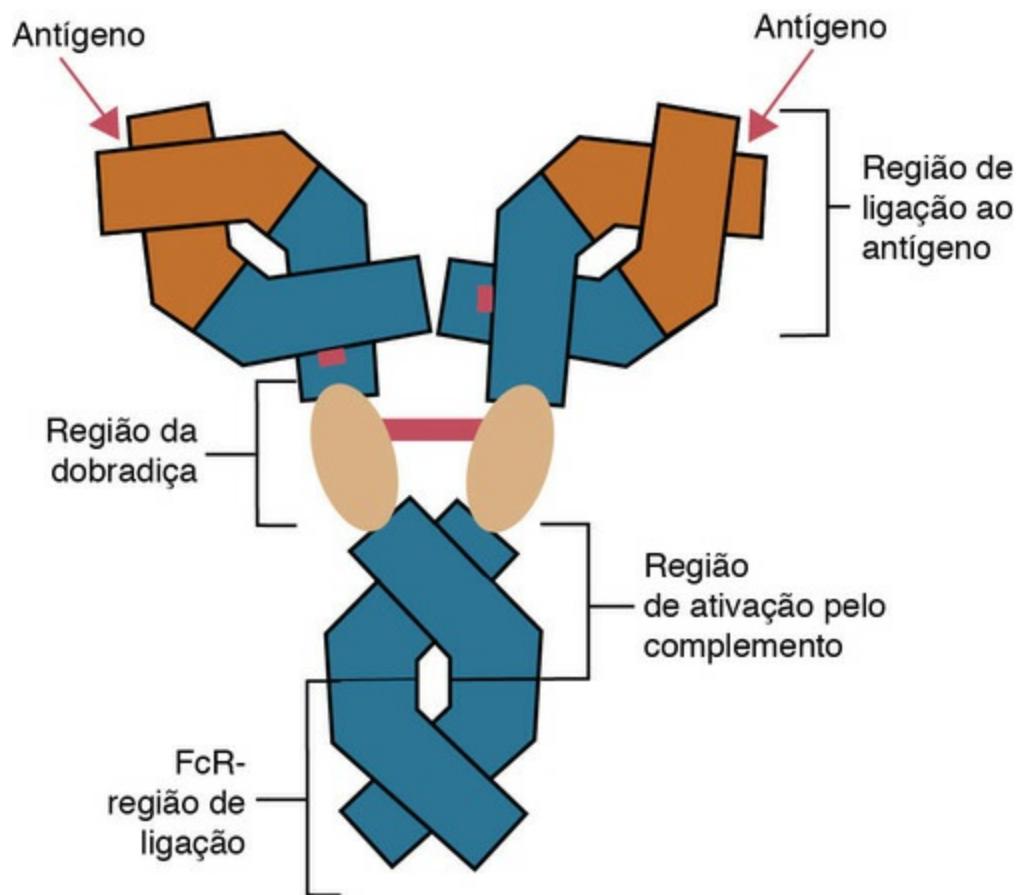


FIGURA 15-5 Estrutura de uma molécula de IgG mostrando como as cadeias leves e pesadas se entrelaçam para formar as regiões claramente definidas da molécula. Cada região apresenta funções biológicas definidas.

Região da Dobradiça

Uma característica importante das imunoglobulinas é que as regiões Fab, que contêm os sítios de ligação ao antígeno, podem se mover livremente ao redor do centro da molécula, como se houvesse uma dobradiça. Essa dobradiça consiste em um domínio curto de aproximadamente 12 aminoácidos localizados entre os domínios C_{H1} e C_{H2} . A região da dobradiça contém muitos resíduos hidrofílicos e de prolina, que fazem a cadeia peptídica se desdobrar e facilitam o acesso de proteases a essa região ([Fig. 16-10](#)). Essa região também contém todas as pontes dissulfídicas intercadeias. A prolina, devido à sua

configuração, produz uma inclinação de 90 graus quando inserida em uma cadeia polipeptídica. Uma vez que os aminoácidos podem girar em torno das pontes peptídicas, o efeito dos resíduos de prolina cautelosamente espaçados é produzir uma articulação universal ao redor da qual as cadeias de imunoglobulinas podem se mover livremente. As cadeias μ da IgM não possuem a região da dobradiça.

Componente de Transdução de Sinal

O BCR das imunoglobulinas não pode sinalizar diretamente ao seu linfócito B, uma vez que seus domínios citoplasmáticos contêm somente três aminoácidos. Contudo, os seus domínios transmembrânicos e C_H4 associam-se a heterodímeros glicoproteicos formados pelo pareamento de CD79a (Ig- β) com CD79b (Ig- α). Esses heterodímeros atuam como transdutores de sinal (Fig. 15-6). As cadeias CD79b são idênticas em todos os BCRs. As cadeias de CD79a diferem dependendo da cadeia pesada associada e empregam diferentes vias de sinalização. A sinalização do BCR é iniciada pelo sítio de ligação ao antígeno. Isso leva ao agrupamento do receptor e à subsequente fosforilação dos motivos de ativação do imunorreceptor baseado em tirosina (ITAMs) no CD79a e no CD79b. A fosforilação das tirosinas nesses ITAMs pela família das *src* quinases ativa a cascata de sinalização intracelular.

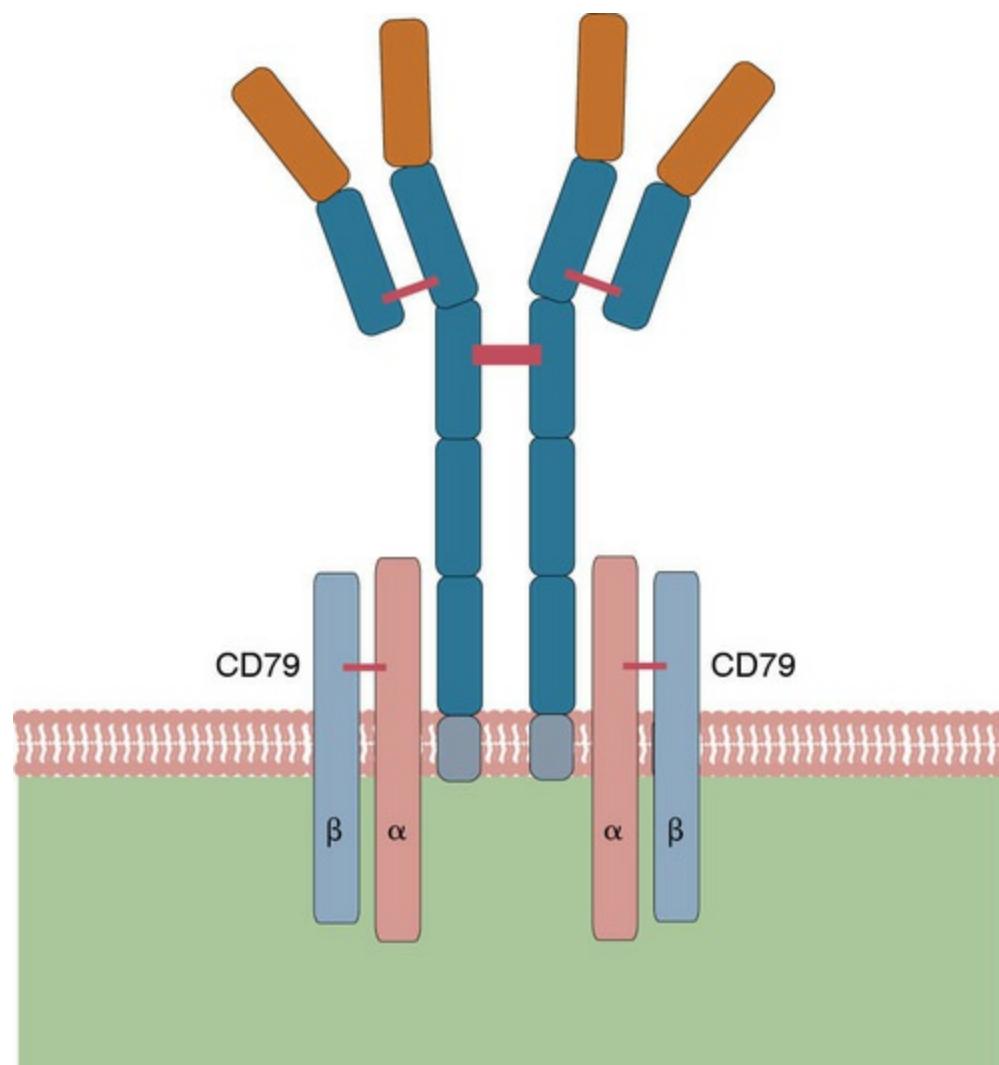


FIGURA 15-6 Estrutura de um BCR completo mostrando tanto o componente de ligação ao antígeno (imunoglobulina) quanto os componentes de transdução do sinal (CD79). Observe o pequeno domínio transmembrânico ao final de cada cadeia pesada.

Coestimulação dos Linfócitos B

Embora a ligação do antígeno a um BCR seja um primeiro passo essencial para a estimulação da resposta de um linfócito B, geralmente é insuficiente para ativar a formação de anticorpos. A ativação completa de um linfócito B requer a estimulação por linfócitos T auxiliares e citocinas (Fig. 15-7). Contudo, para fazer isso, os próprios linfócitos T auxiliares devem ser apresentados ao antígeno. Esse antígeno pode ser apresentado por uma célula apresentadora de抗ígenos profissional, uma célula dendrítica (DC), um macrófago ou até mesmo por um linfócito B. Assim, um linfócito B pode capturar e processar o antígeno, apresentá-lo a um linfócito T e, então, receber a coestimulação do mesmo linfócito T. Dessa forma, os linfócitos B desempenham dois papéis. Eles respondem ao antígeno produzindo anticorpos, enquanto agem como células apresentadoras de antígeno. Os linfócitos T auxiliares proporcionam os sinais coestimuladores aos linfócitos B por meio das citocinas, assim como pela interação dos pares de receptores.

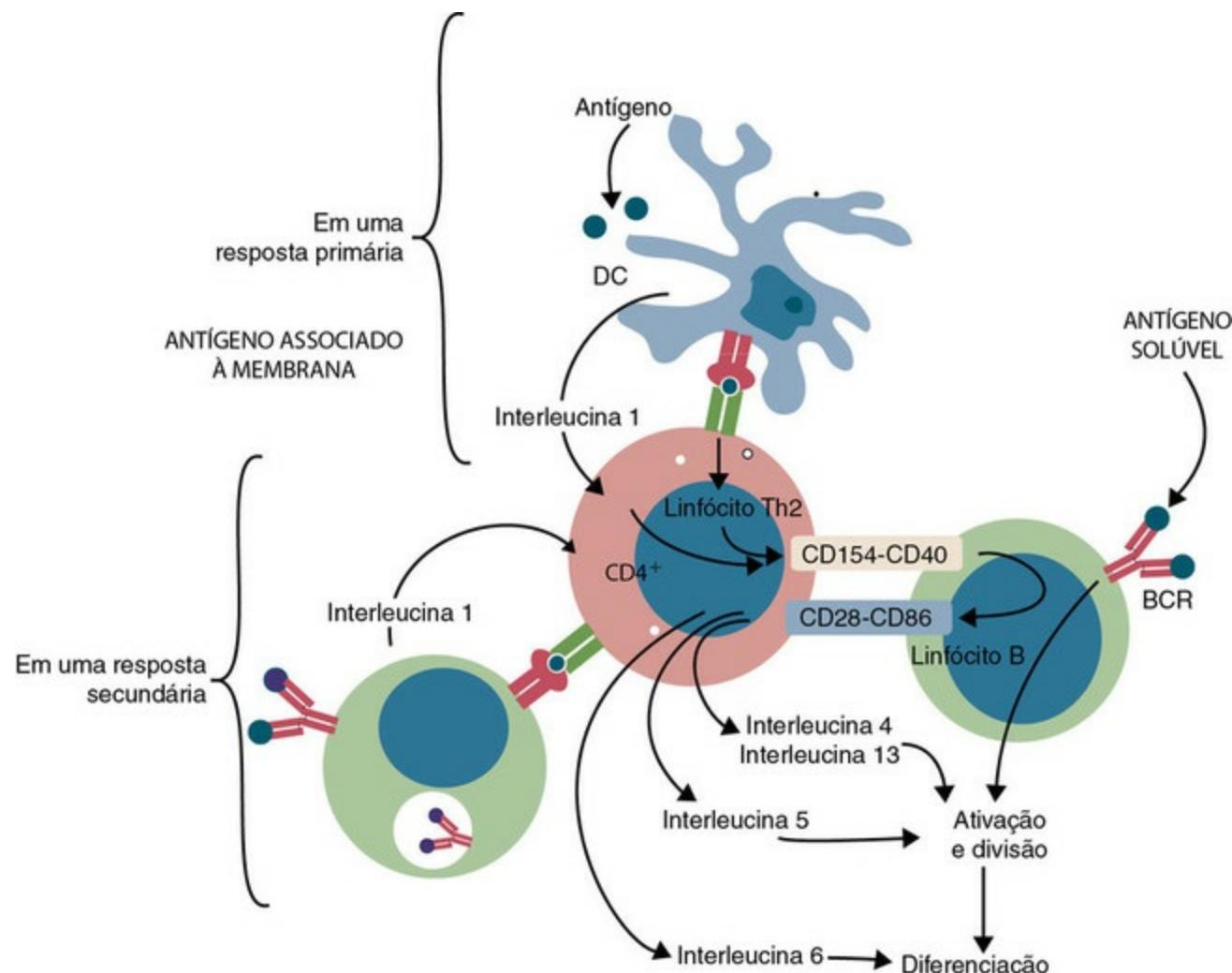


FIGURA 15-7 Sequência de eventos que leva um linfócito B a responder a um antígeno. O linfócito

B deve não apenas ser estimulado pelo antígeno, mas também ser coestimulado por linfócitos T auxiliares e suas citocinas. Essa interação complexa pode ser observada na [Figura 10-6, D](#).

Apresentação de Antígeno pelos Linfócitos B

Os linfócitos B são eficientes células apresentadoras de antígeno. Após a ligação do antígeno, o BCR pode ser internalizado e degradado ou transportado a um compartimento intracelular, em que moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II se combinam a fragmentos dos抗ígenos. Esses complexos peptídeos-MHC de classe II são transportados para a superfície dos linfócitos B, em que são apresentados aos linfócitos T auxiliares ([Fig. 15-8](#)). Isso ativa os linfócitos T que, então, coestimulam o linfócito B, permitindo sua total ativação. Uma vez que todos os receptores de antígeno em um único linfócito B são idênticos, cada linfócito B pode se ligar a apenas um antígeno. Isso faz que os linfócitos B sejam células apresentadoras de antígeno muito mais eficientes que os macrófagos, que devem apresentar qualquer material estranho que surja em seu caminho. Isso é observado em um animal imunizado, no qual grande número de linfócitos B pode se ligar e apresentar um antígeno específico. Assim, os linfócitos B podem ativar os linfócitos T auxiliares com 1/1.000 da concentração antigênica necessária para ativar os macrófagos.

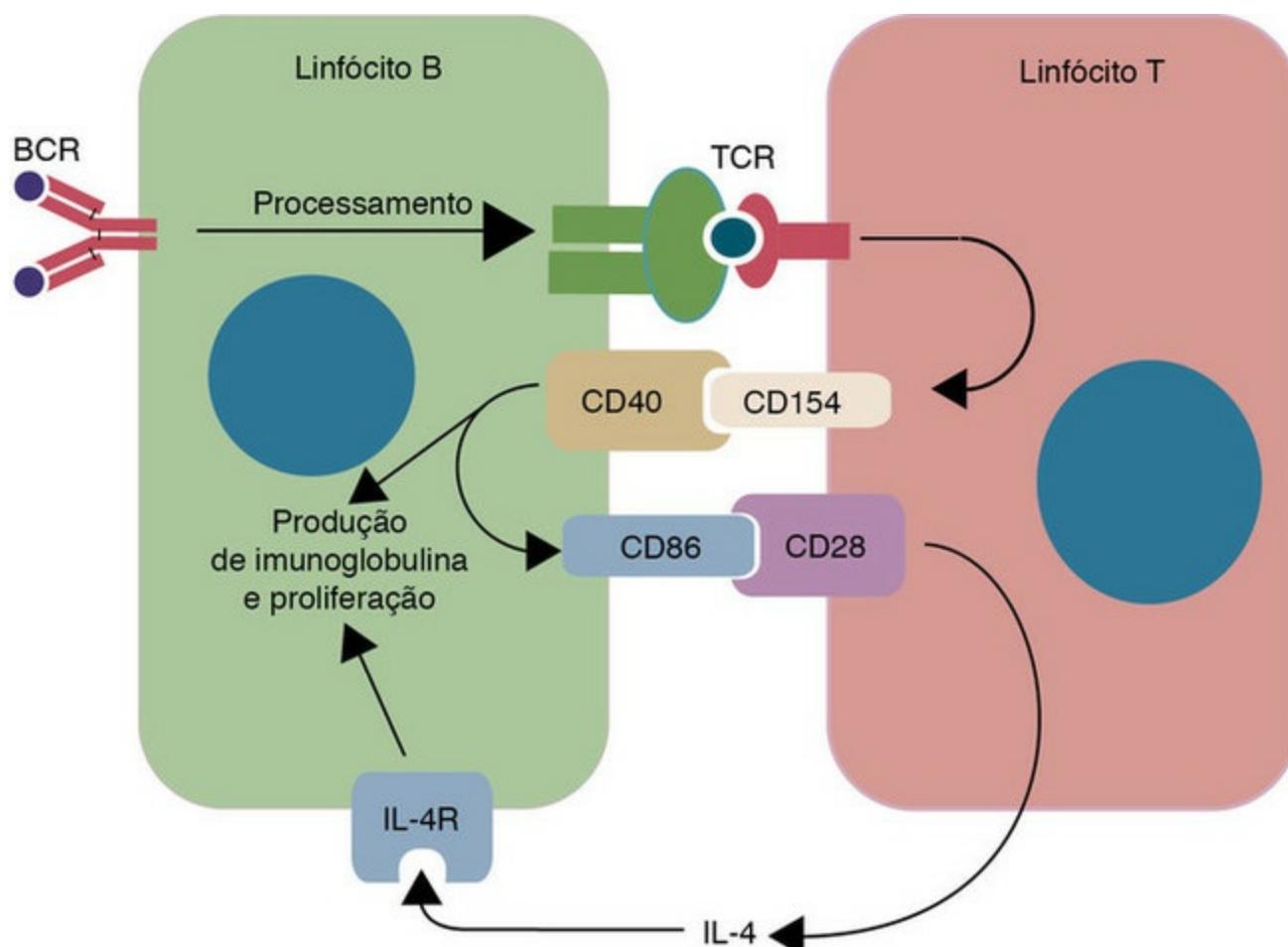


FIGURA 15-8 Sequência de eventos que ocorre quando o linfócito B que está processando um antígeno interage com um linfócito T auxiliar. Durante uma resposta imune primária, o antígeno é processado por uma célula dendrítica e apresentado a um linfócito T auxiliar. Durante uma resposta

imune secundária, o próprio linfócito B pode atuar como uma célula apresentadora de antígeno. Os coestimuladores, como CD154 e CD28, participam de maneira sequencial para estimular a secreção de IL-4 pelos linfócitos T e a produção de IL-4R pelos linfócitos B.

Secreção de Citocinas

Os linfócitos T auxiliares 2 (Th2) secretam citocinas que ativam os linfócitos B e estimulam a sua diferenciação. As quatro mais importantes são a interleucina 4 (IL-4), a IL-5, a IL-6 e a IL-13.

A IL-4 é produzida principalmente por linfócitos Th2 e mastócitos e estimula o crescimento e a diferenciação dos linfócitos B. A IL-4 também aumenta a expressão das moléculas do MHC de classe II e de receptores Fc. A IL-4 também induz a troca de classe de imunoglobulina nos linfócitos B. Por exemplo, estimula a produção de IgA e IgE ([Tabela 15-1](#)). As ações da IL-4 são neutralizadas pelo IFN- γ , que inibe tanto a síntese de IgA e IgE quanto a proliferação dos linfócitos B.

Tabela 15-1

Imunoglobulinas Produzidas por Linfócitos B na Presença de Clones Antígeno-específicos de Linfócitos T Auxiliares Th1 e Th2 em Camundongos

CLASSE	CÉLULAS Th1 (ng/ml)	CÉLULAS Th2 (ng/ml)
IgG1	< 8	21.600
IgG2a	14	39
IgG2b	< 8	189
IgG3	< 8	354
IgM	248	98.000
IgA	< 1	484
IgE	< 1	187

Adaptado de Coffmann RL, Seymour BW, Lebman DA, et al. The role of helper T cell products in mouse B cell differentiation and isotype regulation. *Immunol Rev*. 102: 5, 1998.

A IL-5 promove a diferenciação dos linfócitos B ativados em plasmócitos. Estimula a produção de IgG e IgM e aumenta a síntese de IgE induzida pela IL-4. A IL-5 estimula seletivamente a produção de IgA pelos linfócitos B presentes nas mucosas.

A IL-6 é necessária para a diferenciação final dos linfócitos B ativados em plasmócitos. Age juntamente com a IL-5 para promover a produção de IgA e com a IL-1 para promover a produção de IgM.

A IL-13 tem atividade biológica semelhante àquela da IL-4, pois age por meio de um receptor (IL-13R) que compartilha a cadeia α comum com o IL-4R. Tem efeitos similares à IL-4 nos linfócitos B, estimulando a sua proliferação e aumentando a secreção de imunoglobulinas. A IL-13 é necessária à indução ideal de IgE, principalmente quando a concentração de IL-4 é baixa ou ausente.

CD40 e CD154

Sozinhas, as citocinas não podem ativar totalmente os linfócitos B. A ativação completa também requer a sinalização por meio de pares de receptores, como CD40 e CD154. Por exemplo, a molécula coestimuladora CD40 é expressa em linfócitos B em repouso, enquanto o seu ligante, o CD154, é expresso nos linfócitos T ativados. O CD40 deve receber um sinal do CD154 para que um linfócito B possa iniciar o ciclo celular e aumentar a expressão dos receptores de IL-4 e IL-5 (Figs. 15-9 e 15-8). Os sinais de CD40 são sinérgicos àqueles dos receptores de IL-4 e IL-5 na ativação do linfócito B, desenvolvimento de células de memória e troca de isótipo de imunoglobulina. O CD28 presente nos linfócitos T também deve interagir com o CD86 dos linfócitos B ativados para que a coestimulação seja ideal.

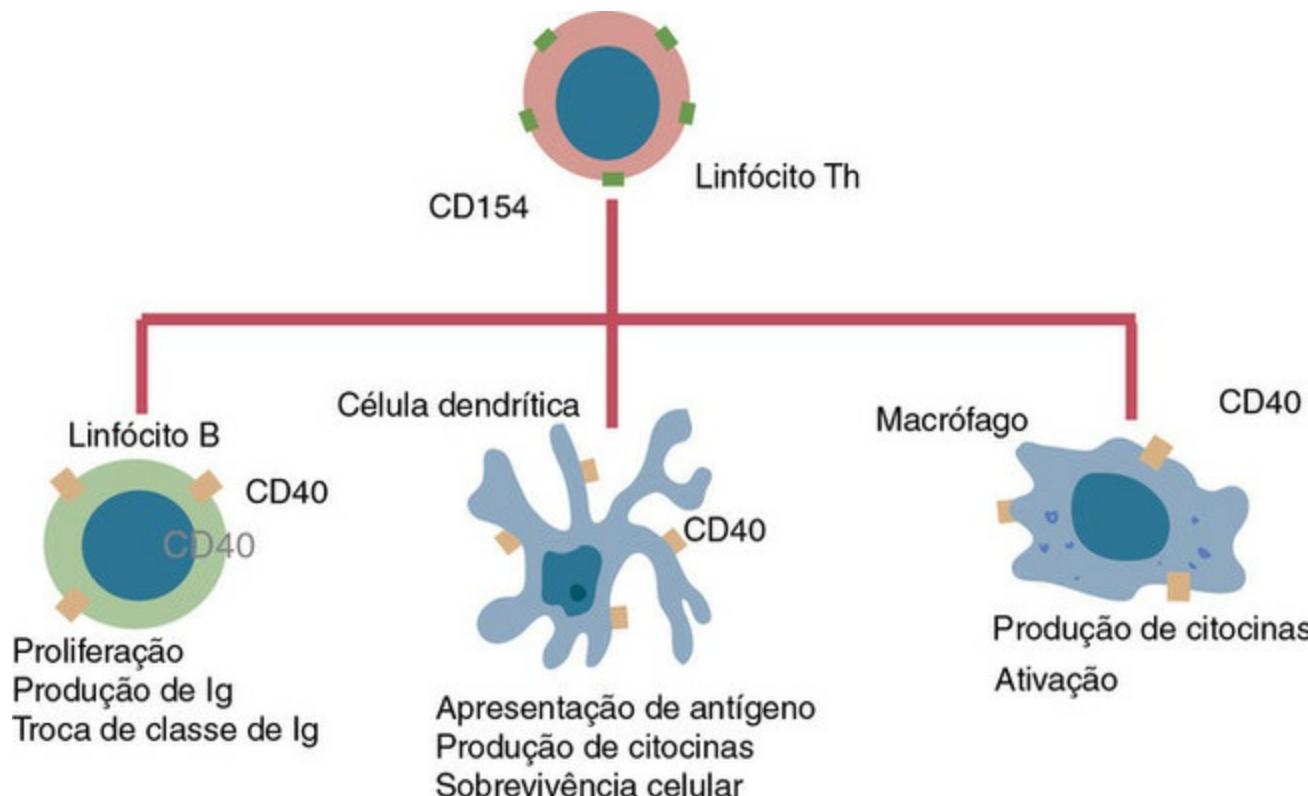


FIGURA 15-9 CD40 e CD154 participam do diálogo entre os linfócitos T e as células apresentadoras de antígeno profissionais. Devido a essa interação, ambos os tipos celulares são estimulados. No caso dos linfócitos B, a estimulação dada pelos linfócitos T permite a proliferação dos linfócitos B e a produção de imunoglobulinas.

Complexo CD21/CD19

A coestimulação eficaz também requer que o linfócito B receba sinais do sistema complemento, transmitidos pelo complexo CD21-CD19 na superfície dos linfócitos B. O CD21 é um receptor do sistema complemento (CR2), cujo ligante é o C3d. O CD19 é o seu componente de sinalização adicional. Se uma molécula de antígeno ligada ao C3d interage com o CD21, há transmissão de sinal pelo CD19 para o linfócito B (Fig. 15-10). Esses sinais têm efeito sinérgico e, assim, a estimulação do BCR mais CD19/CD21

diminui o limiar de ativação do linfócito B em cem vezes. A importância do sistema complemento na ativação dos linfócitos B é enfatizada pela observação de que camundongos deficientes em componentes do sistema complemento C3, C4 ou CR2 não podem produzir respostas de anticorpos eficazes contra抗ígenos T dependentes.

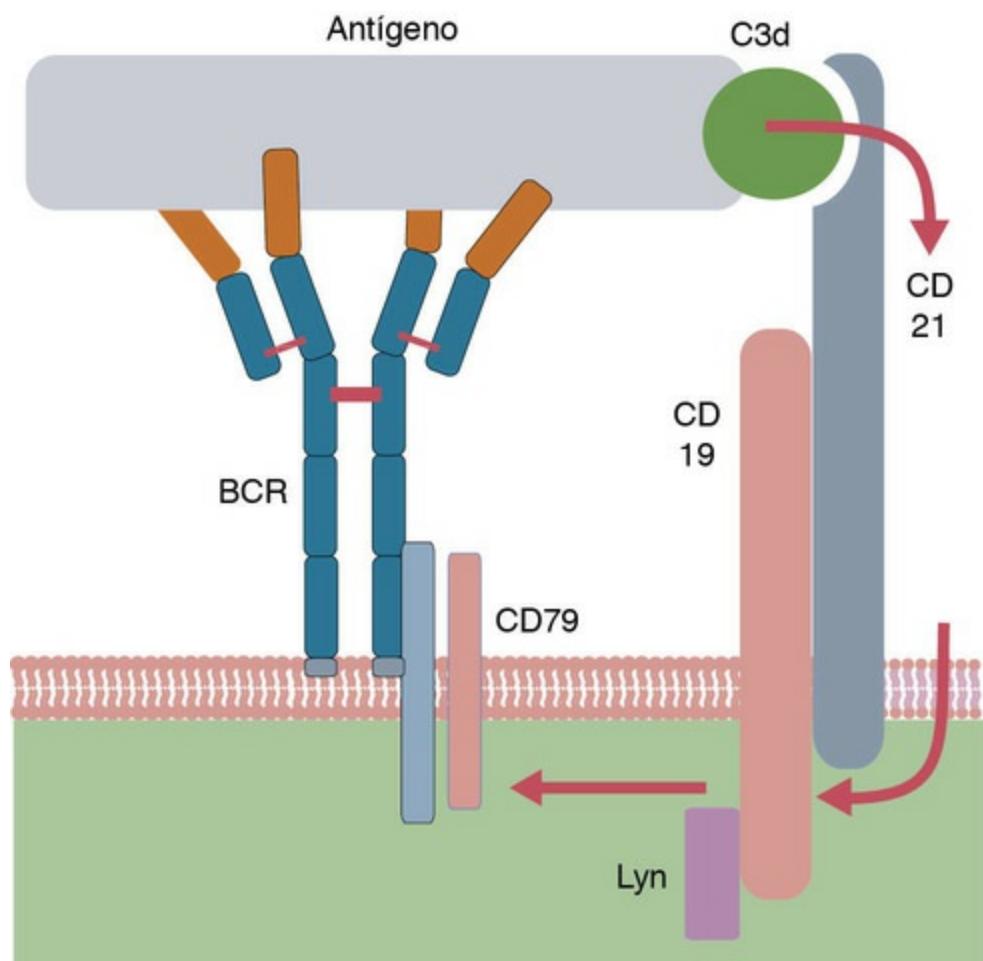


FIGURA 15-10 Estimulação dos linfócitos B por meio do complexo CD21/CD19. O CD21 liga-se ao C3d no antígeno. A sinalização pelo CD19 gera um potente sinal coestimulador que aumenta as respostas dos linfócitos B.

O receptor Fc dos linfócitos B, Fc γ RIIb é um regulador negativo da função dos linfócitos B. Quando uma molécula de IgG se liga e conecta o seu receptor a um BCR por meio do antígeno, há inibição da formação de anticorpos. Isso tem consequências práticas importantes na vacinação de animais jovens ([Capítulo 21](#)).

Receptores do Tipo Toll e Padrões Moleculares Associados a Patógenos

Embora a ligação do antígeno ao BCR e a coestimulação derivada dos linfócitos T comecem a estimular a divisão celular dos linfócitos B, não podem induzir uma resposta prolongada e autossustentável dessas células. Na verdade, a ativação completa dos linfócitos B exige sinais dos receptores do tipo toll (TLRs). Os ligantes estimuladores dos linfócitos B incluem as flagelinas, os lipopolissacarídeos e o CpG DNA. A sinalização do

TLR4 aumenta a apresentação de抗ígenos pelos linfócitos B, promove a formação do centro germinativo e é necessária à produção ótima de anticorpos contra抗ígenos T-dependentes (pelo menos em algumas subclasses de IgG). A sinalização dos TLRs para os linfócitos B de memória aumenta a produção de anticorpos, mas não parece ser necessária para a produção de IgA e IgE. Assim, a sinalização via TLR pode ser substituída, em parte, por linfócitos T auxiliares, o que explica por que a produção de anticorpos ainda ocorre em pacientes com AIDS apesar da ausência de linfócitos T.

Resposta dos Linfócitos B

A ligação do抗ígeno ao BCR, principalmente quando dois receptores se ligam de forma cruzada, expõe os ITAMs, estimula a ativação de diversas tirosinas quinases e provoca a fosforilação de uma fosfolipase C e da proteína G ([Fig. 8-12](#)). Assim como observado no TCR, essas reações são dinamicamente reguladas por CD45 tirosinas fosfatases. A hidrólise subsequente do fosfatidilinositol e a mobilização do cálcio levam à ativação de uma proteína quinase C e da calcineurina e à ativação dos fatores de transcrição NF-κB e NF-AT.

Sinalização Diferencial

Como no TCR, é provável que o sinal produzido pelo BCR possa ser regulado. Isto é, o BCR gera sinais que dependem das propriedades do抗ígeno e da quantidade de coestimulação recebida. A afinidade do BCR pelos seus抗ígenos influencia a proliferação dos linfócitos B e a secreção de anticorpos. Por outro lado, a ocupação do receptor influencia a expressão do MHC de classe II e a transdução do sinal. O direcionamento preciso da troca de classe da imunoglobulina também depende dos sinais recebidos das citocinas Th1 ou Th2.

Certos抗ígenos podem provocar a formação de anticorpos na ausência de linfócitos T auxiliares. Esses抗ígenos, denominados T-independentes, geralmente são simples repetições de polímeros (e padrões moleculares associados a patógenos [PAMPs]), como o lipopolissacarídeo de *Escherichia coli*, a flagelina polimerizada da *Salmonella* e o polissacarídeo pneumocóccico. Esses抗ígenos T-independentes se ligam diretamente aos TLRs dos linfócitos B e ativam vários BCRs, dando sinal suficiente para a proliferação dos linfócitos B. Caracteristicamente, os抗ígenos T-independentes apenas ativam respostas de IgM e não geram células de memória ([Fig. 15-11](#)). Isso ocorre porque não induzem a coestimulação dos linfócitos T e, assim, não podem desencadear a troca de isótipo.

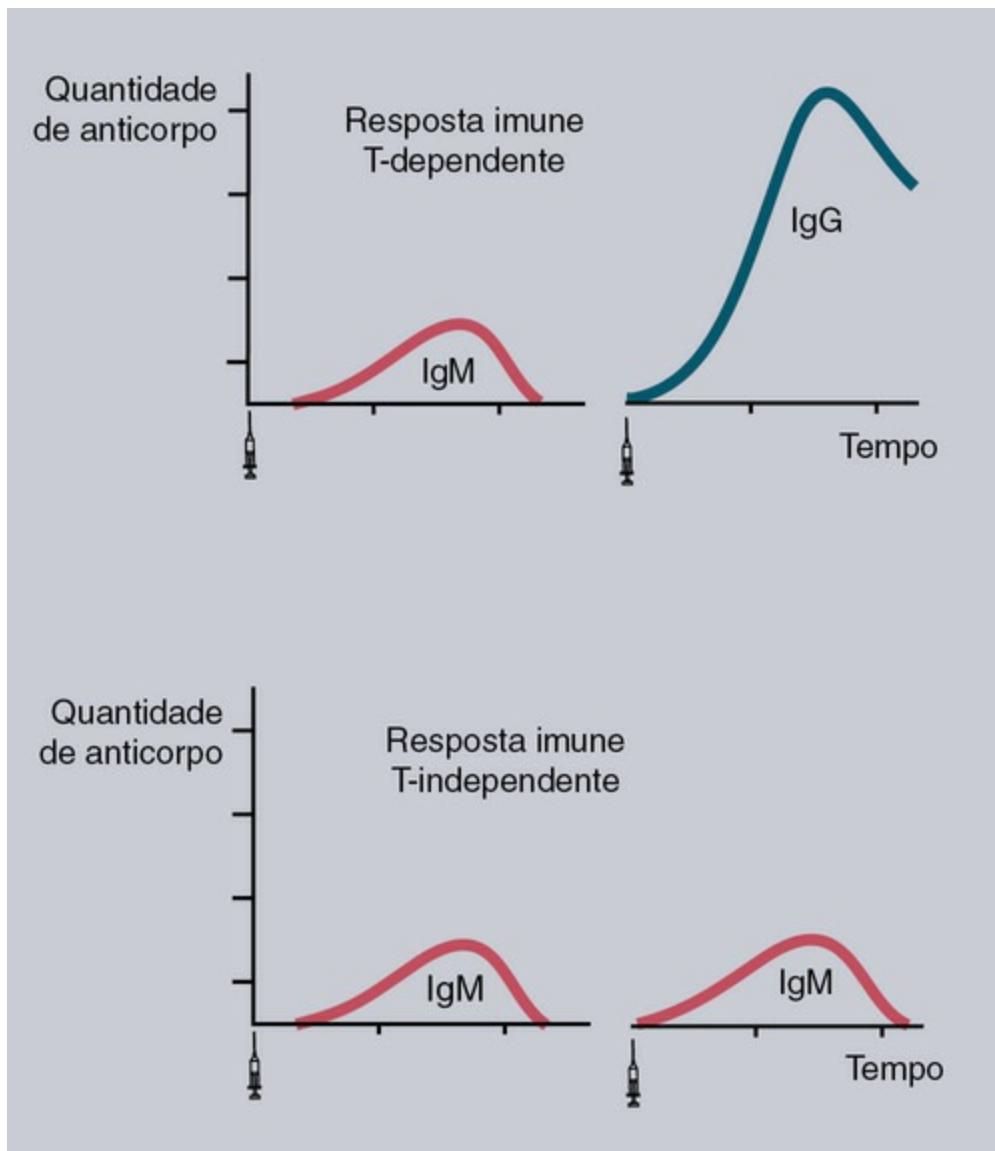


FIGURA 15-11 Diferenças temporais nas respostas de anticorpos T-dependentes e T-independentes. Os抗ígenos T-independentes não podem induzir a troca de isótipo de imunoglobulinas ou a memória imunológica, como observado na resposta humoral secundária.

Nesse estágio, devemos enfatizar que o BCR apresenta a mesma capacidade de ligação ao antígeno que as moléculas de anticorpos. Assim, os anticorpos podem se ligar a moléculas antigênicas intactas livres em solução. Isso é muito diferente do que ocorre com o TCR α/β , que pode responder apenas aos抗ígenos processados ligados a uma molécula do MHC (Fig. 15-12). Essa diferença na capacidade de reconhecimento do抗ígeno dos linfócitos B e T é significativa, de modo que os linfócitos B podem responder a uma variedade maior de抗ígenos que os linfócitos T. Da mesma forma, os anticorpos são direcionados não contra produtos gerados pela degradação dos抗ígenos, mas contra moléculas antigênicas intactas. Assim, as interações抗ígeno-anticorpo geralmente dependem da manutenção da conformação de um抗ígeno. Um bom exemplo disso é observado no toxoide tetânico. Os anticorpos gerados contra a molécula intacta se ligarão apenas à molécula intacta e podem ser incapazes de interagir com os fragmentos proteolíticos, como aqueles produzidos pelo processamento por macrófagos.

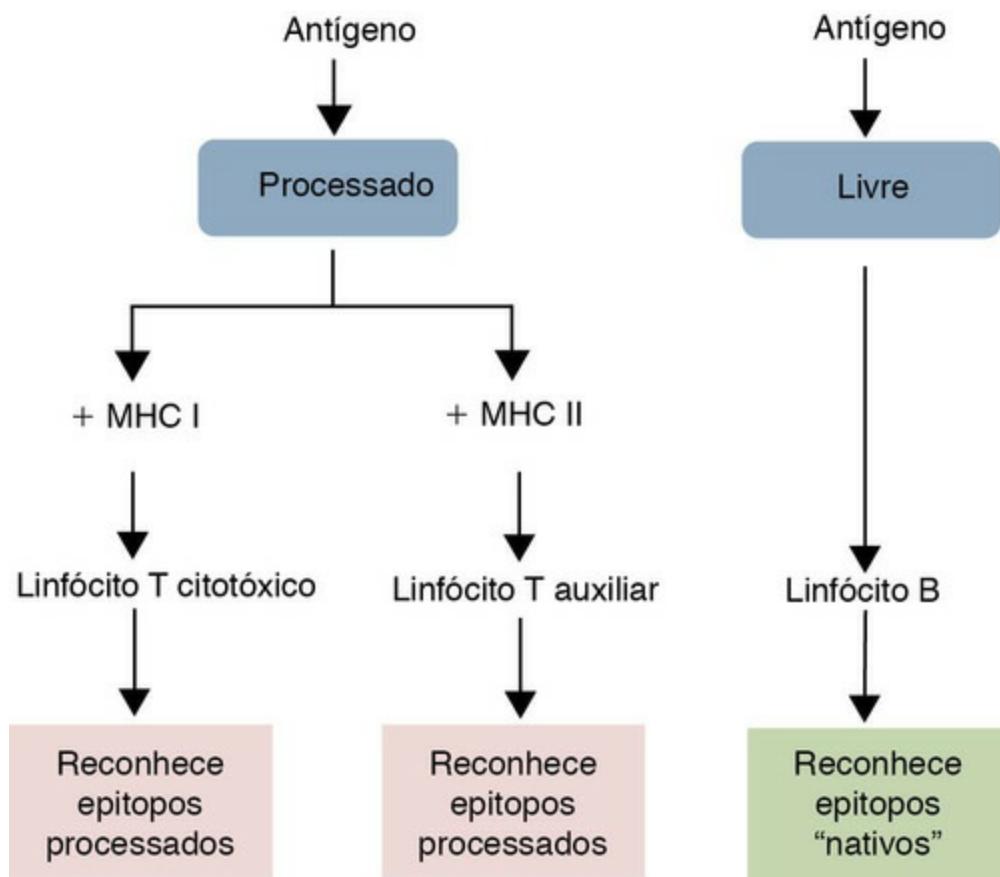


FIGURA 15-12 TCRs e BCRs reconhecem o antígeno de maneira bem diferente. O BCR pode se ligar a antígenos livres, solúveis. Por outro lado, um TCR pode reconhecer apenas o antígeno processado e apresentado por uma molécula do MHC.

Respostas Celulares

O termo clonótipo é usado para descrever um clone de linfócito B, expressando um BCR capaz de responder a um único epitopo. Um animal recém-nascido apresenta apenas um número limitado de diferentes clonótipos, mas esse número aumenta com a idade, devido ao aumento do uso de grupos alternativos de genes V e da hipermutação somática desses genes V (Capítulo 17). Em um animal adulto, o número de linfócitos B de determinado clonótipo varia de acordo com a exposição a diferentes抗ígenos durante a vida. Assim, conforme um indivíduo envelhece, os clonótipos mais usados sofrem grande aumento em número. Inversamente, os clonótipos de alguns抗ígenos raramente encontrados permanecem em pequeno número, e um indivíduo pode ter apenas 10 células responsivas no baço ou na medula óssea. Para os抗ígenos comumente encontrados, pode haver mais de 10^4 linfócitos B respondedores (Quadro 15-1).

Quadro 15-

1

Troca de Membrana Celular

Acreditava-se que as células tendiam a conservar seus componentes estruturais principais e não os compartilhavam com outras células. Contudo, nos últimos anos, ficou claro que diferentes células podem trocar a membrana de superfície celular e os receptores a ela associados. Assim, os macrófagos podem receber fragmentos de

membranas de neutrófilos. Os linfócitos B ativados também podem doar seus receptores de抗ígenos para células próximas. Esse processo é mediado pela transferência de membrana do linfócito B adjacente e é amplificado pela interação do BCR com o抗ígeno específico. O seu efeito final é permitir a expansão dramática do número de linfócitos B ligantes ao抗ígeno *in vivo*. Os linfócitos B com os seus novos receptores adquiridos podem atuar como células apresentadoras de抗ígenos para linfócitos T CD4⁺. Este é ainda outro exemplo da eficiência notável do sistema imune adaptativo na resposta para os抗ígenos específicos quando o animal é desafiado.

Em camundongos, e provavelmente na maioria dos outros mamíferos, cada linfócito B inicialmente expressa os BCRs IgM e IgD em sua superfície, com cerca de 10 vezes mais moléculas de IgD que de IgM. Esses linfócitos B não estimulados podem secretar pequenas quantidade de IgM monomérica. Quando o抗ígeno se liga ao seu BCR na presença de linfócitos T auxiliares e com a apropriada coestimulação, são gerados sinais que aumentam a expressão do BCR IgM e do MHC de classe II, assim como dos receptores para IL-4, IL-5, IL-6, fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e fator transformador do crescimento beta (TGF- β), iniciando o processo que leva à divisão dos linfócitos B.

Portanto, um linfócito B apropriadamente estimulado irá dividir repetidas vezes e sua progênie irá se diferenciar ao longo de uma ou duas vias. Uma população desenvolve um retículo endoplasmático rugoso, aumenta sua taxa de síntese, secreta grandes quantidades de imunoglobulinas e se diferencia em plasmócitos. Essas células são essenciais para a rápida produção de anticorpos e a proteção precoce. Em poucos dias, as células respondedoras deixam de produzir IgM e passam a sintetizar outra classe de imunoglobulina. Essa troca de isótipo ocorre enquanto os linfócitos B estão no centro germinativo e leva à produção de IgG, IgA ou IgE. A troca de isótipo é causada pela deleção dos genes das cadeias pesadas indesejadas e pela junção dos genes da região variável aos genes de cadeia pesada seguintes disponíveis ([Capítulo 16](#)). A especificidade do anticorpo produzido não é alterada. A troca de isótipo é controlada por IL-4, IFN- γ e TGF- β . Assim, a IL-4 produzida pelos linfócitos Th2 direciona os linfócitos B murinos para produzir IgG1 e IgE e, em humanos, induz a síntese de IgG4 e IgE ([Tabela 15-1](#)). A IL-4, sozinha, não é suficiente para a troca de isótipo, e outros sinais são necessários para completar o processo. Em humanos, esses sinais são proporcionados por CD40 e CD154. O IFN- γ das células Th1 estimula a troca de isótipo para IgG2a e IgG3 nos linfócitos B murinos e suprime os efeitos da IL-4 de maneira eficaz. O IFN- γ promove a produção das citocinas estimuladoras dos linfócitos B fator ativador do linfócito B (BAFF) e o ligante indutor de proliferação (APRIL) ([Quadro 15-2](#)). O TGF- β promove a troca de isótipo para a produção de IgA nas superfícies corporais. Como descrito anteriormente, a sinalização via IL-5 e IL-6 também contribui para a troca de isótipo.

Quadro 15-

2

Sistema BAFF/APRIL

O fator de ativação do linfócito B (BAFF) (CD257) e o ligante indutor de proliferação (APRIL) (CD256) são duas citocinas similares. O BAFF é produzido por monócitos, células dendríticas e neutrófilos. O APRIL é produzido por monócitos, células dendríticas, linfócitos T e células epiteliais do intestino. Nos linfócitos B, essas citocinas se ligam aos mesmos receptores ou a receptores similares. O BAFF é expresso na membrana celular de células produtoras, mas também pode ser clivado em uma citocina solúvel, sendo funcional em ambas as formas. O APRIL só é funcional como citocina solúvel. Ambos promovem a divisão do linfócito B e inibem sua apoptose. BAFF e APRIL são fatores de sobrevivência cruciais para os linfócitos B e essenciais para sua produção e diferenciação. O aumento da expressão de BAFF resulta em grave doença autoimune.

Ng LG, Mackay CR, Mackay F. The BAFF/APRIL system: life beyond B lymphocytes. *Mol Immunol.* 42: 763-72.
BAFF/APRIL System, 2005.

Plasmócitos

Os plasmócitos se desenvolvem a partir dos linfócitos B estimulados por抗ígenos (Fig. 15-13). As células que são estruturalmente intermediárias entre os linfócitos e os plasmócitos (plasmoblastos) podem ser identificadas no córtex e no paracôrte do linfonodo e na zona marginal do baço. Os plasmócitos completamente desenvolvidos migram dessas áreas. Essas células são encontradas em grandes números no baço, na medula dos linfonodos e na medula óssea.

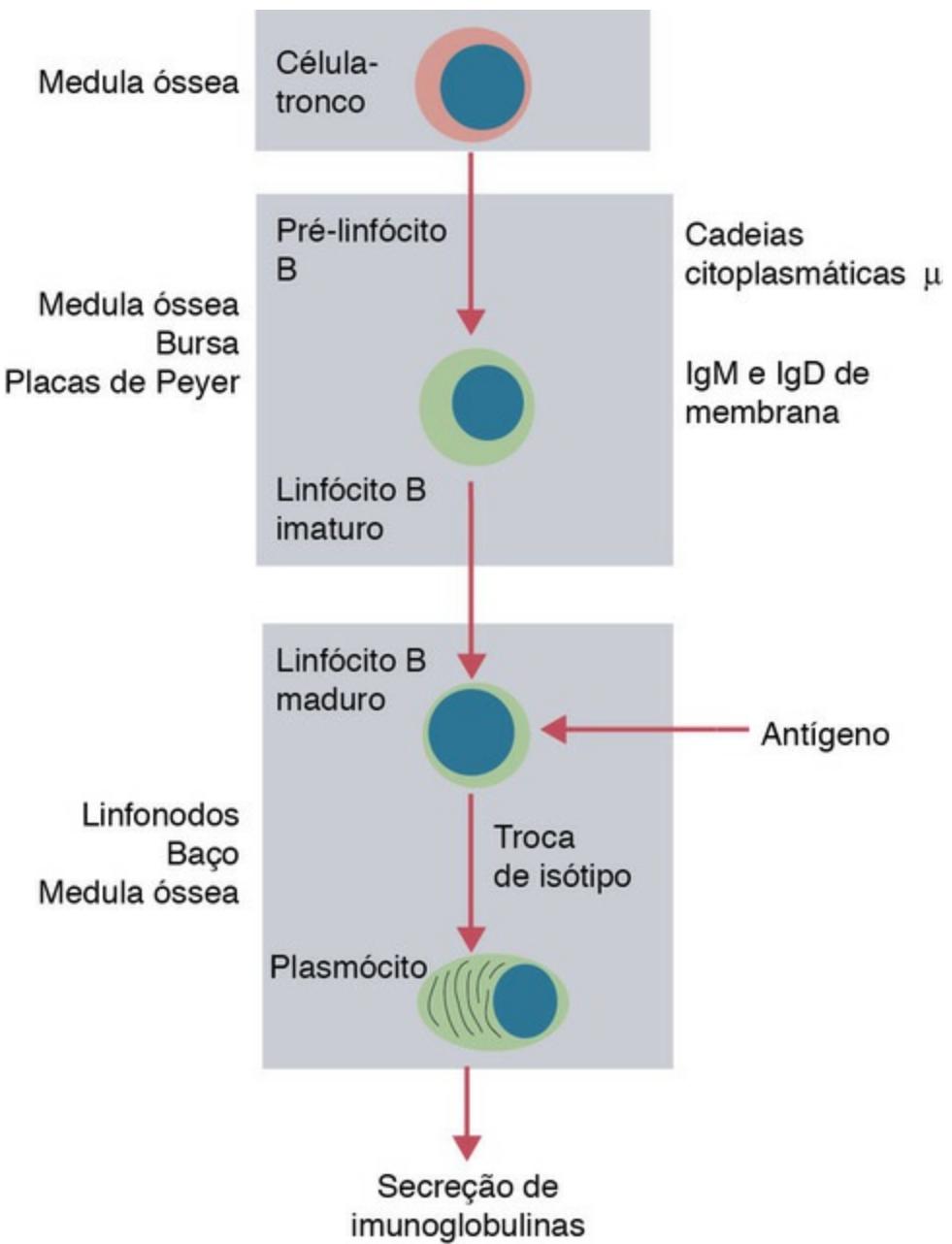


FIGURA 15-13 Os linfócitos B se originam na medula óssea e passam por diversos estágios de diferenciação antes de se tornarem aptos a responder ao antígeno. Quando os linfócitos B respondem ao antígeno, se dividem e sua progênie se diferencia em plasmócitos.

Os plasmócitos são células ovoides, com 8 a 9 μm de diâmetro (Fig. 15-14). O núcleo dessas células é redondo, tem localização excêntrica e sua cromatina é irregularmente distribuída. Em decorrência disso, o núcleo pode parecer o mostrador de um relógio ou uma roda de carroça. Os plasmócitos possuem vasto citoplasma, rico em retículo endoplasmático rugoso, e se coram fortemente por corantes básicos e pela pironina. O complexo de Golgi dessas células é grande e se cora fracamente (Figs. 15-15 e 15-16). Os plasmócitos podem sintetizar e secretar até 10.000 moléculas de imunoglobulina por segundo. A imunoglobulina produzida por um plasmócito tem especificidade idêntica à dos BCRs do linfócito B parental.

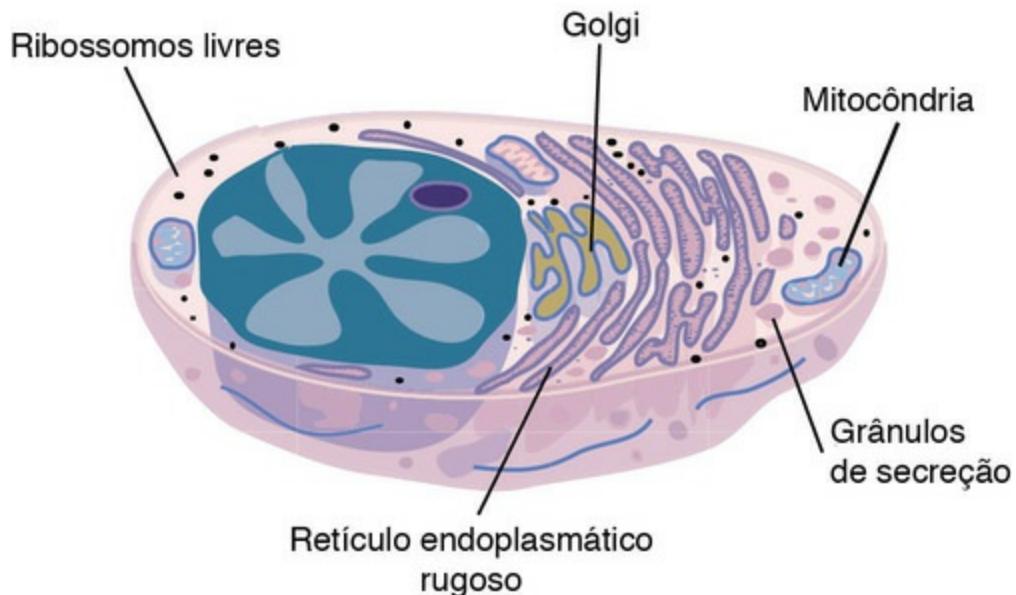


FIGURA 15-14 Estrutura de um plasmócito típico. A presença de um extenso retículo endoplasmático rugoso é característica de uma célula dedicada à rápida produção de grandes quantidades de imunoglobulinas.

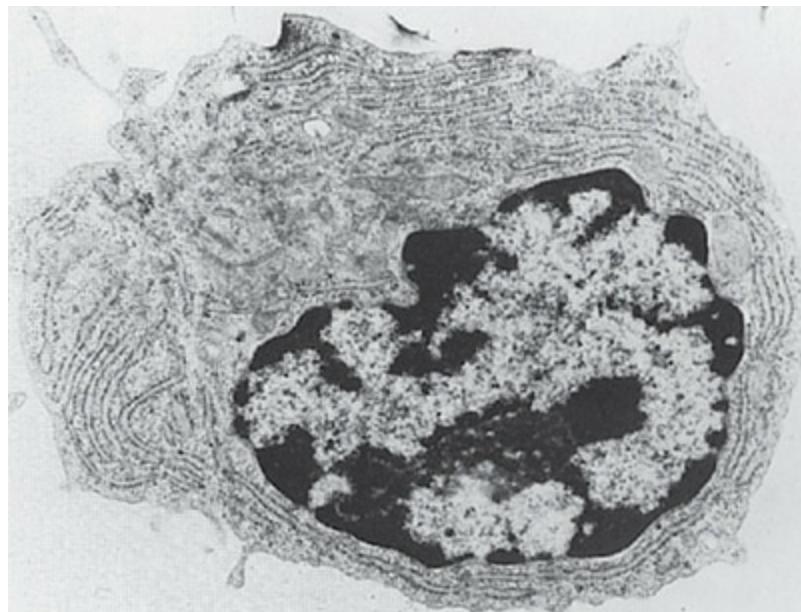


FIGURA 15-15 Micrografia eletrônica de um plasmócito de coelho. (Cortesia do Dr. S. Linthicum.)

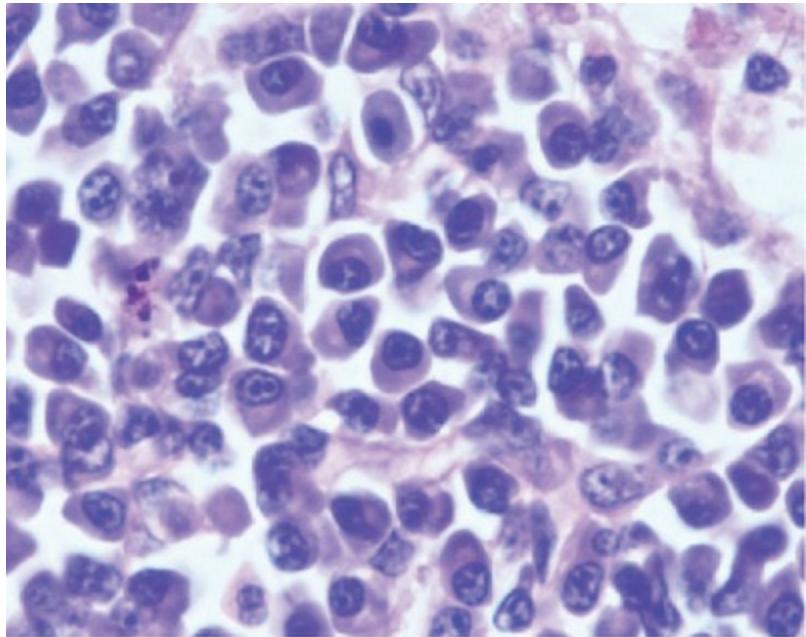


FIGURA 15-16 Plasmócitos na medula de um linfonodo canino. Seus citoplasmas são ricos em ribossomos e, dessa forma, são intensamente corados pela pironina, o que confere a essas células uma coloração vermelho-escuro. Aumento original 450×. (Material gentilmente cedido pelos Drs. N. McArthur e L. C. Abbott.)

Linfócitos B de Memória

Uma das razões para o término da resposta imune primária é a simples remoção dos linfócitos B e plasmócitos respondedores por apoptose. A morte de todas essas células, no entanto, impediria o desenvolvimento da memória imunológica. É óbvio que alguns linfócitos B devem sobreviver como células de memória. Os linfócitos B são ativados pelo antígeno e pelos linfócitos T auxiliares na região paracortical dos linfonodos. A maioria desses linfócitos B diferencia-se em plasmócitos e migra para medula óssea, baço e outros órgãos, mas alguns precursores de memória permanecem no córtex, proliferam e formam os centros germinativos. Essas células persistem sob a influência dos sinais de programação e resgate. Assim, as células de memória são primeiramente selecionadas pela sua capacidade de ligação ao antígeno. Isso induz a expressão de CD154 nos linfócitos T próximos, que, por sua vez, promovem a expressão de *bd2*. O *bd2* impede a apoptose e permite que os linfócitos B se diferenciem em células de memória ([Capítulo 18](#)).

As células de memória formam uma reserva de células sensíveis ao antígeno que são mobilizadas em uma exposição subsequente a um antígeno. É provável que existam diversos tipos de células de memória. Uma população consiste em pequenas células em repouso, de vida longa, com BCR IgG. Essas células, ao contrário dos plasmócitos, não apresentam morfologia característica, mas se assemelham a outros linfócitos. Sua sobrevivência prolongada não depende do contato com o antígeno. Quando expostas ao antígeno, essas células proliferam e se diferenciam em plasmócitos, sem sofrerem mais mutações. Calcula-se que, em uma resposta imune secundária, a expansão clonal dos linfócitos B de memória aumente o número de plasmócitos oito a 10 vezes mais do que ocorre em uma resposta imune primária. Uma segunda população de células de memória

é constituída por células grandes, em divisão, que expressam o BCR IgM. Essas células persistem nos centros germinativos, nos quais sua sobrevivência contínua depende da exposição ao antígeno nas DCs foliculares. Em humanos, os níveis de linfócitos B de memória parecem ser estáveis por mais de 60 anos após a vacinação.

Há pelo menos duas populações de plasmócitos: uma de curta duração, que vive por uma ou duas semanas e produz grandes quantidades de anticorpos logo após a exposição ao antígeno, e outra de longa duração, que pode sobreviver por meses ou anos. (Em humanos, esses plasmócitos têm meia-vida de oito a 15 anos.) Esses anticorpos proporcionam imunidade imediata contra patógenos microbianos. As células de curta duração são encontradas no baço e nos linfonodos logo após a imunização. Por outro lado, os plasmócitos de longa duração acumulam-se na medula óssea. Esses plasmócitos de longa duração provavelmente se desenvolvem a partir de uma população de linfócitos B de memória autorrenovável, de longa duração e proliferação lenta. Esses linfócitos B de memória necessitam de um BCR funcional para sobreviver, sugerindo que a ligação constante a um antígeno de baixa afinidade os mantém vivos. Assim, gatos imunizados com vírus mortos da panleucopenia continuam a produzir anticorpos, em baixos níveis, por muitos anos. Acredita-se que a origem desses anticorpos são plasmócitos de longa duração estimulados a secretar anticorpos pela exposição aos PAMPs e pelos linfócitos T auxiliares.

Se uma segunda dose de antígeno for dada a um animal sensibilizado, esse antígeno irá encontrar grandes números de linfócitos B de memória que responderão da mesma maneira que os linfócitos B sensibilizados por antígenos, já descrito anteriormente (Fig. 15-17). Assim, a resposta imune secundária é muito maior que a resposta imune primária. O período *lag* é menor, uma vez que mais anticorpos são produzidos e podem ser detectados mais cedo. Preferencialmente há produção de IgG, em vez da IgM característica da resposta primária.

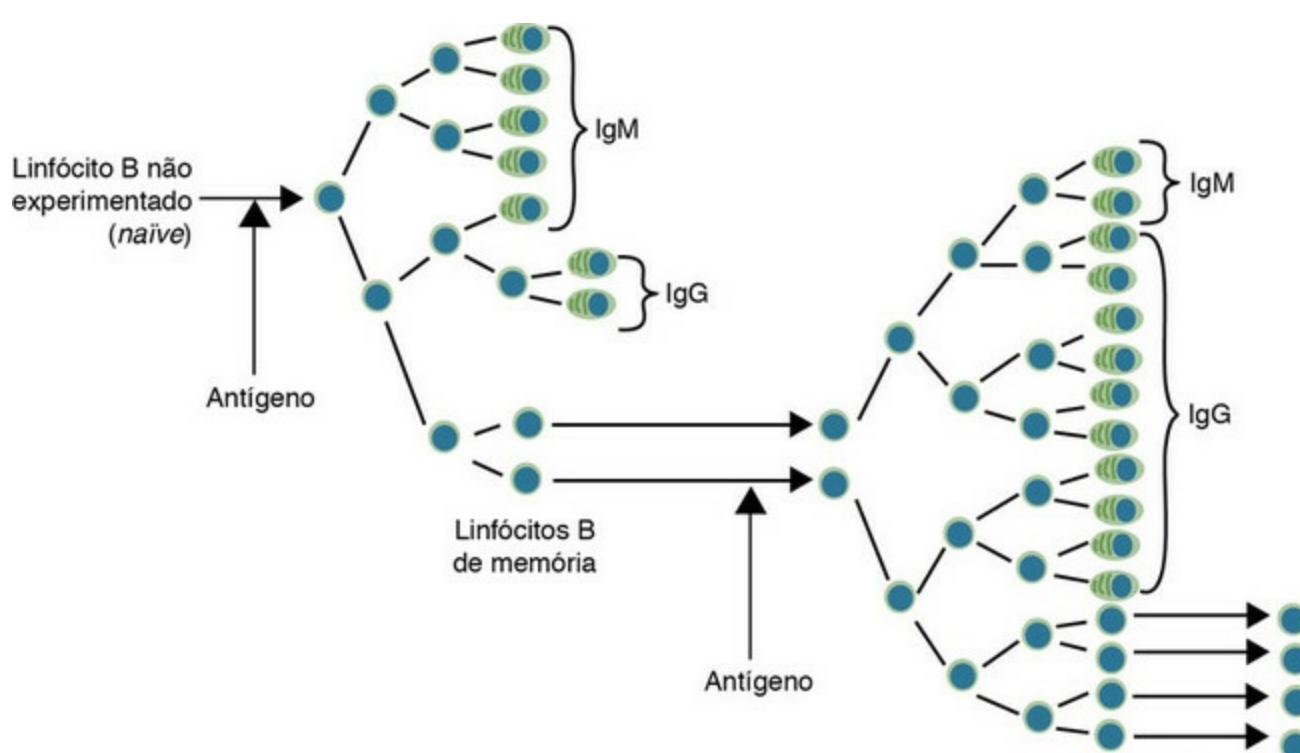


FIGURA 15-17 A cinética da resposta de linfócitos B e os eventos celulares que a acompanham. Observe como algumas IgG são produzidas na resposta imune primária, enquanto pequena quantidade de IgM é sintetizada na resposta imune secundária.

Centros Germinativos

Como descrito no [Capítulo 12](#), o desenvolvimento dos centros germinativos, nos linfonodos e no baço, é paralelo ao desenvolvimento dos linfócitos B de memória ([Fig. 15-18](#)). Assim, os centros germinativos são locais em que ocorrem a proliferação celular pela estimulação antigênica, a hipermutação somática e a seleção positiva e negativa das populações de linfócitos B. Os linfócitos B estimulados pelo antígeno e pelos linfócitos T auxiliares migram para um centro germinativo cerca de seis dias depois do início da resposta. Nesse local, dividem-se rapidamente. Durante essa rápida divisão dos linfócitos B, os genes da região V do BCR sofrem mutação em uma proporção aproximada de uma mutação por divisão. Essa mutação somática dá origem a grandes números de linfócitos B, cujos BCRs diferem daqueles das células parentais. Depois da expansão clonal, em um processo que leva de 10 a 20 dias, essas células migram para a periferia do centro germinativo, em que encontram o antígeno nas DCs. Nos centros germinativos, as DCs foliculares capturaram o antígeno de forma muito eficiente. Devido às mutações, alguns dos linfócitos B dos centros germinativos se ligam a esse antígeno com maior afinidade, mas talvez a maioria dessas células se ligue ao antígeno de maneira mais fraca. Se a mutação aumentou a afinidade do BCR pelo antígeno, os linfócitos B que possuem esses receptores se dividem ainda mais, deixam o centro e formam plasmócitos ou células de memória. Porém, a maioria dos BCRs que sofreram mutações apresenta menor capacidade de ligação ao antígeno. As células que possuem esses receptores sofrem apoptose e seus restos são removidos pelos macrófagos. Assim, a população de linfócitos B que emerge de um centro germinativo é muito diferente daquela que nele entrou. Além da mutação dos genes V dos BCRs, o BCR passa pela troca de isótipo nos centros germinativos.

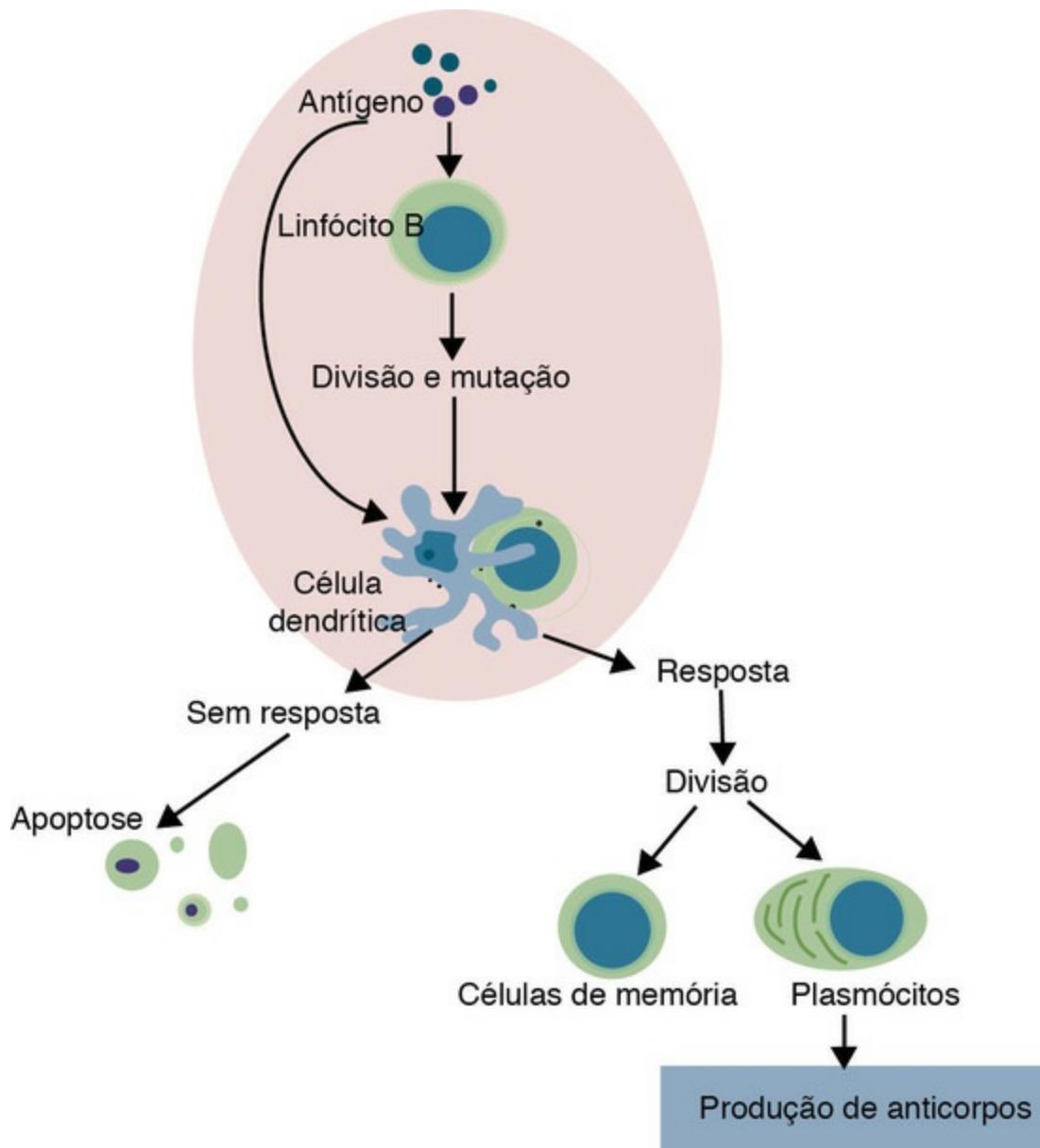


FIGURA 15-18 Os linfócitos B nos centros germinativos passam por mutações somáticas enquanto respondem ao antígeno apresentado pelas células dendríticas. Se a mutação permitir que essas células se liguem aos抗ígenos de maneira mais forte, elas serão estimuladas a crescer ainda mais. Por outro lado, se a mutação reduzir a habilidade de ligação ao antígeno, essas células sofrerão apoptose.

Subpopulações de Linfócitos B

Há duas populações distintas de linfócitos B que se desenvolvem a partir de diferentes tipos de células-tronco precursoras, denominadas linfócitos B1 e B2. Os linfócitos B2 são os linfócitos B convencionais, que são fundamentais nas respostas adaptativas humorais e são discutidos neste capítulo e ao longo deste livro. Esses linfócitos B2 aparecem tarde na vida neonatal e compõem a população predominante na medula óssea dos indivíduos adultos. Os linfócitos B2 produzem a maior parte da IgG do organismo.

Por outro lado, os linfócitos B1 originam-se preferencialmente a partir das células-tronco do fígado ou do omento fetal, e não da medula óssea. Em camundongos, há duas populações de linfócitos B1, denominadas B1a e B1b. Os linfócitos B1a desenvolvem-se exclusivamente em neonatos, são autorrenováveis e responsáveis pela maior parte da

IgM naturalmente encontrada no soro. Essas células participam da imunidade inata. Os linfócitos B1a expressam CD5, uma molécula de adesão e receptor. (O CD5 é o receptor para CD72.). Esses linfócitos reconhecem moléculas bacterianas comuns, como a fosforilcolina, assim como moléculas como as imunoglobulinas e o DNA. Os linfócitos B1a produzem anticorpos de forma T-independente. Os linfócitos B1a também diferem dos linfócitos B2 convencionais por serem encontrados nas cavidades peritoneal e pleural dos roedores e por poderem se replicar sozinhos. Os linfócitos B1b distinguem-se dos linfócitos B1a por não possuírem CD5. Contudo, são necessários para a proteção contra diversos parasitas e bactérias. Os linfócitos B1b são produzidos durante toda a vida adulta. Os linfócitos B1 dão origem a muitas das células produtoras de IgA presentes no intestino. Os linfócitos B1 foram identificados em humanos, camundongos, coelhos, cobaias, suínos, ovinos e bovinos. Entretanto, não está claro se a classificação B1-B2 se aplica a todas as espécies.

Mielomas

Se um linfócito B torna-se cancerígeno, pode dar origem a um clone de células tumorais produtoras de imunoglobulinas. A estrutura dessas células varia, mas elas geralmente são reconhecidas como plasmócitos ([Fig. 15-19](#)). Os tumores de plasmócitos são denominados mielomas ou plasmocitomas. Uma vez que os mielomas originam-se de um único precursor celular ou clone, secretam uma imunoglobulina homogênea, chamada proteína do mieloma. Na eletroforese sérica, essa proteína homogênea do mieloma forma um pico agudo e bem-definido. Isso é chamado gamopatia monoclonal ([Fig. 15-20](#)).

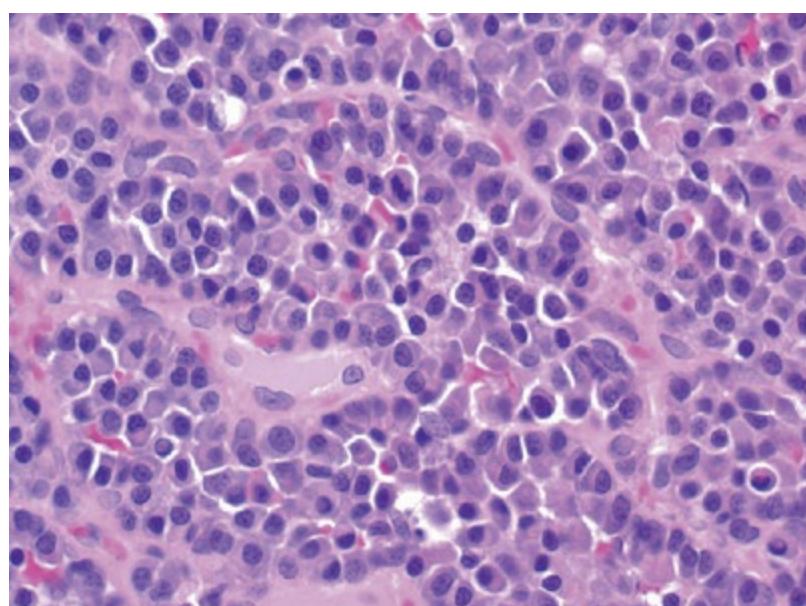


FIGURA 15-19 Corte de uma massa tumoral de mieloma de um cão. Aumento original 600×. Essas células são claramente plasmócitos. (Cortesia do Dr. Brian Porter.)

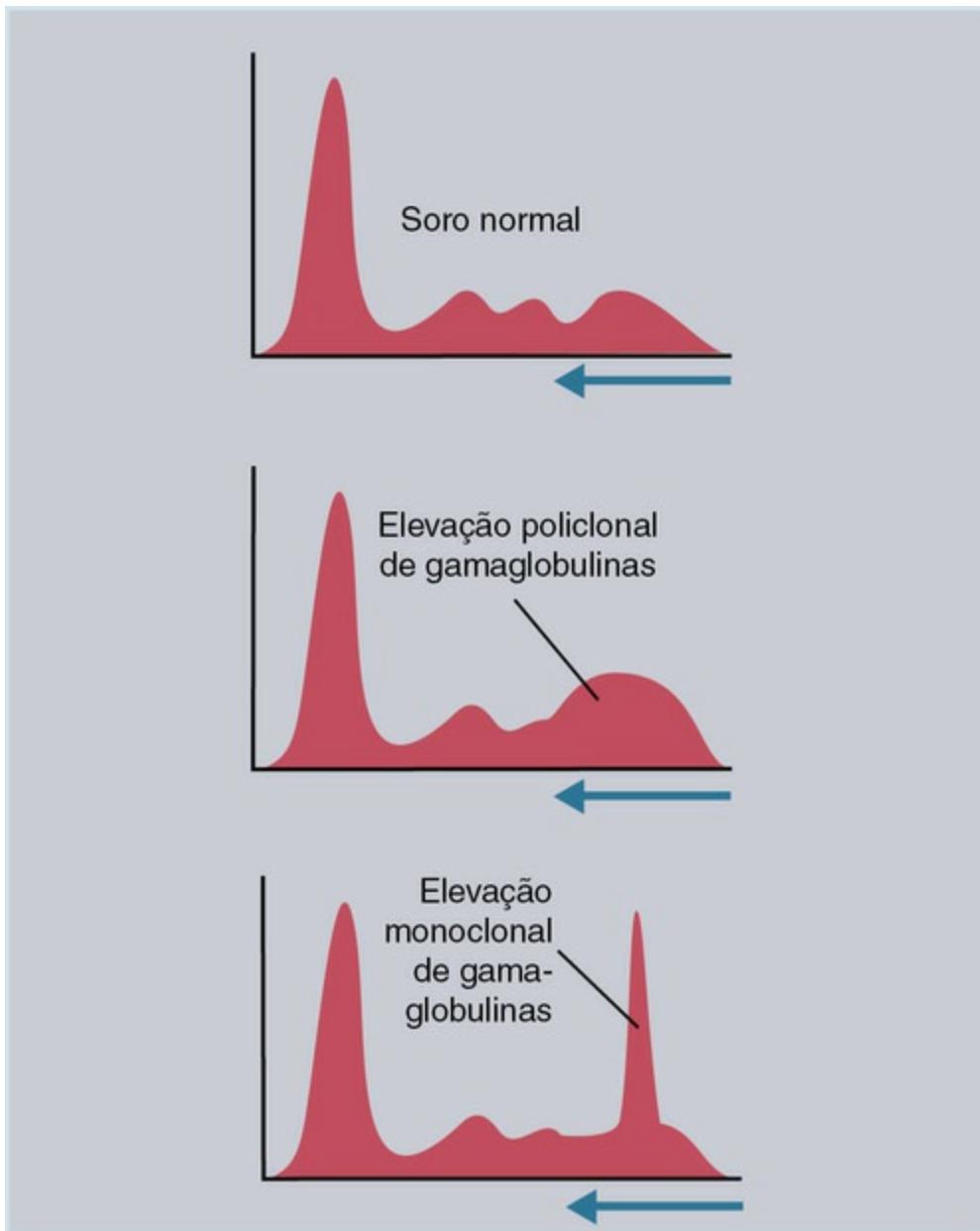


FIGURA 15-20 Padrões de eletroforese do soro mostrando o padrão normal e o aspecto característico das gamopatias monoclonais e policlonais. O pico do anticorpo monoclonal reflete a produção de grandes quantidades de imunoglobulinas homogêneas. As gamopatias monoclonais geralmente são resultantes de um mieloma. A seta indica a direção da migração.

As proteínas do mieloma podem pertencer a qualquer classe de imunoglobulina. Por exemplo, mielomas produtores de IgG, IgA e IgM foram relatados em cães. Nos humanos, além dos mielomas das classes principais de imunoglobulinas, também já foram descritos casos raros de mielomas produtores de IgD e IgE. A prevalência de mielomas das várias classes de imunoglobulinas em proteínas do mieloma está bem correlacionada a suas concentrações basais no soro normal. A doença da cadeia leve é um mieloma no qual apenas cadeias leves são produzidas ou a produção das cadeias leves é muito superior à de cadeias pesadas. De maneira similar, há uma forma muito rara de mieloma na qual apenas fragmentos Fc são sintetizados. Essa doença é denominada erroneamente de doença da cadeia pesada.

Os mielomas foram descritos em humanos, camundongos, cães, gatos, equinos, bovinos, suíños, furões e coelhos. Eles são responsáveis por menos de 1% de todos os tumores em cães e são considerados ainda mais raros nas outras espécies domésticas. A

apresentação clínica dos mielomas difere entre as espécies. Contudo, há várias manifestações principais, incluindo distúrbios hemorrágicos, hiperviscosidade, insuficiência renal e hipercalcemia. Outros sintomas incluem letargia, infecções recorrentes, anemia, claudicação, fraturas ósseas e sinais neurológicos, incluindo demência e neuropatia periférica. A manifestação clínica mais comum em cães é o sangramento excessivo, em decorrência da trombocitopenia e da perda de componentes da cascata de coagulação, que se ligam às proteínas do mieloma. A presença no soro de concentrações anormalmente altas de imunoglobulinas resulta na síndrome da hiperviscosidade, que é especialmente grave nos animais acometidos pelos mielomas produtores de IgM (macroglobulinemia). Devido ao aumento da viscosidade sanguínea, o coração deve trabalhar mais, o que pode provocar insuficiência cardíaca congestiva, retinopatia e sinais neurológicos. Uma vez que as células do mieloma estimulam a atividade dos osteoclastos, a presença de tumores na medula óssea pode levar à grave destruição óssea. Múltiplas lesões osteolíticas radiotransparentes e osteoporose difusa se desenvolvem e são facilmente observadas em radiografias ([Fig. 15-21](#)). Essas lesões provocam fraturas patológicas. Por serem relativamente pequenas, as cadeias leves são excretadas na urina. Infelizmente, elas são tóxicas para as células tubulares renais e, assim, podem causar insuficiência renal. As cadeias leves podem ser detectadas por eletroforese da urina concentrada ou, em alguns casos, ao se aquecer a urina. As cadeias leves se precipitam quando aquecidas a 60 °C, mas se dissolvem novamente quando a temperatura é aumentada para 80°C. As proteínas que possuem esta propriedade curiosa são denominadas proteínas de Bence-Jones e sua presença na urina é sugestiva de mieloma. Elas são observadas em cerca de 40% dos casos em cães. Os mielomas não secretores são ocasionalmente diagnosticados em cães.



FIGURA 15-21 Radiografia de um cão mostrando áreas arredondadas, radiotransparentes, em que o osso foi erodido pela presença de um mieloma. (Cortesia da Dra. Claudia Barton.)

Dado o comprometimento geral dos recursos imunológicos do organismo para a produção dos plasmócitos neoplásicos, assim como a substituição do tecido medular normal pelas células tumorais e a regulação negativa induzida pela concentração de imunoglobulinas séricas elevadas, frequentemente os animais com mielomas são imunossuprimidos e anêmicos. Em humanos, a insuficiência renal e as infecções generalizadas são as causas de morte mais comuns nos pacientes com mielomas.

Caracteristicamente, os animais com mielomas apresentam uma gamopatia monoclonal que pode ser identificada pela eletroforese do soro. A classe de imunoglobulina envolvida pode ser identificada por imunoelétroforese (Fig. 15-22) e mensurada por imunodifusão radial ([Capítulo 41](#)).

Nos poços:

Nas canaletas:

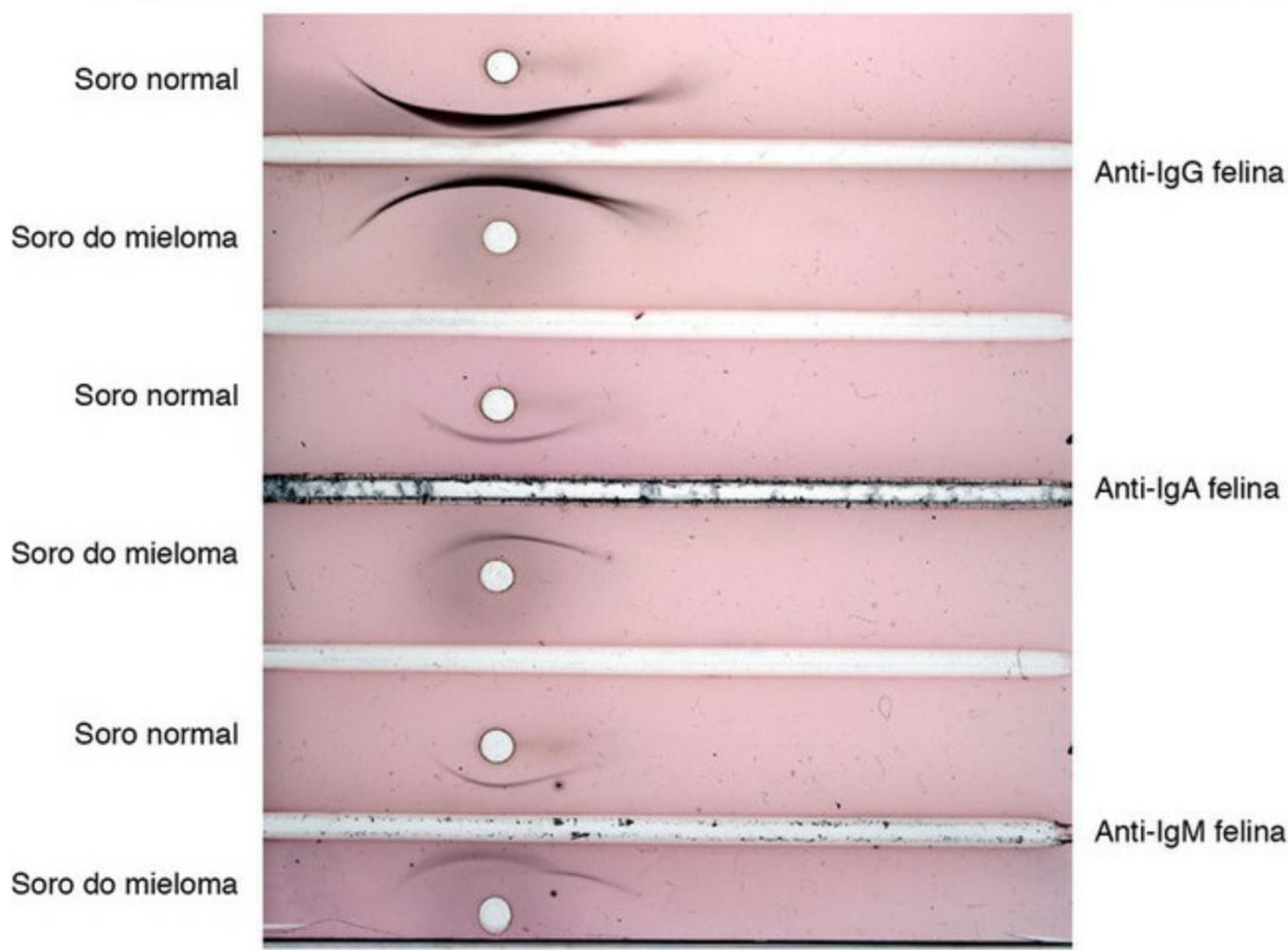


FIGURA 15-22 Imuno eletroforese do soro de um gato. Observe que a linha de precipitado formada pela reação entre a IgM felina e o soro do mieloma está distorcida (poço inferior). A linha é muito mais espessa que a do controle e forma dois arcos distintos unidos em decorrência da presença de uma proteína IgM monoclonal do mieloma. (Detalhes dessa técnica podem ser encontrados no Capítulo 41.) (Cortesia do Dr. G. Elissalde.)

Os animais acometidos devem receber tratamento de suporte para aliviar os problemas clínicos imediatos. Os antibióticos podem ser usados para controlar as infecções secundárias e a fluidoterapia deve ser administrada para combater a desidratação resultante da insuficiência renal. Os corticosteroides e os diuréticos podem ser utilizados para auxiliar a excreção de cálcio. A hiperviscosidade sérica pode ser reduzida pela plasmaférrese, que remove a proteína do mieloma. O tumor, em si, pode ser tratado com quimioterapia específica. O fármaco de escolha é um agente alquilante, o melfalano. A prednisona pode ser usada em associação com melfalano. Em casos não responsivos, a ciclofosfamida ou a talidomida pode ser utilizada.

Uma gamopatia monoclonal que não é decorrente de um mieloma pode se desenvolver em humanos, cães e cavalos clinicamente normais. Esses anticorpos monoclonais geralmente são um achado acidental na eletroforese do soro e sua origem não é esclarecida. Eles podem desaparecer espontaneamente em curto período de tempo ou persistir por muitos anos. Os animais acometidos podem apresentar números anormalmente altos de plasmócitos nos órgãos internos durante a necropsia.

Gamopatias Polyclonais

Diferentemente das gamopatias monoclonais, que costumam ser produzidas por um mieloma, as gamopatias policlonais são observadas em grande número de doenças. Elas são caracterizadas por aumento da concentração de todas as imunoglobulinas, devido à atividade excessiva de diversos clones de plasmócitos. A doença que mais se assemelha ao mieloma é a doença aleutiana do *vison* ([Capítulo 26](#)). Na forma progressiva da doença, os animais infectados pelo vírus da doença aleutiana apresentam plasmocitose importante e infiltração linfocitária em vários órgãos e tecidos, assim como gamopatia policlonal (e, ocasionalmente, monoclonal). Devido às altas concentrações de imunoglobulinas, os *visons* afetados apresentam síndrome de hiperviscosidade e grave imunossupressão.

Outras causas de gamopatia policlonal incluem as doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico, a artrite reumatoide e a miastenia grave ([Capítulo 36](#)), assim como infecções como a pancitopenia tropical dos cães causada por *Ehrlichia canis*, a tripanossomíase africana e as infecções bacterianas crônicas, como a piometra e a piodermitite. Em cavalos gravemente parasitados pelo *Strongylus vulgaris*, os níveis de IgG3 policlonal aumentam de forma significativa. A gamopatia policlonal também ocorre em doenças virais, como a peritonite infecciosa felina e a febre suína africana, e em doenças nas quais há extenso dano hepático.

Hibridomas

Os plasmócitos nos mielomas tornam-se neoplásicos de maneira completamente aleatória, de forma que as imunoglobulinas secretadas por eles geralmente não são dirigidas a qualquer antígeno de importância prática. Ainda assim, as células do mieloma podem crescer em culturas de tecidos, em que sobrevivem indefinidamente. É altamente desejável que se possa estabelecer um sistema de obtenção de grandes quantidades de imunoglobulinas específicas, absolutamente puras, direcionadas contra um antígeno de interesse. Isso pode ser feito pela fusão de um plasmócito normal, que produz um anticorpo de interesse, com células de mieloma, que podem crescer em cultura. A célula mista resultante é denominada hibridoma.

O primeiro estágio para a produção de um hibridoma é a geração de plasmócitos produtores de anticorpos ([Fig. 15-23](#)). Isso é feito pela imunização de um camundongo contra o antígeno de interesse, repetindo-se o processo várias vezes para garantir o desenvolvimento de boa resposta humoral. Dois a quatro dias após a administração do antígeno, o baço é removido e macerado para formar uma suspensão de células. Essas células esplênicas são suspensas em meio de cultura, juntamente com as células cultivadas de mieloma murino. Geralmente, são usadas células de mieloma que não secretam imunoglobulinas, já que isso simplifica o processo de purificação que será realizado mais tarde. O composto polietilenoglicol é adicionado à mistura, induzindo a fusão de muitas células (embora sejam necessárias cerca de 200.000 células esplênicas, em média, para formar um híbrido viável com uma única célula de mieloma). Se a

mistura de células fundidas for cultivada por vários dias, qualquer célula esplênica não fundida morre. Normalmente, as células do mieloma sobreviveriam, mas são eliminadas pelo bloqueio da síntese de ácido nucleico.

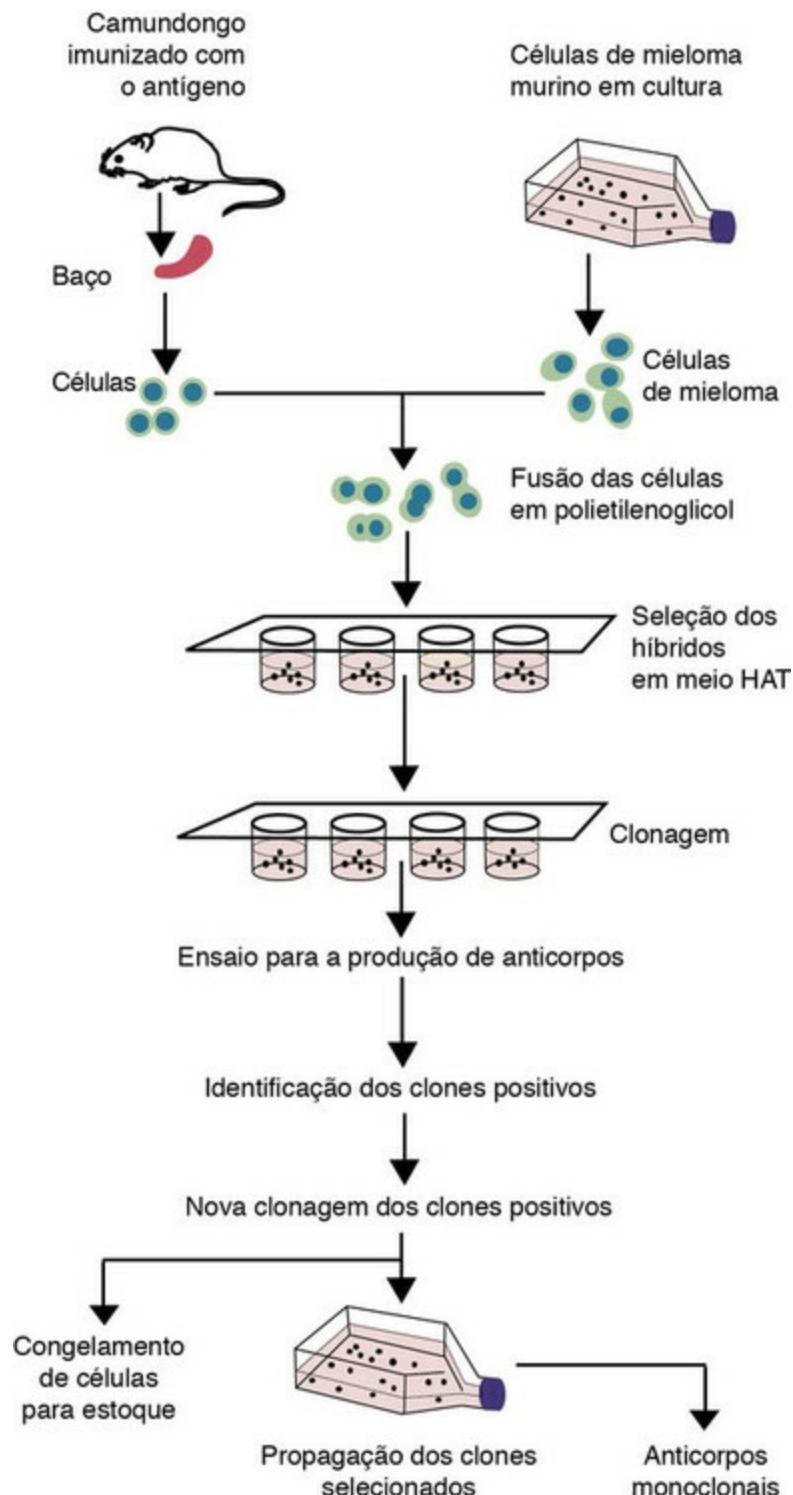


FIGURA 15-23 Diagrama esquemático demonstrando a metodologia de produção de anticorpos monoclonais. Os plasmócitos produtores de anticorpos são fundidos às células de mieloma. As células de hibridoma resultantes são cultivadas, clonadas e selecionadas, de forma que produzem anticorpos contra o antígeno de interesse.

Há três vias biossintéticas pelas quais as células podem sintetizar nucleotídeos e, assim, ácidos nucleicos. As células do mieloma são diferentes por não possuírem duas enzimas: hipoxantina fosforribosil transferase e timidina quinase. Em decorrência disso,

elas não podem utilizar timidina ou hipoxantina e são obrigadas a usar uma via biossintética alternativa para converter a uridina em nucleotídeos. Portanto, a mistura de células fundidas é cultivada em um meio que contém três compostos: hipoxantina, aminopterina e timidina (conhecido como meio HAT). A aminopterina é um fármaco que impede a célula de produzir os seus próprios nucleotídeos a partir da uridina. Uma vez que as células do mieloma não podem usar a hipoxantina ou a timidina, e que a aminopterina as impede de utilizar a via sintética alternativa, não podem sintetizar ácidos nucleicos e logo morrem ([Fig. 15-24](#)). As células híbridas, formadas por um mieloma e uma célula normal, são capazes de sobreviver e crescer, já que possuem as enzimas necessárias. Os hibridomas se dividem rapidamente no meio HAT, duplicando o seu número a cada 24 a 48 horas. Em média, cerca de 300 a 500 diferentes híbridos podem ser isolados do baço de um camundongo, embora nem todos produzam anticorpos de interesse.

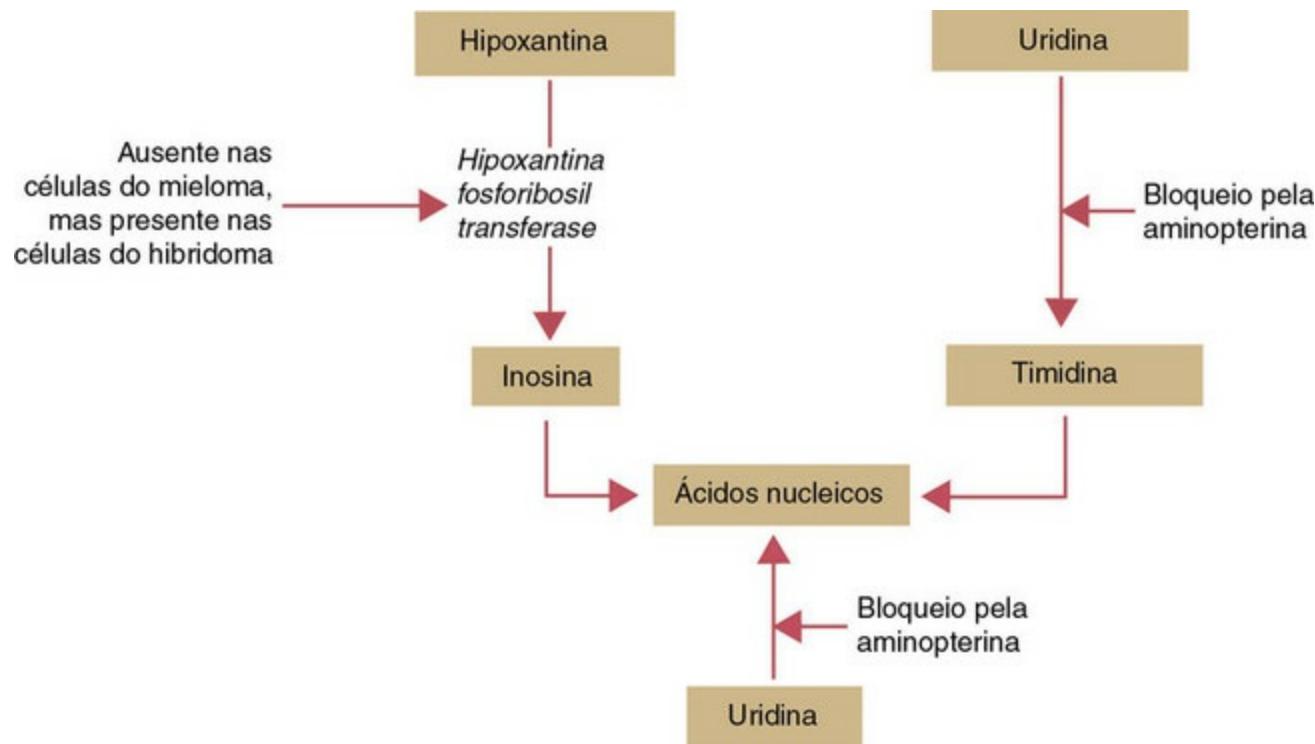


FIGURA 15-24 As vias de síntese de purina e o mecanismo de ação do meio HAT.

Se a mistura de células de um ensaio de fusão for cultivada em poços de uma placa, com cerca de 50.000 células por poço, geralmente é obtido um híbrido a cada três poços. Após o cultivo por duas a quatro semanas, as células em crescimento podem ser observadas e é possível pesquisar a presença de anticorpos no fluido sobrenadante. Nessa hora, é essencial usar um ensaio sensível. Os radioimunoensaios e os ensaios imunoenzimáticos são os preferidos ([Capítulo 41](#)). Os clones que produzem o anticorpo desejado são cultivados em massa e clonados novamente para eliminar os híbridos que não produzem anticorpos.

Infelizmente, os clones que produzem anticorpos tendem a perder essa habilidade após o cultivo por muitos meses. Assim, é comum fazer grandes estoques de células do híbridoma e armazená-los congelados, em pequenas alíquotas. Essas células podem ser

descongeladas conforme necessário e, depois, cultivadas. Alternativamente, as células do hibridoma podem ser injetadas, por via intraperitoneal, em camundongos. Por serem tumores, os hibridomas crescem rapidamente e provocam a efusão de grande volume de fluido na cavidade peritoneal do camundongo. Esse fluido é rico em anticorpos monoclonais e pode ser facilmente coletado.

Embora os métodos clássicos de confecção de hibridomas produzam apenas imunoglobulinas murinas, é possível produzir anticorpos monoclonais a partir de células de outras espécies de mamíferos. Por exemplo, é possível fazer hibridomas bovinos, fundindo linfócitos B bovinos com uma população linfoblastoide bovina cultivada. Contudo, em geral, é mais fácil produzir hibridomas pela fusão de linfócitos B das espécies, sendo estudadas a células de mieloma murino. Esses xenoibridomas ou heteroibridomas são produzidos conforme descrito anteriormente, mas a origem das células produtoras de anticorpos é de outra espécie que não a murina. Assim, os xenoibridomas equinos podem ser confeccionados pela fusão das células esplênicas produtoras de anticorpos desses animais com as células de mieloma murinos. Os hibridomas interespecíficos resultantes podem secretar anticorpos monoclonais equinos. Infelizmente, as células desses xenoibridomas são instáveis e tendem a perder os cromossomos não murinos conforme se dividem. Em decorrência disso, a síntese de imunoglobulinas pode ser prematuramente interrompida. Melhor estabilidade pode ser adquirida, primeiramente, crescendo as células do xenoibridoma na presença de 8-azaguanina para selecioná-las para a sensibilidade à aminopterina. Esses xenoibridomas são, então, usados como parceiros de fusão com linfócitos de animais imunizados da espécie correta. Os xenoibridomas secundários resultantes podem ser novamente selecionados e usados como parceiros de fusão para produzir xenoibridomas terciários.

Os anticorpos monoclonais tornaram-se a fonte preferencial de anticorpos para a maioria das pesquisas em imunologia. Eles são absolutamente específicos para epitopos individuais e estão disponíveis em grandes quantidades. Devido à sua pureza, eles podem funcionar como reagentes químicos padrão. Os anticorpos monoclonais podem ser usados em testes diagnósticos clínicos, nos quais são necessárias grandes quantidades de anticorpos de qualidade consistente. Embora as células murinas sejam a origem preferencial, estudos mostraram que bovinos e ovinos podem ser geneticamente modificados para produzir anticorpos monoclonais no leite. Foi provado que é possível incorporar genes de anticorpos até mesmo em plantas como soja, milho e tabaco. Esses "planticorpos" são produzidos em grandes quantidades e parecem ser funcionais.

Anticorpos: Receptores Solúveis de Antígeno

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Imunoglobulinas

Classes de Imunoglobulinas

- Imunoglobulina G
- Imunoglobulina M
- Imunoglobulina A
- Imunoglobulina E
- Imunoglobulina D

Estrutura Tridimensional de Imunoglobulinas

Variantes de Imunoglobulinas

- Subclasses
- Alótipos
- Idiótipos

Geração de Cadeias Pesadas de Imunoglobulinas

Recombinação para Troca de Classe

Receptores de Antígenos de Linfócitos B (BCRs) e Imunoglobulinas Solúveis

Imunoglobulinas de Mamíferos Domésticos

- Equinos
- Bovinos
- Ovinos
- Suíños
- Caninos e Felinos
- Primates
- Outros Mamíferos

Pontos Principais

- Mamíferos produzem cinco classes de imunoglobulinas (Ig): IgG, IgM, IgA, IgE, e IgD. Todas se originam como receptores de antígenos de linfócitos B (BCRs) liberados em fluidos corpóreos.
- IgG é a imunoglobulina predominante no soro e a principal responsável pela defesa sistêmica.
- IgM é uma imunoglobulina grande produzida principalmente durante a resposta imune primária.
- IgA é a imunoglobulina produzida nas mucosas. É responsável pela defesa dos tratos intestinal e respiratório.
- IgE é encontrada em pequenas quantidades no soro, sendo responsável pela imunidade contra parasitas e pela resposta em alergias.
- IgD é encontrada na superfície de linfócitos imaturos. Sua função é desconhecida.

As propriedades dos receptores de antígenos de linfócitos B (BCRs) são discutidas no [Capítulo 15](#). Estes receptores não são, porém, restritos à superfície das células B. Uma vez iniciada a resposta mediada por linfócitos B, os receptores de antígenos são produzidos em elevadas quantidades e secretados na corrente sanguínea, onde atuam como anticorpos. Os anticorpos se ligam aos antígenos estranhos marcando-os para sua eliminação. São encontrados em diversos fluidos biológicos, porém estão presentes em altas concentrações no soro sanguíneo, do qual são mais facilmente obtidos. Os anticorpos devem defender um animal contra uma variedade de microrganismos, incluindo: bactérias, vírus e protozoários. Eles também devem agir em diferentes regiões, como sangue, leite e mucosas. Portanto não é surpreendente que existam várias classes de imunoglobulinas. Cada classe atua em um ambiente específico: a IgA, por exemplo, protege as mucosas. As imunoglobulinas também podem apresentar atividade específica contra um grupo de patógenos. A IgE, por exemplo, é efetiva para a defesa contra helmintos.

Imunoglobulinas

Anticorpos são glicoproteínas denominadas imunoglobulinas. O termo imunoglobulina é usado para descrever todos os BCRs solúveis. Há cinco diferentes classes (ou isótipos) de imunoglobulinas, que diferem entre si pela função da cadeia pesada. A classe encontrada em maior concentração no soro é chamada de IgG; a classe com a segunda maior concentração (na maioria dos mamíferos) é a IgM; e a terceira classe mais abundante é a IgA. Entretanto, IgA é a predominante em secreções como saliva, leite e fluido intestinal. A IgD é essencialmente um BCR e raramente é encontrada em fluidos corpóreos. A IgE é encontrada em concentrações muito baixas no soro e medeia reações

alérgicas. As características de cada uma destas classes são mostradas na [Tabela 16-1](#).

Tabela 16-1

Principais Classes de Imunoglobulinas nos Animais Domésticos

PROPRIEDADE	CLASSES DE IMUNOGLOBULINAS				
	IgM	IgG	IgA	IgE	IgD
Peso molecular (dáltons)	900.000	180.000	360.000	200.000	180.000
Subunidades	5	1	2	1	1
Cadeia pesada	μ	γ	α	ϵ	δ
Sintetizada principalmente em	Baço e linfonodos	Baço e linfonodos	Tratos intestinal e respiratório	Tratos intestinal e respiratório	Baço e linfonodos

Quando o soro é submetido à eletroforese, as proteínas plasmáticas se separam em quatro principais frações ([Fig. 16-1](#)). A fração de maior carga negativa consiste em uma única proteína, homogênea, denominada albumina sérica. As outras três frações principais apresentam misturas proteicas classificadas como α , β , e γ -globulinas, de acordo com sua mobilidade eletroforética ([Fig. 16-2](#)). A maioria das imunoglobulinas é encontrada na fração de γ -globulinas, embora a IgM migre juntamente com as β -globulinas.

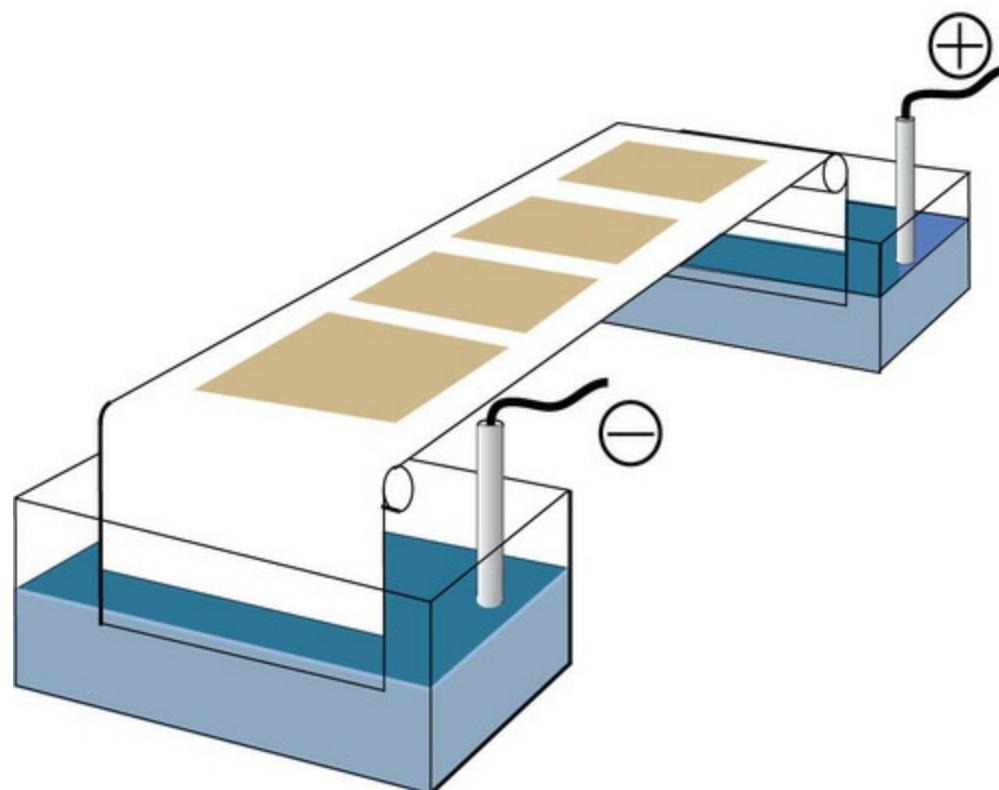


FIGURA 16-1 Eletroforese de proteínas realizada em uma fita de papel ou outro suporte. O suporte eletroforético liga duas cubas que contêm tampão e um potencial elétrico é aplicado entre elas.

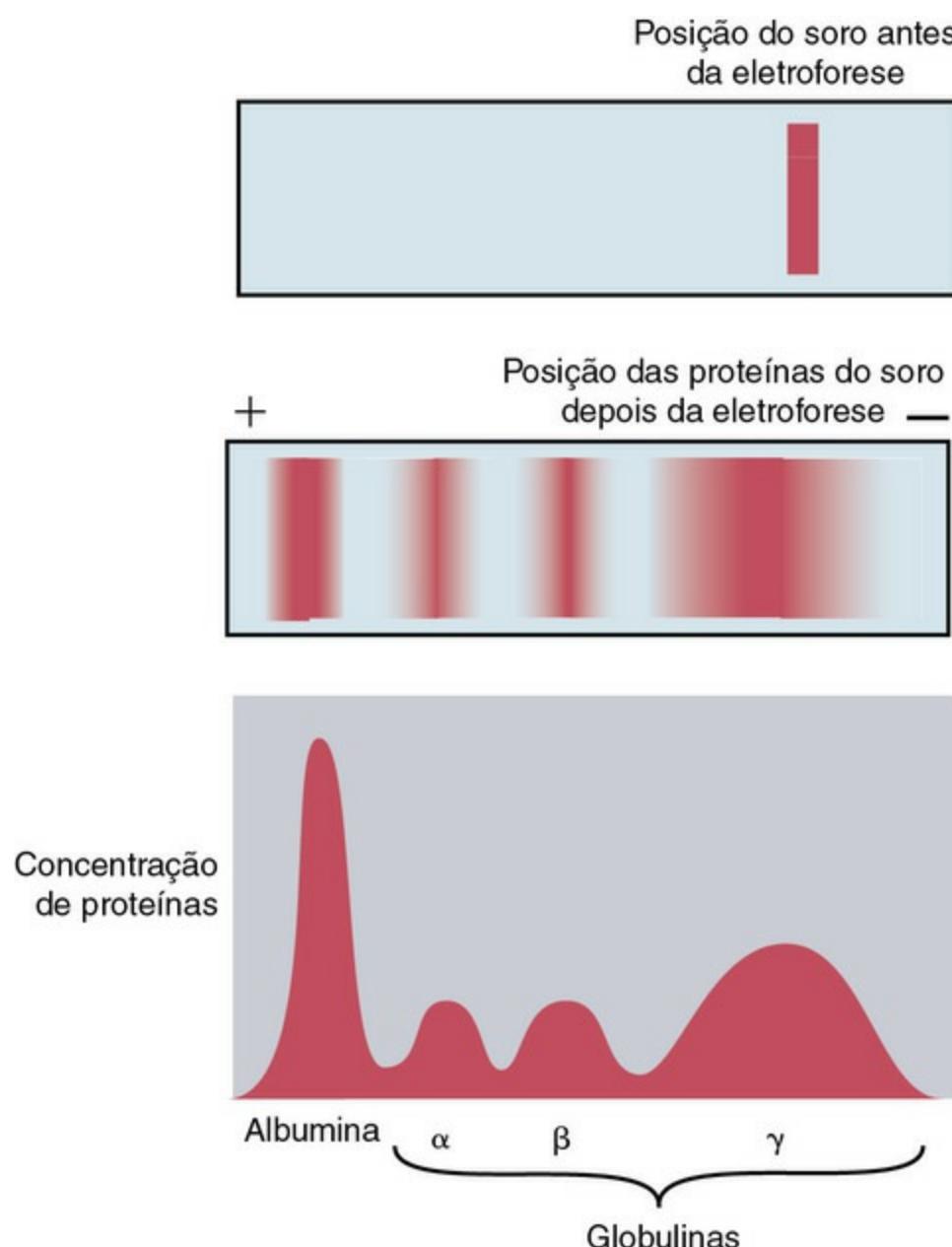


FIGURA 16-2 Diagrama esquemático mostrando os resultados da eletroforese do soro total. Quatro grandes picos se formam de forma consistente: a albumina e três picos de globulinas.

As moléculas de imunoglobulina apresentam estrutura bilateral simétrica de duas regiões Fab idênticas ligadas a uma região Fc. Convencionalmente assumia-se que, quando uma molécula de imunoglobulina era formada, sua estrutura mantinha-se inalterada até ser degradada por processos catabólicos. Atualmente, acredita-se que a suposição esteja incorreta. A subclasse IgG4 em humanos pode trocar subunidades com outras moléculas de anticorpo para gerar um anticorpo híbrido, contendo duas diferentes regiões Fab. Como consequência, este anticorpo pode ligar-se a dois抗ígenos diferentes. IgG4 é a subclasse menos abundante em seres humanos. A troca de regiões Fab em anticorpos IgG4 é dinâmica. Assim, um anticorpo IgG4 homogêneo (Fab idênticos) quando administrado a seres humanos rapidamente iniciará a troca de regiões Fab. Não se sabe se isso ocorre em outros animais.

Classes de Imunoglobulinas

Imunoglobulina G

A IgG é produzida por plasmócitos no baço, linfonodos e medula óssea. É a imunoglobulina encontrada em maior concentração no sangue ([Tabela 16-2](#)), exercendo um papel fundamental na resposta imune mediada por anticorpos. O peso molecular da IgG é de aproximadamente 180 kDa; a molécula apresenta estrutura típica de BCR, contendo duas cadeias leves idênticas e duas cadeias pesadas γ idênticas ([Fig. 16-3](#)). As cadeias leves podem ser do tipo κ ou λ . Por ser a menor das imunoglobulinas, a IgG pode migrar mais facilmente dos vasos sanguíneos do que outros isótipos. Esta característica é de extrema importância durante inflamações, pois o aumento da permeabilidade vascular permite que a IgG participe da defesa de tecidos e de mucosas. A IgG liga-se a抗ígenos específicos, como os encontrados na superfície de bactérias. A ligação de anticorpos nas superfícies bacterianas pode provocar aglutinação e opsonização. Os anticorpos IgG ativam a via clássica do sistema complemento apenas quando há um número suficiente de moléculas agrupadas ao antígeno e na configuração adequada ([Capítulo 7](#)).

Tabela 16-2

Títulos de Imunoglobulina Sérica em Animais Domésticos e em Humanos

ESPÉCIES	NÍVEIS DE IMUNOGLOBULINAS (mg/dl)			
	IgG	IgM	IgA	IgE
Equinos	1.000-1.500	100-200	60-350	4-106
Bovinos*	1.700-2.700	250-400	10-50	
Ovinos	1.700-2.000	150-250	10-50	
Suínos	1.700-2.900	100-500	50-500	
Caninos	1.000-2.000	70-270	20-150	2,3-4,2
Felinos†	400-2.000	30-150	30-150	
Galinhas	300-700	120-250	30-60	
Humanos	800-1.600	50-200	150-400	0,002-0,05

*Os bovinos mostram diferenças sazonais significativas nos títulos séricos de imunoglobulinas.

†Em gatos livres de patógenos, os títulos de imunoglobulinas são cerca de metade dos encontrados nos gatos de estimação.

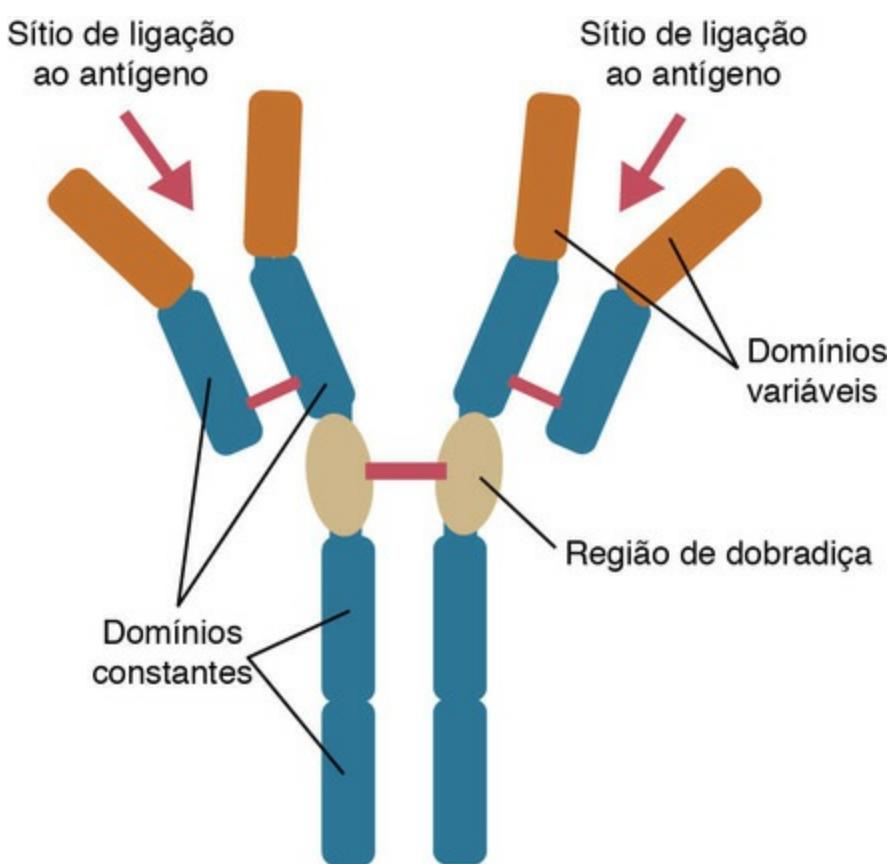


FIGURA 16-3 Estrutura da IgG, a molécula de imunoglobulina prototípica. Compare-a com a [Figura 15-6](#), que mostra um típico BCR.

Imunoglobulina M

A IgM também é produzida por plasmócitos em órgãos linfoides secundários. A IgM é a segunda imunoglobulina mais concentrada no soro, depois da IgG, na maioria dos mamíferos. Quando ligada à superfície de linfócitos B, a IgM atua como BCR, composto por um monômero de 180 kDa. No entanto, a forma secretada de IgM é composta por cinco (eventualmente seis) subunidades de 180 kDa ligadas entre si em forma circular por pontes dissulfeto. Assim, seu peso molecular totaliza 900 kDa ([Fig. 16-4](#)). Um pequeno polipeptídeo denominado cadeia J (de 15 kDa) une duas das unidades para formar o círculo. Cada monômero de IgM apresenta uma estrutura convencional de imunoglobulina e, assim, é composto por duas cadeias leves, κ ou λ , e duas cadeias pesadas do tipo μ . As cadeias μ diferem das cadeias γ pela presença adicional de um quarto domínio constante ($C_{H}4$), bem como adição de um segmento de 20 aminoácidos na região C-terminal, porém não apresentam região de dobradiça. O sítio de ativação do sistema complemento da IgM está localizado no domínio $C_{H}4$.

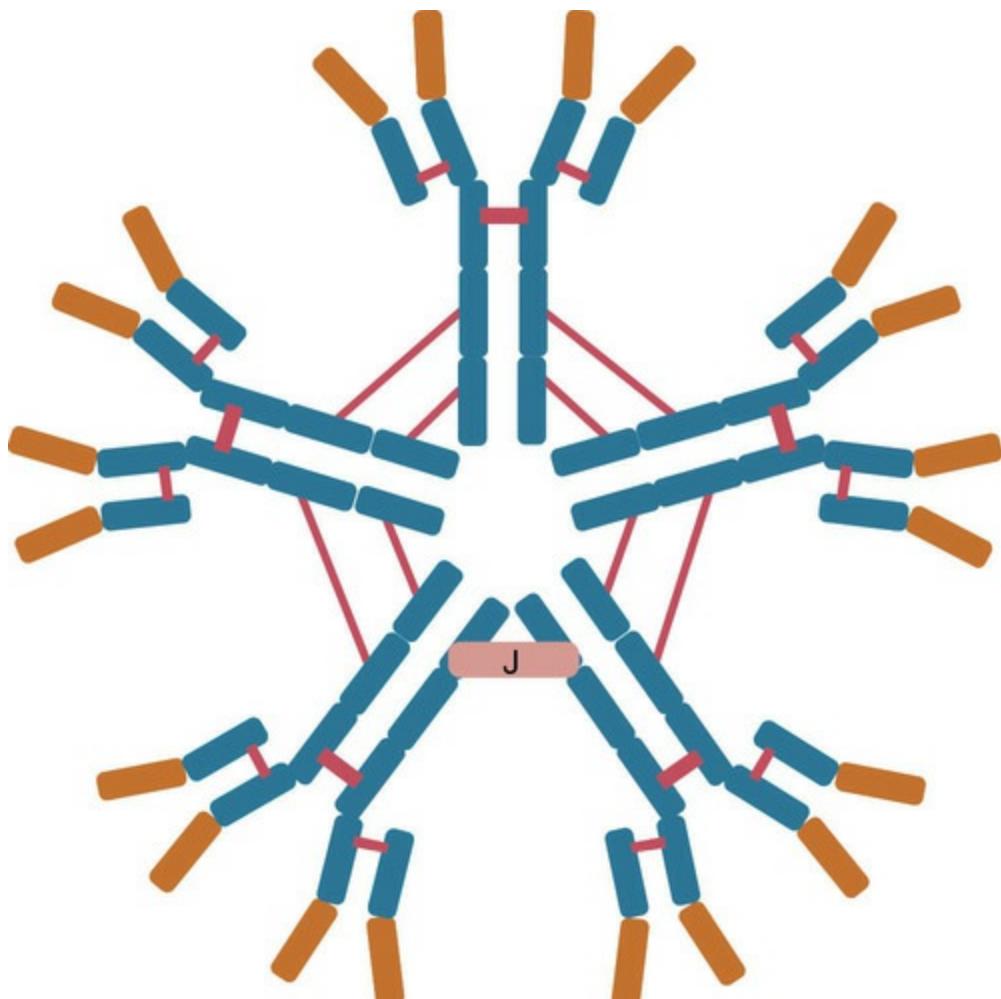


FIGURA 16-4 A estrutura da IgM. O diagrama mostra a estrutura pentamérica com cinco subunidades, a forma mais abundante desta molécula. Algumas moléculas de IgM podem conter 6 subunidades. Ampliação original de 240.000x. (Cortesia dos Drs. K. Neilsen e B. Stemshorn.)

A IgM é a principal imunoglobulina produzida durante a resposta imune primária (Figura 16-5). Ela também pode ser produzida em respostas secundárias, porém tende a ser subestimada pela predominância de IgG. Embora produzida em pequenas quantidades, a IgM é mais eficiente (em base molar) do que a IgG para a ativação do sistema complemento, opsonização, neutralização viral e aglutinação. Devido ao seu grande tamanho, as moléculas de IgM raramente entram nos fluidos teciduais, mesmo quando há sítios de inflamação aguda.

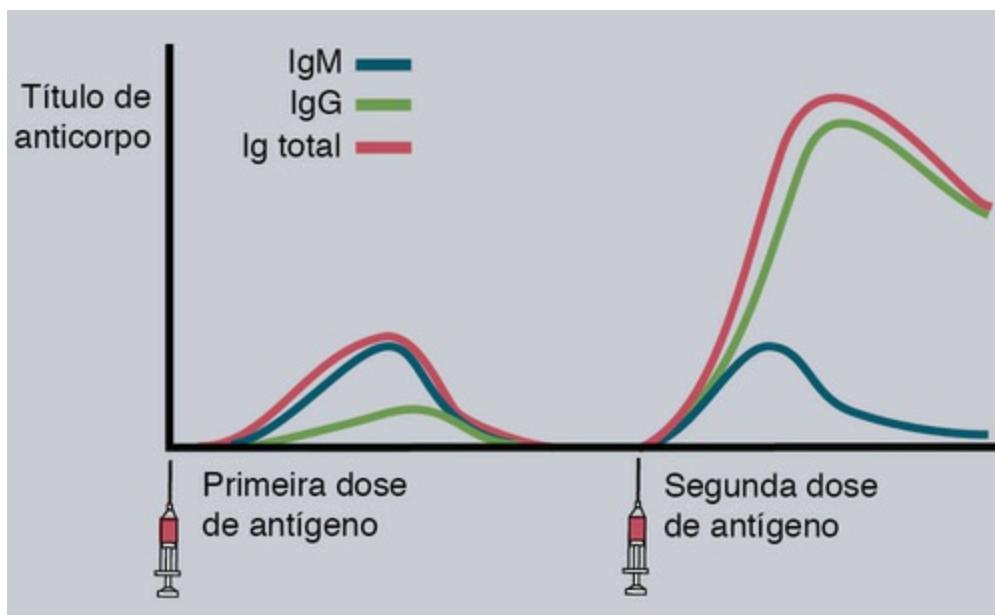


FIGURA 16-5 Quantidades relativas de cada classe de imunoglobulina produzida durante as respostas imunes primárias e secundárias. Note que a IgM é predominante na resposta imune primária, enquanto a IgG o é em uma resposta tardia.

Imunoglobulina A

A IgA é secretada por plasmócitos localizados nas mucosas e produzida nas paredes do intestino, trato respiratório, sistema urinário, pele e glândulas mamárias. Sua concentração sérica, na maioria dos mamíferos, é geralmente menor do que a da IgM. Os monômeros de IgA apresentam peso molecular de 150 kDa, embora a imunoglobulina seja normalmente secretada na forma de dímeros. Cada monômero de IgA é composto por duas cadeias leves e duas cadeias pesadas α formadas por três domínios constantes. A formação da IgA dimérica ocorre pela união de duas moléculas por uma cadeia J (Fig. 16-6). Polímeros de maior tamanho são ocasionalmente encontrados no soro.

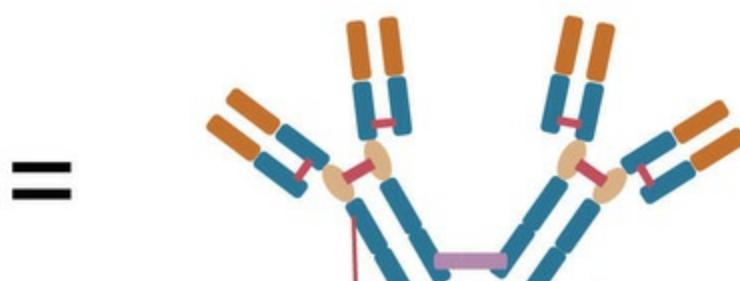
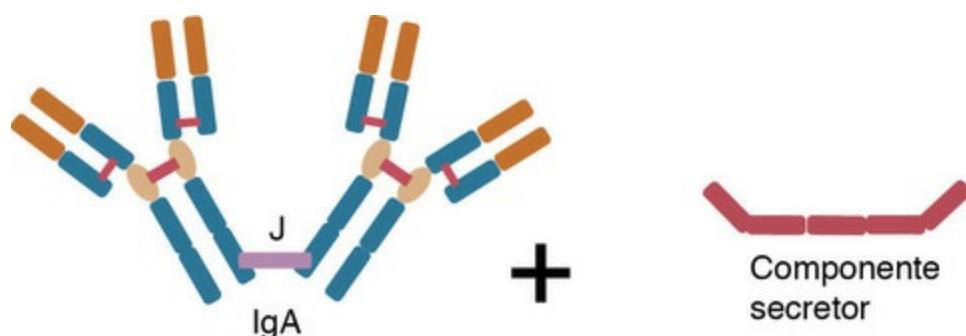




FIGURA 16-6 Estrutura da IgA e da S-IgA. O componente secretor é composto por cinco domínios de imunoglobulina ligados. Ele é encontrado na superfície de certas células epiteliais, onde age como um receptor para as imunoglobulinas poliméricas (plgR). Pode ainda ligar-se à IgM.

A IgA produzida em mucosas é transportada pelas células epiteliais para secreções externas. A maior parte de IgA produzida na parede intestinal, por exemplo, é carreada para o fluido intestinal. O transporte ocorre mediante a ligação de IgA ao receptor para imunoglobulina polimérica (plgR), ou componente secretor, presente em células epiteliais intestinais (Fig. 22-13). O componente secretor se liga a dímeros de IgA, formando uma molécula complexa, chamada IgA secretora (S-IgA), e protegendo-a contra a degradação por proteases intestinais.

A IgA secretora é a principal imunoglobulina presente nas secreções externas de animais não ruminantes. Ela é fundamental na proteção contra a invasão microbiana aos tratos intestinal, respiratório e urogenital, de glândulas mamárias e olhos. A IgA não ativa a via clássica do sistema complemento nem pode atuar como opsonina, entretanto pode aglutinar抗ígenos particulados e neutralizar vírus. Além disso, impede a aderência de microrganismos invasores às mucosas. Devido à sua importância, a IgA é mais bem detalhada no [Capítulo 22](#).

Imunoglobulina E

A IgE, assim como a IgA, é produzida principalmente por plasmócitos presentes em mucosas. Apresenta formato de "Y" típico das imunoglobulinas, composta por quatro cadeias, com quatro domínios constantes nas cadeias pesadas ϵ e peso molecular de 190 kDa (Fig. 16-7). A IgE, entretanto, está presente no soro em concentrações extremamente baixas. Por este motivo, sua função não pode compreender, simplesmente, a ligação e o revestimento de抗ígenos, como outras imunoglobulinas. A IgE desencadeia inflamação aguda, atuando como uma molécula sinalizadora. Assim, moléculas de IgE ligam-se fortemente aos receptores de alta afinidade para IgE (Fc ϵ RI) de mastócitos e basófilos. Quando a IgE é ligada ao抗ígeno, ocorre uma rápida liberação de moléculas inflamatórias pelos mastócitos. A inflamação aguda resultante aumenta as defesas no local onde esta ocorre e ajuda a eliminar o抗ígeno. A IgE medeia reações de hipersensibilidade do tipo I, é responsável por parte da imunidade contra helmintos e tem a meia-vida mais curta de todas as imunoglobulinas (dois a três dias), sendo facilmente destruída quando tratada com calor brando. A IgE é descrita em maiores detalhes no [Capítulo 28](#).

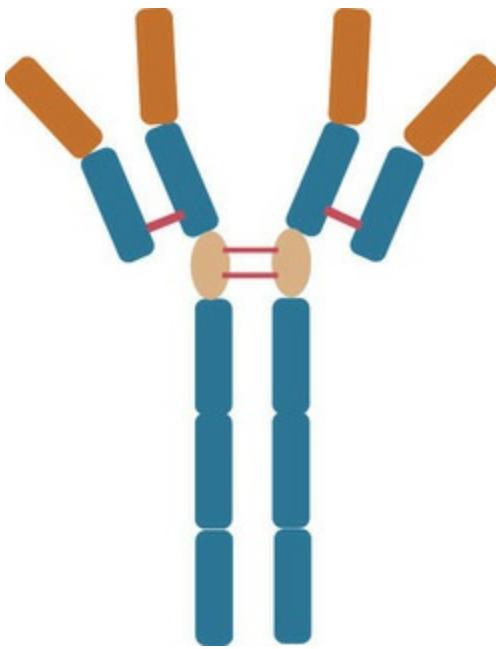


FIGURA 16-7 Estrutura da IgE. Note a presença de quatro domínios constantes e de uma dobradiça na cadeia pesada.

Imunoglobulina D

A IgD está presente em equinos, bovinos, ovinos, suíños, cães, roedores e primatas, porém ainda não foi detectada em coelhos ou em gatos. Ela também foi identificada em diversos peixes ósseos (peixe-gato, linguado, halibute, carpa, salmão, truta arco-íris, fugu, peixe-zebra e bacalhau), mas não foi encontrado em galinhas. A IgD é um BCR encontrado principalmente ligado aos linfócitos B, e apenas uma pequena quantidade da molécula é secretada no sangue. As moléculas de IgD são compostas por duas cadeias pesadas δ e duas cadeias leves. Diferente das demais classes de imunoglobulinas, a IgD é evolutivamente instável e apresenta muitas variações em sua estrutura. Por exemplo, a de camundongos não possui domínio C δ 2, apresentando apenas dois domínios constantes em suas cadeias pesadas e peso molecular de cerca de 170 kDa (Fig. 16-8). Em contrapartida, a IgD de cavalos, bois, ovelhas, cães, macacos e humanos possui três domínios constantes de cadeia pesada e uma região de dobradiça muito longa codificada por dois exons (Fig. 16-9). A IgD de suíños apresenta uma região de dobradiça curta, codificada por um único exon. Em bovinos, ovinos e suíños, mas não em equinos ou cães, o domínio C δ 1 é quase idêntico ao domínio C μ 1 da IgM. Os demais domínios constantes são totalmente distintos. Em camundongos, dois domínios da região constante (C δ 1 e C δ 3) são separados por uma região de dobradiça longa e bastante exposta. Devido a esta característica e ao fato de não apresentarem pontes dissulfeto intercadeias, a IgD de camundongos está mais suscetível à degradação por proteases e não pode ser detectada no soro, embora o seja no plasma. Assim como a IgE, a IgD é destruída em tratamento com calor brando.

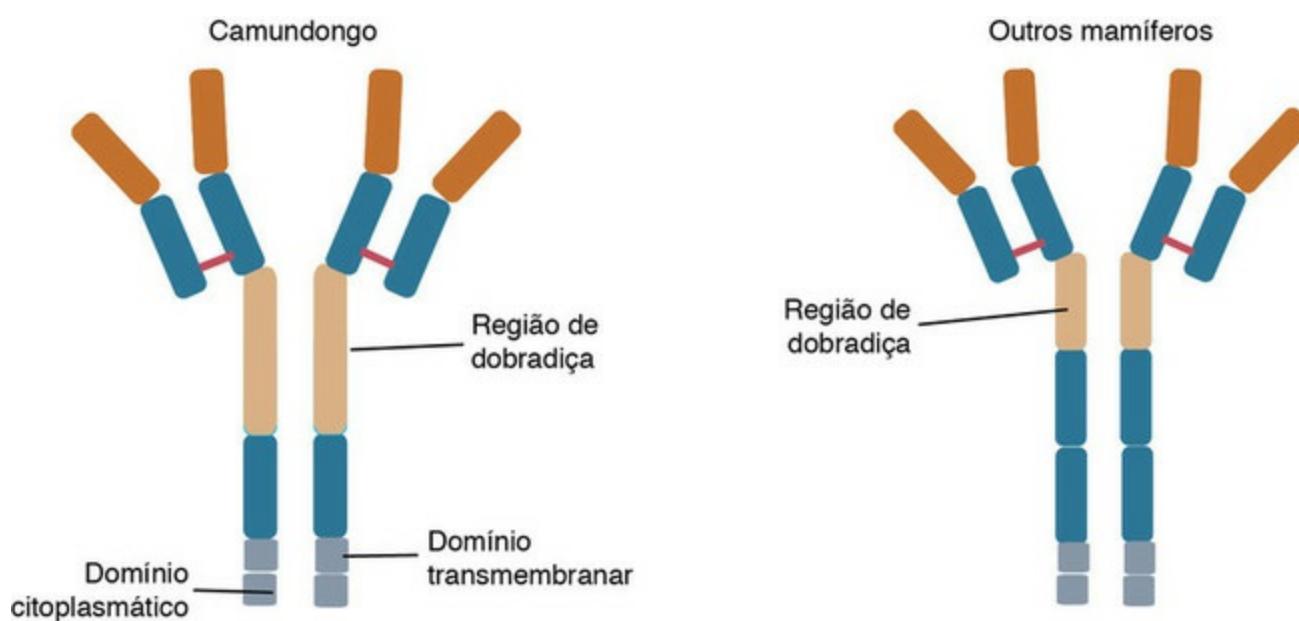


FIGURA 16-8 Estrutura da IgD em camundongos e outros mamíferos. Note que a região da dobradiça na IgD murina é longa e exposta, o que torna a molécula muito instável.

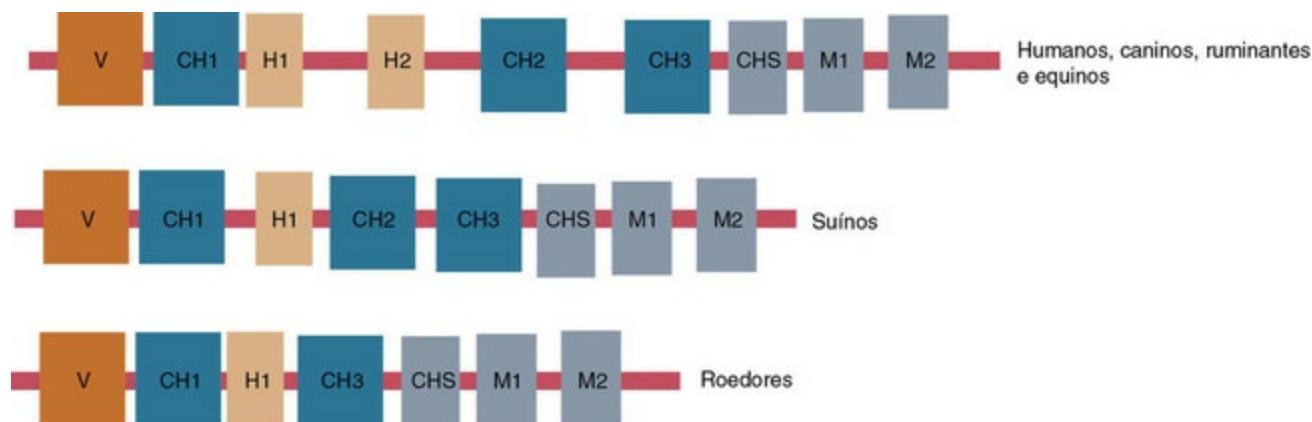


FIGURA 16-9 A estrutura do gene da IgD difere muito entre os mamíferos. Este diagrama mostra a organização dos exons das cadeias pesadas de IgD em diferentes espécies. Nenhuma outra classe de imunoglobulina mostra essa variação, e seu significado é desconhecido.

A função até agora desconhecida da IgD desafia explicações. Entretanto, a ocorrência da mudança de classe de IgM para IgD foi descrita na mucosa do trato respiratório superior de humanos. Assim ocorre a geração de plasmócitos produtores de IgD que reagem com bactérias presentes nas vias aéreas. Esta IgD circulante liga-se a basófilos induzindo a produção de catelicidinas, IL-1, IL-4 e fator de ativação de linfócitos B (BAFF) (Capítulo 22). Em humanos, a IgD conduz um sistema de defesa de interface entre as imunidades inata e adaptativa.

Estrutura Tridimensional de Imunoglobulinas

As cadeias peptídicas das imunoglobulinas são enoveladas de forma que uma molécula de IgG, por exemplo, consiste em três regiões globulares (duas regiões Fab e uma região Fc) ligadas por uma dobradiça flexível (Fig. 16-10). Cada uma destas regiões globulares é formada por domínios pareados. Assim, cada uma das regiões Fab é composta por dois

domínios de interação (V_H - V_L e C_H1 - C_L), enquanto a região Fc apresenta dois ou três domínios pareados, dependendo da classe da imunoglobulina (ou seja, C_H2 - C_H2 , C_H3 - C_H3 , e, na IgE e na IgM, C_H4 - C_H4). As cadeias peptídicas dentro de cada domínio estão intimamente ligadas. Nas regiões Fab, existe uma fenda entre os dois domínios variáveis, V_H e V_L . Os aminoácidos das regiões determinantes de complementaridade (CDRs) recobrem esta fenda, resultando em uma superfície de formato altamente variável. Esta fenda forma o sítio de ligação ao antígeno. Os CDRs de ambas as cadeias, leves e pesadas, contribuem para a ligação do antígeno, embora a cadeia pesada contribua, normalmente, com maior parte deste processo. Devido ao fato de as imunoglobulinas serem bilateralmente idênticas, os CDRs de cada região Fab também são idênticos. Assim, a molécula apresenta dois sítios idênticos de ligação ao antígeno e se liga a dois epitopos também idênticos.

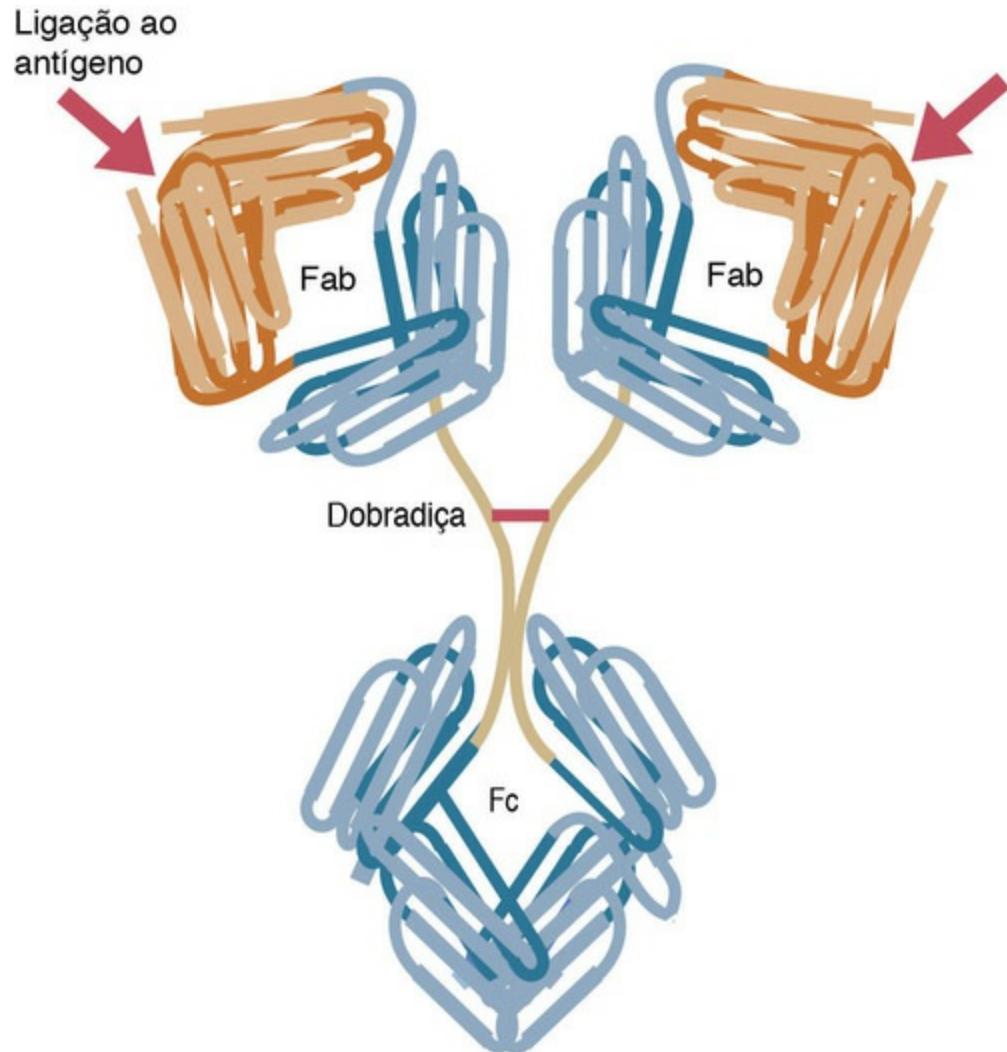


FIGURA 16-10 Diagrama mostrando o enovelamento das cadeias peptídicas em IgG. Compare este com diagramas esquemáticos de estrutura de IgG vistos em outras partes do texto. A estrutura de domínio globular é evidente, assim como as cadeias peptídicas da região de dobradiça, que são muito expostas à degradação por proteases.

A presença da região da dobradiça no meio de suas cadeias pesadas faz com que as imunoglobulinas, como a IgG, apresentem grande flexibilidade. Uma vez que os dois sítios de ligação ao antígeno em cada região Fab são idênticos, as imunoglobulinas

podem se ligar de maneira cruzada a dois抗ígenos ao mesmo tempo.

Variantes de Imunoglobulinas

Subclasses

Todas as moléculas de imunoglobulina são compostas por duas cadeias pesadas e duas cadeias leves. Várias cadeias pesadas diferentes são usadas para a formação destas moléculas. Assim, quando as cadeias γ são empregadas, a imunoglobulina resultante é a IgG. A IgM contém cadeias μ ; a IgA, cadeias α , e assim por diante. Porém uma análise mais detalhada mostra que mesmo estas classes de imunoglobulinas são compostas por moléculas que usam combinações de cadeias pesadas estruturalmente diferentes, conhecidas como subclasses.

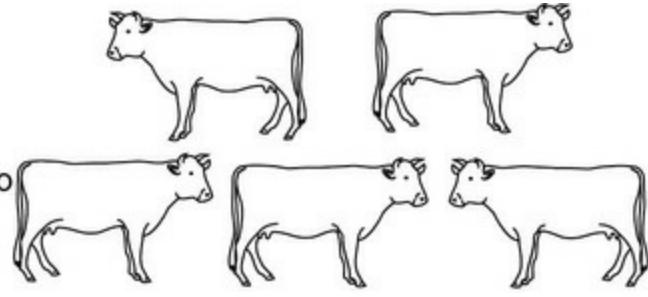
As subclasses de imunoglobulina surgiram em decorrência da duplicação gênica. Assim, durante o curso da evolução, os genes de cadeia pesada (IGH) foram duplicados e cada novo gene foi gradualmente alterado por mutações. As sequências de aminoácidos codificados por estes novos genes podem ser diferentes das originais apenas em aspectos de menor importância. A IgG bovina, por exemplo, é uma mistura de três subclasses – IgG1, IgG2 e IgG3 – codificada pelos genes de cadeia pesada *IGHG1*, *IGHG2* e *IGHG3*, respectivamente. Estas subclasses diferem quanto às sequências de aminoácidos e propriedades físicas, como a mobilidade eletroforética. Estas subclasses de imunoglobulina também apresentam diferentes atividades biológicas; a IgG2 bovina, por exemplo, aglutina partículas antigênicas, enquanto a IgG1, não. Todos os animais de uma espécie possuem todas as subclasses.

O número e as propriedades das subclasses de imunoglobulina variam entre as espécies. Por exemplo, a maioria dos mamíferos possui apenas uma ou duas subclasses de IgA, entretanto os coelhos apresentam até 13 subclasses desta imunoglobulina. Estas variações entre as espécies provavelmente não são de grande significado biológico; elas simplesmente refletem o número de duplicações dos genes de imunoglobulinas que ocorrem em uma espécie.

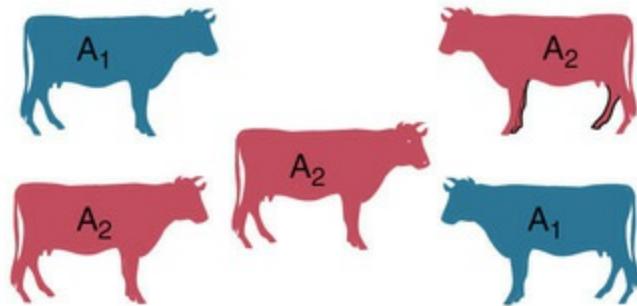
Alótipos

Além das diferenças nas subclasses, cada animal apresenta variantes herdadas nas sequências de aminoácidos. Assim, as imunoglobulinas de um animal podem ser diferentes daquelas de outro animal da mesma espécie ([Fig. 16-11](#)). Estas variações alélicas nos genes de cadeias pesadas são refletidas em diferenças estruturais denominadas de alótipos.

Todos os bovinos possuem um repertório completo de classes e subclasses (ISÓTIPOS)



Em uma população, cada boi possui diferentes ALÓTIPOS. Por exemplo, alguns possuem IgG2(A1), outros possuem IgG2(A2)



Cada animal possui um número muito grande de diferentes IDIÓTIPOS

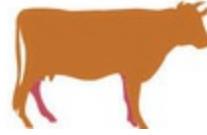


FIGURA 16-11 Diagrama esquemático mostrando as diferenças na herdabilidade das principais variantes de imunoglobulinas.

Idiotípos

O terceiro grupo de variantes estruturais encontrado nas imunoglobulinas resulta de variações nas sequências de aminoácidos dentro dos domínios variáveis das cadeias leves e pesadas. Estas variantes são chamadas de idiotópos. O repertório de idiotópos em uma imunoglobulina é chamado de seu idiotípico. Alguns idiotípios podem ser encontrados no sítio de ligação ao antígeno. Outros localizam-se em áreas do domínio V que não se ligam ao antígeno.

Geração de Cadeias Pesadas de Imunoglobulinas

Dois genes codificam para cada cadeia pesada de imunoglobulina. Um gene codifica para o domínio variável (e, portanto, o sítio de ligação ao antígeno), enquanto outro gene codifica para domínios constantes. A forma com que cada gene codifica para domínios variáveis é discutida no [Capítulo 17](#). Cada gene que codifica para a região constante da cadeia pesada da imunoglobulina (genes *IGH*) é composto por diversas sequências codificáveis ou exons. Cada exon codifica para um domínio constante, e um deles codifica para a região da dobradiça (*hinge*) ([Fig. 16-12](#)). Um gene completo da região constante da IgM (*IGHM*), portanto, é composto por cinco exons, enquanto um gene da região constante da IgA (*IGHA*) é formado por quatro exons. Todos os genes de regiões

constantes de cadeias pesadas são agrupados em um cromossomo. Eles costumam ser arranjados na seguinte ordem: 5'-IGHM-IGHD-IGHG-IGHE-IGHA-3'. Desta forma, o gene que codifica para cadeias μ é seguido pelo gene que codifica para cadeias δ , que, por sua vez, é seguido pelo gene da cadeia γ e assim por diante.

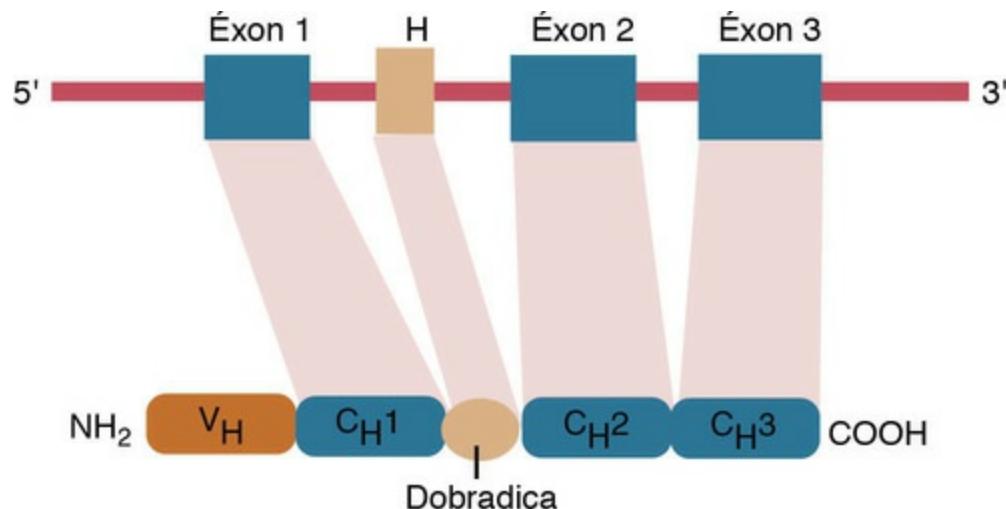


FIGURA 16-12 Uma cadeia peptídica, como a de uma cadeia pesada de imunoglobulina, é codificada por uma série de sequências expressas (éxons) separadas por sequências interpostas ou íntrons. Geralmente, cada éxon codifica um único domínio. Quando a transcrição ocorre, os íntrons são eliminados e as sequências de éxons são unidas para formar o RNA.

À medida que maturam, os linfócitos B sofrem dois eventos diferentes de recombinação do DNA. O primeiro, chamado recombinação V(D)J, cria o sítio de ligação ao antígeno dos linfócitos B enquanto estas células se desenvolvem na medula óssea. Mais tarde, quando os antígenos ativam os linfócitos B, ocorre uma segunda fase de recombinação de DNA. Esta segunda fase coincide com a mudança de classe dos anticorpos produzidos por um linfócito B. A recombinação para mudança de classe não afeta a especificidade da ligação ao antígeno de uma célula, mas resulta na produção de uma cadeia pesada constante diferente.

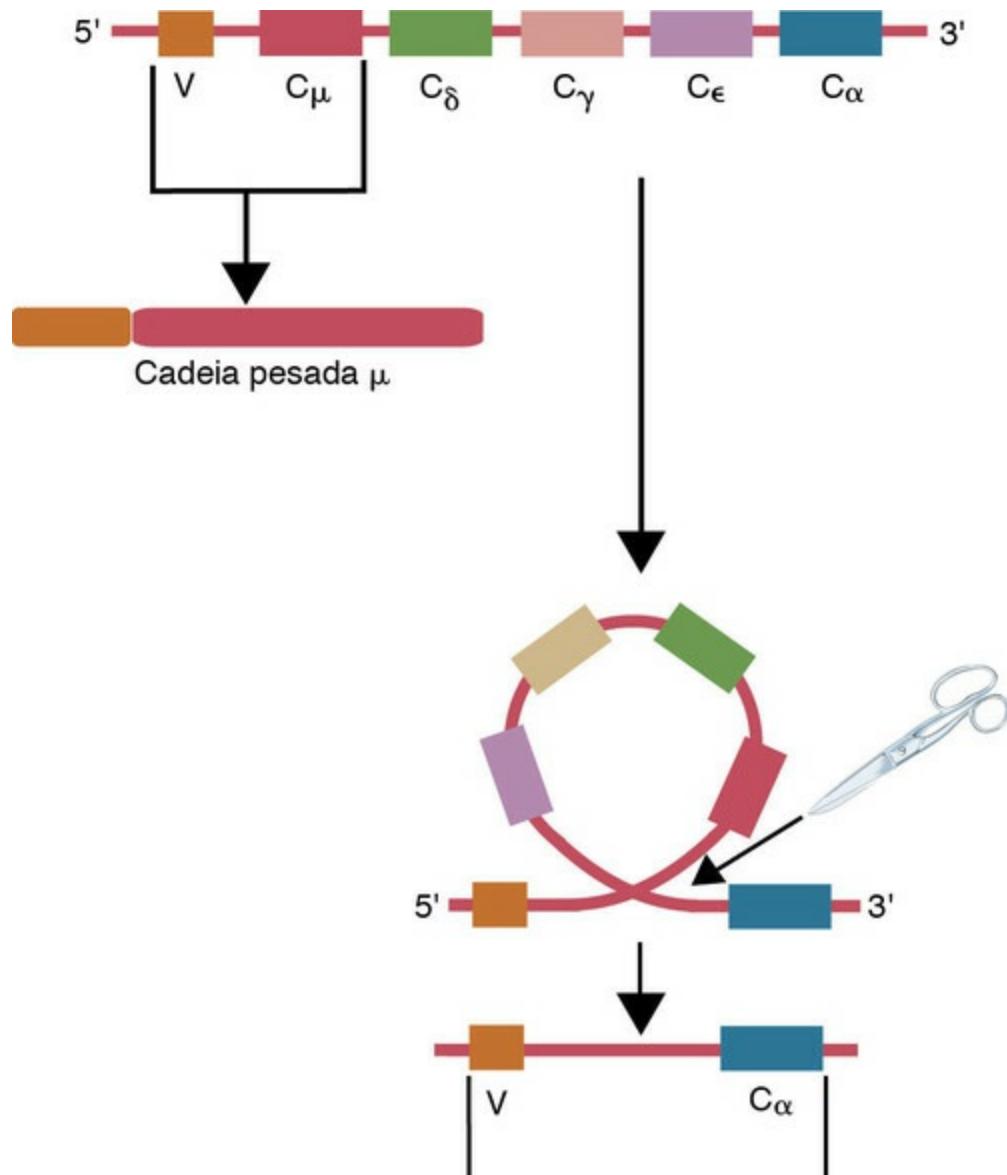
Recombinação para Troca de Classe

Durante a resposta imune de linfócito B, as classes de imunoglobulina produzidas se modificam, embora a especificidade de ligação ao antígeno não se altere. Esta “troca de classe” pode ser explicada pela forma com que os genes que codificam para as cadeias pesadas estão agrupados.

Durante uma resposta humoral, as classes de imunoglobulina são sintetizadas em uma sequência padrão. Assim, um linfócito B primeiramente usa o gene *IGHM* para produzir BCRs IgM. Os demais genes localizados na direção 3' do *IGHM* são ignorados. Nas espécies que sintetizam IgD, o linfócito B também transcreve o gene *IGHD*, expressando tanto IgM quanto IgD. Eventualmente, com a progressão da resposta imune, um linfócito B ativado passa a usar os genes *IGHG*, *IGHA* ou *IGHE* e se compromete a sintetizar BCRs e imunoglobulinas de uma das outras classes, ou seja, IgG, IgA ou IgE. Os genes *IGH*

indesejados e não utilizados são excisados como DNA circular e eliminados pela célula, enquanto o gene requerido é inserido diretamente ao gene *IGHV*.

Por exemplo, se uma IgM for sintetizada, o gene *IGHV* será inserido diretamente no gene *IGHM* (Fig. 16-13). Por outro lado, se uma IgA for produzida, os genes que codificam para cadeias de C μ até C ϵ , inclusive, são eliminados, e o gene *IGHV* é inserido diretamente no gene *IGHA*. Há várias formas pelas quais estes genes interpostos podem ser excisados. A mais simples é a chamada eliminação em alça. Neste caso, genes das regiões V e C se unem por meio da formação de uma alça e o DNA interposto é clivado por uma enzima denominada recombinase. Dois sinais são necessários para iniciar a troca de classe em um linfócito B. Primeiramente, o linfócito B deve receber um sinal de ativação. Isto ocorre quando o CD40 presente no linfócito B se liga ao CD154 de um linfócito T auxiliar. Em segundo lugar, deve-se determinar a troca específica da classe. Esta escolha é regulada por citocinas, principalmente a IL-4, o fator transformador do crescimento β (TGF- β) e o interferon- γ (IFN- γ). Os sinais provenientes de CD40 e do antígeno ativam a recombinase no linfócito B, enquanto sinais provenientes de receptores de citocinas, por ativarem regiões promotoras específicas, direcionam a recombinase a um gene de imunoglobulina específico.



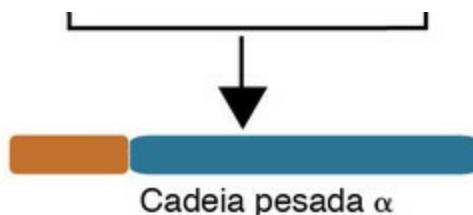


FIGURA 16-13 O mecanismo de troca de classe de imunoglobulinas. Neste exemplo ocorre a mudança de classe de IgM para produzir IgA mediante a deleção de genes de cadeia pesada e junção dos genes de cadeia V com o gene de cadeia pesada adequado.

Receptores de Antígenos de Linfócitos B (BCRs) e Imunoglobulinas Solúveis

As imunoglobulinas podem existir como BCRs ou como anticorpos secretados. A cadeia pesada de um BCR contém um domínio transmembrânico C-terminal hidrofóbico que a liga ao linfócito B. Este domínio está ausente no anticorpo secretado. A mudança entre as duas formas resulta do processamento (*splicing*) diferencial dos exons. No gene *IGHM*, por exemplo, há dois exons curtos, $C\mu S$ e $C\mu M$, localizados a 3' de $C\mu 4$ (Fig. 16-14). O $C\mu S$ codifica para o domínio C-terminal da forma secretada, enquanto o $C\mu M$ codifica o domínio hidrofóbico da forma ligada à célula. Quando a IgM é produzida, todos os exons $C\mu$ são inicialmente transcritos em RNA mensageiro (mRNA). Para produzir a IgM ligada à célula, o mRNA é clivado, de forma que o exon $C\mu S$ é eliminado e o exon $C\mu 4$ é diretamente inserido no exon $C\mu M$. Para produzir a IgM secretada, o exon que codifica para o domínio $C\mu M$ é eliminado e a tradução é interrompida após a leitura de $C\mu 4$ e $C\mu S$.

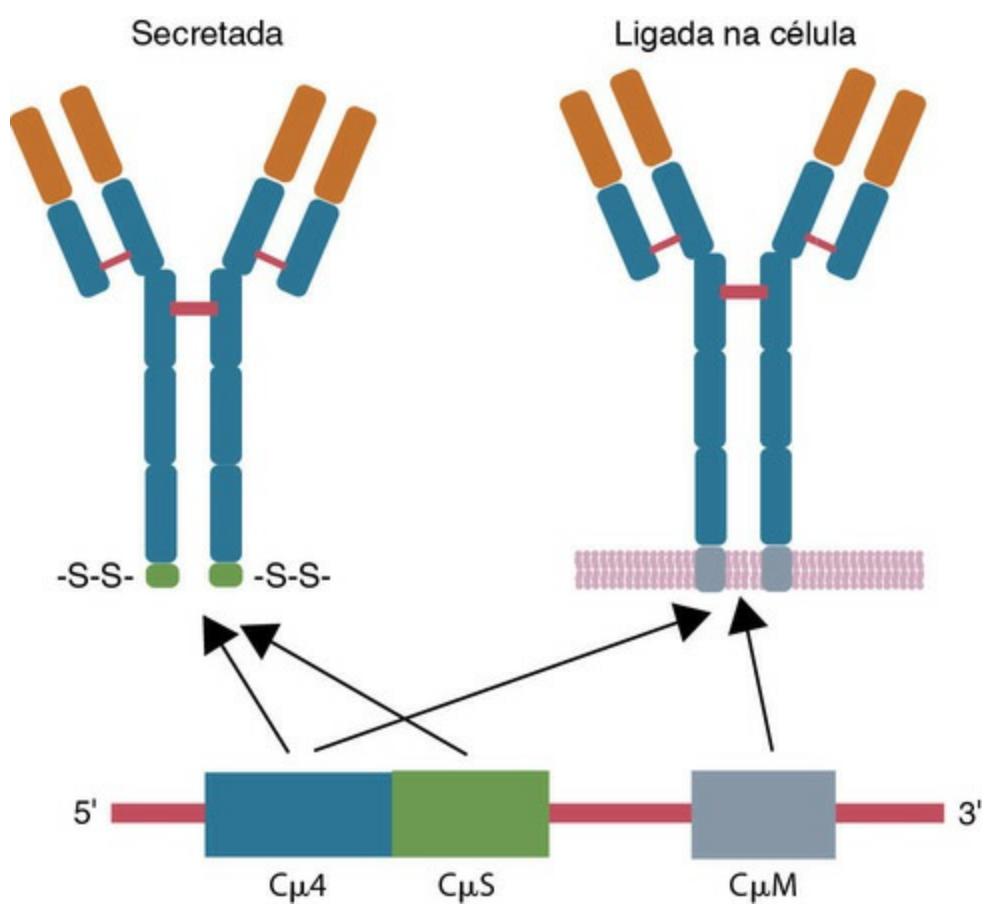


FIGURA 16-14 Imunoglobulinas IgM que atuam como BCR determinam qual domínio C terminal será utilizado. A forma ligada à membrana utiliza um domínio transmembranar hidrofóbico (C_μM). Em contraste, a forma secretada elimina esta sequência e utiliza o gene C_μS. A diferença entre as duas formas é determinada pelo processamento (*splicing*) do RNA após a transcrição. 1- Secretada 2- Ligada na célula 3- C_μ4 4- C_μS 5- C_μM

Imunoglobulinas de Mamíferos Domésticos

Todos os mamíferos possuem genes que expressam as quatro ou cinco principais classes de imunoglobulinas (IgG, IgM, IgA, IgE, IgD), embora elas possam não ter sido formalmente identificadas em todas as espécies (Tabela 16-3). As características básicas de cada uma destas classes foram anteriormente descritas. Porém, durante a evolução, como já mencionado, os genes que codificam para as cadeias pesadas das imunoglobulinas (*IGH*) foram duplicados, em alguns casos diversas vezes. Estes genes duplicados podem sofrer mutações e, desta forma, os mamíferos podem produzir diversas subclasses de uma imunoglobulina específica. Se um gene duplicado sofrer uma mutação que faça que ele deixe de ser funcional, ele se torna um pseudogene. O número de duplicações e, portanto, de subclasses de imunoglobulina e de pseudogenes varia entre as espécies. Ao observar as diferenças entre espécies, o leitor pode obter maiores esclarecimentos examinando a filogenia das espécies de animais domésticos (Fig. 40-14).

Tabela 16-3

Classes e Subclasses de Imunoglobulinas em Alguns Mamíferos

CLASSE DE IMUNOGLOBULINAS						
ESPÉCIE	IgG	IgA	IgM	IgE	IgD	
Equinos	G1, G2, G3, G4, G5, G6, G7	A	M	E	D	
Bovinos	G1, G2, G3	A	M	E	D	
Ovinos	G1, G2, G3	A1, A2	M	E	D	
Suínos	G1, G2a, G2b, G3, G4	A	M	E	D	
Caninos	G1, G2, G3, G4	A	M	E1, E2	D	
Felinos	G1, G2, G3, (G4?)	A	M	(E1, E2?)	?	
Camundongos	G1, G2a, G2b, G3	A1, A2	M	E	D	
Chimpanzés	G1, G2, G3	A	M	E	D	
Humanos	G1, G2, G3, G4	A1, A2	M1, M2	E	D	

Equinos

Os equinos possuem sete genes *IGHG*, e todos são expressos. Assim, há sete subclasses de IgG: IgG1 até IgG7. (A nomenclatura anterior de IgG1 até IgG4 era IgGa, IgGc, IgG[T] e IgGb. IgG6 era anteriormente denominada de IgG[B]. A designação IgG[T] foi originalmente derivada da observação de que esta subclasse predomina no soro de cavalos usados para a produção de imunoglobulinas antitetânicas.) A IgG3 não ativa o sistema complemento de cobaia e, em reações de precipitação, forma uma floculação característica. A ordem dos genes de cadeias pesadas de Ig nos equinos é: 5'-M-D-G1-G2-G3-G7-G4-G6-G5-E-A-3'. O gene que codifica para IgG7 é muito similar ao *IGHG4* e, provavelmente, resultou de uma recente duplicação do gene *IGHG4*. O lócus do gene da cadeia pesada está localizado no cromossomo 24qtr, o qual corresponde ao cromossomo humano 14, onde se localiza o lócus do *IGH*. Os equinos também expressam IgM, IgD, IgA e IgE. O gene *IGHD* destes animais está localizado após o *IGHM*. Ele parece ser expresso ao menos como mRNA. Os cavalos apresentam dois alelos de IgG4 (IgG4^a e IgG4^b) e quatro alelos de IgE (IgE¹⁻⁴).

Bovinos

Os bovinos apresentam três genes *IGHG* e, portanto, três subclasses de IgG: IgG1, IgG2 e IgG3. A IgG1 constitui cerca de 50% da IgG sérica e é destacada por ser a imunoglobulina predominante no leite das vacas, em vez da IgA. Os títulos de IgG2 são altamente herdados; desta forma, suas concentrações variam muito nestes animais. Os bovinos possuem um único receptor Fc em seus macrófagos e neutrófilos, que é estruturalmente diferente de qualquer outro receptor Fc e se liga apenas à IgG2. Uma vez que a IgG2 bovina possui uma região da dobradiça muito pequena, o receptor pode representar a adaptação especial na estrutura desta imunoglobulina. Alguns anticorpos IgM de bovinos são extremamente grandes, pois apresentam uma terceira região polipeptídica hipervariável que pode conter até 61 aminoácidos. Os benefícios desta porção ainda não são claros. Dois alótípos de cadeias pesadas (a e b) foram identificados nas as três

classes. O alótípico B1 é encontrado nas cadeias leves de alguns animais, mas é relativamente incomum. A IgA, a IgM e a IgE também ocorrem em bovinos. Estes animais apresentam um gene *IGHD* funcional e a IgD pode ser expressa na superfície dos linfócitos B. Os bovinos são os únicos animais que apresentam dois genes *IGHM*, embora um deles, o *IGHML*, seja um pseudogene localizado no cromossomo 9. O gene *IGHM* funcional está localizado no cromossomo 21, juntamente com os outros genes para cadeia pesada.

Ovinos

As subclasses de imunoglobulina de ovinos são similares às de bovinos, com três genes *IGHG* que codificam a IgG1, a IgG2 e a IgG3. Algumas ovelhas apresentam um alótípico IgG1a. Um gene *IGHD* foi detectado em ovinos. Três alótipos de cadeias pesadas de IgA foram identificados, assim como três alótipos de IgE.

Suínos

As subclasses de IgG de suínos foram estudadas com maior detalhe do que as de outros mamíferos domésticos. Foi demonstrado que a IgG de suínos se diversificou em subclasses depois da especiação. Assim, não é possível extrapolar as funções efetoras que utilizam o “mesmo nome” das subclasses de outras espécies. Onze sequências gênicas de C_y já foram descritas. Elas codificam para seis subclasses de IgG, nomeadas de IgG1 a IgG6. Existem duas formas alélicas para cada uma das subclasses com exceção da IgG3. As diferenças entre os alelos podem ser pequenas. Por exemplo, IgG2^a e IgG2^b diferem em apenas três aminoácidos. IgG3 apresenta região de dobradiça ampliada, é estruturalmente única e aparenta ser a IgG suína mais conservada evolutivamente. A IgG5^b difere mais em seus alelos, e o domínio C_H1 apresenta sequências homólogas às de C_H1 de IgG3. Alguns animais saudáveis não possuem IgG4 ou IgG6. A IgG é a imunoglobulina predominante no soro, correspondendo a cerca de 85% do total. A IgM é responsável por 12% das imunoglobulinas séricas e a IgA dimérica, por 3%. Os suínos apresentam um único gene *IGHA* com dois alelos. A IgA^b difere da IgA^a por uma deleção de 12 nucleotídeos na região de dobradiça, que ocorre devido a uma mutação em seu sítio aceitador de *splice* (*splice acceptor site*). As consequências disso não são claras. Um gene *IGHD* foi identificado em suínos. O primeiro domínio constante da cadeia pesada pode ser codificado por ambos os genes para C_H1 δ e C_H1 μ! Deste modo, os transcritos da cadeia pesada da IgD de suínos podem conter VDJ-CH1 μ-CH2δ-CH3δ ou VDJ-CH1δ-CH2δ-CH3δ. Este padrão não é reportado em outros animais. Os dois genes apresentam quase 99% de similaridade, de modo que as consequências biológicas provavelmente não sejam tão grandes. A IgD não foi identificada como uma proteína e pode não ser expressa em suínos. A IgE suína também foi detectada e um alótípico de IgM, relatado ([Quadro 16-1](#)).

O Curioso Caso do Camelo

Os membros da família dos camelídeos, tanto do Velho quanto do Novo Mundo (camelos e lhamas), apresentam três subclasses de IgG: IgG1, IgG2 e IgG3. A IgG1 apresenta uma estrutura convencional, de quatro cadeias, e, portanto, seu peso molecular é 170 kDa. Já a IgG2 e a IgG3, que juntas compõem cerca de 75% das imunoglobulinas dos camelos, são dímeros de cadeias pesadas de 100 kDa que não apresentam cadeias leves! Além disso, as cadeias pesadas da IgG2 dos camelos não possuem o domínio C_H1, mas compensam este fato apresentando uma região da dobradiça muito longa. Apesar da ausência das cadeias leves, estas moléculas ainda podem se ligar a muitos抗ígenos. Notou-se que estes anticorpos se ligam com eficiência aos sítios de ligação ao substrato das enzimas. Estudos mostram também que o sítio de ligação ao抗ígeno das cadeias pesadas (o paratopo) é bastante convexo. Isto permite que ele se encaixe perfeitamente no sítio ativo côncavo de uma enzima. Desta forma, os anticorpos de cadeia única podem apresentar uma vantagem estrutural sobre as outras imunoglobulinas convencionais na neutralização da atividade enzimática.

Caninos e Felinos

Os caninos possuem quatro genes *IGHG* e, portanto, quatro subclasses de IgG, chamadas IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, de acordo com a abundância. (Estas imunoglobulinas eram denominadas anteriormente IgG-A a IgG-D.) Além disso, os cães apresentam IgA, IgM, IgD e IgE. Evidências anteriores também sugerem a existência de duas subclasses de IgE, denominadas IgE1 e IgE2. Quatro alelos foram identificados no gene *IGHA* de cães. Todos relacionados à região de dobradiça.

Os felinos possuem ao menos três, e possivelmente quatro, genes *IGHG* (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4), uma subclasse de IgM e possivelmente duas subclases de IgA (IgA1 e IgA2), assim como duas possíveis subclases de IgE. Um alótipo de IgM foi descrito em cães.

Primates

Os humanos possuem quatro genes *IGHG*, que codificam da IgG1 à IgG4. Os chimpanzés e os macacos rhesus possuem três genes *IGHG*, que codificam para IgG1, IgG2 e IgG3. A molécula de IgG2 dos chimpanzés contém epitopos também encontrados em IgG2 e IgG4 humanas, sugerindo que os genes *IGHG2* e *IGHG4* se dividiram depois que os humanos se separaram dos chimpanzés. Os babuínos (*Papio cynocephalus*) apresentam quatro genes *IGHG*, entretanto as IgGs diferem significativamente das humanas na região da dobradiça. Os macacos rhesus podem apresentar duas subclases de IgM. Todos os grandes primatas, à exceção do orangotango, apresentam duas subclases de IgA.

Outros Mamíferos

Ratos e camundongos possuem quatro ou cinco genes *IGHG* funcionais. Em contraste, os coelhos apresentam apenas um gene *IGHG* e 13 *IGHA*, dos quais ao menos 12 são funcionais! Estes animais parecem não possuir IgD. A expressão das subclasses de IgA varia entre os diferentes tecidos.

Como São Formados os Receptores de Ligação ao Antígeno

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Ligação do Receptor ao Antígeno

Genes dos Receptores de Antígeno

Diversidade das Imunoglobulinas/Receptores de Linfócitos B

Recombinação Gênica

Locus IGL

Locus IGK

Locus IGH

Geração da Diversidade Juncional

Rearranjo Gênico

Deleção de Bases

Inserção de Bases

Edição do Receptor

Mutação Somática

Conversão Gênica

Montagem do Receptor

Potencial de Diversidade das Imunoglobulinas

Diferenças entre as Espécies

Equinos

Bovinos

Ovinos

Suínos

Coelhos

Humanos e Camundongos

Bactérias Intestinais e Expansão do Repertório de Linfócitos B

Diversidade do Receptor de Linfócitos T

Estrutura dos Genes do Receptor de Linfócitos T

Cadeia α
Cadeia β
Cadeia δ
Cadeia γ

Geração de Diversidade da Região V do Receptor de Linfócitos T

Rearranjo Gênico

Inserção e Deleção de Bases

Mutação Somática

Onde Isto Ocorre?

Diversidade do Receptor de Linfócitos T

Diversidade dos Linfócitos T γ/δ

Pontos Principais

- Os抗ígenos se ligam aos receptores de抗ígeno de linfócitos T (TCRs) ou de linfócitos B (BCRs) quando seu formato é compatível com a conformação da fenda do receptor.
- O formato da fenda de ligação ao抗ígeno depende da sequência de aminoácidos que a compõe. A sequência destes aminoácidos depende de genes que codificam para os domínios variáveis do receptor.
- Devido à forma em que as sequências de nucleotídeos podem ser rearranjadas nestes genes, um enorme número de diferentes BCRs e TCRs pode ser gerado.
- Em alguns mamíferos, as regiões variáveis podem ser construídas pela recombinação gênica. Diferentes genes, selecionados ao acaso de uma grande biblioteca, são unidos para gerar uma grande diversidade de sequências.
- Em outros mamíferos, a diversidade do receptor é gerada pela conversão gênica. Pequenos blocos de nucleotídeos doadores são inseridos nos genes das regiões V para gerar mudanças na sequência.
- Os genes que codificam para sítios de ligação ao抗ígeno de BCRs, mas não de TCRs, também sofrem mutação somática aleatória, resultando em ainda mais mudanças de sequências.
- Estes mecanismos coletivamente permitem que um animal sintetize milhões de receptores diferentes, que podem ligar-se a quase todos os抗ígenos estranhos.

Um dos principais problemas encontrados para a compreensão da imunidade adaptativa é explicar como os linfócitos reconhecem a enorme diversidade de

microrganismos que podem invadir o corpo. Tendo em vista que os microrganismos modificam-se rapidamente, o sistema imune deve estar apto a responder não apenas aos organismos existentes, mas, também, aos recém-evoluídos. A habilidade da resposta imune adaptativa em reconhecer de forma específica um grande número de抗ígenos estranhos implica a existência de uma quantidade imensa de diferentes linfócitos, cada um com seus próprios receptores de抗ígeno específicos. Isso, então, levanta a questão: como é que os linfócitos geram uma diversidade tão grande de receptores de抗ígeno específicos?

A habilidade de um receptor em se ligar ao抗ígeno é determinada pelo formato de seu sítio de ligação. Esse formato depende do enovelamento de suas cadeias peptídicas, que é determinado pela sequência de aminoácidos. Cada aminoácido de uma cadeia peptídica exerce influência nos aminoácidos vizinhos, estabelecendo assim sua configuração relativa. O formato de uma cadeia peptídica, portanto, representa as contribuições de todos os aminoácidos presentes na cadeia, à medida que o peptídeo assume sua conformação energeticamente mais favorável. O enovelamento de uma proteína é determinado pela sequência de aminoácidos que, por sua vez, é determinada pela sequência de bases do DNA que codifica aquela proteína. A diversidade de receptores de抗ígenos implica tanto a diversidade correspondente aos genes que codificam para estes receptores, como um mecanismo que gera diversidade a partir de um conjunto limitado de genes de receptores. Este segundo mecanismo é o utilizado pelo sistema imune adaptativo.

Ligaçāo do Receptor ao Antígeno

Quando um抗ígeno e seu receptor se ligam, eles interagem por meio de grupos químicos presentes na superfície do抗ígeno e nas regiões determinantes de complementaridade (CDRs) do receptor. Nas reações químicas clássicas, as moléculas são montadas quando estabelecem ligações covalentes estáveis. Estas ligações apenas podem ser quebradas pela entrada de uma grande quantidade de energia – energia que não está facilmente disponível no organismo. Em contraste, a formação de ligações não covalentes proporciona uma maneira rápida e reversível de formar complexos e permite a reutilização de moléculas, de um modo que as ligações covalentes não permitiriam. Entretanto, as ligações não covalentes atuam em pequenas distâncias intermoleculares e, como consequência, formam-se apenas quando duas moléculas estão bem próximas uma da outra. A ligação de um抗ígeno a um BCR ou TCR é exclusivamente não covalente; portanto a ligação mais forte ocorre quando os formatos do抗ígeno e do receptor são compatíveis. Esse requisito para um bom encaixe conformacional foi comparado com a especificidade de uma chave para sua fechadura.

As principais ligações formadas entre um抗ígeno e seu receptor são hidrofóbicas ([Fig. 17-1](#)). Quando as moléculas de抗ígeno e anticorpo se aproximam, elas eliminam moléculas de água da área de contato. Isso libera algumas moléculas de água das restrições impostas pelas proteínas, sendo, portanto, energeticamente estável. (A ligação pode ser comparada com duas lâminas de vidro para microscopia molhadas e grudadas.

Qualquer pessoa que já tentou separar duas lâminas molhadas pode confirmar a efetividade desse tipo de ligação.)

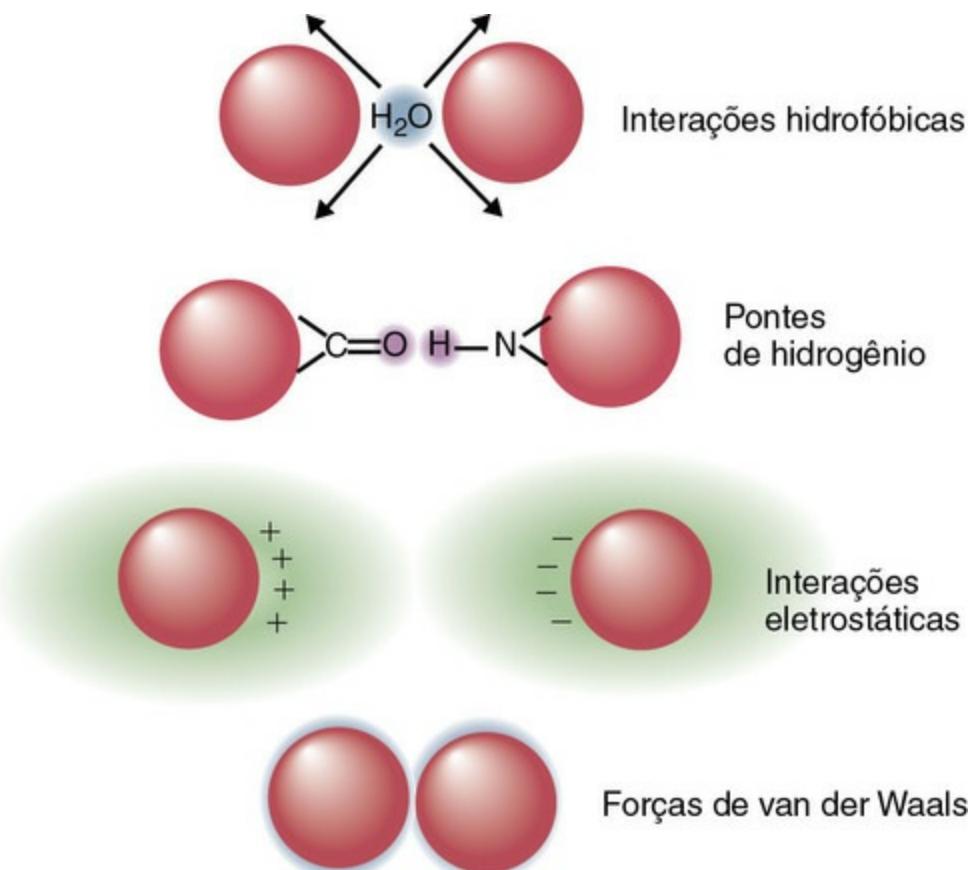


FIGURA 17-1 Ligações não covalentes entre um antígeno e seu receptor, em ordem de importância. Todas essas ligações são efetivas apenas a uma distância curta. Logo, é essencial que o formato do antígeno e o sítio do receptor se combinem muito bem para que a ligação seja forte.

Um segundo tipo de ligação entre o antígeno e seu receptor é por meio de pontes de hidrogênio. Quando um átomo de hidrogênio liga covalentemente um átomo eletronegativo (p. ex., um grupo $-OH$) a outro átomo eletronegativo (p. ex., um grupo $O=C-$), o hidrogênio é compartilhado por esses dois átomos. Esta situação é energeticamente favorável e chamada de ponte de hidrogênio. As principais pontes de hidrogênio formadas na interação do antígeno com o receptor são $O-H-O$, $N-H-N$ e $O-H-N$. As pontes de hidrogênio estão presentes entre as proteínas e as moléculas de água em soluções aquosas; assim, a ligação de um antígeno a seu receptor pelas pontes de hidrogênio requer relativamente pouca troca de energia livre.

As interações eletrostáticas formadas entre aminoácidos de cargas opostas podem contribuir para a ligação do antígeno a seu receptor, mas a carga de muitos grupos proteicos costuma ser neutralizada pelos eletrólitos em solução. Em decorrência disso, a importância das interações eletrostáticas é desconhecida.

Quando dois átomos se aproximam muito, uma força atrativa inespecífica, chamada força de van der Waals, entra em operação. Esta força é resultante de uma leve assimetria na carga de um átomo pela posição de seus elétrons. A força de van der Waals, embora muito fraca, pode tornar-se coletivamente importante quando duas moléculas grandes

entram em contato. Portanto, ela pode contribuir para a ligação do antígeno ao receptor.

A ligação de um receptor a seu antígeno é, portanto, mediada por múltiplas ligações não covalentes. Cada ligação em si é relativamente fraca, entretanto, coletivamente, as ligações podem apresentar uma força significativa. Todas essas ligações atuam apenas a distâncias curtas e se enfraquecem rapidamente conforme a distância entre as moléculas aumenta. As forças das interações eletrostáticas e pontes de hidrogênio são inversamente proporcionais ao quadrado da distância existente entre as moléculas em interação; as forças de van der Waals e as interações hidrofóbicas são inversamente proporcionais à sétima potência desta distância. Portanto, a ligação mais forte entre um antígeno e seu receptor ocorre quando seus formatos se encaixam perfeitamente e múltiplas ligações não covalentes se estabelecem. Os抗ígenos podem ligar-se a receptores quando o encaixe não é tão perfeito, embora a força desta ligação seja muito reduzida.

Genes dos Receptores de Antígeno

A informação necessária para sintetizar todas as proteínas, incluindo os receptores de antígeno, é armazenada no genoma do animal. Tudo que é exigido para a produção destas moléculas é que ocorra a ativação dos genes específicos. Uma vez que os genes apropriados são ativados, eles podem ser transcritos em RNA e traduzidos para o receptor proteico correspondente em linfócitos B ou T. Estima-se que mamíferos produzam mais de 10^{15} diferentes receptores de antígenos para serem expressos nos linfócitos B e T. Para produzir esta enorme diversidade são utilizados menos de 500 genes!

Múltiplos genes codificam para cada cadeia peptídica do receptor. Diversos genes codificam cada região variável, enquanto apenas um codifica a região constante. Como resultado, um único gene da região constante pode ser combinado com qualquer um dos diferentes genes da região variável para fazer uma cadeia completa do receptor ([Fig. 17-2](#)). Em vez de ter genes para todas as possíveis cadeias de receptor, é necessário apenas possuir genes para todas as regiões variáveis e uni-los ao gene da região constante apropriado. Além disso, as cadeias dos receptores de antígenos podem ser pareadas em diversas combinações para garantir uma diversidade ainda maior, um processo chamado “associação combinatória”.

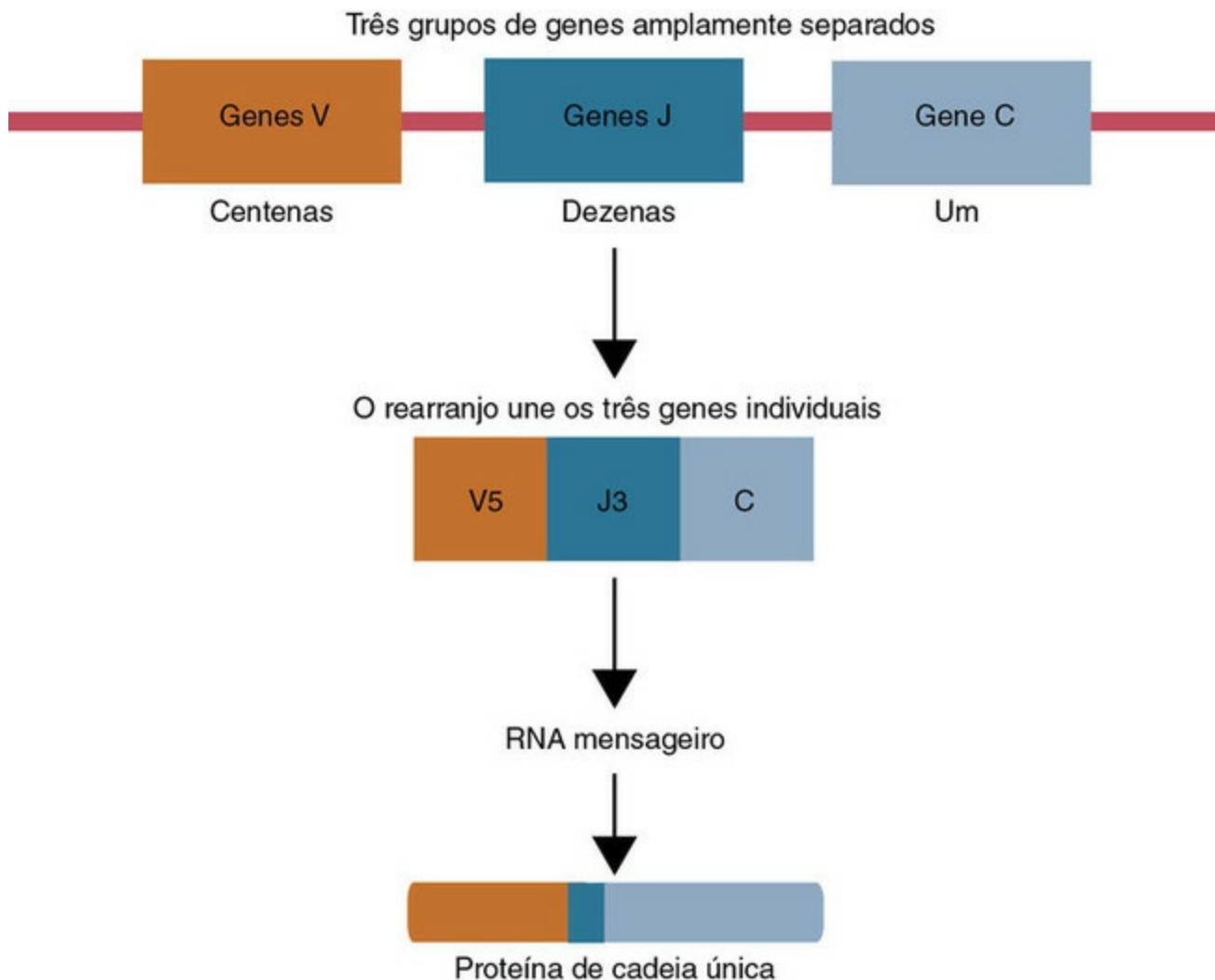


FIGURA 17-2 As cadeias dos receptores de antígeno são codificadas por três genes originários de três grupos bastante separados. Os genes que codificarão para a cadeia completa do receptor são montados pela junção de um gene de cada grupo.

Diversidade das Imunoglobulinas/Receptores de Linfócitos B

Para fazer o maior número possível de anticorpos diferentes é necessário diversificar as sequências de aminoácidos dos domínios variáveis, nas cadeias leve e pesada. Uma vez que as sequências de aminoácidos são determinadas pelas sequências de nucleotídeos existentes nos genes que codificam para regiões variáveis, devem existir mecanismos para a geração de diversidade da sequência de nucleotídeos. Na prática, a diversidade gênica é gerada por três mecanismos distintos: a recombinação gênica, a mutação somática e a conversão gênica. Estes três mecanismos alteram e diversificam as sequências gênicas de anticorpos, de tal forma que há a geração de um repertório de receptores de antígeno extremamente variado. A respectiva importância de cada um destes mecanismos difere entre as espécies; os mecanismos de geração de diversidade que atuam em humanos e camundongos não são os mesmos que atuam em mamíferos domésticos. A formação dos diferentes receptores de antígeno é cuidadosamente controlada durante o desenvolvimento linfocitário por fatores como a metilação de DNA, a estrutura da cromatina e a localização dentro do núcleo.

Recombinação Gênica

A recombinação gênica resulta da seleção aleatória de um gene de cada um dos diversos grupamentos gênicos, seguida pela recombinação dos genes selecionados para gerar a diversidade de sequências. Isto é bastante observado nos genes que codificam para imunoglobulinas.

Três *loci* gênicos codificam para cadeias peptídicas das imunoglobulinas, e cada um deles é encontrado em um cromossomo diferente (Fig. 17-3). Um *locus* chamado *IGK* codifica para cadeias leves κ ; outro, chamado *IGL*, codifica para cadeias leves λ ; e outro, chamado *IGH*, codifica para cadeias pesadas.

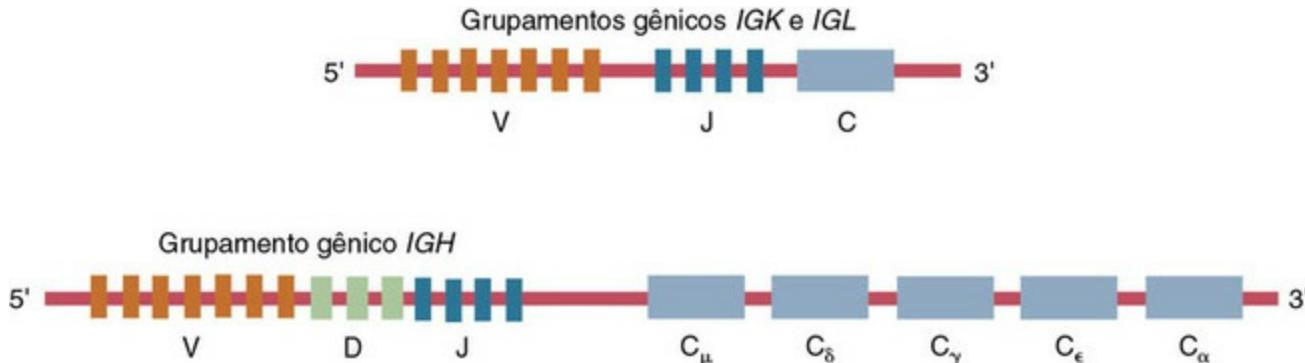


FIGURA 17-3 Genes que codificam para cadeias leves e pesadas das imunoglobulinas. Observe que há dois *loci* distintos da cadeia leve, um que codifica para cadeias *kappa* e um que codifica para cadeias *lambda*. Estes estão localizados em cromossomos diferentes. O número exato de genes V, D e J varia entre as espécies.

Locus *IGL*

Cada cadeia leve λ é codificada por três genes, os quais são denominados *IGLV*, *IGLJ* e *IGLC*. O *IGLV* codifica para a maior parte da região variável, até a posição 95 da porção N-terminal. O gene *IGLC* codifica para a região constante, começando na posição 110. Os 15 aminoácidos interpostos são codificados por *IGLJ*. Em humanos, cada *locus* *IGL* contém cerca de cem diferentes genes *IGLV*, seis *IGLJ* e três *IGLC*. (Os três genes *IGLC* codificam para três subtipos de cadeias λ .)

Locus *IGK*

As cadeias leves κ também são codificadas por três genes: *IGKV*, *IGKJ* e *IGKC*. No *locus* *IGK* humano, por exemplo, há 40 diferentes genes *IGKV*, cinco diferentes genes *IGKJ* e um único *IGKC*.

Locus *IGH*

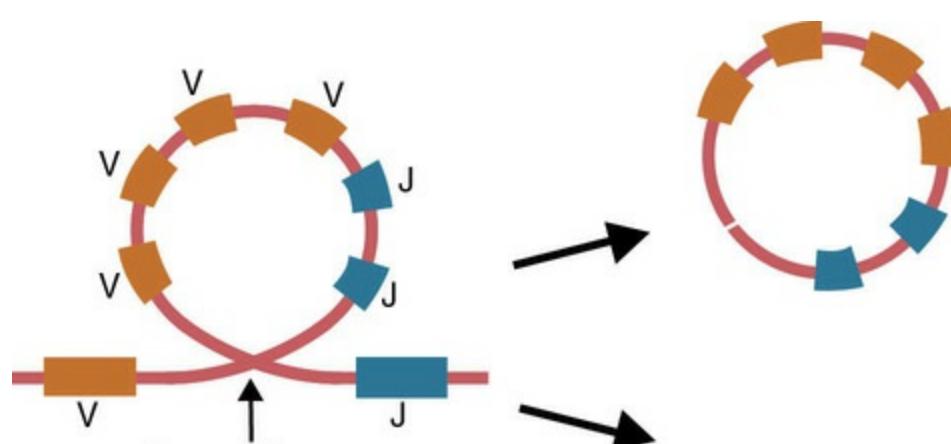
Em humanos, as regiões V das cadeias pesadas são codificadas por três genes, *IGHV*, *IGHD* e *IGHJ*. O *locus* *IGH* contém cerca de 90 diferentes genes *IGHV*. O *IGH* dos

camundongos pode possuir até 1.500 diferentes genes *IGHV*, porém mais de 40% são pseudogenes. O *locus IGH* também contém vários genes *IGHJ* situados a 3' dos genes *IGHV*. Diversos genes pequenos, chamados genes *IGHD* (D de diversidade) estão localizados entre os genes *IGHV* e *IGHJ* (Fig. 17-3). Em camundongos, há cerca de 12 genes *IGHD* e, em humanos, pelo menos 30. Uma grande região não codificadora separa os genes *IGHJ* dos *IGHC*. Os genes *IGHC* consistem em uma série de genes de região constante, um para cada cadeia pesada de classe e subclasse, arranjados na ordem 5'-C μ -C δ -C γ -C ϵ -C α -3' ao longo do cromossomo.

Geração da Diversidade Juncional Rearranjo Gênico

A maneira mais simples para gerar a diversidade da região V é selecionar aleatoriamente um gene V do conjunto disponível e uni-lo a um gene J também selecionado de forma aleatória – processo chamado recombinação. Uma vez que muitos genes V e J estão disponíveis, o número de possíveis combinações pode ser bastante grande. Por exemplo, se há 100 genes V e 10 genes J, então $100 \times 10 = 1.000$ diferentes regiões V podem ser construídas.

A formação da cadeia leve requer a combinação de um gene V, um J e um C. Durante o desenvolvimento de um linfócito B, fragmentos gênicos que intercalam estes genes formam uma alça, são excisados e descartados. Os genes V e J possuem sítios nas extremidades que guiam as enzimas de clivagem (Fig. 17-4). Os genes que formam a alça são excisados e as extremidades livres do DNA são unidas para que os genes V e J formem uma sequência contínua. Dois conjuntos de enzimas são usados neste processo. Recombinases cortam o DNA em dois pontos, assim eliminando os genes indesejados. Em seguida, as enzimas de reparação do DNA unem as duas extremidades livres, formando novamente uma sequência contínua. Se as enzimas estiverem defeituosas, os anticorpos (e TCRs) não poderão ser sintetizados. Em potros acometidos pela imunodeficiência combinada severa (SCID), por exemplo, há um defeito na enzima de reparação do DNA que liga as extremidades livres. Como consequência, os potros não conseguem sintetizar TCRs ou BCRs e, assim, não possuem linfócitos B ou T funcionais (Capítulo 37).



Recombinase



FIGURA 17-4 Alguns dos mecanismos mais importantes de eliminação dos genes indesejados são a formação e a excisão de uma alça. Nesse caso, os genes V indesejados formam uma alça que é, então, clivada por uma enzima recombinase, e as pontas são novamente unidas. Como resultado, o gene V desejado é diretamente unido a um gene J. A alça excisada é destruída.

A recombinação dos genes da cadeia leve ocorre em dois estágios. Os genes V e J selecionados de maneira aleatória são primeiramente unidos para formar um gene completo da região V. Os genes V-J unidos permanecem separados do gene C até que o RNA mensageiro (mRNA) seja gerado. Neste momento os genes J indesejados são excisados e o mRNA V-J-C completo é, então, traduzido para formar a cadeia leve ([Fig. 17-5](#)).

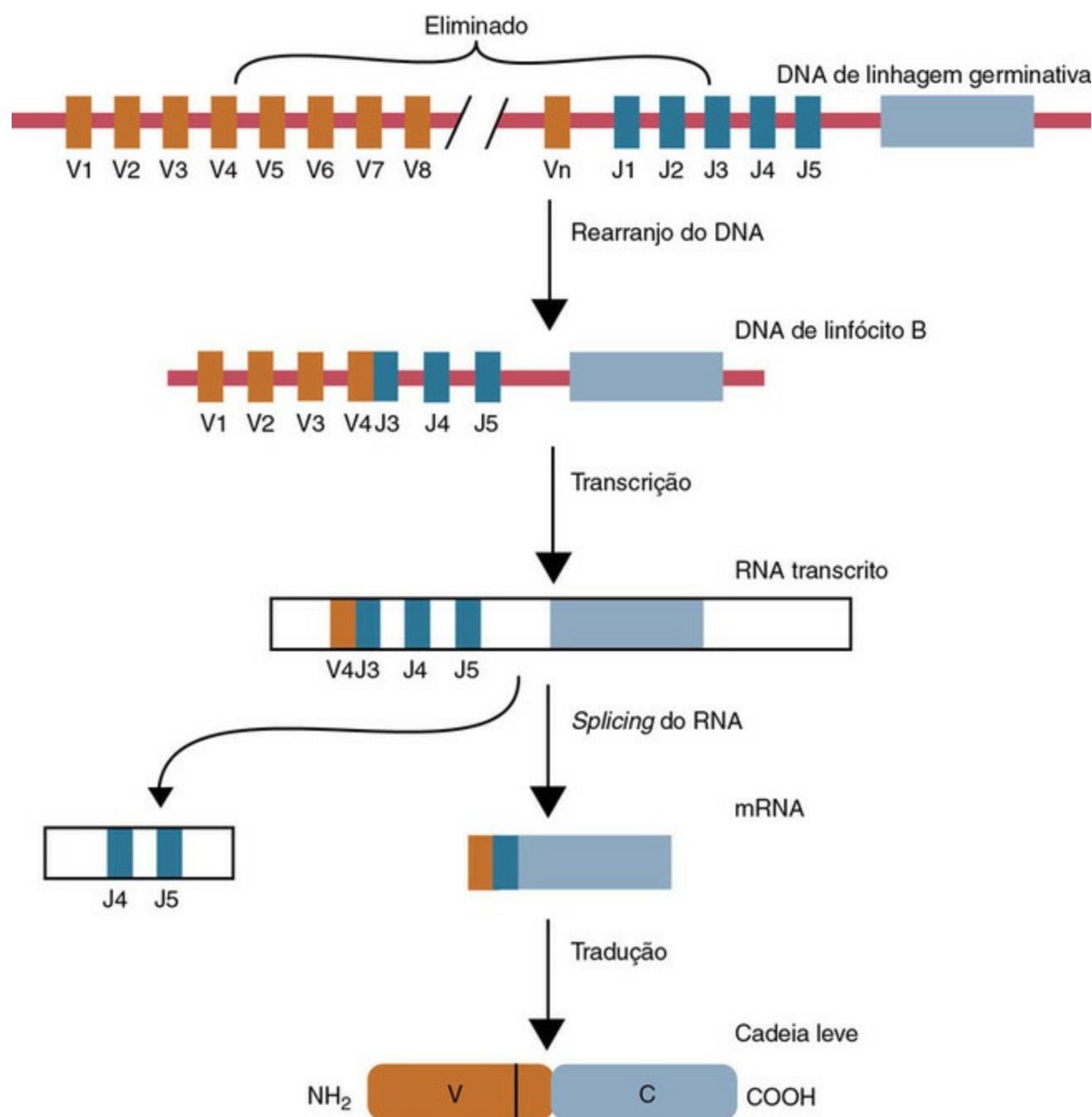


FIGURA 17-5 Construção da cadeia leve de uma imunoglobulina. Os genes V e J selecionados

são primeiramente unidos, assim como os genes indesejados são eliminados. Os genes VJ e C permanecem separados até que ocorra o *splicing* do RNA. Neste momento os segmentos de RNA indesejados são eliminados, deixando os genes V, J e C juntos no mRNA. O rearranjo do DNA se dá durante o início do desenvolvimento do linfócito B para que cada linfócito B se comprometa a sintetizar uma única forma de cadeia leve para seu receptor de antígeno.

Quando a região V da cadeia pesada é formada, sua construção requer o *splicing* dos genes *IGHV*, *IGHD* e *IGHJ* (Fig. 17-6). O uso dos três genes selecionados aleatoriamente aumenta muito a variabilidade. Por exemplo, se um conjunto de 100 genes V, 10 genes J e 10 genes D são recombinados, então $100 \times 10 \times 10 = 10.000$ diferentes regiões V podem ser construídas. A recombinação destes genes também ocorre em uma ordem específica. Assim, *IGHD* é primeiramente unido ao *IGHJ* e, em seguida, os genes V são adicionados para compor um gene completo da região V. Após a transcrição, quaisquer genes J indesejados são eliminados, o mRNA do gene C é adicionado e o mRNA V-D-J-C completamente montado é traduzido para formar a cadeia pesada.

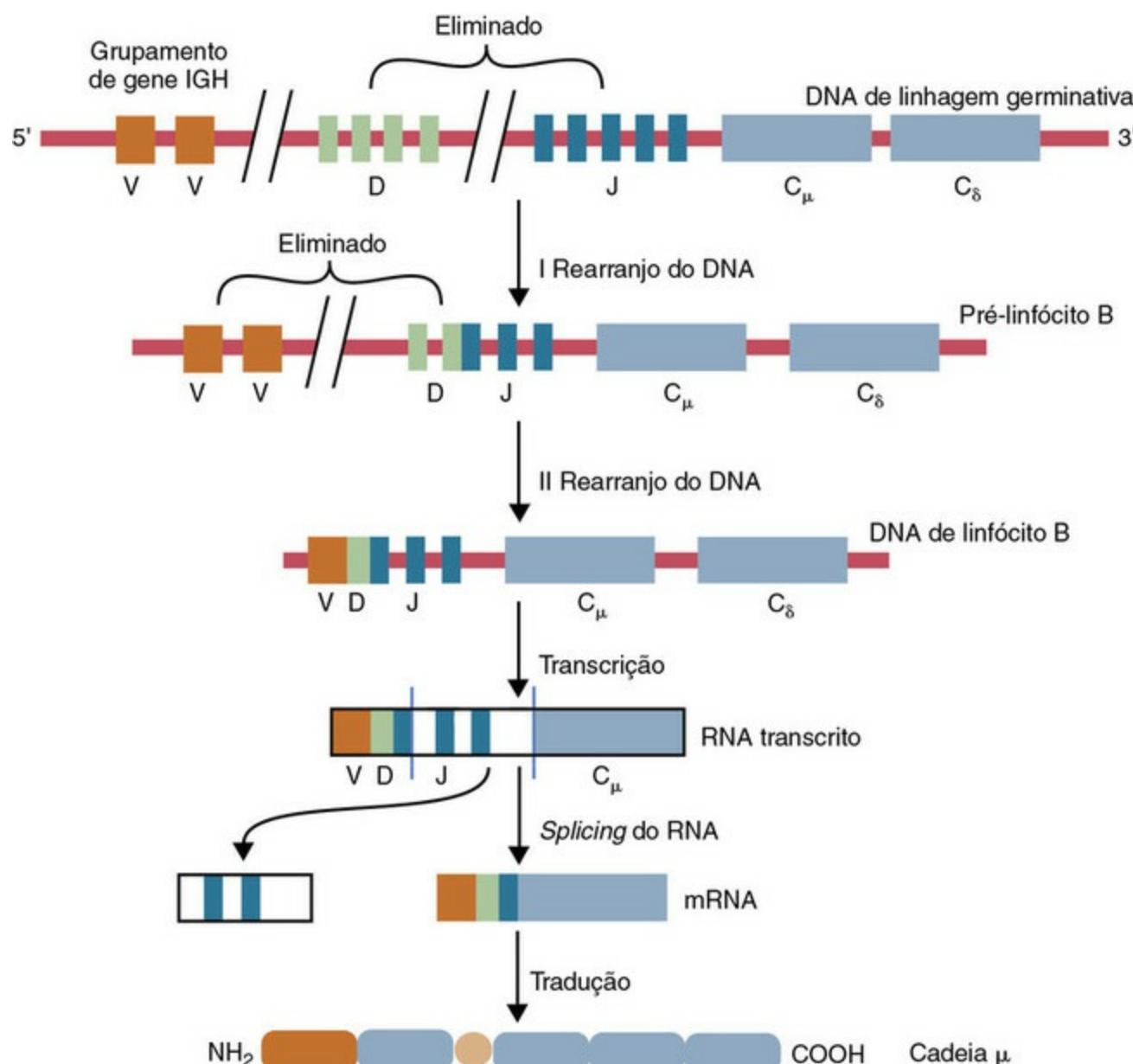


FIGURA 17-6 Geração de uma cadeia pesada completa de imunoglobulina. Dois eventos de rearranjo de DNA são necessários para unir os genes V, D e J. O primeiro evento une genes D e J selecionados; o segundo evento adiciona o gene V selecionado. Por fim, genes J indesejados são

Deleção de Bases

Embora a recombinação aleatória dos genes determine grande diversidade das regiões V, mecanismos adicionais podem aumentá-la. As endonucleases, por exemplo, podem remover aleatoriamente nucleotídeos das extremidades clivadas dos genes. Como consequência, o nucleotídeo exato em que os genes V e J se unem pode variar, levando a mudanças na sequência de bases no sítio de *splice* e a variações na sequência de aminoácidos da região V.

Inserção de Bases

No processamento do gene da cadeia pesada da imunoglobulina, bases adicionais podem ser inseridas nos sítios de *splice* V-D e D-J. Alguns destes nucleotídeos (nucleotídeos N) são aleatoriamente adicionados por uma enzima chamada transferase terminal de deoxinucleotídeo (TdT). Até 10 nucleotídeos N podem ser inseridos entre V e D e entre D e J.

Embora a seleção aleatória de genes de dois ou três diferentes conjuntos origine um grande número de diferentes combinações, nem todas essas combinações produzem anticorpos que serão utilizados. Algumas combinações podem resultar em uma sequência de nucleotídeos que não pode ser traduzida em proteína. Elas são chamadas de rearranjos não produtivos. Por exemplo, nucleotídeos são lidos em trincas, denominadas códons; cada códon codifica para um aminoácido específico. Se os códons forem lidos corretamente, então a sequência deverá estar na fase de leitura correta. Se nucleotídeos forem inseridos ou eliminados, alterando a fase de leitura, o gene resultante pode codificar para uma sequência de aminoácidos totalmente diferente.

Se a mudança na fase de leitura levar a um *splicing* inapropriado, a tradução será interrompida prematuramente. É provável que os rearranjos não produtivos ocorram em duas a cada três tentativas durante o desenvolvimento de linfócitos B. Quando ocorrem, o linfócito B tem diversas chances adicionais para produzir um anticorpo funcional. Por exemplo, linfócitos B imaturos inicialmente rearranjam um dos genes *IGK* (Fig. 17-7). Se isto não levar à produção de uma cadeia leve funcional, em uma segunda tentativa, o linfócito B usará outro alelo *IGK*. Se não funcionar, o linfócito B usará outro alelo *IGL* e, se também não for produtivo, uma última tentativa pode ser realizada com um segundo alelo *IGL*. Se, apesar de todos os esforços, uma cadeia leve funcional não for produzida, o linfócito B não poderá sintetizar uma imunoglobulina funcional. A célula entrará em apoptose sem participar da resposta imune.

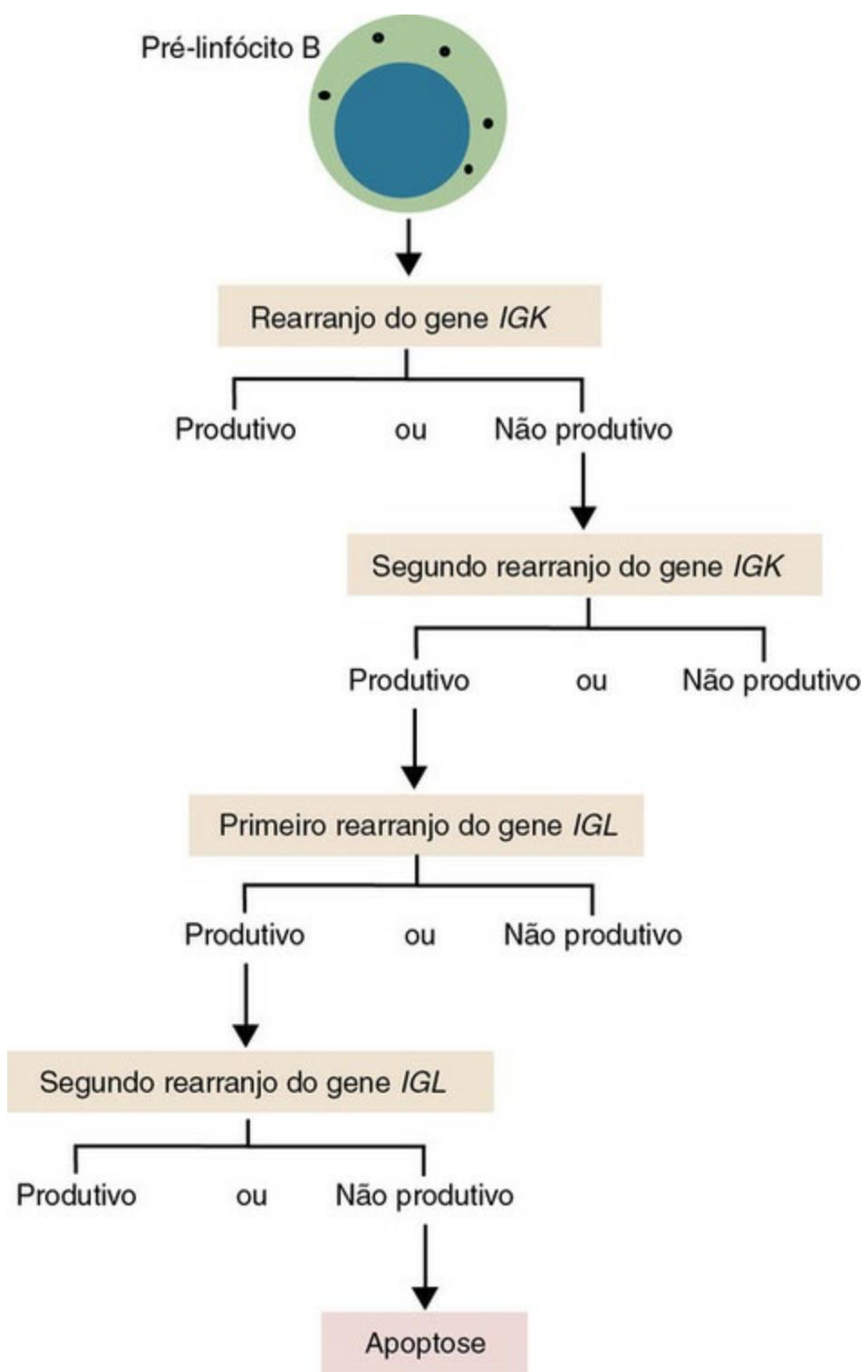


FIGURA 17-7 Durante o desenvolvimento, cada linfócito B possui quatro chances de sintetizar um rearranjo gênico produtivo que codifique para uma imunoglobulina funcional. Se as quatro tentativas falharem, a célula entrará em apoptose.

A sequência de eventos descritos foi descoberta em camundongos e humanos e pode não se aplicar a todos os mamíferos domésticos. Uma diferença clara consiste no uso das cadeias leves κ e λ . Em camundongos, coelhos, suínos e humanos, as cadeias κ são preferencialmente utilizadas (95% em camundongos, 90% em coelhos, 60% em suínos e 60% em humanos). Em outras espécies domésticas, há predominância de cadeias leves λ (98% em ruminantes, 60% a 90% em equinos). As razões para estas diferenças são desconhecidas.

Deve-se destacar também que o rearranjo gênico em imunoglobulinas não é

inteiramente aleatório. Em coelhos, camundongos e humanos, por exemplo, a maioria dos genes *IGHV* localizados a 3' tende a ser utilizada com maior frequência. O uso preferencial de certos genes resulta da combinação de fatores, incluindo a recombinação de sequências sinalizadoras, a acessibilidade dos genes à enzima recombinase, a sequências dos sítios de *splice* e a forma como o DNA pode se enrolar.

Edição do Receptor

Embora cada novo linfócito B expresse um receptor de antígeno específico, os linfócitos B em desenvolvimento podem continuar a rearranjar genes V, D e J mesmo após a exposição ao antígeno. Assim, um linfócito B que expressa uma cadeia κ específica pode recomeçar o rearranjo dos genes V, trocando para outros genes *IGKV* ou mesmo outros genes *IGLV*. A célula pode continuar a rearranjar os segmentos V anteriores (*upstream*) ou J posteriores (*downstream*), ainda não rearranjados. Esta edição do receptor, que ocorre nos centros germinativos, pode ser uma forma para eliminar os receptores que se ligam a autoantígenos ([Capítulo 34](#)).

Mutação Somática

Embora a recombinação gênica possa gerar muitos receptores de antígeno diferentes nos linfócitos B imaturos, a especificidade na interação ao antígeno ocorre ao acaso. Deste modo, anticorpos, especialmente os produzidos no início da resposta imune, podem ligar-se aos抗原s de maneira relativamente fraca. Além disso, a recombinação pode não ser responsável por toda a variabilidade de sequência encontrada nas regiões V das imunoglobulinas. Por exemplo, há três regiões hipervariáveis (CDRs) em uma região V ([Fig. 17-8](#)). Uma delas, o CDR3, está localizada em torno da posição 96 e claramente é resultante da recombinação de genes V e J. Porém o CDR1 e o CDR2 localizam-se longe dos sítios de *splice* V-J e V-D-J. Devem existir ainda outros mecanismos para a geração da variabilidade de anticorpos ([Quadro 17-1](#)). De fato, a recombinação gênica é apenas o primeiro passo na geração da diversidade dos anticorpos. Ela é seguida por mecanismos adaptativos que podem gerar anticorpos que se ligam ao antígeno com maior força e especificidade. Assim, a resposta dos anticorpos adapta-se ao antígeno encontrado. Isto é conduzido por um processo chamado mutação somática.

Quadro 17-

1

Métodos de Geração de Diversidade de Anticorpos

Recombinação de genes *VJ* e *VDJ*

Deleção de base

Inserção de base

Mutação somática

Associação combinatória

Conversão gênica

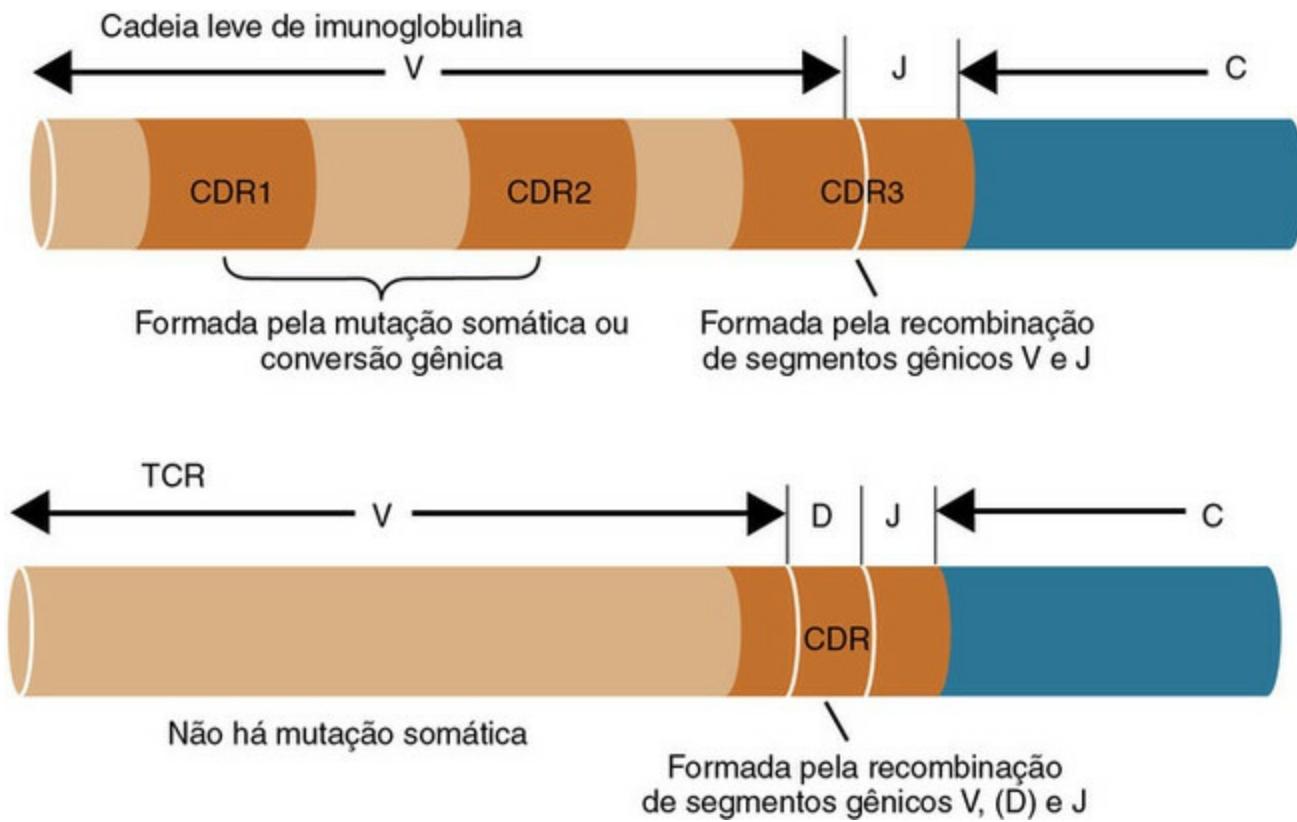


FIGURA 17-8 Principais diferenças entre as regiões variáveis do TCR e das imunoglobulinas na formação de CDRs. Imunoglobulinas possuem três CDRs. CDR1 e CDR2 são geradas por mutação somática. CDR3 é gerada pela conversão gênica. Esta opção não está disponível para o TCR, na qual a mutação somática é rigorosamente evitada para impedir autorreatividade.

Depois da primeira exposição a um antígeno, os linfócitos B formam centros germinativos (Capítulo 12). Os linfócitos B proliferam e sofrem uma seleção direcionada pelo antígeno nas zonas escuras dos centros germinativos. Como resultado, se anticorpos forem obtidos em intervalos após a imunização e as sequências para regiões V forem determinadas, mudanças progressivas ocorrerão nestas sequências. As mudanças são resultantes de mutações aleatórias que ocorrem dentro dos genes *IGHV* recombinados.

A geração de mutações nos genes V da imunoglobulina é desencadeada pela ligação do antígeno a dois BCRs, pela interação do CD40 com o CD154 e pela ligação do CD80 com o CD28. Estes sinais ativam uma enzima presente nos linfócitos B chamada citidina desaminase. A enzima desamina as citidinas no DNA do gene V e converte-as em uracilas. As uracilas são reconhecidas como erros (a uracila não é normalmente encontrada no DNA) e sua presença, portanto, desencadeia o processo de reparo. Um destes processos de reparo utiliza uma DNA polimerase que erroneamente substitui as uracilas por timinas durante a transcrição. Outras enzimas eliminam as uracilas e deixam um espaço que é reparado pela DNA polimerase usando nucleotídeos selecionados aleatoriamente. A fenda é “remendada” com curtas sequências de nucleotídeos.

O grau em que um linfócito B responde ao antígeno está diretamente relacionado à força (afinidade) pela qual seu receptor se liga a este antígeno. Quanto melhor for o encaixe entre o antígeno e o receptor, melhor será o estímulo enviado ao linfócito B. Se

um BCR não puder se ligar ao antígeno, o linfócito B não poderá ser estimulado e morrerá. Em contraste, linfócitos B cujos receptores ligam-se aos抗ígenos com maior afinidade sobreviverão e irão proliferar (Fig. 17-9). Assim, conforme os linfócitos B respondem a um antígeno, ciclos sucessivos de mutação e seleção dos receptores de maior afinidade levam, progressivamente, à geração de populações de linfócitos B, produzindo anticorpos de grande afinidade.

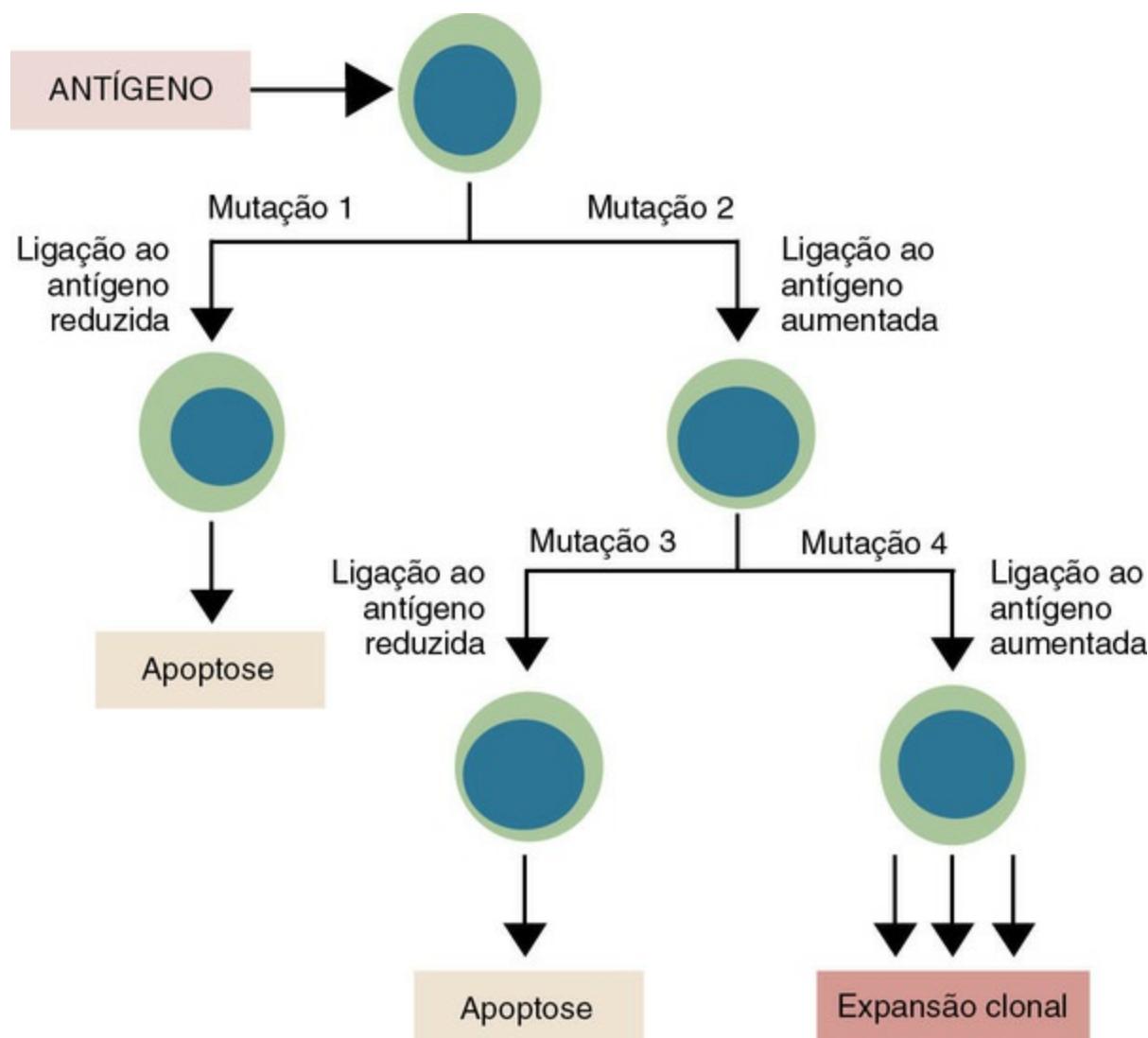


FIGURA 17-9 Seleção de mutantes somáticos. A mutação espontânea durante a expansão de um clone de linfócito B leva ao desenvolvimento de células com receptores de antígeno que diferem quanto à sua afinidade ao antígeno. Células que se ligam fortemente aos抗ígenos serão estimuladas mais intensamente do que aquelas que se ligam de forma mais fraca. Como resultado da pressão seletiva, a população de linfócitos B aumenta gradativamente a afinidade de ligação durante uma resposta imune mediada por anticorpos.

A mutação somática não se inicia até que linfócitos B tenham deixado de sintetizar a imunoglobulina de classe M (IgM) para produzir IgG ou IgA. Isto sugere que o mecanismo de mutação não é ativado até que o linfócito B tenha se comprometido com o uso de um gene V específico, da cadeia pesada. Como consequência, a afinidade dos anticorpos IgM ao antígeno não aumenta durante a resposta imunológica, mas a afinidade dos anticorpos IgG, sim.

Conversão Gênica

Em mamíferos não humanos e camundongos pode não haver tamanha diversidade do gene V. Como consequência, a recombinação gênica não pode explicar a diversidade de imunoglobulinas. Nessas espécies, a diversidade do gene V é gerada pela conversão gênica (Fig. 17-10). As espécies que empregam a conversão gênica devem possuir um repertório de múltiplos genes V ou pseudogenes. (Pseudogenes são segmentos defeituosos do DNA e que, por isso, não podem ser transcritos.) Durante a conversão gênica, a citidina desaminase do linfócito B insere uma uracila, que é em seguida removida, deixando uma lacuna no gene V mais próximo. A lacuna é então preenchida por curtos segmentos de DNA selecionados aleatoriamente, obtidos de uma região de gene V anterior (*upstream*) ou de um pseudogene. O gene V “reparado” terá, portanto, uma sequência diferente de seu precursor. Alguns destes eventos de conversão gênica produzem um gene V “inativo”, que não pode sintetizar uma região V funcional. Nesses casos, os linfócitos B afetados são eliminados. Os linfócitos B com genes funcionais, por outro lado, podem se ligar aos抗ígenos, dividir-se e se diferenciar.

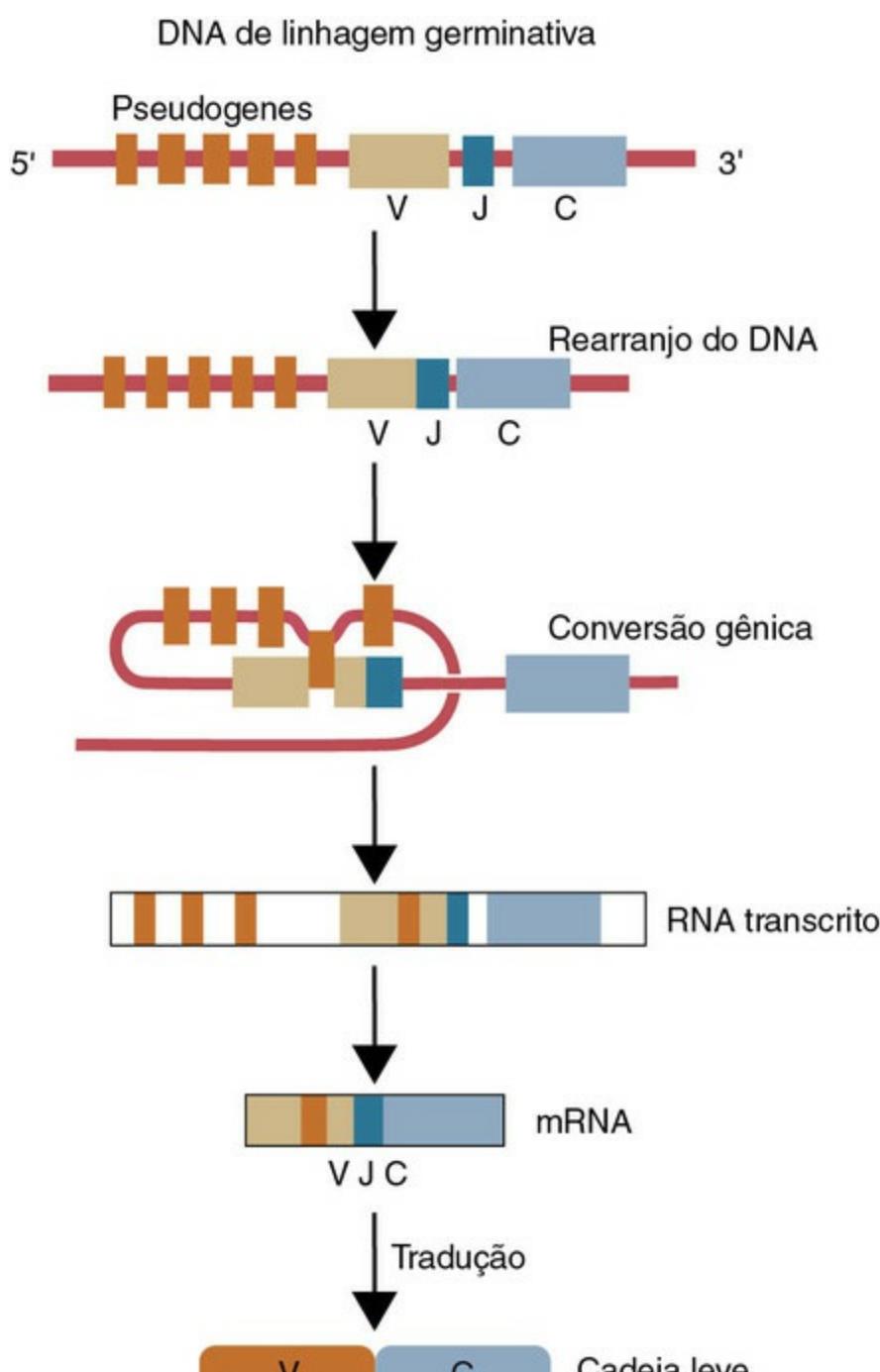


FIGURA 17-10 Processo de conversão gênica. Neste processo, os segmentos anteriores aos genes (*upstream*) ou pseudogenes são inseridos em uma única região V para gerar diversidade da sequência.

Montagem do Receptor

Quando os receptores de antígeno de linfócitos B são gerados, o processo de montagem ocorre em uma ordem lógica. A primeira cadeia a ser montada é aquela que une os genes V, D e J. Esta cadeia é capaz de gerar uma diversidade juncional e combinatória muito maior do que a da outra cadeia, sendo a que mais contribui para a ligação ao antígeno. Em linfócitos B, esta é a cadeia pesada das imunoglobulinas. A cadeia pesada é ligada a moléculas de transdução de sinal, e uma cadeia associada provisória é sintetizada para que o pré-linfócito B possa, de forma limitada, responder aos抗ígenos. Como resultado, um pequeno clone de linfócito B expressando somente a cadeia pesada é formado. A

sinalização por meio deste pré-receptor estimula uma proliferação limitada, o que é seguido pela formação de uma cadeia associada. Nos linfócitos B, esta é a cadeia leve. A cadeia associada é a que utiliza apenas o único sítio de *splice* entre V e J e, assim, contribui menos para a diversidade do receptor de antígenos. Uma vez montadas, um BCR completo é formado. Assim que a primeira cadeia completa é formada usando os genes V, D e J, os mecanismos de sinalização tendem a impedir recombinações e rearranjos posteriores em seus genes e não permitem a montagem de um segundo alelo para a cadeia pesada. A presença da primeira cadeia também influencia a geração de diversidade da cadeia associada, de modo que a diversidade na segunda cadeia tenda a “ajustar finamente” a capacidade de ligação ao antígeno pelo receptor.

Potencial de Diversidade das Imunoglobulinas

O rearranjo gênico gera uma enorme diversidade da região V e de especificidade antigênica, de diversas maneiras. Primeiro, conforme ocorre na família *IGKV* humana, somente um dos 80 possíveis genes V é selecionado para a transcrição, assim como apenas um dos cinco genes *IGKJ*. A união aleatória dos genes fornecerá uma variabilidade significativa, uma vez que há 400 (80×5) possíveis combinações de *IGKV-IGKJ*. O uso de um terceiro gene selecionado aleatoriamente aumentará ainda mais a diversidade. Com o uso de 300 genes *IGHV*, cinco *IGHD* e dois *IGHJ*, até 3.000 ($300 \times 5 \times 2$) diferentes regiões V de cadeias pesadas podem ser geradas em humanos. Uma vez pareadas, as cadeias leves e pesadas são usadas para formar o sítio de ligação ao antígeno; o número total de possíveis combinações em humanos é de 1,2 milhão (400×3.000). Além disso, a presença de dois sítios de *splice* multiplica o potencial de diversidade gerado em decorrência da inserção e deleção de bases. Porém, conforme mencionado, muitas das combinações gênicas assim formadas podem ser de pouco uso funcional.

Considerando todos os possíveis mecanismos, o número de diferentes sítios de ligação ao antígeno e, portanto, de especificidades de ligação é de cerca de $1,8 \times 10^{16}$, sem contar a mutação somática. (Isto pode ser comparado com a estimativa de 1×10^7 diferentes抗ígenos que o sistema imune pode reconhecer.)

Diferenças entre as Espécies

A diversidade de receptores de antígeno é gerada de duas formas diferentes, dependendo da espécie animal. Alguns mamíferos realizam a recombinação gênica seguida pela mutação somática. Nestas espécies, a diversidade de imunoglobulinas é gerada continuamente de precursores de linfócitos B ao longo de toda a vida do animal. Outros mamíferos, em contraste, usam a conversão gênica durante um curto período no início da vida. Após a geração de diversidade de linfócitos B inicial, este grupo de células se expande por meio de um mecanismo autorrenovável, com pouca mutação somática.

Equinos

O *locus* IGH1 de equinos contém 40 genes D, oito J e 59 V. O *locus* IGK contém um único gene C, cinco J e 80 V. O *locus* IGL contém sete genes C, cada um precedido por um único gene J e 34 V posteriores (*downstream*) ao grupamento J-C. Nos equinos, portanto, predomina o emprego da recombinação gênica.

Bovinos

Os bovinos utilizam a recombinação para as cadeias leves e uma combinação de recombinação e conversão gênica para as cadeias pesadas. A diversificação inicial ocorre nos órgãos linfoides e é seguida pela mutação somática nas placas de Peyer no íleo. Possuem 15 genes *IGHV* estreitamente relacionados, todos pertencentes a uma única família (Tabela 17.1). Bovinos também possuem vários pseudogenes V e 10 genes *IGHD* curtos e longos. Como resultado, as regiões CDR3 das cadeias pesadas são variáveis em tamanho. Pequenas sequências conservadas de 13 a 18 nucleotídeos podem ser inseridas nas junções V-D, de modo que as regiões CD3 sejam excepcionalmente longas e contenham até 61 aminoácidos.

Tabela 17-1

Exemplos do Uso Diferencial de Genes em Mamíferos

ESPÉCIES	<i>IGKV</i>	<i>IGKJ</i>	<i>IGLV</i>	<i>IGLJ</i>	<i>IGHV</i>	<i>IGHJ</i>	<i>IGHD</i>
Equinos	20	5	25	4	>7	5	10
Bovinos			20	4	15	2	10
Ovinos	10	3	>100	1	7	2	>1
Suíños	250	>5	100	3	20	1	2
Camundongos	111	9	14	3	200	7	18
Humanos	48	9	69	8	215	27	30
Ratos					353	5	21

O *locus* IGL bovino contém 25 genes V, dos quais 17 são funcionais, organizados em três subgrupos 5' para quatro genes J-C. Os genes *IGLV1* predominantemente expressos são encontrados em dois subgrupos 5', enquanto os genes *IGLV2* e *IGLV3* raramente expressos são proximais aos genes J-C. Bovinos apresentam mais de um gene *IGLJ*, entretanto apenas um é expresso. Muitos dos pseudogenes são fusionados a *IGLJ* na linhagem germinativa. Bovinos também apresentam quatro genes *IGLC*. Dois destes (*IGLC2* e *IGLC3*) são funcionais, enquanto os outros dois (*IGLC1* e *IGLC4*) são pseudogenes. O *IGLC3* é preferencialmente expresso.

Ovinos

Os ovinos também utilizam ambas, recombinação e conversão. Os linfócitos B imaturos primeiro diversificam os genes V (D) e J nos órgãos linfoides, como o baço e a medula óssea. As células imaturas então migram para os folículos na placa de Peyer do íleo, onde

ocorre a mutação somática (Fig. 17-11). O passo inicial da diversificação é mediado por mecanismos distintos. Os genes das cadeias leves de ovinos possuem mais de 90 genes *IGLV* e um único gene *IGLJ*, portanto são diversificados pela recombinação gênica. Em contraste, os ovinos apresentam apenas um número limitado de genes *IGHV* e, logo, usam a conversão para diversificar suas cadeias pesadas. Estes animais possuem seis genes *IGHJ*, dos quais dois são pseudogenes. Um dos genes ativos, o *IGHJ1*, é usado em 90% das cadeias pesadas, sugerindo que a recombinação seja mínima. Mais de 98% de todos os rearranjos ocorrem em fase de leitura e há poucos nucleotídeos P ou N. Diferentemente dos coelhos, humanos e camundongos, em ovinos a estimulação por bactérias intestinais comensais não é absolutamente necessária para a diversificação dos genes V.

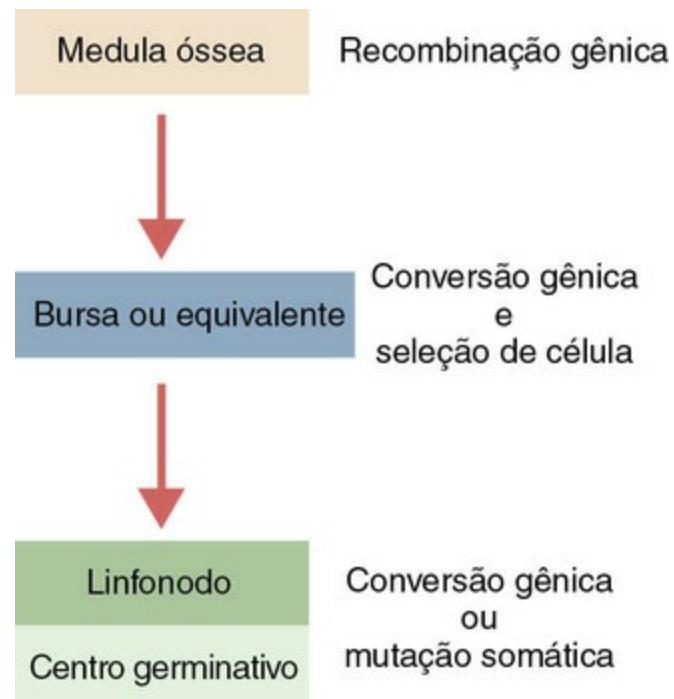


FIGURA 17-11 Órgãos linfoideos onde ocorrem a recombinação gênica, a conversão gênica e a mutação somática.

Suínos

Os suínos apresentam cerca de 20 genes *IGHV*, dois *IGHD* e um único gene *IGHJ* de linhagem germinativa. No início da vida fetal, os suínos utilizam apenas quatro a cinco genes *IGHV* e seu repertório inicial é composto por somente oito a 10 combinações. Na vida fetal tardia, este repertório restrito é compensado pela atividade precoce da TdT e pela extensiva adição na região N, em fase de leitura, levando à significativa diversidade juncional. Os linfócitos B de suínos não realizam edição do receptor, pois possuem apenas um gene *IGHJ*. Suínos possuem apenas dois genes *IGHD* funcionais. A utilização de V_H é independente da posição do gene, mas três genes *IGHV* são responsáveis por 40% do repertório pré-imune e seis genes, por 70%. Suínos recém-nascidos têm pouca diversidade combinatória ao nascimento.

A presença da microbiota intestinal auxilia significativamente o desenvolvimento de linfócitos B de suínos, cujos números aumentam substancialmente durante as duas primeiras semanas de vida, embora a diversidade de receptor possa não aumentar de maneira expressiva até a quarta ou sexta semana de idade. Os suínos isentos de germes (*germ-free*) apresentam concentrações de imunoglobulina 20 a 100 vezes menores do que os animais convencionais. A diversidade dos genes V de IgA e IgM de mucosa (mas não dos genes V da IgG esplênica) é muito maior nos suínos convencionais do que nos isentos de germes (*germ-free*).

Coelhos

A diversidade de anticorpos nos coelhos é gerada pela conversão gênica. Os linfócitos B imaturos destes animais inicialmente unem um pequeno número de genes de V (D) e J e, então, migram para o apêndice. Os genes *IGHV* são subsequentemente diversificados pela conversão gênica e pela mutação somática dentro dos centros germinativos. A presença de bactérias comensais é necessária para que essa diversificação ocorra. As glicanas e outros padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) produzidos pelas bactérias são necessários para estimular a diversidade de anticorpos e o crescimento dos linfócitos B. Os coelhos apresentam mais de 200 genes *IGHV*, no entanto quase 90% dos rearranjos da região V empregam o gene *IGHV* mais próximo ao gene D. Os demais genes V presumivelmente servem como doadores para a conversão gênica.

Humanos e Camundongos

Os humanos e os camundongos, que possuem muitos genes *IGHV*, usam múltiplas recombinações gênicas para gerar a maior parte de sua diversidade de anticorpos (Tabela 17-2). Uma diversidade adicional é gerada pela deleção e inserção de bases e pelo mecanismo de mutação somática. Nestas espécies, linfócitos B com diversos receptores de antígeno são produzidos ao longo da vida.

Tabela 17-2

Diversidade de Imunoglobulinas entre Mamíferos

ESPÉCIES	GENES C _H				GENES C _L FAMÍLIAS V _H E V _L						
	IGM	IGD	IGG	IGE	IGA	λ	κ	H	λ	κ	
Equinos	1	1	7	1	1	4	1	7	1	?	
Bovinos	2	1	3	1	1	4	1	1	2	?	
Ovinos	1	1	3	1	2	>1	1	1	6	3	
Suínos	1	1	8-12	1	1	1?	1	1	?	?	
Cães	1	1	4	2?	1						
Coelhos	1	0	1	1	13	8	2	1	?	?	
Camundongos	1	1	4	1	1	3	1	14	3	4	
Humanos	1	1	4	1	2	7	1	7	7	7	

Bactérias Intestinais e Expansão do Repertório de Linfócitos B

Conforme mencionado anteriormente, alguns mamíferos, incluindo grandes herbívoros domésticos, desenvolvem seu repertório de anticorpos em dois estágios. O primeiro estágio envolve a diversificação que implica rearranjos de um pequeno número de genes V, D e J. Os linfócitos B então migram para o tecido linfoide associado ao intestino (GALT), onde o número de células e a diversificação de repertório aumentam significativamente. A segunda fase da diversificação de linfócitos B ocorre nos órgãos linfoides intestinais que estão em contato direto com a microflora intestinal. A importância da microflora é demonstrada pelo fato de que suínos isentos de germes (*germ-free*) não conseguem desenvolver uma diversidade de linfócitos B significativa. Bactérias intestinais são fundamentais nesse processo. Por exemplo, em coelhos, o desenvolvimento normal de GALT pode ocorrer na presença conjunta de *Bacteroides fragilis* e *Bacillus subtilis*, mas não na de cada uma dessas bactérias isoladamente. Outras combinações de bactérias também são eficazes, sugerindo que é necessária alguma forma de interação bacteriana para um efeito ideal. Demonstrou-se que a glicana presente em *B. fragilis* é processada por células apresentadoras de antígeno, estimulando o crescimento, a maturação e a produção de citocinas por linfócitos T CD4+. Estes linfócitos T, por sua vez, estimulam o desenvolvimento completo e a maturação de linfócitos B.

A análise da expansão de linfócitos B intestinais em decorrência de bactérias comensais também mostra que ela tende a afetar as células em determinados domínios V_H. A expansão não é simplesmente uma resposta específica a抗ígenos microbianos, mas sim uma resposta policlonal, que independe do antígeno. Esta resposta pode ser direcionada por receptores de reconhecimento de padrões (PRRs), como os receptores do tipo toll (TLRs), ou ser resultante da ligação de superantígenos microbianos ao BCR, ou alguma combinação similar.

Diversidade do Receptor de Linfócitos T

Os rearranjos dos genes do TCR e das imunoglobulinas são específicos; genes de imunoglobulinas não são rearranjados nos linfócitos T e os genes do TCR não são rearranjados nos linfócitos B. Assim como as imunoglobulinas, as quatro cadeias peptídicas, α, β, γ e δ, que formam os dois tipos de TCRs, podem ligar-se a muitos抗ígenos diferentes, pois cada uma delas é composta por uma região variável ligada a uma região constante. A diversidade da região V do TCR é gerada apenas pela recombinação gênica. Isto é significativamente diferente dos diversos mecanismos empregados pelos linfócitos B. Nossa compreensão do número de genes para regiões V de TCRs ainda está evoluindo. Muitos genes foram identificados na linhagem

germinativa de cada espécie. Nem todos estes genes são expressos, e muitos são pseudogenes ou fragmentos gênicos. Estima-se que o número de genes aumente conforme os genomas forem estudados em maiores detalhes.

Estrutura dos Genes do Receptor de Linfócitos T

As quatro cadeias peptídicas do TCR são codificadas por três *loci* gênicos. O *locus* TRA/D codifica para as cadeias α e δ , uma vez que o gene *TRD* está incorporado ao *locus* TRA. O *locus* TRB codifica apenas para as cadeias β , e o *locus* TRG, apenas para as cadeias γ . Os quatro *loci* do TCR apresentam genes V, J e C, enquanto os *loci* TRB e TRD exibem também genes D (Fig. 17-12).

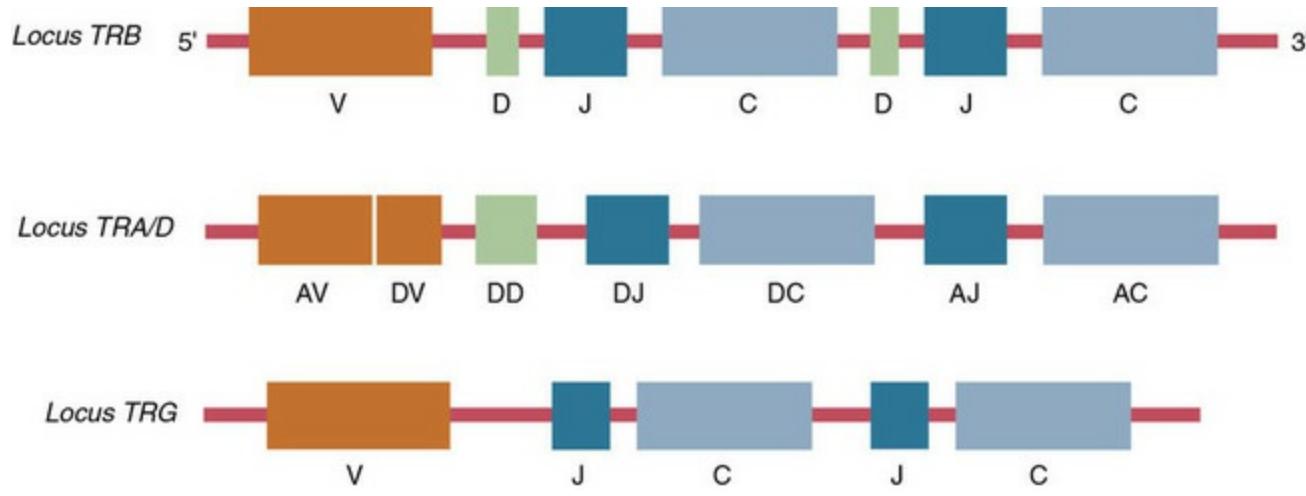


FIGURA 17-12 Estrutura básica dos três *loci* gênicos que codificam para as quatro diferentes cadeias de TCR. Os genes das cadeias β são incorporados aos das cadeias α para formar um único *locus*.

Cada *locus* do TCR contém dois ou mais genes C. No *locus* TRA/D, um gene C codifica para *TRAC* e o outro para *TRDC*. Os *loci* TRB e TRG, em contrapartida, podem conter múltiplos genes C. Por exemplo, em humanos existem dois idênticos genes *TRBC* e dois *TRGC*. O número de genes *TRGC* é especialmente alto em mamíferos domésticos. Existem oito diferentes genes *TRGC* em cães. Os linfócitos T α/β rearranjam e expressam genes *TRA* e *TRB*, enquanto linfócitos T γ/δ expressam genes *TRG* e *TRD*. Os linfócitos T α/β e os linfócitos T γ/δ originam-se de um precursor celular comum. Não se sabe como a troca de classe de TCR é determinada, mas provavelmente resulta de sinais gerados no interior do microambiente tímico. Linfócitos T em desenvolvimento comprometidos com a linhagem de TCR α/β eliminam genes *TRD*, por meio de uma alça formada, e passam a utilizar genes *TRA*. Alguns genes V presentes no *locus* TRA/D podem ser usados por ambas as cadeias de TCR, α ou δ .

Cadeias α

O número de genes *TRAV* varia entre espécies e vai de quatro a cinco em equinos e ovinos, 33 em suínos, e a mais de 300 em bovinos. Do mesmo modo, a disponibilidade do gene *TRAJ* varia de cinco em equinos a 61 em suínos, camundongos e humanos. Apenas

um gene *TRAC* foi identificado nos mamíferos estudados até agora. Além disso, alguns genes V *TRA/D* podem não apresentar um segundo CDR, mas ainda assim serem funcionais. Nestes casos, a região CDR1 é estendida. Talvez eles empreguem uma nova forma de interagir com o antígeno!

Cadeia β

O *locus* TRB geralmente contém um grupamento de genes V localizado anteriormente (*upstream*) a dois cassetes D-J-C quase idênticos, cada um contendo diversos genes J funcionais. Os genes D são todos similares em sequência e extensão e seu uso é relativo. Qualquer um deles V pode ser unido a um dos dois cassetes D-J-C, e o gene V pode ser unido a um gene D ou J. Os cães apresentam cerca de 38 genes *TRBV*, mas somente um terço deles forma 90% do repertório dos linfócitos T. O uso do gene *TRBV*, em cães, pode ser restrito a uma única família de genes V. Em suínos, 10 genes *TRBV* e três cassetes D-J-C foram identificados. Outras espécies podem ter muito mais genes V, variando de 10 em suínos a 134 em bovinos.

Cadeia δ

O *locus* TRD contém entre oito e cem genes V, dependendo da espécie, dois a 10 J, dois a seis D e apenas um gene C em todas as espécies examinadas. Conforme mencionado anteriormente, o uso do gene D é relativo.

Cadeia γ

O *locus* TRG contém quatro a 17 genes V, de quatro a 16 J e de dois a oito C, dependendo da espécie. Em cães, o *locus* TRG está organizado em oito cassetes, cada um contendo uma unidade básica V-J-J-C, exceto para um cassete J-J-C na posição 3'. Apresentam um total de 40 genes (16 V, 16 J, e 8 C). Oito dos 16 genes *TRGV*, sete de 16 *TRGJ* e seis de oito *TRGC* são funcionais. A existência de múltiplos genes *TRGC* sugere que os TCRs gerados podem apresentar diferentes propriedades biológicas.

Geração de Diversidade da Região V do Receptor de Linfócitos T

Há três regiões hipervariáveis (CDRs) em cada região V do TCR. As duas primeiras, localizadas entre os genes V, provavelmente surgiram por meio de seleção. A terceira é, de longe, a mais variável, sendo localizada na região de recombinação dos genes V, D e J ([Tabela 17-3](#)). Nos genes do TCR não ocorrem mutações somáticas nem conversões gênicas. Os genes que são separados na linhagem germinativa são aproximados pelo rearranjo do DNA e posteriormente modificados pela inserção ou deleção de bases conforme os linfócitos T se diferenciam ([Fig. 17-13](#)).

Tabela 17-3

Diversidade de TCR em Linhagens Germinativas de Mamíferos*

ESPÉCIES	TCRA			TCRD			TCRB			TCRG				
	V	J	C	V	J	D	C	V	D	J	C	V	J	C
Equinos	5	5	1	8	3		1	16	1	14	2			2
Bovinos	> 300	52	1	> 100	3	5	1	134	3	21	3	17	8	6
Ovinos	4			28				120	3	18	3	13	13	5
Suínos	33	61	1	31	10	6	1	10	3	21	3			6
Cães								38	1	6	1	16	16	8
Gatos												4	8	6
Camundongos	100	61	1	10	2	2	1	52	2	13	2	7	4	4
Humanos	54	61	1	8	4	3	1	88	2	14	2	15	5	2

*Os números desta tabela foram extraídos de múltiplas referências. Eles correspondem ao número de genes de linhagem germinativa reportados em cada locus. Nem todos estes genes são expressos, e muitos são pseudogenes. Quando as fontes diferiam, escolhi o número maior de genes reportados. Conforme as análises genéticas são realizadas, mais genes estão sendo identificados, sendo esperado um aumento destes números.

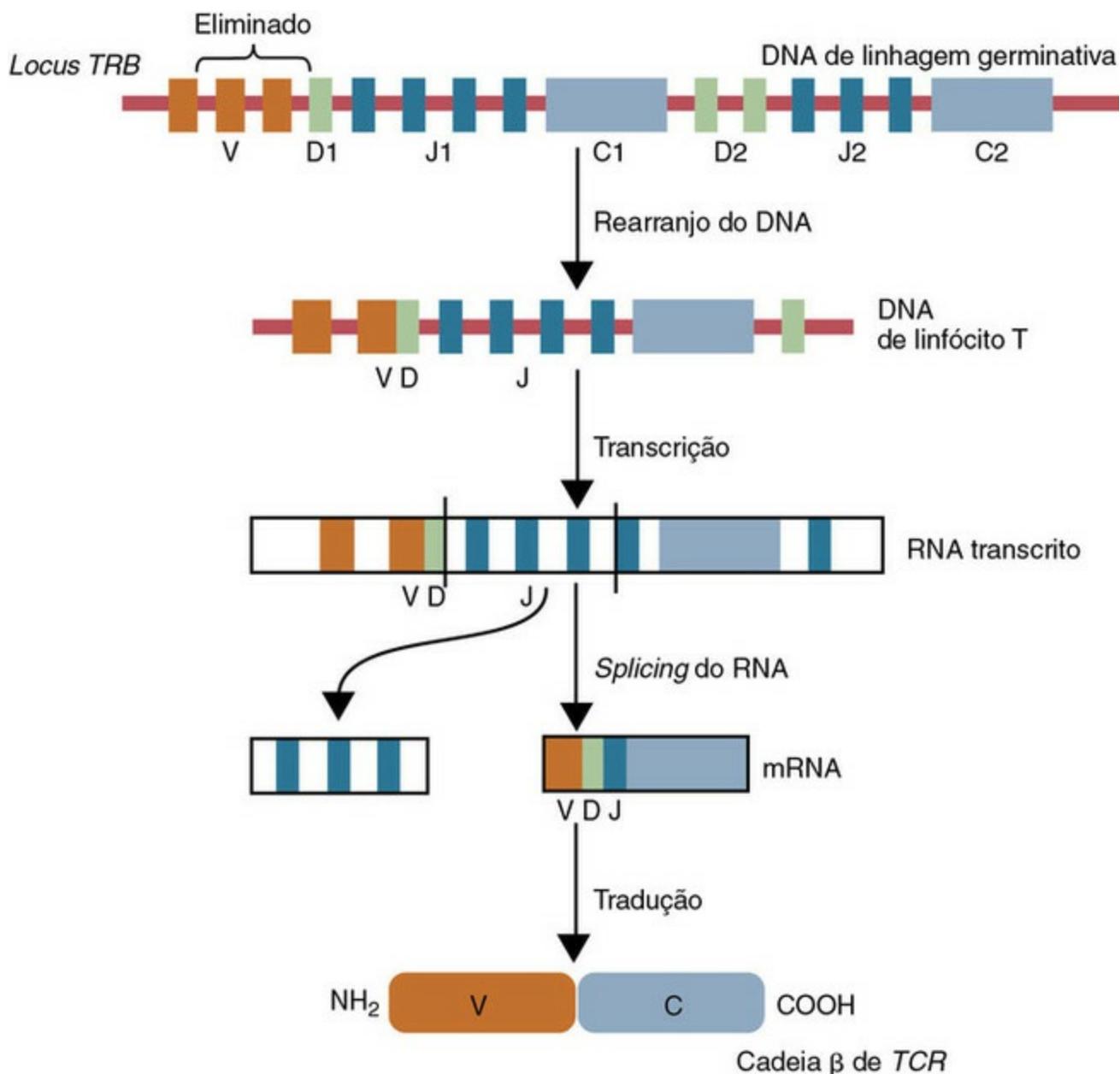


FIGURA 17-13 Produção de uma cadeia peptídica completa do TCR. Observe as similaridades

Rearranjo Gênico

As cadeias α e γ do TCR são construídas com genes V, J e C. As cadeias β e δ do TCR usam genes V, D, J e C. As cadeias β e δ normalmente contêm múltiplos genes D. Como resultado, construções V-D-D-J ou maiores podem ser formadas. Esta quantidade de recombinação significa que o quadro de leitura dos genes D pode modificar e permitir rearranjos produtivos. Este é um evento raro nas imunoglobulinas. A deleção de alça é responsável por mais de 75% dos rearranjos do TCR. O restante dos rearranjos se deve à troca ou inversão assimétrica das cromátides irmãs, ou seja, pela movimentação de um segmento de gene invertido para uma posição ao lado de um segmento de orientação oposta. As deleções de alça de genes do TCR são mediadas pelos mesmos processos empregados em BCRs. Assim, a mesma enzima de junção (uma recombinase) provavelmente atua tanto nos genes de imunoglobulinas quanto nos do TCR.

Inserção e Deleção de Bases

Embora de forma geral os TCRs sejam construídos com um número menor de genes das regiões V, D e J do que as imunoglobulinas, sua diversidade é maior em decorrência da diversidade juncional ([Quadro 17-2](#)). Nucleotídeos N podem ser aleatoriamente inseridos nas junções V, D e J por ação da TdT. Até cinco nucleotídeos podem ser inseridos entre V e D e quatro entre os genes D e J. Da mesma forma, nucleotídeos escolhidos ao acaso podem ser removidos pelas nucleases. A inserção de nucleotídeos N e a deleção de bases são muito mais extensas do que nos genes das imunoglobulinas e são, provavelmente, o componente mais significativo da diversidade juncional do TCR.

Quadro 17- 2

Métodos de Geração de Diversidade de TCR

Recombinação de genes VJ, VJJ, VDJ e VDDJ

Deleção de base

Inserção de base

Associação combinatória

Mutação Somática

A mutação somática não ocorre nos genes V do TCR. Embora linfócitos T devam estar aptos a reconhecer um antígeno estranho associado à molécula do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), é essencial que não respondam a autoantígenos. Se a mutação somática ocorresse aleatoriamente, haveria o risco inaceitável de alteração do padrão de restrição do MHC, tornando o antígeno estranho irreconhecível. Isto também poderia levar à produção de TCRs capazes de se ligar a autoantígenos, desencadeando autoimunidade.

Onde Isto Ocorre?

Os genes do TCR são rearranjados e expressos no timo. Embora ambos os tipos de linfócitos T se originem de um precursor celular comum, a decisão para qual tipo de TCR expressar provavelmente depende do sinal recebido pelo linfócito T no interior do timo. Timócitos imaturos iniciam o rearranjo de *TRB*, *TRG* e *TRD*. Se *TRB* for rearranjado de forma bem-sucedida, *TRG* é silenciado e *TRD* excluído, de modo que a célula se comprometa a usar *TRA*, expressando TCR α/β . Devido à geometria do locus *TRA/D*, a junção de um gene *TRAV* ao *TRAJ* inevitavelmente exclui genes *TRD* naquele alelo. Assim, os rearranjos de cadeias α eliminam qualquer possibilidade de expressão da cadeia δ . Alternativamente, a célula pode rearranjar com êxito *TRG* e *TRD* e expressar TCR γ/δ .

Diversidade do Receptor de Linfócitos T

No *locus* *TRA* de humanos, existem pelo menos 61 genes *TRAJ* e 54 *TRAV*, originando mais de três mil possíveis combinações. Além disso, na região N há a adição e a deleção de bases, gerando uma grande diversidade juncional. Após a correção da redundância de códons e de fases de leitura, o número de cadeias α de TCR potencialmente diferentes é de aproximadamente 10^6 . No *locus* *TRB* humano, há pelo menos 88 genes *TRBV*, dois *TRBD* e 14 *TRBJ*, originando $88 \times 2 \times 14 = 2.464$ possíveis combinações. Além disso, há a diversidade juncional e o uso de muitas combinações diferentes de *TRBD*. Após as correções, há aproximadamente 5×10^9 possíveis sequências *VDJ* β . Assim, o número de possíveis combinações diferentes no TCR α/β é de cerca de 5×10^{15} . (Nos camundongos, este número poderia ser similar, porém um camundongo possui apenas 5×10^7 linfócitos T, havendo muito mais potencial de diversidade do que o animal seria capaz de utilizar.)

No *locus* *TRD* humano, uma combinação de diversidade da região V, dos dois genes *TRDD*, dos três sítios onde podem ocorrer a adição e a deleção de nucleotídeos e da diversidade na posição de junção V-J podem ser geradas cerca de 10^{14} possíveis sequências de aminoácidos, enquanto no *TRGV* são possíveis 7×10^6 sequências diferentes. Não há dificuldade, portanto, na contabilização da enorme diversidade observada nos TCRs.

Diversidade dos Linfócitos T γ/δ

A função de linfócitos T γ/δ difere entre os mamíferos. Em humanos e camundongos, por exemplo, existem relativamente poucos genes V nos loci *TRD* e *TRG*, e o repertório combinatório é, portanto, relativamente pequeno. Além disso, o repertório do TCR γ/δ tende a ser bastante restrito, uma vez que as células que carregam estes receptores usam poucas combinações de genes V. Por exemplo, 70% a 90% dos linfócitos T γ/δ expressam os produtos gênicos de *TRGV9* e *TRDV2*. Em contraste, linfócitos T α/β humanos apresentam uma variedade muito maior na especificidade de ligação. Assim, em humanos e camundongos, há uma grande diferença entre o tamanho de repertório de TCRs α/β e γ/δ . Os linfócitos T γ/δ provavelmente desempenham um papel limitado na

defesa adaptativa, mas reconhecem PAMPs conservados.

Nos artiodáctilos, a situação é bastante diferente. Nestes mamíferos, os linfócitos T γ/δ compõem uma proporção muito maior do número total de linfócitos T. Conforme discutido no [Capítulo 14](#), em ovinos ou bovinos jovens, por exemplo, estas células correspondem a até 60% dos linfócitos T. Além disso, linfócitos T γ/δ de ruminantes apresentam uma diversidade de receptores consideravelmente maior. Em ovinos, a diversidade da região V de linfócitos T γ/δ é resultante do uso de 28 genes *TRDV* e de 13 genes *TRGV*, que contêm dois segmentos hipervariáveis distintos similares aos CDRs observados nos genes V das imunoglobulinas. Além disso, existem múltiplas isoformas de TCR γ/δ geradas pela associação de uma única cadeia C δ com até seis ou oito cadeias C γ . Tudo isto sugere que linfócitos T γ/δ de mamíferos domésticos podem reconhecer uma ampla variedade de抗ígenos e gerar resposta adaptativa em vez da inata.

Função dos Linfócitos T e Destruição de Invasores Associados à Célula

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Antígenos Endógenos

Apoptose

Cooperação Celular

Respostas dos Linfócitos T Citotóxicos

 Via da Perforina

 Fase de Adesão

 Golpe Letal

 Via do CD95

Subpopulações de Linfócitos T Citotóxicos

Outros Mecanismos de Citotoxicidade Celular

Ativação de Macrófagos

 Ativação Clássica de Macrófagos

 Ativação Alternativa de Macrófagos

 Reações de Hipersensibilidade Tardia

Linfócitos T de Memória Efetores

Pontos Principais

- A apoptose é um mecanismo pelo qual o organismo elimina células indesejadas. Há duas vias apoptóticas principais: uma origina-se dentro da célula (a intrínseca) e a outra é ativada por sinais extracelulares (a extrínseca). Ambas levam à ativação de uma cascata intracelular de caspases e ao desarranjo de componentes celulares.

- A imunidade celular elimina células anormais e patógenos intracelulares.
- Uma via da imunidade celular envolve a apoptose forçada de células-alvo infectadas por vírus e é mediada por linfócitos T citotóxicos.
- Os linfócitos T citotóxicos usam dois mecanismos para destruir seus alvos. Essas células podem estimular a via extrínseca, usando perforinas e granzimas. Alternativamente, os linfócitos T citotóxicos podem estimular a via intrínseca, usando o receptor de morte FAS e seu ligante.
- Algumas bactérias e parasitas podem escapar da destruição abrigando-se dentro dos endossomos das células fagocíticas, especialmente dos macrófagos.
- A eliminação desses microrganismos intracelulares é mediada pela ativação de macrófagos M1 por interferon- γ (IFN- γ) produzido por linfócitos Th1.

Os anticorpos se ligam aos organismos invasores na circulação ou nos fluidos teciduais, apressando sua destruição. No entanto, nem todos os microrganismos vivem fora das células. Os vírus e algumas bactérias crescem dentro das células, em locais inacessíveis aos anticorpos. Os anticorpos são, portanto, de uso limitado na defesa do corpo contra esses invasores. Os vírus e outros microrganismos intracelulares devem ser eliminados por outros mecanismos. Para tanto, o corpo usa duas técnicas diferentes. A célula infectada pode ser morta rapidamente, de forma que o invasor não tenha tempo de se multiplicar ou, alternativamente, a célula infectada desenvolve a habilidade de destruir o organismo intracelular. Em geral, os vírus, por exemplo, que entram no citoplasma ou no núcleo celular, são destruídos por mecanismos citotóxicos, enquanto organismos como as bactérias ou os parasitas, que residem dentro dos endossomos, são destruídos por ativação da célula. Os linfócitos T medeiam ambos os processos. Os抗ígenos que desencadeiam essas respostas são originários de sítios intracelulares e, por esse motivo, são chamados de抗ígenos endógenos.

Antígenos Endógenos

Como descrito no [Capítulo 10](#), toda vez que uma célula sintetiza uma proteína, uma amostra é processada e peptídeos são carreados para a superfície celular, ligados a moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I ([Fig. 18-1](#)). Se esses peptídeos não forem reconhecidos pelos linfócitos T, não há o desencadeamento de resposta. Porém, se o complexo MHC-peptídeo se ligar a um receptor de抗ígeno dos linfócitos T (TCR), esse linfócito T será estimulado a responder. Assim, quando um vírus infecta uma célula, os linfócitos T são capazes de reconhecer muitos dos peptídeos derivados das proteínas virais. Os linfócitos T que respondem a esses抗ígenos são CD8 $^{+}$. O CD8 é o receptor que os linfócitos T usam para se ligar às moléculas do MHC de classe I nas células-alvo, o que desencadeia a sinalização intracelular e, por fim, a morte das células-alvo.

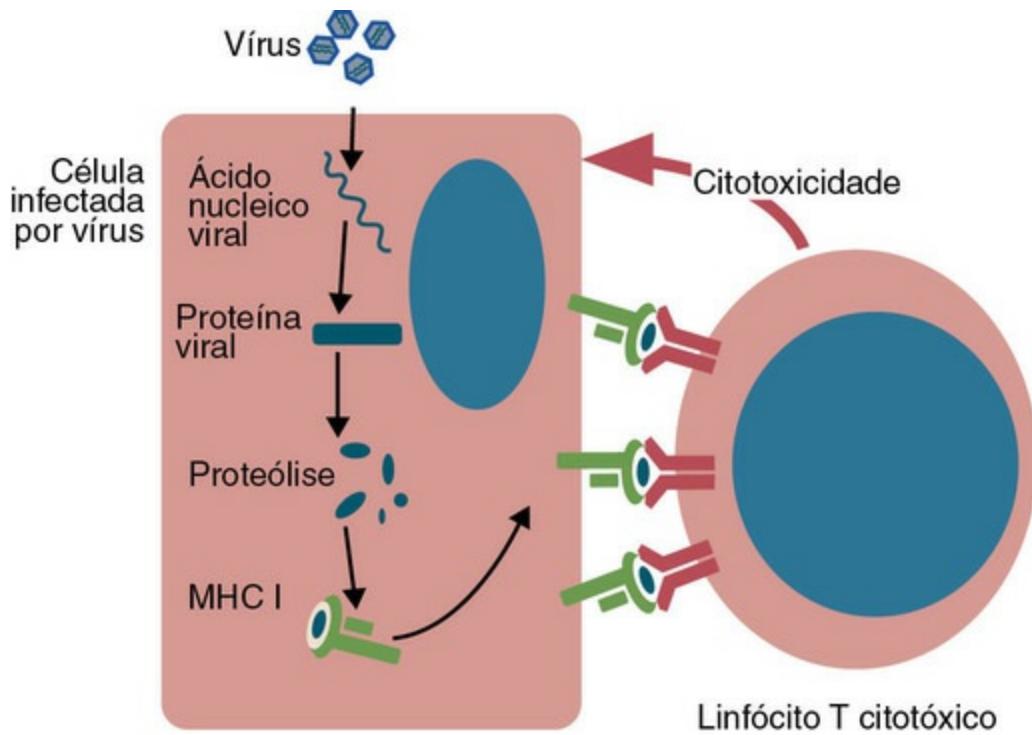


FIGURA 18-1 Visão simplificada do processamento de um antígeno endógeno. O antígeno endógeno é primeiramente quebrado em pequenos peptídeos e inserido na fenda de ligação ao antígeno nas moléculas de classe I do complexo principal de histocompatibilidade (MHC). Quando se apresenta na superfície celular, o antígeno ligado às moléculas do MHC de classe I estimula a resposta de linfócitos T citotóxicos.

Apoptose

As células são capazes de cometer suicídio. Células velhas, excedentes, danificadas ou anômalas, que poderiam interferir nas funções teciduais normais, podem ser induzidas a morrer se necessário. Esse suicídio celular é chamado de apoptose. A apoptose é cuidadosamente regulada. A maquinaria apoptótica deve ser ativada apenas quando uma célula deve morrer. Estruturalmente, a apoptose é caracterizada pela formação de bolhas na membrana plasmática (*membrane blebbing*), pela fragmentação do núcleo celular e pela fagocitose da célula que está morrendo.

Há duas vias principais de apoptose. A via extrínseca, ou via do receptor de morte celular, é desencadeada por citocinas, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α), que atua por meio de receptores de morte específicos, como o CD95 (FAS). Os receptores de morte são uma família de receptores de superfície celular do tipo 1 que, quando ativados, desencadeiam a apoptose. Todos os membros possuem uma sequência de 80 aminoácidos citoplasmáticos denominada domínio de morte. Os receptores mais importantes dessa família são o FAS (CD95) e o receptor do fator de necrose tumoral (TNFR). Os receptores de morte são ativados por ligantes comumente expressos nas células citotóxicas. Os ligantes interagem com os receptores de morte e resultam no agrupamento de diversas proteínas adaptadoras, formando um complexo de sinalização. Uma vez formado, esse complexo ativa as caspases iniciadoras 8 e 10 (Fig. 18-2).



FIGURA 18-2 Papel de três diferentes tipos de caspases na inflamação e na apoptose. As caspases inflamatórias estão descritas no [Capítulo 2](#).

A via mitocondrial, por outro lado, é ativada por estímulos nocivos que causam lesões mitocondriais. O estímulo danoso (p. ex., radiação ou oxidantes) ativa a proteína pró-apoptótica BCL-2, que promove então a liberação do citocromo C da mitocôndria ([Fig. 18-3](#)). O citocromo C promove a formação de um complexo multiproteico chamado de apoptossomo. O apoptossomo, por sua vez, ativa a caspase 9 iniciadora.

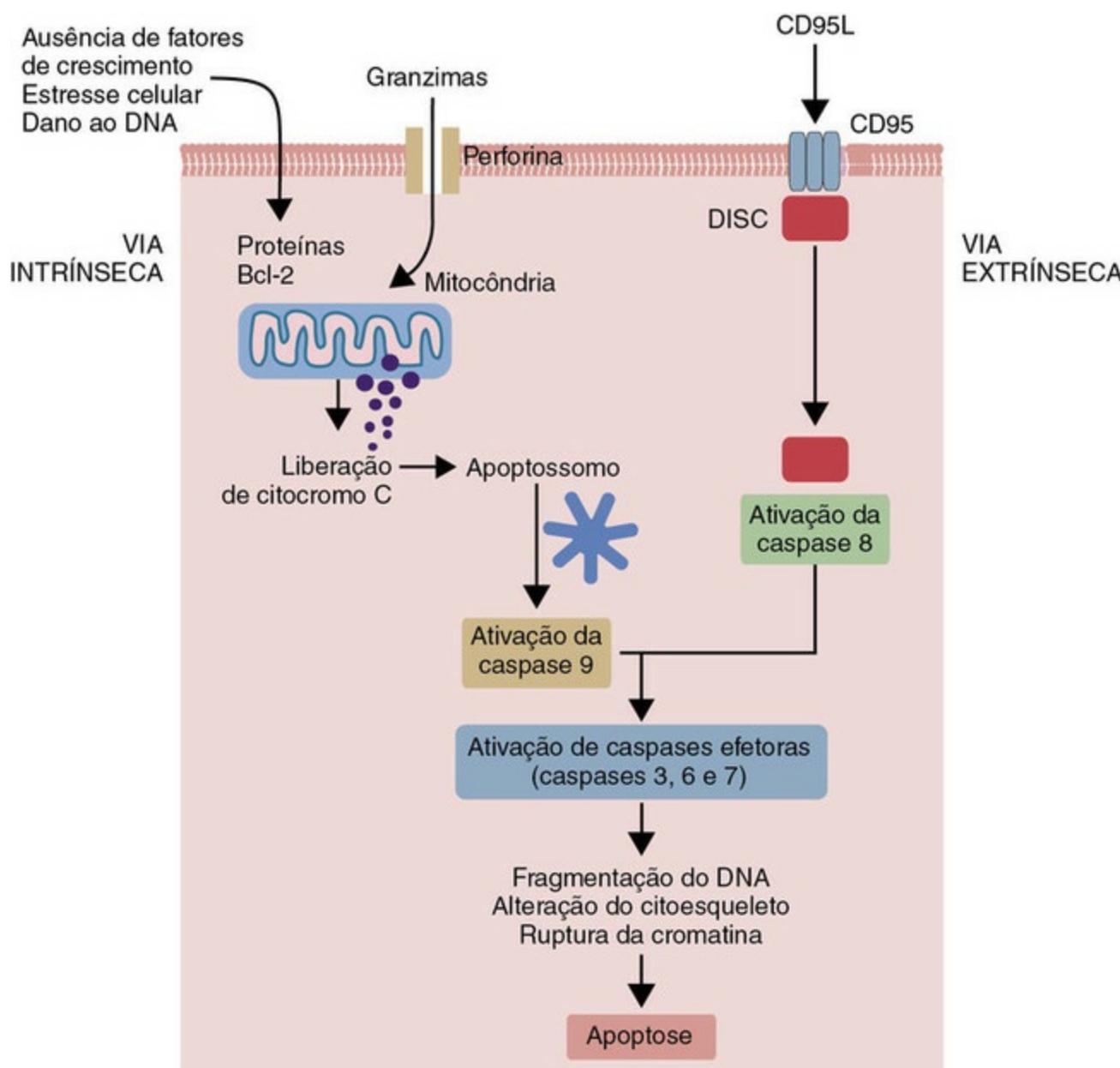


FIGURA 18-3 As duas vias, intrínseca e extrínseca, pelas quais a apoptose pode ser desencadeada. Ambas levam à ativação de caspases, à fragmentação do DNA e à morte celular. A via extrínseca é ativada pela ligação de receptores de morte, como o CD95, e pela formação do complexo sinalizador indutor de morte (DISC). A via intrínseca é iniciada por vários sinais de dano, incluindo a injeção de granzimas, e leva à liberação do citocromo C da mitocôndria, à formação de um apoptossomo e à ativação da caspase 9.

As caspases iniciadoras ativadas por qualquer uma das vias ativam uma cascata de caspases efetoras (caspase 3, caspase 6 e caspase 7) que degradam diversas proteínas, ativam endonucleases, rompem organelas e provocam morte celular e desagregação. O DNA das células apoptóticas é quebrado em muitos fragmentos de baixo peso molecular. Essa fragmentação pode ser responsável pela forma característica com que a cromatina nuclear se condensa contra a membrana nuclear (Fig. 18-4). As células afetadas encolhem e se descolam das células vizinhas. Rompimentos nucleares e brotamentos citoplasmáticos acabam dando origem aos chamados corpos apoptóticos (Fig. 18-5).

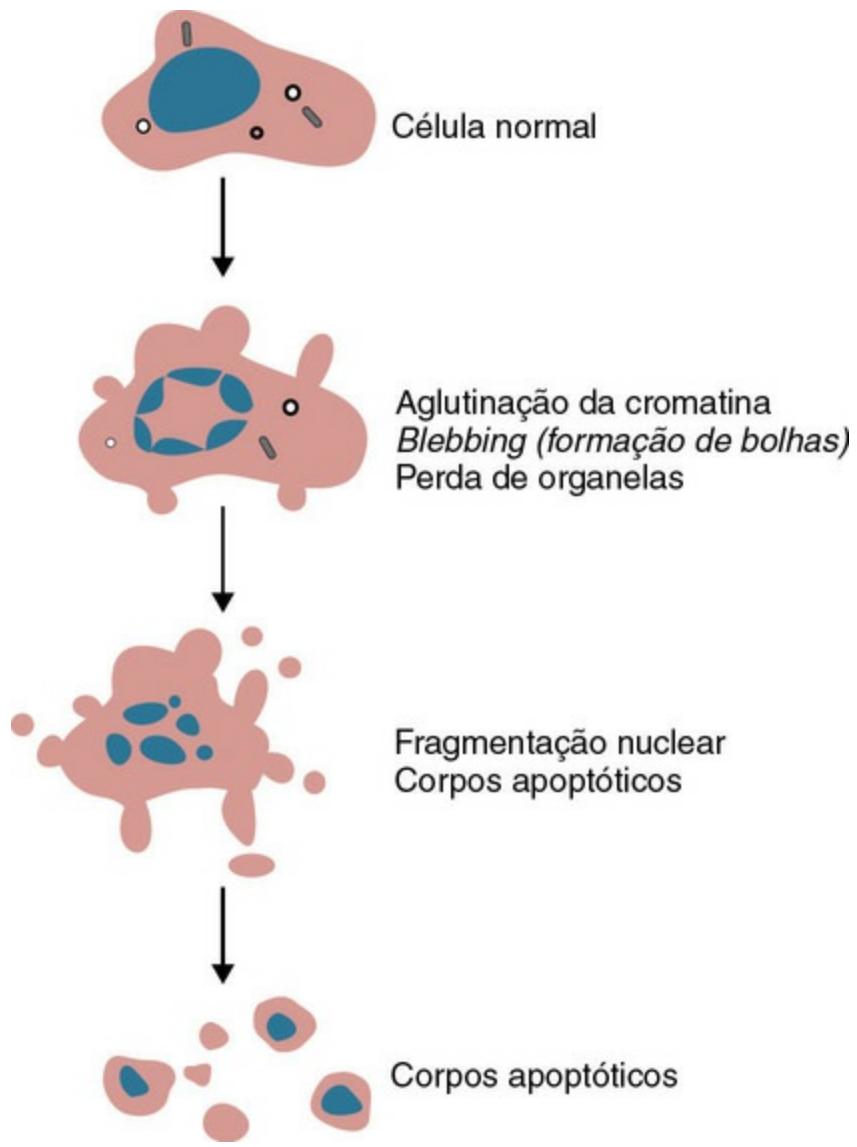


FIGURA 18-4 Principais características morfológicas da morte celular por apoptose.

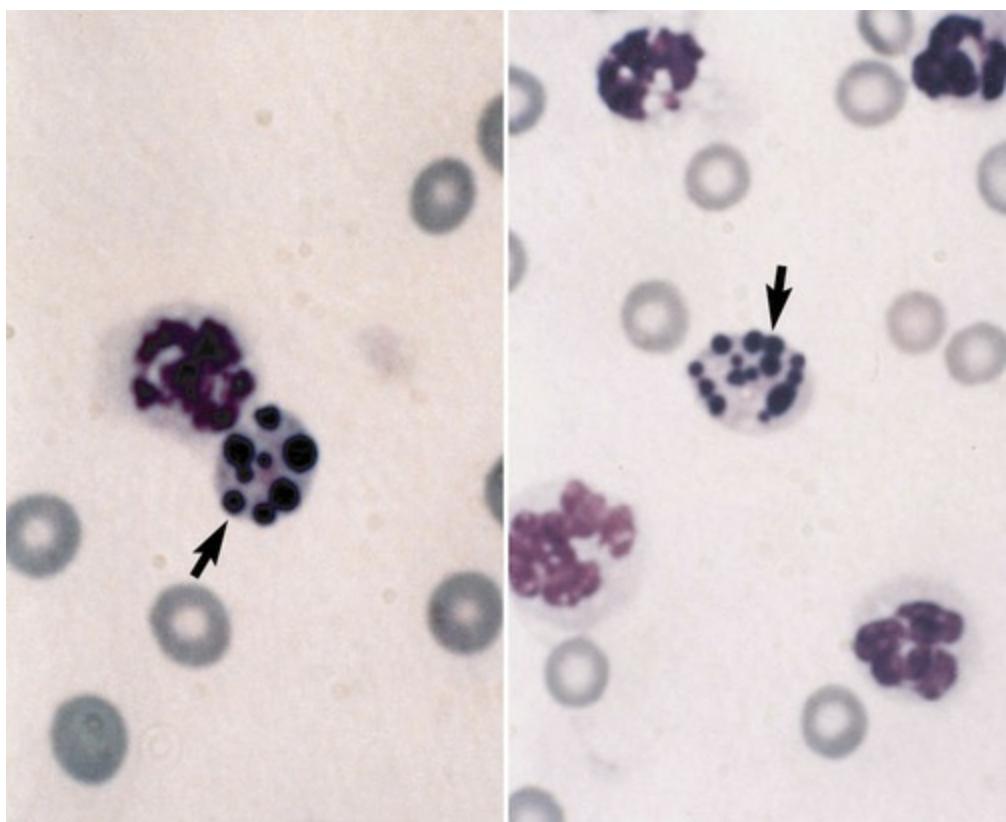


FIGURA 18-5 Dois neutrófilos de rato mostrando a condensação e a fragmentação nuclear características da apoptose. (Cortesia da sra. K. Kennon.)

Conforme a célula morre, sua membrana celular se “inverte”, expondo o lipídeo fosfatidilserina em sua superfície. Esse lipídeo se liga a receptores nos macrófagos e nas células dendríticas e desencadeia a fagocitose da célula que está morrendo. Isso também desencadeia a liberação de citocinas anti-inflamatórias, como o fator de crescimento transformador β (TGF- β), enquanto inibe a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α .

Quando as células são gravemente danificadas em decorrência de traumas, intoxicações ou invasões microbianas, sofrem necrose e morrem. Acredita-se que esse seja um processo sem regulação aparente, embora uma rede de sinalização molecular que controla esse processo (necroptose) já tenha sido parcialmente definida. As células mortas por necrose desencadeiam a inflamação. A proteína HMGB-1 (proteína de alta mobilidade, box 1), liberada do núcleo das células necróticas, é um potente mediador inflamatório. Assim, quando as células dendríticas engolfam as células necróticas, não apenas processam suas proteínas e as apresentam em complexos MHC-antígeno, como também expressam moléculas coestimuladoras. Os linfócitos T que reconhecem esse antígeno serão, portanto, estimulados. Dessa maneira, uma célula morta por um vírus desencadeará um processo inflamatório significativo, que levará ao estabelecimento de uma potente resposta de linfócitos T contra os抗ígenos virais.

Cooperação Celular

Durante uma resposta imune primária, os linfócitos T CD8 $^{+}$ citotóxicos não podem, sozinhos, agir contra as células infectadas. Há cerca de 10^{13} células nucleadas nos organismos humanos e, possivelmente, muitas centenas de linfócitos T não

experimentados (*naïve*) que apresentam receptores para qualquer antígeno viral. Evidentemente, é quase impossível que esses linfócitos T encontrem sozinhos cada uma das células infectadas por um vírus. Os linfócitos T citotóxicos não experimentados, na verdade, permanecem nos órgãos linfoideos, e as células dendríticas carreiam os抗ígenos até eles. Uma subpopulação de células dendríticas processa o antígeno endógeno, liga-o a suas moléculas do MHC de classe I e carreia-o aos órgãos linfoideos, onde é apresentado aos linfócitos T CD8⁺. Esses linfócitos T CD8⁺ devem, também, ser coestimulados por linfócitos T CD4⁺ da subpopulação Th1. A coestimulação é eficaz apenas quando tanto os linfócitos T CD8⁺ quanto os CD4⁺ reconhecem o antígeno na mesma célula apresentadora de抗ígenos. Assim, um linfócito T auxiliar primeiramente interage com a célula dendrítica apresentadora de antígeno da maneira normal, por meio do CD40 e do CD154. As células dendríticas imaturas expressam baixos níveis do MHC e moléculas coestimuladoras e, dessa maneira, estimulam pouco os linfócitos T. Os linfócitos T auxiliares, porém, ativam as células dendríticas, aumentam sua expressão do MHC e estimulam a produção da interleucina 12 (IL-12) e da citocina quimiotática de linfócitos T CCL22. Uma célula dendrítica somente consegue estimular uma resposta citotóxica mediada por linfócitos T quando está completamente ativada.

Uma vez ativadas, as células dendríticas apresentam MHC de classe I – peptídeos ligados aos linfócitos T CD8⁺. Esse processo pode ser mais rápido se a própria célula dendrítica estiver infectada. A célula dendrítica também pode apresentar peptídeos de organismos não replicantes ou de células infectadas à beira da morte. Os linfócitos T citotóxicos precisam de três sinais fundamentais. O primeiro é a IL-12, originária das células dendríticas ativadas. O segundo sinal é proveniente do complexo抗ígeno-MHC de classe I ou de uma célula anormal. O terceiro sinal vem da IL-2 e do IFN-γ secretados pelos linfócitos Th1. Após o recebimento desses sinais, o linfócito T CD8⁺ está apto a responder.

Diferentes níveis de estimulação desencadeiam diferentes respostas por parte dos linfócitos T CD8⁺. Assim como acontece com as subpopulações Th, a duração do estímulo é um fator importante. Embora os linfócitos T citotóxicos ativados possam ser estimulados por uma breve exposição ao antígeno, os linfócitos T não experimentados devem ser estimulados por muitas horas antes que comecem a responder. No entanto, o tempo de estimulação necessário pode ser diminuído pelo aumento da ocupação do TCR ou promovendo maior coestimulação. Uma vez ativadas, as populações de linfócitos T se expandem rapidamente.

Respostas dos Linfócitos T Citotóxicos

Depois de completamente ativados, os linfócitos T CD8⁺ deixam os órgãos linfoideos e saem sozinhos à procura de células infectadas. Quando um linfócito T CD8⁺ reconhece um antígeno expresso por outra célula, destrói a célula-alvo. Embora a maioria das células apenas possa ser estimulada a sofrer apoptose quando recebe sinais específicos, os linfócitos T citotóxicos são capazes de induzir a apoptose em qualquer célula que seja reconhecida (Fig. 18-6).

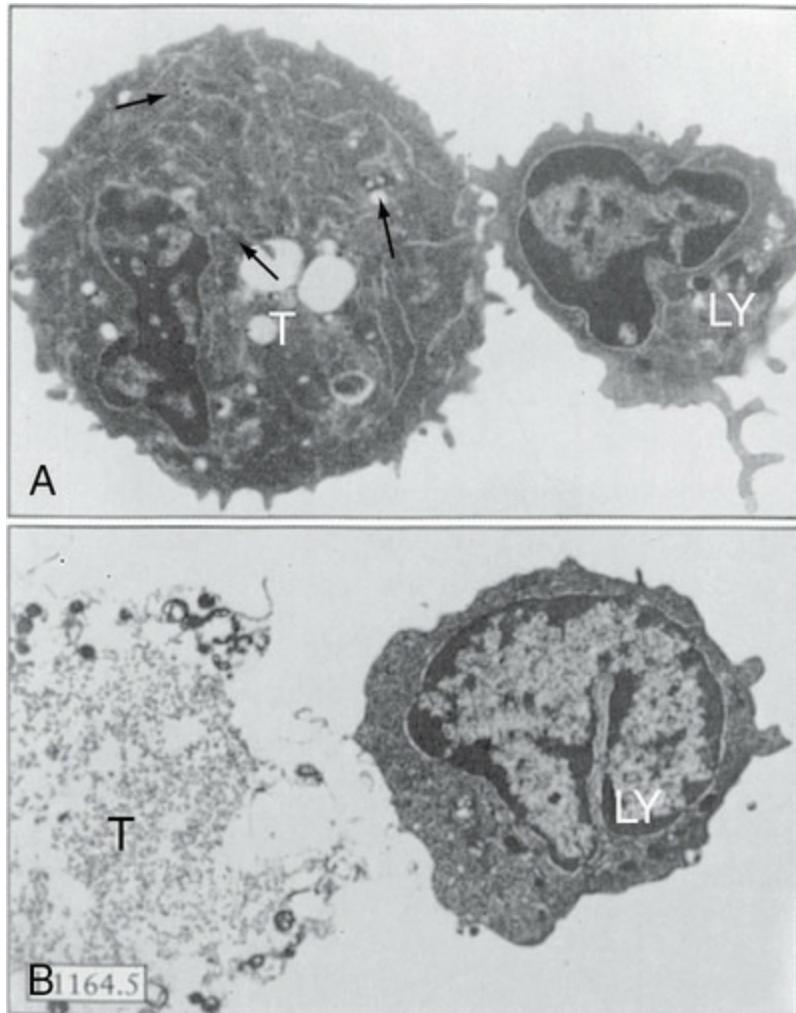


FIGURA 18-6 Destrução das células-alvo pelos linfócitos T citotóxicos. **A.** Conjugação entre um linfócito de exsudato peritoneal (a pequena célula à direita) e uma célula-alvo. Notar os corpos semelhantes a lisossomos (LY) e a fragmentação nuclear na célula-alvo (T). **B.** Linfócito acompanhado pelos restos da célula-alvo lisada. (De Zagury D, Bernard J, Thierness N, Feldman M, Berke G. Isolation and characterization of individual functionally reactive cytotoxic T lymphocytes, conjugation, killing and recycling at the single cell level. *Eur J Immunol*. 5:881, 1975.)

A densidade de complexos peptídeo-MHC em uma célula-alvo necessária para estimular a citotoxicidade dos linfócitos T é muito menor do que a requerida para estimular a produção de citocinas. Assim, um único complexo peptídeo-MHC pode ser suficiente para desencadear a citotoxicidade, enquanto entre cem e mil vezes mais complexos são necessários para estimular a síntese de citocinas e a expansão clonal. Presume-se que os linfócitos T citotóxicos precisam ser altamente sensíveis a pequenas quantidades de peptídeos virais, para que possam destruir as células infectadas assim que possível. Essas diferenças no limiar de sinalização provavelmente são devidas à estrutura das sinapses imunológicas formadas quando um linfócito T citotóxico encontra outra célula.

Quando os linfócitos T entram em contato com seus alvos, uma sinapse imunológica se forma na região de contato (Fig. 18-7). A sinapse possui dois “centros”. Um centro (agrupamento central supramolecular de ativação [cSMAC]) contém o complexo TCR-CD8. O outro funciona como portal de entrada para as moléculas citotóxicas secretadas na célula-alvo. Ambos são cercados por um agrupamento periférico supramolecular de ativação (pSMAC), rico em moléculas de adesão, o qual forma um “anel selador” que

impede o extravasamento accidental das moléculas citotóxicas. Uma vez que a sinapse se forma, a morte mediada pelos linfócitos T citotóxicos é altamente eficiente. Segundos após o contato entre um linfócito T e seu alvo, as organelas e o núcleo da célula-alvo mostram alterações apoptóticas, e o alvo está morto em menos de 10 minutos. Esses linfócitos também são assassinos em série que podem desengajar-se e seguir destruindo outros alvos em cinco ou seis minutos.

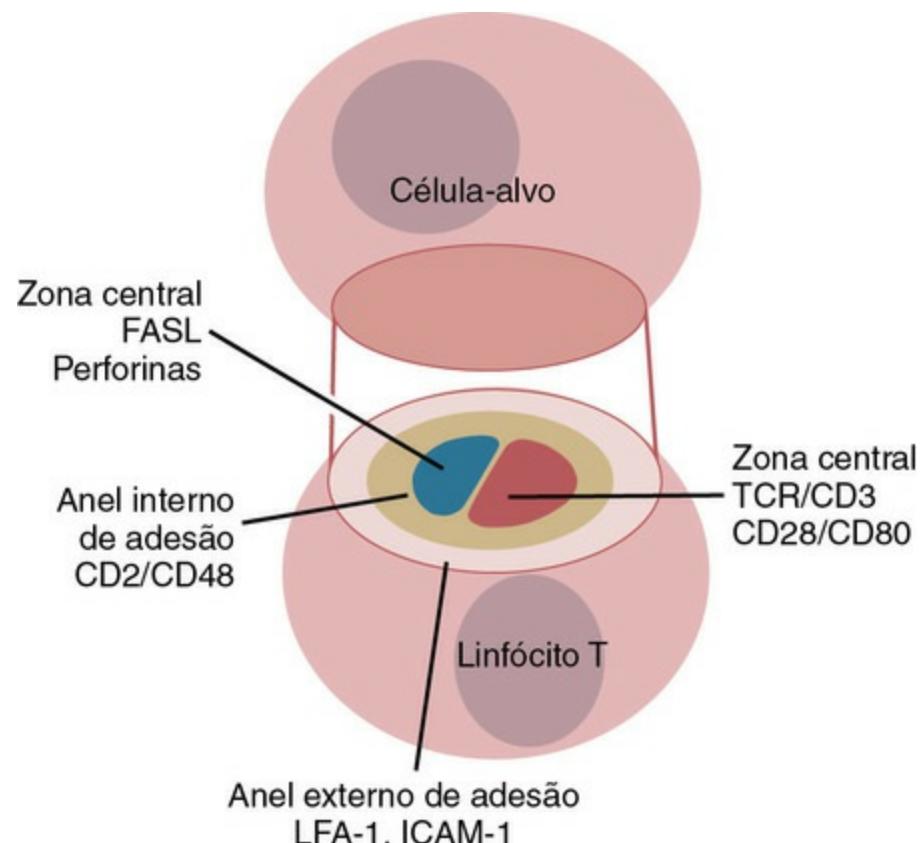
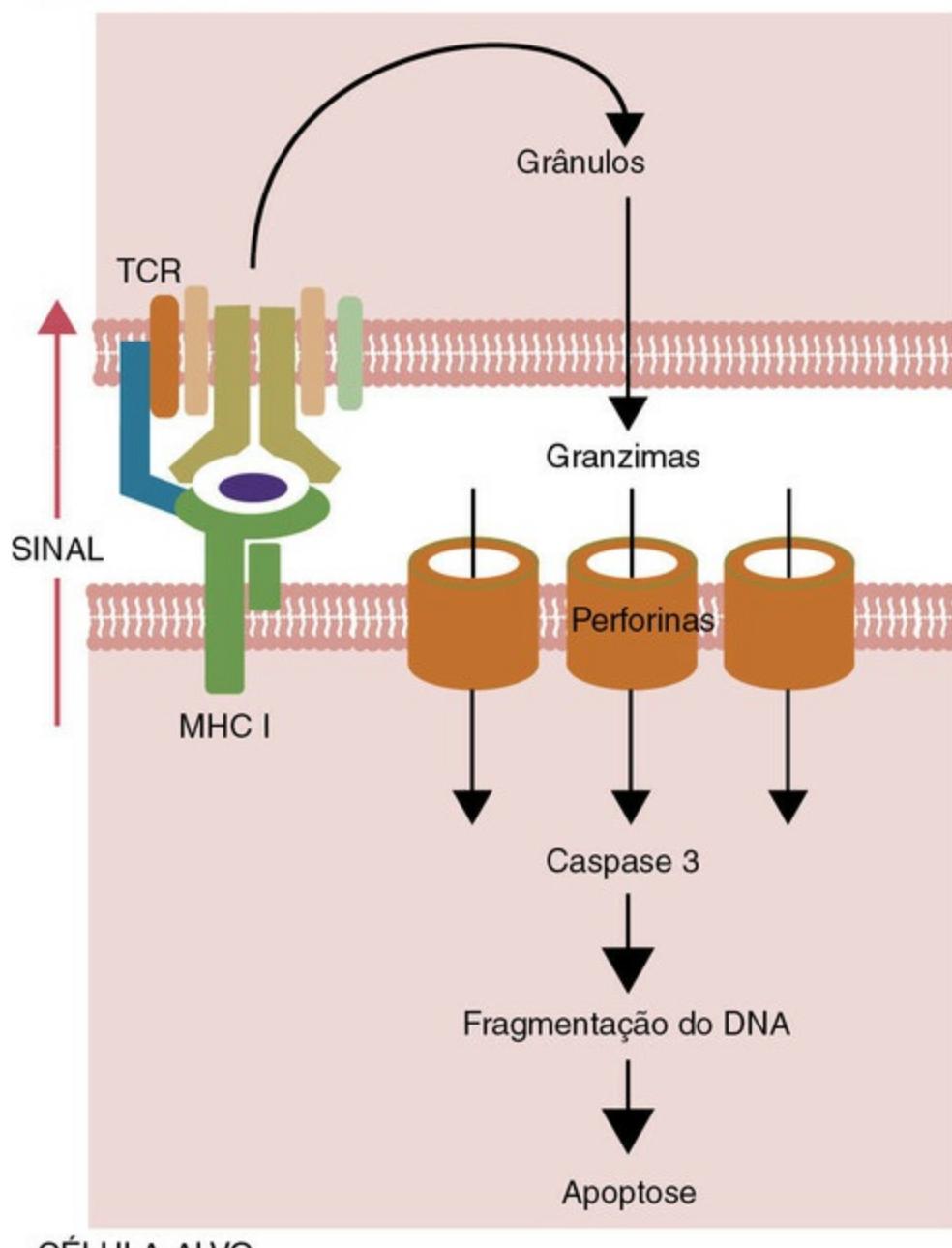


FIGURA 18-7 Estrutura da sinapse imunológica que se forma entre um linfócito T citotóxico e seu alvo. O anel externo de proteínas adesivas forma um “anel selador” eficaz, que previne o extravasamento de moléculas citotóxicas nos fluidos teciduais. Há, porém, dois agrupamentos centrais supramoleculares de ativação (cSMACs). Um é dedicado à sinalização e, assim, contém o receptor de抗ígenos dos linfócitos T associado a moléculas acessórias e coestimuladoras. O outro é dedicado aos mecanismos citotóxicos. É por meio desse cSMAC que as perforinas, as granzimas e os sinais de FAS-FASL são transmitidos.

Os linfócitos T citotóxicos destroem seus alvos por meio de duas vias. Uma via envolve a secreção de proteínas chamadas perforinas e granzimas, originárias de lisossomos secretores (Fig. 18-8). Essa via destrói as células por meio de mecanismos apoptóticos intrínsecos. A outra via destrói as células por meio do receptor de morte CD95. A via da perforina é usada, principalmente, para destruir células infectadas por vírus, enquanto a via do CD95 é usada para destruir linfócitos T indesejados.

LINFÓCITO T CITOTÓXICO



CÉLULA-ALVO

FIGURA 18-8 Via da perforina usada pelos linfócitos T na destruição de seus alvos.

Via da Perforina

O processo de morte pode ser dividido em três fases: adesão, golpe letal e morte celular (Fig. 18-8).

Fase de Adesão

Quando o complexo TCR-CD8 presente em uma célula T citotóxica liga-se a moléculas de MHC de classe I localizadas na superfície de uma célula-alvo, uma sinapse imunológica rapidamente se forma ao redor da área de contato. Os TCRs e outras moléculas de sinalização se agrupam em um dos centros do complexo, enquanto são circundados por anéis de moléculas de adesão. As moléculas CD8 ligam-se ao MHC de classe I da célula-alvo e aumentam a interação entre o linfócito T e seu alvo. Se a afinidade do TCR pelo

alvo for muito alta, a coestimulação mediada pelas moléculas CD8 pode ser dispensada.

Além dos sinais advindos dos complexos antígeno-MHC-CD8, os linfócitos T citotóxicos precisam de sinais coestimuladores. Da mesma forma que os linfócitos T CD4 auxiliares, os linfócitos T citotóxicos são ativados otimamente somente quando seu CD28 se liga ao CD86 presente na célula-alvo. Maior adesão entre os linfócitos T citotóxicos e seus alvos é mediada pela ligação do CD2 presente nos linfócitos T ao CD58 (em não roedores) ou ao CD48 (nos roedores) localizados nas células-alvo e do CD11a/CD18 (LFA-1) ao CD54 (ICAM-1).

Golpe Letal

A primeira etapa ocorre minutos após a ligação à célula-alvo. Os linfócitos T orientam seu centro organizacional microtubular, seu complexo de Golgi e seus grânulos em direção à célula-alvo. Os grânulos citoplasmáticos migram para o centro da sinapse imunológica. Esses grânulos fundem-se à membrana dos linfócitos T de tal forma que seu conteúdo tóxico é diretamente liberado sobre o alvo. Os grânulos dos linfócitos T citotóxicos contêm muitas moléculas tóxicas, sendo as mais importantes as perforinas, as granzimas e a granulisina.

As perforinas são glicoproteínas que perturbam a integridade das membranas e são sintetizadas por linfócitos T citotóxicos e células *natural killer* (NK). As perforinas podem inserir-se na membrana das células-alvo, oligomerizando-se e formando canais transmembrânicos tubulares ([Fig. 18-9](#)). Entre 19 e 24 monômeros se agregam, formando um complexo de ataque à membrana que produz grandes lesões (13-20 nm) nas membranas das células-alvo. As perforinas são similares ao C9 e agem de maneira similar a essa molécula, a qual integra o complexo de ataque à membrana do sistema complemento. Uma vez que o poro central da poliperforina pode permitir a entrada de granzimas nas células-alvo, a morte também ocorre em baixas concentrações de perforina. Acredita-se que as perforinas liberem as granzimas dos endossomos das células-alvo. A atividade da perforina nos linfócitos T citotóxicos é muito aumentada pelas IL-2, IL-3, IL-4 e IL-6 e, em menor grau, pelo TNF- α e pelo IFN- γ .

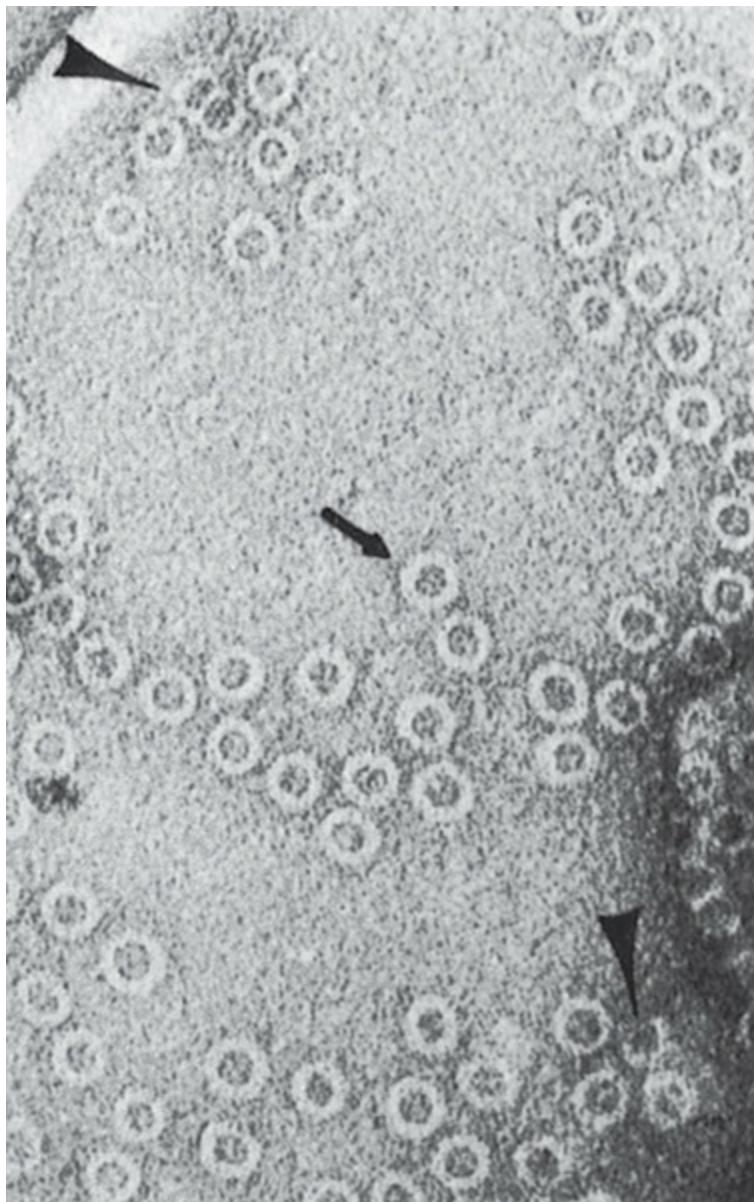


FIGURA 18-9 Perforinas das células NK humanas sobre a superfície de um eritrócito-alvo de coelho. As pontas das setas indicam os anéis incompletos e os duplos. (De Podack ER, Dennert G Assembly of two types of tubules with putative cytolytic function by cloned natural killer cells. *Nature*. 302(5907):442-445, 1983.)

As granzimas são serinoproteases encontradas nos linfócitos T, onde são responsáveis por pelo menos 90% do conteúdo total dos grânulos. A granzima A é a mais abundante e desencadeia a apoptose nas células-alvo. A granzima A destrói histonas e libera a DNAase nuclear da repressão. Essa enzima, então, danifica o DNA. Depois disso, a granzima B entra na célula-alvo, seja por injeção pelo poro central do complexo de perforinas ou por endocitose. A granzima B ativa a proteína pró-apoptótica BCL-2, dando início à liberação do citocromo C das mitocôndrias. Como anteriormente descrito, o citocromo C ativa um apoptossomo, que, por sua vez, estimula a caspase 9 e a cascata de caspases efetoras. Uma vez ativada, a cascata de caspases leva à ativação da endonuclease, à fragmentação do DNA e à morte celular.

A granulisina é um peptídeo antibacteriano encontrado nos grânulos de linfócitos T citotóxicos e de células NK. Uma molécula similar, a Bo-lisina, é expressa pelos linfócitos T bovinos. Essa molécula pode destruir células e uma grande variedade de bactérias, fungos e parasitas. Ela é homóloga a outras proteínas, chamadas de saponinas, que

atacam as membranas lipídicas. Essas substâncias não são proteínas formadoras de poros, mas sim moléculas que ativam enzimas que degradam lipídeos, como as esfingomielinases. Em decorrência disso, um aumento nas saponinas eleva o conteúdo de ceramidas, que podem induzir a apoptose. Linfócitos T citotóxicos podem controlar as infecções causadas por *Listeria monocytogenes* e *Mycobacterium tuberculosis*, por exemplo, simplesmente destruindo as células infectadas. Um problema com esse processo é que as bactérias vivas liberadas das células mortas podem infectar células saudáveis. Para evitar que isso ocorra, os linfócitos T citotóxicos liberam a granulisina. Isso destrói não apenas os macrófagos infectados mas também as bactérias intracelulares.

O TNF- β , também chamado de linfotoxina alfa (LT- α), é secretado por alguns linfócitos T citotóxicos e seu modo de ação é similar ao do CD95L. O TNF- β atua de uma das seguintes maneiras: pode ligar-se ao LT- β da membrana do linfócito T, formando um complexo que destrói as células-alvo por contato; ou, alternativamente, pode ligar-se a receptores nas células-alvo e desencadear a apoptose. Mudanças estruturais são vistas em duas a três horas e, 16 horas depois, mais de 90% das células-alvo expostas ao TNF- β estão mortas.

Via do CD95

O segundo mecanismo da citotoxicidade mediada por linfócitos T envolve a ligação de uma proteína do linfócito T chamada CD95L (FAS ligante ou CD178) a um receptor na célula-alvo denominado CD95 (FAS) (Fig. 18-10). O CD95L é expresso pelos linfócitos T CD8 $^{+}$ ativados e pelas células NK. Essa molécula liga-se ao CD95 presente nas células-alvo. Quando um linfócito T se liga ao seu alvo, o CD95L interage com o CD95, que, por sua vez, forma um trímero. Isso leva à formação de um complexo sinalizador indutor de morte (DISC), que gera caspases 8 e 10 ativas (Fig. 18-2). Essas enzimas, por sua vez, ativam a caspase 3 e a cascata da apoptose. O sistema CD95-CD95L regula a sobrevida dos linfócitos T. Linfócitos T excedentes ou autorreativos indesejados são convenientemente eliminados após terem desempenhado suas funções. Assim, quando os linfócitos T ativados completam suas tarefas e destroem seus alvos, sofrem a apoptose mediada pelo CD95.

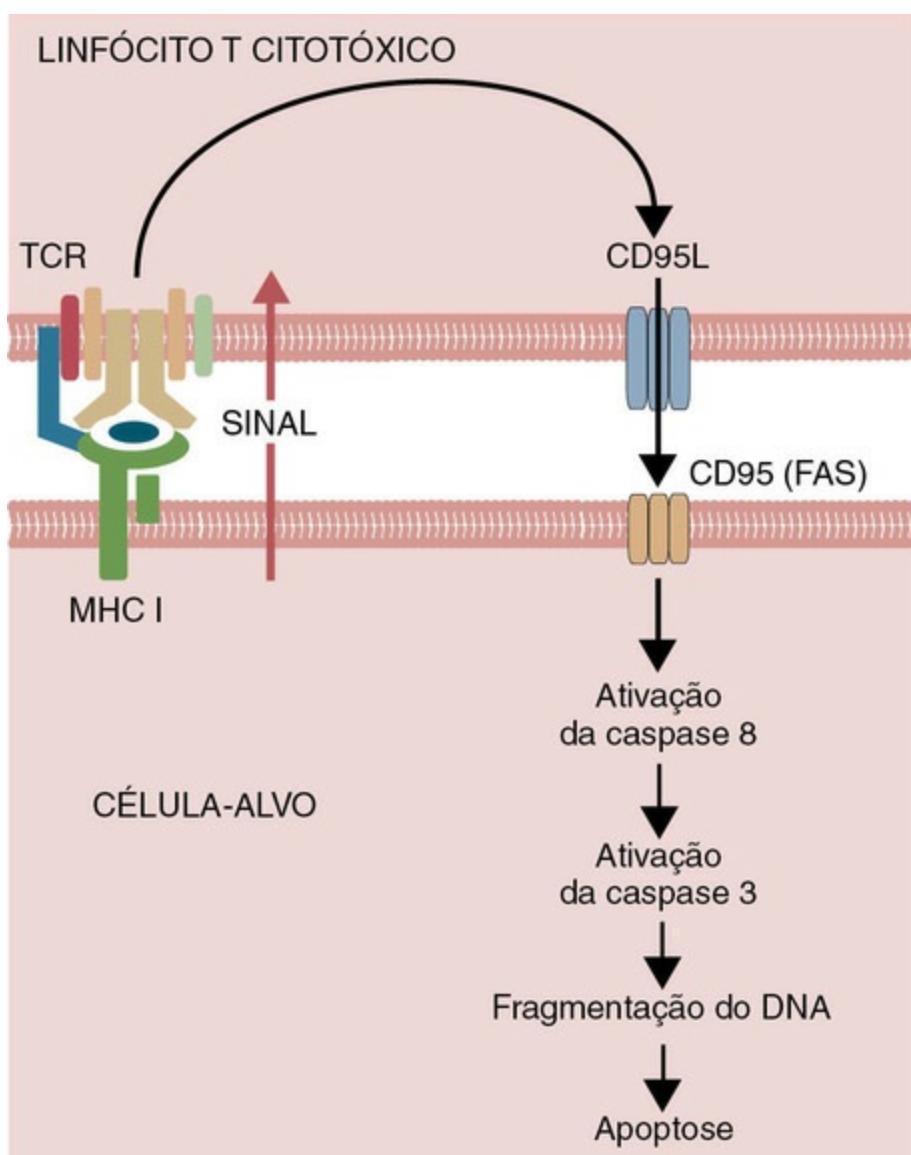


FIGURA 18-10 Via do CD95 da citotoxicidade mediada por células.

Em camundongos, a linfoproliferação (*lpr*) e a doença linfoproliferativa generalizada (*gld*) são mutações de perda de função nos genes que codificam, respectivamente, o CD95 e o CD95L. Ambas as mutações levam ao acúmulo de linfócitos T ativados e aceleram doenças autoimunes. Os timócitos dos camundongos *lpr*, por exemplo, não expressam CD95. Em decorrência disso, os timócitos não sofrem apoptose (seleção negativa) e são liberados nos órgãos linfoides secundários. Nesses locais, essas células proliferam excessivamente, levando a um grande aumento no tamanho desses órgãos linfoides (linfadenopatia). Uma vez que essas células autorreativas não são destruídas, muitas delas respondem a autoantígenos, e, assim, os camundongos *lpr* desenvolvem uma doença autoimune similar ao lúpus eritematoso sistêmico ([Capítulo 36](#)).

Subpopulações de Linfócitos T Citotóxicos

Subpopulações de linfócitos T CD8⁺ foram identificadas em roedores, nos quais foram chamadas de Tc1 e Tc2. Os linfócitos Tc1 secretam IL-2 e IFN-γ, enquanto os linfócitos Tc2 secretam IL-4 e IL-5. Uma terceira subpopulação, a dos linfócitos Tc0, possui um perfil de citocinas irrestrito. Diferentemente dos linfócitos T auxiliares, que rapidamente

podem diferenciar-se em Th1 ou Th2, os linfócitos T CD8⁺ têm forte preferência pelo fenótipo Tc1. A diferenciação em linfócitos Tc2 requer a exposição a grandes quantidades de IL-4. Todas essas três subpopulações são citotóxicas.

Outros Mecanismos de Citotoxicidade Celular

A citotoxicidade mediada pelos linfócitos T não é a única maneira pela qual as células do sistema imune podem destruir células anormais ([Tabela 18-1](#); [Fig. 18-11](#)). As células que possuem os receptores de anticorpos Fc γ RI ou Fc γ RII, por exemplo, podem ligar-se a células-alvo ou bactérias por meio de anticorpos específicos e, assim, destruí-las. Entre essas células citotóxicas, podem ser encontrados monócitos, eosinófilos, neutrófilos, linfócitos B e células NK ([Capítulo 19](#)). O mecanismo dessa citotoxicidade dependente de anticorpos e mediada por células (ADCC) não foi esclarecido. Porém os neutrófilos e os eosinófilos provavelmente liberam oxidantes. A ADCC é mais lenta e menos eficiente do que a citotoxicidade diretamente mediada por linfócitos T e leva de seis a 18 horas para ocorrer.

Tabela 18-1

Comparação entre os Três Principais Mecanismos de Citotoxicidade Mediada por Células

CÉLULAS CITOTÓXICAS	TEMPO	MECANISMO	RESTRIÇÃO PELO MHC	ESPECIFICIDADE ANTIGÊNICA
Células NK	24 h	Citotoxicidade mediada por NK	Não	Não
Linfócitos normais ou macrófagos com Fc γ RIII com anticorpo específico	6 h	ADCC	Não	Sim
Linfócitos T ativados	10 min	Citotoxicidade mediada por linfócitos T	Sim	Sim

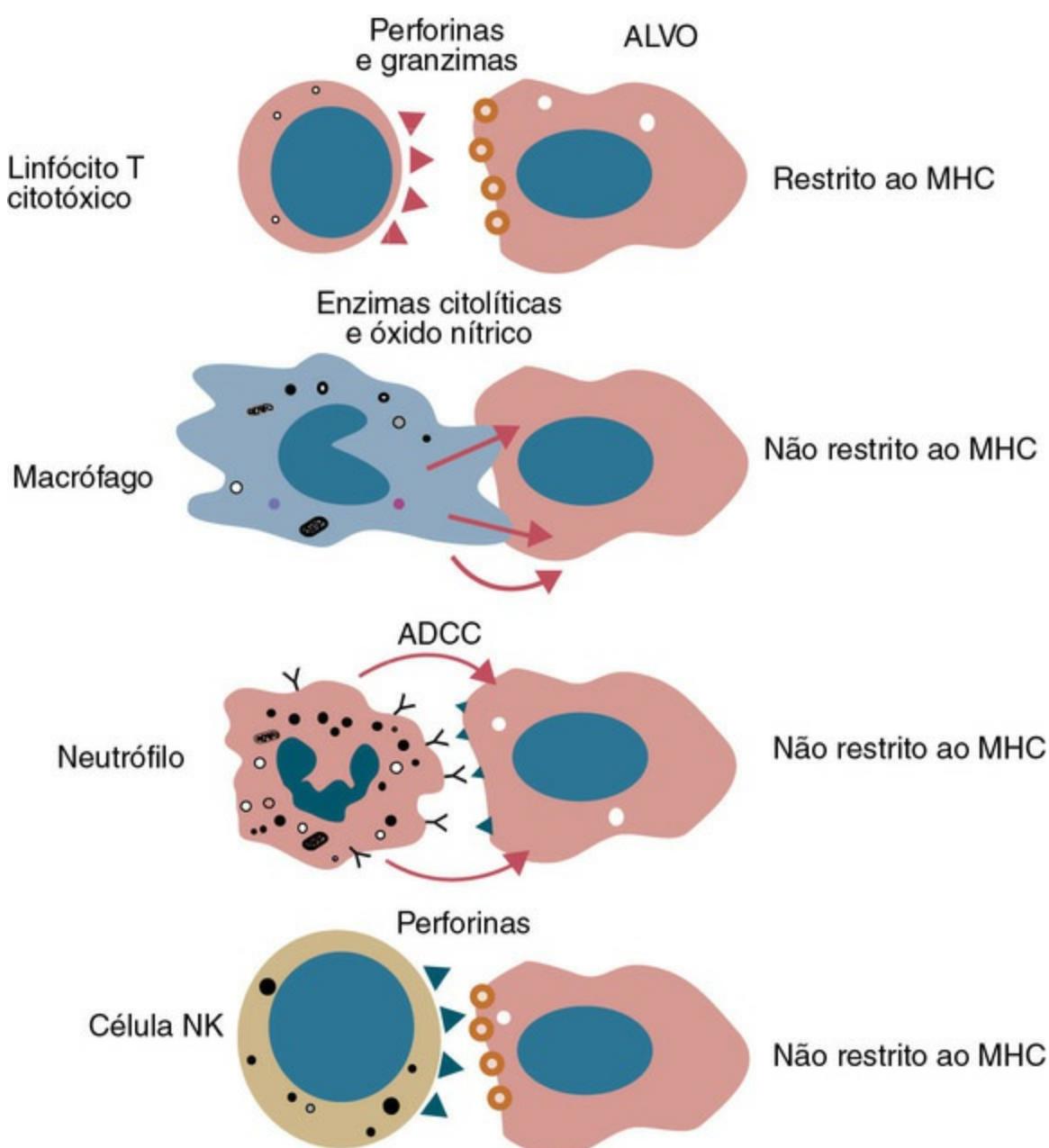


FIGURA 18-11 Principais vias pelas quais as células do sistema imunológico podem destruir células-alvo nucleadas. Esses alvos normalmente seriam células tumorais ou células infectadas por vírus.

A participação de um macrófago na ADCC depende de sua expressão de receptores Fc e de seu grau de ativação. As citocinas ativadoras de macrófagos, como o IFN- γ e o fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos, promovem a ADCC. Os macrófagos também podem destruir células-alvo em um processo independente de anticorpos. Quando ingerem bactérias ou parasitas, por exemplo, os macrófagos liberam óxido nítrico, proteases e TNF- α . O óxido nítrico destrói as bactérias e as células próximas, enquanto o TNF- α é citotóxico para algumas células tumorais.

Ativação de Macrófagos

Quando os macrófagos atacam e ingerem bactérias invasoras, produzem diferentes moléculas que auxiliam no processo de morte. Os macrófagos produzem, por exemplo, citocinas como TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-12, bem como muitas outras quimiocinas, além de

aumentarem a produção de óxido nítrico sintase.

Embora a morte das células infectadas por meio da apoptose seja um importante mecanismo de defesa, há ocasiões em que essa medida extrema não é necessária. A simples ativação dos macrófagos pode ser suficiente, e, assim, essas células serão eficientemente capazes de destruir os invasores. Bactérias como *L. monocytogenes*, *M. tuberculosis* e *Brucella abortus* e protozoários como *Toxoplasma gondii*, por exemplo, sobrevivem e se multiplicam dentro de macrófagos normais. Os anticorpos são, portanto, ineficazes contra esses micro-organismos. Assim, a proteção contra esses tipos de infecção se desenvolve em decorrência da ativação dos macrófagos (Fig. 18-12). Os macrófagos ativados são funcionalmente polarizados. Os macrófagos classicamente ativados, ou M1, são células efetoras pró-inflamatórias. Os macrófagos alternativamente ativados, ou M2, apresentam efeitos anti-inflamatórios e são importantes para a indução da tolerância e a resolução do processo inflamatório.

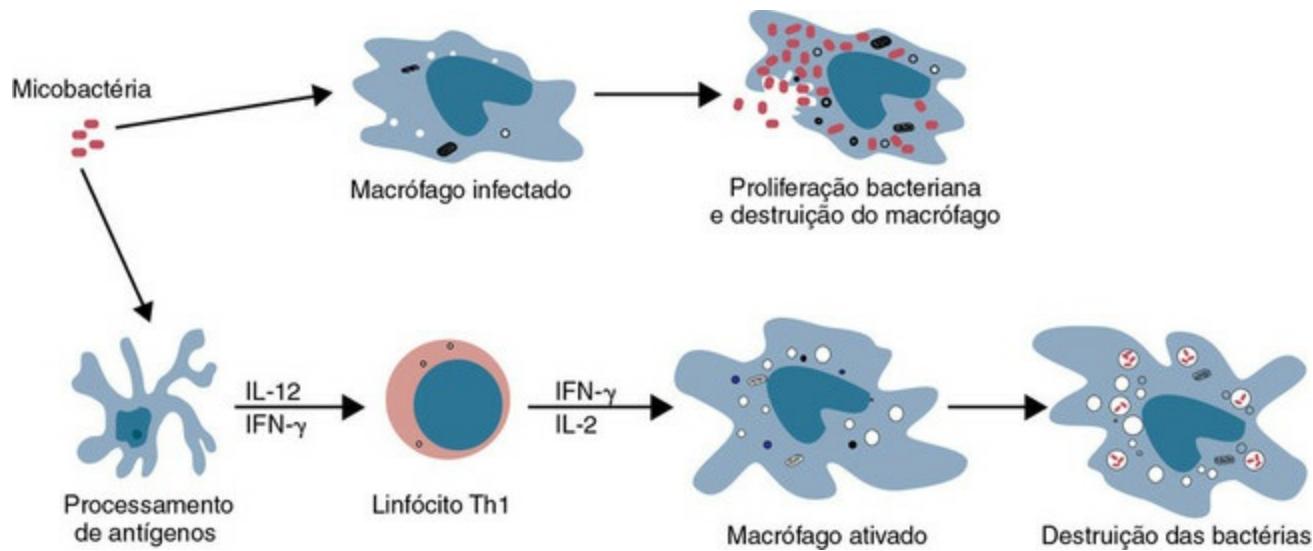


FIGURA 18-12 Os macrófagos normais são destruídos pelo crescimento de bactérias intracelulares. O IFN- γ e a interleucina 2 liberados por linfócitos Th1 podem ativar os macrófagos e torná-los aptos a destruir bactérias intracelulares que, de outro modo, seriam resistentes.

Ativação Clássica de Macrófagos

Macrófagos classicamente ativados (células M1) tornam-se completamente ativados em dois estágios. A ativação inicial é desencadeada pela exposição à bactéria invasora, conforme descrito anteriormente. A ativação completa, entretanto, necessita da exposição ao IFN- γ (Fig. 18-13). Esse IFN- γ é proveniente de duas fontes: células NK e linfócitos Th1.

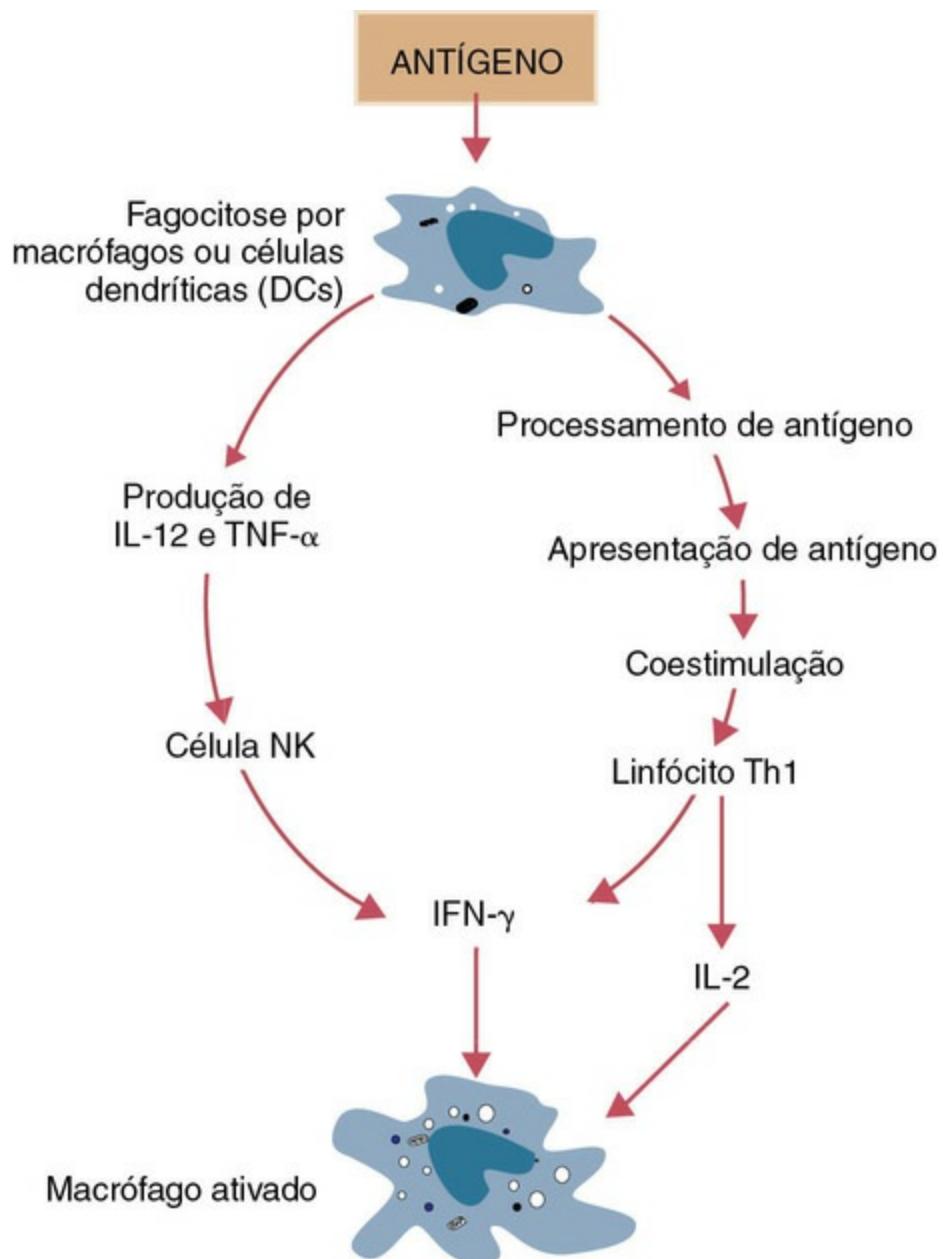


FIGURA 18-13 As duas vias pelas quais os macrófagos podem ser ativados. Uma envolve a produção de IFN- γ por células NK e é, assim, uma via inata. A outra é mediada pelo IFN- γ sintetizado por linfócitos Th1 e é, portanto, uma resposta adaptativa.

Quando os macrófagos encontram bactérias e vírus que ativam os seus receptores do tipo *toll* (TLRs), sinais são gerados para produzir citocinas. Duas dessas citocinas, TNF- α e IL-12, atuam nas células NK, estimulando-as a produzir grandes quantidades de IFN- γ . Alguns ligantes de TLRs podem inclusive ativar vias que resultam na produção de IFN- β . Esse IFN- β endógeno pode também promover a polarização celular M1. A estimulação de células Th1 por IL-12 também irá desencadear a produção de IFN- γ . Essas células Th1 também podem produzir IL-2, que promove polarização M1 e completa a ativação celular. É provável que as vias mediadas por células NK trabalhem nos estágios iniciais de uma infecção, enquanto as vias mediadas por Th1 venham a operar em um momento posterior (Fig. 18-14).

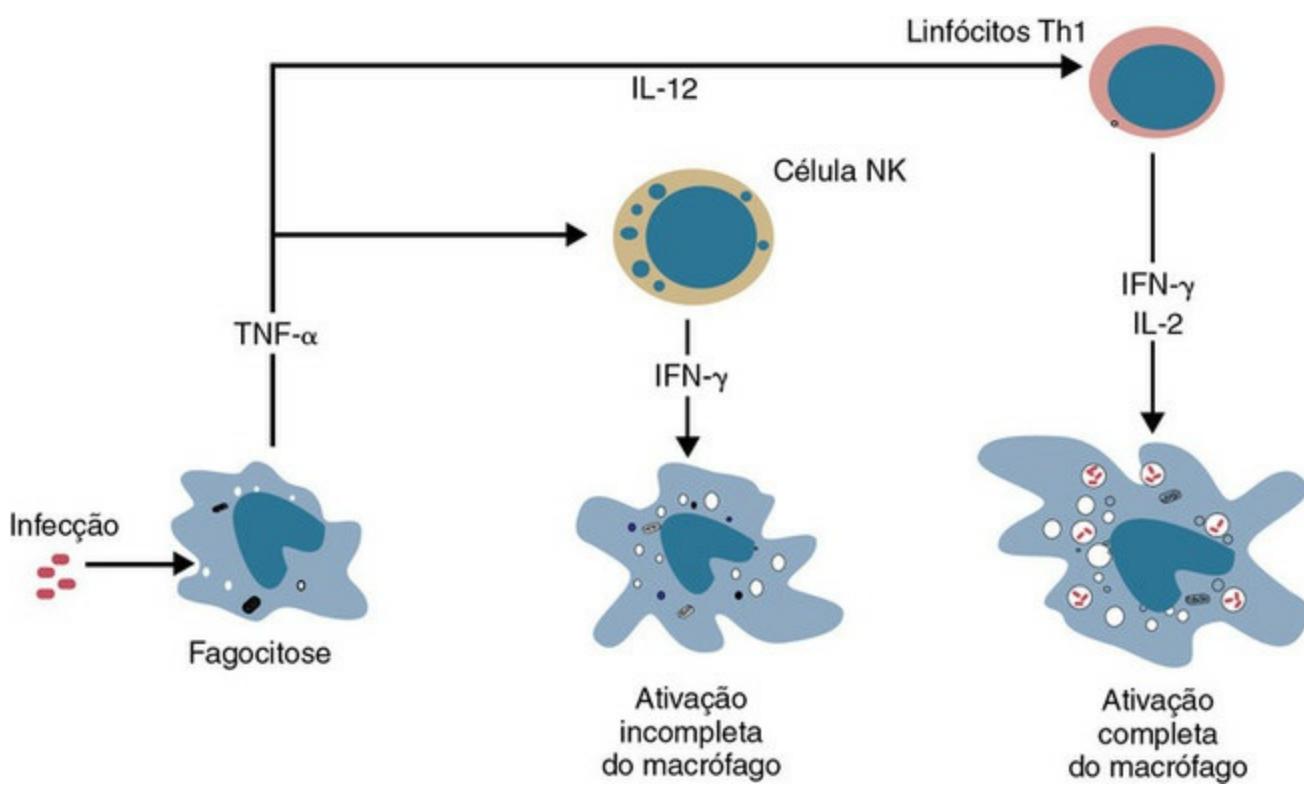


FIGURA 18-14 A ativação de macrófagos M1 provavelmente ocorre em estágios. Assim, o IFN- γ produzido pelas células NK deve ativar os macrófagos nas fases iniciais de uma resposta imune. Se isso for insuficiente, as células Th1 são ativadas, e a combinação de IFN- γ e IL-2 que elas produzem leva à ativação e à polarização máximas de M1.

As células M1 são ativadas por IFN- γ através da via JAK/STAT, e a exposição ao IFN- γ altera a expressão de mais de mil genes no macrófago. Os macrófagos ativados secretam proteases, que ativam componentes do sistema complemento. Essas células secretam interferons, tromboplastina, prostaglandinas, fibronectinas e ativador de plasminogênio, bem como os componentes C2 e B do sistema complemento. Os macrófagos ativados expressam maiores quantidades de moléculas de MHC de classe II em sua superfície, atrasam a produção de proteases fagossômicas e promovem o carreamento de antígenos nas moléculas de MHC, processando, dessa forma, o antígeno de modo mais eficiente. Os macrófagos M1 são células grandes, têm membranas mais ativas (com maior ondulação) e apresentam maior formação de pseudópodes e pinocitose (ingestão de gotículas fluidas) (Fig. 18-15). Esses macrófagos movem-se mais rapidamente em resposta ao estímulo quimiotático. Essas células contêm concentrações mais altas de enzimas lisossômicas e metabólitos do *burst* oxidativo, e são fagócitos mais ávidos do que as células normais. Tais macrófagos produzem quantidades enormes de óxido nítrico sintase 2. Por causa disso, podem destruir organismos intracelulares ou células tumorais por meio da geração de altos níveis de óxido nítrico. O óxido nítrico pode destruir células tumorais próximas e bactérias intracelulares, como *L. monocytogenes* (Fig. 18-16). Os macrófagos ativados pelo IFN- γ também podem inibir o crescimento de bactérias intracelulares, como *Legionella pneumophila*, limitando a disponibilidade de ferro. Isso é conseguido pela diminuição da expressão de seus receptores de transferrina (CD71), fazendo com que menos transferrina seja endocitada, e pela redução da concentração intracelular de ferritina, a principal proteína armazenadora de ferro dos macrófagos. Todas essas mudanças reduzem a habilidade das células de sustentar o crescimento

microbiano.

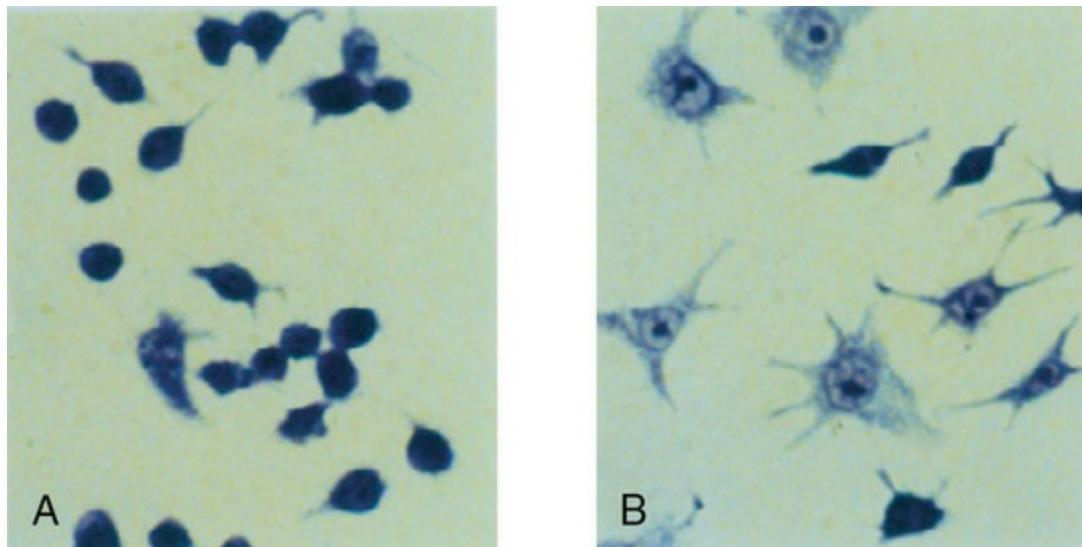


FIGURA 18-15 Culturas coradas de macrófagos de camundongos cultivados em condições idênticas: à esquerda, macrófagos normais não estimulados; à direita, macrófagos ativados pela exposição ao IFN- γ e à acemanana. Notar a expansão citoplasmática das células ativadas. Essas células secretam grandes quantidades de citocinas e óxido nítrico. Aumento original de 400 \times . (Cortesia da Dra. Linna Zhang.)

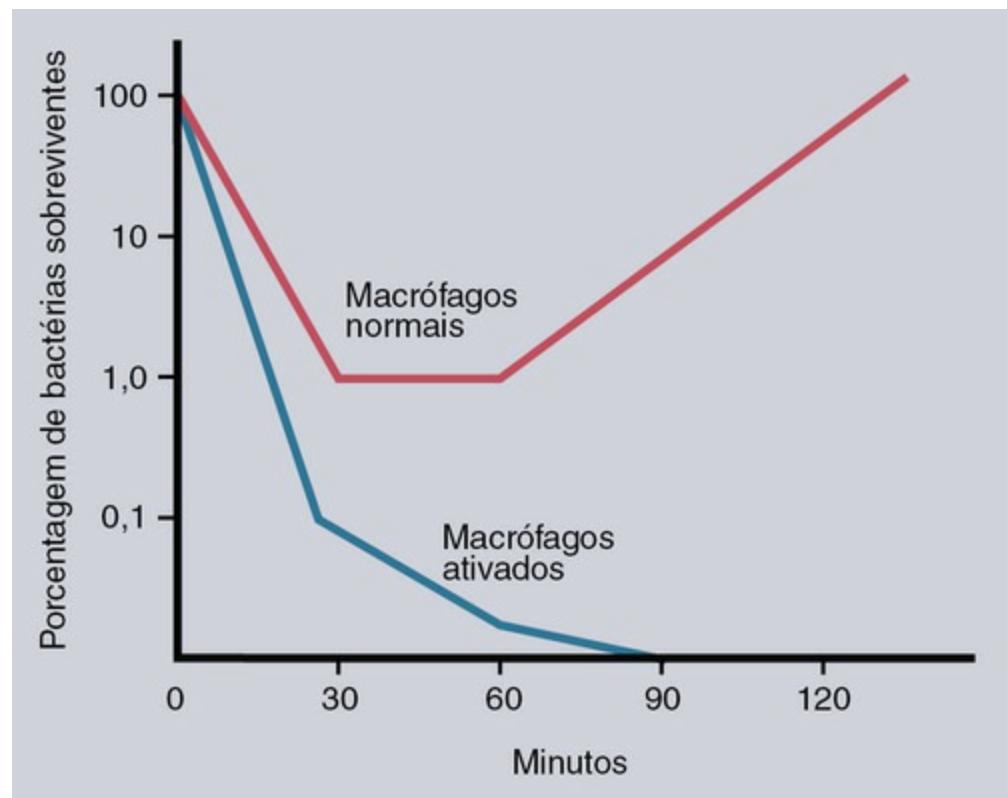


FIGURA 18-16 Destrução de *Listeria monocytogenes* após o cocultivo *in vitro* dessas bactérias com macrófagos normais e macrófagos “ativados” obtidos de camundongos infectados.

Ativação Alternativa de Macrófagos

Macrófagos ativados por meio de seus Fc γ R ou sob a influência de citocinas Th2, como a IL-4, a IL-10 ou a IL-13, tornam-se células M2. Essas células M2 são diferentes das células M1 quanto à expressão dos seus receptores, funções citotóxicas e produção de citocinas (Fig. 18-17). Células M2 são reguladoras e anti-inflamatórias. Atuam na resolução da inflamação e na cicatrização. Eses macrófagos também apresentam uma função protetora em algumas doenças parasitárias, atuando sobre parasitas como os esquistossomas. Em vez de produzirem óxido nítrico, essas células usam a arginase para sintetizar ornitina. Os macrófagos M2 secretam baixas quantidades de citocinas pró-inflamatórias IL-1 α , IL-12, IL-23 e caspase 1, mas grandes concentrações de IL-10 e do antagonista do receptor da IL-1 (IL-1RA). Dessa forma, tendem a promover respostas Th2 e reparo tecidual.

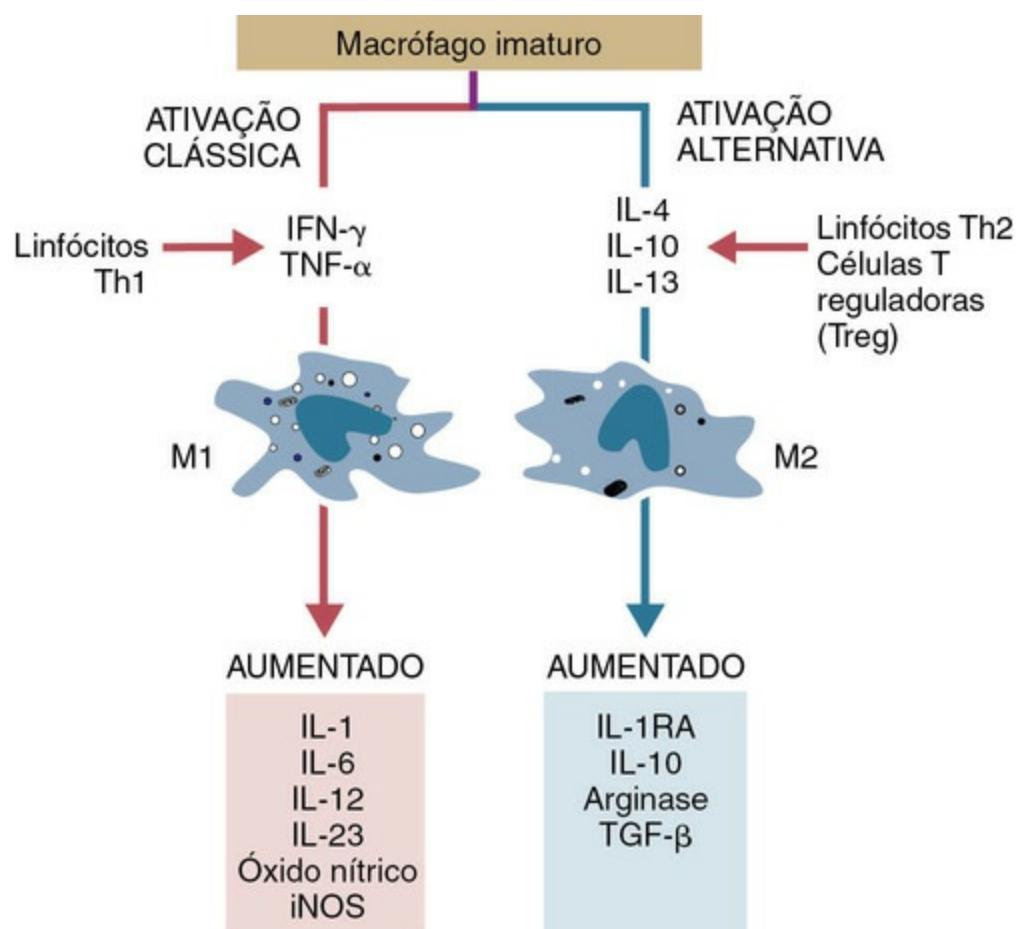


FIGURA 18-17 Dependendo da sua exposição às citocinas, os macrófagos podem ser ativados de forma clássica (células M1) ou alternativa (células M2). As células M2 apresentam um papel mais regulador e são essenciais para a formação de granulomas e a cicatrização de feridas. Elas produzem misturas de citocinas bem diferentes.

O TGF- β secretado pelas células M2 estimula a produção de matriz extracelular (MEC) pelos fibroblastos. As células M2 secretam fibronectina, um componente da matriz. Elas secretam transglutaminase, que promove a ligação cruzada da MEC, e osteopontina, que promove a ligação da célula à MEC. A arginase está envolvida na síntese de prolina e poliaminas. A prolina age na construção da MEC, enquanto as poliaminas atuam na proliferação celular. As células M2 secretam fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e TGF- β , que promovem a

proliferação celular. Elas também secretam fator de crescimento fibroblástico beta (FGF- β), TGF- α e fator de crescimento vascular endotelial (VEGF), que participam da angiogênese. Assim, as moléculas secretadas pelas células M2 promovem resolução da inflamação e reparo tecidual e apresentam propriedades anti-inflamatórias fibróticas, proliferativas e angiogênicas.

A importância dessas vias de ativação pode ser observada na tuberculose. As micobactérias que entram nos pulmões são rapidamente fagocitadas pelos macrófagos alveolares, que fazem o *burst* respiratório e secretam citocinas pró-inflamatórias. Essas citocinas atuam sobre as células NK, estimulando a síntese de IFN- γ e uma ativação macrofágica limitada. Essa rápida resposta inata pode diminuir o crescimento micobacteriano de forma significativa. Ainda assim, esses macrófagos não podem destruir a bactéria utilizando apenas tais mecanismos. Após vários dias, ocorre o recrutamento de linfócitos T. Os linfócitos T são estimulados por células dendríticas infectadas pela micobactéria, que secretam IL-12, TNF- α e IFN- α . Em decorrência disso, os linfócitos Th1 respondedores são estimulados a secretar IFN- γ , e ativam completamente os macrófagos cerca de 10 dias após o início da infecção ([Tabela 18-2](#)). Na maioria dos indivíduos, esse nível de ativação é suficiente para controlar a infecção.

Tabela 18-2

Efeitos das Citocinas sobre as Funções dos Macrófagos

CITOCINAS	FONTE PRINCIPAL	EFETO
IL-2	Linfócitos Th1	Ativação
IFN- γ	Linfócitos Th1, células NK	Ativação
IFN- α/β	Macrófagos, linfócitos T	Ativação
TNF- α	Macrófagos, linfócitos Th1	Ativação
TNF- β	Linfócitos Th1	Ativação
GM-CSF	Muitos tipos celulares	Ativação
IL-4	Linfócitos Th2	Supressão
IL-10	Linfócitos Th2, macrófagos	Supressão
IL-13	Linfócitos Th2	Supressão
TGF- $\alpha\beta$	Linfócitos T	Supressão

Os linfócitos T citotóxicos podem interagir com os macrófagos infectados. Os linfócitos T citotóxicos gerados nos bovinos infectados por *M. bovis*, por exemplo, destroem especificamente os macrófagos infectados. Essa citotoxicidade é mediada por linfócitos T WC1 $^{+}$ $\gamma\delta$ e T CD8 $^{+}$. Presume-se que qualquer *Mycobacteria* liberada seja destruída pela granulisina.

Reações de Hipersensibilidade Tardia

Quando certos抗ígenos são injetados na pele de um animal sensibilizado, uma resposta

inflamatória de desenvolvimento lento, que leva várias horas para se estabelecer, pode ocorrer no sítio de injeção. Essa é uma resposta mediada por linfócitos T chamada de hipersensibilidade tardia. As reações de hipersensibilidade tardia podem ser classificadas como reações de hipersensibilidade do tipo IV ([Capítulo 31](#)). Um importante exemplo de reação de hipersensibilidade do tipo tardio é a resposta à tuberculina (a reação dermatológica que ocorre após uma injeção intradérmica desse preparado antigênico).

Linfócitos T de Memória Efetores

Diferentemente da prolongada resposta por parte dos anticorpos, a fase efetora da resposta dos linfócitos T é relativamente curta. Na realidade, a citotoxicidade apenas é observada na presença do antígeno. Isso é lógico. As atividades citotóxicas prolongadas ou a superprodução de citocinas podem causar dano tecidual grave.

Os linfócitos T CD8⁺ não experimentados (*naïve*) são células em repouso, de vida longa, que continuamente recirculam entre a corrente sanguínea e os órgãos linfoideos. Ao encontrar os抗原s, essas células respondem e se multiplicam de forma rápida, tentando acompanhar o crescimento dos patógenos invasores. O número de células respondedoras pode aumentar mais de mil vezes em poucos dias. Seu pico ocorre cinco a sete dias após o início da infecção, quando linfócitos T citotóxicos patógeno-específicos podem totalizar entre 50% e 70% de todos os linfócitos T CD8⁺. Com o término do processo infeccioso, a maioria dessas células torna-se desnecessária. Assim, grande parte delas sofre apoptose uma a duas semanas após a infecção. A eliminação do excesso de linfócitos T citotóxicos é um processo bem controlado, que envolve o sistema CD95-CD95L. Os linfócitos que sobrevivem a esse estágio tornam-se células de memória de vida longa. O número de células de memória sobreviventes está diretamente relacionado à intensidade da resposta primária. Em geral, apenas 5% a 10% do número total de linfócitos T citotóxicos produzidos tornam-se células de memória. A sobrevida pode ser uma função da duração da exposição ao antígeno. As células expostas ao antígeno por períodos prolongados podem morrer, enquanto as células expostas apenas brevemente podem sobreviver. A observação de que as infecções virais maciças podem exaurir o pool de linfócitos T e prejudicar o estabelecimento da memória é consistente com essa ideia.

Os linfócitos T de memória podem ser diferenciados dos linfócitos T não experimentados pelo seu fenótipo, pela combinação de citocinas que secretam e pelo seu comportamento. Os linfócitos T de memória, por exemplo, são CD44⁺ e expressam altos níveis de IL-2R β , um receptor que se liga tanto à IL-2 quanto à IL-15. Essas células expressam grandes quantidades de moléculas de adesão e, assim, podem se ligar de maneira mais eficiente às células que apresentam antígeno. Elas produzem mais IL-4 e IFN- γ e respondem mais rapidamente à estimulação de seu TCR. Essas células continuam a se dividir, de maneira muito lenta, na ausência do antígeno. Essa divisão requer a presença de IL-15 ligada à célula e é inibida pela IL-2 solúvel. A IL-15 é uma citocina única, que persiste por longos períodos ligada a seu receptor no linfócito T. Assim, essa citocina atua como um estímulo persistente para o microambiente das

células de memória e estimula as células adjacentes pelo contato célula com célula. Dessa forma, o equilíbrio entre a IL-15 e a IL-2 regula a persistência dos linfócitos T de memória. Na ausência de IL-15, as células de memória sofrem apoptose. Em humanos, a vida média dos linfócitos T CD8⁺ de memória é de oito a 15 anos.

Ao longo da vida dos animais, a memória imunológica vai se acumulando. Animais mais velhos possuem mais células de memória do que animais jovens. Sugeriu-se que o número de linfócitos T de memória em um animal teria um limite máximo, de forma que novas células de memória não precisariam competir com células de memória velhas pelo espaço limitado, e que vacinas que estimulam linfócitos T de memória em excesso teriam efeitos adversos em outras memórias imunológicas. Isso tem se mostrado incorreto. Vacinações repetidas de fato geram novas células de memória. Entretanto, o tamanho do compartimento celular de memória se expande para acomodar todas as células. Células de memória geradas anteriormente não são removidas para liberar espaço para células recém-chegadas.

Terceira População de Linfócitos: Células *Natural Killer*

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Células *Natural Killer*

Morfologia

Origens e Localização

Reconhecimento de Células-alvo

Receptores

Receptores KIR

Receptores Ly49

Receptores NKG2

Receptores Fc

Mecanismos Efetores

Função

Células NK de Memória

Regulação

Diferenças entre Espécies

Equinos

Bovinos

Ovinos

Suíños

Cães

Gatos

Linfócitos T *Natural Killer*

Pontos Principais

- Existe uma terceira população de linfócitos, diferente dos linfócitos T e B, que desempenha um papel fundamental nas respostas imunes inatas contra algumas infecções e cânceres. Esses linfócitos são chamados de células *natural killer* (NK).
- As células NK podem eliminar células infectadas por vírus, células tumorais, células sob estresse e algumas bactérias sem necessidade de ativação prévia.
- As células NK atuam como uma primeira linha de defesa contra patógenos como vírus.
- Em algumas espécies, as células NK são grandes linfócitos granulares.
- As células NK utilizam diferentes tipos de receptores para reconhecer os seus alvos.
- As células NK empregam uma estratégia de reconhecimento conhecida como *missing-self*. Assim, essas células reconhecem e atacam células-alvo que não expressam moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I.
- As células NK também reconhecem e atacam algumas células que expressam certos tipos de moléculas associadas ao estresse.
- O mais importante mecanismo de destruição de tumores espontâneos provavelmente envolve a morte mediada pelas células NK.
- Os linfócitos T *natural killer* (NKT) são uma população celular que, como o próprio nome sugere, compartilha propriedades tanto com células NK quanto com linfócitos T.

A maioria dos linfócitos participa das respostas imunes adaptativas. Essas células, os linfócitos T e B, são responsáveis pela imunidade mediada por células e pela imunidade mediada por anticorpos, respectivamente ([Capítulos 18 e 15](#)). Existe, entretanto, uma terceira população de linfócitos, chamados de células *natural killer* (NK). As células NK fazem parte de um importante subsistema comprometido com a imunidade inata. Dessa forma, elas funcionam como uma primeira linha de defesa contra patógenos como vírus, algumas bactérias e parasitas. Elas também eliminam células estressadas ou danificadas e são fundamentais na imunidade antitumoral.

Células *Natural Killer*

Morfologia

Na maioria dos mamíferos, as células NK são linfócitos grandes, granulares e não fagocíticos ([Fig. 19-1](#)). Em bovinos, as células NK são grandes, embora possam não conter grandes grânulos intracitoplasmáticos. Existem debates acerca da morfologia das células NK em suínos. Alguns pesquisadores alegam que são grandes linfócitos granulares, enquanto outros acreditam que sejam pequenos linfócitos sem grânulos citoplasmáticos evidentes ([Quadro 19-1](#)).

Quadro 19-

1

Células Dendríticas *Natural Killer*

Existe uma população de células dendríticas em humanos e camundongos que é citotóxica. Essas células carregam o marcador de células NK, o NK1.1, bem como o marcador de células dendríticas, o CD11c. Elas são encontradas no baço, no fígado, nos linfonodos e no timo de animais normais. Sua atividade é induzida por interferons, LPS e sinalização através de TLR7, TLR8 e TLR9. Essas células podem lisar células apoptóticas e células tumorais, mas também apresentam抗ígenos para linfócitos T抗ígeno-específicos não experimentados (*naïves*). As células dendríticas NK produzem enormes quantidades de IFN- γ quando estimuladas com nucleotídeos CpG. Elas podem desempenhar um papel fundamental na ligação da imunidade inata à imunidade adquirida. Essas células podem ser importantes na eliminação de células senescentes nos tecidos.

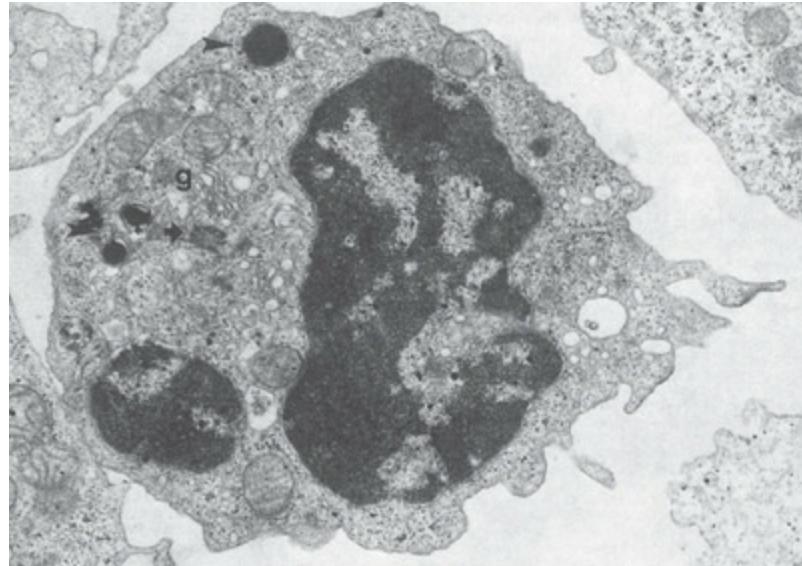


FIGURA 19-1 Micrografia de transmissão eletrônica de célula NK humana. O núcleo é irregular e rico em cromatina. O citoplasma é abundante e contém diversos grânulos. Podem-se observar numerosas mitocôndrias, inúmeros centríolos e um complexo de Golgi. Aumento original de 17.000x. (Carpen O, Virtanen I, Saksela E: Ultrastructure of human natural killer cells: nature of the cytolytic contacts in relation to cellular secretion. *J Immunol*. 128:2691, 1982.)

Origens e Localização

As células NK desenvolvem-se a partir de células-tronco da medula óssea. As células NK estão amplamente distribuídas ao longo de tecidos linfoideos e não linfoideos. Elas são encontradas no sangue periférico, linfonodos, baço e medula óssea. As células NK não são encontradas no timo. Elas variam de 2% dos linfócitos encontrados no baço de camundongos a 15% dos linfócitos na corrente sanguínea humana.

Reconhecimento de Células-alvo

As células NK reconhecem e eliminam células anormais utilizando mecanismos totalmente diferentes dos usados por linfócitos T ou B. Os linfócitos T e B utilizam uma estratégia que requer o reconhecimento de抗ígenos novos e estranhos. Já as células NK

empregam duas estratégias distintas. Uma é a estratégia de *missing-self*. As moléculas do MHC de classe I expressas na superfície de células normais saudáveis podem bloquear a morte por células NK por meio do envio de sinais inibidores. Por isso, células normais não são mortas. Se, entretanto, ao menos um único alelo do MHC de classe I for perdido, esses sinais inibidores não são mais gerados, e a célula-alvo é morta. Os vírus podem suprimir a expressão do MHC de classe I na tentativa de escapar dos linfócitos T citotóxicos, e as células tumorais muitas vezes não expressam moléculas do MHC de classe I. Essas células são o principal alvo de ataque das células NK. Sua segunda estratégia envolve o uso de receptores ativadores que são capazes de reconhecer células que estão em dificuldades por meio da presença de proteínas induzidas pelo estresse nas suas superfícies. Ao se ligar a essas proteínas, as células NK recebem sinais que fazem com que eliminem seus alvos (Fig. 19-2).

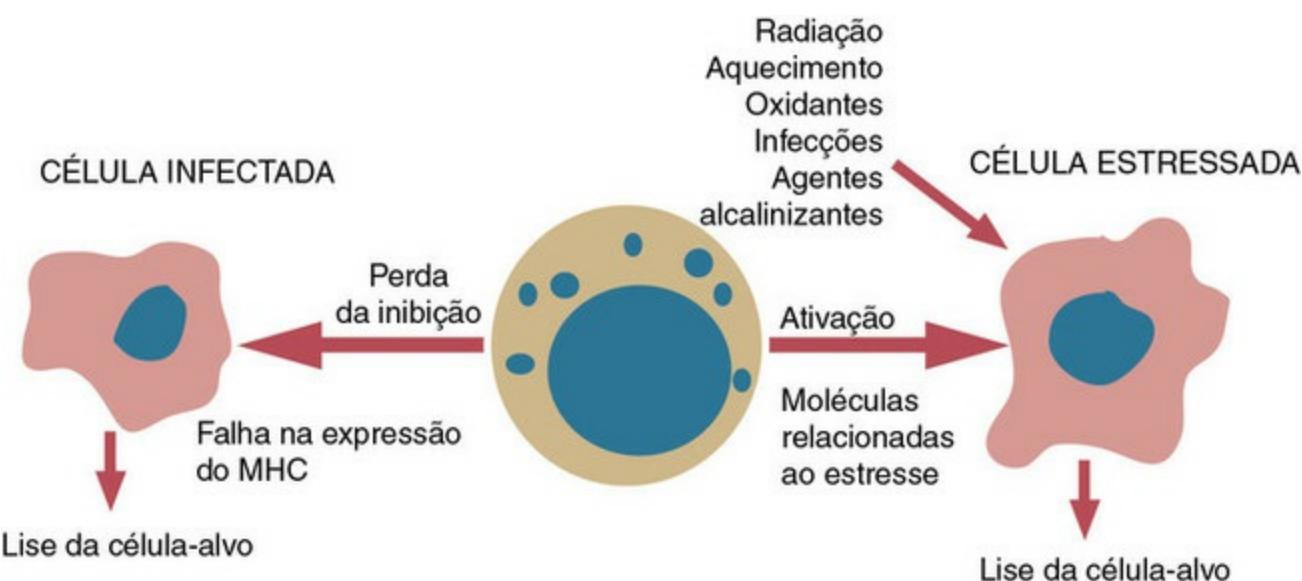


FIGURA 19-2 As células NK são ativadas em duas situações. As células-alvo podem não expressar moléculas de MHC de classe I. Assim, as células NK perdem suas inibições para atacar tais células. Alternativamente, as células NK podem ser ativadas pela expressão de proteínas relacionadas ao estresse em células-alvo.

Existem três famílias desses receptores de células NK: os receptores similares às imunoglobulinas de células killer (KIRs ou CD158), que são proteínas classicamente expressas em primatas; duas famílias de receptores de lectinas do tipo C – Ly49, expressos primariamente em roedores; e os receptores NKG2D, expressos tanto em roedores quanto em primatas. As três famílias contêm tanto receptores inibidores quanto ativadores (Fig. 19-3).

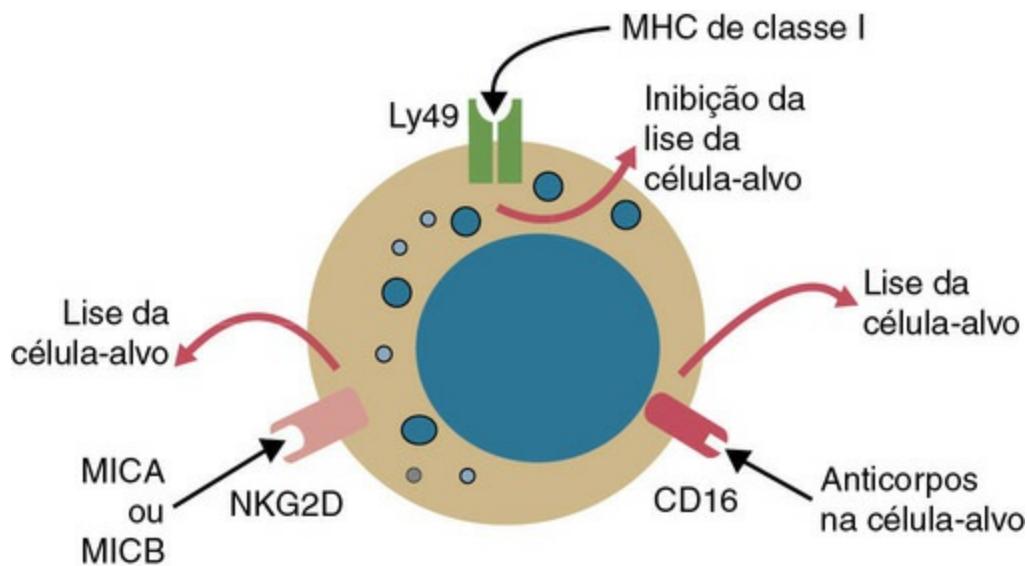


FIGURA 19-3 Os três principais tipos de receptores encontrados nas células NK murinas. O Ly49 reconhece moléculas de MHC de classe I e suprime a citotoxicidade das células NK. O NKG2D é um receptor para moléculas como MICA e MICB. Essas moléculas são comumente expressas em células estressadas, infectadas por vírus e tumorais. O CD16 se liga a imunoglobulinas e desencadeia a morte da célula-alvo pela citotoxicidade celular dependente de anticorpos. Vale lembrar que, em outros mamíferos, o Ly49 pode ser substituído pelos receptores KIR.

As células NK também expressam CD2, CD16 (Fc γ RIII), CD178 (CD95L ou FAS ligante), CD40L (CD154), receptores do tipo *toll* (TLR3 e TLR9) e o antígeno associado à função leucocitária 1 (LFA-1) (Fig. 19-4). As células NK não expressam receptores de抗ígenos da região V rearranjados da forma convencional, como os receptores de抗ígenos dos linfócitos B (BCRs) ou os receptores de抗ígenos dos linfócitos T (TCRs). Tampouco expressam o complexo CD3.

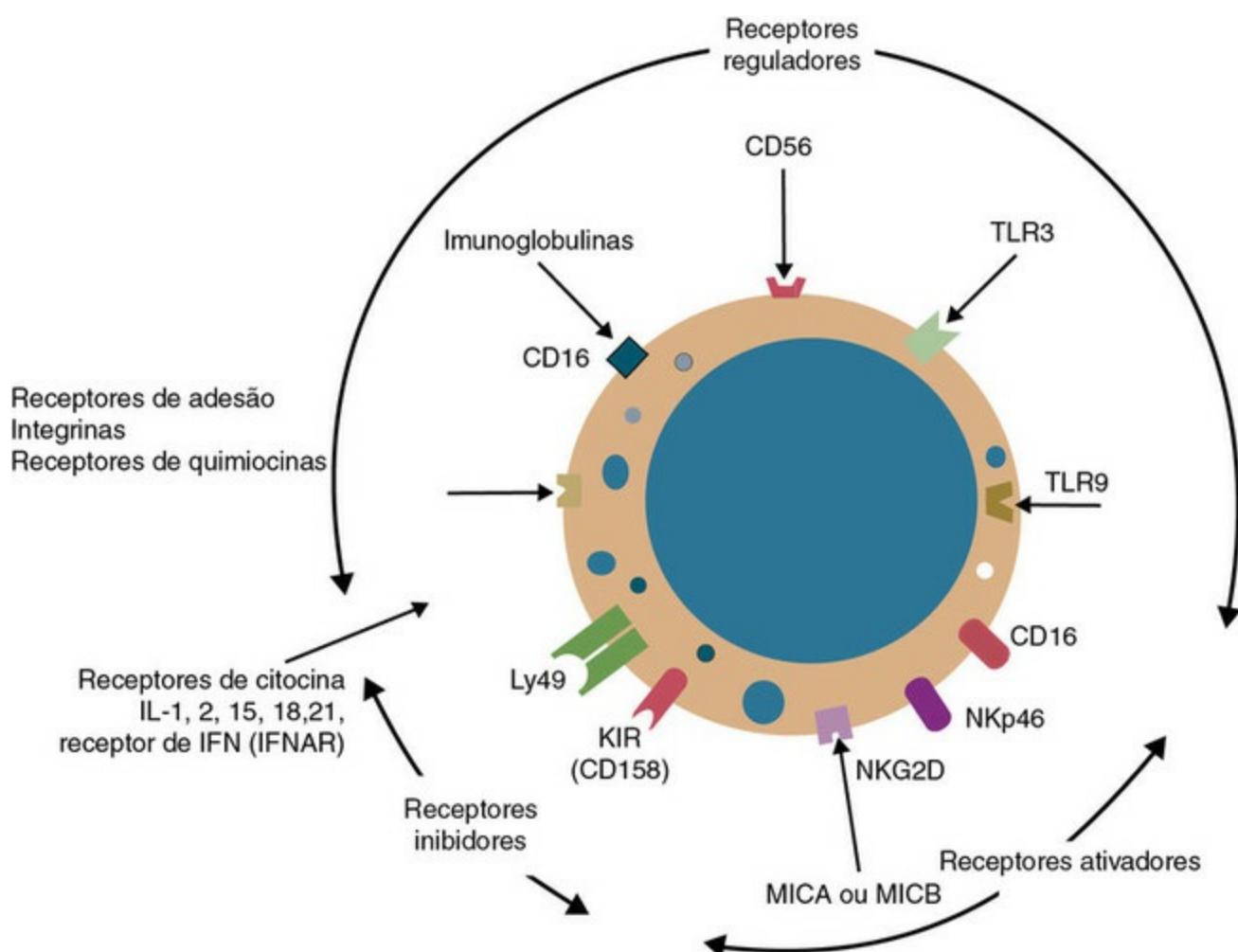


FIGURA 19-4 Alguns dos receptores das células NK.

Receptores

Receptores KIR

Em humanos, os principais receptores de MHC de classe I das células NK pertencem a uma família multigênica de proteínas altamente polimórficas e são chamados de receptores similares às imunoglobulinas de células killer (KIRs ou CD158). Esses receptores são proteínas transmembrânicas do tipo I com dois ou três domínios semelhantes a imunoglobulinas extracelulares, codificados por um grupo de genes localizados dentro do complexo gênico do receptor de leucócitos. Por meio da ligação aos receptores inibidores KIR, algumas moléculas do MHC de classe I podem proteger células saudáveis da destruição pelas células NK. Outros receptores KIR têm efeito oposto e estimulam a atividade das células NK. Assim, as moléculas KIR desempenham um papel central no controle das respostas mediadas pelas células NK.

O locus do gene *KIR* mostra uma diversidade estrutural enorme, em função do uso de múltiplos alelos. O polimorfismo alélico é tão grande que indivíduos não aparentados que apresentem haplótipos de *KIR* idênticos são extremamente raros. As variações nas sequências do gene *KIR* ocorrem em posições que influenciam suas interações com seus ligantes do MHC de classe I e, assim, influenciam a especificidade alélica do MHC. Essas variações tendem a ocorrer ao longo do gene, diferentemente dos padrões observados

nos genes do MCH de classes I e II, nos quais a variação nucleotídica é restrita a um ou dois exons. Os padrões de expressão do gene KIR também variam clonalmente e, portanto, subtipos de células NK expressam combinações randômicas dos receptores KIR. Essa variação extrema no *locus* do KIR pode ser resultado de uma pressão seletiva, de maneira análoga àquela observada nos *loci* do MHC. Assim, a resistência à doença conferida pelo *locus* do KIR varia conforme o haplótipo do animal.

Embora os *loci* do KIR humano variem em número e diversidade, quatro deles estão presentes em praticamente todos os haplótipos, e são chamados *loci* estruturais (*framework*). O número de genes KIR expressos por um único indivíduo varia entre sete e 12, dependendo da presença ou ausência de ativação dos *loci* KIR. Outras proteínas-membros da família KIR incluem os receptores de leucócitos semelhantes a imunoglobulinas (LILRs) e o NKp46 (CD335). O NKp46 é expresso somente em células NK. Os LILRs são expressos em outros tipos de leucócitos. As famílias dos KIRs e LILRs incluem não apenas receptores de ativação celular, mas também receptores inibidores e receptores de ligantes ainda desconhecidos.

As afinidades distintas dos KIRs ativadores em comparação com os inibidores podem também contribuir para a dominância da inibição. As células NK tornam-se ativadas quando a inibição é interrompida e, assim, a ativação deve envolver receptores estimuladores. Os KIRs estimuladores provavelmente medeiam a atividade das células NK através do reconhecimento de ligantes do MHC, mas foi detectada pouca ligação direta de moléculas KIR ativadoras para esses ligantes.

Receptores Ly49

Em roedores e equinos, ao contrário de humanos e bovinos, os receptores do MHC de classe I predominantes nas células NK pertencem à família dos Ly49. Existem pelo menos 23 membros dessa família (Ly49A a Ly49W). São proteínas homodiméricas transmembrânicas do tipo II que pertencem à família das lectinas do tipo C e são funcionalmente equivalentes aos KIRs dos primatas. As moléculas Ly49 são codificadas por genes localizados no complexo gênico do receptor das células *natural killer*. Os haplótipos Ly49 também contêm números variados de genes inibidores e estimuladores, alguns dos quais podem reconhecer moléculas de MHC de classe I. As moléculas Ly49 também mostram especificidade para alelos específicos do MHC. Os genomas de humanos e outros primatas contêm um único gene do tipo Ly49. Trata-se de um pseudogene em humanos, gorilas e chimpanzés, mas pode ser funcional em bovinos, babuínos e orangotangos. O NK1.1 é outro membro da família do Ly49 que funciona como receptor de ativação nas células NK murinas.

Receptores NKG2

A terceira família de receptores de ligação ao MHC nas células NK são as moléculas ativadoras pertencentes ao sistema do receptor NKG2. As proteínas NKG2 também são lectinas do tipo C. O NKG2D, que é encontrado em todas as células NK, reconhece proteínas MHC de classe I não clássicas produzidas por células estressadas. Dois desses

ligantes mais importantes são moléculas polimórficas semelhantes ao MHC de classe I, chamadas de MICA (do inglês *major histocompatibility complex, class I chain-related A*) e MICB, codificadas por genes MHC de classe Ic ([Capítulo 11](#)). Diferentemente das moléculas de classe I normais, essas não estão associadas a peptídeos antigênicos. Além disso, elas têm distribuição tecidual limitada e são minimamente expressas em células saudáveis e normais, mas são bastante expressas em células estressadas. O estresse pode incluir dano ao DNA devido a radiação ionizante ou agentes alcalinizantes, choque térmico e estresse oxidativo (ver [Fig. 19-2](#)). MICA e MICB são especialmente expressas em células tumorais e células infectadas por vírus. Quando esses ligantes são reconhecidos, o NKG2D se sobrepõe aos efeitos inibidores das moléculas do MHC de classe I convencionais e ativa a citotoxicidade das células NK. O NKG2D também é expresso em linfócitos γ/δ e α/β ativados, sugerindo que também pode ter um papel na imunidade inata. Pode ser que a combinação de linfócitos T γ/δ e células NK elimine os tumores nas superfícies, enquanto a combinação de linfócitos T α/β e células NK seja mais efetiva dentro do organismo.

Receptores Fc

As células NK também podem reconhecer e eliminar células-alvo por uma via dependente de anticorpos, por meio do CD16 (Fc γ RIII). O CD16 é expresso em células NK, granulócitos e macrófagos. Nos macrófagos e nas células NK, o CD16 é uma proteína transmembrânica de 38 kDa ligada à cadeia γ do Fc γ RI (em macrófagos) ou à cadeia zeta do CD3 (em células NK). Quando抗ígenos de superfície de células-alvo estão ligados a anticorpos específicos, esses complexos抗ígeno-anticorpo se ligam ao CD16 das células NK. Isso desencadeia a citotoxicidade das células NK e elimina as células-alvo. As células NK podem liberar espontaneamente o CD16, de maneira que a célula NK pode se separar das células-alvo revestidas por anticorpos após ter executado seu golpe letal.

Mecanismos Efetores

As funções das células NK são reguladas por diferentes citocinas, bem como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs). A interleucina 2 (IL-2) e a IL-4, por exemplo, aumentam a citotoxicidade dessas células, enquanto a IL-3 aumenta sua sobrevivência. Embora as células NK estejam ativas em animais não imunizados, infecções virais ou indutores de interferons podem promover sua atividade ([Fig. 19-5](#)). Essas células NK ativadas são chamadas de células citotóxicas ativadas por linfocina (LAKs) ([Fig. 33-6](#)). Quando macrófagos fagocitam microrganismos invasores e produzem fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e IL-12, essas citocinas induzem a produção de interferon- γ (IFN- γ) pelas células NK. O IFN- γ , então, aumenta a atividade das NK promovendo a rápida diferenciação das células pré-NK. Isso também ativa os macrófagos, de modo que a produção de TNF- α é aumentada pelo IFN- γ . Esse sistema célula NK-IFN- γ provavelmente desempenha um papel na resistência a alguns tipos de tumores, uma vez que a neutralização do interferon por antissoros específicos aumenta o

crescimento do tumor em camundongos. A IL-21 proveniente de linfócitos T CD4⁺ ativados também regula as funções das células NK. A IL-21 finaliza as respostas das células NK ativando sua apoptose e iniciando as respostas celulares da imunidade adaptativa mediada por linfócitos T e B.

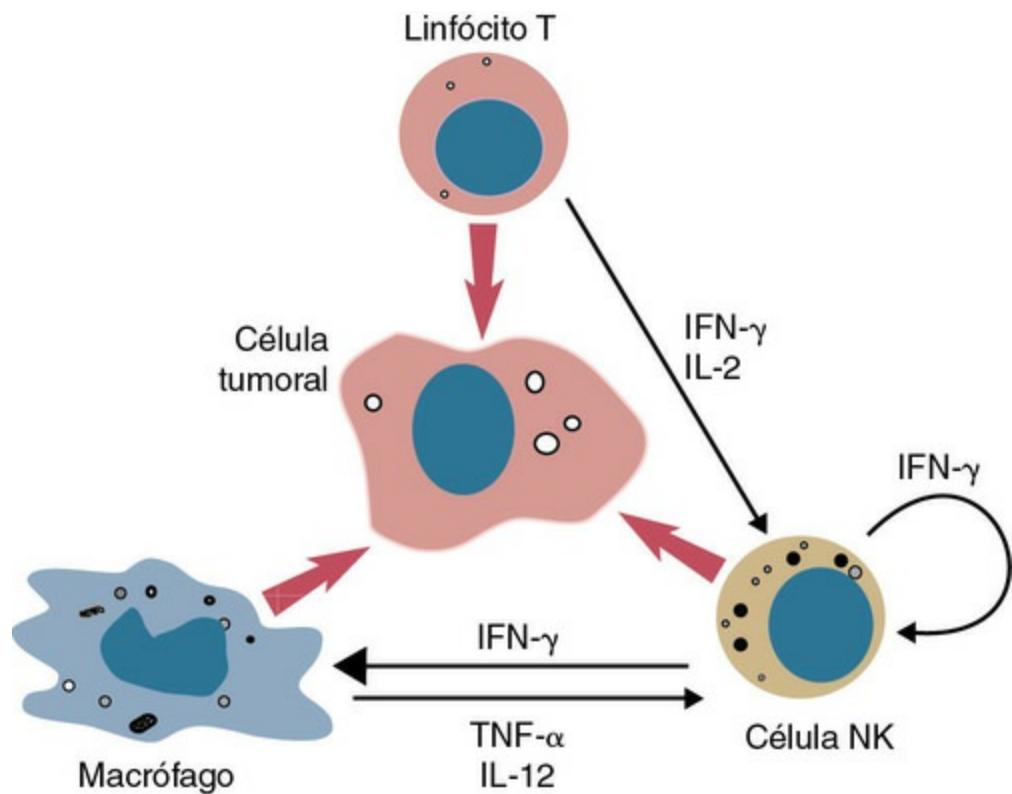


FIGURA 19-5 Interações entre as células NK, macrófagos, linfócitos T e células anormais. O IFN- γ é um potente estimulador tanto de células NK quanto de macrófagos.

Uma vez ativada, a morte pelas células NK é mediada, assim como ocorre com os linfócitos T, por duas vias. Uma envolve perforinas, granulisina e NK-lisina e a outra envolve a participação do CD95L. Os grânulos das células NK são lisossomos secretórios especializados. Eles são pré-formados e armazenados nas células NK em repouso (ao contrário dos linfócitos T citotóxicos, que produzem esses grânulos somente quando necessário). Uma vez que é feito o contato com as células-alvo, ocorre a formação de uma sinapse no sítio de contato. Os KIRs induzem a formação de um anel de moléculas de MHC ao redor de um conjunto de moléculas de adesão. Ao centro dessa sinapse está o grupamento central supramolecular de ativação (cSMAC), através do qual passam os conteúdos dos grânulos das células NK. Receptores e moléculas de sinalização também estão presentes no cSMAC, enquanto integrinas e componentes do citoesqueleto, como a talina, acumulam-se no grupamento periférico supramolecular de ativação (pSMAC). Os KIRs inibidores, por outro lado, impedem que balsas lipídicas ocupem a sinapse imunológica.

As perforinas, a granulisina e a NK-lisina são constitutivamente expressas nos grânulos das células NK, e sua expressão é aumentada pela exposição a IL-2 e IL-12. A perforina das células NK é uma molécula de 70-72 kDa (ligeiramente maior que a produzida pelos linfócitos T). Ela produz pequenos canais característicos (5 a 7 nm) na

superfície das células-alvo. É provável que as granzimas sejam injetadas no interior das células-alvo em associação com os canais de perforina.

Função

Diferentemente dos linfócitos T e B, que circulam como células em repouso e necessitam de vários dias para se tornar completamente ativados, as células NK estão à disposição e podem rapidamente ser ativadas pelos IFNs liberados por células infectadas por vírus ou pela IL-12 liberada por macrófagos estimulados. O resultado disso é que as células NK podem atacar prontamente os tumores e as células infectadas por vírus. Elas participam das defesas inatas muito antes que as respostas antígeno-específicas da imunidade adaptativa possam ser geradas ([Quadro 19-2](#)).

Quadro 19- 2 Células NK-22

Um subtipo de células NK encontrado nas mucosas do trato gastrointestinal (tonsilas, placas de Peyer e apêndice) é capaz de produzir IL-22 em resposta à IL-23. As células desse subtipo foram denominadas NK-22. Essas células proliferam em resposta a IL-1 β , IL-2 e IL-7 e secretam o fator ativador de linfócitos B, sugerindo que possam promover imunidade mediada por linfócitos B nas mucosas. Sua IL-22 atua na defesa das barreiras mucosas, uma vez que a estimulação dos receptores de IL-22 induz a produção de defensinas antimicrobianas e estimula a secreção da citocina anti-inflamatória IL-10 por células epiteliais. Assim, a IL-22 pode proteger o intestino contra infecções bacterianas.

As células NK são ativas contra alguns tumores, xenoenxertos e algumas células infectadas por vírus ([Fig. 19-6](#)). Assim, elas são ativas contra o herpes-vírus, o vírus da *influenza* e o vírus da varíola. Algumas moléculas Ly49 nas células NK murinas podem reconhecer vírus diretamente, de maneira que podem eliminar células infectadas por citomegalovírus, por exemplo. As células NK também podem destruir bactérias, como *Staphylococcus aureus* e *Salmonella typhimurium*, protozoários, como *Neospora caninum*, e alguns fungos.

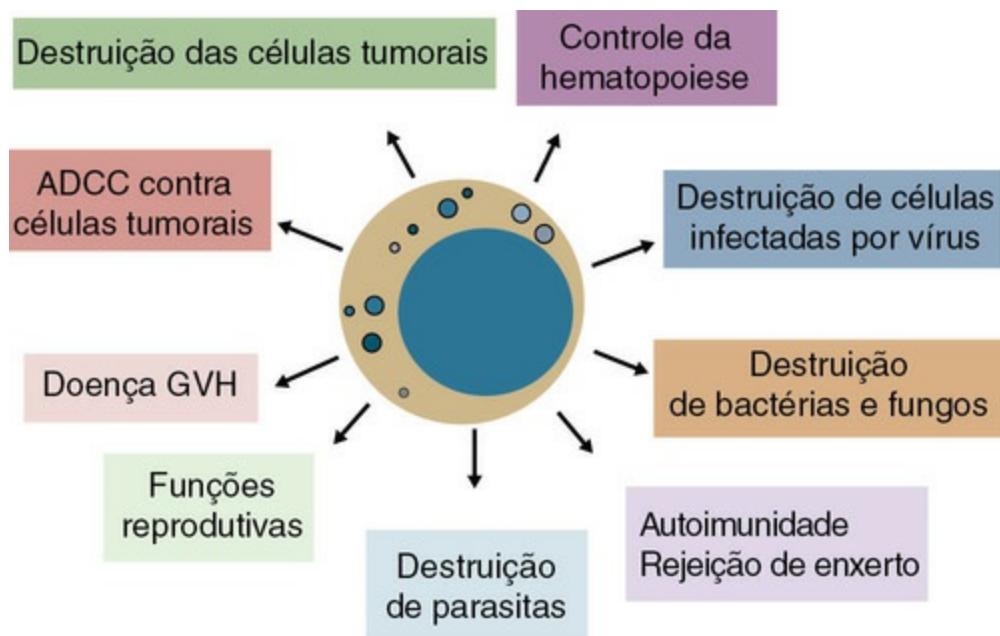


FIGURA 19-6 Diagrama esquemático mostrando as diferentes funções das células NK. ADCC, citotoxicidade celular dependente de anticorpo; GVH, enxerto *versus* hospedeiro.

A maior parte das evidências que sustentam a participação das células NK na imunidade inata antitumoral é derivada de estudos realizados em linhagens tumorais cultivadas *in vitro*. As células NK destroem as células dessas linhagens. Além disso, há uma correlação entre o nível de atividade das NK mensurado *in vitro* e a resistência *in vivo* às células tumorais. É possível aumentar a resistência ao crescimento tumoral *in vivo* por meio da administração passiva de células NK. As células NK destroem, *in vitro*, células de leucemias e mielomas humanos, bem como algumas células de sarcoma e carcinoma, e essa atividade é aumentada pelo IFN- γ . As células NK também podem invadir pequenos tumores primários em camundongos. Alguns agentes carcinogênicos, como o uretano, o dimetilbenzantraceno e baixas doses de radiação, podem inibir a atividade dessas células. Estresses como cirurgias também podem reduzir a atividade das células NK e, assim, promover o crescimento do tumor.

Células NK de Memória

Uma resposta típica da imunidade adaptativa mediada por linfócitos T citotóxicos pode ser dividida em quatro fases. Primeiramente, linfócitos T estimulados por抗ígenos aumentam muito em número em resposta a抗ígenos. A seguir, após a eliminação do抗ígeno, há uma fase em que 90 a 95% dessas células ativadas sofrem apoptose. Então, existe uma fase de manutenção da memória, em que populações estáveis de vida longa – células de memória – povoam os tecidos linfoides. Por fim, uma resposta secundária ocorre quando um linfócito T de memória reencontra o抗ígeno correspondente. Sabe-se que as células NK aumentam em número em resposta a estímulos e são removidas assim que os invasores são eliminados. Atualmente, está claro que essas células também podem desenvolver memória e montar um tipo de resposta secundária a alguns抗ígenos. As células NK que expressam KIRs específicos para o citomegalovírus, por exemplo, podem expandir e contrair seu número em resposta ao抗ígeno viral. Posteriormente, as células NK de memória residem por vários meses tanto em tecidos

linfoides quanto em tecidos não linfoides. Essas células de memória autorregenerativas desgranulam-se e produzem citocinas após a reexposição ao antígeno. A transferência adotiva dessas células NK reativadas leva a uma rápida expansão do seu número e da imunidade protetora para citomegalovírus. Os linfócitos T e B expressam um único receptor de antígeno, enquanto as células NK empregam múltiplos receptores com especificidades distintas. Uma célula NK ativada por meio de um receptor pode muito bem ser reativada por um receptor diferente. Células NK inicialmente ativadas pelo Ly49, por exemplo, podem ser reativadas pelo NKG2D. Essa resposta “de memória” das células NK poderia ser mais bem descrita como treinamento dessas células do que como desenvolvimento específico de memória.

Regulação

As células NK interagem com as células dendríticas. Citocinas secretadas pelas células dendríticas estimuladas por抗ígenos, como a IL-12 e a IL-15, por exemplo, ativam algumas células NK. Dessa forma, as células dendríticas “ligam” as células NK, ativando-as e estimulando sua divisão. As células NK ativadas, por sua vez, secretam citocinas, como o IFN- γ , que promovem a maturação de algumas células dendríticas, ativam células M1 e aumentam a estimulação de linfócitos T.

Subtipos de células NK já foram identificados em muitas espécies. Alguns desses subtipos podem simplesmente representar células em diferentes estágios de desenvolvimento, e diferenças no fenótipo podem representar simplesmente marcadores de maturação. Um pouco da diversidade encontrada entre as células NK provavelmente reflete subpopulações sítio-específicas, como aquelas encontradas no fígado e timo. O fenótipo das células NK pode também sofrer alteração com o avanço da idade. Em camundongos, algumas células NK expressam moléculas Ly49 nas suas superfícies, enquanto outras não. Em humanos, alguns subtipos expressam diferentemente CD56 e CD16. As células que expressam ambas as moléculas são primariamente citotóxicas, enquanto aquelas que expressam CD56 na ausência de CD16 são principalmente produtoras de citocinas. Essa segunda população predomina nos órgãos linfoide secundários. Nos humanos, existe inclusive a evidência de duas subpopulações com diferente secreção de citocinas. As células NK1 produzem IFN- γ , mas quase não produzem IL-4, IL-10 ou IL-13. As células NK2 não secretam IFN- γ , mas produzem IL-13. Outro subtipo de célula NK tem função reguladora, secreta IL-10 e diminui as respostas imunes. Tem sido sugerido que células NK que foram expostas a níveis moderados de IL-12 secretam IL-12, mas, se expostas a altos níveis de IL-12, produzem IL-10. De fato, a superestimulação ativa as funções supressoras. Essas células NK reguladoras podem reduzir a gravidade das imunopatologias induzidas por vírus.

Diferenças entre Espécies

A expressão dos receptores KIR e Ly49 nas células NK é específica de cada espécie e mutuamente exclusiva. Nos mamíferos, parece que algumas espécies podem possuir

genes diversificados tanto das famílias *Ly49* quanto das *KIR*, mas nunca de ambas. Os roedores não expressam os *KIR*s, por exemplo, enquanto os humanos possuem apenas um único gene não funcional *Ly49*. Bovinos, cães, gatos e suínos possuem múltiplos genes *KIR*, mas apenas um gene funcional *Ly49*. Esse fato sugere que a utilização dos receptores *Ly49* por roedores e equinos não é típica dos mamíferos em geral (Fig. 19-7). Mamíferos marinhos como focas e leões-marinhos possuem um único gene *Ly49* e um único gene *KIR*. Esse é provavelmente um arranjo ancestral e sugere que alguns mamíferos podem não necessitar da diversidade dos receptores *Ly49* e *KIR* para sobreviver.

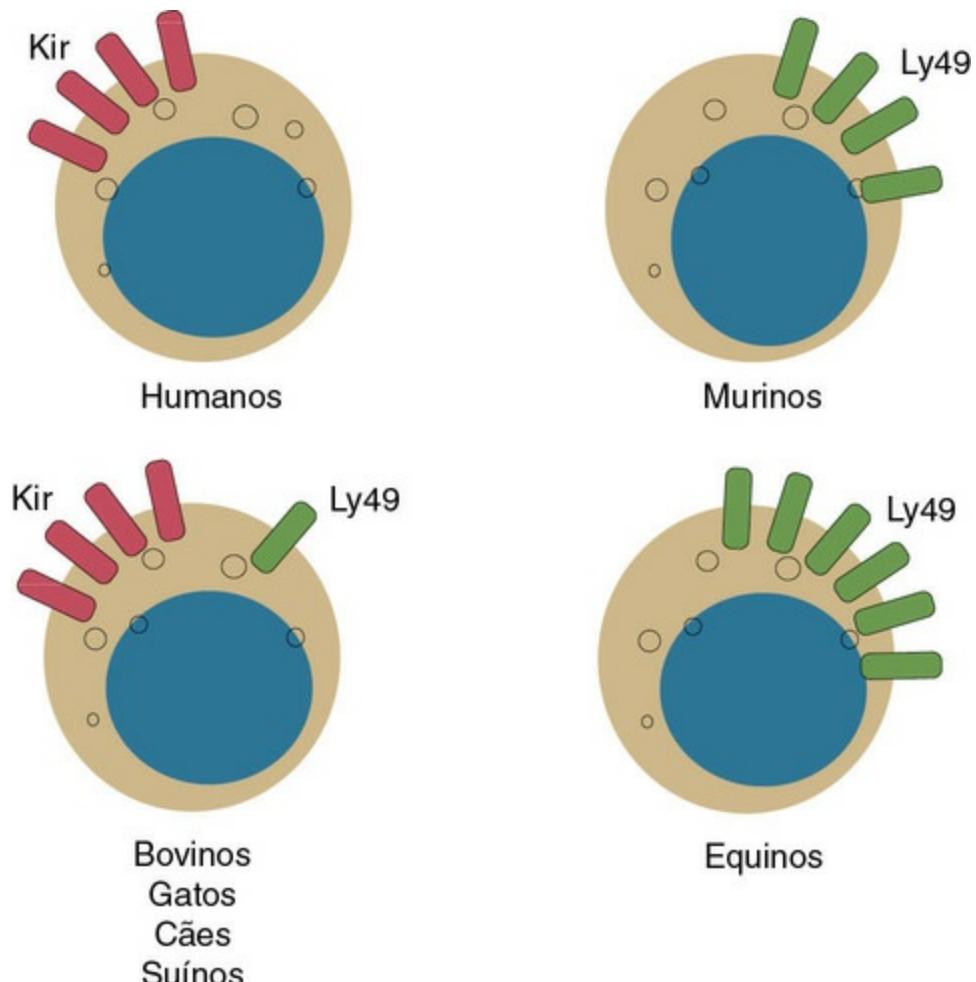


FIGURA 19-7 Os receptores de MHC de classe I variam entre as diferentes espécies. Os humanos possuem um único gene *Ly49* não funcional. Assim, dependem totalmente das moléculas *KIR*, enquanto os camundongos dependem totalmente das moléculas *Ly49*, para o reconhecimento dos seus ligantes MHC.

Equinos

As células NK dos equinos são ativadas pela IL-2 humana recombinante e são ativas contra células-alvo tumorais humanas. Os equinos possuem seis genes *Ly49* que são transcritos, mas não transcrevem genes *KIR*. Dessa forma, os receptores das células NK dos equinos são mais semelhantes aos dos roedores do que aos de outros mamíferos domésticos.

Bovinos

As células NK representam cerca de 3,5% dos linfócitos sanguíneos em bovinos jovens e cerca de 2% em animais mais velhos. Essas células são encontradas em maiores concentrações no baço, nos linfonodos e no sangue periférico. As células NK bovinas podem eliminar tumores humanos, bem como células-alvo bovinas infectadas com *parainfluenza 3*, vírus da leucemia bovina (BLV) ou herpes-vírus bovino do tipo 1 (BHV-1). Essas células geram resistência a micobactérias, prevenindo a replicação desses microrganismos no interior dos macrófagos de uma maneira dependente do contato. Elas têm um papel na resistência ao parasita protozoótico *N. caninum*, por meio da produção de IFN- γ , que mata as células infectadas. Até o momento, três subpopulações foram descritas. A maior parte das células NK bovinas expressa tanto o CD2 quanto o NKp46, mas algumas subpopulações podem ser CD2 ou NKp46 negativas. Outras moléculas da superfície das células NK incluem CD16, perforina, CD5, CD94, WC1, MHC de classe II e asialo-GM1 (o GM1 é um gangliosídeo, uma molécula glicolipídica composta por um resíduo graxo de ceramida intercalado na bicamada lipídica com pelo menos três grupos de açúcares projetando-se para o fluido extracelular. Um desses normalmente pertence ao grupo do ácido siálico e está ausente no asialo-GM1).

As células NK bovinas utilizam as proteínas KIR como seus receptores para moléculas do MHC de classe I. Os bovinos possuem ao menos seis genes KIR. Alguns deles codificam produtos inibidores, enquanto outros são ativadores. Eles possuem composições haplotípicas variáveis. As células NK bovinas expressam NKG2D. Os genes bovinos MIC estão localizados próximo a três genes não clássicos do MHC de classe I, BoLA, no cromossomo 23. Existem provavelmente quatro genes MIC no total. Um gene está sempre presente, enquanto a presença dos outros três é variável. Eles têm um gene Ly49 com três alelos e, por isso, os bovinos são a única espécie conhecida que possui os genes Ly49 polimórficos, além da altamente polimórfica família do gene KIR.

As células NK bovinas são ativadas por IL-2, IL-12, IL-15, IFN- α e IFN- γ . A ativação mediada pela IL-2 permite a expressão de CD25 e CD8 e a lise de células de linhagens tumorais. Quando as células NK são ativadas por IL-12 e IL-15, sua expressão de granulisina, IFN- γ e perforina aumenta, e elas podem destruir células tumorais humanas e macrófagos infectados com o bacilo de Calmette-Guérin (BCG).

Ovinos

Existe uma população de linfócitos CD16+ e CD14- no sangue de ovinos. Mais de 80% dessas células expressam perforina. Elas expressam NKp46 e são citotóxicas contra células-alvo murinas e ovinas. Essas células secretam IFN- γ em resposta à estimulação por IL-12. Todas essas características são típicas das células NK.

Suínos

Os suínos parecem possuir um único gene KIR e apenas um gene Ly49. Esse último pode ser inativo. Assim, os suínos parecem ser únicos quanto à expressão dessas moléculas, o

que levanta a questão de como exatamente as células NK suínas reconhecem seus alvos. Essas células são encontradas no baço e no sangue periférico, mas poucas são observadas nos linfonodos ou no timo (Fig. 19-8). As células NK suínas podem lisar células tumorais humanas, assim como células infectadas pelo vírus da gastroenterite transmissível ou da pseudorraiva. Os suínos possuem dois genes *MIC*, um dos quais é um pseudogene.

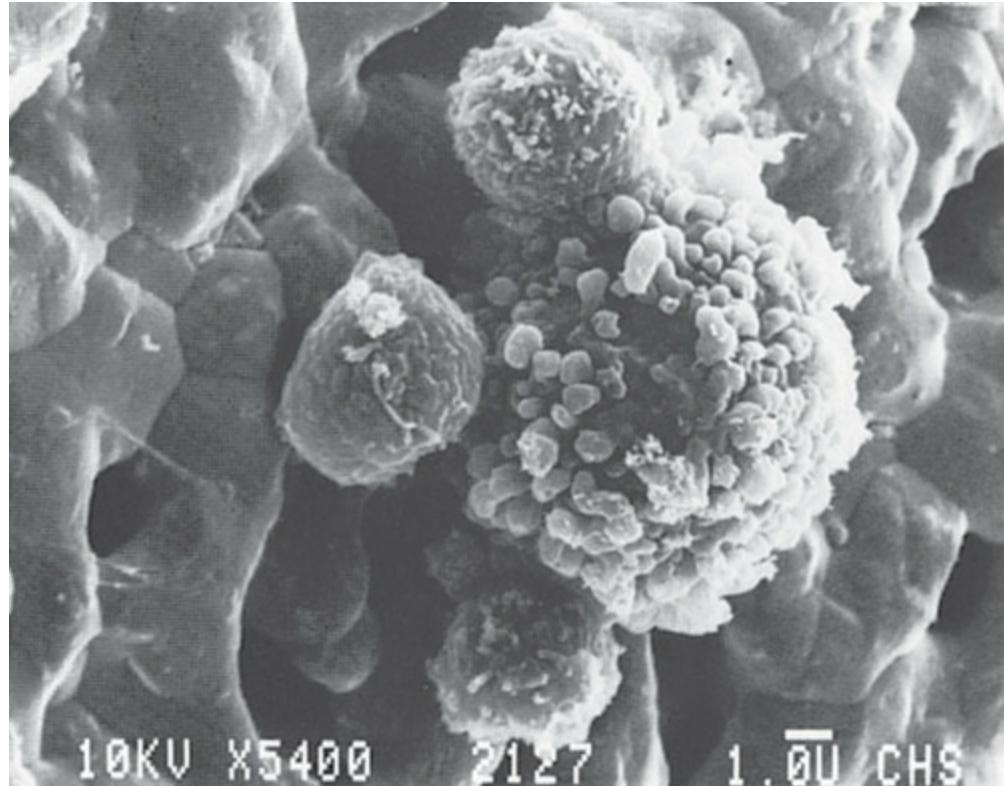


FIGURA 19-8 Micrografia eletrônica de varredura de células NK suínas (pequenas células arredondadas) ligadas a uma célula-alvo (célula tumoral humana). Aumento original de 5.400x. (Yang WC, Schultz RD, Spano JS. Isolation and characterization of porcine natural killer [NK] cells. *Vet Immunol Immunopathol.* 14:345-356, 1987.)

Cães

As células NK dos cães podem lisar células-alvo infectadas pelo vírus da cinomose, assim como células tumorais de melanomas, osteossarcomas e carcinomas mamários. As células NK caninas coram-se com anti-CD5, mas sua expressão de outros抗ígenos de superfície é variável. Nos cães, um subtipo de células CD8⁺ TCR α/β também apresenta atividade de célula NK. A presença de marcadores de linfócitos T nessas células sugere que elas possam ser da linhagem dos linfócitos T, e de fato são mais similares aos linfócitos T *natural killer* (NKTs) do que às células NK convencionais.

Gatos

As células NK felinas são grandes linfócitos granulares encontrados no sangue e no baço. Elas são ativas contra células-alvo infectadas pelo vírus da leucemia felina, pelo herpesvírus ou pelo vírus da vacínia.

Linfócitos T Natural Killer

Os NKTs são células que apresentam propriedades comuns às células NK e aos linfócitos T e funcionam como uma ponte entre as respostas imunes inatas e adquiridas. Os NKTs parecem ser linfócitos normais, sem quaisquer características estruturais únicas. Eles expressam marcadores de células NK como NK1.1 e membros da família Ly49, mas também expressam TCRs α/β invariantes. Essas células são produzidas no timo. A maioria delas pode ser encontrada nos sinusoides do fígado, onde chegam a atingir 30% da população. Os NKTs circulam pela corrente sanguínea, onde representam de 0,5% a 1% das células mononucleares em humanos.

Essas células reconhecem抗ígenos glicolipídicos apresentados pela molécula não polimórfica do MHC de classe I, o CD1d (Fig. 19-9). O CD1d se liga especificamente a glicoesfingolipídeos e diacilgliceróis. As células que expressam o CD1d incluem as células dendríticas, as células de Kupffer, as células endoteliais e os hepatócitos. A ligação do seu TCR invariante a esses抗ígenos glicolipídicos estimula as células NKT. As células NKT também necessitam de coestimulação pela IL-15. Na ausência de estimulação antigênica prévia, as células NKT podem responder mais rapidamente que os linfócitos T convencionais e produzem IFN- γ e IL-4.

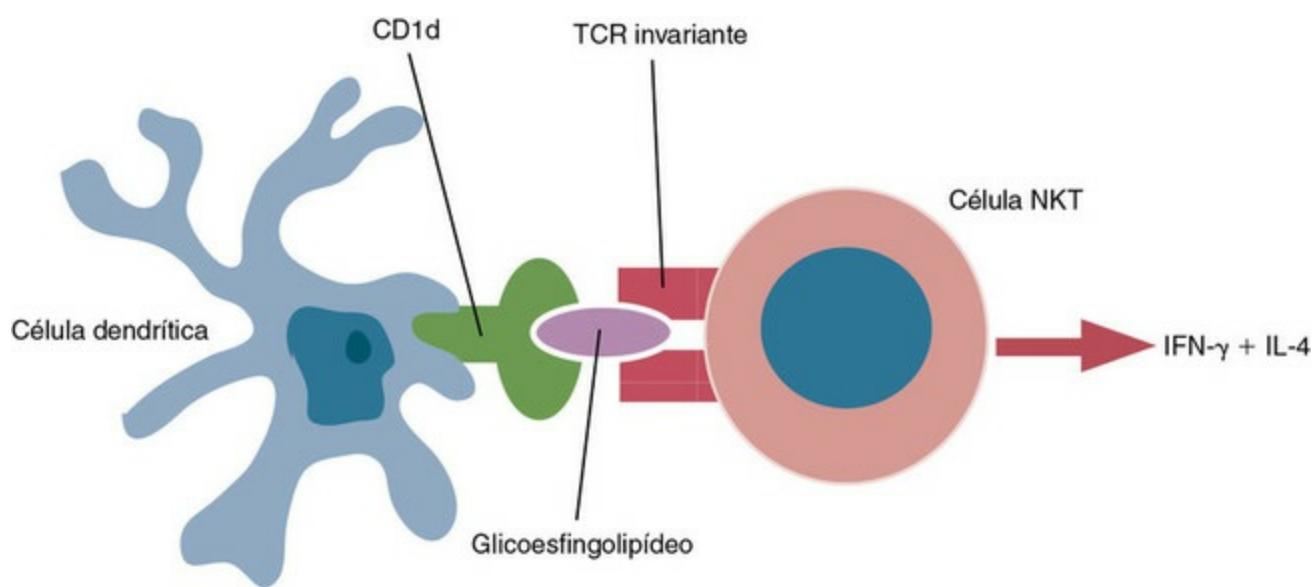


FIGURA 19-9 Modo de ação das células NKT utilizando o CD1d como molécula apresentadora de抗ígeno.

Existem pelo menos duas subpopulações de células NKT. As células do tipo I são células NKT clássicas que utilizam um TCR invariante. As do tipo II possuem um TCR com repertório mais diversificado e seu papel fisiológico ainda é incerto. Entretanto, a estimulação das células do tipo II reduz a imunovigilância, enquanto a estimulação das células do tipo I reduz o crescimento tumoral. As células do tipo II parecem suprimir as células do tipo I, sugerindo que elas podem ter um papel imunorregulador. As células NKT desencadeiam a liberação de quimiocinas e citocinas, aumentam as funções das células NK e promovem a maturação de células dendríticas e as respostas dos linfócitos B. As células NKT inibem o desenvolvimento de células Th17 e regulam essas funções.

dependentes da IL-17. As células NKT secretam IL-12, que atua nos neutrófilos para diminuir sua produção de IL-10. Essas células atuam em alergias, na imunidade antitumoral, nas autoimunidades e na imunidade antimicrobiana, especialmente contra micobactérias. Dessa forma, elas conectam o sistema de linfócitos T com o sistema inato das células NK.

As células NKT foram bem descritas em humanos e camundongos. Os suínos e os equinos possuem genes *CD1d* funcionais, que formam receptores similares àqueles encontrados em humanos. Os genes *CD1d* em bovinos e outros ruminantes são pseudogenes. Portanto, as células NKT funcionais podem não estar presentes em todos os mamíferos.

Regulação da Imunidade Adaptativa

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Tolerância

Tolerância dos Linfócitos T

Tolerância Central dos Linfócitos T

Seleção Negativa

Edição do Receptor

Tolerância Periférica dos Linfócitos T

Anergia Clonal

Tolerância dos Linfócitos B

Tolerância Periférica dos Linfócitos B

Duração da Tolerância

Controle das Respostas Imunológicas

Regulação Antigênica das Respostas Imunológicas

Processamento de Antígenos e Regulação Imunológica

Regulação das Respostas Imunológicas pelos Anticorpos

Receptores Inibidores

Células Reguladoras

Linfócitos T Reguladores

Interleucina 10

Fator Transformador do Crescimento β

Regulação pelo Sistema Imune Inato

Linfócitos Th17

Interleucina 17

Macrófagos Reguladores

Indoleamina 2,3-dioxigenase e Tolerância

Células Dendríticas Tolerogênicas

Células Supressoras Naturais

Quando as Células Reguladoras Atuam?

Regulação da Apoptose

Regulação Neural da Imunidade

Estresse

Sistema Nervoso Autônomo

Eixo Cortical Hipotálamo-pituitária-adrenal

Neuropeptídeos e Linfócitos

Pontos Principais

- Os linfócitos T devem tornar-se tolerantes aos autoantígenos. Isso pode ser obtido por meio da tolerância central, pela qual os linfócitos T autorreativos são destruídos. Alternativamente, isso pode ser adquirido pela tolerância periférica, por meio da qual esses linfócitos T são “desligados” devido à sinalização inadequada.
- Os linfócitos B são mais difíceis de se tornarem tolerantes do que os linfócitos T. Essas células costumam ser reguladas por mecanismos periféricos e pela ausência do auxílio dos linfócitos T.
- Os抗ígenos estimulam as respostas imunológicas, embora doses muito baixas ou muito altas possam causar tolerância.
- Os anticorpos tendem a regular sua própria produção por mecanismos de *feedback* negativo. Isso pode impedir o sucesso da vacinação de animais neonatos devido à imunidade materna.
- As respostas imunológicas também podem ser controladas pela ação dos linfócitos T reguladores (Treg). Os Tregs secretam citocinas, como interleucina 10 (IL-10) e fator transformador do crescimento β (TGF-β).
- Outra subpopulação de linfócitos T, os linfócitos Th17, regula a inflamação pela secreção de uma citocina chamada IL-17.
- O sistema imunológico e o sistema nervoso central estão fortemente interconectados e influenciam-se mutuamente.

O sistema imune adaptativo é um sistema de defesa sofisticado. Esse sistema pode reconhecer invasores, responder a eles e aprender com essa experiência, de forma que a resposta do organismo seja mais rápida e eficaz em um segundo encontro com esses mesmos patógenos. Há, entretanto, um risco associado a isso – o risco de danos colaterais. Uma das razões pela qual o sistema imune adaptativo é tão complexo é que muito esforço deve ser realizado para garantir que atacará somente estruturas anormais

ou estranhas e irá ignorar tecidos saudáveis normais. Como é possível prever, muitos mecanismos diferentes minimizam as chances do desenvolvimento de autoimunidades. Além disso, as respostas imunológicas são reguladas para assegurar que sejam adequadas tanto quantitativa quanto qualitativamente (Fig. 20-1).

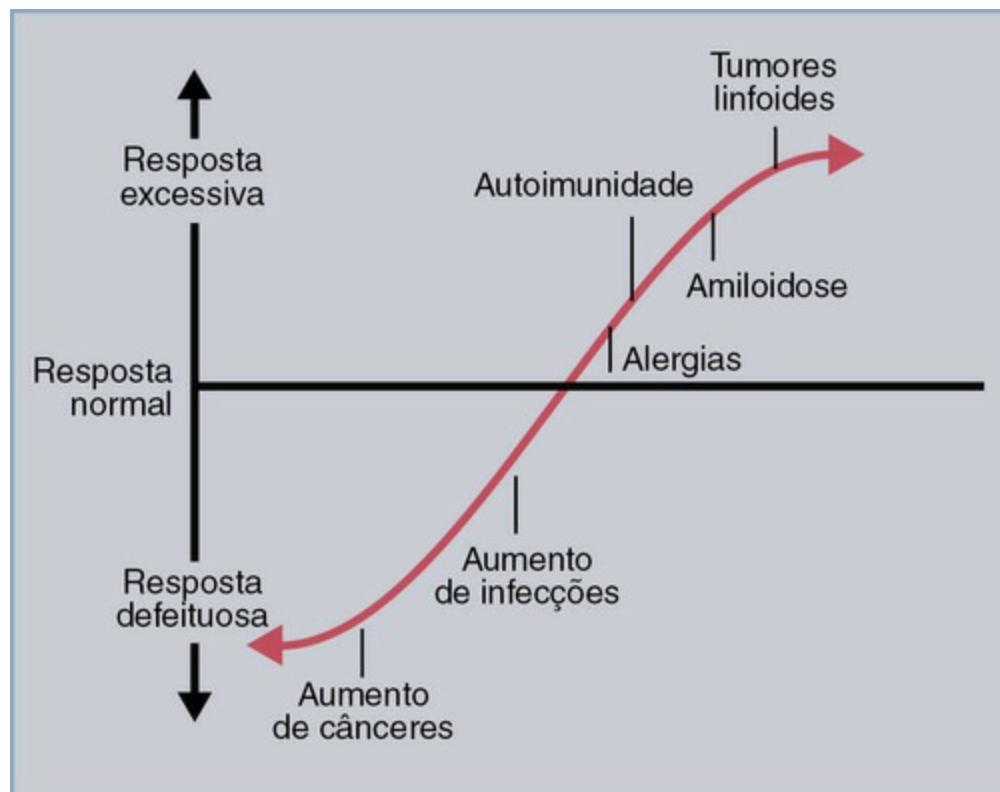


FIGURA 20-1 Algumas das situações ruins que podem acontecer se o sistema imune não for cuidadosamente regulado.

Uma vez que a geração de receptores de ligação ao antígeno em ambos os linfócitos, T e B, é aleatória, está claro que a produção inicial de células autorreativas não pode ser evitada. Um animal não pode controlar as sequências de aminoácidos e, consequentemente, a especificidade da ligação desses receptores. Por isso, quando gerados pela primeira vez, até 50% dos receptores de antígenos de linfócitos T (TCRs) e de linfócitos B (BCRs) podem se ligar a抗原os próprios. Para evitar o desenvolvimento de autoimunidade, os linfócitos com esses receptores inadequados devem ser destruídos ou desativados.

Tolerância

Tolerância é o nome dado à situação na qual o sistema imunológico não responde a um antígeno específico. A tolerância é primariamente dirigida a autoantígenos provenientes de tecidos normais. Em 1948, dois imunologistas australianos, Burnet e Fenner, reconheceram a necessidade de autotolerância e sugeriram que linfócitos imaturos deveriam tornar-se tolerantes a um antígeno se este fosse encontrado pela primeira vez durante o início da vida fetal.

Esta afirmação é apoiada por observações em bovinos químéricos. Em 1945, Owen

notou que quando as vacas estavam prenhas de filhotes gêmeos, os vasos sanguíneos das duas placenta se fundiam. Por essa razão, o sangue dos gêmeos misturava-se livremente e as células-tronco da medula óssea de um animal colonizavam o outro. Cada filhote nascido possuía uma combinação de células sanguíneas, algumas próprias e outras originárias de seu irmão gêmeo. Em gêmeos dizigóticos (não idênticos), isto é chamado de quimera. Estas células sanguíneas “estranhas” persistem por tempo indefinido, já que cada indivíduo quimérico é totalmente tolerante à presença das células de seu irmão gêmeo ([Fig. 20-2](#)). Burnet e Fenner sugeriram que isto podia acontecer apenas porque cada filhote era exposto às células estranhas no início da vida fetal, durante um período em que os linfócitos se tornam tolerantes ao encontrarem um antígeno. Nesses animais, as células de um indivíduo não aparentado deveriam ser normalmente rejeitadas se administradas após o nascimento.

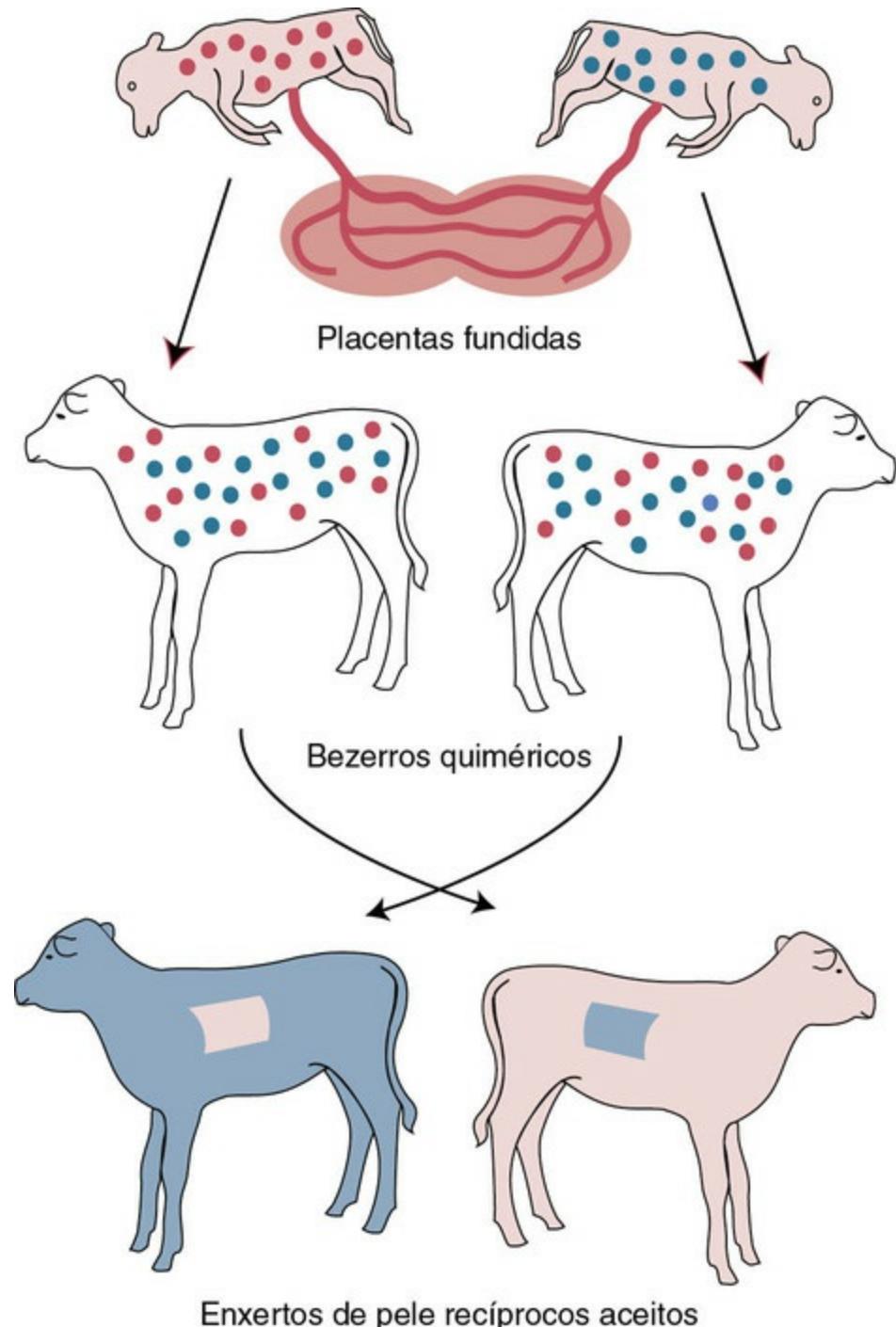


FIGURA 20-2 A fusão de placenta de bovinos gêmeos dizigóticos resulta no desenvolvimento de quimeras de bezerros. As células-tronco hemopoieticas de cada animal coloniza a medula óssea do outro. Cada quimera é tolerante às células do seu irmão gêmeo e aceitará um enxerto de pele do mesmo, apesar das diferenças genéticas.

Estudos subsequentes mostraram que há dois tipos de autotolerância, a central e a periférica. Na tolerância central, os linfócitos autorreativos imaturos dentro do timo, da bursa ou da medula óssea morrem ou alteram a especificidade de seus receptores. Na tolerância periférica, os linfócitos maduros que encontram抗ígenos próprios morrem, são desativados ou suprimidos por linfócitos Treg. Por meio da lenta reconstituição de camundongos irradiados com linfócitos T ou B derivados de doadores tolerantes ou normais, demonstrou-se que a tolerância pode ocorrer em ambas as populações celulares. Entretanto, a suscetibilidade desses linfócitos à tolerância periférica difere. Os linfócitos T podem tornar-se tolerantes de forma mais rápida e fácil em 24 horas e permanecerem nesse estado por mais de cem dias (Fig. 20-3). Por outro lado, os linfócitos B desenvolvem a tolerância em aproximadamente 10 dias e retornam ao normal em 50 dias.

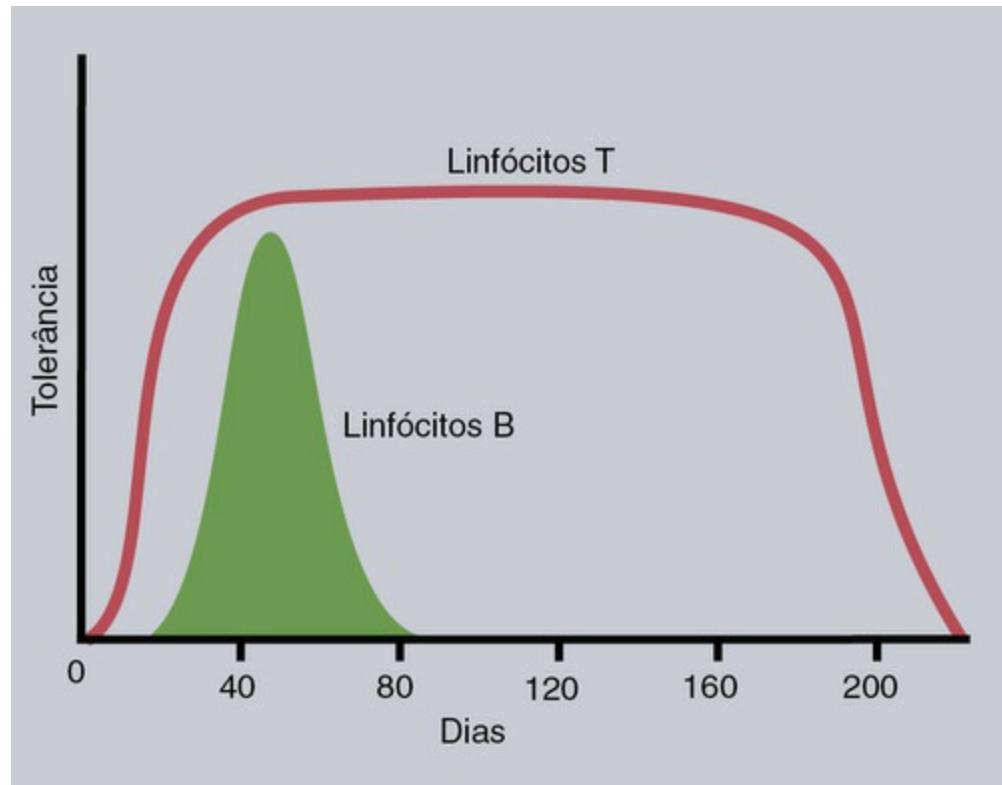


FIGURA 20-3 A duração da tolerância de linfócitos T e B. Os linfócitos T tornam-se tolerantes muito mais facilmente do que os linfócitos B. Uma vez tolerantes, assim permanecem por muito mais tempo.

Tolerância dos Linfócitos T

Tolerância Central dos Linfócitos T

Seleção Negativa

A tolerância se estabelece na ausência de linfócitos T funcionais com receptores capazes de se ligar aos autoantígenos (Fig. 20-4). Embora o organismo gere uma enorme diversidade de TCRs, um pequeno número desses receptores é efetivamente usado pelos linfócitos T. Vários processos limitam a diversidade do receptor. Primeiro, os mecanismos utilizados para gerar diversos TCRs inevitavelmente levam à produção de receptores não funcionais. Dois terços dos possíveis arranjos gênicos, por exemplo, são improdutivos. Células com esses TCRs não funcionais sofrem apoptose. Durante o amadurecimento dos linfócitos T no timo, a seleção positiva garante a sobrevivência das células que reconhecem as moléculas próprias do complexo de histocompatibilidade principal (MHC). Nesse momento, entretanto, as células cujos receptores ligam-se muito fortemente aos抗ígenos próprios morrem por apoptose (Fig. 20-5). O tempo e a extensão dessa morte por apoptose dependem da afinidade do TCR pelo autoantígeno. Os linfócitos T que se ligam fortemente aos抗ígenos próprios morrem de forma mais rápida e completa que aqueles linfócitos de ligação mais fraca. Assim, dentre os linfócitos T que deixam o timo, não há células perigosas, autorreativas.

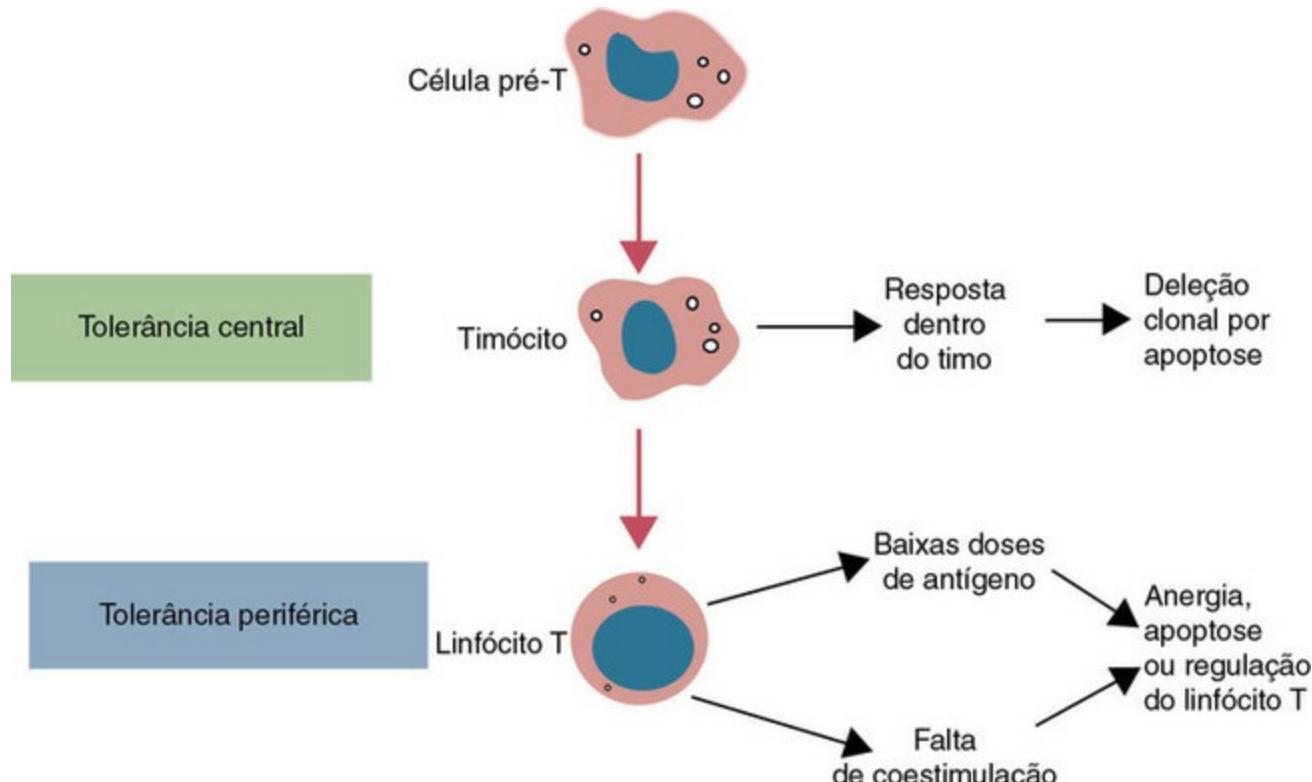


FIGURA 20-4 As principais maneiras pelas quais os linfócitos T tornam-se tolerantes.

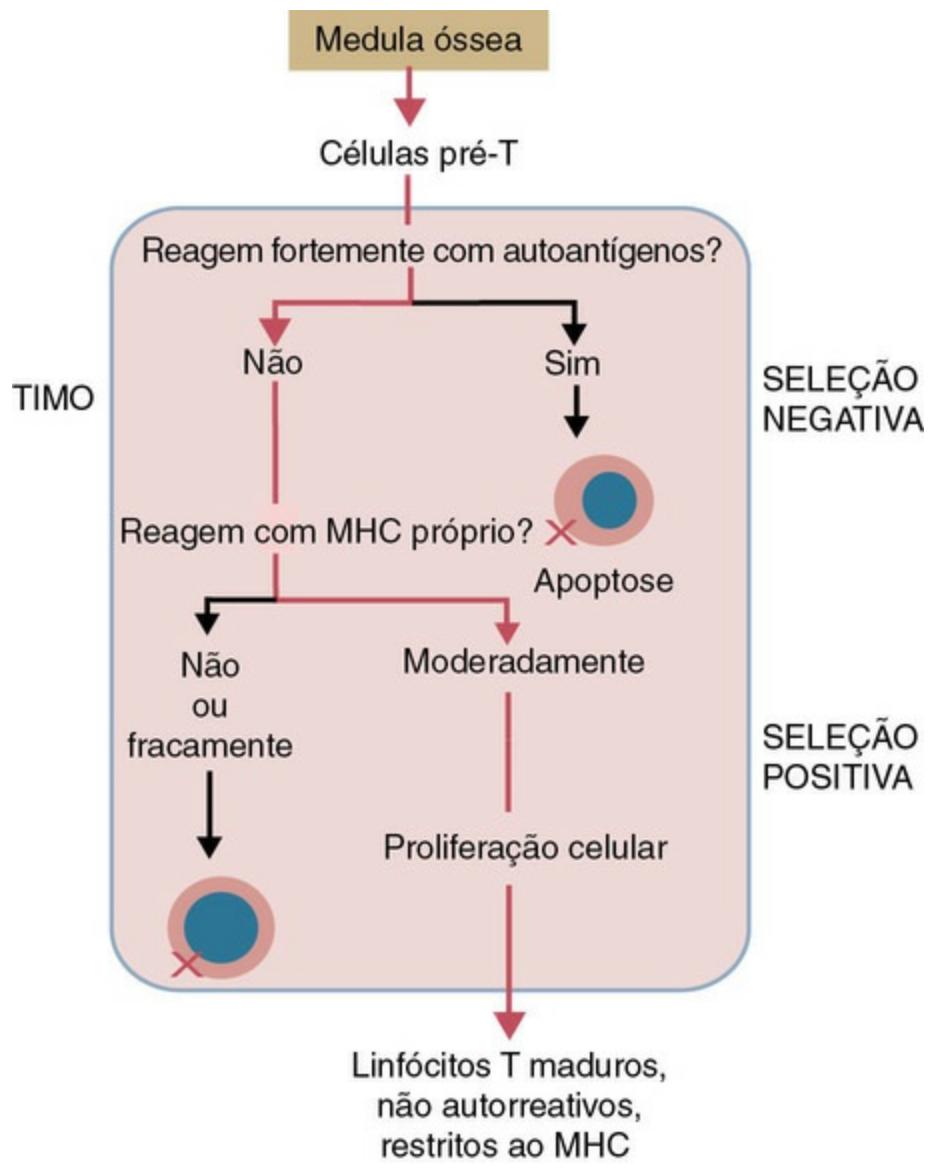


FIGURA 20-5 Indução da tolerância central de linfócitos T no timo através da seleção negativa. Os linfócitos T sobrevidentes não reagem contra抗ígenos próprios, mas ainda podem responder a peptídeos antigenicos estranhos associados a moléculas de MHC, devido à seleção positiva.

O processo de seleção negativa é auxiliado pela presença de muitos autoantígenos diferentes no timo. Normalmente, cada tecido possui seus próprios抗ígenos tecido-específicos. Assim, os “抗ígenos cutâneos” são geralmente restritos à pele, enquanto os “抗ígenos hepáticos” são restritos ao fígado e assim por diante. Entretanto, as células epiteliais na medula tímica mostram uma particular expressão gênica “promiscua”. As células epiteliais tímicas utilizam um regulador de transcrição, chamado regulador autoimune (AIRE), que promove a expressão de muitas proteínas diferentes que se acreditava ser restrita a outros tecidos. Exemplos dessas proteínas incluem a insulina, a tireoglobulina e a proteína mielínica básica. Dessa forma, as células epiteliais tímicas garantem que os linfócitos T autorreativos encontrem muitos抗ígenos teciduais normais e, portanto, sejam eliminados. Além disso, alguns抗ígenos teciduais normais podem ser fagocitados por macrófagos e transportados para o timo. Os linfócitos T autorreativos que respondem a esses抗ígenos também são eliminados. Porém, isso levanta outra questão: e aqueles抗ígenos próprios que não são expressos ou não entram no timo? Os抗ígenos dos olhos, dos testículos ou do cérebro, por exemplo, não são processados dessa maneira e, assim, não há desenvolvimento de tolerância central a

esses抗ígenos.

A seleção positiva e a negativa atuam juntas garantindo que as células que podem se ligar a moléculas próprias de MHC sejam positivamente selecionadas, e aquelas que se ligam a moléculas de MHC com afinidade muito baixa ou muito alta sejam subsequentemente eliminadas. Assim, os clones com afinidade moderada sobrevivem e podem reconhecer os抗ígenos estranhos. Outro fator que provavelmente determina a sobrevivência do timócito é a dose do抗ígeno apresentado para as células. Se a quantidade de抗ígeno específico for alta (como se espera no caso do autoantígeno), diversos TCRs são ocupados em cada timócito, desencadeando a apoptose. Por outro lado, se a quantidade do抗ígeno for baixa, apenas poucos TCRs são ocupados, e um sinal fraco pode causar seleção positiva e proliferação do timócito.

Edição do Receptor

Quando os receptores de抗ígenos de um linfócito T em desenvolvimento se ligarem a autoantígenos, outra estratégia empregada para prevenir a autoimunidade é a edição do receptor ([Capítulo 34](#)). Embora a maturação celular pare quando os linfócitos deixam o timo, os genes RAG permanecem ativos e, assim, a recombinação V(D)J continua. Consequentemente, os genes do TCR continuam a se diversificar e os receptores alterados são expressos na superfície celular. Este processo é chamado de edição do receptor. Se uma célula editar seu receptor com sucesso, sua maturação pode continuar. Se isso não acontecer, a célula entra em apoptose. Esse é um processo potencialmente perigoso, uma vez que permite o desenvolvimento de linfócitos T autorreativos que não foram submetidos a uma seleção cuidadosa dentro do timo.

Tolerância Periférica dos Linfócitos T

Anergia Clonal

Os linfócitos T autorreativos de baixa afinidade podem sobreviver ao processo de seleção e deixar o timo e devem, em seguida, ser suprimidos por mecanismos de tolerância periférica. Uma forma de tolerância periférica é a anergia clonal, uma prolongada supressão抗ígeno-específica da função de linfócitos T. A anergia clonal pode ser desencadeada por sinais recebidos por um linfócito T e normalmente requerem sinais múltiplos de diversas fontes para responder ao抗ígeno. A insuficiência ou inadequação destes sinais suprime a resposta dos linfócitos T a抗ígenos.

Como apontado no [Capítulo 14](#), a ligação de um抗ígeno ao TCR é, por si só, insuficiente para desencadear as respostas de linfócitos T. De fato, o reconhecimento pelo TCR na ausência de coestimulação causa tolerância. As soluções proteicas, por exemplo, normalmente contêm algumas moléculas agregadas. Estas moléculas são facilmente fagocitadas e processadas por células dendríticas (DCs) e assim são altamente imunogênicas. Se a solução de uma dessas proteínas, tal como a gamaglobulina bovina, for ultracentrifugada de modo que todos os agregados sejam removidos, essa solução livre de agregados irá induzir anergia. Isso é devido à falta de coestimulação das células

apresentadoras de antígenos (APCs) (Fig. 20-6).

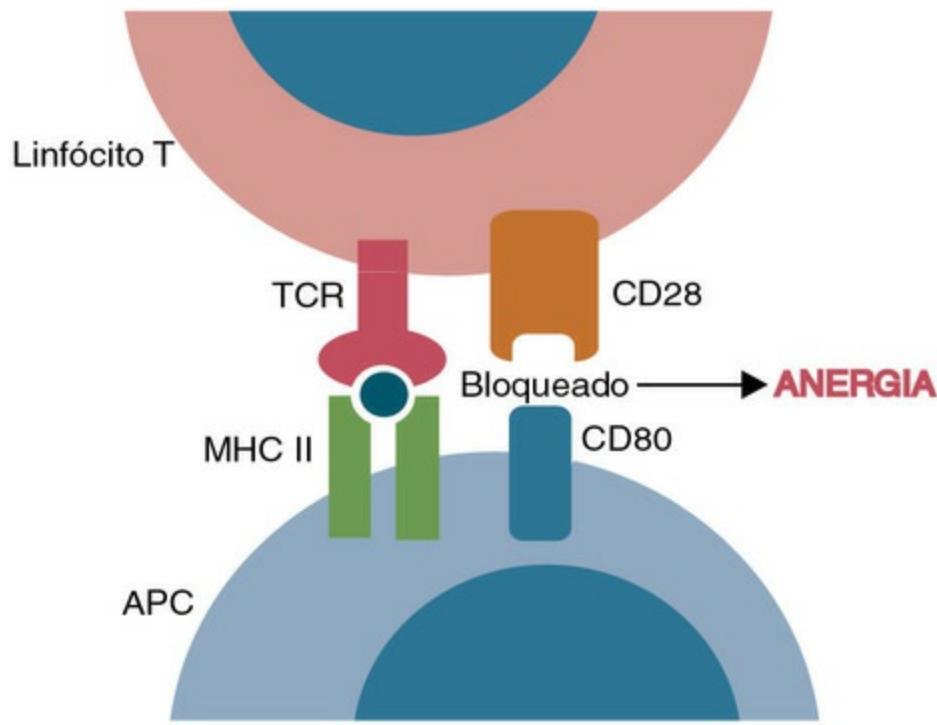


FIGURA 20-6 A tolerância periférica irá se desenvolver, por anergia clonal, se o TCR for estimulado pelo antígeno na ausência de coestimulação simultânea pelas vias do CD28/CD80 ou CD28/CD86.

A ligação do TCR ao antígeno por si só ativa as tirosinas quinases e fosfolipase C do linfócito T, aumentando a concentração intracelular de Ca^{2+} . Isto aumenta a produção de I κ B, que inibe o fator nuclear *kappa* B (NF- κ B) e impede a produção de citocinas, especialmente IL-2, pela célula. Os linfócitos Th1 tolerantes produzem aproximadamente de 1% a 3% dos níveis normais de IL-2 e muito menos interferon- γ (IFN- γ) e fator de necrose tumoral α (TNF- α). Uma vez induzida, essa anergia pode durar por diversas semanas. A indução do fator de transcrição FoxP3 também silencia genes de citocinas anti-inflamatórias e leva à produção de linfócitos Treg.

O desencadeamento de respostas de linfócitos T normalmente requer interações prolongadas com as APCs. A indução de tolerância, por outro lado, é caracterizada por episódios interativos relativamente curtos. Assim, a principal diferença entre a ativação de linfócito T e a anergia pode ser simplesmente a duração do seu encontro com as APCs.

Doses muito altas de um antígeno podem induzir uma forma de anergia clonal chamada paralisia imunológica (Fig. 20-7). As altas doses de antígeno provavelmente não

estimulam as APCs, alcançando diretamente receptores de linfócitos Th e, na ausência de coestimulação, a anergia é desencadeada.

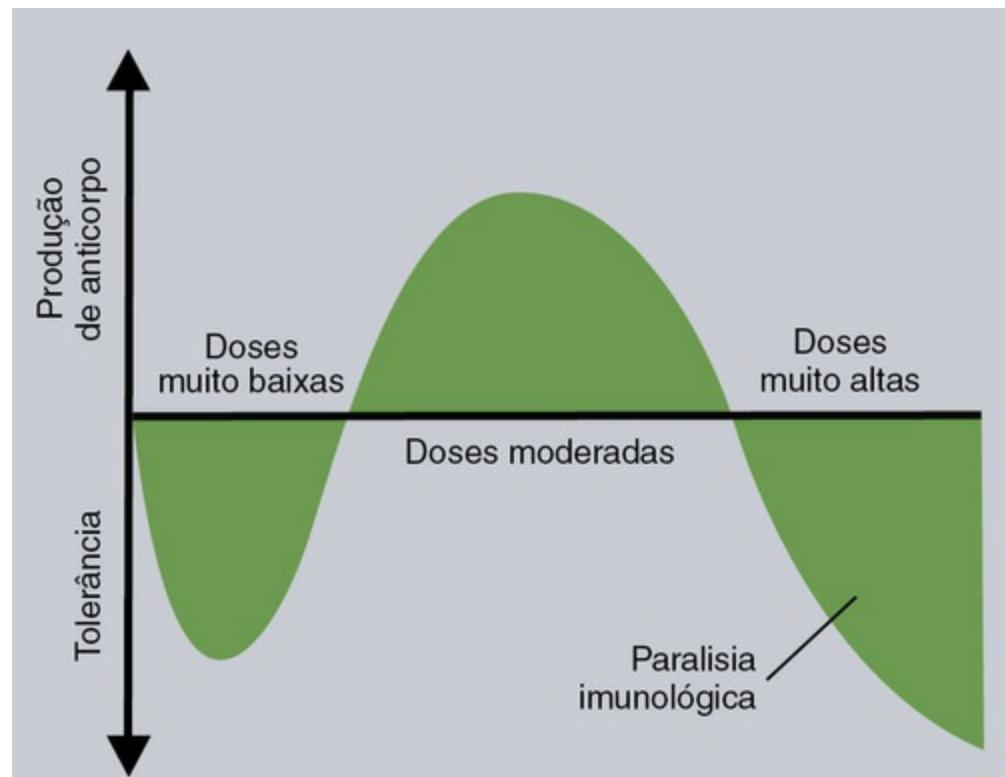


FIGURA 20-7 A capacidade de diferentes doses de antígeno de induzir tolerância periférica. Tanto doses muito baixas quanto muito altas podem induzir tolerância. Doses moderadas, por outro lado, induzem respostas imunes.

Tolerância dos Linfócitos B

Ao contrário do repertório de TCR, a diversidade dos anticorpos nos linfócitos B é gerada em duas fases. A primeira fase envolve o rearranjo VDJ ou a conversão gênica nos órgãos linfoideos primários; a segunda fase envolve a mutação somática aleatória nos órgãos linfoideos secundários. Os linfócitos B, portanto, têm diversas oportunidades de gerar receptores que podem se ligar a抗ígenos próprios. Estima-se que entre 55% e 75% dos linfócitos B primários imaturos possuam receptores autorreativos; assim, a supressão desses linfócitos B autorreativos deve começar em um estágio inicial do desenvolvimento do animal.

Os linfócitos B imaturos, presentes na medula óssea, podem tornar-se tolerantes após o rearranjo de seus genes da região B e expressão de moléculas completas de imunoglobulina M (IgM). Quando essas células imaturas encontram e se ligam ao antígeno, o BCR transmite um sinal que atrasa o desenvolvimento celular, bloqueia a formação de sinapse e desencadeia a apoptose. Uma população de linfócitos B imaturos pode tornar-se tolerante com um milionésimo da dose de antígeno necessária para causar o mesmo efeito em células maduras. Os linfócitos B imaturos também podem submeter-se a uma edição do receptor como descrito anteriormente. Se a edição do receptor não levar à geração de um linfócito B não autorreativo, a célula morre.

Tolerância Periférica dos Linfócitos B

A tolerância periférica dos linfócitos B é induzida por múltiplos mecanismos, incluindo apoptose, anergia clonal, exaustão clonal e bloqueio dos BCRs.

Uma vez que os BCRs sofrem mutações somáticas aleatórias dentro dos centros germinativos, os linfócitos B autorreativos podem ainda se desenvolver em órgãos linfoideos secundários. Essas células, entretanto, não sintetizam autoanticorpos na ausência de APCs e linfócitos T auxiliares ou na presença de linfócitos T reguladores ativados (Fig. 20-8). Isso não é, entretanto, um método infalível para prevenir a autorreatividade. Na ausência do auxílio dos linfócitos T, os linfócitos B podem ser ativados por padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), como lipopolissacarídeo (LPS) bacterianos, flagelinas ou motivos CpG de DNA não metilado, por meio de receptores do tipo *toll* (TLRs). Os linfócitos B também podem ser ativados pela ligação cruzada de epitopos ou por uma molécula carreadora estranha que estimule os linfócitos T auxiliares não tolerantes (Fig. 34-2).

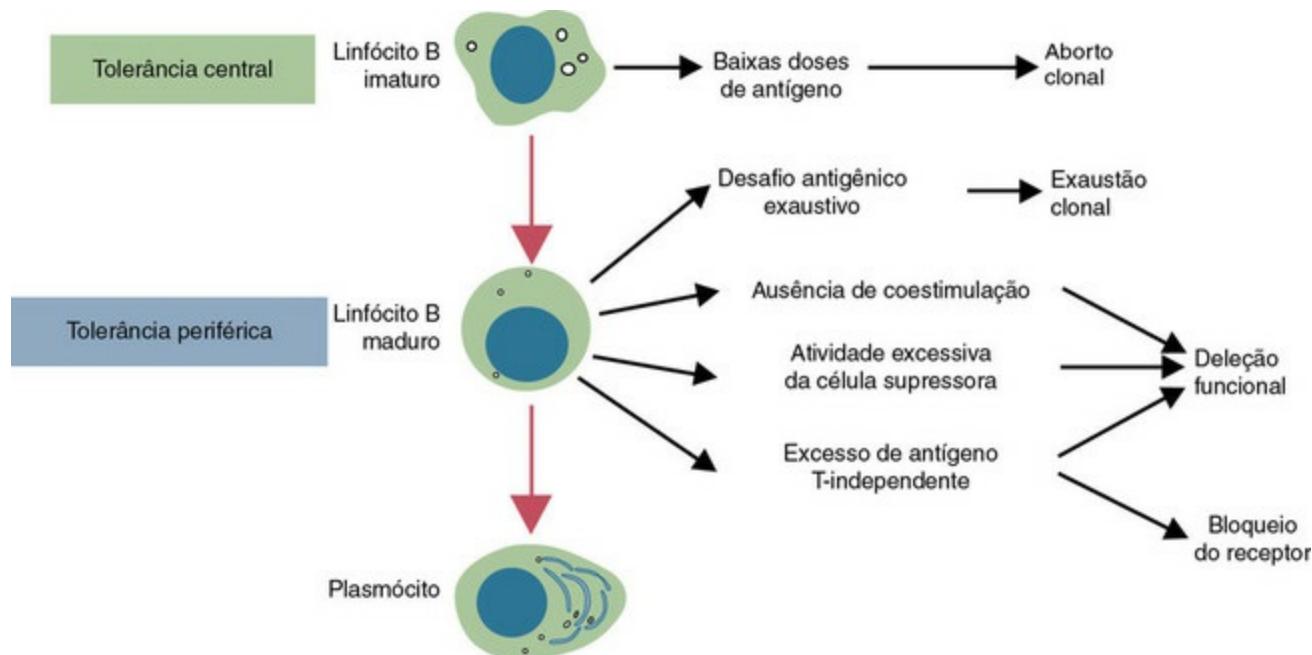


FIGURA 20-8 Mecanismos de tolerância central e periférica nos linfócitos B.

Assim como nos linfócitos T, a anergia de linfócitos B ocorre quando essas células encontram抗ígenos na ausência de coestimulação. Porém, é difícil manter os linfócitos B em um estado tolerante e estes se reativam rapidamente, a menos que algumas medidas sejam tomadas para manter a tolerância. Os linfócitos B autorreativos também devem se ligar a um limiar crítico de autoantígenos para se tornarem tolerantes. Isso resulta no silenciamento seletivo dos linfócitos B de alta afinidade. Presumivelmente, a falha dos linfócitos B autorreativos de baixa afinidade em se tornarem tolerantes representa um baixo risco de doença autoimune, já que os anticorpos de baixa afinidade não são capazes de causar destruição tecidual.

Os linfócitos B submetidos a repetidas e exaustivas estimulações antigênicas podem diferenciar-se em plasmócitos de vida curta. Se todos os linfócitos B se desenvolvessem

nesses plasmócitos, não haveria linfócitos B de memória que respondessem ao antígeno, levando ao estabelecimento da tolerância. Alguns抗ígenos poliméricos, como o polissacarídeo pneumocócico, podem se ligar irreversivelmente aos BCRs, paralisando as membranas dos linfócitos B e bloqueando quaisquer respostas futuras dessas células. Os linfócitos B se recuperam após a remoção do antígeno.

As proteínas administradas por via oral também podem induzir tolerância. Os mecanismos dependem da quantidade de antígeno ingerida. Altas doses induzem deleção e anergia clonal, enquanto doses baixas levam ao desenvolvimento de linfócitos T reguladores.

Duração da Tolerância

A duração da tolerância depende da persistência do antígeno e da habilidade da medula óssea de gerar novos linfócitos T ou B. Quando o antígeno é completamente eliminado, a tolerância desaparece. Se, entretanto, o antígeno for persistente, como ocorre nas quimeras bovinas ou com os抗ígenos próprios de um animal, a tolerância persiste. Na presença contínua do antígeno, as células recém-formadas sensíveis a este sofrem apoptose assim que seus receptores se ligarem a autoantígenos. Os tratamentos que induzem a atividade da medula óssea, como baixas doses de radiação X, aceleram o desaparecimento da tolerância, enquanto o tratamento com drogas imunossupressoras exerce o efeito oposto.

Controle das Respostas Imunológicas

A tolerância não é o único mecanismo de regulação imunológica empregado pelo organismo. A magnitude das respostas imunes também deve ser regulada. Uma resposta imunológica inadequada pode levar à imunodeficiência e ao aumento da suscetibilidade às infecções. Uma resposta imune exacerbada pode resultar no desenvolvimento de alergias ou autoimunidade ([Capítulos 28 e 34](#)). Uma falha no controle da proliferação linfocitária durante as respostas imunológicas pode permitir o desenvolvimento de tumores de células linfoides. Uma falha no controle das respostas imunes ao feto pode conduzir ao aborto ([Capítulo 32](#)). As respostas imunes devem, portanto, ser cuidadosamente reguladas para garantir que sejam apropriadas tanto quantitativamente quanto qualitativamente. É possível antecipar a existência de muitos mecanismos de controle diferentes.

Regulação Antigênica das Respostas Imunológicas

As respostas imunes adaptativas são dirigidas por抗ígenos. Essas respostas iniciam-se apenas após a exposição a um antígeno e, uma vez que a concentração deste cai abaixo de um limiar crítico, são interrompidas. Se o antígeno persistir, o estímulo continua e a resposta imune é prolongada. As respostas prolongadas ocorrem após a imunização com抗ígenos de degradação lenta, como LPS bacterianos, ou com抗ígenos incorporados a

óleos ou adjuvantes insolúveis. Os抗ígenos que não chegam aos tecidos linfoides organizados, independentemente de sua origem, não induzem imunidade ou tolerância. Assim, os autoantígenos restritos a sítios como o cérebro, ou agentes infecciosos como os papilomavírus, que nunca entram nos órgãos linfoides, geralmente são ignorados pelo sistema imunológico.

As respostas humorais também são reguladas pelos抗ígenos. Os抗ígenos poliméricos rígidos, como aqueles presentes na superfície de bactérias ou ligados a ativadores do TCR, como o LPS, podem estimular as respostas de linfócitos B sem o auxílio dos linfócitos T. Por outro lado, os抗ígenos não poliméricos e flexíveis, como as proteínas solúveis, induzem respostas de linfócitos B apenas na presença de linfócitos T CD4+. A concentração de抗ígeno também afeta esta estimulação, uma vez que quanto menor a quantidade de抗ígeno, maior é a necessidade de auxílio dos linfócitos T.

Processamento de Antígenos e Regulação Imunológica

A natureza da resposta imunológica pode variar em diferentes partes do organismo, devido ao processamento por diferentes populações de DCs. As células de Langerhans parecem ser especialmente projetadas para promover as respostas de linfócitos T, enquanto as células dendríticas foliculares ativam os linfócitos B. As células DC1 são eficazes em apresentar抗ígenos para os linfócitos Th1, enquanto as DC2 apresentam抗ígenos para os linfócitos Th2. Os adjuvantes também influenciam o tipo de resposta imunológica por meio de seus efeitos nas APCs ([Capítulo 23](#)). Assim, os lipídeos conjugados a抗ígenos proteicos costumam induzir respostas mediadas por células, e não por produção de anticorpos, e se localizam na zona de linfócitos T, e não de linfócitos B, nos tecidos linfoides.

Regulação das Respostas Imunológicas pelos Anticorpos

Os anticorpos geralmente suprimem as respostas de linfócitos B. Os anticorpos IgG tendem a suprimir a produção tanto de IgG quanto de IgM, enquanto anticorpos IgM tendem a suprimir apenas a síntese de IgM. Os anticorpos específicos tendem a suprimir melhor as respostas imunes específicas do que as imunoglobulinas não específicas. Um excelente exemplo disso é observado no método empregado para prevenir a doença hemolítica do recém-nascido em humanos ([Capítulo 29](#)). Nessa doença, a mãe que não possui抗ígenos rhesus (Rh) produz anticorpos contra os抗ígenos Rh expressos nos eritrócitos do feto. Se a mãe receber anticorpos contra esse抗ígeno no momento da sua exposição aos eritrócitos fetais durante o parto, ela será impedida de responder a esse抗ígeno.

Esse efeito negativo dos anticorpos na função dos linfócitos B é mediado pelo receptor inibidor do linfócito B CD32b (Fc γ RIIb). Em doenças nas quais os níveis séricos de imunoglobulinas são anormalmente altos, como nos mielomas ([Capítulo 15](#)), esse feedback deprime a síntese normal de anticorpos, e os pacientes tornam-se mais suscetíveis a infecções. Um fenômeno similar ocorre em animais neonatos que adquirem

anticorpos de suas mães. A presença de anticorpos maternos, ao mesmo tempo que confere proteção, inibe a síntese de imunoglobulinas e impede, assim, o sucesso da vacinação de animais neonatos ([Fig. 20-9](#)).

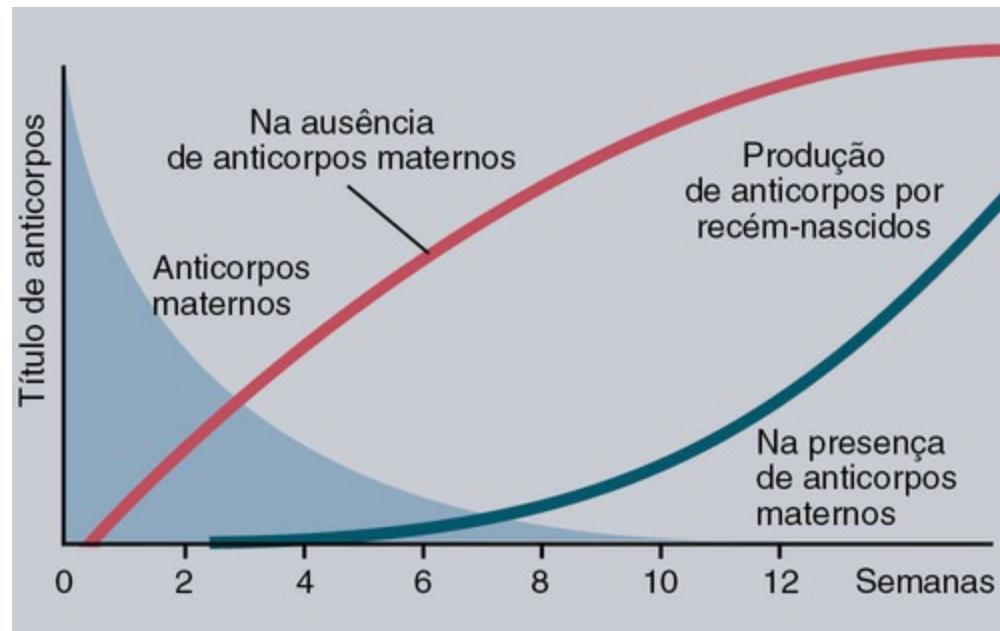


FIGURA 20-9 A presença de anticorpos maternos em um animal recém-nascido retarda, de maneira eficiente, o início da síntese de imunoglobulinas através de um processo de *feedback* negativo.

Os níveis séricos de IgG também são regulados pelo receptor de imunoglobulina FcRn. Este receptor é amplamente distribuído em células endoteliais nos músculos, na vasculatura e nos sinusoides hepáticos. As imunoglobulinas que se ligam ao FcRn são protegidas da degradação. Se a expressão deste receptor permanecer constante, os níveis de IgG continuam estáveis. Em caso de aumento dos níveis de IgG, os anticorpos em excesso não conseguem se ligar e são degradados. Por outro lado, em caso de queda das concentrações de IgG, uma grande parte dos anticorpos se liga ao FcRn e é protegida.

A classe e a quantidade de imunoglobulinas produzidas durante a resposta imune também são reguladas. A maioria dos linfócitos B não estimulados expressa os BCRs, IgM e IgD. Durante uma resposta imune, essas células passam a produzir IgM, IgG, IgA ou IgE. Essa troca de classe é controlada pelos linfócitos T auxiliares. Em animais que recebem抗ígenos T-independentes, não há mudança de classe, e a resposta continua persistente, com baixos níveis de IgM ([Fig. 15-11](#)).

Receptores Inibidores

Uma característica importante do sistema imune adaptativo é manter o controle do processo de liberação do conjunto potente de mecanismos destrutivos contra invasores. É extremamente importante limitar e, por fim, encerrar a resposta pela inativação ou eliminação de vias que não são mais necessárias. Essa regulação envolve o uso extenso de receptores inibidores. Estes são especialmente importantes na diminuição da atividade dos linfócitos após o término de sua atuação, e fornecem uma proteção crucial contra

respostas imunes inadequadas. Portanto, a ativação e a inibição devem ser pareadas para iniciar e finalizar as respostas imunes. Em alguns casos, os receptores ativadores e inibidores reconhecem ligantes similares e, assim, o resultado final é um produto da força relativa desses sinais. A perda de sinais inibidores está frequentemente associada à autoimunidade ou hipersensibilidade.

Um excelente exemplo de receptor inibidor é o CD32b (Fc γ RIIb) expresso nos linfócitos B. Quaisquer anticorpos presentes ocuparão estes receptores. Se estes receptores acoplados a anticorpos estiverem ligados ao BCR por meio de um antígeno, o BCR e o CD32 se aproximam (Fig. 20-10). Assim, suas vias de transdução de sinal interagem, e a sinalização do BCR é bloqueada. Isso impede a ativação do linfócito B e desencadeia sua apoptose. A via do CD32 funciona como um mecanismo de *feedback*, pelo qual a ativação do linfócito B é suprimida por anticorpo, o que evita as respostas descontroladas dos linfócitos B. Uma vez que outro receptor, o Fc γ RIII, estimula os linfócitos B, as respostas dessas células podem ser reguladas pela alteração da relação entre Fc γ RIIb e Fc γ RIII. A ativação dos macrófagos é regulada de uma maneira similar, e macrófagos ativados têm alta relação Fc γ RIII-II.

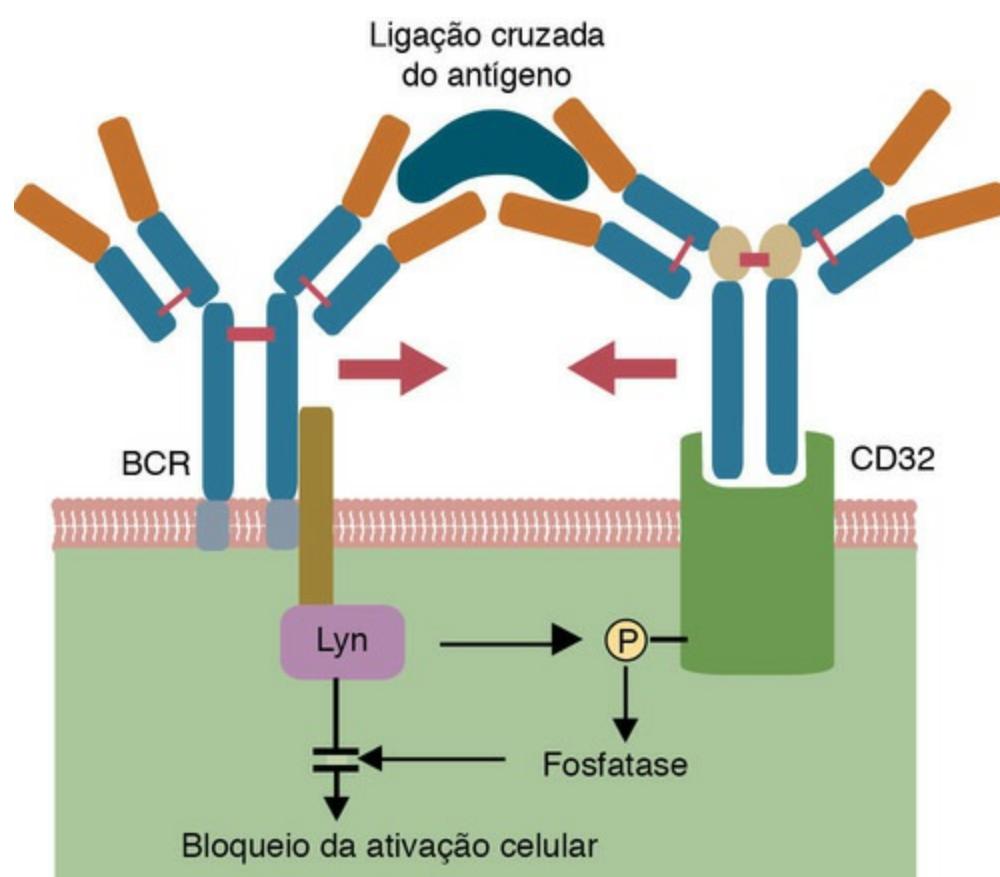


FIGURA 20-10 A ligação cruzada de um antígeno a um anticorpo ligado ao CD32, um receptor de Fc e ao BCR pode desativar o linfócito B por ativar uma fosfatase que, por sua vez, bloqueia a sinalização por tirosina quinase.

O CD28 e o CTLA-4 dos linfócitos T interagem com o mesmo ligante (CD80), mas transmitem sinais antagônicos. O CD28 é ativador, enquanto o CTLA-4 é inibidor. A deficiência de CTLA-4 leva à proliferação descontrolada de linfócitos T e à

autoimunidade.

Células Reguladoras

Embora a grande parte da regulação imunológica seja “passiva”, já que os linfócitos autorreativos são eliminados pela tolerância central, as células no tecido periférico também regulam “ativamente” o sistema imune. As células com funções reguladoras incluem os linfócitos T, os macrófagos, as células dendríticas e as células supressoras naturais.

Linfócitos T Reguladores

Os linfócitos T reguladores desempenham um papel fundamental na regulação do sistema imune e na manutenção do equilíbrio entre tolerância periférica e imunidade (Fig. 20-11). Na sua ausência, ocorrem doenças autoimunes de múltiplos órgãos. Alguns desses linfócitos Treg desenvolvem-se naturalmente, enquanto outros devem ser induzidos pela exposição a citocinas.

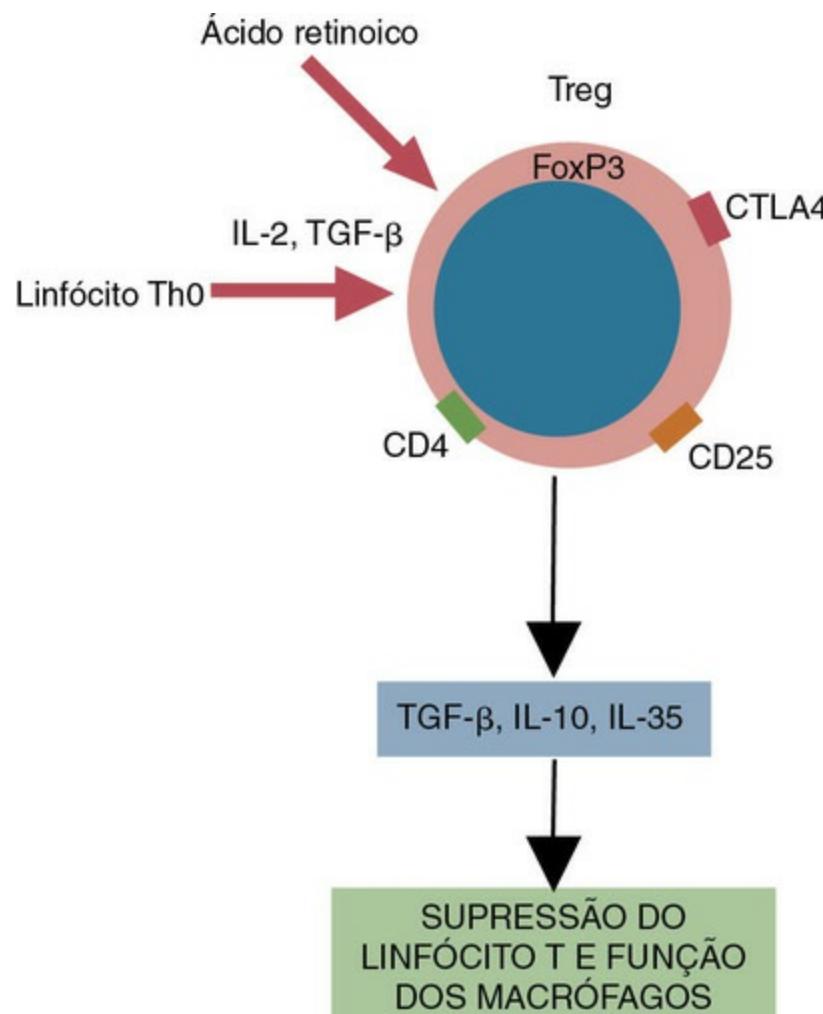


FIGURA 20-11 Produção e funções dos linfócitos T reguladores. Essas células são geradas pela ação combinada de IL-2 e TGF-β e pela presença de ácido retinoico, e produzem, caracteristicamente, as citocinas supressivas, TGF-β, IL-10 e IL-35.

Os linfócitos Treg são linfócitos comuns que expressam, caracteristicamente, CD4 e CD25 (a cadeia α do receptor de IL-2). (Todos os linfócitos T ativados expressam CD25, mas linfócitos Treg são os únicos a expressarem essa molécula quando não experimentados [naïves]). A principal característica dessas células, entretanto, é a utilização de um fator de transcrição FoxP3 especializado. Este é outro exemplo de uma situação na qual os bovinos são diferentes de camundongos e humanos. Os linfócitos Foxp3+, CD4+ e CD25+ são encontrados nos bovinos, mas não parecem funcionar como Tregs. Os linfócitos Treg dos bovinos são WC1.1+, WC1.2+ e linfócitos T γ/δ .

Os linfócitos Treg naturais (nTreg) originam-se no timo, enquanto os linfócitos Treg induzidos (iTreg) são produzidos em órgãos linfoideos secundários, especialmente no intestino. O intestino é o principal sítio de desenvolvimento de iTreg, e as células dendríticas intestinais especializadas promovem esse desenvolvimento pelas vias que utilizam a combinação de fator transformador do crescimento β (TGF- β) e ácido retinoico, um metabólito da vitamina A. O ácido retinoico é gerado por bactérias da microbiota intestinal. Alterações na flora intestinal podem, portanto, reduzir a população de Treg enquanto aumentam a população de linfócitos Th17. É possível que os linfócitos Treg e Th17 sejam destinos alternativos de uma única linhagem celular. Os linfócitos Treg intestinais desenvolvem-se em resposta ao antígeno e à coestimulação por IL-2 e TGF- β . Esses sinais induzem a transcrição de FoxP3. O FoxP3, por sua vez, induz a transcrição dos genes CTLA-4, TGF- β e IL-10. Os linfócitos Treg estão espalhados pelo corpo todo e representam cerca de 5% dos linfócitos T circulantes e 10% dos linfócitos T dos linfonodos de cães.

O mecanismo de ação de Treg parece ser de dois tipos principais. A inibição pelo contato direto célula a célula é utilizado predominantemente pelos linfócitos nTreg. Isso pode ser mediado pela liberação de moléculas supressoras através das junções gap, por citocinas supressoras ligadas à membrana, tal como TGF- β , pela produção de granzimas e perforinas citotóxicas, ou pela sinalização reversa de CTLA-4 por meio de CD80. A inibição pela produção de citocinas supressoras solúveis é utilizada predominantemente pelos linfócitos iTreg. Essas citocinas incluem TGF- β , IL-10 ou IL-35, assim como competidores solúveis para receptores de citocinas. Os linfócitos Treg também podem induzir as APCs a produzirem essas moléculas. Por causa de todos esses mecanismos, os linfócitos Treg suprimem a resposta dos linfócitos T auxiliares aos抗ígenos e previnem a ativação inadequada do linfócito T na ausência do antígeno. Os linfócitos Treg também podem suprimir respostas de linfócitos T CD4 e CD8 por vias independentes de IL-10 e TGF- β . Eles parecem encurtar, por exemplo, o tempo de interação entre linfócitos T e APCs prevenindo, assim, a ativação.

A administração oral de um antígeno pode induzir linfócitos iTreg. Os linfócitos Treg dos linfonodos mesentéricos de animais tolerizados por via oral secretam TGF- β com quantidades variáveis de IL-4 e IL-10. Uma vez que agora é reconhecido que a flora intestinal influencia a atividade de iTreg, isso pode sustentar a hipótese da higiene ([Capítulo 28](#)). Essa hipótese sugere que a redução da exposição microbiana no intestino deprime a produção de Treg, representando a maior prevalência de alergias e autoimunidade.

Os linfócitos Treg não são as únicas maneiras pelas quais é exercido o controle celular das respostas imunes. Muitas das atividades reguladoras dos linfócitos T refletem as funções antagônicas dos linfócitos Th1 e Th2. O IFN- γ oriundo de linfócitos Th1, por exemplo, pode suprimir a produção de IgE, enquanto a IL-10 proveniente de linfócitos Th2 suprime a secreção de IL-12 pelas células dendríticas e com isso a síntese de citocinas pelos linfócitos Th1.

Interleucina 10

A IL-10 é uma citocina imunorreguladora que inibe ambas as respostas imunes, inata e adaptativa (Fig. 20-12). A IL-10 é uma proteína de aproximadamente 178 aminoácidos produzida por macrófagos (especialmente macrófagos M2) e células dendríticas mieloides em resposta a produtos microbianos. É produzida ainda por múltiplos subtipos de linfócitos T, incluindo as três populações de linfócitos T auxiliares em resposta a altas doses de抗ígenos e IL-12. A IL-10 é produzida em grandes quantidades, especialmente pelos linfócitos Treg em resposta ao estímulo com TGF- β . Pequenas quantidades de IL-10 podem ser produzidas por linfócitos B, mastócitos, neutrófilos e células *natural killer* (NK).

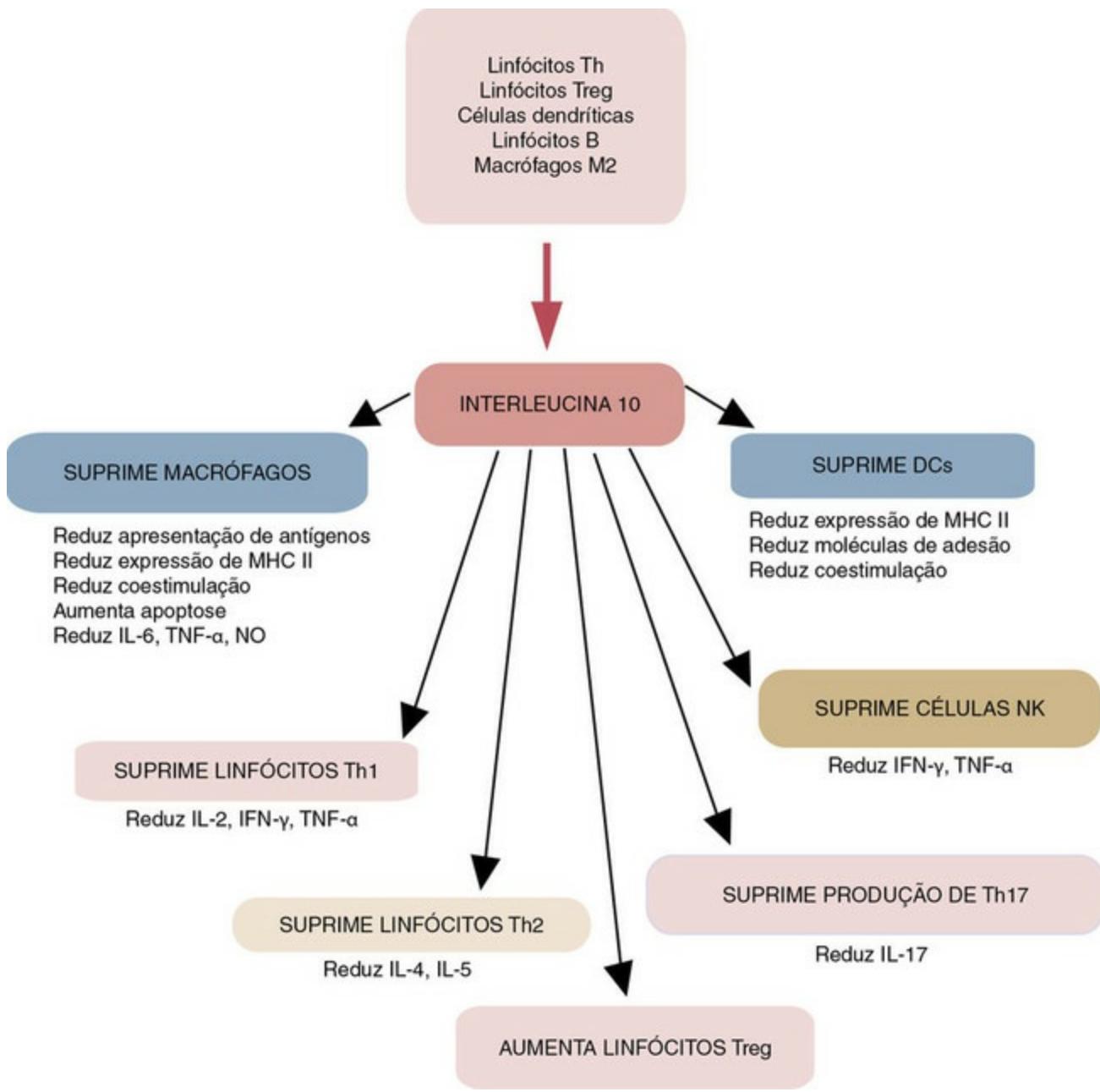


FIGURA 20-12 As origens e as propriedades da interleucina 10.

A IL-10 suprime a síntese de IL-1, IL-6 e TNF- α e oxidantes por macrófagos. A IL-10 estimula a produção de IL-1RA, uma citocina anti-inflamatória. Também induz apoptose em macrófagos e mastócitos em desenvolvimento. Essa citocina regula negativamente a expressão de moléculas de MHC classe II e moléculas coestimuladoras nas células dendríticas e macrófagos e, portanto, prejudica a apresentação de antígenos. A IL-10 ou as células dendríticas tratadas com IL-10 podem induzir um estado anárgico antígeno-específico de longa duração quando os linfócitos T CD4+ e CD8+ são ativados na sua presença. A IL-10 inibe a síntese de citocinas do padrão Th1, IL-1, IFN- γ e TNF- α e citocinas do padrão Th2, IL-4 e IL-5. Isso pode regular as respostas de Th1 e Th2. A IL-10 também inibe a produção de IL-5, CXCL-8, IL-12, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) e fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). A IL-10 regula negativamente a produção de IFN- γ e TNF- α pelas células NK.

Outros membros da família IL-10 incluem IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28 e IL-29. Estes compartilham uma estrutura comum tridimensional, mas possuem uma limitada

similaridade na sequência, e suas atividades biológicas podem ser bem diferentes.

Fator Transformador do Crescimento β

A família do TGF- β compreende cinco glicoproteínas: três (TGF- β 1, TGF- β 2 e TGF- β 3) são encontradas em mamíferos e outras duas (TGF- β 4 e TGF- β 5) têm sido descritas em galinhas e em sapos do gênero *Xenopus*. Essas glicoproteínas são secretadas como complexos inativos que são ativadas na superfície celular por proteases após ligação com as integrinas. Os TGFs são produzidos por plaquetas, macrófagos ativados, neutrófilos, linfócitos B e linfócitos T e atuam em linfócitos T e B, células dendríticas, macrófagos, neutrófilos e fibroblastos (Fig. 20-13).

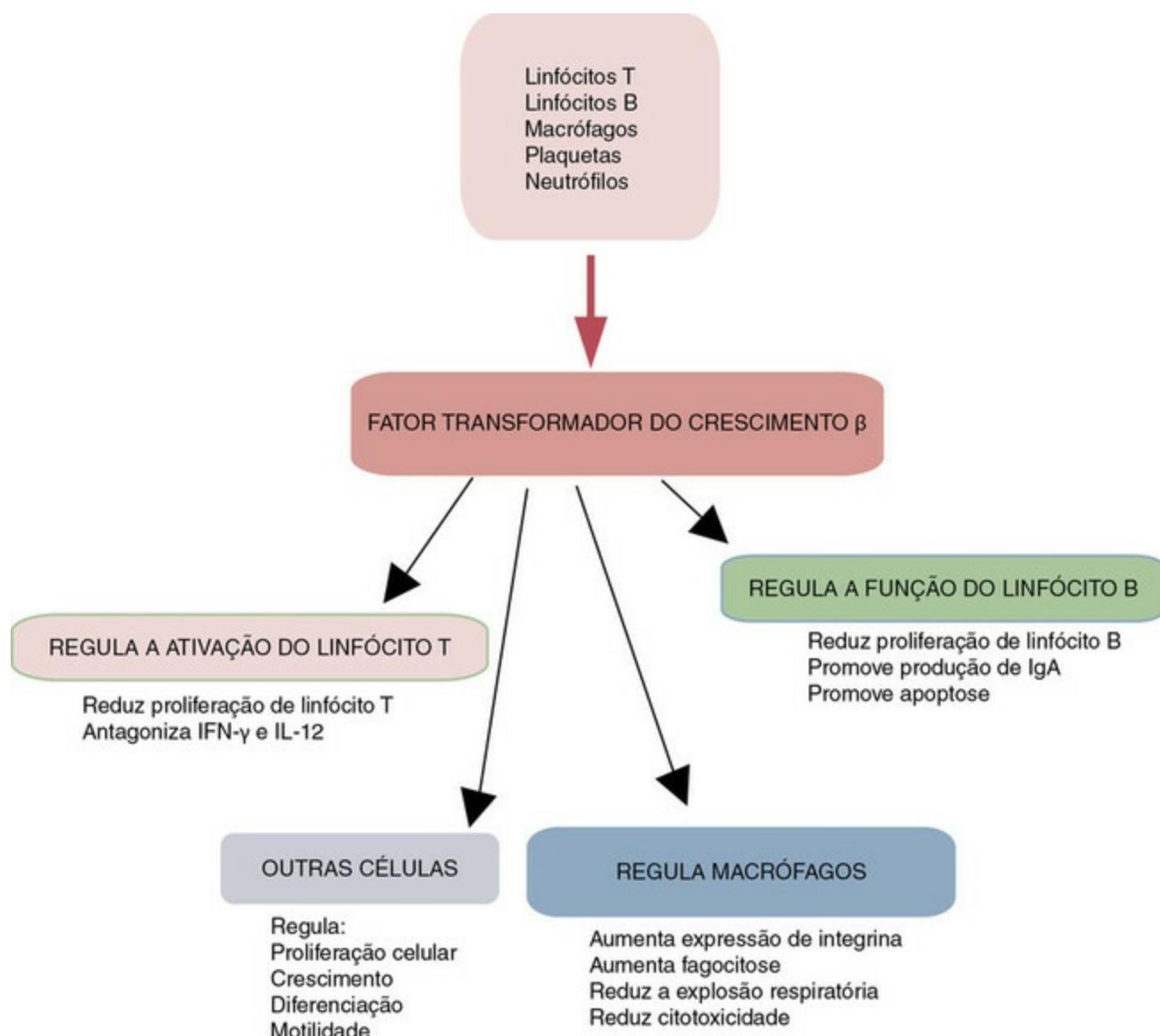


FIGURA 20-13 A origem e as propriedades do fator transformador do crescimento β .

O TGF- β regula as atividades dos macrófagos, podendo ser inibidor ou estimulador, dependendo da presença de outras citocinas. Assim, esta citocina pode aumentar a expressão de integrinas, bem como a fagocitose por monócitos do sangue. Por outro lado, suprime a explosão oxidativa e a produção de óxido nítrico, e bloqueia a diferenciação de monócitos e os efeitos citotóxicos de macrófagos ativados. O TGF- β é necessário para o

ótimo desenvolvimento de célula dendrítica e regula a interação entre DCs foliculares e linfócitos B.

O TGF- β inibe a proliferação de linfócito T e B e estimula a apoptose destes. Os linfócitos T em apoptose secretam TGF- β , contribuindo para o ambiente supressor. O TGF- β influencia a diferenciação dos subtipos de linfócito T auxiliar (Th). A tendência é que o TGF- β promova respostas de Th1 e a produção de IL-2 em linfócitos T não experimentados (*naïves*), mas também antagonize os efeitos de IFN- γ e IL-12 em células de memória. Além disso, o TGF- β controla o desenvolvimento e a diferenciação de linfócitos B, inibindo a proliferação, a indução de apoptose e regulando a produção de IgA.

Regulação pelo Sistema Imune Inato

O desencadeamento da resposta imune inata pelo reconhecimento de receptores de reconhecimento de padrão (PRRs) ativa muitas vias intracelulares. Essas vias podem influenciar a capacidade do animal de montar respostas imunes adaptativas. A sinalização pela maioria dos PRRs, por exemplo, ativa os fatores de transcrição NF- κ B e NFAT. Isso pode ativar ambos os linfócitos T e B. A ativação de TLR4 também pode induzir respostas de Th1, Th2 e Th17. Os PRRs citosólicos Th, como o receptor similar ao RIG (gene induzido por ácido retinoico [RLR]) e o receptor similar ao NOD (domínio de oligomerização ligante de nucleotídeo [NLRs]) podem ativar respostas de Th1 e desencadear a citotoxicidade de linfócitos TCD8+ ([Capítulo 2](#)). Dessa forma, se um vírus infectar células dendríticas e for reconhecido por PRRs citosólicos, desencadeará não apenas uma resposta de interferon tipo I, mas também a produção de citocinas e outros coestimuladores necessários para ativar os linfócitos T. Os TLRs da superfície celular também podem ativar os linfócitos B.

Linfócitos Th17

Os linfócitos T CD4+ não experimentados (*naïves*) diferenciam-se em linfócitos Th17 quando são expostos a IL-6 mais TGF- β . Os linfócitos Th17 desempenham um papel importante na defesa do hospedeiro e são indutores potentes de inflamação aguda ([Fig. 20-14](#)). Os linfócitos Th17 são linfócitos convencionais pequenos que são abundantes da superfície das mucosas. A presença desses linfócitos nesses tecidos da superfície é regulada pela microbiota intestinal.

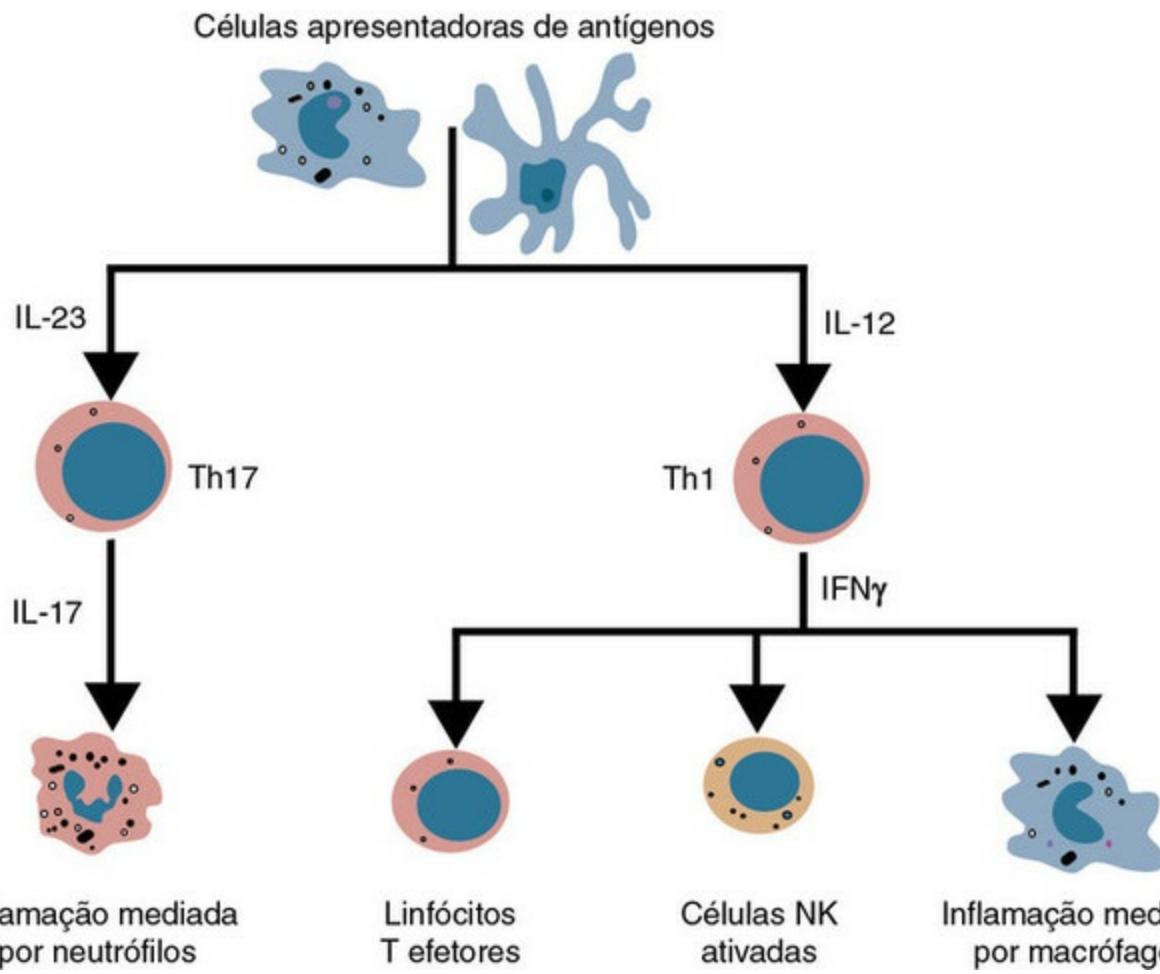


FIGURA 20-14 A geração de linfócitos Th1 e Th17 depende da produção de IL-12 ou IL-23 por células apresentadoras de抗原os. Os linfócitos Th1 promovem as respostas mediadas por células e os linfócitos Th17 promovem as respostas inatas.

As células dendríticas e os macrófagos ativados por PAMPs microbianos através de TLR2 secretam IL-23 (Quadro 20-1). A IL-23 promove a sobrevivência e a ativação de linfócitos Th17. Estes secretam IL-17 e IL-22 (Fig. 20-15; Quadro 20-2). O IFN- γ suprime o desenvolvimento de linfócitos Th17 e inibe a inflamação mediada por IL-17.

Quadro 20-1 Interleucina 23

A IL-23 está intimamente relacionada à IL-12. Ambas são heterodímeros e compreendem uma subunidade p40 idêntica e uma segunda subunidade pequena, IL-23p19 ou IL-12p35, respectivamente. Ambas as citocinas são produzidas por macrófagos e células dendríticas em resposta ao LPS, e ambas aumentam a proliferação de linfócitos T e a produção de IFN- γ . Enquanto a IL-12 direciona para uma via que leva à produção de linfócitos Th1, a IL-23 direciona para uma via que conduz à estabilização de linfócitos T CD4+ produtores de IL-17. A IL-23 recruta diversas células inflamatórias além dos linfócitos Th17 e, por isso, está envolvida na patogênese de várias doenças mediadas pelo sistema imune. A produção de IL-23 está aumentada em alguns tumores, nos quais promove a inflamação e aumenta a angiogênese (Capítulo 33).

Quadro 20-

2

Interleucina 22

A IL-22 é um membro da família IL-10, produzida por linfócitos Th17, linfócitos T ativados e células NK. Ela atua em muitos leucócitos diferentes e em muitos tecidos diferentes, e estimula a produção de proteína de fase aguda por hepatócitos. A IL-22 atua nas células da pele e dos sistemas digestório e respiratório para aumentar a expressão de diversas β -defensinas e, provavelmente, promove a imunidade inata nesses tecidos.

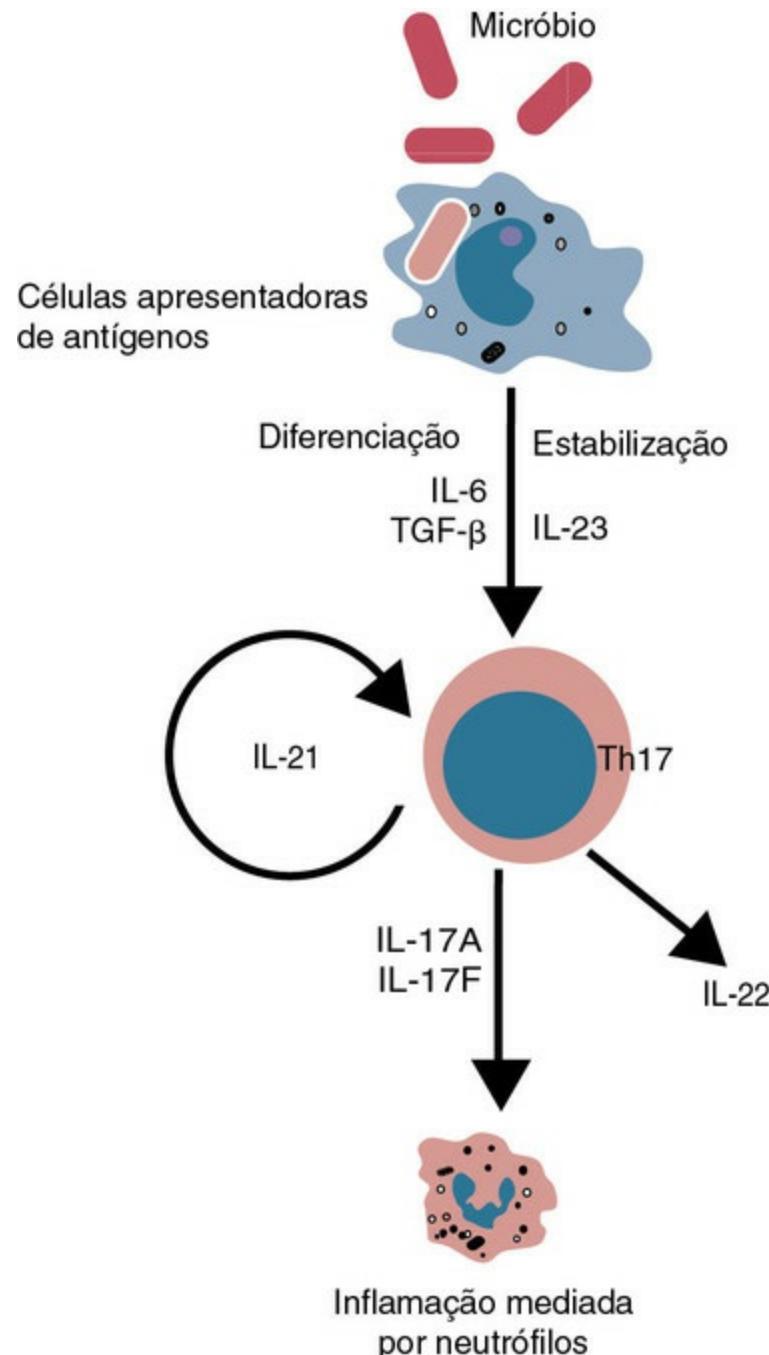


FIGURA 20-15 A produção de linfócitos Th17. O sinal de diferenciação original vem do TGF- β e da IL-6. Esse sinal é amplificado por IL-21 e depois o fenótipo celular é estabilizado pela IL-23.

Interleucina 17

Há seis membros na família do IL-17 (IL-17A a IL-17F), mas os dois membros mais importantes da família são IL-17A e IL-17F. A IL-17A está envolvida no desenvolvimento de autoimunidade, inflamação e alguns tumores. A IL-17F está envolvida, principalmente, na defesa da mucosa. A IL-17E (também conhecida como IL-25) promove as respostas de Th2. O papel das outras IL-17 é incerto. A IL-17A é um homodímero de 35 kDa produzida pelos linfócitos Th17. As células endoteliais e os macrófagos parecem ser os principais alvos dessas citocinas, uma vez que a IL-17A ou IL-17F mais TNF- α podem estimulá-los a produzir moléculas pró-inflamatórias (Fig. 20-16). Isso inclui quimiocinas CXC, G-CSF, GM-CSF, IL-1 e IL-6, mediadores inflamatórios, tais como proteínas de fase aguda e proteínas do sistema complemento, e defensinas antibacterianas. A IL-17A, IL-17B e IL-17C são especialmente potentes em desencadear inflamação em doenças autoimunes como a artrite reumatoide.

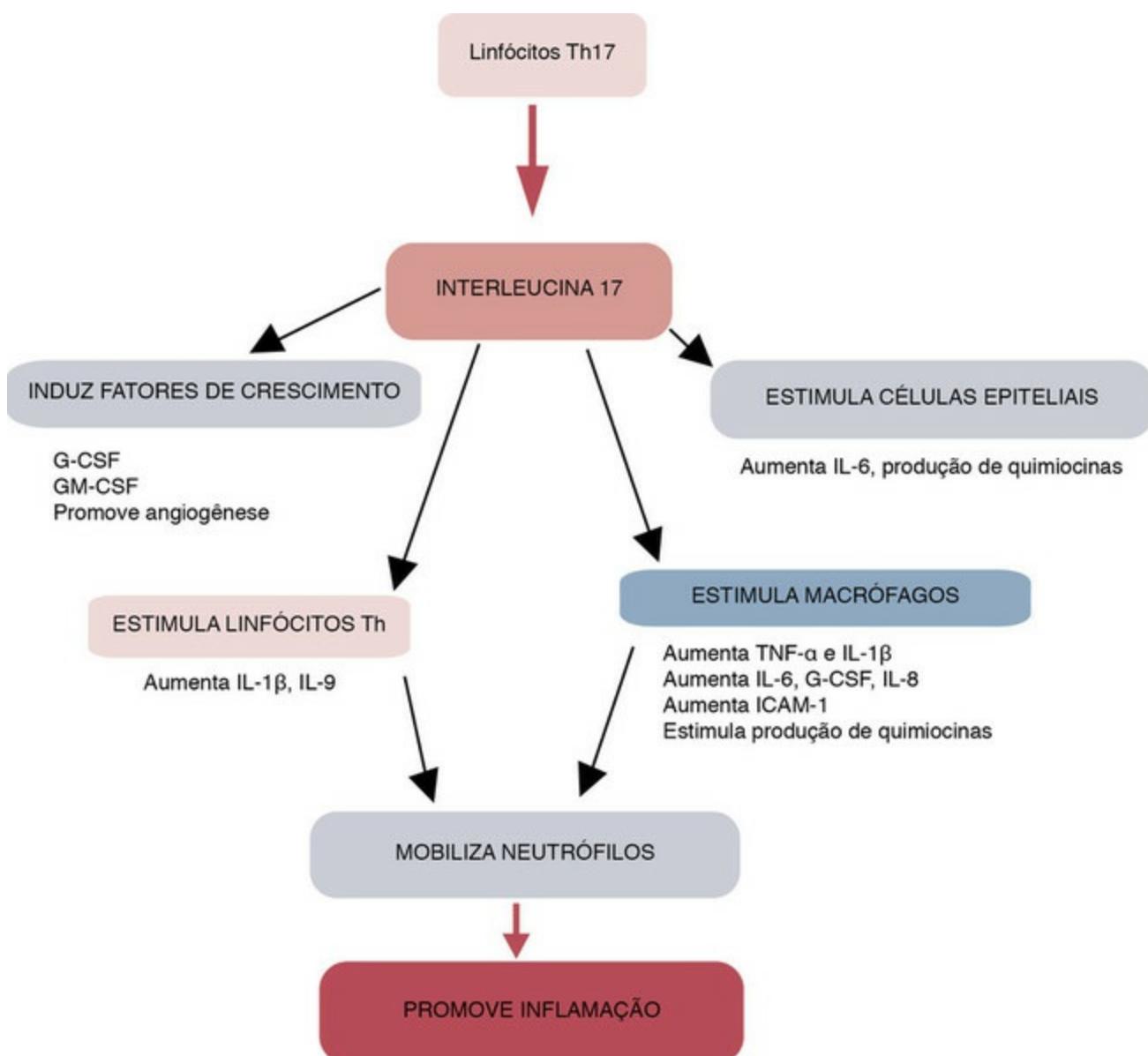


FIGURA 20-16 As origens e as propriedades de interleucina 17

A IL-17 regula o acúmulo de neutrófilos na inflamação aguda e é crucial para coordenar as defesas do hospedeiro contra muitos fungos e bactérias. Os linfócitos Th17, por exemplo, exercem um papel importante na defesa contra patógenos como *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter rodentium*, *Salmonella enterica*, *Mycobacterium tuberculosis* e *Candida albicans*. Acredita-se que os linfócitos Th17 ajam desencadeando a inflamação e recrutando células inflamatórias precocemente na infecção, levando à rápida erradicação do patógeno. A participação de dectina 1 e 2 direciona respostas mediadas por Th17 em infecções fúngicas.

Macrófagos Reguladores

A ativação de macrófagos por IFN- γ leva ao desenvolvimento de células pró-inflamatórias M1 classicamente ativadas. A exposição dos macrófagos a IL-4 ou IL-13, por outro lado, leva ao desenvolvimento de células M2 ([Capítulo 5](#)). As células M2 participam da indução da tolerância, suprimem a inflamação e participam da reparação tecidual. As células M2 aumentam a expressão do receptor de manose nos macrófagos, do receptor de β -glicana e de CD163; aumentam a endocitose e o processamento de antígeno; e aumentam a expressão de MHC de classe II. Os macrófagos M2 produzem grandes quantidades de citocinas anti-inflamatórias tais como IL-10, TGF- β e IL-1RA. Essas células não são citotóxicas, porque produzem arginase, que geram ornitina em vez de óxido nítrico ([Fig. 5-7](#)).

Em animais saudáveis, as células M2 podem ser encontradas na placenta e nos pulmões, onde inibem as reações inflamatórias indesejadas. Assim, os macrófagos placentários e alveolares inibem a apresentação de antígeno pelas células dendríticas e podem inibir as respostas a mitógenos nos linfócitos T. Os macrófagos M2 são responsáveis por controlar a formação do granuloma bem como a tolerância cutânea induzida pela radiação ultravioleta. Essas células também podem ser encontradas nos tecidos em cicatrização, onde estão associadas à angiogênese.

Indoleamina 2,3-dioxigenase e Tolerância

Muitas células reguladoras, incluindo Tregs, células dendríticas, alguns macrófagos, fibroblastos, células gigantes trofoblásticas, células endoteliais e algumas linhagens tumorais produzem indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO). Esta enzima catalisa a degradação oxidativa do triptofano, levando à sua depleção local. O triptofano é um aminoácido essencial e quando privados desse aminoácido, os linfócitos T têm seu ciclo celular atrasado e sofrem apoptose. A IDO é, portanto, um inibidor da ativação, proliferação e sobrevivência de linfócitos T dentro dos tecidos e um promotor da tolerância periférica. Os linfócitos Th1 parecem ser mais sensíveis à depleção de triptofano do que os linfócitos Th2. Os linfócitos Treg podem induzir a expressão de IDO em células trofoblásticas e alguns subtipos de células dendríticas. A atividade de IDO também é documentada na tolerância de linfócitos T a tumores, como um regulador negativo nas doenças autoimunes e em algumas alergias experimentais. A IDO tem um

papel importante na prevenção da rejeição imunológica ao feto e ao fígado e a aloenxertos de córnea ([Capítulo 32](#)). A IDO também pode atuar como uma enzima defensina, já que a remoção do triptofano impede o crescimento de *Toxoplasma gondii*, *Chlamydia pneumoniae*, estreptococos e micobactérias.

Células Dendríticas Tolerogênicas

A função normal das células dendríticas é a captura e o processamento de抗ígenos estranhos que serão apresentados aos linfócitos T. Entretanto, os sinais precisos gerados pelas células dendríticas dependem do seu estado de maturação, da exibição de moléculas coestimuladoras, e da presença ou não de citocinas inflamatórias. Assim, as proteínas oriundas de células mortas ou à beira da morte, que são capturadas por células dendríticas imaturas na ausência de inflamação, podem fazer com que estas células desencadeiem a apoptose dos linfócitos T respondedores ou a diferenciação em linfócitos Treg produtores de IL-10. O tratamento de células dendríticas com IL-10 pode bloquear sua capacidade de ativar os linfócitos Th1, enquanto preserva sua capacidade de promover as respostas de linfócitos Th2.

Células Supressoras Naturais

As células supressoras naturais (NS) são grandes linfócitos granulares que produzem citocinas com capacidade de induzir Treg. Essas células suprimem a proliferação de linfócitos B e T bem como a síntese de imunoglobulinas. As células NS surgem normalmente na medula óssea de indivíduos adultos e no baço de neonatos e possivelmente regulam as respostas imunes inatas.

Quando as Células Reguladoras Atuam?

As atividades das células reguladoras têm sido descritas na regulação de quase todos os aspectos da reatividade imunológica. Os linfócitos Treg, por exemplo, trabalham constantemente durante toda a vida do animal, na prevenção da autorreatividade. Essas células são responsáveis pela ausência de respostas imunes no neonato; imunossupressão após traumas, queimaduras ou cirurgias; prevenção de autoimunidades; alguns casos de hipogamaglobulinemia; e bloqueio das respostas a mitógenos. As células reguladoras são encontradas em alguns animais portadores de tumor, nos quais bloqueiam a rejeição ao mesmo, e em fêmeas prenhas, nas quais bloqueiam a rejeição ao feto.

Regulação da Apoptose

O timo de um camundongo libera cerca de um milhão de novos linfócitos T na circulação diariamente. (Presume-se que os bovinos produzam mais.) Para manter o número de linfócitos murinos relativamente constante, um milhão dessas células também deve morrer. Da mesma forma, a medula óssea murina libera cerca de 10^7 linfócitos B

diariamente, e um número similar deve morrer. Além disso, os linfócitos se dividem em resposta aos抗ígenos. Toda esta proliferação deve ser compensada pela remoção de células por apoptose. A apoptose também remove os linfócitos autorreativos e limita a expansão clonal dessas células durante as respostas imunológicas. Este sistema homeostático é cuidadosamente regulado, porque, se falhar, os linfócitos em excesso podem causar tumores linfoideos ou autoimunidade. O processo regulador depende do fornecimento de sinais de sobrevivência para as células. Se esses sinais não forem adequados, as células morrerão. Estes sinais reguladores são fornecidos por citocinas, tais como IL-2, IL-4, IL-9 e IL-21.

A apoptose é mediada por caspases intracelulares. As caspases são expressas como precursores inativos nos linfócitos. As proteínas da família BCL-2 modulam a atividade dessas cisteínas. Assim, em uma célula quiescente, a sobrevivência depende da presença contínua de BCL-2. Os animais que não expressam BCL-2 perdem seus linfócitos e tornam-se imunodeficientes. Os sinais externos também regulam a apoptose. A sobrevivência é sinalizada por IL-2, IL-4, IL-7, e IL-15, enquanto a morte celular é sinalizada por FAS (CD95) e TGF-β. Os receptores de moléculas de adesão, como as integrinas, também regulam a sobrevivência de linfócitos T e B quiescentes. Dessa forma, se um linfócito não circular pelo órgão linfoide pode ser destruído por apoptose. Os órgãos linfoideos secundários contêm ligantes para os receptores das moléculas de adesão que permitem a sobrevivência, a longo prazo, dos linfócitos. Juntos, as citocinas e os receptores de moléculas de adesão garantem a sobrevivência dos linfócitos quiescentes.

Uma vez que um linfócito foi ativado, torna-se menos propenso a sofrer apoptose, a menos que receba sinais inadequados ou conflitantes. Quanto mais fortes os sinais antigênicos, maior é a resistência à apoptose. Os linfócitos ativados também se tornam mais suscetíveis à morte mediada pelos receptores TNF e CD95. Assim, a ativação de linfócitos T por抗ígenos induz a expressão de CD95L, tornando-os sensíveis à morte mediada por CD95. Entretanto, a via do CD95 é normalmente bloqueada por sinais estimuladores, como aqueles transmitidos pelo CD28 nos linfócitos T e pelo CD40 nos linfócitos B. Uma vez que o抗ígeno ou o sinal coestimulador é perdido, a célula ativada irá sofrer apoptose induzida por CD95. Essa é a razão pela qual os linfócitos são eliminados no final da resposta imune. Enquanto a ativação dos linfócitos os protege temporariamente contra o processo de apoptose, também irá garantir que essas células possam, finalmente, ser removidas.

Regulação Neural da Imunidade

O sistema nervoso central e o sistema imunológico comunicam-se extensivamente. O sistema nervoso central comunica-se com o sistema imunológico pelos nervos simpáticos e parassimpáticos bem como por neurotransmissores solúveis. Os hormônios neuroendócrinos, tais como o fator liberador de corticotrofina e o hormônio estimulador de melanócitos α, bem como alguns neurotransmissores, atuam nas células do sistema imunológico para regular o equilíbrio de citocinas. Por outro lado, as citocinas e as quimiocinas modulam as atividades do sistema nervoso central, como o apetite, a

temperatura corporal e o sono.

Estresse

As atividades mentais, especialmente o estresse, influenciam a resistência às doenças infecciosas (Fig. 20-17). Acredita-se que pequenas crises de estresse aumentem as respostas imunes, mas o estresse prolongado é prejudicial. Um exemplo óbvio ocorre na febre do transporte. Esta é uma pneumonia complexa de bovinos, causada primariamente por diversos patógenos virais respiratórios com infecção secundária por *Mannheimia hemolytica*. Essa doença se desenvolve em gado que foi transportado em espaços confinados por longas distâncias (e, portanto, muitas horas) com o mínimo de alimento e água e geralmente após um rápido desmame e castração. O estresse envolvido no processo de transporte é suficiente para tornar esses animais altamente suscetíveis à pneumonia. O estresse pode deprimir as respostas dos linfócitos T, a atividade das células NK, a síntese de IL-2, e a expressão de IL-2R nos linfócitos. A redução do estresse pode apresentar o efeito oposto.

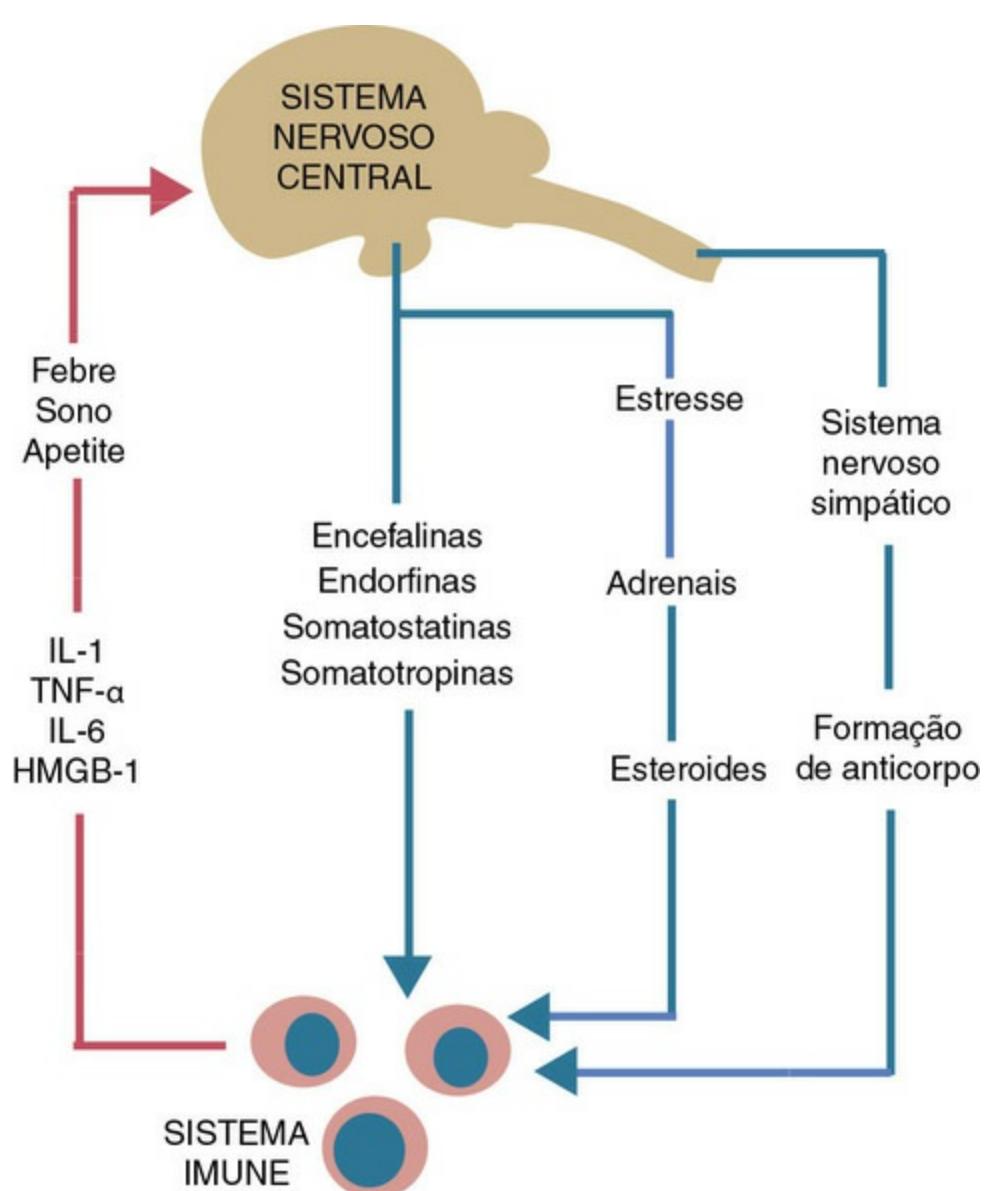


FIGURA 20-17 Algumas das formas pelas quais o sistema nervoso central e o sistema imune

interagem.

O estresse pode decorrer de algo simples, como o desmame precoce, que reduz a síntese de IL-2 nos leitões. Em porcas prenhas, o estresse resulta em imunossupressão da prole. Assim, o estresse do confinamento no final da gestação leva ao nascimento de leitões cujos linfócitos T e B apresentam menor capacidade de resposta a mitógenos. Leitões de porcas estressadas apresentam maior morbidade e mortalidade. Uma forma diferente de estresse pode ser resultante das estruturas sociais dos mamíferos. Uma hierarquia dominante regula muitas populações de mamíferos. A posição de um animal dentro de tal hierarquia influencia sua qualidade de vida. Dependendo de como essa hierarquia é estabelecida, alguns membros podem ser altamente estressados. Os animais de maior posição ficam estressados caso sua dominância dependa de lutas constantes. Isto ocorre, por exemplo, nos cães selvagens, nos lêmures e nos mangustos. Em hierarquias nas quais os membros dominantes intimidam os demais de forma psicológica, como observado em camundongos, ratos e muitos macacos, os indivíduos de baixa posição podem ser estressados e imunossuprimidos. Se os novos indivíduos forem introduzidos dentro de um grupo, ou se um animal dominante perder a sua posição, há estresse devido à reorganização. Em suínos, demonstrou-se que há uma relação entre o *status* social e a suscetibilidade a doenças. Assim, a morbidade e a mortalidade entre suínos desafiados com o vírus da pseudorraiva foram maiores entre os animais subordinados. Os suínos dominantes apresentaram linfócitos que foram mais responsivos aos抗原os virais. Isso, é claro, faz sentido do ponto de vista evolutivo, já que os animais menos aptos à reprodução foram mais propensos a morrer de doenças, mas é difícil separar a causa e o efeito desse fenômeno. Os animais subordinados foram imunossuprimidos pois estavam sob estresse devido ao seu baixo *status*? Alternativamente, é possível que aqueles animais com um sistema imune altamente efetivo eram mais saudáveis e, assim, mais aptos a alcançar maior posição social dentro da população? Os animais subordinados foram mais bem alimentados que os subordinados? Altos níveis de estresse social são certamente encontrados em superpopulações de animais confinados.

Quando o comportamento de suínos é examinado, pode-se dividi-los em dois grupos: os animais agressivos, que tendem a brigar com outros animais e depois podem fugir rapidamente, e os animais passivos, que tendem a se retirar gradualmente de situações estressantes. Essas diferenças estão associadas a diferentes respostas comportamentais, psicológicas e endócrinas ao estresse. Os suínos agressivos apresentam, *in vitro* e *in vivo*, maiores respostas imunes mediadas por células, mas menores respostas humorais do que os animais passivos. Isso sugere que houve diferenças nas suas respostas relativas de Th1 e Th2. Entretanto, quando esses animais foram estressados, os agressivos apresentaram maiores diminuições nessas respostas do que os animais passivos. As diferenças na forma com a qual os animais lidam com o estresse são refletidas em diferenças na reatividade imunológica.

Esse efeito do estresse é mediado por duas vias principais. Uma delas envolve o sistema nervoso autônomo com sua produção de neurotransmissores, adrenalina,

noradrenalina e acetilcolina, e a outra é o eixo cortical hipotálamo-hipófise-adrenal com a produção de glicocorticoides. O estresse sinaliza a ativação destas vias ao cérebro.

Sistema Nervoso Autônomo

Quase todos os órgãos linfoides primários e secundários são suprimidos por nervos do sistema nervoso autônomo, e muitas células do sistema imune expressam receptores para os neurotransmissores secretados por ambos os ramos do sistema nervoso autônomo. Isso pode ocorrer por sinais adrenérgicos provenientes do sistema nervoso simpático ou por sinais colinérgicos provenientes do sistema nervoso parassimpático.

Os nervos simpáticos atuam por meio do neurotransmissor noradrenalina. Eles inervam o timo, a polpa branca do baço e os linfonodos. Esses nervos influenciam o fluxo sanguíneo, a permeabilidade vascular e a migração e diferenciação dos linfócitos. A simpatectomia química ou cirúrgica do baço aumenta a produção de anticorpos e pode induzir alterações na distribuição das subpopulações de linfócitos. A atividade da célula NK parece ser modulada diretamente pelo hipotálamo por meio do nervo esplênico. Os nervos autônomos inervam as células de Langerhans na pele. Esses nervos podem deprimir a capacidade de apresentação抗igenética das células de Langerhans pela liberação de neuropeptídeos. Isto pode explicar por que o "eczema úmido" (*hot spot*) em cães piora com a ansiedade. A pele não inervada apresenta uma inflamação reduzida após o dano tecidual e cicatriza mais lentamente. Mais importante, os nervos simpáticos inervam a medula adrenal.

As células imunes possuem um conjunto completo de receptores colinérgicos. A atividade eferente no nervo vago ativa a via anti-inflamatória colinérgica. A estimulação vagal suprime a resposta de choque sistêmico à endotoxina por regular negativamente a síntese de TNF- α hepático. A ativação de receptores de acetilcolina nos macrófagos inibe a síntese de IL-1 e TNF- α .

A produção de proteínas antimicrobianas, como as defensinas, é regulada pelo sistema nervoso autônomo, e o estresse reduz a atividade antimicrobiana epitelial cutânea. Isso parece resultar do aumento da produção de glicocorticoides e acetilcolina.

Ambos os estímulos adrenérgico e colinérgico aumentam a sinalização de adrenalina, levando à ativação de NF- κ B em células mononucleares. O sistema nervoso simpático pode alterar o balanço Th1/Th2 por meio do receptor β adrenérgico. O propranolol, um antagonista β adrenérgico, previne a liberação de IL-10 mediada por macrófagos. A estimulação de nervos simpáticos aumenta a produção de citocinas do padrão Th2 enquanto inibe a produção de citocinas do padrão Th1. A noradrenalina suprime a produção de IL-6 e TNF- α .

Como descrito anteriormente neste capítulo, os linfócitos Treg CD4+ e FoxP3 desempenham um papel central na regulação da imunidade. Se o sistema nervoso simpático for experimentalmente destruído por uma neurotoxina seletiva, os números de linfócitos Treg no baço e no linfonodo aumentam significativamente. Esse efeito decorre de aumento na produção de TGF- β . Os eventos, como o estresse, que influenciam a função do sistema nervoso simpático podem muito bem afetar o número de células

disponíveis para regular o sistema imunológico.

Eixo Cortical Hipotálamo-pituitária-adrenal

O córtex adrenal é estimulado por hormônios adrenocorticotrópicos (ACTH) liberados pela hipófise sob influência do hormônio liberador de corticotropina proveniente do hipotálamo. Assim, os glicocorticoides são secretados e suprimem a função dos linfócitos T por bloquear a via do NF-κB. A IL-1 e a IL-6 atuam tanto no hipotálamo quanto na hipófise, para aumentar a produção de ACTH e subsequente liberação de cortisol.

Neuropeptídeos e Linfócitos

As células do sistema imune possuem receptores para neuropeptídeos, tais como as encefalinas e endorfinas. Isso influencia a atividade linfocítica. A geração de linfócitos T citotóxicos é aumentada pela metencefalina e β -endorfina, enquanto a α -endorfina suprime a formação de anticorpo e a β -endorfina reverte esse efeito supressor. Os outros neuropeptídeos que influenciam o sistema imune incluem ACTH, ocitocina, peptídeo vasoativo intestinal, somatostatina, prolactina e substância P. O cérebro pode influenciar a função imune controlando a função do neurotransmissor ou o sistema nervoso autônomo.

Muitos neuropeptídeos, como o peptídeo vasoativo intestinal e a neurocinina-1 (NK-1) possuem uma estrutura semelhante à dos peptídeos antimicrobianos, de modo que também apresentam propriedades antimicrobianas e podem estar envolvidos na defesa do hospedeiro. A NK-1 (também conhecida como substância P), por exemplo, medeia não só a dor e a inflamação, mas também apresenta atividades antibacterianas significativas. Outros neuropeptídeos exercem efeitos similares. Em decorrência disso, uma estimulação nervosa adequada pode promover a liberação de neuropeptídeos que aumenta a atividade antibacteriana local. A dor associada à inflamação aguda pode muito bem refletir a resistência local à infecção. Alguns neuropeptídeos podem promover a atividade de Th17 desencadeada pela produção de IL-23 por monócitos.

As respostas imunes também são moduladas por fatores ambientais. As alterações na duração do dia (fotoperíodo) influenciam as respostas imunes. Esses efeitos podem ser complexos, mas em geral, a menor duração do dia parece promover a reatividade imunológica. Tal efeito parece ser mediado pelo hormônio melatonina.

Por fim, o sistema imune inato pode influenciar as funções nervosas. As citocinas como IL-1, IL-6 e TNF- α , por exemplo, induzem um “comportamento doentio”, incluindo febre, fadiga, diminuição da atividade e sono excessivo. Todas estas reações estão intimamente associadas à resposta sistêmica aos agentes infecciosos e à inflamação crônica ([Capítulo 6](#)).

Imunidade no Feto e no Recém-nascido

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Desenvolvimento do Sistema Imune

Sistema Imune Específico dos Animais

Potro

Bezerro

Cordeiro

Leitão

Filhote de cão

Filhote de gato

Pinto

O Sistema Imune e a Infecção Intrauterina

Resposta Imune dos Mamíferos Recém-nascidos

Papel da Microbiota Intestinal

Imunidade Inata

Imunidade Adaptativa

Transferência da Imunidade da Mãe para a Prole

Secreção e Composição do Colostro e do Leite

Absorção do Colostro

Falha de Transferência Passiva

Falha de Produção

Falha de Ingestão

Falha de Absorção

Diagnóstico da Falha de Transferência Passiva

Tratamento da Falha de Transferência Passiva

Imunidade Mediada por Células e Colostro

Desenvolvimento da Imunidade Adaptativa em Mamíferos Neonatos

Imunidade Local

Imunidade Sistêmica

Vacinação de Animais Jovens

Imunidade Passiva no Pinto

Pontos Principais

- O sistema imune está completamente formado no nascimento, embora nunca tenha sido utilizado. Por esta razão, todas as respostas imunes adaptativas no recém-nascido são respostas primárias lentas.
- Os mamíferos recém-nascidos são temporariamente protegidos contra infecção pela transferência de imunoglobulinas de suas mães.
- As imunoglobulinas são derivadas da mãe pela transferência direta através da placenta, como em primatas, ou pela ingestão do colostrum rico em imunoglobulinas imediatamente após o nascimento.
- A falha dessa transferência passiva resulta em um animal recém-nascido suscetível a infecções.
- O leite proporciona um suprimento constante de imunoglobulina (imunoglobulina A [IgA] na maioria das espécies) que ajuda a proteger o recém-nascido contra infecções intestinais.
- Os protocolos de vacinação em mamíferos recém-nascidos devem considerar sua inabilidade para gerar respostas humorais na presença de imunidade materna persistente.

Quando um mamífero nasce, ele emerge do útero estéril para um ambiente onde é imediatamente exposto a uma série de micro-organismos. Suas superfícies, como o trato gastrointestinal, adquirem uma complexa microbiota dentro de horas. Se for para sobreviver, o animal recém-nascido deve ser capaz de controlar essa invasão microbiana. Na prática, o sistema imune adaptativo leva algum tempo para se tornar completamente funcional, e os mecanismos inatos são responsáveis pela resistência inicial a infecção. Em algumas espécies com um período curto de gestação, como os camundongos, o sistema imune adaptativo pode não estar completamente desenvolvido no nascimento. Nos animais com um período longo de gestação, como os animais domésticos, o sistema imune adaptativo está completamente desenvolvido no nascimento, mas pode não funcionar no nível observado em animais adultos por várias semanas. O desenvolvimento completo da imunidade adaptativa depende da estimulação antigênica. O desenvolvimento apropriado dos linfócitos B e da diversidade dos receptores de antígeno de linfócitos B (BCR) requer seleção clonal e multiplicação celular direcionada pelos抗ígenos ([Capítulo 15](#)). Assim, os mamíferos recém-nascidos são vulneráveis a infecção durante as primeiras semanas de vida, necessitando de assistência para se defender nesse período. Essa ajuda temporária é proporcionada pela mãe na forma de anticorpos e possivelmente de linfócitos T. A transferência passiva da imunidade da mãe

para o recém-nascido é essencial para sua sobrevivência.

Desenvolvimento do Sistema Imune

O desenvolvimento do sistema imune nos fetos dos mamíferos segue um padrão consistente. O timo é o primeiro órgão linfoide a se desenvolver, imediatamente seguido pelos órgãos linfoides secundários. Os linfócitos B aparecem logo após o desenvolvimento do baço e dos linfonodos, mas os anticorpos são, geralmente, encontrados apenas no final da vida fetal, se forem encontrados ([Quadro 21-1](#)). A capacidade do feto de responder a抗ígenos se desenvolve muito rapidamente após os órgãos linfoides aparecerem, mas nem todos os抗ígenos são igualmente capazes de estimular o tecido linfoide fetal. O sistema imune desenvolve-se em uma série de etapas, sendo que cada uma permite ao feto responder a mais抗ígenos. Essas etapas são conduzidas por um aumento gradual no uso da conversão gênica ou mutações somáticas para aumentar a diversidade dos anticorpos. A capacidade de montar respostas imunes mediadas por células se desenvolve simultaneamente à produção de anticorpos. A diversidade do receptor de抗ígeno de linfócitos T (TCR) também é limitada no feto e em neonatos, e sua produção de citocinas pode ser baixa. Isso pode ser simplesmente devido à falta de exposição a抗ígenos estranhos.

Quadro 21-

1

Imunidade nos Marsupiais

Embora as respostas imunes dos marsupiais geralmente se desenvolvam de forma mais lenta do que as dos mamíferos placentários, o seu sistema imune pode se desenvolver bastante cedo. O gambá, *Monodelphis domestica*, nasce depois de apenas 15 dias de gestação e os gambás recém-nascidos não possuem tecidos ou órgãos imunológicos. Entretanto, os gambás jovens podem produzir anticorpos 7 dias após o parto. Durante os 7 primeiros dias de vida, eles dependem totalmente da imunidade passiva fornecida pelo leite materno e a amamentação é permanente até o 16º dia. Após esse período, eles amamentam间断地 e são desmamados com 60 dias, quando a absorção de anticorpos através do epitélio intestinal cessa.

Sistema Imune Específico dos Animais

Potro

O período gestacional da égua é de aproximadamente 340 dias. Os linfócitos são vistos inicialmente no timo por volta de 60 a 80 dias após a concepção. São encontrados no linfonodo mesentérico e na lámina própria do intestino no 90º dia e no baço no 175º dia. Os linfócitos sanguíneos aparecem por volta de 120 dias. Algumas células plasmáticas podem ser vistas com 240 dias. A doença do enxerto *versus* hospedeiro, uma resposta mediada por células, desenvolveu-se em potros imunodeficientes transplantados com tecidos de um feto de 79 dias. O feto equino pode responder ao colífago T2 com 200 dias

após a concepção e ao vírus da encefalite equina venezuelana com 230 dias. Os potros recém-nascidos possuem quantidades detectáveis de IgM e IgG e, ocasionalmente, IgG3 no soro, mas a produção de IgE não começa até os potros atingirem de 9 a 11 meses de idade. À semelhança de outros grandes herbívoros, o potro apresenta uma placa de Peyer ileal bem desenvolvida, que serve como um órgão linfoide primário e acaba por involuir. Os principais marcadores de linfócitos B são expressos com 90 a 120 dias de gestação. Os transcritos IGHM e IGLC são expressos no fígado, na medula óssea e no baço em todas as idades. A expressão de genes essenciais dos linfócitos B demonstrou que a recombinação gênica e a troca de classe de imunoglobulinas ocorrem durante a vida fetal do equino. Como resultado, pequenas quantidades de IgM e IgG são detectáveis no nascimento. Apesar dessa competência, as funções dos linfócitos B podem serativamente suprimidas por linfócitos Treg durante os primeiros meses da vida de um potro.

Bezerro

Embora o período gestacional da vaca seja de 280 dias, o timo fetal é detectado em 40 dias após a concepção. A medula óssea e o baço aparecem com 55 dias. Os linfonodos são encontrados com 60 dias, porém as placas de Peyer não aparecem antes de 175 dias ([Fig. 21-1](#)). Os linfócitos sanguíneos são vistos nos fetos no 45º dia, os linfócitos B IgM+ no 59º dia, e os linfócitos B IgG+ no 135º dia. O tempo de aparecimento de anticorpos no soro depende da sensibilidade da técnica empregada. Não é acidental, portanto, que as respostas imunes detectadas precocemente sejam aquelas dirigidas contra os vírus (utilizando-se testes altamente sensíveis de neutralização viral). Foi relatado que os fetos respondem ao rotavírus com 73 dias, ao parvovírus com 93 dias e ao vírus da parainfluenza 3 com 120 dias. Os linfócitos sanguíneos fetais podem responder aos mitógenos entre 75 e 80 dias, mas essa capacidade é temporariamente perdida próximo ao momento do nascimento, por causa da alta quantidade de esteroides no soro. As subpopulações de linfócitos T estão presentes nos bezerros em níveis comparáveis aos dos adultos, mas os números de linfócitos B aumentam significativamente durante os 6 primeiros meses após o nascimento.

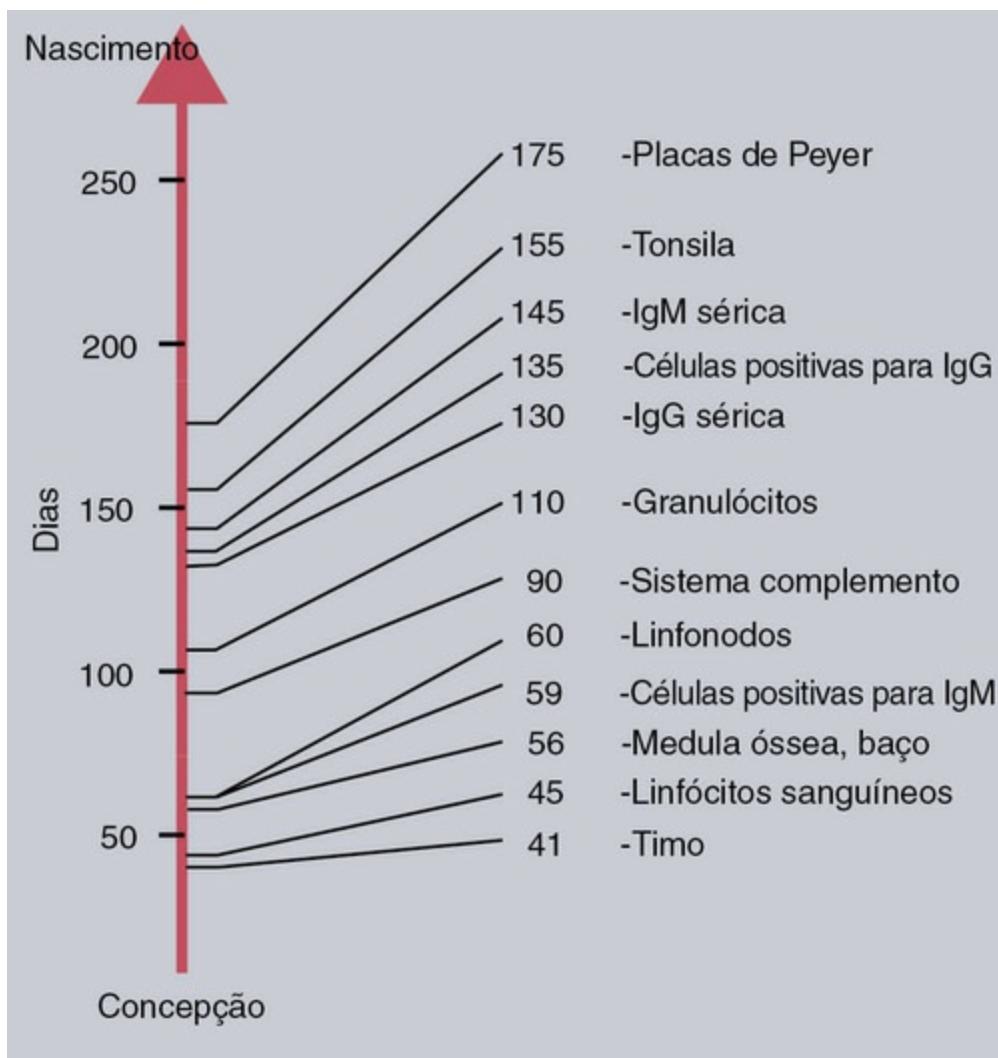


FIGURA 21-1 Desenvolvimento progressivo do sistema imune em fetos bovinos.

Cordeiro

O período gestacional da ovelha é de aproximadamente 145 dias. As células positivas para o complexo de histocompatibilidade principal (MHC) de classe I podem ser detectadas no 19º dia e as células positivas para o MHC de classe II podem ser encontradas no 25º dia. O timo e os linfonodos são detectados no 35º e no 50º dia após a concepção, respectivamente. Os folículos associados ao intestino aparecem no cólon com 60 dias, as placas de Peyer jejunais com aproximadamente 75 a 80 dias, e as placas de Peyer ileais por volta de 110 a 115 dias. Os linfócitos sanguíneos são vistos no feto com 32 dias, e as células CD4+ e CD8+ aparecem no timo com 35 a 38 dias. Os linfócitos B são detectados com 48 dias no baço e, durante essa fase, já começam a realizar o rearranjo dos seus genes IGLV. Os receptores para C3 aparecem no 120º dia, mas os receptores Fc não aparecem antes de o animal nascer. Os cordeiros podem produzir anticorpos contra o fago ϕ X174 no 41º dia e rejeitar alotransplantes de pele no 77º dia. Alguns fetos podem produzir anticorpos contra o vírus Akabane precocemente, com 50 dias após a concepção. Os anticorpos contra o vírus Cache Valley podem ser induzidos no 7º dia, contra o SV40 no 90º dia, contra o fago T4 no 105º dia, contra o vírus da língua azul no 122º dia, e contra o vírus da coriomeningite linfocítica no 140º dia. As proporções de

linfócitos T α/β e T γ/δ variam à medida que o cordeiro cresce. Assim, um mês antes do nascimento, 18% dos linfócitos T sanguíneos são positivos para γ/δ . Cerca de um mês após o nascimento, eles constituem 60% dos linfócitos sanguíneos.

Leitão

O período gestacional da porca é de aproximadamente 11 dias. Os linfócitos B aparecem no saco vitelino no dia 20, avançam para o fígado fetal com 30 dias e para a medula óssea com 45. Os primeiros leucócitos SWC3+ podem ser encontrados no saco vitelino e no fígado no 17º dia. O timo desenvolve-se 40 dias após a concepção e é colonizado por duas ondas de linfócitos T progenitores a partir do 38º dia. Os linfócitos T γ/δ aparecem primeiramente no timo e no sangue periférico cerca de 10 dias depois. Os linfócitos T α/β desenvolvem-se com 55 dias, mas crescem rapidamente, de modo que predominam na fase tardia da gestação. Os tecidos linfoideos intestinais são desprovidos de linfócitos T no nascimento. Os linfócitos TCD4+ aparecem no intestino com 2 semanas e os linfócitos TCD8+ com 4 semanas. Sua proliferação parece ser induzida pela microbiota intestinal. Os linfócitos B IgM+ podem ser encontrados no fígado com 40 dias, no baço com 50 e na medula óssea com 60. Os fetos podem produzir anticorpos ao parvovírus com 58 dias e rejeitar alotransplantes com aproximadamente o mesmo tempo. Os linfócitos sanguíneos podem responder aos mitógenos entre o 48º e o 58º dia. A atividade das células *natural killer* (NK) não se desenvolve até algumas semanas após o nascimento, embora células com fenótipo NK possam ser identificadas com 45 dias de gestação no baço e no sangue do cordão umbilical.

Os linfócitos B são os primeiros linfócitos a aparecerem no sangue periférico. O número de linfócitos B circulantes aumenta significativamente entre o 70º e o 80º dia de gestação. A resposta a抗ígenos no feto é do tipo IgM, mas os leitões recém-nascidos e os fetos também produzem uma pequena imunoglobulina que pode não possuir as cadeias leves. É interessante notar que os linfócitos B podem ser encontrados no timo de leitões recém-nascidos.

O desenvolvimento molecular do repertório de anticorpos continua durante o crescimento dos leitões. Assim, o rearranjo VDJ é primeiramente visto no fígado fetal no dia 30. Entretanto, os fetos inicialmente não utilizam todos os genes *IGHV* ou *IGHD*. Da mesma maneira, a adição da região N não ocorre antes do 40º dia, sugerindo que o começo da atividade da desoxinucleotidil transferase terminal ocorre após esse período. Os transcritos de IgM, IgA e IgG estão presentes a partir do 50º dia em todos os principais órgãos linfoideos. Os leitões nascem, então, com uma diversidade relativamente limitada de linfócitos B. O número de linfócitos B aumenta durante as 4 primeiras semanas seguintes ao nascimento, mas o seu repertório de reconhecimento de抗ígenos não começa a se expandir antes de 4 a 6 semanas de idade. Estudos semelhantes em coelhos demonstraram que o repertório fetal de imunoglobulina não se diversifica até depois do nascimento, e isso parece ser estimulado pela colonização bacteriana do trato gastrointestinal.

Filhote de cão

O período gestacional da cadela é de aproximadamente 60 dias. O timo se diferencia entre o 23º e o 33º dia, e os fetos podem responder ao fago φ X174 por volta do 40º dia. Os linfócitos sanguíneos podem responder à fito-hemaglutinina por volta de 45 dias após a concepção, e essas células podem ser detectadas em linfonodos com 45 dias e no baço com 55. A capacidade de rejeitar os alotransplantes também se desenvolve com aproximadamente 45 dias, embora a rejeição seja lenta nesse estágio e os fetos possam se tornar tolerantes por meio de uma injeção intrauterina de antígeno antes do 42º dia. A saída de linfócitos T do timo para os órgãos linfoides e o desenvolvimento de respostas imunes humorais, portanto, são fenômenos relativamente tardios no cão em comparação a outros mamíferos domésticos.

Filhote de gato

Os dados sobre a ontogenia dos filhotes de gato são limitados. Os linfócitos são vistos no sangue 25 dias após a concepção. Os linfócitos B são observados no fígado fetal com 42 dias. Os fetos produzem uma quantidade de IgG que pode ser detectada no soro antes da amamentação, embora isso possa ser devido aos anticorpos que atravessam a placenta.

Pinto

As células-tronco aparecem na membrana do saco vitelino e migram para o timo e para a bursa entre o 5º e o 7º dia de incubação. Essas células diferenciam-se dentro da bursa, e os folículos desenvolvem-se no 12º dia. Os linfócitos com IgM de superfície podem ser detectados na bursa com 14 dias, e os anticorpos contra a proteína KLH (do inglês, *keyhole limpet hemocyanin*) e contra os eritrócitos de ovelha podem ser produzidos com 16 e 18 dias de incubação, respectivamente. Os linfócitos com IgY de superfície desenvolvem-se no dia 21, perto do momento da eclosão, enquanto as células positivas para IgA aparecem primeiramente no intestino 3 a 7 dias após a eclosão. A vacinação de ovos embrionados de 18 dias é comumente empregada na indústria aviária moderna. A principal vacina *in ovo* é contra o herpesvírus da doença de Marek, mas há outras vacinas, contra a doença de Newcastle, a coccidiose; outras vacinas, contra a bronquite infecciosa e a doença infecciosa da bursa, estão em desenvolvimento.

O Sistema Imune e a Infecção Intrauterina

Embora o feto não seja totalmente indefeso, ele é menos capaz de combater uma infecção do que um adulto. O sistema imune adaptativo do feto não é totalmente funcional; como resultado, algumas infecções podem ser brandas ou imperceptíveis na mãe, mas severas ou letais no feto. Os exemplos incluem a língua azul, a rinotraqueite infecciosa bovina [herpesvírus bovino 1 (BHV-1)], a diarreia viral bovina, a rubéola em humanos e a toxoplasmose. As infecções fetais desencadeiam comumente uma resposta imune, como mostrado pela hiperplasia linfoide, e níveis elevados de imunoglobulinas. Por essa razão, a presença de quaisquer imunoglobulinas no soro de um recém-nascido que não fora amamentado sugere uma infecção intrauterina.

Em geral, a resposta a esses vírus é determinada pelo estado de desenvolvimento

imunológico do feto. Por exemplo, se a vacina de vírus vivo da língua azul, que não é patogênica para as ovelhas adultas normais, for administrada em ovelhas prenhas 50 dias após a concepção, causará lesões graves no sistema nervoso do feto, incluindo hidranencefalia e displasia retinal, ao passo que, se a mesma for administrada 100 dias após a concepção ou em cordeiros recém-nascidos, será observada apenas uma resposta inflamatória branda. O vírus da vacina da língua azul administrado em cordeiros fetais entre 50 e 70 dias após a concepção pode ser isolado de tecidos de cordeiros por várias semanas, porém se for administrado após 100 dias, o reisolamento geralmente não é possível. O vírus Akabane age de uma maneira semelhante nos cordeiros. Se administrado antes de 30 a 36 dias após a concepção, provoca deformidades congênitas. Se administrado em fetos mais desenvolvidos, provoca a formação de anticorpos e é muito menos provável que cause malformações. Os leitões que entram em contato com o parvovírus antes dos 55 dias após a concepção geralmente serão abortados ou nascerão mortos. Após 72 dias, entretanto, os leitões desenvolverão normalmente altos níveis de anticorpos contra o parvovírus e sobreviverão. A infecção pré-natal de bezerros com BHV-1 resulta em uma doença fatal, em contraste com infecções pós-natais, que são relativamente brandas. A transição entre esses dois tipos de infecção ocorre durante o último mês de gestação.

Os efeitos do momento em que ocorre a infecção viral são bem observados com o vírus da diarreia viral bovina (BVDV). Se uma vaca for infectada precocemente na gestação (antes dos 50 dias), ela pode abortar. Por outro lado, as infecções que ocorrerem entre 50 e 120 dias, antes de o feto desenvolver a competência imune, levarão a uma infecção persistente assintomática, uma vez que os bezerros desenvolvem uma tolerância ao vírus ([Fig. 21-2](#)). Esses bezerros ainda apresentam viremia, porque, devido à tolerância, falham em produzir anticorpos ou linfócitos T contra os vírus. Alguns desses bezerros podem apresentar problemas neurológicos menores e deficiência no crescimento, mas muitos são clinicamente normais. Se a vaca for infectada com o BVDV entre 100 e 180 dias após a concepção, os bezerros podem nascer com severas malformações envolvendo o sistema nervoso central e os olhos, bem como defeitos do maxilar, atrofia e retardamento do crescimento. As vacinas contendo BVDV vivo modificado podem apresentar um efeito similar se administradas ao mesmo tempo. Os bezerros infectados após 150 a 180 dias de gestação tendem a ser clinicamente normais.

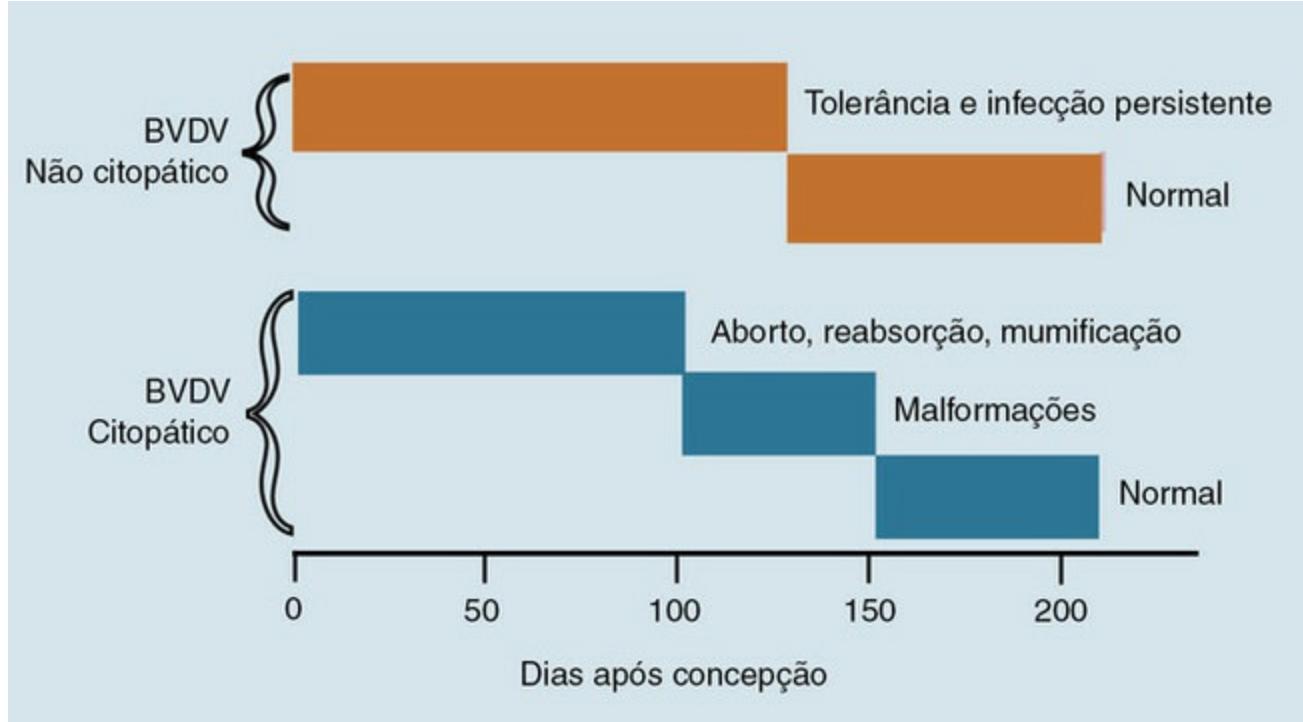


FIGURA 21-2 Os efeitos da infecção pelo vírus da diarreia viral bovina no desenvolvimento dos fetos bovinos dependem do tempo de infecção. Assim como nos animais adultos, há uma variação individual considerável na resistência à infecção. Os bezerros persistentemente infectados podem apresentar pequenos problemas neurológicos ou deficiências de crescimento.

Uma vez que são especialmente tolerantes ao BVDV, os bezerros infectados de maneira persistente eliminam grandes quantidades dos vírus nas secreções e excreções corporais e, então, atuam como a principal fonte de vírus infecciosos. Esses bezerros também podem produzir anticorpos neutralizantes se imunizados com uma vacina de BVDV vivo de um sorotipo diferente ao do vírus persistente. Apesar disso, o vírus original irá persistir nesses animais. Esses bezerros infectados de maneira persistente crescem lentamente e morrem, com frequência, de infecções oportunistas, como a pneumonia, antes de atingir a idade adulta. (O BVDV apresenta tropismo para os linfócitos e é imunossupressor). As funções fagocíticas e bactericidas dos neutrófilos também estão deprimidas.

Os vírus BVDV ocorrem em dois biótipos distintos: citopático e não citopático. (O nome deriva do seu comportamento na cultura celular, não da sua patogenicidade nos animais). As cepas não citopáticas não desencadeiam a produção de interferon (IFN) do tipo I e, portanto, podem sobreviver nos bezerros e causar infecções persistentes. As cepas citopáticas induzem a produção de IFN e não são capazes de causar uma infecção persistente. Estas cepas citopáticas, entretanto, causam a doença da mucosa (MD), uma doença entérica grave que provoca diarreia profusa e morte (Fig. 21-3). A doença da mucosa desenvolve-se a partir de uma mutação em um gene viral não estrutural que altera o biótipo BVDV de não citopático para citopático, ao mesmo tempo em que os animais não conseguem produzir anticorpos neutralizantes ou linfócitos T. A cepa citopática pode se difundir entre os animais tolerantes e promover um surto severo de doença da mucosa. Ambos os vírus, citopáticos e não citopáticos, podem ser isolados desses animais. A recombinação também pode ocorrer entre as cepas persistentes não citopáticas e as citopáticas em vacinas, e levar a surtos de MD. Embora algumas das

lesões da MD sejam atribuídas a efeitos patogênicos diretos do BVDV, a glomerulonefrite e outras lesões mediadas por complexos imunes também se desenvolvem. As razões para isso são obscuras, mas podem refletir uma superinfecção ou a produção de anticorpos não neutralizantes. Como os bezerros persistentemente infectados podem atingir a idade adulta e procriar, é possível que a infecção por BVDV persista indefinidamente dentro dos animais portadores e da sua progênie. Os estudos epidemiológicos sugerem que entre 0,4% e 1,7% dos bovinos nos Estados Unidos sejam persistentemente infectados dessa forma.

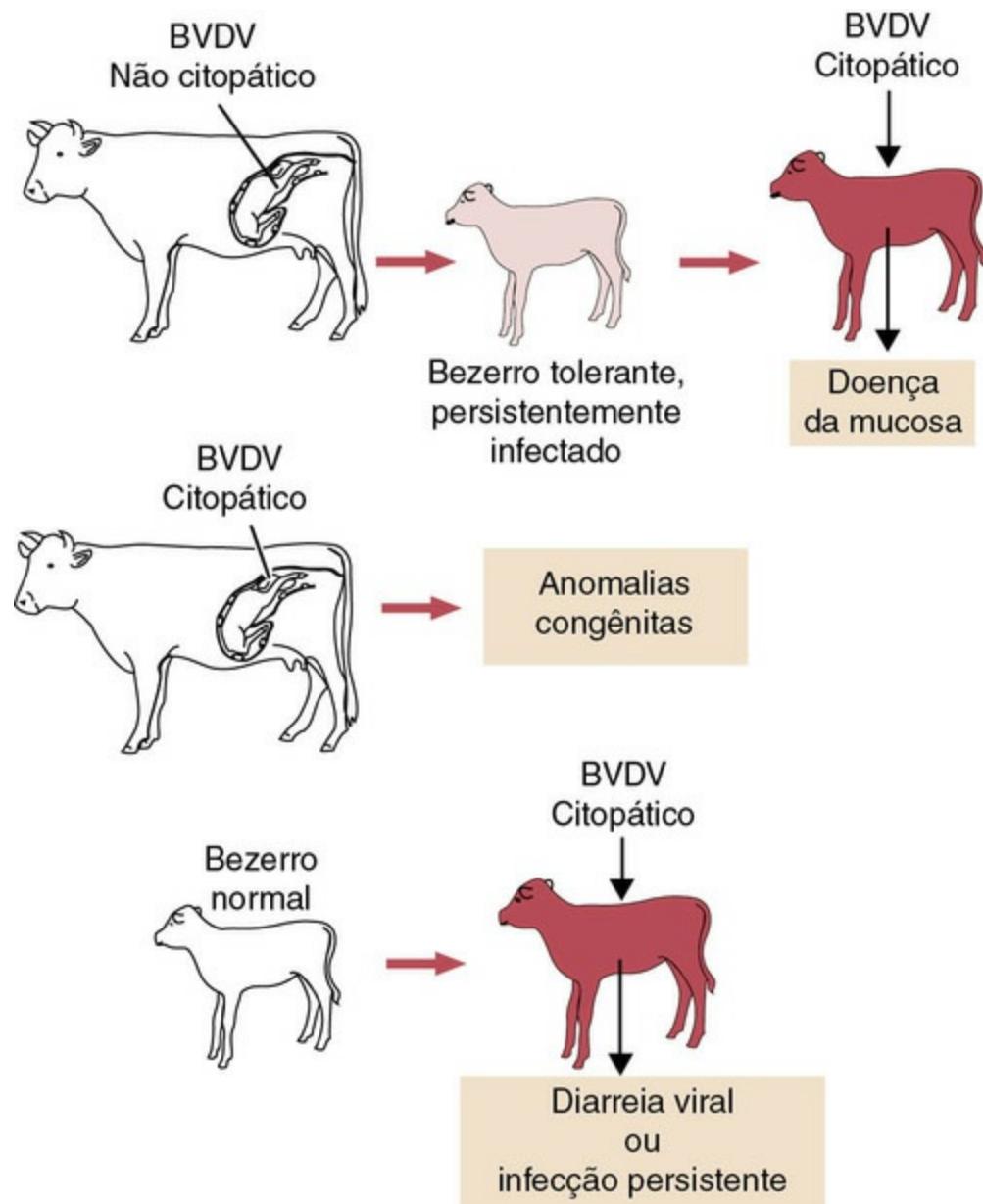


FIGURA 21-3 Relação entre a doença da mucosa e a infecção persistente pelo vírus da diarréia viral bovina (BVDV) em bovinos tolerantes. Os bezerros persistentemente infectados com o BVDV não citopático e depois superinfectados com o BVDV citopático desenvolvem a doença da mucosa.

Resposta Imune dos Mamíferos Recém-nascidos

Após o desenvolvimento no ambiente estéril do útero, os mamíferos recém-nascidos

encontram, primeiramente, uma população diversificada de micróbios no momento do nascimento. Esses mamíferos devem ser capazes de combater qualquer tentativa de invasão imediatamente. Os mamíferos jovens são capazes de montar ambas as respostas imunes, inata e adaptativa, ao nascer. No entanto, qualquer resposta imune adaptativa montada por um recém-nascido deve ser uma resposta primária com um intervalo prolongado e com baixas concentrações de anticorpos. As respostas imunes inatas são, portanto, críticas para a sobrevivência nas primeiras semanas de vida.

Papel da Microbiota Intestinal

O desenvolvimento do sistema imune do recém-nascido é amplamente determinado pela microbiota intestinal ([Capítulo 22](#)). Na sua ausência, os mamíferos totalmente livres de patógenos (*germ-free*) não conseguem desenvolver completamente seus tecidos linfoides da mucosa. A microbiota gera uma mistura complexa de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) que atuam por meio de receptores do tipo *toll* (TLR) de células endoteliais. Do mesmo modo, os抗ígenos microbianos são capturados por células dendríticas (DC) e apresentados aos linfócitos TCD4⁺. Esses sinais promovem coletivamente o desenvolvimento funcional do sistema imune. A microbiota intestinal também desempenha um papel fundamental na determinação de qualquer viés Th1 ou Th2 na função do sistema imune. Esta é a base da “Hipótese da Higiene”, a ideia de que o desenvolvimento de alergias é influenciado pela exposição microbiana nos primeiros anos de vida ([Capítulo 28](#)).

Imunidade Inata

Os recém-nascidos podem produzir um leque diverso de moléculas antimicrobianas, incluindo lectinas, tais como as pentraxinas e colectinas, peptídeos, como as defensinas, e lactoferrinas e lisozimas. As proteínas surfactantes A e D, a defensina-β1 e o TLR4 são produzidos no pulmão de cordeiros prematuros. Como resultado, os invasores podem ser mortos de forma relativamente eficiente. Os TLRs estão presentes e são funcionais nos recém-nascidos. Nos fetos suínos, os neutrófilos de 90 dias após a concepção são completamente capazes de fagocitar as bactérias, como o *Staphylococcus aureus*. Entretanto, eles são deficientes na atividade bactericida, que só atinge níveis adultos 10 dias mais tarde. Próximo ao nascimento, a capacidade fagocítica e bactericida desses neutrófilos declina por causa de um aumento dos níveis de esteroides. Os neutrófilos dos potros recém-nascidos se movimentam de forma relativamente mais lenta que os de suas mães. O soro de mamíferos recém-nascidos, entretanto, é deficiente em alguns componentes do sistema complemento, resultando em uma fraca atividade de opsonização. O C3 sérico aumenta rapidamente em leitões recém-nascidos e atinge níveis adultos com 14 dias.

Após o nascimento, os macrófagos são capazes de auxiliar no crescimento de alguns vírus, diferentemente dos macrófagos de animais adultos. A atividade virucida é adquirida gradualmente. Também ocorrem alterações na distribuição de macrófagos. Os

leitões recém-nascidos possuem poucos macrófagos pulmonares intravasculares. Durante os primeiros dias após o nascimento, os monócitos sanguíneos aderem ao endotélio dos capilares pulmonares e se diferenciam em macrófagos. No leitão recém-nascido, 75% das partículas são removidas do sangue pelo fígado e baço, mas com 2 meses de idade, 75% são removidas pelos pulmões. Os macrófagos alveolares dos porcos recém-nascidos têm baixa capacidade fagocítica, mas isso é eficientemente adquirido com 7 dias.

Os bezerros recém-nascidos possuem menos células NK do que os adultos, mas estas respondem mais fortemente ao estímulo com interleucina-2 (IL-2) ou IL-15 e são mais citotóxicas. As alterações dependentes da idade ocorrem no nível de proteínas de fase aguda em bezerros recém-nascidos. O amiloide sérico A (SAA), uma proteína de ligação de lipopolissacarídeo, a haptoglobina e a glicoproteína ácida- α 1 estão presentes em altas concentrações logo após o nascimento, mas diminuem gradualmente em 21 dias. Em leitões em desenvolvimento, a produção de IL-8 e do fator de necrose tumoral α (TNF- α) por monócitos sanguíneos aumenta significativamente durante o período pós-natal, enquanto a produção de IL-1 β por monócito permanece inalterada.

Imunidade Adaptativa

O desenvolvimento inicial do sistema imune adaptativo foi especialmente bem analisado em potros recém-nascidos já que alguns são altamente suscetíveis à infecção letal por *Rhodococcus equi* ([Quadro 21-2](#)). Os mamíferos recém-nascidos, incluindo os potros, montam respostas adaptativas direcionadas para as células Th2, em vez de Th1. Assim, eles favorecem as respostas de anticorpos sobre a imunidade mediada por células. Esse desequilíbrio é resultado de um atraso no desenvolvimento de células DC1 produtoras de IL-12 e das atividades de IL-4 e IL-12 provenientes de células DC2. As células mononucleares de potros recém-nascidos são incapazes de expressar IFN- γ . Os linfócitos Th2 rapidamente se diferenciam, enquanto os linfócitos Th1 neonatais se desenvolvem lentamente. O IFN- γ pode causar danos na placenta e, assim, essa distorção não é acidental. A produção de IFN- γ aumenta gradualmente durante os primeiros 6 meses de vida, atingindo níveis adultos dentro de 1 ano, quando as respostas adquiridas mudam para o padrão adulto equilibrado.

Quadro 21- 2

Rhodococcus equi

Rhodococcus equi é uma bactéria ubíqua encontrada no solo e em baias. Os potros recém-nascidos são expostos a essa bactéria logo após o nascimento. A maioria dos potros, então, monta uma resposta imune protetora, mas a minoria é suscetível a esta infecção. Eles desenvolvem pneumonia grave em um momento em que os anticorpos maternos estão diminuindo. Defeitos múltiplos têm sido identificados em ambos os sistemas imunes, inato e adaptativo, de potros neonatos. Os neutrófilos do potro possuem uma capacidade fagocítica similar à de cavalos adultos, mas a capacidade de opsonização do seu soro é baixa. A atividade de morte dessas células também é

reduzida, uma vez que montam uma fraca explosão respiratória. A função das células dendríticas também está defeituosa, possivelmente devido à diminuição da expressão das moléculas de MHC classe II. Os抗ígenos glicolipídicos bacterianos são normalmente apresentados a linfócitos T sensíveis aos抗ígenos através do CD1b, mas a expressão reduzida de CD1b em potros também pode aumentar sua suscetibilidade.

Uma vez que essa doença é associada com a queda dos níveis de anticorpos maternos, é possível que os anticorpos sejam críticos na determinação da resistência ou suscetibilidade ao *R. equi*. Os potros geralmente carecem de IgA em suas superfícies mucosas pelos primeiros 28 dias de vida. Da mesma forma, sua síntese de IgA tende a ser reduzida no momento do início da doença. Enquanto a produção de IL-8, IL-10, IL-12 e IL-23 em recém-nascidos é comparável ao de potros mais velhos, a produção de IFN- γ e IL-6 está comprometida. Na estimulação com *R. equi*, células mononucleares do potro aumentam a produção de IFN- γ , IL-6 e IL-23, mas esse aumento é menor em células de neonatos do que nas de potros mais velhos. Em estudos prospectivos, os potros destinados a desenvolver pneumonia por *R. equi* nasceram com menos leucócitos, menos neutrófilos segmentados, menor proporção de linfócitos T CD4+ e uma baixa razão entre CD4/CD8 do que potros normais. Tem sido aceito que a resposta Th1 é essencial na proteção contra *R. equi*. Uma vez que este é um organismo intracelular, a ativação de células fagocíticas por IFN- γ é necessária para sua eliminação. Infelizmente, os potros com menos de 3 a 4 meses têm expressão reduzida de IFN- γ comparado com adultos. É provável que, em potros suscetíveis, uma combinação de múltiplos defeitos imunes permita que um organismo inócuo cause doença.

Durante os 3 primeiros meses de vida, os filhotes de cão têm uma contagem maior de linfócitos do que os cachorros adultos. A diferença é, em grande parte, devida aos linfócitos B CD21+. A proporção de linfócitos TCD8+ nos filhotes de cão é baixa no nascimento, mas sobe gradualmente até atingir as proporções encontradas nos adultos. Um aumento gradual similar em números de linfócitos é visto em filhotes de gato recém-nascidos. A involução tímica começa em torno dos 6 meses de idade em cachorros e gatos.

A menos que uma assistência imunológica adicional seja providenciada, entretanto, os organismos que representam pouca ameaça a um adulto podem matar os mamíferos recém-nascidos. Essa assistência imunológica é fornecida por anticorpos transferidos da mãe para o filho por meio do colostro. Os linfócitos maternos também podem ser transferidos para o feto via placenta ou colostro para mamíferos recém-nascidos.

Transferência da Imunidade da Mãe para a Prole

A via através da qual os anticorpos maternos alcançam o feto é determinada pela estrutura da placenta. Em humanos e outros primatas, a placenta é hemocorial, isto é, o sangue materno fica em contato direto com o trofoblasto. Esse tipo de placenta permite

que a IgG materna, mas não a IgM, a IgA ou a IgE, seja transferida diretamente para o feto. A IgG materna pode entrar na corrente sanguínea fetal, e o bebê humano recém-nascido possui níveis de IgG circulantes comparáveis aos da sua mãe.

Os cachorros e os gatos possuem uma placenta endoteliocorial, em que o epitélio coriônico fica em contato com o endotélio dos capilares maternos. Nessas espécies, 5% a 10% de IgG é diretamente transferida da mãe para os filhotes de cão ou gato, mas a maior parte deve ser obtida através do colostrum.

A placenta de ruminantes é sindesmocorial, isto é, o epitélio coriônico fica em contato direto com tecidos uterinos, enquanto a placenta de cavalos e porcos é epiteliocorial, e o epitélio coriônico fetal fica em contato direto com o epitélio uterino intacto. Nos mamíferos com esses dois tipos de placenta, a passagem transplacental de moléculas de imunoglobulinas é totalmente bloqueada. Assim, esses recém-nascidos são inteiramente dependentes dos anticorpos recebidos via colostrum.

Secreção e Composição do Colostro e do Leite

O colostro contém as secreções acumuladas da glândula mamária nas últimas semanas de gestação juntamente com proteínas ativamente transferidas a partir da corrente sanguínea sob influência dos estrógenos e da progesterona. Portanto, ele é rico em IgG e IgA e contém algumas IgM e IgE ([Tabela 21-1](#)). A imunoglobulina predominante no colostro da maioria dos principais animais domésticos é a IgG, que pode representar de 65% a 90% do seu conteúdo total de anticorpos; a IgA e outras imunoglobulinas são geralmente componentes menores, mas significativos. À medida que a lactação progride e o colostro muda para leite, surgem diferenças entre as respostas. Nos primatas, a IgA predomina tanto no colostro quanto no leite. Nos suínos e equinos, a IgG predomina no colostro, mas sua concentração diminui rapidamente à medida que a lactação progride. Assim, a IgA predomina no leite. Nos ruminantes, a IgG1 é a imunoglobulina predominante tanto no leite quanto no colostro ([Fig. 21-4](#)).

Tabela 21-1

Níveis de Imunoglobulinas do Colostro e do Leite em Animais Domésticos

ESPÉCIES FLUIDO		IMUNOGLOBULINAS (mg/dL)				
		IgA	IgM	IgG	IgG3	IgG6
Égua	Colostro	500-1.500	100-350	1.500-5.000	500-2.500	50-150
	Leite	50-100	5-10	20-50	5-20	0
Vaca	Colostro	100-700	300-1.300	2.400-8.000		
	Leite	10-50	10-20	50-750		
Ovelha	Colostro	100-700	400-1.200	4.000-6.000		
	Leite	5-12	0-7	60-100		
Porca	Colostro	950-1.050	250-320	3.000-7.000		
Cadeia	Colostro	500-2.200	14-57	120-300		
	Leite	110-620	10-54	1-3		
Gata	Colostro	150-340	47-58	4.400-3.250		
	Leite	240-620	0	100-440		

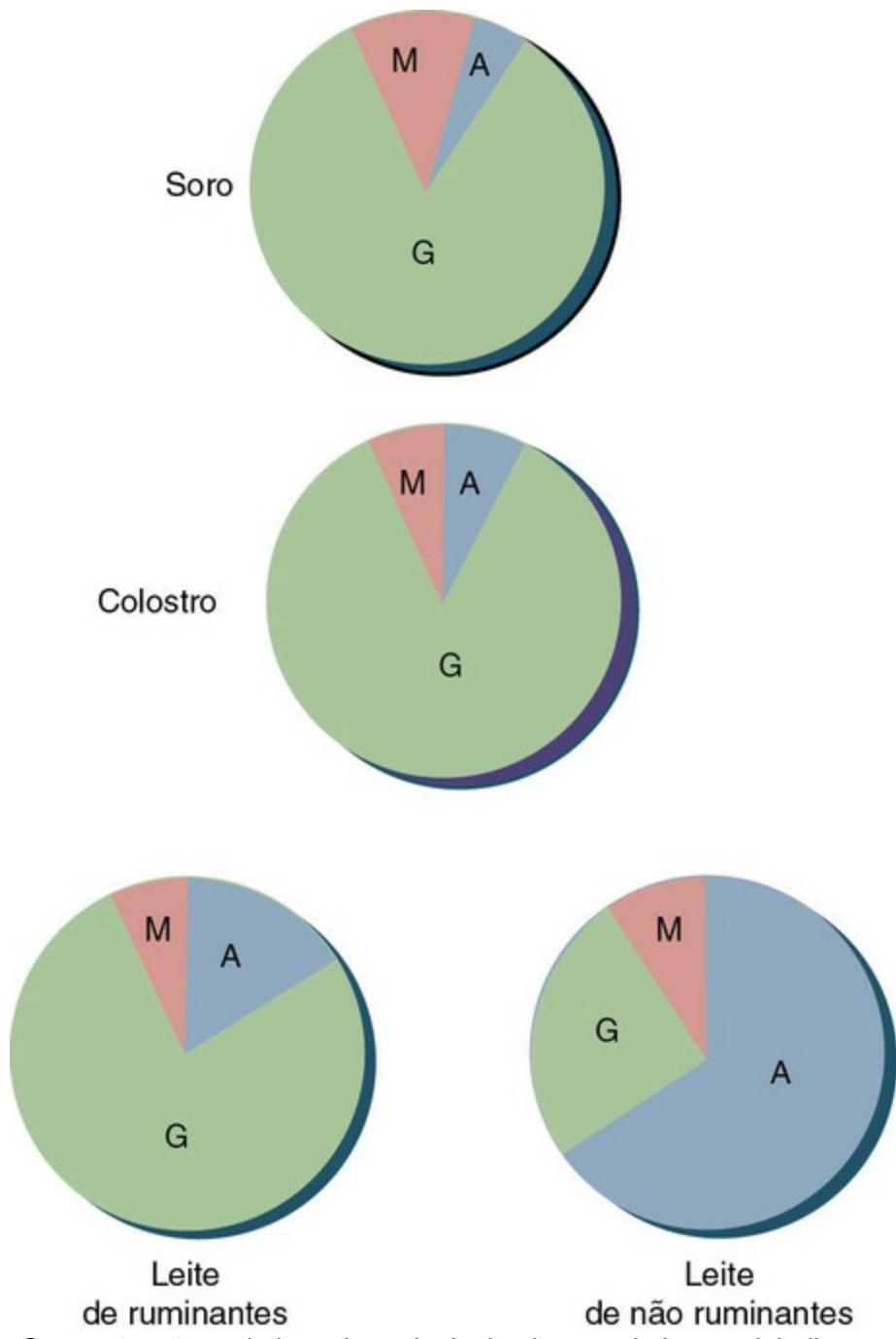


FIGURA 21-4 Concentrações relativas das principais classes de imunoglobulinas no soro, no colostro e no leite de ruminantes e não ruminantes.

Todas as IgG, a maior parte das IgM e cerca de metade das IgA do colostro bovino são derivadas da transferência a partir da corrente sanguínea. No leite, por outro lado, apenas 30% das IgG e 10% das IgA são derivadas dessa forma; o restante é produzido localmente por tecidos linfoides no úbere. O colostro também contém um componente secretor, tanto na forma livre como na forma conjugada a IgA. O colostro é rico em citocinas. O colostro bovino, por exemplo, contém quantidades significativas de IL-1 β , IL-6, TNF- α e INF- γ . Essas citocinas podem promover o desenvolvimento do sistema imune no animal jovem.

Absorção do Colostro

Os mamíferos jovens que mamam logo após o nascimento ingerem o colostro. Assim, os

bezerros naturalmente lactentes ingerem uma média de 2L de colostro, embora alguns bezerros possam ingerir até 6L. Nesses mamíferos jovens, a atividade proteolítica no trato digestivo é baixa e é posteriormente reduzida por inibidores da tripsina no colostro. Portanto, as proteínas colostrais não são degradadas, mas podem alcançar o intestino delgado intactas. As imunoglobulinas colostrais também se ligam aos receptores FcRn nas células epiteliais do intestino. Os receptores FcRn também são expressos no ducto da glândula mamária e nas células acinares e estão, provavelmente, envolvidos na secreção ativa de IgG dentro do colostro. Uma vez ligadas ao FcRn, as moléculas de imunoglobulinas são captadas por células epiteliais intestinais e transferidas para os capilares lácteos e, possivelmente, intestinais. Eventualmente, as imunoglobulinas absorvidas alcançam a circulação sanguínea e os mamíferos recém-nascidos obtêm uma transfusão massiva de imunoglobulinas maternas.

Os mamíferos recém-nascidos diferem na seletividade e na duração da permeabilidade intestinal. Nos equinos e suínos, a absorção de proteínas é seletiva. A IgG e a IgM são preferencialmente absorvidas, enquanto a IgA permanece, principalmente, no intestino. Nos ruminantes, a absorção de imunoglobulinas não é seletiva e todas as classes são absorvidas, embora a IgA seja gradualmente excretada. Os suínos jovens e provavelmente outros mamíferos jovens possuem grandes quantidades de componente secretor livre no seu intestino. A IgA do colostro e, em menor extensão, a IgM, pode se ligar a esse componente secretor, que pode inibir a absorção dessas imunoglobulinas. A duração da permeabilidade intestinal varia entre as espécies e entre as classes de imunoglobulinas. Em geral, a permeabilidade é maior imediatamente após o nascimento e diminui após 6 horas, talvez devido à substituição de células epiteliais intestinais que expressam o receptor FcRn por células que não expressam. Como regra, a absorção de todas as classes de imunoglobulinas cai para um nível muito baixo após aproximadamente 24 horas. A alimentação realizada com o colostro tende a acelerar esse fechamento, enquanto um atraso na alimentação resulta em um ligeiro retardo no fechamento (até 33 horas). Em leitões, a capacidade de absorção de imunoglobulinas pode ser conservada por até 4 dias se os produtos do leite forem retidos. A presença da mãe pode estar associada com um aumento da absorção de imunoglobulinas. Logo, os bezerros amamentados com quantidades calculadas de colostro na presença da mãe irão absorver mais imunoglobulinas que os bezerros amamentados com a mesma quantidade na ausência da mãe. Em estudos laboratoriais em que quantidades conhecidas de colostro são oferecidas, há uma grande variação (25% a 35%) na quantidade de imunoglobulina absorvida. O manejo deve assegurar que os potros ou os bezerros ingiram pelo menos 1L de colostro dentro de 6 horas do nascimento.

Os mamíferos que não mamaram normalmente possuem níveis muito baixos de imunoglobulinas em seu soro. O sucesso da absorção das imunoglobulinas colostrais supre imediatamente esses animais com IgG séricas em níveis aproximados dos encontrados nos adultos ([Fig. 21-5](#)). O pico dos níveis de imunoglobulinas séricas é alcançado normalmente entre 12 e 24 horas após o nascimento. Após o término da absorção, esses anticorpos adquiridos passivamente diminuem por meio de processos metabólicos normais. A taxa de redução difere entre as classes de imunoglobulinas, e o

tempo necessário para o declínio a níveis não protetores depende da sua concentração inicial.

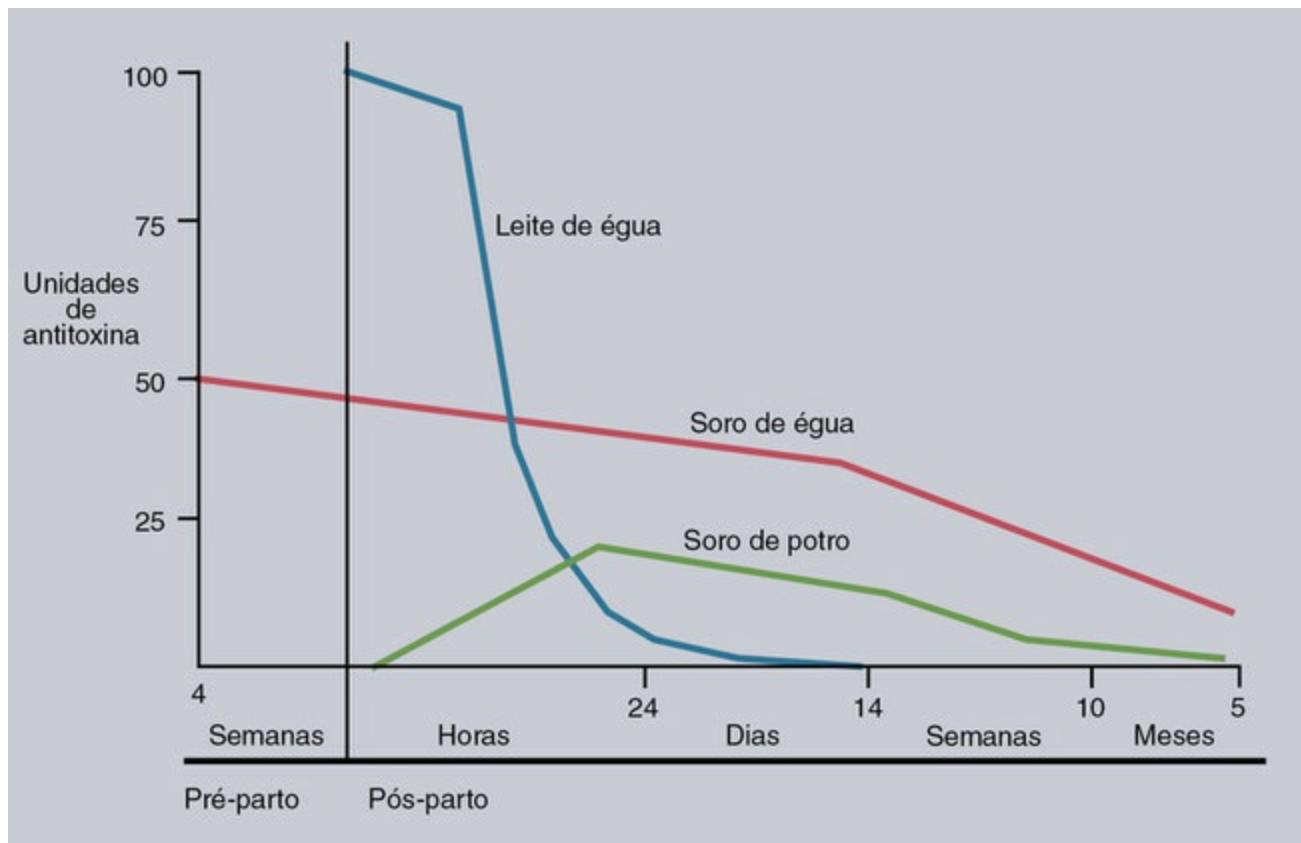


FIGURA 21-5 Níveis de antitoxina *Clostridium perfringens* no soro, no colostro e no leite de 6 pôneis e no soro de seus potros do nascimento aos 5 meses. (Adaptada de Jeffcott LB. Studies on passive immunity in the foal. 1. γ -globulin and antibody variations associated with the maternal transfer of immunity and the onset of active immunity. *J Comp Pathol* 84:93-101,1974.)

Enquanto está ocorrendo uma absorção intestinal, pode ocorrer uma proteinúria simultânea. Isso se deve à absorção intestinal de proteínas muito pequenas, como a β -lactoglobulina, que pode ser excretada na urina. Além disso, os glomérulos dos mamíferos recém-nascidos são permeáveis a macromoléculas. Logo, a urina dos ruminantes neonatos contém moléculas intactas de imunoglobulinas. Esta proteinúria cessa espontaneamente com o término da absorção intestinal. Em outro exemplo, a urina de filhotes de cães coletada 24 horas após o nascimento contém quantidades relativamente grandes de IgG, IgM e IgA. A quantidade excretada diminui ao longo do tempo de modo que a IgM torna-se indetectável em 14 dias, embora ainda possam existir quantidades significativas de IgG e IgA. Acredita-se que as imunoglobulinas entrem na urina, porque a filtração glomerular é insuficiente. Durante as 2 primeiras semanas de vida, os glomérulos dos filhotes de cão amadurecem e adquirem a capacidade de filtrar as macromoléculas.

As secreções das glândulas mamárias mudam gradualmente do colostro para o leite. Nos ruminantes, o leite é rico em IgG1 e IgA. Nos não ruminantes, o leite é rico em IgA. Nas primeiras semanas de vida, enquanto a atividade proteolítica é baixa, essas imunoglobulinas podem ser encontradas por todo o intestino e nas fezes dos mamíferos jovens. À medida que a capacidade digestiva do intestino aumenta, eventualmente

apenas as moléculas de IgA secretoras permanecem intactas. A quantidade de IgA fornecida pelo leite pode ser grande; um leitão de 3 semanas de idade, por exemplo, pode receber, diariamente, 1,6g do leite da porca.

Embora a IgE esteja presente no leite da égua e seja transmitida para o potro lactente, seu nível no soro do potro cai para um nível muito baixo em 6 semanas de idade. A síntese de IgE pelos potros começa em aproximadamente 9 a 11 semanas de idade, e nesse momento, um padrão relativamente alto ou baixo de níveis de IgE é estabelecido. Esses níveis não são relacionados com os níveis resultantes do aleitamento. Assim, os níveis de IgE maternos diminuíram muito antes do início da síntese de IgE no potro, e não há evidência de sensibilização (*priming*) materna. Os níveis totais de IgE em cavalos jovens (e sua suscetibilidade a alergias) são, provavelmente, mais determinados sobretudo por fatores genéticos. A IgE também é transferida pelo colostro das ovelhas. Os níveis de IgE colostrais são significativamente maiores do que no soro das ovelhas. A IgE está ausente no soro de cordeiros no pré-aleitamento, mas pode subir para níveis de adultos em 2 dias após o nascimento. Em seguida, cai progressivamente ao longo de várias semanas.

A IgG transferida pelo colostro da mãe representa os resultados do seu histórico de exposição a抗ígenos, as respostas de linfócitos B e a mutação somática. Esta IgG materna, na realidade, representa as experiências imunológicas da mãe. Os anticorpos maternos agem no sistema imune do recém-nascido durante um período crítico de *imprinting* e parecem exercer uma influência ao longo da vida sobre o desenvolvimento imunológico do recém-nascido. Esta influência pode ser mais forte que algumas predisposições genéticas. Assim, os anticorpos maternos podem aumentar as respostas imunes do recém-nascido a alguns抗ígenos e suprimir suas respostas a outros. Eles também podem influenciar a polarização de Th1/Th2 e o subsequente desenvolvimento de alergias.

Falha de Transferência Passiva

A absorção da IgG do colostro é necessária para a proteção de um recém-nascido contra uma doença septicêmica. O consumo contínuo de IgA ou IgG1 do leite é necessário para a proteção contra uma doença entérica (Fig. 21-6). A falha desses processos predispõe um animal jovem a uma infecção.

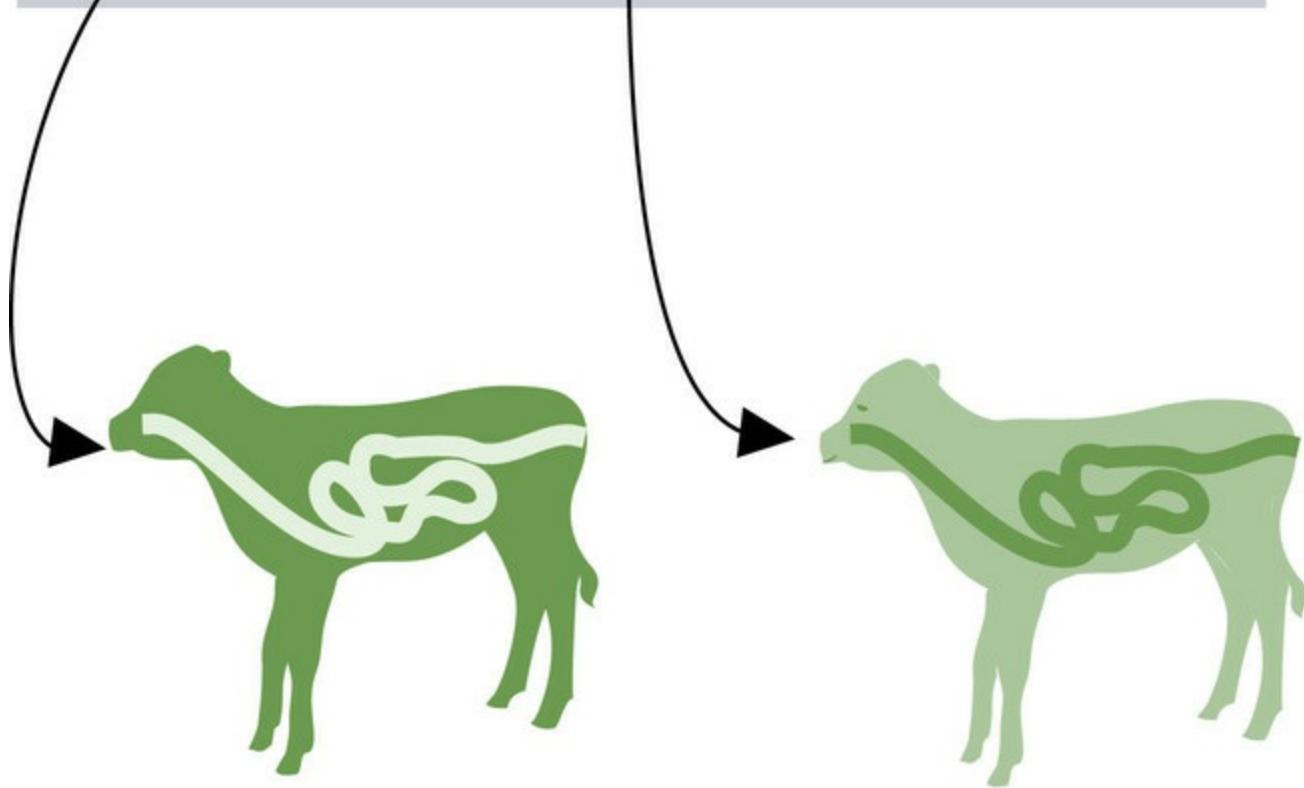
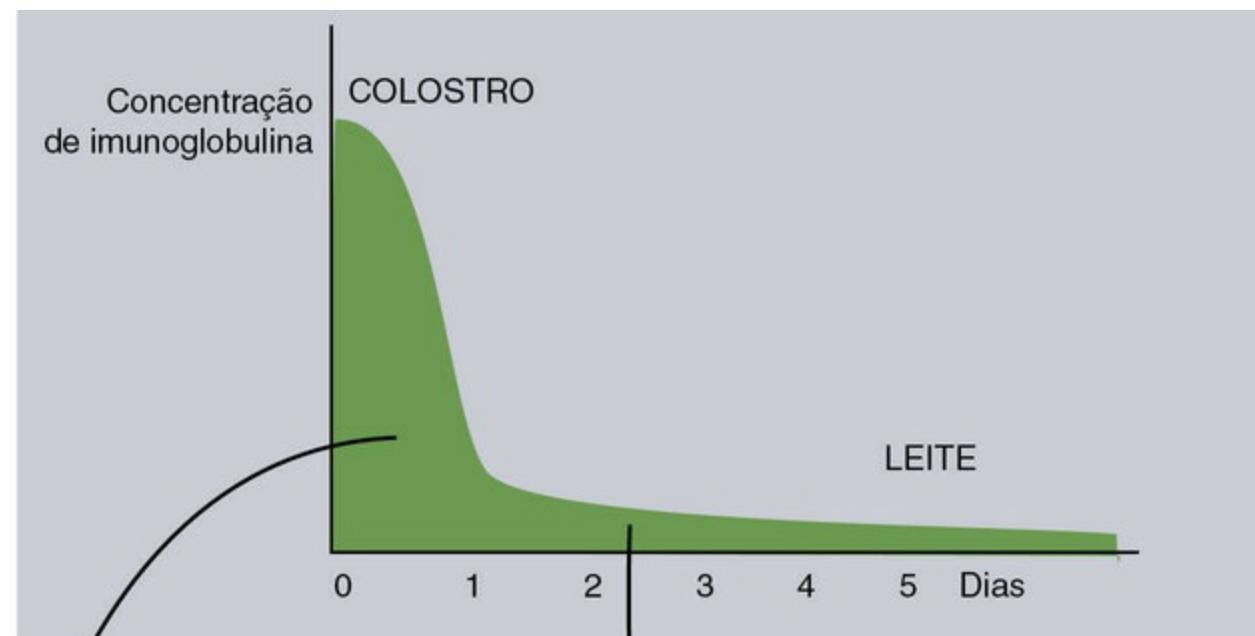


FIGURA 21-6 A ingestão do colostrum é necessária para proteger os animais jovens contra a doença septicêmica. A ingestão prolongada do leite é necessária para assegurar proteção do trato gastrointestinal contra uma infecção entérica.

Existem três razões principais para a falha da transferência passiva pelo colostrum. A primeira é que a mãe pode produzir um colostrum insuficiente ou de má qualidade (falha de produção). A segunda é que pode haver uma produção suficiente de colostrum, mas um consumo inadequado pelo animal recém-nascido (falha de ingestão). A terceira é que pode ocorrer uma falha de absorção do intestino, apesar do consumo adequado do colostrum (falha de absorção).

Falha de Produção

Uma vez que o colostro representa as secreções acumuladas do úbere no final da gestação, os nascimentos prematuros podem significar que um colostro insuficiente foi acumulado. Um colostro valioso também pode ser perdido em mamíferos como resultado de uma lactação prematura ou de um gotejamento excessivo antes do nascimento. Os níveis de IgG colostrais também variam entre os indivíduos, com até 28% de éguas produtoras de colostro de má qualidade. Não é possível medir qualitativamente o colostro apenas pela visualização. O conteúdo de IgG deve ser avaliado utilizando-se um colostrômetro (um hidrômetro modificado) para medir o seu peso específico. Este está normalmente na faixa de 1,060 a 1,085, o equivalente a uma concentração de IgG de 3.000 a 8.500 mg/dL. O colostro com um nível de IgG menor que 3.000 mg/dL pode ser inadequado para proteger um potro, e pode tornar-se necessário um colostro de alta qualidade, como alimentação suplementar.

Falha de Ingestão

Em carneiros ou porcos, uma ingestão inadequada pode ser resultado de nascimentos múltiplos, simplesmente porque a quantidade de colostro produzida não aumenta em proporção ao número de filhotes. Isso pode ser atribuído aos cuidados de má qualidade com os neonatos, um problema importante entre as mães jovens e inexperientes. Isso também pode ser devido à fraqueza dos recém-nascidos, a uma baixa capacidade de sucção ou a problemas físicos, como mamas machucadas ou defeitos do maxilar.

Falha de Absorção

A falha de absorção intestinal é o principal motivo de preocupação em qualquer espécie. É especialmente importante em equinos não apenas por causa do valor de muitos potros, mas também porque, mesmo com uma boa criação, cerca de 25% dos potros recém-nascidos não conseguem absorver quantidades suficientes de imunoglobulinas. As alpacas também parecem sofrer com um número desproporcional de casos de falha de transferência passiva. Os potros necessitam de concentrações séricas de IgG de pelo menos 800 mg/dL de 18 a 24 horas após receberem o colostro para garantir proteção. Os potros que possuem níveis de IgG inferiores a esse apresentam um risco elevado de infecção. Se os níveis de IgG não atingirem 400 mg/dL, é certo que terão infecções severas ([Fig. 21-7](#)).

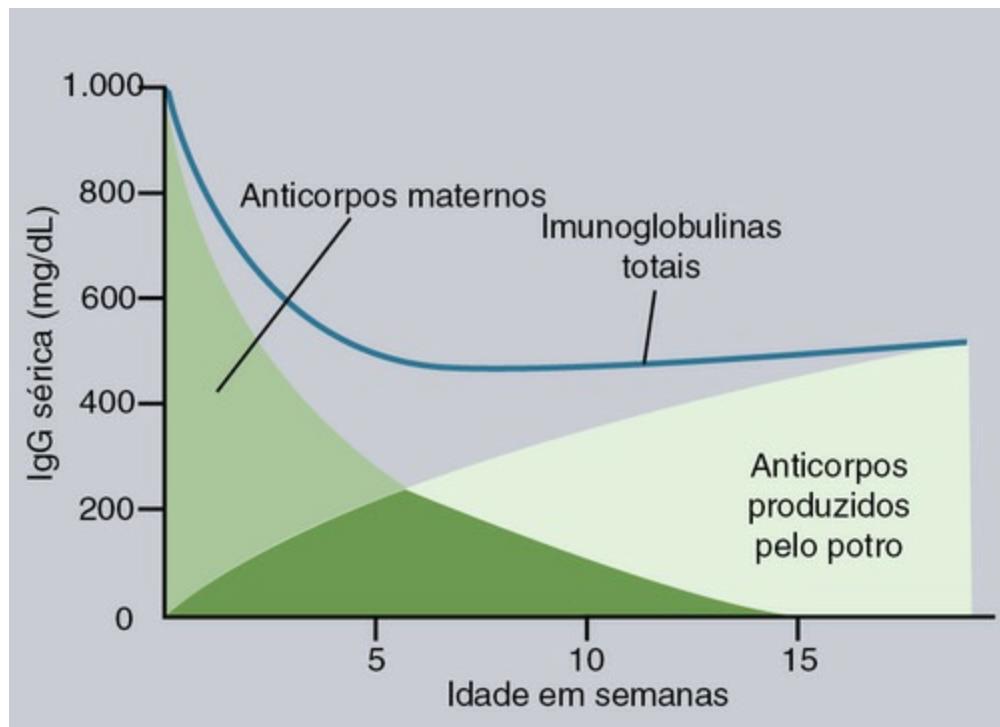


FIGURA 21-7 Níveis de imunoglobulinas no soro de recém-nascidos durante as primeiras 15 semanas de vida, indicando as contribuições relativas dos anticorpos maternos e dos anticorpos sintetizados pelo animal recém-nascido.

Diagnóstico da Falha de Transferência Passiva

O sucesso da transferência passiva não pode ser avaliado em um potro até 18 a 24 horas após o nascimento, quando a absorção de anticorpos é essencialmente concluída. Diversos ensaios estão disponíveis para quantificar imunoglobulinas séricas (Tabela 21-2). O procedimento mais rápido e econômico é o teste de turbidez do sulfato de zinco, que envolve a mistura de uma solução de sulfato de zinco com o soro do potro. O sulfato de zinco torna as globulinas insolúveis. Na falha total de transferência, a mistura da reação mantém-se límpida. Nos soros com nível de IgG maior que 400 mg/dL, a mistura torna-se turva. Como uma alternativa para a inspeção visual, a densidade óptica das misturas pode ser lida em um espectrofotômetro e a concentração de IgG avaliada, a partir de uma curva padrão. Outra técnica similar inclui a precipitação por glutaraldeído ou por sulfato de sódio.

Tabela 21-2

Testes para Detecção da Falha de Transferência Passiva em Equinos

TESTE EMPREGADO	SENSIBILIDADE RELATIVA (FALSO NEGATIVO)	ESPECIFICIDADE RELATIVA (FALSO POSITIVO)
Coagulação de glutaraldeído	100	59
Aglutinação por látex	72	79
Teste <i>snap</i>	90	79
Imunoensaio turbidimétrico	81	86

De Crisman MV and Scarratt WK, Immunodeficiency disorders in horses. Vet Clin North Am Equine Pract. 2008, 24:299-310.

A imunodifusão radial simples é um método mais preciso que é tanto quantitativo quanto específico para IgG. Conforme descrito no [Capítulo 41](#), os padrões conhecidos são comparados com o soro-teste pela mensuração do diâmetro da precipitação produzida em gel de agarose que contém o antissoro específico para a IgG equina. O diagnóstico de falha de transferência passiva é obtido em potros se os níveis de IgG forem menores que 400 mg/dL, e uma falha parcial de transferência passiva se os níveis de IgG estiverem entre 400 e 800 mg/dL. Infelizmente, a imunodifusão radial é lenta, levando cerca de 18 a 24 horas para fornecer o resultado e é, portanto, impraticável quando é necessário um diagnóstico rápido.

Um terceiro método para detectar níveis de IgG é pelo uso de um teste de aglutinação em látex. As partículas de látex são recobertas com anti-IgG equina. Na presença de IgG, elas aglutinam. Esse teste pode ser realizado em aproximadamente 10 minutos usando-se o sangue total ou o soro do potro. Ele parece ser confiável e rápido, mas é, de certa forma, insensível.

Também é possível utilizar um teste semiquantitativo, denominado ensaio imunosorbente enzimático (ELISA) para medir a IgG do soro de um potro. A intensidade de cor da reação no filtro do teste é comparada com as preparações das imunoglobulinas padrão. Uma variante dessa técnica utiliza uma vareta medidora de ELISA. Outras técnicas menos satisfatórias incluem a eletroforese de proteínas séricas e a refratometria. (A refratometria é um teste eficaz e prático em bezerros, mas é menos confiável em potros, em que a ampla gama de valores leva a imprecisões).

Tratamento da Falha de Transferência Passiva

Em potros, é preferível uma concentração de IgG maior que 800 mg/dL, mas os potros com níveis de imunoglobulina maiores que 400 mg/dL, geralmente, permanecerão saudáveis e não necessitarão de tratamento. Aproximadamente 75% dos potros com níveis de IgG entre 200 e 400 mg/dL também permanecerão saudáveis. Contudo, eles devem ser observados e tratados com antibióticos aos primeiros sinais de infecção bacteriana. Quaisquer potros com falha total de transferência passiva ou com menos de 3 semanas de idade com uma falha parcial de transferência passiva devem ser tratados. Os potros com concentrações plasmáticas de IgG menores que 200 mg/dL, ou que não forem amamentados dentro de 6 horas do nascimento, ou potros que receberem o colostro com IgG menor que 1.000 mg/dL (peso específico menor do que 1,050) devem receber mais colostro. Devem ser dados de 2 a 3L de colostro de boa qualidade (IgG acima de 7.000 mg/dL) por meio de mamadeira ou tubo nasogástrico em 3 ou 4 doses a cada hora. O colostro deve estar livre de anticorpos contra os eritrócitos do potro ([Capítulo 29](#)) e pode ser obtido de éguas que possuam mais do que o necessário para seu próprio filhote. Ele pode ser armazenado entre -15° e -20 °C por até 1 ano. Se o colostro armazenado estiver indisponível, pode ser utilizado o colostro fresco de éguas primíparas. Se o colostro

estiver indisponível, o soro ou plasma pode ser administrado oralmente. Pode ser necessário um volume grande (acima de 9L), uma vez que a IgG sérica não é bem absorvida e sua concentração é muito menor que a encontrada no colostro.

Em potros com mais de 15 horas de vida, a absorção oral cessa, e deve ser administrada uma infusão intravenosa de plasma. O ideal é que a dose a ser utilizada possa ser calculada para atingir um nível de IgG de pelo menos 400 mg/dL. Embora o plasma congelado de equinos seja comercializado, ele pode não conter imunoglobulinas contra patógenos locais. Alternativamente, o plasma pode ser obtido de doadores locais. O sangue deve ser coletado assepticamente com heparina ou citrato de sódio. O plasma é coletado após a sedimentação dos eritrócitos e congelado até o uso, deve ser previamente examinado quanto à presença de anticorpos antieritrócitos e deve estar livre de contaminação bacteriana. A transfusão deve ser administrada lentamente, enquanto o potro é monitorado para reações adversas. Em todos os potros que recebem colostro ou plasma como suplementação, os níveis de IgG devem ser reavaliados 12 a 24 horas depois.

Considerações semelhantes às descritas previamente se aplicam à falha de transferência passiva em bezerros. Os bezerros com IgG sérica menor que 1.000 mg/dL com 24 a 48 horas de idade apresentam taxas de mortalidade 2 vezes maior do que os bezerros com níveis de IgG maiores. Um mínimo de 150 a 200 g de IgG colostral é necessário para uma ótima transferência passiva. Três litros de colostro devem ser administrados através de um tubo orofaríngeo a bezerros dentro de 2 horas do nascimento. Quantidades substancialmente maiores de IgG devem ser administradas após 2 horas para adquirir uma ótima proteção. O colostro disponível comercialmente pode ser enriquecido com anticorpos específicos para proteger os bezerros contra potenciais patógenos, tais como a *Escherichia coli* K99, rotavírus e coronavírus, principais causas de diarreia nos bezerros.

A transferência de imunidade pelo colostro é essencial para a sobrevivência dos mamíferos jovens, mas também pode causar doenças. Se a mãe se tornar imune contra os eritrócitos do seu feto, os anticorpos colostrais podem causar a destruição dos eritrócitos no recém-nascido, uma condição conhecida como doença hemolítica do recém-nascido ([Capítulo 29](#)).

Imunidade Mediada por Células e Colostro

O colostro é repleto de linfócitos, mas o leite não. O colostro da porca, por exemplo, contém entre 1×10^5 e 1×10^6 linfócitos/mL. Desses, 70% a 80% são linfócitos T. A razão CD4/CD8 é de aproximadamente 0,57, que é mais baixa que a do sangue (~2,5). O colostro bovino também contém até 10^6 linfócitos/mL, dos quais cerca da metade é de linfócitos T. Os linfócitos colostrais podem sobreviver por até 36 horas no intestino dos bezerros recém-nascidos, e alguns podem penetrar no epitélio das placas de Peyer e alcançar os dutos lácteos ou os linfonodos mesentéricos. Dentro de 2 horas após o recebimento do colostro contendo células marcadas, os linfócitos maternos aparecem na corrente sanguínea de leitões. É possível que a imunidade celular seja transferida para os

mamíferos recém-nascidos dessa maneira. Os leitões que receberam essas células colostrais mostraram aumento das respostas aos mitógenos comparados com mamíferos-controle. Os colostros contendo ou não células foram comparados quanto à capacidade de proteger os bezerros contra *E. coli* enteropatogênica. Os bezerros que receberam o colostro contendo células excretaram significativamente menos bactérias que mamíferos que receberam o colostro livre de células. A concentração de anticorpos IgA e IgM específicos contra *E. coli* no soro de bezerros neonatos foi mais alta naqueles que receberam colostro contendo células do que naqueles que receberam colostro livre delas. Os bezerros que receberam células colostrais tiveram melhores respostas contra o mitógeno concanavalina A e contra抗ígenos estranhos, como os eritrócitos ovinos. Os mecanismos desse efeito protetor são incertos.

Os linfócitos T CD8+ no colostro de bovinos podem produzir grandes quantidades de IFN- γ , que pode influenciar o desenvolvimento precoce de respostas Th1 em bezerros neonatos. Assim, a ingestão de células do colostro materno parece acelerar o desenvolvimento de linfócitos ativados no bezerro. Os monócitos de bezerros que receberam células colostrais são mais capazes de processar e apresentar抗ígenos.

Foi demonstrada a transferência de imunidade mediada por células por meio dos linfócitos presentes no leite bovino. As vacas prenhas foram vacinadas contra o BVDV. Os linfócitos sanguíneos dos bezerros que receberam o colostro livre de células não foram responsivos ao抗ígeno de BVDV. Em contraste, os linfócitos dos bezerros que receberam o colostro contendo células vivas apresentaram melhores respostas ao抗ígeno de BVDV com 1 e 2 dias após a ingestão do colostro. Os linfócitos dos bezerros que receberam o colostro completo apresentaram melhores respostas mitogênicas aos leucócitos maternos e não maternos após 24 horas. Eles também responderam a um estímulo não específico da enterotoxina B de *Staphylococcus*, enquanto os linfócitos de bezerros que receberam o colostro acelular, não. Evidentemente, a ingestão de leucócitos colostrais maternos imediatamente após o nascimento estimula o desenvolvimento do sistema imune neonatal.

Desenvolvimento da Imunidade Adaptativa em Mamíferos Neonatos

Imunidade Local

Os tecidos linfoides intestinais dos mamíferos neonatos respondem rapidamente aos抗ígenos ingeridos. Os bezerros vacinados por via oral, ao nascer, contra o coronavírus, por exemplo, são resistentes ao coronavírus virulento dentro de 3 a 9 dias. Da mesma forma, os leitões vacinados oralmente 3 dias após o nascimento contra o vírus da gastroenterite transmissível (TGE) desenvolvem anticorpos neutralizantes no intestino 5 a 14 dias depois. Boa parte dessa resistência inicial é atribuída à produção inata de IFN- α/β , mas existe uma resposta precoce de IgM intestinal, que muda para IgA em 2 semanas. Em animais jovens, a resposta de IgA aparece mais cedo e alcança os níveis de adultos bem antes das outras imunoglobulinas. Essa rápida resposta do trato intestinal

não sensibilizado também é vista em suínos livres de germes (*germ-free*). Nesses mamíferos, a síntese de anticorpos no intestino pode ser detectada 4 dias após a infecção por *E. coli*.

Imunidade Sistêmica

Os anticorpos adquiridos por um animal jovem como resultado da ingestão do colostro de suas mães, anticorpos maternos, irão inibir a capacidade do recém-nascido de montar sua própria resposta imune (Fig. 21-8). Consequentemente, os animais muito jovens são incapazes de responder a uma imunização ativa com vacinas. Essa inibição é linfócito B-específica, e as respostas de linfócitos T são pouco alteradas. Isso depende da concentração relativa de anticorpos maternos e da dose da vacina administrada.

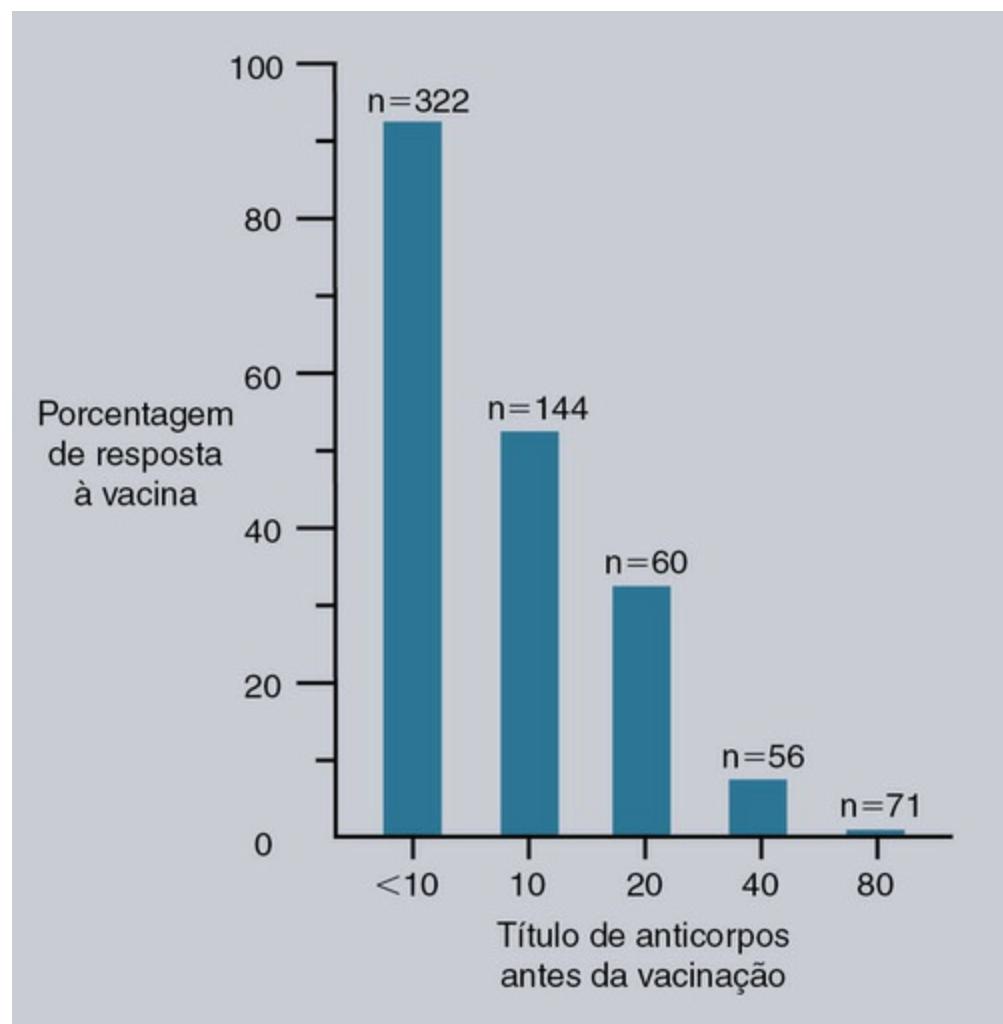


FIGURA 21-8 Efeito da presença de anticorpos maternos contra o parvovírus canino em 653 filhotes de cão na resposta à vacina contra parvovírus vivo modificado. Os títulos de anticorpos pré-vacinação inibem profundamente a resposta dos filhotes de cão a vacina. (De Carmichael LE: Immunization strategies in puppies—why failures? *Compend Contin Educ Pract Vet* 5:1043-1054, 1983.)

Diversos mecanismos têm sido sugeridos como mediadores dessa supressão. Um dos mais simples é a rápida neutralização das vacinas de vírus vivo por anticorpos maternos. Isso preveniria a replicação viral e forneceria抗ígenos insuficientes para sensibilizar os linfócitos B. Entretanto, dados de bebês humanos e mamíferos domésticos indicam que

há抗ígenos suficientes para sensibilizar os linfócitos T. Da mesma forma, esse mecanismo não poderia ser responsável pela inibição da resposta imune a vacinas não vivas.

Um segundo mecanismo proposto sugere que a inibição resulta da ligação de anticorpos aos receptores Fc do linfócito B (CD32), bloqueando a sinalização do BCR (Fig. 20-10). Entretanto, estudos de camundongos cujos receptores Fc foram deletados (camundongo *knockout* para FcR) demonstraram que a capacidade dos anticorpos maternos em inibir respostas de anticorpos não é afetada. Esse, claramente, não pode ser o mecanismo envolvido. Da mesma forma, a ideia de que anticorpos maternos se ligam a抗ígenos que podem ser removidos por fagocitose dependente de Fc não pode estar correta.

Um terceiro mecanismo sugerido é que os anticorpos maternos simplesmente mascaram os epitopos dos抗ígenos vacinais, impedindo seu reconhecimento pelos linfócitos B do animal. Essa ideia é compatível com a inibição seletiva das respostas de linfócitos B, com a falta de inibição das respostas de linfócitos T e com a evidência de que, pelo menos em humanos e camundongos, altas doses de抗ígenos podem se sobrepor à imunidade materna. Logo, para uma dada dose vacinal, uma resposta imune pode ser induzida apenas quando os títulos de anticorpos maternos caírem abaixo de um limiar crítico.

Na ausência de anticorpos maternos, o animal recém-nascido é capaz de produzir anticorpos logo após o nascimento. Por exemplo, se os bezerros não mamarem e, portanto, tornarem-se hipogamaglobulinêmicos, eles começam a produzir seus próprios anticorpos aproximadamente com 1 semana de idade. Em bezerros que mamaram e por isso possuem anticorpos maternos, a síntese de anticorpos não se inicia antes da 4^a semana de idade. Da mesma forma, os leitões privados de colostro respondem bem ao vírus da pseudorraiva com 2 dias de idade, mas se são amamentados, a produção de anticorpos não começa até que tenham 5 a 6 semanas de idade. Os cordeiros privados de colostro sintetizam a IgG1 com 1 semana e a IgG2 com 3 a 4 semanas. Em cordeiros amamentados com colostro, no entanto, a síntese de IgG2 não ocorre antes de 5 a 6 semanas.

Os anticorpos maternos adquiridos passivamente não apenas protegem os recém-nascidos antes que seu sistema imune se torne completamente funcional, como também podem modular o repertório de linfócitos B da prole. Os filhotes de camundongos amamentados por mães produtoras de anticorpos contra o vírus da estomatite vesicular desenvolveram altos títulos de anticorpos endógenos dessa especificidade à medida que amadureceram. Como resultado, esses filhotes desenvolveram altos títulos de anticorpos protetores quando infectados como adultos. Os anticorpos maternos adquiridos passivamente têm uma influência muito significativa na forma com que o sistema imune dos recém-nascidos se desenvolve.

Vacinação de Animais Jovens

Uma vez que os anticorpos maternos inibem a síntese de imunoglobulinas neonatais,

eles impedem o sucesso da vacinação em animais jovens. Essa inibição pode persistir por muitos meses, e sua duração depende da quantidade de anticorpos transferidos e da meia-vida das imunoglobulinas envolvidas. Esse problema pode ser ilustrado usando-se o exemplo da vacinação de filhotes de cães contra a cinomose.

Os anticorpos maternos, absorvidos no intestino do filhote de cão, atingem os níveis máximos no soro com 12 a 24 horas após o nascimento. Esses níveis, então, declinam lentamente por causa do catabolismo normal de proteínas. Essa taxa catabólica é exponencial e expressa como uma meia-vida. A meia-vida dos anticorpos contra a cinomose e a hepatite infecciosa canina é de 8,4 dias, e a meia-vida dos anticorpos contra a panleucopenia felina é de 9,5 dias. A experiência tem mostrado que, em média, o nível de anticorpos maternos contra a cinomose nos filhotes de cães cai para níveis insignificantes com cerca de 10 a 12 semanas, embora esse período possa variar de 6 a 16 semanas. Em uma ninhada de cães, a proporção de animais não imunes, portanto, aumenta gradualmente de muito poucos ou nenhum no nascimento, para quase todos com 10 a 12 semanas. Consequentemente, poucos cães recém-nascidos podem ser vacinados com sucesso, mas a maioria pode ser protegida com 10 a 12 semanas. É raro que um filhote de cão com menos de 15 a 16 semanas de idade possa ser vacinado com sucesso. Se as doenças virais não fossem tão comuns, seria suficiente adiar a vacinação até que todos os filhotes de cães estivessem com aproximadamente 12 semanas, período em que o sucesso pode ser quase garantido. Na prática, um atraso desse tipo significa que uma proporção crescente de filhotes de cães, completamente suscetíveis à doença, estaria sem proteção imune – uma situação inaceitável. Não é possível vacinar todos os filhotes de cães repetidamente em intervalos pequenos do nascimento até 12 semanas, um procedimento que asseguraria proteção completa; portanto, um meio-termo deve ser alcançado.

A menor idade para vacinar um filhote de cão ou gato com uma expectativa razoável de sucesso é com 8 semanas. Os filhotes órfãos privados de colostro podem ser vacinados com 2 semanas de idade. As vacinas essenciais para os filhotes de cães normais deveriam incluir as vacinas contra cinomose, adenovírus do tipo 2 e parvovírus. Uma segunda dose deveria ser administrada 3 a 4 semanas após a primeira e uma terceira com 14 a 16 semanas de idade. A vacina antirrábica é essencial e deveria ser administrada com 14 a 16 semanas. Em filhotes de gato, o protocolo apropriado seria a utilização de 3 doses das vacinas essenciais (rinotraqueite viral [vírus da herpes 1], calicivírus e panleucopenia) com 8 a 9 semanas, 3 a 4 semanas depois, e com 14 a 16 semanas; a vacina contra a leucemia felina pode ser administrada com 8 semanas e 3 a 4 semanas depois; e a vacina antirrábica pode ser administrada com 8 a 12 semanas, dependendo do tipo da vacina utilizada ([Fig. 21-9](#)).

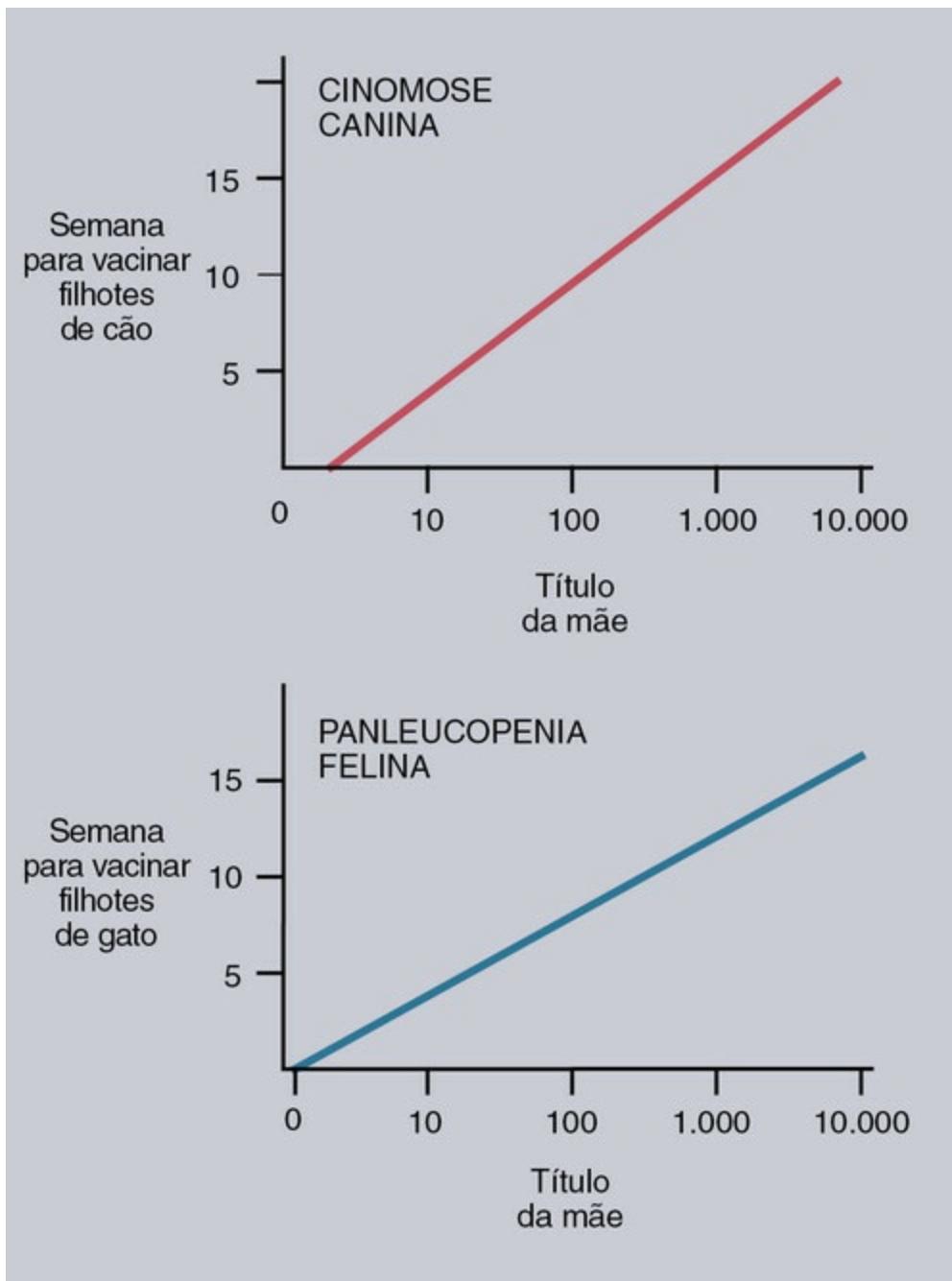


FIGURA 21-9 Nomografias mostrando a relação entre o título de anticorpos da mãe e a idade na qual se vacina a sua prole com vacina de vírus vivo modificado. (Dados de Scott FW, Csiza CK, Gillespie JH: Maternally derived immunity to feline panleukopenia. *J Am Vet Med Assoc* 156:439-453, 1970 [FPL]; e Baker JA, Robson DS, Gillespie JH, et al: A nomograph that depicts the age to vaccinate puppies for distemper. *Cornell Vet* 49:158-167, 1959 [CD].)

Considerações semelhantes são aplicadas na vacinação de animais de grande porte. O fator primordial que influencia a duração da imunidade materna é o nível de anticorpos no colostrum da mãe. Dessa forma, em potros, os anticorpos maternos contra a toxina tetânica podem persistir por 6 meses, e os anticorpos contra o vírus da arterite equina, por até 8 meses. Os anticorpos contra a BVDV podem persistir por até 9 meses nos bezerros. A meia-vida dos anticorpos maternos contra o vírus da influenza equina e contra os抗ígenos do vírus da arterite equina nos potros é de 32 a 39 dias. Como nos filhotes de cães, um potro jovem pode apresentar níveis de anticorpos maternos não protetores muito antes de poder ser vacinado. Os anticorpos maternos, mesmo em níveis baixos, bloqueiam eficientemente as respostas imunes nos potros jovens e nos bezerros, de modo que a vacinação prematura possa ser ineficiente. A eficiência das vacinas

aumenta progressivamente depois dos primeiros 6 meses de vida (Fig. 21-10). Uma regra de segurança é que os bezerros e os potros não deveriam ser vacinados antes de 3 a 4 meses de idade, seguido por 1 ou 2 reforços com 4 semanas de intervalo. O esquema exato dependerá da vacina utilizada e das espécies a serem vacinadas. Os animais vacinados antes dos 6 meses de idade deveriam ser revacinados sempre aos 6 meses ou após o desmame, para garantir proteção.

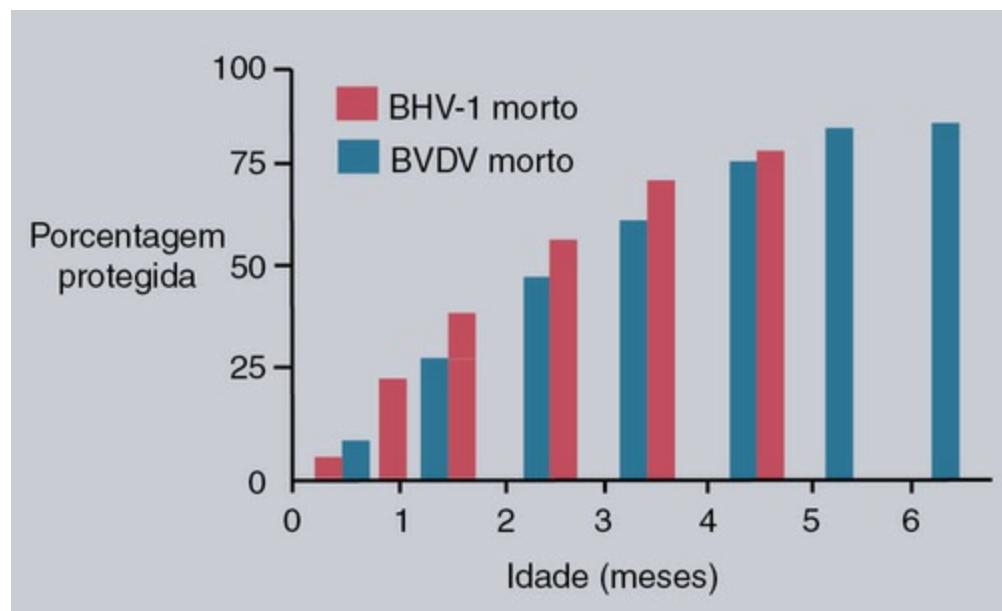


FIGURA 21-10 Eficácia de duas vacinas virais inativadas em bezerros entre o nascimento e 6 meses de idade. (Cortesia do Dr. R.J. Schultz.)

Algumas vacinas vivas recombinantes, tais como a vacina contra a cinomose em cães e a vacina contra a influenza em equinos, ambas com o vetor canarypox, parecem ser capazes de sensibilizar efetivamente os animais jovens na presença de uma imunidade materna significativa. As vacinas de DNA contra a pseudorraiva também parecem ser efetivas em sensibilizar as respostas mediadas por células na presença de imunidade materna, enquanto a vacina de DNA contra o vírus sincicial respiratório bovino, não. Logo, a capacidade das vacinas de DNA em sobrepor a imunidade maternal varia entre as espécies e as infecções.

Imunidade Passiva no Pinto

As aves recém-eclodidas emergem do ambiente estéril do ovo e, como os mamíferos, exigem uma assistência imunológica temporária. As imunoglobulinas séricas são transferidas ativamente do soro da galinha para a gema, enquanto o ovo ainda se encontra no ovário. A IgY, na fase fluida da gema do ovo é, portanto, encontrada em níveis equivalentes ou maiores que os do soro da galinha. Além disso, à medida que o ovócito fertilizado desce pelo oviduto, a IgM e a IgA das secreções ovidutais são adquiridas com a ovalbumina (Fig. 21-11). À medida que o embrião se desenvolve no ovo, ele absorve a IgY da gema, que depois aparece na sua circulação. Ao mesmo tempo, a IgM e a IgA provenientes da albumina se difundem no líquido amniótico e são engolidas

pelo embrião. Assim, quando o pinto eclode, ele possui IgY em seu soro e IgM e IgA em seu intestino. O pinto recém-eclodido não absorve todos os seus anticorpos do saco vitelino até aproximadamente 24 horas após a eclosão. Esses anticorpos maternos impedem uma vacinação bem-sucedida até que desapareçam, entre 10 e 20 dias após a eclosão.

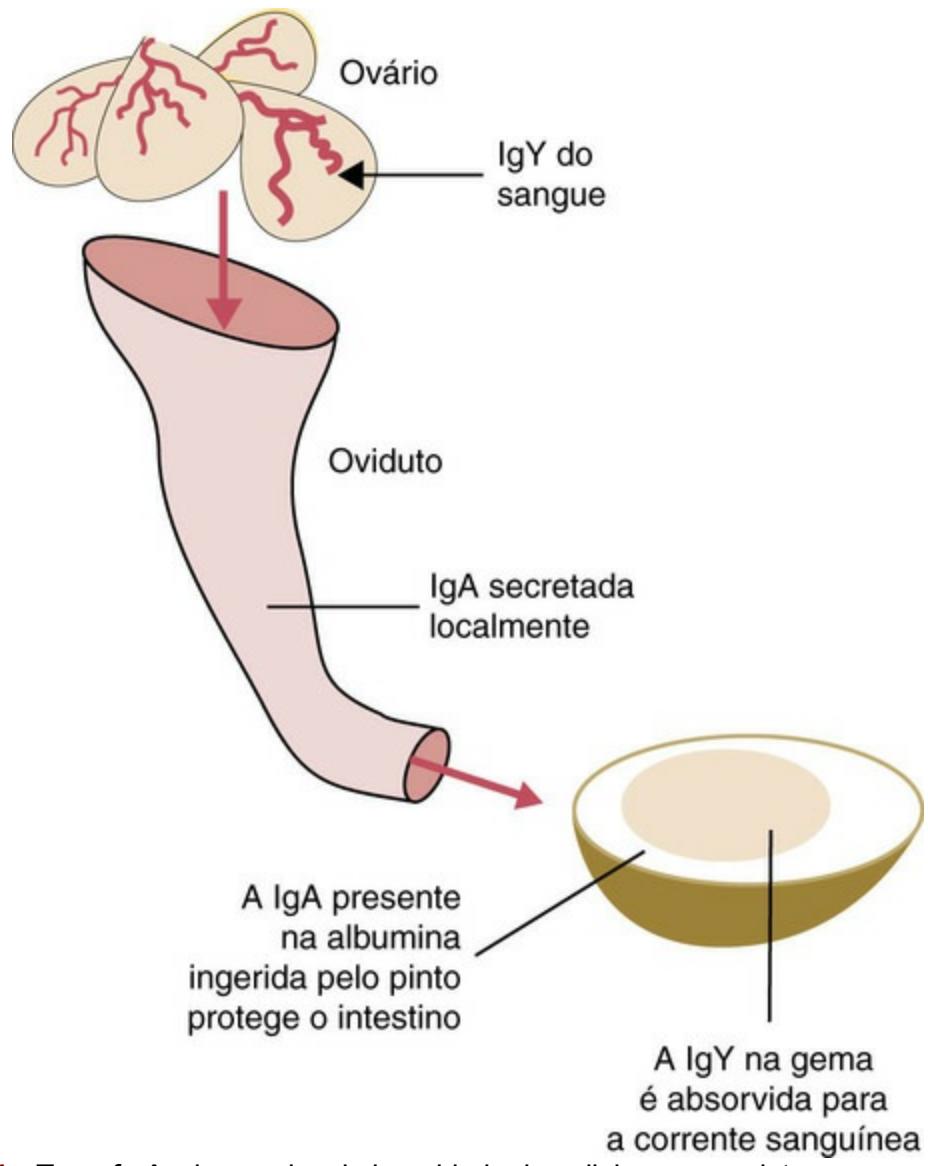


FIGURA 21-11 Transferência passiva da imunidade da galinha para o pinto.

Imunidade nas Superfícies Corpóreas

ÍNDICE DO CAPÍTULO

A Microflora do Corpo

O Superorganismo

Controlando a Microflora

Exclusão de Comensais

Supressão da inflamação

Benefícios da Microflora

Exclusão de patógenos

Desenvolvimento de órgãos linfoides

Regulação da função dos linfócitos B

Regulação da função dos linfócitos T

Hipótese da Disbiose e da Higiene

Tecidos Linfoides de Mucosa

Sítios Indutores

Sítios Efetores

Linfócitos B

Linfócitos T

Mecanismos Protetores Adaptativos

Exclusão Imune

Imunoglobulina A

Imunoglobulina M

Eliminação Imune

Imunoglobulina E

Imunoglobulina G

Imunidade em Superfícies Específicas

Imunidade no Trato Gastrointestinal

Imunidade aos alimentos

Doença inflamatória intestinal

Imunidade no Trato Respiratório

Imunidade no Trato Urogenital

Imunidade na Pele

Pontos principais

- Uma vez que é essencial prevenir a invasão microbiana do corpo, muitos dos sistemas linfoides estão localizados nas superfícies corpóreas, como o trato respiratório ou digestório.
- As defesas das superfícies excluem invasores ao impedir que penetrem nas superfícies epiteliais.
- Os linfócitos T γ/δ são especializados na defesa do epitélio.
- A imunoglobulina A (IgA), a principal imunoglobulina nas superfícies, impede a aderência microbiana.
- A IgE auxilia a defesa das superfícies. Esta imunoglobulina inicia a inflamação aguda local em resposta a parasitas que tenham escapado à ação da IgA.
- O intestino normal não reage à microflora intestinal, a menos que os organismos invadam a parede intestinal.
- O corpo responde de um modo limitado aos抗ígenos presentes nos alimentos, entretanto, raramente notamos esse evento, exceto em caso de desenvolvimento de alergias.

Embora os mamíferos possuam uma extensa variedade de mecanismos de defesa da imunidade inata e adaptativa nos tecidos, é nas superfícies que os microrganismos invasores são primeiramente encontrados e amplamente repelidos ou destruídos ([Fig. 22-1](#)). Apesar de a pele ser a mais óbvia dessas superfícies, representa apenas uma pequena fração da área corporal exposta ao exterior. As áreas das membranas mucosas do intestino e do trato respiratório são pelo menos 200 vezes maiores. Enquanto o sistema imunológico assegura que o interior do corpo permaneça livre de invasores microbianos, não é possível manter as superfícies corporais estéreis. De fato, um grande número de microrganismos vive em relação simbiótica nas superfícies corporais, não sendo uma grande ameaça para pessoas saudáveis. Muitos são comensais, cuja presença é benéfica. Esta complexa microflora está presente em grandes números em todas as superfícies do corpo, incluindo a pele e os tratos gastrointestinal, respiratório e urogenital.

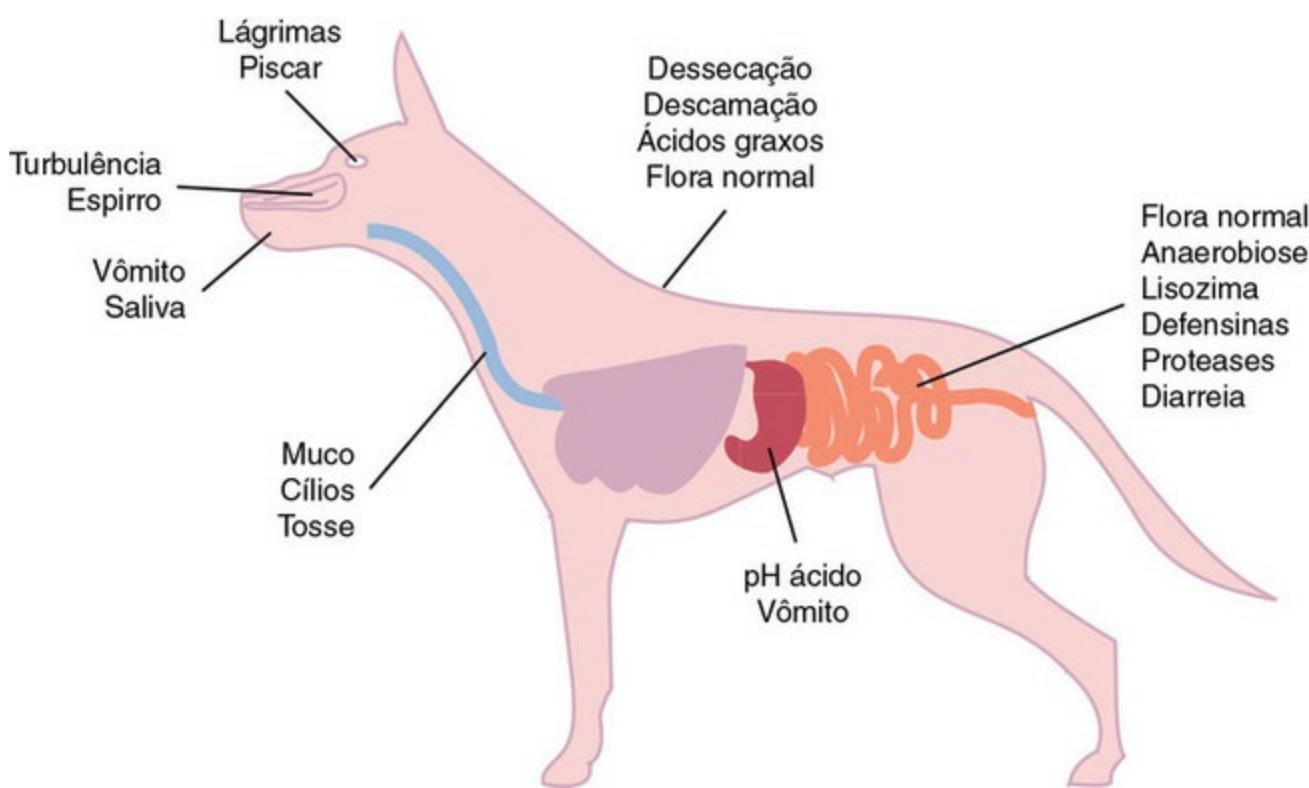


FIGURA 22-1 A grande variedade de mecanismos protetores de superfície da imunidade inata.

A Microflora do Corpo

A premissa do sistema imunológico é a destruição de microrganismos invasores. Organismos que penetram as barreiras epiteliais são prontamente detectados, atacados e destruídos por mecanismos inatos e adaptativos, situação que é diferente do lado de fora do corpo. Quase toda a superfície está repleta de uma grande população estável de microrganismos, coletivamente chamada microflora ou de microbiota. Este é um exemplo de simbiose: a convivência e união de organismos muito diferentes. As superfícies animais são um ecossistema estável, rico em nutrientes, onde os micróbios podem prosperar. Uma vez que os animais também se beneficiam da presença desses microrganismos simbiontes, como, por exemplo, no rúmen de bovinos, estes organismos podem ser considerados comensais.

O Superorganismo

Dos micróbios que vivem na pele e nas mucosas, a maior comunidade é encontrada no intestino. Nos seres humanos, a microflora intestinal é composta por mais de 1.000 espécies de bactérias, e cada indivíduo alberga cerca de 160 espécies e por volta de uma centena de trilhões (10^{14}) de células bacterianas. (Assim, nove de cada 10 células do corpo humano são bacterianas. No caso dos mamíferos domésticos, é pouco provável que seja muito diferente.) Dado o grande número de espécies de bactérias, há cerca de 100 vezes mais genes bacterianos do que humanos. Devido à enorme quantidade de microrganismos envolvidos, surgiu o conceito de que os animais, juntamente com a sua microflora, formam um “superorganismo”, em que uma grande quantidade de genes

participa da promoção da sobrevivência e o conjunto, como um todo, é regulado pelo sistema imunológico. Além disso, considerando-se as bactérias uma parte da microbiota animal, é também evidente que muitos vírus vivos dentro do corpo coletivamente constituam um viroma de significado desconhecido.

A presença de grandes populações estáveis de bactérias simbióticas implica que a sua eliminação não é viável ou desejável. O sistema imunológico precisa, dessa forma, se adaptar para a presença desta microflora e, ao mesmo tempo, manter a sua capacidade de combater patógenos. As primeiras bactérias que colonizam as superfícies corpóreas são adquiridas pelo neonato de sua mãe no momento do nascimento. Dentro de dias, são adquiridas muitas bactérias do ambiente, geralmente pelo encontro ao acaso de micróbios. Estes organismos competem e se adaptam ao seu ambiente, de modo que, ao longo dos primeiros meses de vida, a sua composição muda gradualmente até o desenvolvimento da microflora estável adulta. A dimensão e a complexidade desta microflora são maiores no trato gastrointestinal. A maioria dos micróbios intestinais é composta por bactérias (Gram-positivas e Gram-negativas, aeróbicas e anaeróbicas facultativas), mas há algumas arqueias (procariôntes), alguns poucos eucariotas e muitos vírus e bacteriófagos. A composição da microflora varia entre as superfícies e mesmo entre os sítios dessas superfícies. Além disso, a composição da microflora intestinal difere entre os indivíduos e depende de sua dieta. A densidade bacteriana é relativamente baixa no estômago, mas sobe no rúmen, no intestino delgado distal e, especialmente, no cólon ([Fig. 22-2](#)). O rúmen contém principalmente bactérias anaeróbicas, com alguns protozoários e fungos. No intestino grosso, a microflora consiste principalmente em anaeróbios restritos. Estima-se que a população microbiana pode atingir uma densidade de 10^{12} organismos por grama de conteúdo intestinal.

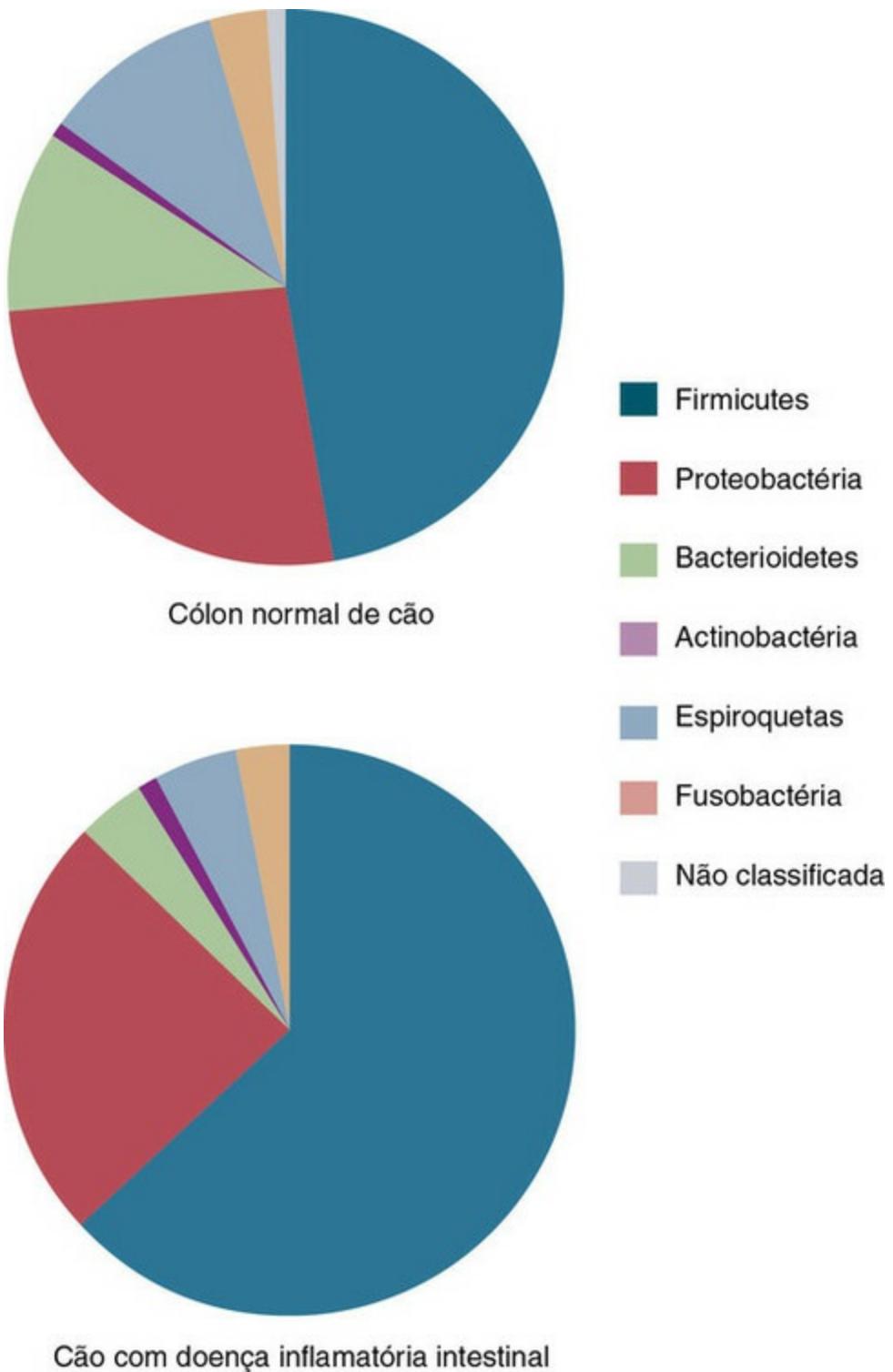


FIGURA 22-2 A enorme diversidade da flora intestinal em cães é bem visualizada nessa comparação entre a flora do cólon de cães normais e a de cães com doença inflamatória intestinal. (Cortesia do Dr. Panagiotis Xenoulis.)

Como comensal, a microflora intestinal ajuda a degradação das paredes celulares vegetais e digere carboidratos complexos, como celulose e outros polissacarídeos. Estes comensais sintetizam algumas vitaminas essenciais e, mediante a manutenção de um equilíbrio adequado dentro da população microbiana, restringem o crescimento de possíveis patógenos. Além disso, desempenham um papel importantíssimo no desenvolvimento e na regulação do sistema imunológico.

Apesar de essencial para a saúde e o bom funcionamento do organismo animal, não se deve assumir que a microbiota normal não representa uma ameaça para um animal. Os micróbios só podem ser excluídos por uma vigilância contínua. Muitos membros da

microflora podem ser considerados patobiontes, retendo o potencial de causar doenças. Deve-se lembrar também de que a decomposição de um animal morto é iniciada por sua própria microflora no momento da morte e imediatamente após o fracasso das suas defesas imunológicas.

Controlando a Microflora

Os animais e a sua microflora têm coevoluído devido aos benefícios obtidos por um dos parceiros, mas a enorme massa de bactérias comensais no intestino é uma ameaça à manutenção da integridade do hospedeiro e deve ser acompanhada de perto pelo sistema imunológico. Há duas ameaças óbvias enfrentadas por qualquer animal. A primeira e mais importante é garantir que a microflora normal fique em seu lugar e impedir qualquer tentativa de invasão. A segunda é que a microflora e as moléculas liberadas por ela desencadeiem respostas inatas, como a inflamação. A invasão do corpo por estes organismos e, especialmente, o subsequente desenvolvimento de inflamação são maus sinais.

Exclusão de Comensais

A primeira barreira celular à invasão microbiana é constituída por células epiteliais do intestino (enterócitos). Estas células mantêm a integridade da barreira por junções celulares do tipo *tight* e um revestimento de mucinas que formam um glicocálice, e, além disso, produzem vários peptídeos antimicrobianos. As células epiteliais intestinais especializadas, chamadas de células de Paneth, expressam receptores do tipo *toll* (TLR) (Fig. 22-3). Quando acionadas pela microflora, essas células epiteliais secretam vários peptídeos antimicrobianos. Estas defensinas entéricas, conhecidas como criptidinas, se acumulam dentro das criptas intestinais e atingem concentrações locais bastante elevadas. Estas moléculas impedem que os organismos comensais entrem nas criptas e, assim, protegem os enterócitos da invasão. Em bovinos, a expressão dos genes de criptidinas ocorre em todo o intestino delgado e no cólon. Estas criptidinas são secretadas como moléculas ativas, diferentemente do observado em seres humanos e camundongos, em que as moléculas são secretadas como precursores inativos e, subsequentemente, ativadas pela tripsina intestinal. As infecções parasitárias intestinais, entre outras, podem aumentar a produção de α e β -defensinas. As criptidinas funcionam como uma barreira, uma vez que são encontradas em concentrações mais elevadas na camada de fluido mais próxima do epitélio e, consequentemente, reduzem o contato microbiano com os enterócitos. A mistura de criptidinas elimina seletivamente algumas espécies de bactérias e, assim, regula a composição precisa da microflora.

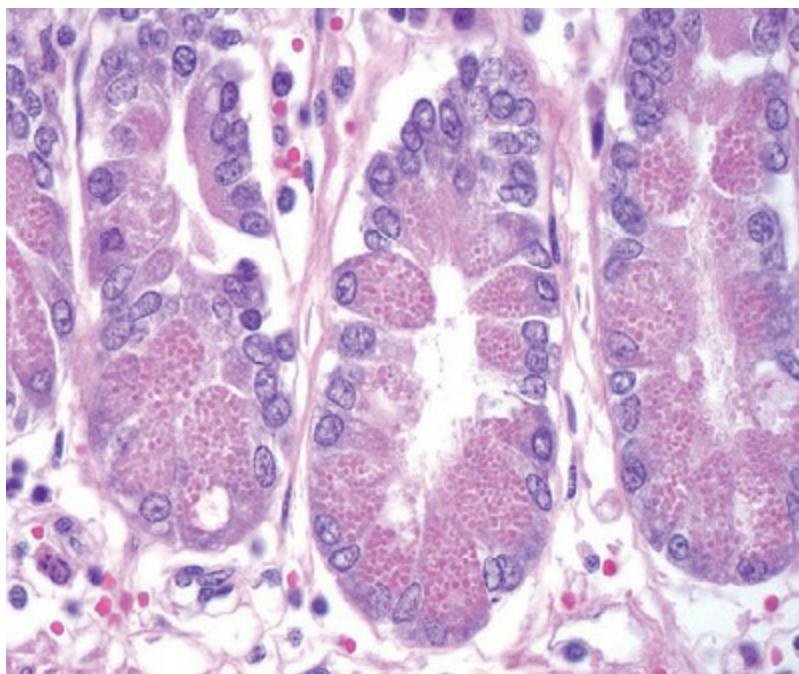


FIGURA 22-3 Células de Paneth do intestino equino. As células apresentam grandes grânulos eosinofílicos e são a maior fonte de defensinas intestinais. Aumento original de 60x. (Cortesia do Dr. Brian Porter.)

A camada mucosa gastrointestinal também é essencial à exclusão de comensais e patógenos. A camada de muco é constituída por um gel composto por mucinas, glicoproteínas e lipídeos que impedem o contato das bactérias com o epitélio. Este muco atua como um lubrificante, bloqueia insultos químicos e pode capturar e posteriormente expelir os patógenos. O muco forma uma camada interna e outra externa. A camada interna próxima aos enterócitos consiste em um muco firme e rico em defensinas e lisozima e contém poucas bactérias. O muco mais fluido presente no lúmen intestinal é composto principalmente por mucinas produzidas pelas células caliciformes intestinais. Muitas bactérias estão envolvidas neste muco, o que impede sua remoção. A espessura e a composição do muco podem variar, porém este tende a ser mais espesso onde a microflora é mais abundante.

A borda em escova das células epiteliais também apresenta uma camada de glicocálice composta por polissacáridos e glicoproteínas ácidas que se ligam à superfície apical das células, funcionando como uma barreira protetora ao mesmo tempo em que permite a absorção de nutrientes.

Supressão da inflamação

Como anteriormente descrito, a inflamação constante é indesejável e deve ser suprimida de alguma forma. A enorme massa de bactérias presente no intestino gera quantidades abundantes de padrões moleculares associados a patógenos, que se ligam aos receptores de reconhecimento de padrões (PRRs). As células epiteliais intestinais expressam PRRs, como os TLRs e os receptores similares ao domínio de oligomerização ligante de nucleotídeo (NOD). Estes receptores podem se ligar a perfis moleculares associados a micróbios e, em resposta, desencadear a produção de peptídeos antimicrobianos e citocinas, mas não inflamação. Isto ocorre porque os PRRs não são expressos no lado luminal do epitélio, que normalmente está em contato com os comensais. Eles estão

localizados na base das células e em sítios intracelulares. Assim, só são desencadeados após a penetração da parede epitelial pelas bactérias. Ao impedir a invasão microbiana, também impedem o desenvolvimento da inflamação no interior do epitélio intestinal.

Algumas bactérias comensais suprimem ativamente a inflamação na parede intestinal. Por exemplo, bactérias comensais como *Lactobacillus* e *Bacteroides* inibem as vias de sinalização inatas desencadeadas por TLRs e NLRs. Um comensal comum, *Bacteroides thetaiotaomicron*, inibe a sinalização via NF-κB mediante o bloqueio da migração de uma das suas subunidades para fora do núcleo, e os lactobacilos intestinais evitam a degradação do inibidor IκB.

Outros mecanismos, como a dessensibilização dos TLRs aos PAMPs bacterianos e a estimulação bacteriana de produção de interleucina 10 (IL-10) e de IL-2 por linfócitos reguladores (Treg), também ajudam a minimizar a inflamação. A IL-10 inibe a via TLR-MyD88, ao passo que a IL-2 inibe as vias de TLR independentes. Camundongos deficientes tanto em IL-10 como em IL-2 desenvolvem colite grave.

Apesar de suas defesas, no entanto, a barreira epitelial é relativamente porosa aos produtos microbianos. Assim, existe uma constante interação entre a microflora intestinal e o sistema imunológico da mucosa. De fato, a massa da microflora intestinal proporciona uma fonte constante de produtos microbianos que mantém as respostas imunológicas inatas e adaptativas em um estado de permanente prontidão. A microflora intestinal é especialmente necessária para a diferenciação e o recrutamento de linfócitos T, uma vez que atua como uma fonte maciça de estimulação antigênica. Assim, os tecidos linfoides do intestino devem ser relativamente insensíveis à microflora enquanto continuam sensíveis aos possíveis agentes patogênicos. Em condições normais, o sistema imunológico intestinal deve reconhecer bactérias comensais, mas responder de forma altamente regulada e menor do que a ativação completa. É provável que o desenvolvimento de algumas formas de doenças inflamatórias do intestino nos seres humanos e em outros animais se deva a uma disfunção destas vias reguladoras.

Embora a maioria das bactérias intestinais provavelmente suprima a inflamação, outras podem ter efeito oposto. Assim, algumas bactérias filamentosas segmentadas não cultiváveis (SFBs) iniciam respostas Th17 em camundongos e promovem respostas inatas no intestino. Na ausência destas SFBs, os camundongos apresentam respostas menores de imunoglobulina A (IgA) e linfócitos T intestinais. Por outro lado, a maioria das bactérias intestinais que são excluídas pela camada de muco tem um contato mínimo com os enterócitos; assim, as SFBs se ligam diretamente ao epitélio do íleo e às placas de Peyer e podem ser facilmente analisadas pelas células dendríticas. As SFBs foram detectadas em seres humanos, roedores, galinhas, peixes, portanto, podem desempenhar um papel importante na formação e no desenvolvimento do sistema imunológico do intestino.

Benefícios da Microflora

Exclusão de patógenos

A microflora intestinal atua de forma competitiva contra possíveis invasores e

complementa as defesas físicas deste sistema (Fig. 22-4). Por ocuparem e explorarem os microambientes intestinais, os comensais bloqueiam a subsequente colonização por bactérias patogênicas. (É possível, por exemplo, bloquear a colonização do intestino de galinhas por espécies de *Salmonella* pela administração de uma mistura adequada de bactérias comensais.) Por exemplo, a microflora determina as condições ambientais do local, mantendo baixos o pH e a tensão de oxigênio. A microflora também é influenciada pela dieta e, assim, o intestino de animais alimentados com leite é em grande parte colonizado por lactobacilos, que produzem ácidos lácticos e butíricos bacteriostáticos. Estes ácidos inibem a colonização por possíveis patógenos, como *Escherichia coli*, e, dessa forma, os animais jovens amamentados naturalmente tendem a ter menos distúrbios digestivos do que os precocemente desmamados. A flora intestinal de suínos geneticamente idênticos alojados ao ar livre, em ambiente interno ou em isoladores experimentais foi estudada. Verificou-se que 90% das bactérias no intestino do grupo mantido ao ar livre eram *Firmicutes*, especialmente lactobacilos. Por outro lado, *Firmicutes* constituíam menos do que 70% da flora intestinal do grupo mantido em ambiente interno e cerca de 50% daquele mantido no isolador. Os suínos de ambientes mais limpos apresentaram proporções menores de lactobacilos. Existe uma forte correlação negativa entre os níveis de lactobacilos e agentes patogênicos no intestino. Estas diferenças também influenciam a expressão de genes do sistema imunológico. Por exemplo, animais criados em isolamento expressam mais genes envolvidos em respostas imunológicas inflamatórias, como interferons (IFNs) de tipo I. Por outro lado, os genes associados à função de linfócitos T são mais altamente expressos em suínos alojados ao ar livre.

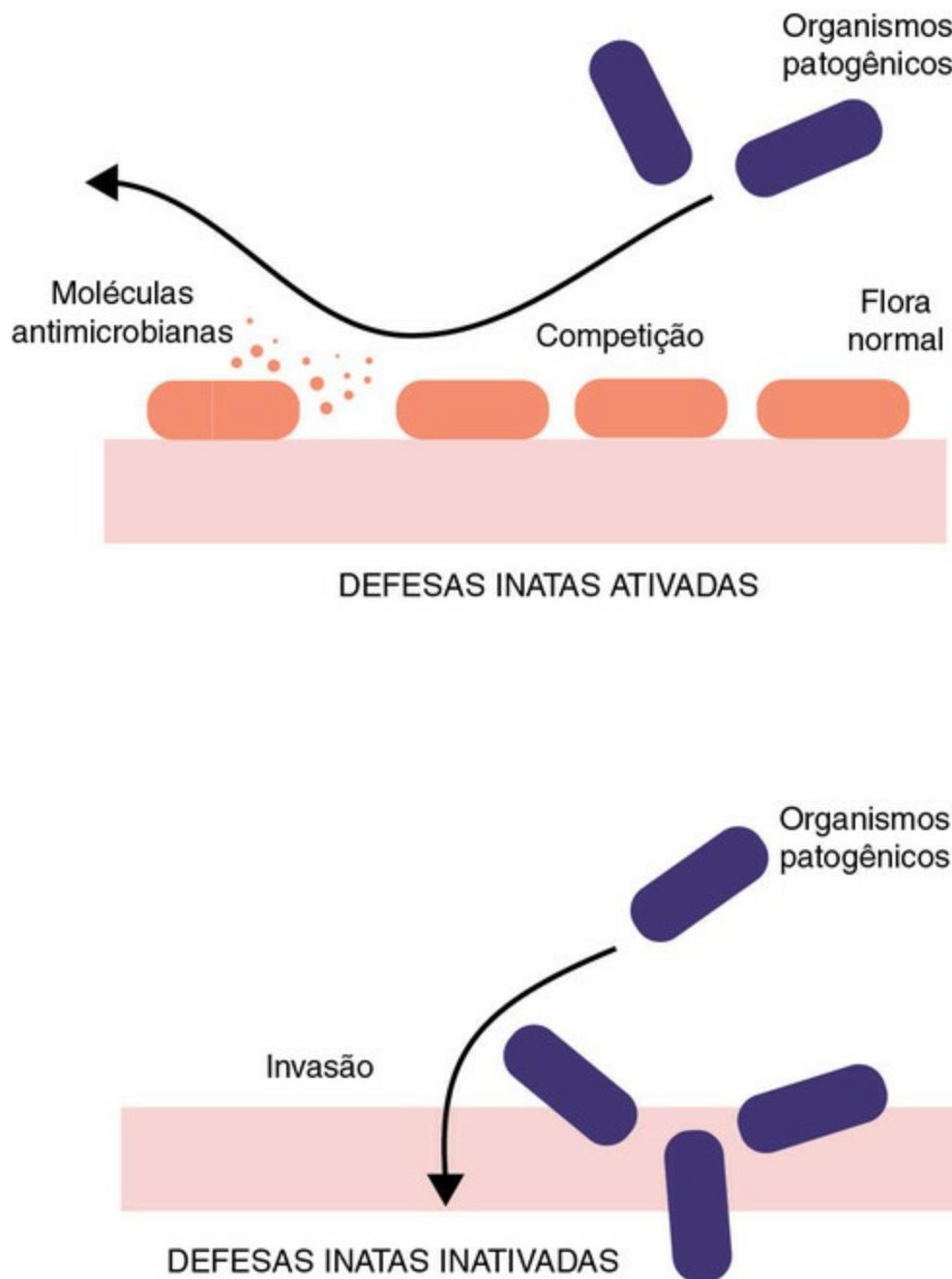


FIGURA 22-4 O papel da flora bacteriana normal na exclusão de patógenos das superfícies corpóreas por competição. Na ausência da flora normal, os microrganismos invasores não encontram competição e podem prontamente colonizar e invadir as superfícies.

Desenvolvimento de órgãos linfoide

O sistema imune não consegue se desenvolver adequadamente em alguns animais livres de germes. Assim, suínos ou camundongos microbiologicamente estéreis apresentam placas de Peyer de menor número e tamanho, linfonodos mesentéricos de volume inferior e menos células em sua lâmina própria em comparação com os animais com microflora completa. O desenvolvimento natural das placas de Peyer nos suínos e no apêndice de coelhos depende da estimulação dada pela microflora intestinal. Na ausência desta microflora, os enterócitos expressam menos TLRs e moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II. Há menos linfócitos intestinais e a proporção de células citotóxicas é menor. Defeitos sistêmicos também são observados. Há menos células T CD4+ no baço, que apresenta centros germinativos em

menor número e volume devido à redução da quantidade de linfócitos B, e a concentração de imunoglobulinas é cerca de 2% daquela normalmente observada.

Embora o desenvolvimento inicial dos órgãos linfoideos nas mucosas ocorra antes do nascimento, a maturação completa do sistema imunológico de mucosa e o recrutamento de linfócitos B produtores de imunoglobulina A (IgA) e de linfócitos T ativados se dá após o nascimento, em resposta aos sinais advindos da microflora intestinal. Estes sinais modulam a interação entre os enterócitos e as células dendríticas. Em geral, a microflora intestinal estimula a produção de IgA secretada e dos três subgrupos de linfócitos T auxiliares, assim como de linfócitos Treg.

Regulação da função dos linfócitos B

Embora a microflora seja separada do contato direto com os enterócitos pelo glicocálice, as células dendríticas intestinais podem estender seus dendritos para o lúmen intestinal e capturar bactérias comensais. Estas bactérias podem persistir durante vários dias dentro das células dendríticas, enquanto as células as levam para a mucosa e os linfonodos mesentéricos e as apresentam aos linfócitos B. Isto induz uma resposta local de IgA, que também bloqueia a penetração destes comensais na mucosa. Além disso, algumas bactérias comensais são capturadas por células M especializadas, penetram as placas de Peyer e passam a residir no interior dos tecidos. Embora a maioria destas bactérias invasoras seja morta por macrófagos, algumas são também apresentadas aos linfócitos B. O repertório dos linfócitos B é regulado pela interação entre a microflora intestinal e os tecidos linfoideos associados ao intestino. Os linfócitos B produzem IgA, que pode modificar a composição da microflora intestinal. Os comensais são impedidos de ultrapassar a barreira mucosa pela presença de IgA e outra barreira é formada pelos linfonodos mesentéricos, que impedem que os comensais cheguem ao sistema imunológico sistêmico. É provável que haja o mesmo tipo de resposta local de IgA contra os抗ígenos alimentares. Assim, existe mais atividade imunológica no intestino do que em todos os outros tecidos linfoideos combinados. Estima-se, por exemplo, que mais de 80% dos linfócitos B ativados do corpo estejam no intestino.

Muitas células dendríticas nos tecidos linfoideos do intestino produzem ácido retinoico, um metabólito da vitamina A da dieta. A capacidade de sintetizar o ácido retinoico é uma propriedade de muitas células imunes nas mucosas e parece ser um regulador central da imunidade de mucosa e da homeostase. O ácido retinoico induz a expressão dos receptores de *homing α4β7* e CCR9 em linfócitos T e B. Em associação ao fator de crescimento transformador β (TGF-β), o ácido retinoico aumenta a proliferação e a citotoxicidade de linfócitos T, sendo especialmente importante na promoção da diferenciação de linfócitos Th2 e Treg no intestino e na migração de linfócitos B IgA+ às superfícies mucosas ([Capítulo 38](#)). O ácido retinoico, por conseguinte, normalmente suprime as respostas Th1 e Th17 e favorece a tolerância a抗ígenos alimentares.

Regulação da função dos linfócitos T

As moléculas produzidas pelas bactérias comensais podem influenciar as funções de

todos os subconjuntos dos principais linfócitos T. Por exemplo, os linfócitos Treg produtores de IL-10 estão presentes no intestino. Várias bactérias comensais, como *Bacteroides fragilis* e algumas espécies de clostrídios, parecem especialmente eficazes na indução destes linfócitos T FoxP3 + produtores de IL-10. A molécula bacteriana de polissacarídeo A (PSA) é fundamental para este processo. A PSA suprime as respostas de citocinas pró-inflamatórias do intestino e inibe a infiltração de linfócitos. As populações de Treg encontram-se reduzidas em camundongos livres de germes.

O desenvolvimento dos linfócitos Th17 no intestino também é afetado pela microflora (Fig. 22-5). Os camundongos sem germes são deficientes em IL-17. As SFBs impulsionam o desenvolvimento de linfócitos T e estimulam a produção de linfócitos Th17, além de serem capazes de promover o desenvolvimento do centro germinativo, a produção de IgA e o recrutamento de linfócitos intraepiteliais. Como se acredita que os linfócitos Th17 podem ser originários de precursores Treg, sugere-se que a microflora regule a plasticidade de Th17-Treg.

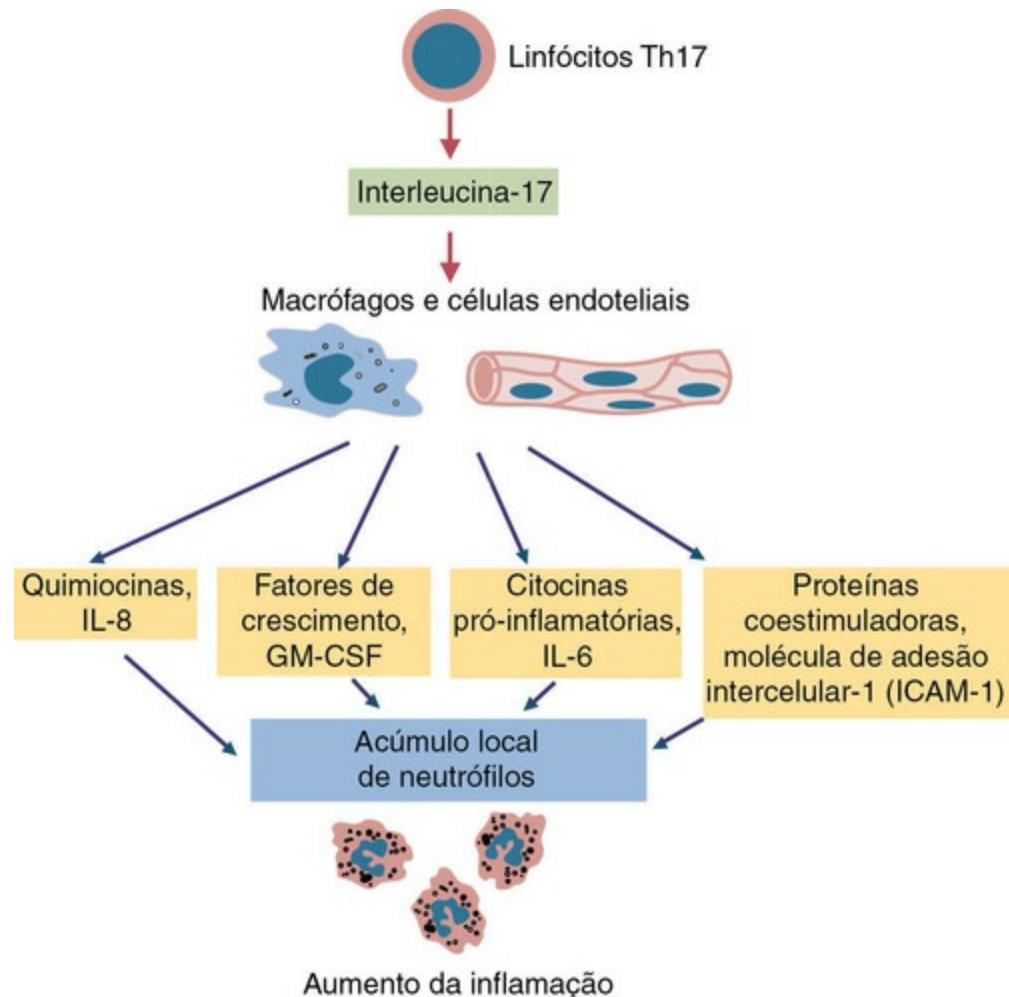


FIGURA 22-5 O papel dos linfócitos Th17 no recrutamento de neutrófilos e na indução de inflamação.

Hipótese da Disbiose e da Higiene

As alterações na composição da microflora intestinal têm sido implicadas no

desenvolvimento de alergias. A hipótese da higiene sugere que a ausência de exposição a certas bactérias comensais no início da vida afeta o desenvolvimento do sistema imunológico e aumenta a chance de desenvolvimento de doenças alérgicas. Foi demonstrado que crianças alérgicas apresentam microflora intestinal diferente daquelas não alérgicas. Estudos com leitões expostos a níveis distintos de colonização intestinal demonstraram que a complexidade da flora intestinal influencia a expressão de genes do sistema imunológico. Os animais com uma flora intestinal limitada expressam mais genes envolvidos no processo inflamatório. Por outro lado, leitões com uma flora intestinal mais diversificada expressam mais genes relacionados com a função dos linfócitos T. As alterações na microflora intestinal também influenciam o desenvolvimento de doenças autoimunes, como a artrite reumatoide, alguns modelos murinos de artrite autoimune, espondilite anquilosante, diabetes melito insulinodependente e encefalite autoimune experimental ([Capítulo 35](#)).

Tecidos Linfoides de Mucosa

Por ser importante prevenir a invasão nas mucosas, estas contêm grandes quantidades de tecidos linfoides. Os tecidos linfoides da mucosa são divididos em dois grupos: locais, onde os抗ígenos são processados e as respostas imunes são iniciadas (sítios indutores), e as áreas nas quais ocorrem a geração de anticorpos e as respostas mediadas por células (sítios efetores).

Sítios Indutores

Os tecidos linfoides associados à mucosa (MALTs) possuem os três tipos celulares exigidos para iniciar as respostas imunes: linfócitos T, linfócitos B e células dendríticas. Esses tecidos incluem os tecidos linfoides da pálpebra, a mucosa nasal, as tonsilas na faringe, a língua e o palato (coletivamente chamados de anel de Waldeyer), as placas de Peyer, os linfonodos, o apêndice no intestino e numerosos linfonodos no pulmão. Esses tecidos linfoides são conhecidos por seus acrônimos na língua inglesa. Logo, GALT (do inglês *gut-associated lymphoid tissue*, tecido linfoide associado ao intestino) é o termo coletivo dado para todos os linfonodos, placas de Peyer e linfócitos encontrados nas paredes intestinais. Da mesma maneira, BALT (do inglês *bronchus-associated lymphoid tissue*, tecido linfoide associado aos brônquios) é o acrônimo utilizado para o tecido linfoide pulmonar. Esses tecidos linfoides organizados entram em contato com os抗ígenos estranhos diretamente a partir da superfície, ao contrário dos linfonodos, que os encontram por meio da linfa aferente.

As tonsilas são especialmente importantes na indução de imunidade nas superfícies mucosas. Alguns patógenos, entretanto, ultrapassam as defesas das tonsilas e as usam como porta de entrada no corpo. Por exemplo, patógenos como o herpesvírus bovino 1, *Mannheimia hemolytica*, *Streptococcus suis* e *Mycobacterium tuberculosis* podem persistir indefinidamente dentro das tonsilas.

A superfície do intestino é recoberta por uma camada de enterócitos que possui

junções intercelulares bastante apertadas (*tight junctions*), formando assim uma barreira efetiva tanto para os micróbios quanto para as macromoléculas (moléculas maiores que 2 kDa são excluídas) (Fig. 22-6). Obviamente, algumas bactérias agressivas e invasivas podem causar danos a essa barreira, dando início à inflamação local e às respostas imunes. Existem duas vias importantes pelas quais os organismos e as macromoléculas podem penetrar na parede intestinal intacta e ir para os tecidos linfoides intestinais. Uma via envolve as células especializadas (células M), localizadas imediatamente acima dos agregados de tecido linfóide ou placas de Peyer; a outra envolve as células dendríticas que residem na submucosa, mas estendem seus processos citoplasmáticos entre os enterócitos até o lúmen intestinal. As junções estreitas permanecem intactas, mas as amostras抗igenicas podem entrar no interior do citosol das células dendríticas. Essa via forma um mecanismo pelo qual as bactérias não invasivas e as macromoléculas podem ser processadas e apresentadas aos linfócitos T presentes nas proximidades.

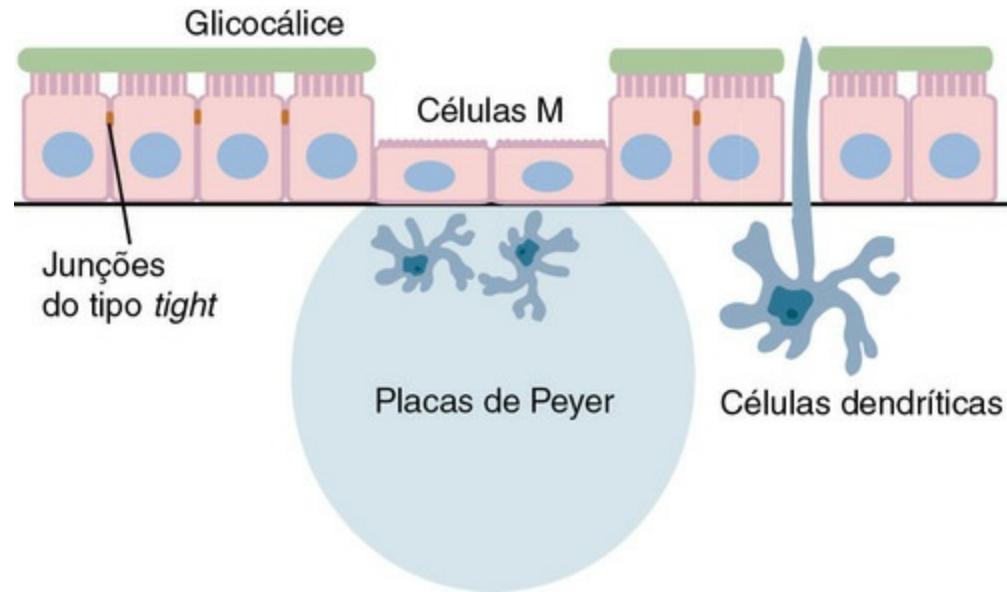


FIGURA 22-6 Defesas epiteliais do intestino e das vias aéreas pelas quais os抗igenos microbianos podem entrar no corpo.

As placas de Peyer são os maiores tecidos linfoides da mucosa. Um bezerro recém-nascido normalmente possui cerca de 100 placas de Peyer, que podem cobrir quase a metade da superfície do íleo. Coletivamente, então, o intestino contém mais linfócitos do que o baço. Nos ruminantes e nos suínos, existem dois tipos de placas de Peyer, com diferentes localizações, estruturas e funções. As placas de Peyer ileocecais dos ruminantes são órgãos linfoides primários, enquanto as jejuna são órgãos linfoides secundários (Fig. 12-8). Nos ovinos, as placas ileocecais aumentam de tamanho do nascimento até os 6 meses de idade e depois regridem, deixando somente uma pequena cicatriz. Em contrapartida, as placas jejuna permanecem por toda a vida adulta e continuam a exercer um papel importante na defesa intestinal. Ambos os tipos de placas de Peyer consistem em massas de linfócitos arranjados em folículos e cobertas com um epitélio que contém células M, que são células epiteliais especializadas envolvidas no transporte de抗igenos E que possuem microdobras (M) na sua superfície, em vez de

microvilosidades (Fig. 22-7). A camada de muco tende a diluir-se ao longo das placas de Peyer, de modo que as células M se salientam para o lúmen. As células M fagocitam as macromoléculas e os micróbios que encontram, mas, em vez de destruí-los, transportam os抗ígenos ao tecido linfoide subjacente. Elas podem transportar macromoléculas solúveis em água, como IgA, partículas pequenas e até mesmo organismos inteiros. (Alguns agentes patogênicos, como *Salmonella*, *Yersinia*, espécies de *Listeria*, *M. tuberculosis* e os reovírus, podem se aproveitar das células M e usá-las para obter acesso ao corpo.) A proporção de células M associada ao epitélio folicular varia de 10% em seres humanos e camundongos a 50% em coelhos e 100% no íleo terminal de porcos e bezerros.

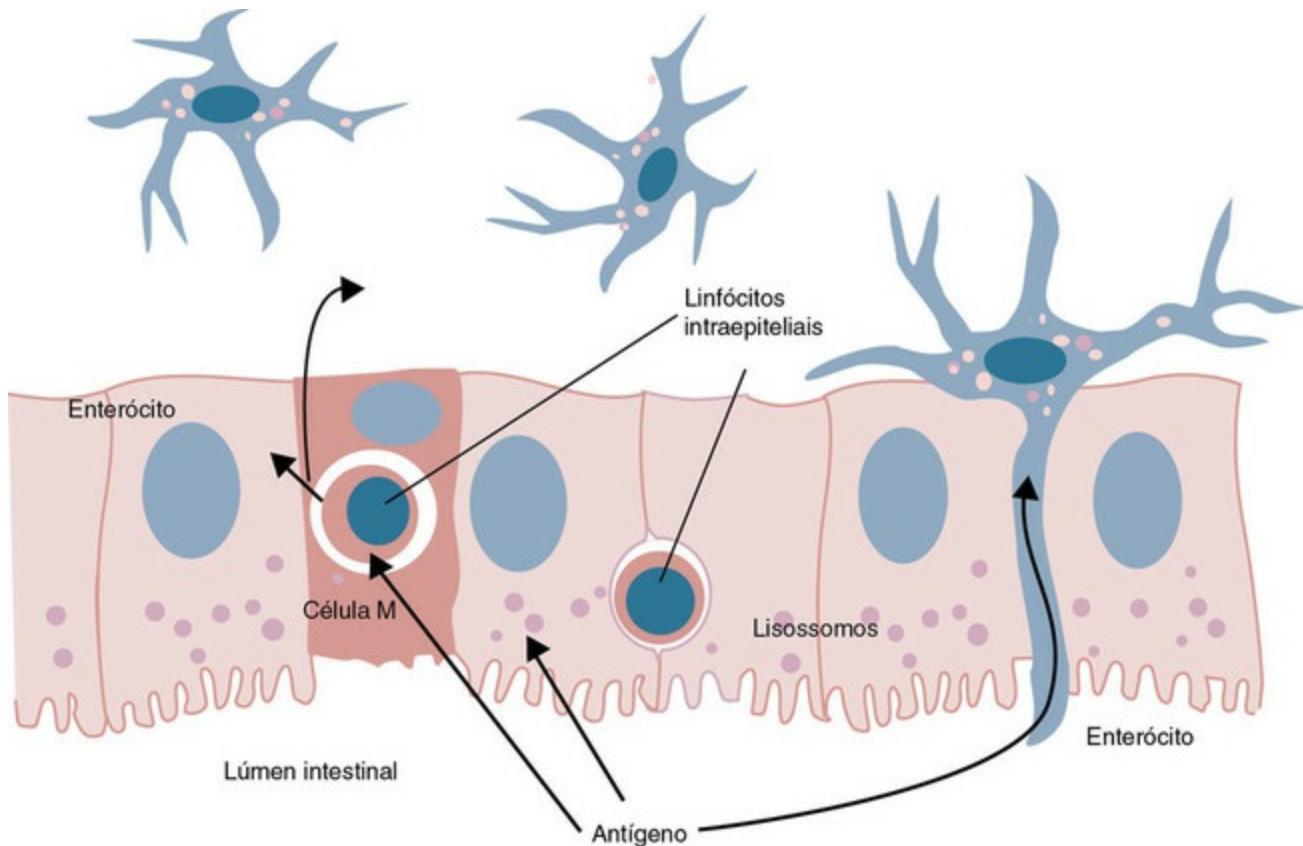


FIGURA 22-7 Papel das células M como apresentadoras de抗ígeno na parede intestinal. Os抗ígenos que entram nos enterócitos tendem a ser rapidamente degradados nos lisossomos, diferentemente daqueles que entram nas células M. Esses抗ígenos podem ser apresentados diretamente aos linfócitos intraepiteliais dentro das células M ou, então, atravessar o espaço intercelular até o fluido tecidual. A partir daí são transportados para os linfonodos drenantes.

Sítios Efetores

Embora as placas de Peyer apresentem um grande número de linfócitos, a maior parte da IgA é produzida nos linfonodos difusos e pelos plasmócitos isolados encontrados nas paredes do intestino, nos brônquios, nas glândulas salivares e na vesícula biliar. Essas células constituem pelo menos 80% de todos os plasmócitos encontrados no corpo e produzem mais IgA do que todas as outras classes de imunoglobulinas combinadas.

Linfócitos B

A parede intestinal contém linfócitos B (ou células B) que se dividem repetitivamente em resposta ao antígeno. Alguns desses linfócitos B respondedores migram para os linfonodos regionais e para os vasos linfáticos intestinais, de onde alcançam o ducto torácico e entram na circulação sanguínea. Esses linfócitos B IgA-positivos circulantes possuem afinidade por todas as superfícies corpóreas. Assim, colonizam não somente o trato intestinal, mas também os tratos respiratório e urogenital e a glândula mamária. Desta maneira, a sensibilização em um local na superfície permite a produção de anticorpos e o desenvolvimento de respostas secundárias em sítios distantes do local de sensibilização (Fig. 22-8). O movimento dos linfócitos B secretores de IgA do intestino para a glândula mamária é especialmente importante, já que forma uma via pela qual os anticorpos da parede intestinal podem ser transferidos para o recém-nascido pelo leite. A administração oral de抗ígenos para um animal prenhe resulta, consequentemente, no aparecimento de anticorpos IgA no leite. Desse modo, o intestino do animal recém-nascido é recoberto por anticorpos direcionados contra patógenos intestinais. Os linfócitos T originados no interior das placas de Peyer também tendem a migrar especificamente para a mucosa intestinal, usando adressinas vasculares especializadas. Por exemplo, a molécula de adesão celular adressina 1 (MAdCAM-1) é uma molécula de adesão expressa nas vênulas de endotélio alto das placas de Peyer e nas vênulas da lámina própria intestinal e da glândula mamária. Seu ligante é a integrina $\alpha 4/\beta 7$ do linfócito. Assim, os linfócitos B e T que expressam essa integrina migram preferencialmente para o intestino e a glândula mamária.

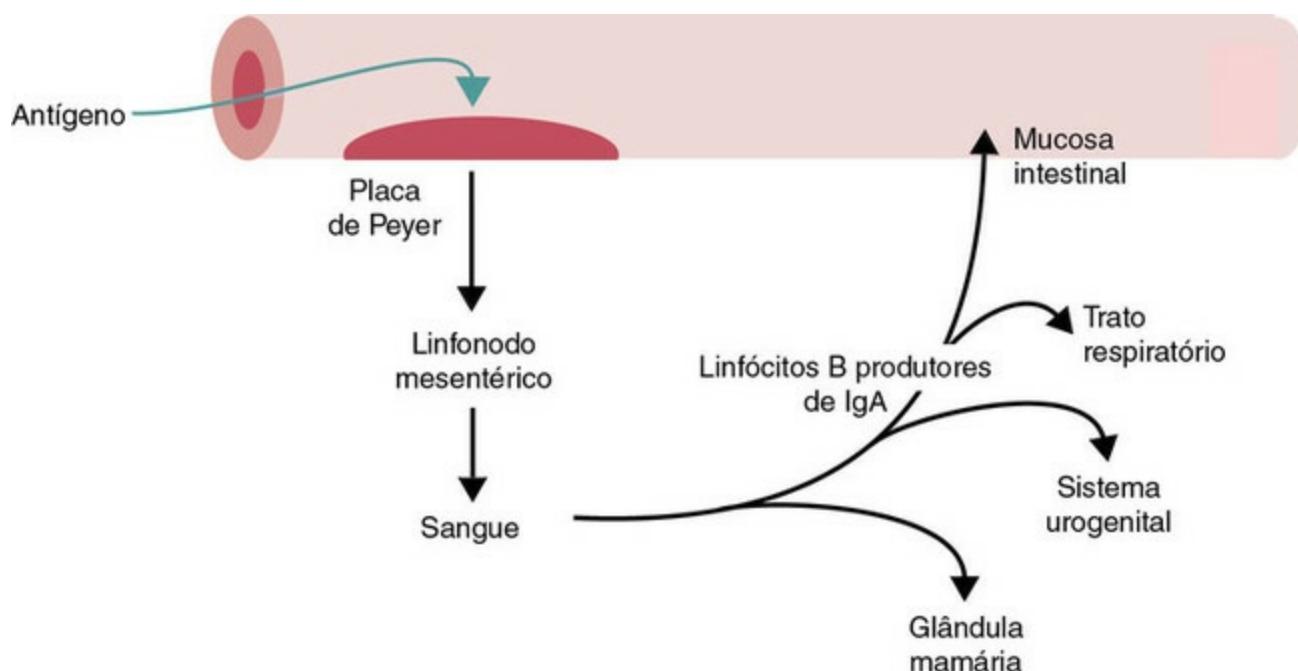


FIGURA 22-8 Quando estimulados por um antígeno, linfócitos B IgA-positivos são produzidos nos sítios de indução, como as placas de Peyer. Estes linfócitos, então, deixam o intestino e circulam na corrente sanguínea. Todos eles acabam se depositando em outras superfícies, como o pulmão, a glândula mamária e outras regiões do trato gastrointestinal – os sítios efetores. É essa transferência de células produtoras de anticorpos para a glândula mamária que assegura que o leite contenha anticorpos IgA contra os patógenos intestinais.

Linfócitos T

Ambos os linfócitos T – α/β e γ/δ – são encontrados na parede intestinal, porém localizados em diferentes áreas. Assim, os linfócitos T α/β estão espalhados por toda a lâmina própria e placas de Peyer. Os linfócitos T γ/δ , por outro lado, situam-se entre os enterócitos, imediatamente abaixo da superfície da mucosa, onde são conhecidos como linfócitos intraepiteliais (IELs) (Fig. 22-9). A sua localização sugere que desempenham um papel importante no início da defesa da mucosa. Os IELs regulam as interações entre o hospedeiro e os agentes microbianos na superfície da mucosa intestinal e são componentes essenciais na prevenção de invasão pela microbiota comensal.

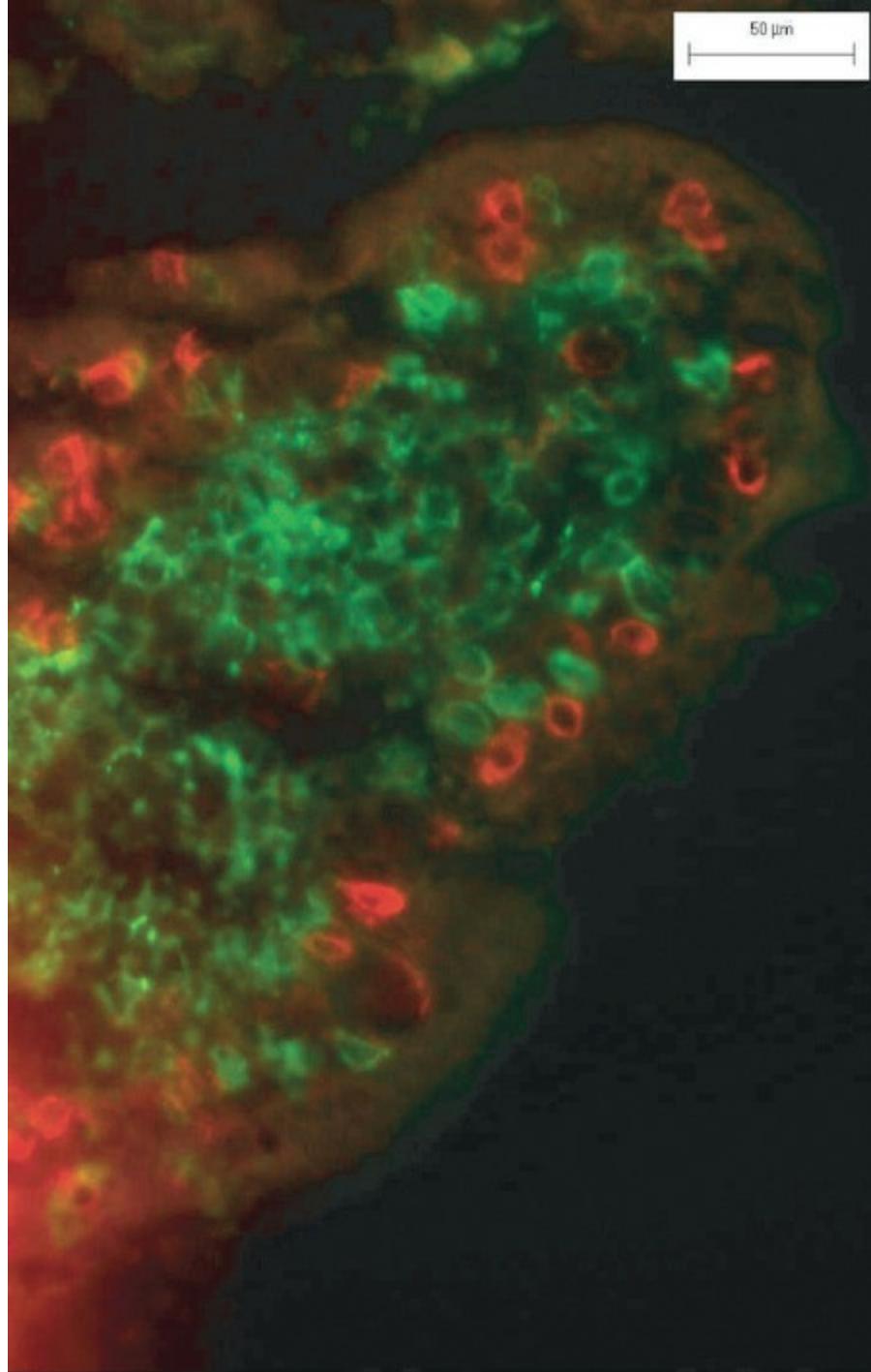


FIGURA 22-9 Imunofluorescência de dupla marcação mostrando a extremidade de uma vilosidade duodenal corada com anticorpos monoclonais para o receptor de antígeno do linfócito T (TCR) α/β e γ/δ .

para o TCR γ/δ . Os linfócitos T α/δ estão corados em verde e localizados no interior da vilosidade. Os linfócitos T γ/δ estão corados em vermelho e estão nitidamente localizados no epitélio intestinal. (De German AJ, Hall EJ, Moore PF, et al: The distribution of lymphocytes expressing alpha/beta and gamma/delta T-cell receptors, and the expression of mucosal addressin cell adhesion molecule-1 in the canine intestine. *J Comp Pathol* 1999; 121: 249-63.)

Os IELs γ/δ se originam na medula óssea e amadurecem dentro de fragmentos da cripta, que são aglomerados de células localizadas logo abaixo dos enterócitos. Cada fragmento de cripta contém várias centenas de linfócitos T imaturos. Localizados entre as células epiteliais, os IELs podem reconhecer diretamente os抗ígenos, possivelmente pela via do TLR-MyD88, bem como receptores de linfócitos T (TCR), e secretam citocinas como IFN- γ . O IFN, por sua vez, estimula os macrófagos e enterócitos próximos a secretarem o óxido nítrico protetor.

Existem grandes diferenças nas propriedades de IELs entre as espécies. Cinco por cento dos IELs em seres humanos, 50% nos camundongos e até 90% em ruminantes expressam o TCR γ/δ . Uma elevada porcentagem dos IELs é composta por linfócitos CD8 + (85% em seres humanos, 77% em suínos, 24% em ovinos). Estas moléculas de CD8 são homodímeros α/α , diferentemente dos heterodímeros de CD8 α/β encontrados em linfócitos T convencionais α/β . Os IELs tendem a usar genes *TRGV* e *TRDV* incomuns para formar o sítio de ligação do antígeno do TCR. Estes genes não são expressos em outros órgãos linfoideos, sugerindo que as células T intraepiteliais são especializadas na vigilância epitelial. Os IELs apresentam MHC de classe II e podem atuar como células apresentadoras de抗ígenos. Estas células regulam as respostas de IgA dos linfócitos B. Alguns IELs têm atividade celular de *natural killer* (NK), enquanto outros são linfócitos T citotóxicos que podem atacar os parasitas dentro do lúmen intestinal. Também atuam na reparação do epitélio danificado.

Os leucócitos globulares são um subconjunto dos linfócitos T γ/δ encontrados em gatos e cabras. Estas células contêm grandes grânulos citoplasmáticos eosinofílicos, mas seu núcleo se assemelha ao de linfócitos e sua função é desconhecida.

Os linfócitos T γ/δ de ruminantes recirculam continuamente entre as superfícies epiteliais, como a pele ou o epitélio intestinal, e na corrente sanguínea. Nos ovinos, estão localizados perto da pele, na camada basal da epiderme e na derme adjacente aos folículos capilares e às glândulas sebáceas. São incomuns na pele coberta por lã, mas estão presentes em grande número na pele com ou sem pelos. Estes leucócitos também são encontrados no epitélio da língua, do esôfago, da traqueia e da bexiga.

Mecanismos Protetores Adaptativos

As superfícies corpóreas são protegidas pelas imunidades humoral e celular. Os anticorpos produzidos nas superfícies mucosas incluem IgA, IgM, IgE e IgG. Alguns desses, mais notavelmente a IgA e possivelmente a IgM, agem por exclusão imune ([Fig. 22-10](#)). Os outros, especialmente a IgE e a IgG, destroem os抗ígenos nos tecidos de superfície por eliminação imune.

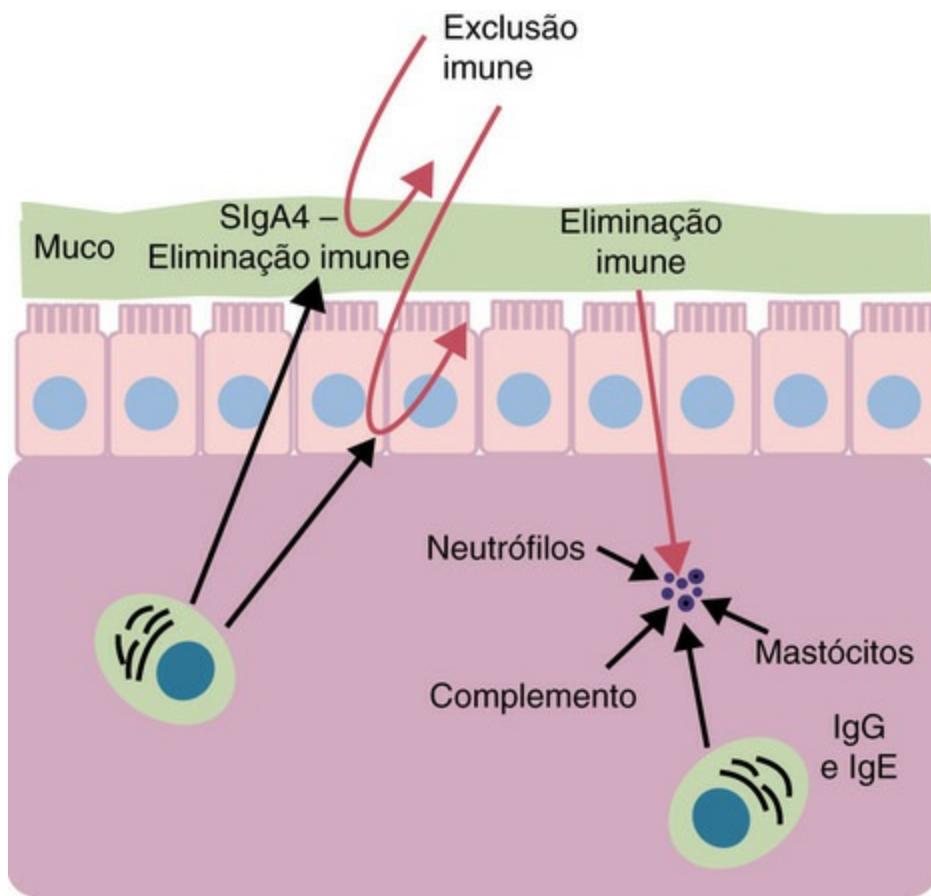


FIGURA 22-10 Dois importantes mecanismos de defesa são empregados nas superfícies das mucosas. O principal é a exclusão imune, um efeito primariamente mediado pela IgA. Se os抗原s ganham acesso à mucosa, são destruídos pelos processos de eliminação imunomediada por IgG e IgE.

Exclusão Imune

Imunoglobulina A

A IgA predomina nas secreções de superfície. Ela é encontrada em quantidades significativas em saliva, fluido intestinal, secreções nasal e traqueal, lágrimas, leite, colostro, urina e secreções do trato urogenital (Fig. 22-11 e Tabela 22-1). Logo, em suínos, 90% das células contendo imunoglobulinas na lâmina própria intestinal apresentam IgA.

Tabela 22-1

Níveis Aproximados de IgA no Soro e em Várias Secreções de Animais Domésticos

ANIMAL	SECREÇÃO (mg/dL)					
	SORO	COLOSTRO	LEITE	MUCO NASAL	SALIVA	LÁGRIMA
Equino	170	1.000	130	160	140	150
Bovino	30	400	10	200	56	260
Ovino	30	400	10	50	90	160
Suíno	200	1.000	500	—	—	—
Cão	100	250	400	—	—	—

Gato	200	100	24	-	54	-
Galinha	50	-	-	-	20	15

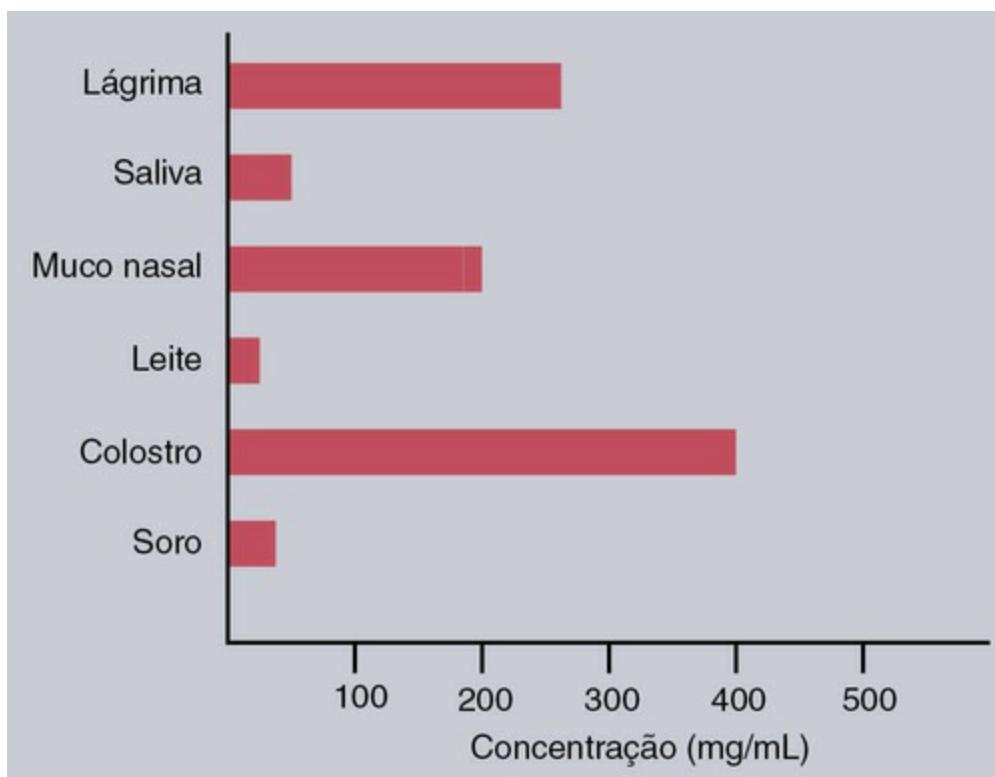


FIGURA 22-11 Níveis normais de imunoglobulina A nos fluidos corpóreos de bovinos. Em outras espécies, as concentrações de IgA no leite e no colostro podem ser consideravelmente maiores.

Para realizar a mudança de classe e, assim, produzir IgA, os linfócitos B da mucosa têm que receber sinais de outras células. Uma parte da produção de IgA é independente dos linfócitos T e requer sinais de células dendríticas apresentadoras de抗ígenos e células epiteliais. Outros linfócitos B requerem a ajuda de linfócitos Th2 para fazer a transição para a produção de IgA. As células dendríticas secretam citocinas estimuladoras dos linfócitos B solúveis, incluindo BAFF e APRIL 1 ([Capítulo 15](#)). As próprias células dendríticas são ativadas por certos neuropeptídios intestinais, como o peptídeo intestinal vasoativo (VIP). Estes sinais, juntamente com as interações CD40-CD154, podem desencadear a produção de IgA por linfócitos B na ausência de抗ígenos. Os enterócitos e os linfócitos intraepiteliais também produzem APRIL em resposta à exposição a bactérias comensais e promovem a diferenciação dos linfócitos B. Os linfócitos B que necessitam tanto de抗ígenos como de linfócitos Th2 para fazer a mudança de classe para IgA são estimulados por TGF-β ([Fig. 22-12](#)). Outras citocinas Th2 que promovem esta mudança de classe incluem IL-4, IL-5, IL-6 e até IL-10. O desenvolvimento da resposta de IgA é relativamente lento e sua indução tem limiar muito elevado (10^9 bactérias). Quando estimulada, a resposta de IgA não aumenta de forma exponencial, mas sim de maneira aditiva.

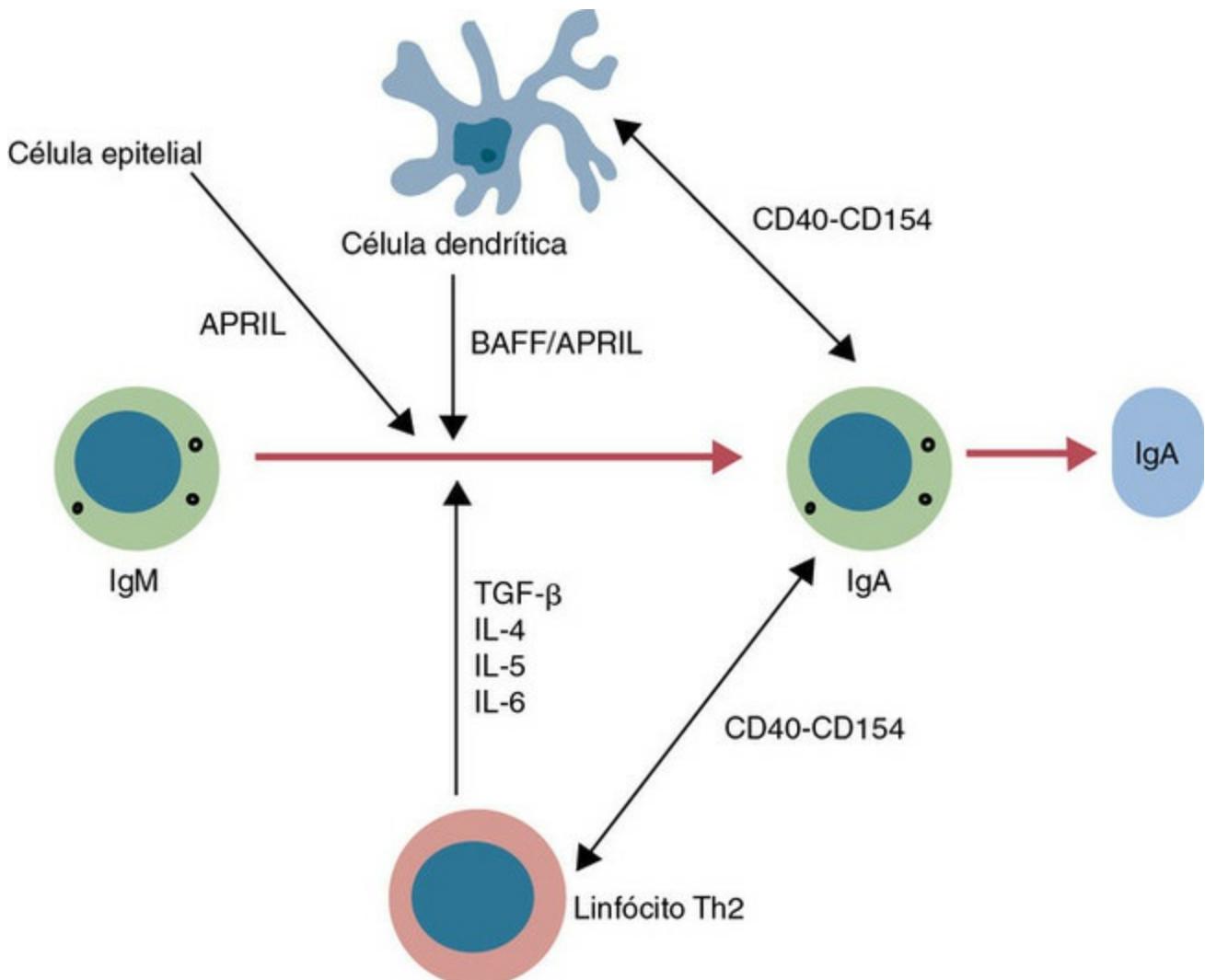


FIGURA 22-12 Controle da produção de IgA. Múltiplas citocinas Th2, especialmente TGF- β , são primariamente responsáveis pela mudança de classe de IgM para IgA. A coestimulação é conferida por BAFF e APRIL das células epiteliais e das células dendríticas e pelas interações CD40-CD154.

Os monômeros de IgA têm cerca de 160 kDa e possuem quatro cadeias com moléculas em forma de Y (Fig. 16-6). As IgAs são geralmente secretadas como dímeros ou polímeros maiores, ligados por uma cadeia J e têm vários resíduos de cisteína nas suas cadeias pesadas. Assim, as pontes dissulfeto entre cadeias curtas compactam e protegem ligações vulneráveis de proteases.

A IgA é sintetizada e secretada por plasmócitos na submucosa intestinal, especialmente na região das criptas. Esta IgA dimérica liga-se a um receptor de imunoglobulinas poliméricas glicoproteicas (pIgR) na superfície basal dos enterócitos (Fig. 22-13), o qual se liga covalentemente ao domínio Cα2 de um dos monômeros IgA. O complexo ligado à membrana IgA-pIgR é então endocitado e transportado ativamente pelo enterócito. Quando atingem a superfície exterior, as vesículas de endocitose se fundem com a membrana plasmática e expõem o complexo para o lúmen intestinal. Os domínios extracelulares dos pIgR são então clivados por proteases, de modo que a IgA, com o peptídeo ainda ligado ao receptor (IgA secretada), é liberada no lúmen. O peptídeo receptor é chamado de componente secretor. A produção, o transporte e a secreção do componente secretor ocorrem mesmo na ausência de IgA, de modo que o componente secretor livre é encontrado em concentrações elevadas no conteúdo

intestinal.

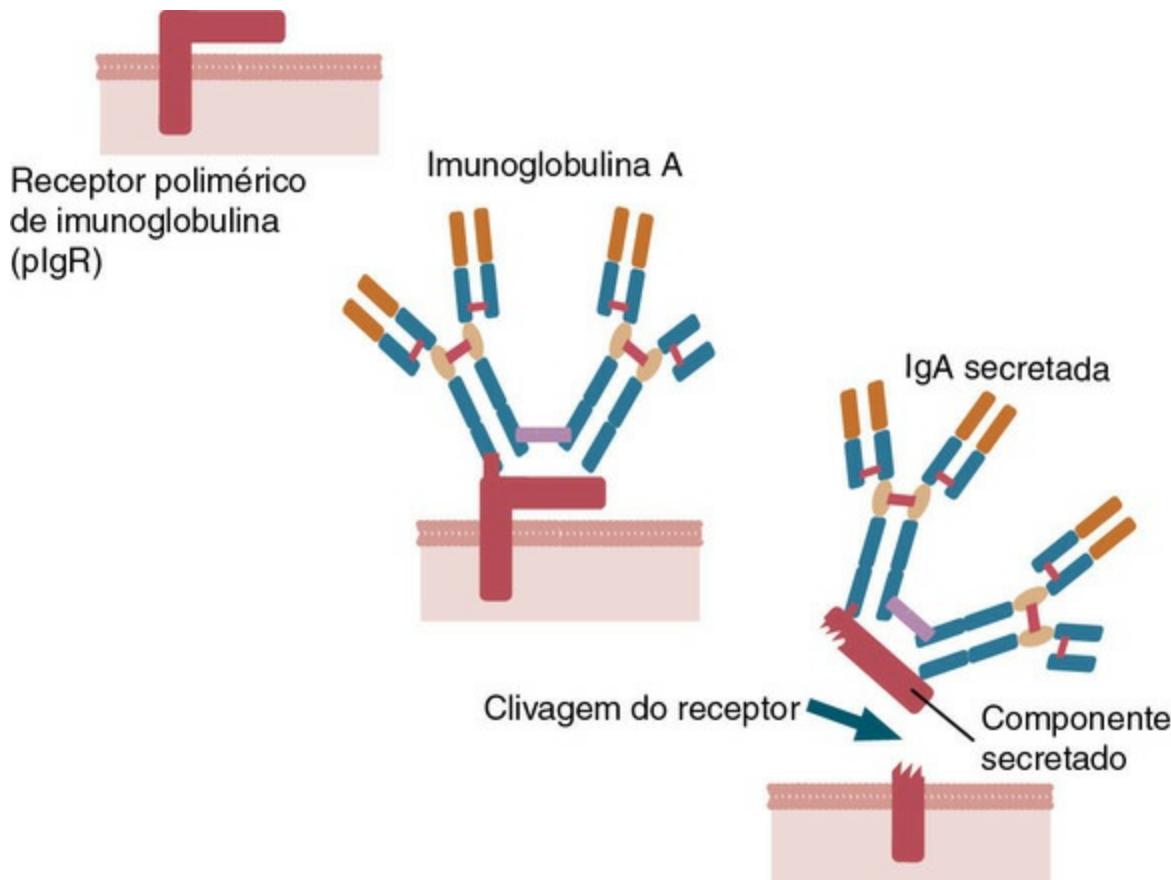


FIGURA 22-13 A IgA é secretada pelos plasmócitos da mucosa e se liga a receptores (*plgR*) na superfície interna dos enterócitos intestinais. A IgA ligada é absorvida pelos enterócitos e transportada em vesículas para a superfície celular. Uma vez no lúmen intestinal, o *plgR* é clivado da célula e mantido ligado à IgA. Nesse estado, ele é denominado componente secretor e serve para proteger a IgA da degradação.

A IgA não é bactericida e não ativa o sistema complemento. Ela pode neutralizar vírus, bem como algumas das enzimas virais e bacterianas. Os complexos IgA-antígeno podem se ligar a monócitos, macrófagos, neutrófilos e eosinófilos por meio de um receptor de baixa afinidade, o Fc α R1 (CD89). Quando as partículas opsonizadas de IgA se ligam a este receptor, induzem a produção de superóxido, opsonização, citotoxicidade celular mediada por anticorpo e liberação de mediadores inflamatórios. Sua função mais importante é evitar a aderência de bactérias e vírus às superfícies epiteliais – a exclusão imune. Caso as bactérias ou vírus não sejam capazes de se aderirem aos enterócitos, simplesmente passam juntamente com o conteúdo intestinal e são expulsos sem causar dano algum.

Pelo fato de a IgA ser transportada pelos enterócitos, ela pode atuar também dentro dessas células (Fig. 22-14). Assim, a IgA pode se ligar às proteínas virais recém-sintetizadas dentro dessas células e interromper a replicação viral. Dessa maneira, a IgA pode impedir o crescimento viral antes de a integridade epitelial ser danificada. Esse é um exemplo único de como um anticorpo age em uma localização intracelular. A segunda função exclusiva da IgA intracelular é a excreção de抗ígenos estranhos. Logo, a IgA pode se ligar a抗ígenos que tenham penetrado na submucosa. Uma vez

conjugados, os complexos antígeno-IgA se ligarão ao pIgR e serão ativamente transportados de volta pelos enterócitos para o lúmen intestinal. A IgA pode, portanto, agir em três níveis diferentes para excluir os抗ígenos estranhos: na submucosa, nos enterócitos e no lúmen intestinal.

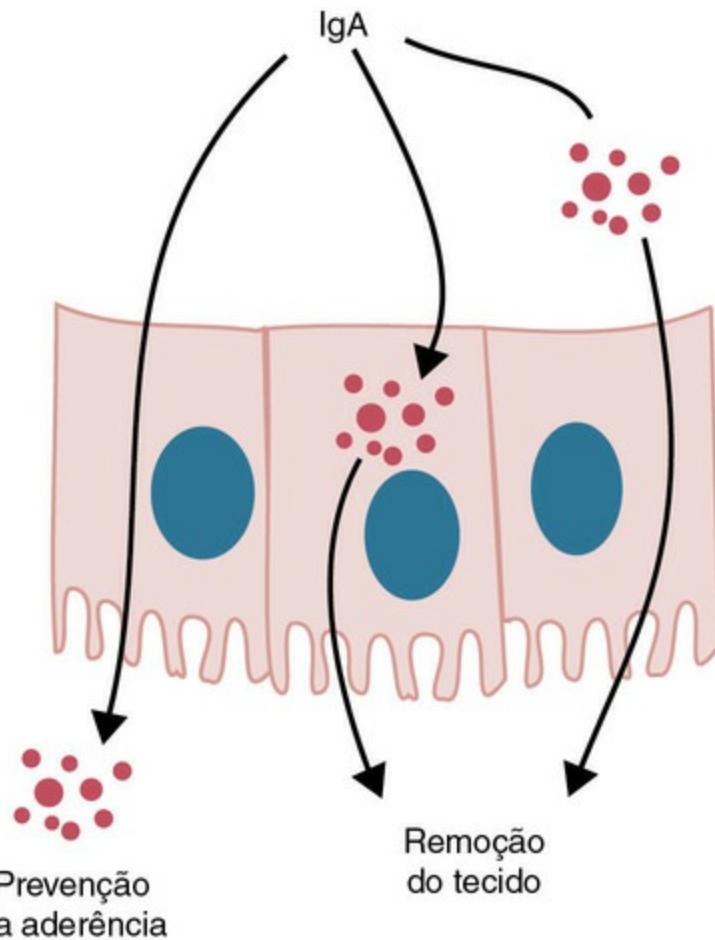


FIGURA 22-14 A IgA é única, uma vez que pode agir em três localizações. Ela pode se ligar a抗ígenos nos fluidos teciduais ou nos enterócitos, assim como no lúmen intestinal. O抗ígeno ligado nos tecidos ou enterócitos é transportado para o lúmen intestinal.

Em algumas espécies, como ratos, coelhos e galinhas, mais de 75% da IgA produzida dentro da parede intestinal podem se difundir para a circulação sanguínea portal e ser carreada para o fígado (Fig. 22-15). Nessas espécies, os hepatócitos expressam o pIgR. A IgA transportada pelo sangue pode se ligar a esses hepatócitos e é carreada pelo seu citosol para ser lançada no canalículo biliar. A bile é, portanto, a principal via pela qual a IgA atinge o intestino nessas espécies. Ela é também a via por meio da qual os抗ígenos conjugados com a IgA circulante podem ser removidos do corpo. Entretanto, nos principais mamíferos domésticos (cães, ruminantes e suínos), menos de 5% da IgA entram na bile.

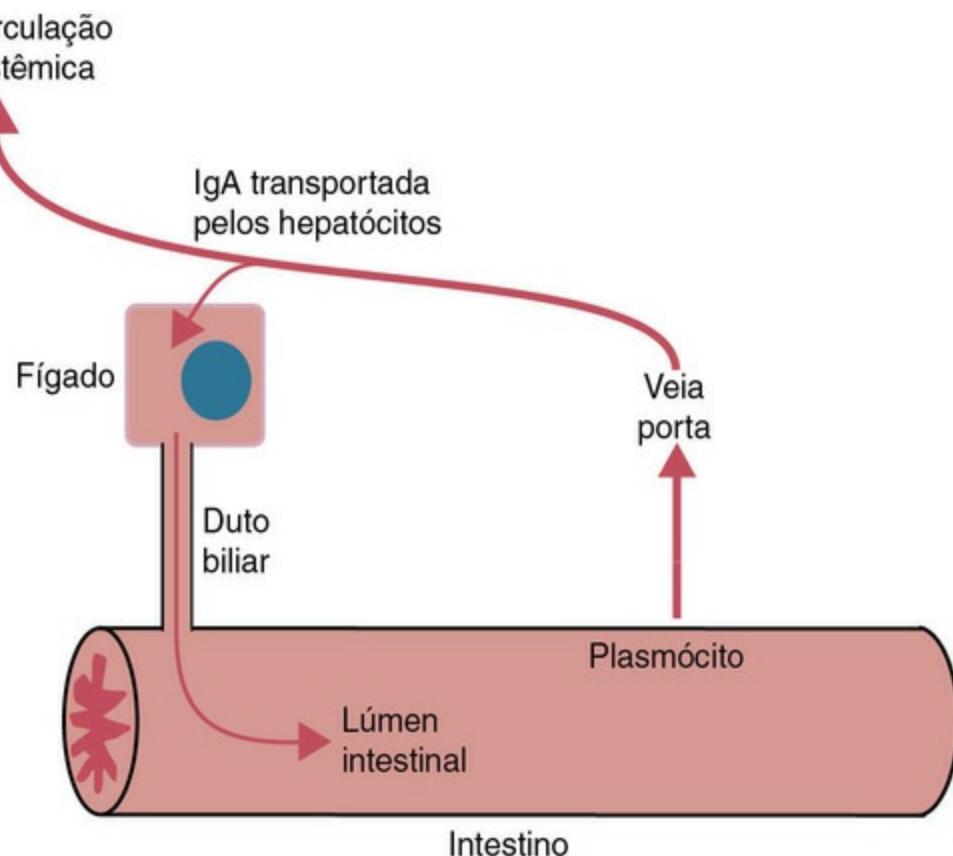


FIGURA 22-15 Uma parte da IgA, em vez de ser secretada diretamente no intestino, como mostrado na [Figura 22-14](#), pode ser transportada para o fígado, onde atravessa os hepatócitos para o interior do duto biliar. Em algumas espécies, como o rato, este é um trajeto muito importante. Em outras, é muito menos significativo. Por exemplo, nos humanos, somente cerca de 5% da IgA alcançam o intestino por essa via.

Imunoglobulina M

As primeiras imunoglobulinas encontradas no intestino do recém-nascido são as da classe M. A IgM se liga também ao pIgR e é transportada pelos enterócitos para o lúmen. Devido à sua estrutura, no entanto, a IgM secretada é muito mais suscetível às proteases do que a IgA secretada.

Eliminação Imune

Imunoglobulina E

Como a IgA não ativa o sistema complemento, funciona por exclusão imune. Existe uma segunda linha de defesa, no entanto, que destrói o antígeno que penetra na barreira mucosa (eliminação imune). Isso é mediado pela IgE. As células que produzem IgE são encontradas principalmente nas superfícies corpóreas, em vez de nos linfonodos ou no baço. A IgE se liga a receptores Fc nos mastócitos da mucosa intestinal, do trato respiratório e da pele. Caso os microrganismos invasores escapem da IgA e ganhem acesso aos tecidos, serão iniciadas as respostas mediadas pela IgE ([Fig. 22-16](#)). Essas respostas envolvem uma rápida desgranulação de mastócitos e a liberação de suas moléculas vasoativas nos tecidos adjacentes. Como foi descrito no [Capítulo 3](#), essas moléculas vasoativas causam inflamação aguda, aumentam a permeabilidade de

pequenos vasos sanguíneos e promovem um extravasamento de fluidos entre os enterócitos, levando a um fluxo de muco contendo grande quantidade de IgG.

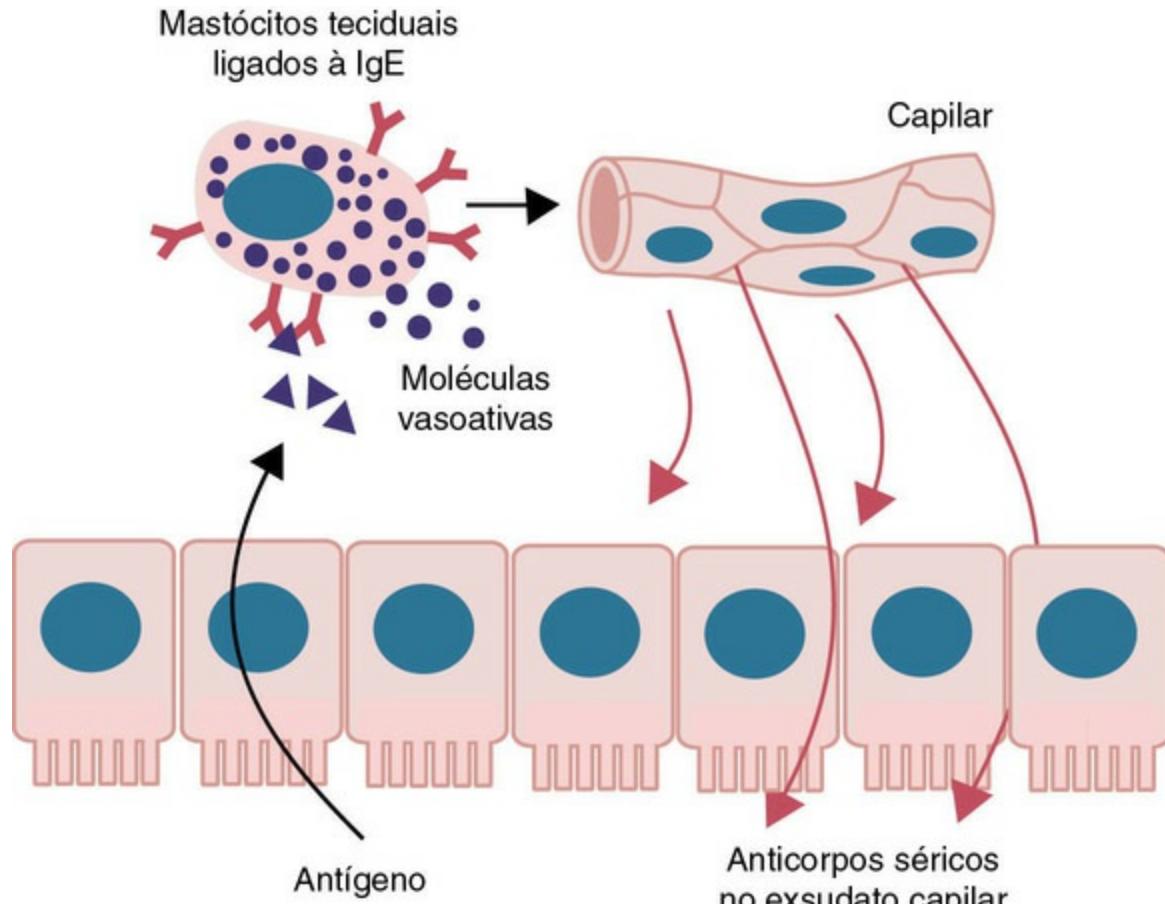


FIGURA 22-16 Resposta de IgE na parede intestinal. O antígeno alcança mastócitos sensibilizados com IgE e causa sua desgranulação. Consequentemente, fatores vasoativos são liberados. Isso causa aumento da permeabilidade vascular e exsudação dos anticorpos IgG séricos.

Esse processo ocorre, por exemplo, quando vermes parasitas invadem a mucosa intestinal. A IgA possui pouco efeito sobre esses invasores, então eles não encontram dificuldade em escavar para dentro das camadas superficiais da mucosa. Entretanto, os抗ígenos parasitários, ao encontrarem mastócitos sensibilizados, podem ser forçados a se desprenderem – fenômeno chamado de “autocura” ([Capítulo 27](#)) – devido à liberação de moléculas vasoativas juntamente com inflamação local intensa, mudanças no fluxo sanguíneo e motilidade intestinal.

Dessa forma, a IgA e a IgE trabalham em conjunto. A IgA normalmente é a primeira linha de defesa, enquanto a IgE serve como um sistema de apoio. Se a produção de IgA for defeituosa, a resposta de IgE pode ser disparada em excesso. Assim, baixos níveis de IgA resultam em uma produção elevada de IgE e no desenvolvimento de respostas alérgicas a抗ígenos alimentares e inalados.

Imunoglobulina G

Em ruminantes (especialmente em bovinos), a IgG1, e não a IgA, é a principal imunoglobulina secretada no colostro e no leite, o que se deve à transferência seletiva da

corrente sanguínea para a glândula mamária. Em outras superfícies corpóreas dos ruminantes, no entanto, a IgA continua sendo a imunoglobulina predominante, apesar de a IgG1 também estar presente. A IgG2 é também transferida para o intestino e a saliva dos ruminantes. A IgG pode ter uma importância protetora maior no trato respiratório do que no intestino, porque é menos provável que seja degradada pelas proteases.

Imunidade em Superfícies Específicas

Imunidade no Trato Gastrointestinal

A saliva é rica em IgA, portanto, protege a boca contra infecções. Pequenas quantidades de IgG são secretadas entre as fendas do sulco gengival e a base dos dentes. Assim, mostrou-se possível fazer uma vacina contra bactérias causadoras de cáries. A imunização de cães com estes organismos reduz a colonização microbiana desta área e evita formação de placa e periodontite. A atividade de lavagem de saliva pode ser complementada pela geração de peroxidases de estreptococos. As tonsilas também produzem muito IgA, mas, por causa do epitélio fino sobre suas fendas, são muito vulneráveis à invasão microbiana ([Fig. 22-17](#)).

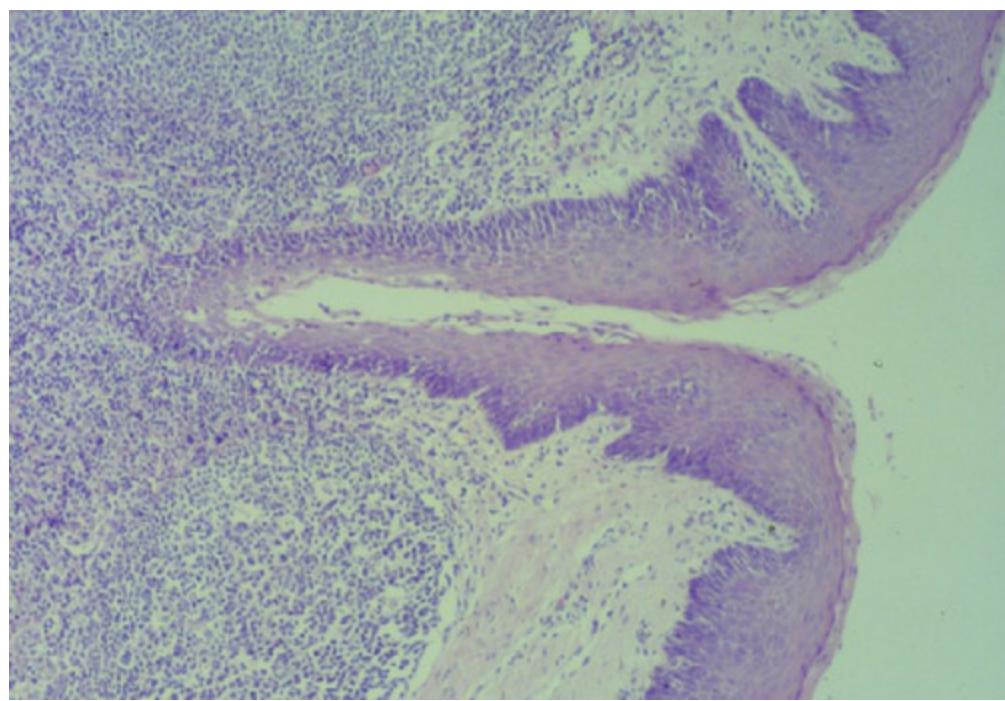


FIGURA 22-17 Corte de tonsila suína mostrando uma cripta tonsilar. Note como o epitélio da base da cripta é delgado. Uma via de fácil invasão para muitos microrganismos. Aumento original de 150x. (Cortesia do Dr. S. Yamashiro.)

Em animais monogástricos, o pH do estômago pode ser suficientemente baixo para exercer efeitos bactericida e virucida, embora varie entre espécies e entre as refeições. O cão, por exemplo, tem baixo pH gástrico em comparação com os suínos. Do mesmo modo, o pH no centro de uma massa de comida ingerida pode não necessariamente cair para níveis mais baixos, e alguns alimentos, como leite, são potentes tampões. Em adição

aos peptídeos antimicrobianos, a lisozima é sintetizada na mucosa gástrica e em macrófagos da mucosa intestinal. Assim, é achado em grandes quantidades no fluido intestinal.

Imunidade aos alimentos

Apesar de atualmente estar esclarecido como as respostas imunes às bactérias comensais se regulam, continua obscuro como isso se aplica aos alimentos. As respostas secretoras de IgA não são comumente geradas contra os抗ígenos alimentares. Além disso, as proteínas solúveis dos alimentos não parecem desencadear respostas intensas dos TLRs. (Embora os camundongos deficientes em TLR-4 prontamente desenvolvam alergias aos alimentos.) Pode ser que os linfócitos Treg tenham um papel importante na tolerância aos抗ígenos alimentares.

Estima-se que cerca de 2% da proteína alimentar ingerida sejam absorvidos como fragmentos peptídicos grandes o suficiente para serem reconhecidos pelo sistema imune, embora uma fração muito menor dessas moléculas (< 0,002%) seja absorvida intacta. Essa proteína prontamente alcança a circulação portal, mas uma pequena quantidade passa pelo fígado e entra na circulação sistêmica. Presumidamente, as células de Kupffer do fígado capturam de maneira efetiva os抗ígenos alimentares nascidos no sangue. Os anticorpos produzidos no local podem se ligar a esses抗ígenos absorvidos e gerar imunocomplexos que são removidos da circulação ao passarem pelo fígado. Caso um bezerro seja alimentado com um抗ígeno dietético definido, como a proteína de soja, embora seja inicialmente bem absorvida, o animal logo começará a produzir anticorpos IgA contra a soja. Uma vez ocorrida a produção desses anticorpos, ocorre a exclusão imune e a quantidade de proteína absorvida declina significativamente. Se outra proteína for introduzida na alimentação, também será inicialmente absorvida até que seja produzida IgA contra ela. Assim, a IgA pode servir para excluir抗ígenos alimentares intactos do corpo. Ainda não está claro o quanto animais normais produzem anticorpos contra as proteínas da sua alimentação. Os gatos alimentados com caseína de soja produzem níveis elevados de anticorpos IgG e IgA no soro contra ambas as proteínas. Por razões desconhecidas, contudo, as proteínas de alimentos enlatados parecem ser mais imunogênicas do que as não processadas.

Se uma pequena quantidade de抗ígeno da dieta ganha acesso à circulação geral nos adultos, as atividades dos linfócitos Treg podem prevenir uma resposta imune sistêmica e pode-se desenvolver a tolerância oral, a qual pode envolver tanto a supressão celular como a anergia clonal e geralmente é direcionada contra as células Th1. O fator determinante na decisão dos mecanismos dessa tolerância é provavelmente a dose do抗ígeno. As doses baixas estimulam a supressão ativa; as doses altas provocam a anergia clonal.

Doença inflamatória intestinal

Doenças inflamatórias do intestino são provavelmente o efeito de uma combinação de fatores genéticos e ambientais que resulta na desregulação das respostas imunológicas à

microflora intestinal e no subsequente desenvolvimento de inflamação intestinal. Outras alterações, como aumento da aderência bacteriana à mucosa, redução da diversidade bacteriana, alterações na mistura bacteriana e crescimento de outras bactérias, podem contribuir para o processo. Como foi mencionado, as bactérias comensais dentro do intestino são impedidas de invadir a parede intestinal por um glicocálice, por altas concentrações de defensinas, e por uma resposta de IgA em curso. Eles também suprimem a inflamação, bloqueando a ativação do NF- κ B e gerando célula T reguladoras secretoras de IL-10. Se estes mecanismos de controle falham e o animal responde agressivamente aos seus agentes comensais, pode haver inflamação grave, fazendo que o intestino se torne muito mais suscetível à lesão induzida por bactérias.

As doenças inflamatórias do intestino (IBD) nos cães são um grupo caracterizado por inflamação gastrointestinal persistente ou recorrente de causa indeterminada. A forma mais comum distingue-se por uma enterite plasmocitária-linfocítica. A doença apresenta-se por um histórico de vômito crônico, diarreia e perda de peso. Isto é characteristicamente associado a um aumento nas células T e nos plasmócitos IgA+ no intestino delgado. As células T CD4 são principalmente α/β^+ . Há também um aumento no número de mastócitos intestinais. O intestino delgado afetado apresenta maiores níveis de RNA mensageiro de IL-12, IFN- γ , fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e TGF- β . A dieta hipoalergênica pode resultar em melhora clínica e sugere-se que a doença resulta de uma hipersensibilidade alimentar. A doença também pode responder bem a glicocorticoides e à droga imunossupressora azatioprina. A gamapatia monoclonal tem sido associada a esta condição. A enterite plasmocitária-linfocítica também foi descrita em gatos, cavalos e bovinos.

A colite histiocítica ulcerativa dos boxers é uma forma muito severa de IBD. As lesões são caracterizadas pela presença de macrófagos gigantes que se coram intensamente com o reagente ácido periódico de Schiff. É possível que essa doença seja iniciada por um agente infeccioso não identificado, já que ela se parece com a doença de Johne. As lesões também revelam um elevado número de plasmócitos IgG+, células MHC de classe II+, macrófagos e granulócitos.

A enteropatia imunoproliferativa dos cães basenji é uma doença hereditária autossômica. A doença apresenta hipertrofia da mucosa gástrica, com infiltração de células linfoides e ulceração. O intestino delgado inteiro pode apresentar vilosidades danificadas, alongamento das criptas e infiltração da mucosa por linfócitos, plasmócitos e alguns neutrófilos. Os cães mostram um aumento policlonal da IgA sérica. Pode-se controlar essa doença com altas doses de corticosteroides.

A enteropatia com perda proteica dos soft coated wheaten terriers é também uma doença hereditária. O exame histológico revela uma IBD e os infiltrados celulares são principalmente compostos de linfócitos e plasmócitos, mas geralmente apresentam também neutrófilos e eosinófilos. Essa doença pode ser resultante de uma hipersensibilidade alimentar, possivelmente causada pelo glúten de trigo.

A enteropatia por sensibilidade ao glúten dos setters irlandeses é uma doença autossômica recessiva do intestino delgado causada também pela exposição ao glúten de trigo. Assim como nas outras doenças descritas anteriormente, o intestino delgado

afetado é infiltrado por linfócitos e outras células inflamatórias. A mucosa revela aumento do número de células CD4⁺ e diminuição do número de células CD8⁺. Os cães afetados podem também apresentar uma elevação dos níveis de IgA.

Imunidade no Trato Respiratório

O trato respiratório é diferente de outras superfícies corpóreas por estar em íntima ligação com o interior do corpo, já que isso é exigido pela sua própria natureza de modo a permitir o livre acesso do ar aos alvéolos. O sistema requer, obviamente, um filtro. As partículas de ar em suspensão que entram no trato respiratório são, em grande parte, removidas por turbulência, que as dirige para as paredes cobertas por muco, às quais se aderem. A turbulência é causada pela conformação da concha nasal, da traqueia e dos brônquios. Este filtro de turbulência remove partículas pequenas, de apenas 5 μM , antes de atingirem os alvéolos (Fig. 22-18).

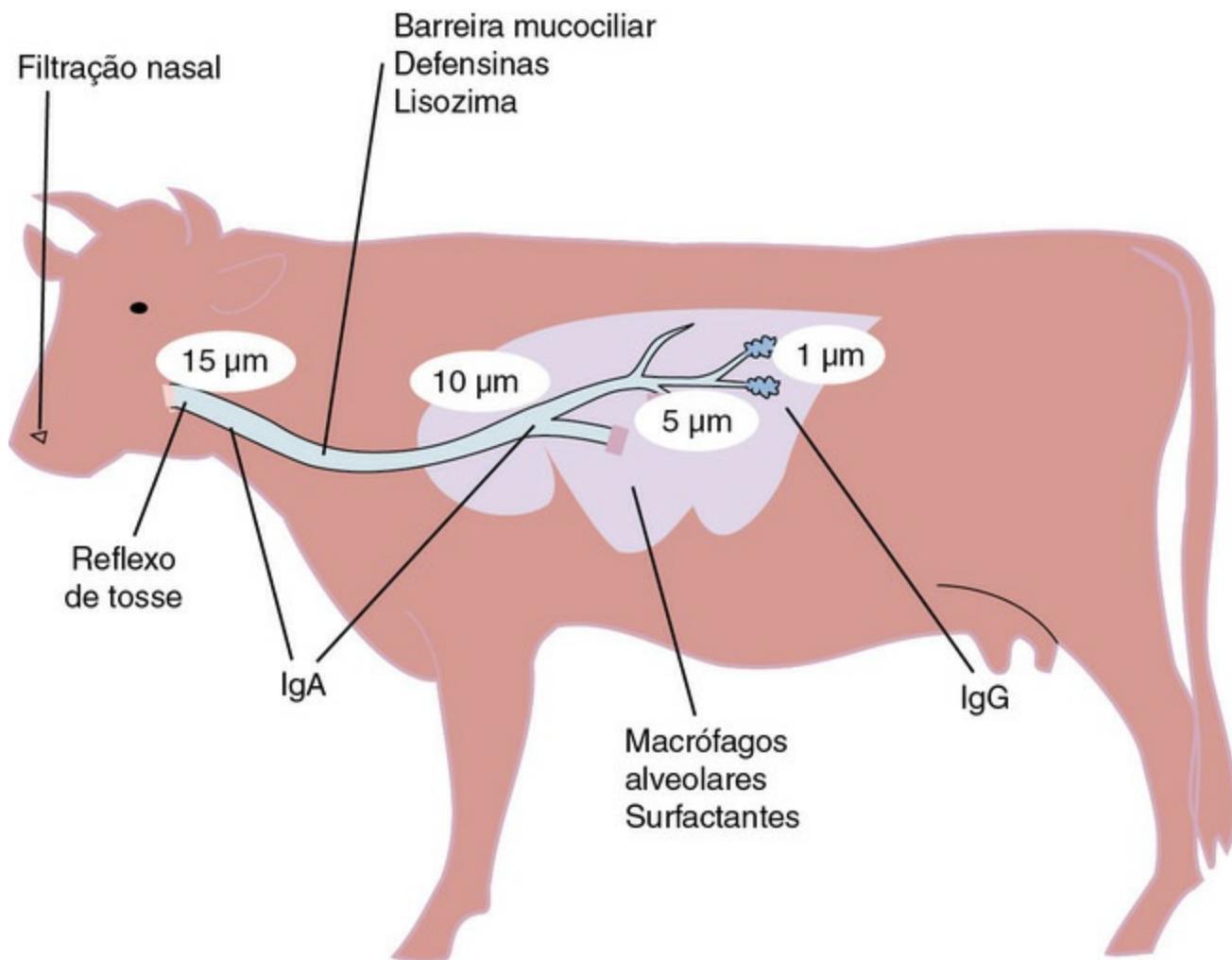


FIGURA 22-18 Alguns dos mecanismos inatos envolvidos na proteção do trato respiratório contra infecção e a influência do tamanho das partículas na deposição no trato respiratório de partículas. Note que apenas as pequenas partículas podem penetrar profundamente e ter acesso aos alvéolos.

Um revestimento de muco produzido pelas células caliciformes cobre as paredes do trato respiratório superior. O muco gelatinoso serve como uma matriz de defesa do hospedeiro e contém moléculas solúveis, como lisozima, lactoferrina, proteínas

surfactantes e peptídeos catiônicos, como as defensinas e as catelicidinas. É provável que a maioria dos microrganismos que encontra esta camada fluida seja rapidamente morta. Existem quatro principais proteínas surfactantes no fluido pulmonar (SP-A, B, C, D) produzidas por células alveolares do tipo II. A SP-B e a SP-C são extremamente hidrofóbicas. As suas funções são reduzir a tensão superficial alveolar, formando uma fina película fluida sobre esta e impedindo o colapso do pulmão. A função da SP-A e da SP-D, por outro lado, é defender os pulmões contra a invasão microbiana. Estas moléculas são colectinas hidrofílicas que se ligam a carboidratos nas superfícies microbianas e atuam como opsoninas. A SP-A e a SP-D também ativam macrófagos, promovendo quimiotaxia, aumentando a explosão respiratória e induzindo a produção de citocinas inflamatórias. A SP-A, dessa forma, regula a produção de TNF- α , a explosão respiratória e a síntese de óxido nítrico. Estas proteínas surfactantes melhoraram a retirada de células apoptóticas do pulmão, o que é especialmente importante na resolução da inflamação, na qual os neutrófilos apoptóticos devem ser removidos por macrófagos o mais rápido possível. As proteínas surfactantes podem também modular as funções das células dendríticas e dos linfócitos T. A SP-A inibe a maturação de células dendríticas, ao passo que a SP-D aumenta a absorção e a apresentação de抗ígenos, e ambas inibem a proliferação dos linfócitos T.

A camada de muco está em fluxo contínuo, sendo carreada dos bronquíolos até os brônquios e a traqueia por meio de cílios ou, no sentido contrário, da cavidade nasal para a faringe. Na faringe, o muco sujo é deglutido e presumivelmente digerido no trato intestinal. As partículas que ignoram esta escada rolante mucociliar e atingem os alvéolos são fagocitadas pelos macrófagos alveolares. Após ingerirem essas partículas, as células migram por meio do muco e também são transportadas para a faringe.

O trato respiratório contém linfonodos nas paredes dos brônquios, assim como linfócitos distribuídos difusamente por todo o pulmão e nas paredes das vias respiratórias ([Fig. 22-19](#)). A mucosa da laringe contém muitas células imunologicamente ativas, incluindo um grande número de linfócitos T. As células M podem estar associadas aos linfonodos e aos tecidos linfoides das mucosas nasais. As imunoglobulinas sintetizadas nestes tecidos são principalmente do tipo de IgA secretada, principalmente nas regiões superiores do trato respiratório. Estas IgAs são ligadas à camada de muco por meio de seu componente secretor e aumentam a retirada de bactérias aderentes. O pIgR é expresso em baixos níveis nas células brônquicas epiteliais. Nos bronquíolos e alvéolos, no entanto, as secreções contêm uma grande proporção de IgG, em uma concentração intermediária à encontrada na traqueia e no soro. A IgE é também sintetizada em quantidades significativas nos tecidos linfoides do trato respiratório superior. Como em outras superfícies do corpo, a IgA no trato respiratório provavelmente atua por exclusão imune, enquanto a IgG e a IgE agem pela eliminação imune ([Fig. 22-10](#)).

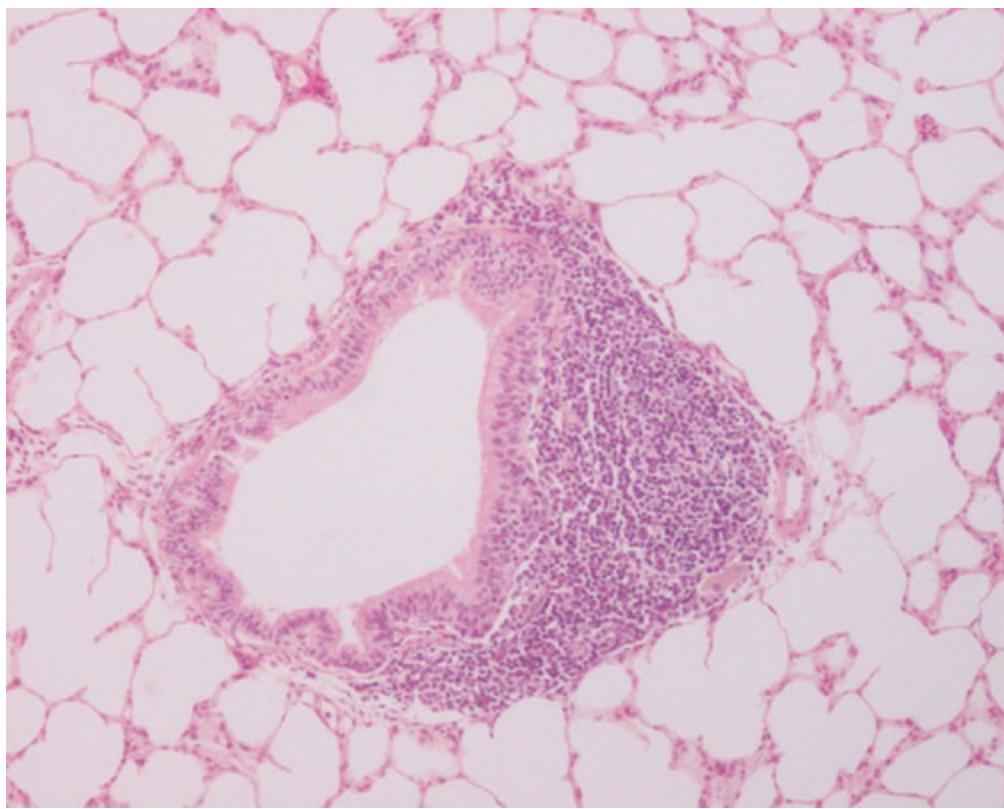


FIGURA 22-19 Folículo linfoide encontrado na bifurcação de uma via aérea em um corte de pulmão de suíno. Esse tipo de tecido linfoide associado ao brônquio é um componente essencial das defesas do trato respiratório. (Espécime gentilmente fornecida pelos Drs. N.H. McArthur e L.C. Abbott.)

Muitas células podem ser removidas das vias aéreas pulmonares por meio de lavagem com soro fisiológico. Nos cães, cerca de 80% das células broncoalveolares obtidas deste modo são macrófagos e 13% são linfócitos, dos quais cerca de metade é de linfócitos T (Tabela 22-2). Em equinos, aproximadamente 50% das células dos lavados broncoalveolares são macrófagos, cerca de 40% são linfócitos e em torno de 2% são neutrófilos. Nos ovinos, as células B compreendem menos de 10% da população de linfócitos pulmonares. A infecção por *Listeria monocytogenes* leva à secreção de citocinas pelos linfócitos T pulmonares e ativam os macrófagos alveolares. Por conseguinte, as reações imunológicas mediadas por células são facilmente induzidas nas células do interior do trato respiratório inferior.

Tabela 22-2

Composição Celular do Lavado Broncoalveolar Canino

CÉLULA	PORCENTAGEM (VARIAÇÃO)
Macrófagos	79,4 (71-87)
Linfócitos	13,5 (7-20)
Eosinófilos	3,6 (0-14)
Mastócitos	2,1 (0-5)
Células epiteliais	0,8 (0-6)
Neutrófilos	0,6 (0-2)
Porcentagem de Linfócitos	
Linfócitos T	52 (34-69)
CD4	21,9 (10-32)
CD8	17,8 (6-25)
Proporção CD4/CD8	1,3 (0,8-2,4)

De Vail DM, Mahler PA, Soergel SA: Differential cell analysis and phenotypic subtyping of lymphocytes in bronchoalveolar lavage fluid from clinically normal dogs. *Am J Vet Res* 1995; 56: 282-5

Os pulmões da maioria das espécies domésticas (suínos, equinos, ovinos, caprinos, bovinos e gatos) diferem dos pulmões humanos, de roedores ou cães por apresentarem um grande número de macrófagos intravasculares ([Capítulo 5](#)). Estima-se que estes macrófagos possam cobrir 16% da superfície capilar pulmonar de suínos jovens. Assim, os pulmões destas espécies podem remover mais bactérias a partir do sangue do que do fígado ou baço. Em suínos, os macrófagos intravasculares pulmonares são danificados pelo vírus da síndrome reprodutiva e respiratória dos suínos. Assim, os animais infectados são mais propensos ao desenvolvimento de pneumonia por *Streptococcus suis*. A eficácia dos macrófagos pulmonares como células apresentadoras de抗ígenos é discutida. Uma densa rede de células dendríticas é encontrada dentro do epitélio das vias aéreas e dos alvéolos.

Embora o trato respiratório seja considerado estéril, evidências crescentes sugerem que também possui uma flora bacteriana normal, cuja composição parece ter influência direta sobre o desenvolvimento de doenças respiratórias alérgicas ([Capítulo 28](#)).

Imunidade no Trato Urogenital

No sistema urinário, a micção e o baixo pH da urina geralmente são bons mecanismos protetores. No entanto, a estase urinária comumente leva à uretrite resultante da ascendência de bactérias patogênicas. Em fêmeas adultas, a vagina é povoada quase exclusivamente por lactobacilos comensais e revestida por um epitélio constituído por células ricas em glicogênio. A descamação destas células fornece substrato para os lactobacilos, que, por sua vez, geram uma grande quantidade de ácido láctico e reduzem o pH a níveis que protegem o órgão contra a invasão por bactérias patogênicas e leveduras. O armazenamento de glicogênio pelas células do epitélio vaginal é estimulado por estrógenos e, assim, ocorre apenas em animais sexualmente maduros.

A imunoglobulina predominante no muco cervical é a IgA, e no interior do útero, a IgG. Caso bactérias como *Campylobacter fetus* infectem o trato genital, os anticorpos IgA vaginais imobilizam e aglutinam esses organismos. Se a membrana mucosa se tornar

inflamada, os anticorpos IgG provenientes do soro também auxiliam na proteção. A proteína surfactante A também é importante na proteção da vagina contra infecções. Infecções por *C. fetus* estão associadas à presença de várias células mononucleares, assim como a reações cutâneas tardias (hipersensibilidade do tipo IV), de modo que a imunidade mediada por células também participa da resistência a essa infecção local. Respostas imunológicas similares também podem ser dirigidas contra outros organismos que infectem o colo do útero e a vagina, e a presença de anticorpos aglutinantes no muco vaginal pode ser utilizada em testes diagnósticos para brucelose, campilobacteriose e tricomoníase (a resposta imunológica local para a tricomoníase é mensurada principalmente por IgE) ([Capítulo 27](#)). A IgG também atinge o lúmen uterino e vaginal por transporte ativo mediado pelo FcRn, que é dependente do pH e se liga à IgG nos tecidos em que o pH é relativamente elevado, liberando essa IgG na vagina, onde o pH é muito baixo.

O lavado do prepúcio de touros infectados com *C. fetus* pode conter imunoglobulinas IgG1, IgM e IgA. A IgA está presente em pequenas quantidades na urina normal e acredita-se ser produzida pelos tecidos linfoides das paredes do trato urinário. A IgG pode estar presente em grandes quantidades na urina de animais com nefrite devido à quebra da barreira glomerular.

Imunidade na Pele

A pele é a primeira linha de defesa contra muitos microrganismos invasores, função que desempenha de forma eficaz, permitindo a entrada de algumas poucas bactérias quando intacta. A pele é uma forte barreira física suplementada por descamação e dessecamento contínuas e baixo pH devido à presença de ácidos graxos no sebo ([Quadro 22-1](#)). Além disso, apresenta uma flora bacteriana que exclui bactérias e fungos patogênicos. Em caso de alteração da flora cutânea, suas propriedades protetoras são reduzidas e pode haver invasão microbiana. Assim, as infecções da pele tendem a ocorrer em áreas como axila ou virilha, onde o pH e a umidade são elevados. Da mesma forma, animais forçados a ficar na água ou lama apresentam maior frequência de infecções em membros pela maior umidade, que leva ao rompimento de sua estrutura e a mudanças na sua flora residente em resposta às alterações no ambiente local.

Quadro 22-

1

Microbioma da pele

A pele é um ambiente inóspito – é muito seca, apresenta pH ácido, suas células são continuamente repostas e contém múltiplas moléculas antimicrobianas. O microambiente cutâneo, no entanto, é muito diverso. Algumas partes da pele não apresentam pelos, e algumas regiões, como a virilha e a axila ou a orelha média, são úmidas; as costas, por outro lado, são secas. Assim, muitas comunidades microbianas vivem na pele de animais. O desenvolvimento de novas metodologias tem permitido o estudo dessas comunidades microbianas por meio de análises genômicas de grande escala. A maior parte da flora é composta por residentes permanentes que podem

conferir proteção contra patógenos, mas também existem muitos residentes transitórios. Locais anatomicamente distintos podem refugiar comunidades bacterianas diversas. O microbioma da pele pode variar com o tempo e a idade do indivíduo. Apesar de a maior parte ser inócua, alguns patobiontes da microflora cutânea podem atuar em doenças ou retardar o reparo de feridas.

Dados de Hong HH. Skin microbiome: genomics-based insights into the delivery and role of skin microbes. *Trends Mol Med* 2011; 17: 320-8.

A pele apresenta diversas defesas inatas, desde sua própria flora microbiana até a produção de potentes peptídeos antimicrobianos pelos queratinócitos. Um grande número de genes para peptídeos antimicrobianos foi identificado na pele normal e é expresso em vários locais na superfície corpórea.

A pele também participa do sistema imunológico adaptativo por aprisionar抗ígenos em uma rede composta por várias populações de células dendríticas dérmicas. As mais conhecidas são as células de Langerhans, as quais podem se ligar ao抗ígeno exógeno e apresentá-lo aos linfócitos T auxiliares adjacentes. Elas são responsáveis por cerca de 50% a 70% das células dendríticas presentes na pele dos suínos.

A pele saudável contém uma população de linfócitos T localizada principalmente na camada basal e associada às células de Langerhans. Os linfócitos T CD4+ e CD8+ estão presentes em números iguais. Em humanos e camundongos, esses linfócitos são predominantemente T α/β . Nos mamíferos domésticos, muitos são linfócitos T γ/δ . Em bovinos, por exemplo, 44% dos linfócitos T dérmicos são γ/δ . Os três principais subconjuntos de linfócitos Th estão presentes, sendo que os Th1 e Th2 desempenham importantes papéis na defesa. Os Th17 são importantes nas doenças inflamatórias cutâneas, como a dermatite atópica. Um subconjunto de linfócitos T circulantes que migra para a pele e produz IL-22 (linfócitos Th22) também foi identificado. A IL-22 parece desempenhar um importante papel na manutenção da função da barreira das superfícies expostas do corpo. Esta citocina promove a imunidade antimicrobiana, a inflamação e a reparação tecidual.

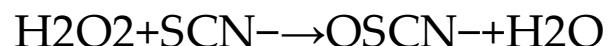
Caso um抗ígeno seja injetado por via intradérmica, como ocorre quando um carapato morde um animal, o抗ígeno é capturado pelas células de Langerhans e apresentado aos linfócitos T cutâneos, estimulando, assim, uma resposta imunológica rápida e eficaz. Uma reação semelhante ocorre quando produtos químicos reativos são colocados sobre a pele. Os lavados de pele contêm imunoglobulinas. Por exemplo, nos bovinos, as IgM, IgG1 e IgG2 séricas atravessam a pele por transudação, embora a IgA pareça ser sintetizada localmente.

As principais células da epiderme da pele, os queratinócitos, servem como sentinelas do sistema imunológico e são participantes ativos na defesa da pele. Sob condições normais, as células precursoras dos queratinócitos dividem-se e renovam continuamente a epiderme de forma coordenada. Em caso de lesão ou inflamação, alterações nas moléculas de adesão, nos receptores de superfície e no microambiente de citocinas modificam o comportamento dos queratinócitos. Caso a inflamação seja prolongada,

lesões cutâneas graves podem se desenvolver. Os padrões moleculares associados à lesão (DAMPs) gerados por trauma ou exposição à luz ultravioleta desencadeiam a formação de inflamassomas. Os queratinócitos expressam vários PRRs, como os TLRs e receptores de lectina do tipo C, e, portanto, são capazes de reconhecer PAMPs associados à invasão microbiana. Após a estimulação adequada, os queratinócitos podem produzir uma mistura complexa de interleucinas e interferons, entre outras citocinas, fatores de crescimento, quimiocinas, catelicidinas e múltiplas defensinas, que auxiliam na exclusão de micróbios que tentam penetrar a pele. Os queratinócitos expressam MHC de classe II e podem atuar como células apresentadoras de antígeno.

Imunidade na Glândula Mamária

Os mecanismos protetores do úbere provavelmente não são tão eficientes naquela anomalia biológica conhecida como vaca leiteira moderna. Em um animal não lactante, um tampão de queratina bloqueia o orifício do teto e exclui as bactérias. Em um animal em lactação, o fluxo de saída do leite ajuda a prevenir a invasão de alguns possíveis patógenos, enquanto o leite, por si só, contém muitas moléculas antibacterianas inatas. Estes agentes antibacterianos incluem componentes do sistema complemento, a lisozima, a lactoferrina e a lactoperoxidase. A lactoferrina compete com as bactérias por ferro e aumenta a explosão respiratória de neutrófilos. O leite contém lactoperoxidase e íons de tiocianato (SCN^-). Na presença exógena de peróxido de hidrogênio, a lactoperoxidase pode oxidar o SCN em produtos bacteriostáticos, como OSCN^- .



O peróxido de hidrogênio pode ser produzido por bactérias, como os estreptococos, ou pela oxidação do ácido ascórbico. As células fagocíticas liberadas no leite em resposta à inflamação também contribuem para a resistência antimicrobiana não só pela fagocitose, mas também pela liberação de lactoferrina, peróxido de hidrogênio e peroxidases lisossômicas. A ligação da lactoferrina bovina ao *Streptococcus agalactiae* pode ativar o C1q da via clássica do complemento.

O leite também contém IgA, o componente secretor e IgG1. A IgA e o componente secretor estão intimamente associados aos glóbulos de gordura do leite. Em animais monogástricos, há predominância de IgA, enquanto ruminantes apresentam predominância de IgG1. A IgA é sintetizada no tecido mamário, embora muitas das células produtoras de IgA na glândula mamária sejam derivadas de precursores intestinais. Essas células constituem uma fonte de anticorpos contra os agentes patogênicos intestinais. A IgG1 do colostro, por outro lado, é seletivamente transferida por transporte ativo via FcRn do soro para as células epiteliais da glândula mamária.

Um antígeno injetado na glândula mamária lactante tende a ser imediatamente levado pelo fluxo de saída do leite. Se for infundido na glândula de animais não lactantes, há o desenvolvimento de uma resposta humoral local. Infelizmente, devido à remoção

contínua de leite, as concentrações de anticorpos presentes no fluido se mantêm baixas (< 100 mg/dL), apesar de, ao longo do tempo, a quantidade de imunoglobulina produzida no úbere ser considerável. Na mastite aguda, a resposta inflamatória leva a um influxo de células fagocíticas ativas, especialmente neutrófilos, e à exsudação de proteínas séricas. Assim, os níveis de imunoglobulina no leite mastítico podem chegar a graus protetores (~8.000 mg/dL).

Como a resposta imune local no úbere é relativamente ineficaz na prevenção da infecção, as tentativas de vacinação contra organismos causadores de mastite geralmente são malsucedidas. No entanto, avanços recentes têm produzido resultados animadores. Dessa forma, a vacina contra *Staphylococcus aureus* que estimula a produção de anticorpos contra a pseudocápsula da bactéria parece ser eficaz. Esta pseudocápsula interfere na capacidade fagocítica dos leucócitos do leite. Os anticorpos induzidos por essa vacina promovem a opsonização e a destruição das bactérias. Uma vacina destinada a estimular a produção de anticorpos contra a toxina α estafilocócica, como a pseudocápsula, tem reduzido a incidência de mastite após o desafio em 50%. Resultados encorajadores foram também obtidos mediante a utilização de uma vacina mutante J5 contra coliformes ([Capítulo 25](#)) administrada no período seco, 30 dias depois e no momento do parto.

O colostro é rico em macrófagos e linfócitos. Estes macrófagos podem processar o antígeno e os seus sobrenadantes, aumentar a produção de IgA de linfócitos de sangue em cultura. Os linfócitos do leite podem sobreviver durante um curto período no intestino e transferir certo grau de imunidade ao animal recém-nascido ([Capítulo 21](#)).

Vacinação nas superfícies corpóreas

Quando os animais são vacinados contra microrganismos que causam infecções locais nas superfícies corpóreas, como as vias intestinais ou respiratórias, faz sentido estimular uma resposta de IgA de mucosa. Para fazer isso, basta que o antígeno da vacina seja ingerido ou inalado. Infelizmente, tais vacinas não são sempre eficazes. Os抗ígenos inativados geralmente não conseguem desencadear uma resposta de IgA, uma vez que o espirro ou a secreção nasal imediatamente os expulsam quando aplicados às membranas mucosas. (Uma exceção notável ocorre quando altos níveis de抗ígenos vacinais são incorporados à alimentação.) O único modo de desencadear uma resposta de IgA significativa é por meio do uso de vacinas vivas, cujos microrganismos vacinais podem temporariamente invadir as membranas mucosas. A vacina deve persistir durante tempo suficiente para provocar uma resposta imune e não causar danos significativos. Por causa da microflora intestinal abundante, as respostas intestinais de IgA tendem a apresentar limiar elevado, baixa memória e desaparecer rapidamente. O corpo regula de forma precisa a entrada do抗ígeno em células epiteliais. Os efeitos reguladores da produção de IgA se adaptam constantemente à resposta humoral contra a microflora intestinal. Um bom exemplo dessas vacinas é aquela contra a rinotraqueíte bovina ou felina. Mesmo algumas destas vacinas podem causar conjuntivite ou traqueíte transitória. Outros exemplos de vacinas vivas orais eficientes incluem as vacinas contra a poliomielite humana e contra a gastroenterite transmissível dos leitões. A tolerância oral também

continua sendo um desafio para as vacinas das mucosas. Assim, a administração de alguns抗ígenos nas vias respiratórias ou intestinal pode promover a ausência de resposta de linfócitos T na mucosa e no corpo como um todo.

A vacinação sistêmica contra estas infecções superficiais pode conferir imunidade adequada (como nas vacinas contra a gripe e a poliomielite humanas), uma vez que algumas IgGs podem ser transferidas do soro para a superfície da mucosa. De fato, muitas das vacinas disponíveis funcionam simplesmente estimulando níveis elevados de anticorpos IgG no sangue. Isto é eficaz, uma vez que o local de invasão é inundado por IgG quando o microrganismo provoca danos nos tecidos. No entanto, esta não é a maneira mais eficaz de conferir imunidade.

Após a estimulação da resposta protetora de IgA podem surgir outras dificuldades. Por exemplo, as respostas imunológicas secundárias são muitas vezes difíceis de serem induzidas em superfícies, e doses múltiplas de vacinas podem não aumentar a intensidade ou a duração da resposta imunológica local. Isto não é causado por um defeito intrínseco, mas sim porque os níveis elevados de IgA podem bloquear a absorção de抗ígenos e impedi-los de alcançar as células apresentadoras de抗ígeno.

Vacinas e a sua Produção

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Tipos de Imunização

Imunização Passiva

Imunização Ativa

 Vacinas Vivas e Inativadas

 Inativação

 Atenuação

Tecnologia de Vacinas Modernas

 Antígenos Gerados por Clonagem Gênica (Categoria I)

 Organismos Geneticamente Atenuados (Categoria II)

 Organismos Vivos Recombinantes (Categoria III)

 Vacinas de Polinucleotídeos (Categoria IV)

 Estratégias de Sensibilização e Reforço (*Prime-Boost*)

 Vacinologia Reversa

Adjuvantes

 Adjuvantes de Depósito

 Adjuvantes Particulados

 Adjuvantes Imunoestimuladores

 Adjuvantes Combinados

Pontos principais

- Um animal pode ser imunizado contra infecções de duas formas: imunização passiva e imunização ativa.
- A imunização passiva, por meio da administração de anticorpos pré-produzidos em um animal saudável, fornece proteção imediata, embora resulte em uma imunidade de curta

duração.

- A imunização ativa, utilizando vacinas contendo organismos vivos ou inativados, produz uma imunidade de desenvolvimento lento, mas de longa duração.
- As vacinas vivas tendem, em geral, a estimular uma resposta imune mais eficaz do que as que contêm organismos inativados. No entanto, estas vacinas com organismos inativados tendem a ser mais seguras.
- Técnicas moleculares inovadoras, como o uso de vacinas de DNA ou da vacinologia reversa, podem permitir o desenvolvimento de vacinas contra doenças cujas imunizações atuais são ineficazes ou não são disponíveis.
- Adjuvantes são substâncias adicionadas a vacinas para melhorar sua eficácia.

A vacinação é, de longe, o método mais eficaz e de baixo custo para o controle das doenças infecciosas em humanos e animais. A erradicação global da varíola e da peste bovina, a eliminação da cólera suína e da brucelose em diversos países, além do controle de doenças como a febre aftosa, a cinomose, a raiva, a influenza e a doença de Aujeszky, não seriam possíveis sem o uso de vacinas eficazes. A tecnologia em vacinas segue um rápido avanço, especialmente pelo uso de técnicas moleculares modernas e pela nossa maior compreensão dos mecanismos imunológicos e formas para otimizar respostas imunes para alcançar uma proteção máxima.

Tipos de Imunização

Há dois métodos básicos pelos quais qualquer animal pode se tornar imune a uma doença infecciosa ([Fig. 23-1](#)): a imunização passiva e a ativa. A imunização passiva gera imunidade temporária pela transferência de anticorpos de um animal resistente a outro suscetível. Estes anticorpos, transferidos de forma passiva, conferem proteção imediata; no entanto, uma vez que são gradualmente catabolizados, essa proteção diminui em intensidade e o receptor, eventualmente, torna-se suscetível novamente.

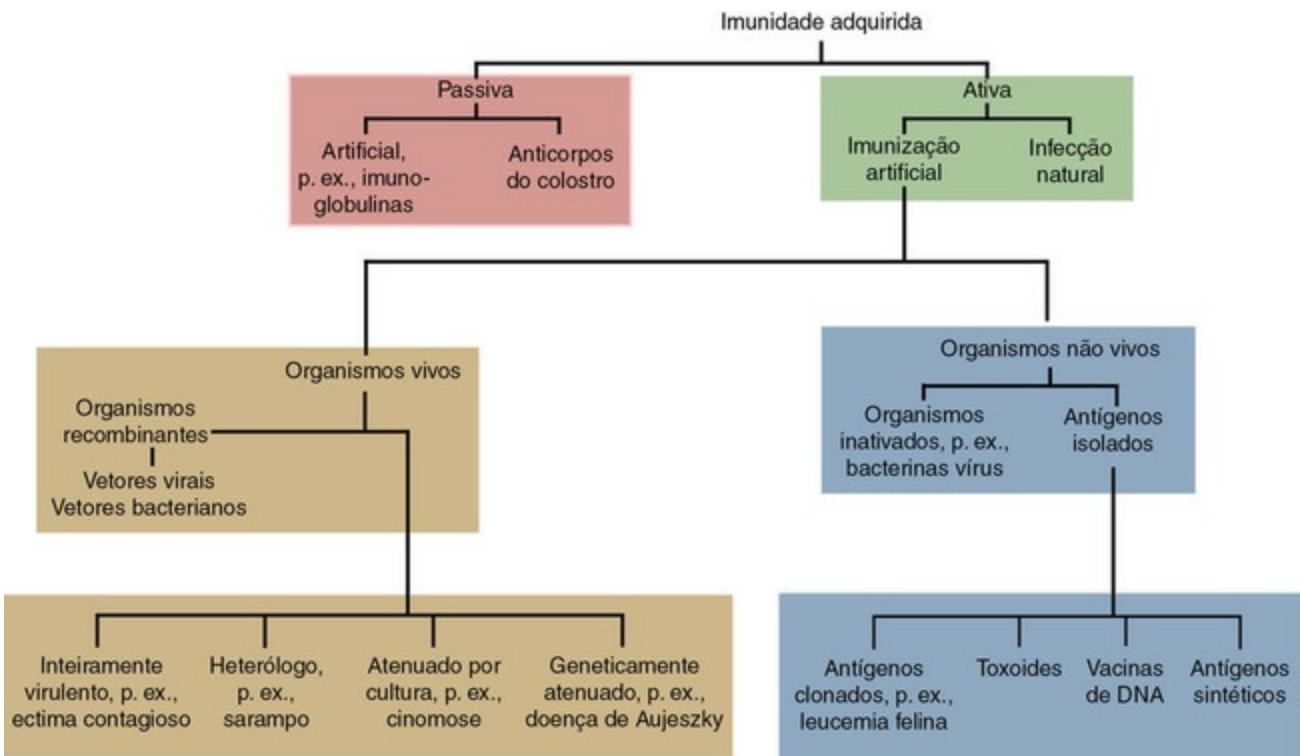


FIGURA 23-1 Classificação dos diferentes tipos de imunidade adaptativa e dos métodos empregados para induzir proteção.

A imunização ativa, em contrapartida, envolve a administração de antígenos a um animal, de forma que ele responda desencadeando uma resposta imunológica. Uma nova imunização ou a exposição do mesmo animal à infecção resultará em uma resposta imunológica secundária e na melhora acentuada da imunidade. A desvantagem da imunização ativa é que, assim como ocorre em todas as respostas adaptativas, a proteção não é conferida imediatamente. Entretanto, uma vez estabelecida, apresenta longa durabilidade e é possível de reestímulo (Fig. 23-2).

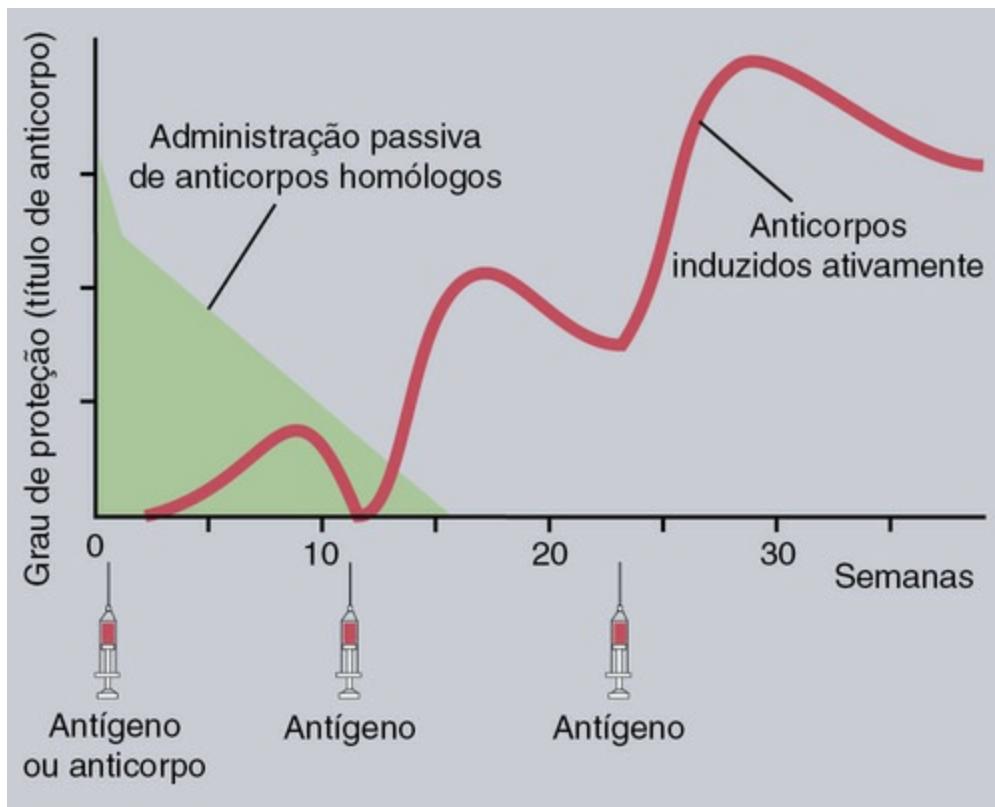


FIGURA 23-2 Títulos séricos de anticorpos (e, consequentemente, o grau de proteção) conferidos pelos métodos de imunização ativa e passiva.

Imunização Passiva

A imunização passiva requer a produção de anticorpos por um animal doador, por meio da imunização ativa, e que estes anticorpos sejam administrados aos animais suscetíveis para conferir proteção imediata. Os soros contendo anticorpos (antissoros) podem ser produzidos contra uma ampla variedade de patógenos. Podem, por exemplo, ser produzidos em bovinos, contra o antraz; em cães, contra a cinomose; em gatos, contra a panleucopenia; e em humanos, contra o sarampo. Eles são mais eficazes na proteção dos animais contra organismos toxigênicos, como *Clostridium tetani* ou *Clostridium perfringens*, usando-se antissoros produzidos em cavalos. Os antissoros (ou imunoglobulinas) são produzidos, comumente, em cavalos jovens, mediante uma série de injeções imunizantes. As toxinas clostrídicas são proteínas que podem ser desnaturadas e detoxificadas pelo tratamento com formaldeído. As toxinas tratadas com formaldeído são denominadas toxoides. Os cavalos doadores são inicialmente inoculados com toxoides, contudo, uma vez que os anticorpos são produzidos, as injeções subsequentes poderão conter a toxina purificada. As respostas dos cavalos são monitoradas e, quando os anticorpos atingem títulos suficientemente elevados, o sangue é coletado. A coleta de sangue é realizada em intervalos, até que o título de anticorpos se reduza, momento em que os animais recebem um novo reforço do antígeno. O plasma é separado do sangue do cavalo e a fração das globulinas que contêm os anticorpos é concentrada, titulada e embalada.

Para padronizar a potência de diferentes imunoglobulinas devemos compará-las com um padrão biológico internacional. No caso do soro antitetânico, este processo é

realizado pela comparação da dose necessária para proteger cobaias contra uma quantidade definida de toxina tetânica com a dose da preparação padrão necessária para atingir a mesma proteção. O padrão internacional para a imunoglobulina contra o tétano é uma quantidade determinada pelo State Serum Institute em Copenhagen. Uma unidade internacional (IU) de imunoglobulina antitetânica é a atividade neutralizante específica contida em 0,03384 mg do padrão internacional. A unidade padrão americana (AU) é o dobro da unidade internacional.

A imunoglobulina antitetânica é administrada aos animais para conferir proteção imediata contra o tétano. Devem ser administradas, no mínimo, 1.500 IU de imunoglobulina para equinos e bovinos; 500 IU para bezerros, ovinos, caprinos e suínos; e 250 IU para cães. A quantidade exata deve variar com a extensão da lesão tecidual, o grau de contaminação da ferida e o tempo transcorrido desde a lesão. A imunoglobulina antitetânica é pouco eficaz após a ligação da toxina ao seu receptor alvo e o surgimento dos sinais clínicos.

Embora as imunoglobulinas confirmem proteção imediata, existem alguns problemas associados à sua utilização. Por exemplo, quando uma imunoglobulina antitetânica equina é administrada a uma vaca ou a um cão, as proteínas equinas são reconhecidas como não próprias, desencadeiam uma resposta imune e são rapidamente eliminadas (Fig. 23-3). Para reduzir a antigenicidade, as imunoglobulinas são geralmente tratadas com pepsina para eliminação da região Fc, permanecendo intacta apenas a porção da molécula da imunoglobulina necessária à neutralização da toxina, o fragmento F(ab)'₂.

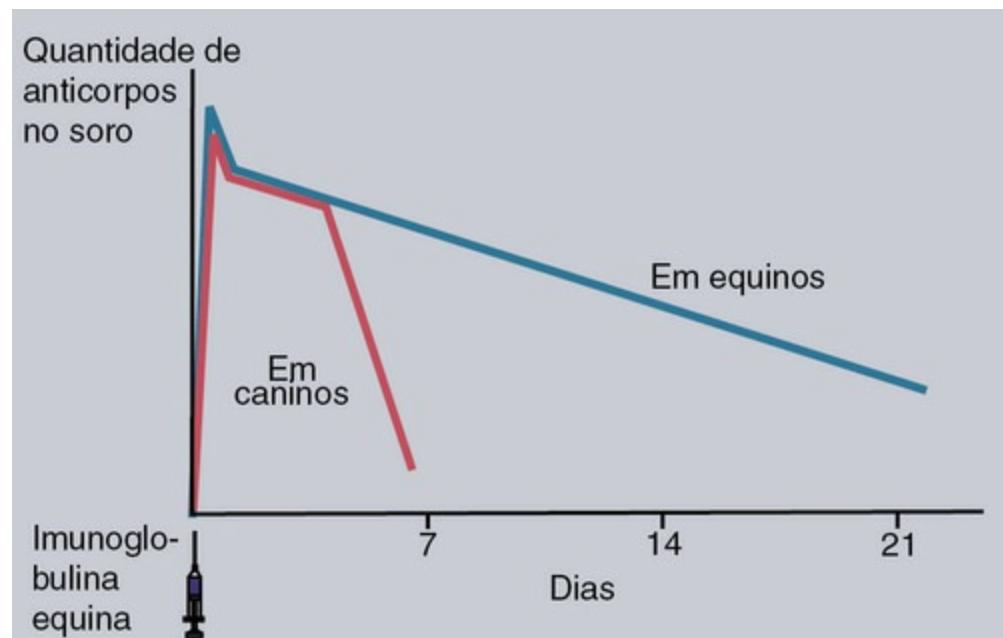


FIGURA 23-3 O destino de imunoglobulinas administradas de forma passiva a uma espécie homóloga (equina) ou a uma espécie heteróloga (canina).

Se ainda houver anticorpos equinos circulantes no momento em que o animal receptor apresentar uma resposta imunológica, os imunocomplexos formados poderão ocasionar uma reação de hipersensibilidade tipo III, denominada doença do soro (Capítulo 30). Se doses repetidas de antissoro equino forem administradas a um animal de outra espécie,

isso poderá levar à produção da imunoglobulina E (IgE) e à anafilaxia ([Capítulo 28](#)). Por fim, a presença de níveis elevados de anticorpos equinos circulantes poderá interferir na imunização ativa contra o mesmo antígeno. Este fenômeno é similar ao observado em animais neonatos, protegidos passivamente por anticorpos maternos. Algumas vezes a imunização passiva pode ocasionar efeitos adversos indesejados ([Quadro 23-1](#)).

Quadro 23-

1

Hepatite Sérica de Equinos

Em raras ocasiões, equinos podem desenvolver necrose hepática aguda 30 a 70 dias após a vacinação. Este fato tem ocorrido após administração do plasma equino, imunoglobulinas equinas contra o tétano, antraz, adenite equina (garrotinho), influenza e encefalite equina. Também tem ocorrido após a imunização ativa contra a encefalite equina e a rinopneumonite em vacinas preparadas utilizando células fetais equinas. Determinadas misturas séricas ou um único lote de vacina podem estar associados a alta incidência da doença. A etiologia, o mecanismo de transmissão e a patogenia são desconhecidos. Foram descritos casos isolados em cavalos não tratados que viviam com animais afetados, sugerindo que um vírus possa ter transmitido a doença. Entretanto, a transmissão experimental e a avaliação sorológica não revelaram o agente causador. A doença é grave e apresenta 53% a 88% de mortalidade. Os sinais clínicos incluem anorexia, icterícia, sudorese excessiva e anormalidades neurológicas. As análises bioquímicas confirmam uma grave lesão hepática, com concentrações elevadas de enzimas hepáticas, amônia e bilirrubina.

Anticorpos monoclonais constituem outra fonte de proteção passiva aos animais, no entanto são produzidos principalmente por hibridomas de camundongos, sendo imunoglobulinas de camundongos. Consequentemente, estes anticorpos serão antigênicos quando administrados a outras espécies. Todavia, os anticorpos monoclonais de camundongos contra os抗原os K99 da fímbria da *Escherichia coli* podem ser administrados, por via oral, a bezerros para protegê-los contra a diarreia causada por esse organismo. Um anticorpo monoclonal de camundongo contra células de linfoma tem sido utilizado com sucesso no tratamento deste tumor em cães.

Imunização Ativa

A imunização ativa apresenta diversas vantagens em relação à imunização passiva. Inclui um período de proteção sustentada, além da memória e do reforço desta resposta protetora por meio de injeções repetidas do antígeno ou pela exposição à infecção. Uma vacina ideal para a imunização ativa deve, portanto, propiciar uma imunidade eficaz e prolongada, a qual deve ser conferida tanto ao animal imunizado quanto a seus fetos, caso existam. Para a obtenção de uma imunidade eficaz, a vacina não pode apresentar efeitos colaterais adversos. (Desta forma, deveria estimular a imunidade adaptativa sem desencadear a inflamação associada com a imunidade inata.) Uma vacina ideal deve ser

barata, estável e adaptável à vacinação em populações, além de, preferencialmente, estimular uma resposta imune distingível da resultante em uma infecção natural, de forma que a imunização e a erradicação possam existir simultaneamente.

Além das exigências descritas anteriormente, as vacinas eficazes devem possuir outras propriedades essenciais. Primeiramente, o antígeno deve ser apresentado de forma eficiente, para que as células apresentadoras de抗ígenos possam processá-lo e secretar as citocinas adequadas. Em segundo lugar, tanto linfócitos T quanto linfócitos B devem ser estimulados para que gerem grandes números de células de memória. Em terceiro, linfócitos T auxiliares e efetores devem ser gerados para diversos epitopos vacinais, de modo que as variações individuais em polimorfismos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II e nas propriedades do epitopo sejam minimizadas. Por fim, o antígeno deve ser capaz de estimular as células de memória, de tal forma que a proteção seja a mais duradoura possível.

Vacinas Vivas e Inativadas

Infelizmente, dois dos pré-requisitos para uma vacina ideal – antigenicidade elevada e ausência de efeitos colaterais adversos – raramente são compatíveis. As vacinas vivas modificadas infectam as células do hospedeiro e sofrem replicação viral. As células infectadas, então, processam o antígeno endógeno. Desta forma, os vírus vivos desencadeiam uma resposta predominante de linfócitos T citotóxicos CD8+, uma resposta Th1. Este processo pode ser prejudicial, pois os vírus vacinais podem, sozinhos, causar a doença ou uma infecção persistente (denominada virulência residual). Em contraste, os organismos inativados atuam como抗ígenos exógenos, comumente estimulando respostas de linfócitos CD4+ Th2. Esta pode não ser a resposta mais adequada a alguns organismos, mas a mais segura. Parece, também, que as células dendríticas respondem de forma diferente às bactérias vivas e inativadas. Por exemplo, organismos como a *Salmonella* viva induzem aumento de CD40, CD86, interleucina 6 (IL-6), IL-12 e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), mais do que quando inativados.

As vantagens e desvantagens práticas das vacinas que contêm organismos vivos ou inativados são demonstradas claramente pelas vacinas disponíveis contra *Brucella abortus* para bovinos. *B. abortus* causa aborto em bovinos, e a vacinação tem sido utilizada, historicamente, para o controle da doença. As infecções por *Brucella* são mais bem controladas por uma resposta imune mediada por linfócitos T, e, para o controle dessa infecção, é necessário uma vacina que contenha uma cepa viva avirulenta de *B. abortus*. As vacinas vivas mais antigas contra a *Brucella*, especialmente a cepa 19, produziam imunidade em vacas durante a vida toda e preveniam o aborto com sucesso. Infelizmente, a vacina contra a cepa 19 também causou reações sistêmicas: edema no local de injeção, febre alta, anorexia, apatia e uma queda na produção de leite. A cepa 19 pode causar aborto em vacas prenhas, orquite em touros e febre oscilante em humanos. Para erradicar a brucelose são utilizados testes sorológicos que identificam os animais infectados, e a cepa 19 causa uma resposta mediada por anticorpos que dificilmente é

distinguida do observado em uma infecção natural.

Devido às desvantagens associadas ao uso da cepa 19, esforços consideráveis têm sido direcionados para a busca de uma melhor alternativa. Infelizmente, as vacinas inativadas (cepa 45/20) protegeram bovinos por menos de 1 ano. Uma cepa viva atenuada de *B. abortus*, denominada RB-51, tem sido utilizada em bovinos nos Estados Unidos. Trata-se de um mutante que não produz o antígeno O do lipopolissacarídeo. Como resultado, produz uma resposta Th1 acentuada, porém, ao contrário da cepa 19, não induz resultados falsos positivos nos testes padrão de diagnósticos, como a aglutinação em cartão ou em tubo e a fixação de complemento. Portanto, é possível distinguir os bovinos vacinados dos infectados. A RB-51 é menos patogênica para os bovinos do que a cepa 19, não sendo liberada em secreções nasais, na saliva ou na urina. A RB-51 não causa aborto em vacas prenhas. No entanto, causa a doença em humanos expostos acidentalmente e, por não estimular a produção de anticorpos, seu diagnóstico pode ser difícil.

As vantagens de vacinas como a da cepa 45/20 de *Brucella*, que contém organismos inativados, consistem na segurança com relação à virulência residual e na relativa facilidade de armazenamento, uma vez que os organismos já estão inativados ([Quadro 23-2](#)). Estas vantagens das vacinas inativadas correspondem às desvantagens das vacinas vivas, como para a cepa 19 ou a RB-51. Ou seja, algumas vacinas vivas podem apresentar virulência residual não somente para o animal no qual a vacina é produzida, mas também para outros animais. Elas podem ser revertidas para um tipo inteiramente virulento ou disseminar-se para animais não vacinados. Portanto, algumas cepas da vacina contendo o vírus da síndrome reprodutiva e respiratória suína (PRRSV) podem ser transmitidas para suínos não vacinados, causando uma infecção persistente e a doença. As vacinas vivas sempre apresentam o risco de contaminação por organismos indesejáveis; por exemplo, surtos de reticuloendoteliose em frangos no Japão e na Austrália foram relacionados com a contaminação das vacinas para a doença de Marek. O principal surto de leucose bovina na Austrália resultou da contaminação de um lote de vacina contra a babesiose que continha sangue total de bezerros. Houve aborto e morte em cadelas prenhas que receberam uma vacina contra a parvovirose contaminada com o vírus da língua azul. Também pode haver micoplasma contaminante em algumas vacinas. A encefalopatia espongiforme foi disseminada nas vacinas contra o micoplasma. Por fim, as vacinas contendo organismos vivos atenuados exigem cuidado na preparação, no armazenamento e no manuseio para evitar a morte dos organismos. A manutenção de uma cadeia de produção resfriada pode ser responsável por 20% a 80% do custo de uma vacina produzida em regiões tropicais.

Quadro 23-

2

Inativadas

Os Méritos Relativos das Vacinas Vivas e

Vacinas Vivas	Vacinas Inativadas
Necessidade de menos doses Não necessitam de adjuvantes	Estáveis para o armazenamento Improvável que causem doença devido à virulência

Menores chances de hipersensibilidades

Indução de interferon

Relativamente baratas

Necessidade de menor quantidade de doses

Podem ser administradas pelas vias naturais de infecção

Estimulam tanto a resposta imune humoral quanto a mediada por células

Proteção mais duradoura

residual

Não se replicam no organismo receptor

Improvável que contenham organismos contaminantes vivos

Não se disseminam para outros animais

São seguras em pacientes imunodeficientes

Mais fáceis de armazenar

Menores custos de desenvolvimento

Ausência de risco de reversão da virulência

As desvantagens das vacinas inativadas correspondem às vantagens das vacinas vivas. O uso de adjuvantes para aumentar a antigenicidade pode causar inflamação grave ou toxicidade sistêmica, enquanto doses múltiplas ou elevadas doses individuais do antígeno aumentam o risco de ocorrência de reações de hipersensibilidade, além de elevar os custos.

Inativação

Organismos inativados para utilização em vacinas devem apresentar uma antigenicidade o mais similar possível à dos organismos vivos. Portanto, métodos rudimentares de inativação que causem grandes modificações da estrutura antigênica como resultado da desnaturação proteica em geral são insatisfatórios. Se forem utilizados agentes químicos, estes não devem alterar os抗ígenos responsáveis por estimular a imunidade protetora. Um exemplo de agente químico é o formaldeído, que interage com proteínas e ácidos nucleicos, conferindo rigidez estrutural. As proteínas também podem ser levemente desnaturadas pelo tratamento com acetona ou álcool. Os agentes alquilantes que interagem com cadeias de ácidos nucleicos também são apropriados para a inativação de organismos, já que não alteram as proteínas de superfície, não interferindo na antigenicidade. Exemplos de agentes alquilantes incluem óxido de etileno, etilenoimina, acetiletilenoimina e β -propiolactona, todos estes sendo utilizados em vacinas veterinárias. Diversas vacinas bem-sucedidas que contêm bactérias mortas (bacterinas) ou toxinas inativadas (toxoides) podem ser produzidas, de forma relativamente simples, com o uso desses agentes. Algumas vacinas podem conter misturas desses componentes. Por exemplo, certas vacinas contra a *Mannheimia hemolytica* contêm tanto bactérias mortas quanto leucotoxina bacteriana inativada.

Atenuação

Organismos vivos virulentos normalmente não podem ser utilizados em vacinas. Sua virulência deve ser reduzida para que, embora ainda vivos, não sejam mais capazes de causar doenças. Este processo de redução da virulência é denominado atenuação, cujo grau é crítico para o sucesso da vacina. Uma atenuação insuficiente resultará em virulência residual, levando à doença, e a atenuação excessiva poderá resultar em uma vacina ineficaz. Os métodos tradicionais de atenuação eram empíricos e existia pouca compreensão sobre as alterações induzidas pelo processo de atenuação. Geralmente,

esses métodos envolviam organismos adaptados ao cultivo em condições incomuns para que perdessem a adaptação ao seu hospedeiro habitual. Por exemplo, a cepa do bacilo Calmette- Guérin (BCG) do *Mycobacterium bovis* foi tornada avirulenta pelo crescimento, durante 13 anos, em meio de cultura saturado por bile. A cepa vacinal do antraz foi transformada avirulenta por crescimento em ágar suplementado com soro a 50%, sob uma atmosfera rica em CO₂ para que perdesse a capacidade de formar cápsula. A vacina com a cepa 19 de *B. abortus* foi cultivada sob condições de escassez nutricional. Infelizmente, a estabilidade genética nem sempre pode ser garantida nas cepas atenuadas. Pode haver ocorrência de mutação reversa, possibilitando que os organismos atenuados desenvolvam novamente sua virulência.

Um método mais confiável de tornar bactérias avirulentas é pela manipulação genética. Por exemplo, existe uma vacina viva modificada que contém *M. hemolytica* e *Pasteurella multocida* dependentes de estreptomicina. Estes mutantes dependem da presença de estreptomicina para o seu crescimento. Quando administrados a um animal, a ausência de estreptomicina resultará na morte das bactérias, mas não antes de terem estimulado uma resposta imune protetora.

Tradicionalmente, os vírus têm sido atenuados pelo cultivo em células ou em espécies às quais não são naturalmente adaptados. Por exemplo, o vírus da peste bovina, que é normalmente um patógeno de bovinos, foi atenuado pela primeira vez por crescimento em coelhos. Finalmente, desenvolveu-se, com sucesso, uma vacina contra a peste bovina adaptada para cultura de tecidos e desprovida de virulência residual. O uso difundido e sistemático desta vacina permitiu, finalmente, a erradicação mundial da peste bovina. Exemplos similares incluem a adaptação do vírus da doença equina africana a camundongos e do vírus da cinomose canina aos furões. Como alternativa, os vírus que afetam os mamíferos podem ser atenuados pela cultura em ovos. Por exemplo, a cepa Flury da raiva foi atenuada pela passagem prolongada em ovos, perdendo sua virulência contra cães e gatos saudáveis.

O método mais tradicional utilizado para atenuação viral tem sido a cultura prolongada em tecidos. Nesses casos, a atenuação viral é atingida pelo cultivo do organismo em células às quais não está adaptado. Por exemplo, o vírus da cinomose canina, quando virulento, ataca preferencialmente as células linfoides. Portanto, no planejamento de uma vacina, esse vírus foi cultivado de forma repetida em células renais caninas. Ao adaptar-se às condições de cultivo, o vírus perdeu a habilidade de causar doença grave.

Em determinadas circunstâncias é possível utilizar organismos inteiramente virulentos para a imunização, assim como os chineses fizeram com a varíola. Um exemplo é a vacinação contra o ectima contagioso em ovinos. O ectima contagioso (orf) é uma doença viral que atinge cordeiros, levando à formação de crostas peribucais robustas, o que impede a alimentação e resulta na falha do desenvolvimento. A doença apresenta poucos efeitos sistêmicos. Os cordeiros recuperam-se completamente em poucas semanas, tornando-se imunes a partir de então. É comum a vacinação de cordeiros com o material infectado das crostas, que é esfregado em ranhuras feitas no lado interno da coxa. A infecção local neste sítio não exerce efeito adverso nos cordeiros e eles se tornam

estavelmente imunes. No entanto, devido ao fato de os animais vacinados poderem transmitir a doença, eles devem ser separados dos não vacinados por algumas semanas.

Tecnologia de Vacinas Modernas

Embora tanto as vacinas vivas modificadas quanto as inativadas tenham demonstrado sucesso no controle de várias doenças infecciosas, é sempre necessário torná-las mais eficazes, baratas e seguras ([Fig. 23-4](#)). O uso de técnicas moleculares modernas pode produzir vacinas novas e melhoradas. Estas vacinas podem ser divididas em diversas categorias ([Tabela 23-1](#)).

Tabela 23-1

Classificação do USDA para Produtos Biológicos Veterinários Desenvolvidos por Engenharia Genética

CATEGORIA	DESCRIÇÃO
I	Vacinas que contêm organismos recombinantes inativados ou antígenos purificados derivados de organismos recombinantes.
II	Vacinas contendo organismos vivos que contenham deleções gênicas ou genes heterólogos marcadores.
III	Vacinas que contêm vetores de expressão ativos expressando genes heterólogos para antígenos imunizantes ou outros estimulantes.
IV	Outras vacinas geneticamente modificadas, como vacinas de polinucleotídeos.

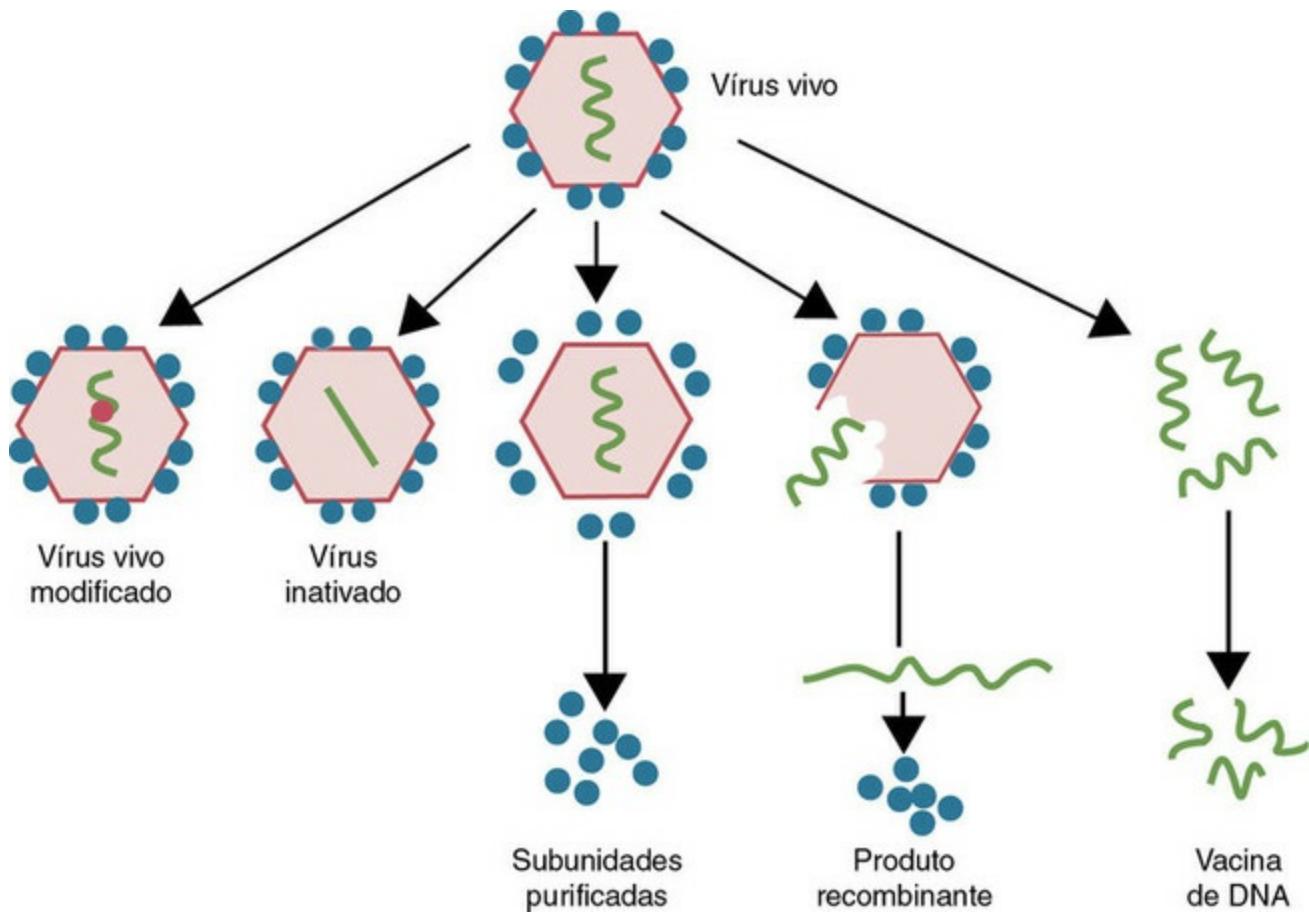


FIGURA 23-4 Diagrama esquemático mostrando algumas das diferentes formas pelas quais um vírus e seus antígenos podem ser tratados para a produção de vacinas.

Antígenos Gerados por Clonagem Gênica (Categoria I)

A clonagem gênica pode ser utilizada na produção de grandes quantidades de antígeno purificado de cultivo. Neste processo, o DNA que codifica para um antígeno de interesse é, primeiramente, isolado do patógeno. Este DNA é inserido em uma bactéria ou levedura, de forma que o gene seja funcional e expresse o antígeno recombinante em grandes quantidades. A primeira aplicação bem-sucedida da clonagem gênica para a preparação de um antígeno desta forma envolveu o vírus da febre aftosa (Fig. 23-5), o qual é extremamente simples. O antígeno protetor (VP1) é bem conhecido e os genes que codificam para essa proteína foram mapeados. O genoma do RNA do vírus da febre aftosa foi isolado e transcrito em DNA pela enzima transcriptase reversa. O DNA foi, em seguida, cuidadosamente clivado por endonucleares de restrição, de forma que contivesse apenas o gene para o VP1. Este DNA, então, foi inserido em um plasmídeo inserido em uma *E. coli* e as bactérias foram cultivadas. As bactérias sintetizaram grandes quantidades de VP1, o qual foi recuperado, purificado e incorporado a uma vacina. O processo é altamente eficaz, uma vez que 4×10^7 doses da vacina contra a febre aftosa podem ser obtidas a partir de 10 L de *E. coli* cultivados a 10^{12} organismos por mililitro. Infelizmente, a imunidade produzida é inferior à gerada pelo vírus inativado, exigindo uma dose 1.000 vezes maior para a indução de uma proteção equivalente.

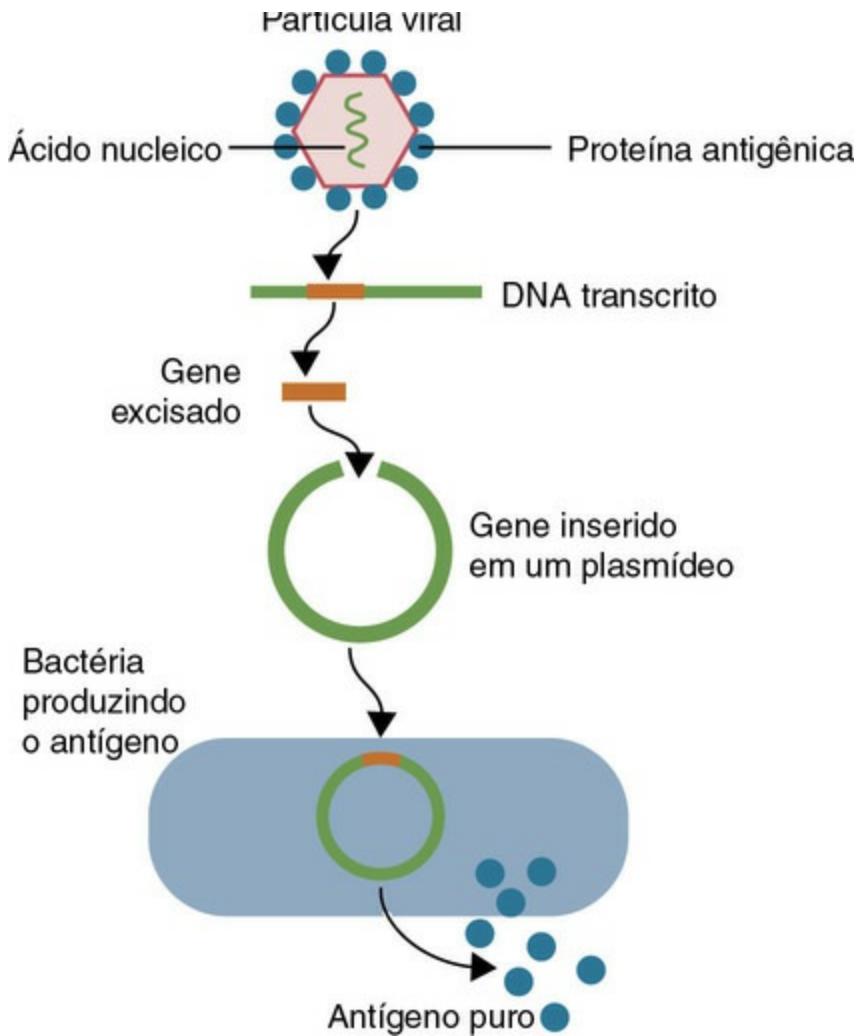


FIGURA 23-5 Produção de uma proteína viral recombinante para uso em uma vacina. O gene que codifica para o antígeno viral de interesse é clonado em outro organismo, neste caso, uma bactéria, expresso e produzido em quantidades muito grandes.

A primeira vacina veterinária recombinante da categoria I disponibilizada comercialmente foi produzida contra o vírus da leucemia felina. A principal proteína do envelope do FeLV, a gp70, é o antígeno responsável, em grande parte, pela indução de uma resposta imune protetora em gatos. Portanto, o gene para a gp70 (uma glicoproteína de 70 kDa) contendo uma pequena porção correspondente a uma proteína associada, denominada p15e (uma proteína do envelope, de 15 kDa), foi isolado e inserido em *E. coli*, que, por sua vez, expressou grandes quantidades de p70. A p70 recombinante não é glicosilada e apresenta um peso molecular pouco maior do que 50 kDa. Depois de clonada, a proteína recombinante é recuperada, purificada, complexada com um adjuvante de saponina e utilizada como vacina.

Outro exemplo de vacina recombinante é a direcionada contra o agente da doença de Lyme, *Borrelia burgdorferi*. O gene para OspA, lipoproteína imunodominante de superfície externa de *B. burgdorferi*, foi clonado em *E. coli*. A proteína recombinante expressa por *E. coli* é purificada e utilizada como vacina, quando complexada a um adjuvante. Esta vacina é única, pois os carapatos de animais imunizados ingerem o anticorpo. Os anticorpos, então, induzem a morte de bactérias no interior do intestino do carapato, prevenindo a disseminação para as glândulas salivares. Dessa forma, a vacina previne a transmissão pelo vetor.

Em vez de clonar o gene em questão em outro microrganismo, é possível clonar os genes do antígeno vacinal em plantas. Isso tem sido alcançado com sucesso para vírus como os da gastroenterite transmissível, o vírus de Norwalk e o da doença de Newcastle. As plantas empregadas incluem o tabaco, a batata, a soja, o arroz e o milho. Em alguns casos, essas plantas contêm concentrações bastante elevadas de antígenos e, então, podem simplesmente ser fornecidas como alimento aos animais. Embora os resultados tenham sido variados, uma vacina contra a doença de Newcastle à base da folha do tabaco foi licenciada nos Estados Unidos. Ainda não se sabe qual é a melhor aplicação dessas vacinas em animais.

As técnicas de clonagem gênica são úteis em qualquer situação na qual haja necessidade de se sintetizarem grandes quantidades de antígenos proteicos puros. Infelizmente, as proteínas puras são, frequentemente, antígenos fracos, porque não são apresentados de forma eficaz às células responsivas aos antígenos e podem não estar enoveladas corretamente. Além disso, podem ser antígenos ineficazes devido à restrição pelo MHC. Um método alternativo de se administrar um antígeno recombinante é a clonagem do gene em questão em um organismo carreador vivo atenuado.

Organismos Geneticamente Atenuados (Categoria II)

A atenuação por meio de cultura prolongada em tecidos pode ser considerada uma forma primitiva de engenharia genética. O resultado desejado é o desenvolvimento de uma cepa do organismo que seja incapaz de causar a doença. Este pode ser um objetivo difícil de atingir, e sempre existe o risco de reversão da virulência. As técnicas de genética molecular, no entanto, possibilitam a modificação de genes de um organismo, de tal forma que ele se torne irreversivelmente atenuado. Eles são classificados como vacinas da categoria II. Estas vacinas estão disponíveis contra o herpesvírus causador da doença de Aujeszky em suínos. A enzima timidina quinase (TK) é necessária para que os herpesvírus se repliquem em células indivisíveis, como os neurônios. Os vírus dos quais o gene TK foi removido podem infectar células nervosas, mas não podem se replicar nem causar a doença ([Fig. 23-6](#)). Como resultado, essas vacinas, além de conferirem proteção eficaz, também bloqueiam a invasão celular por vírus da doença de Aujeszky, prevenindo o desenvolvimento de um estado de portador persistente.

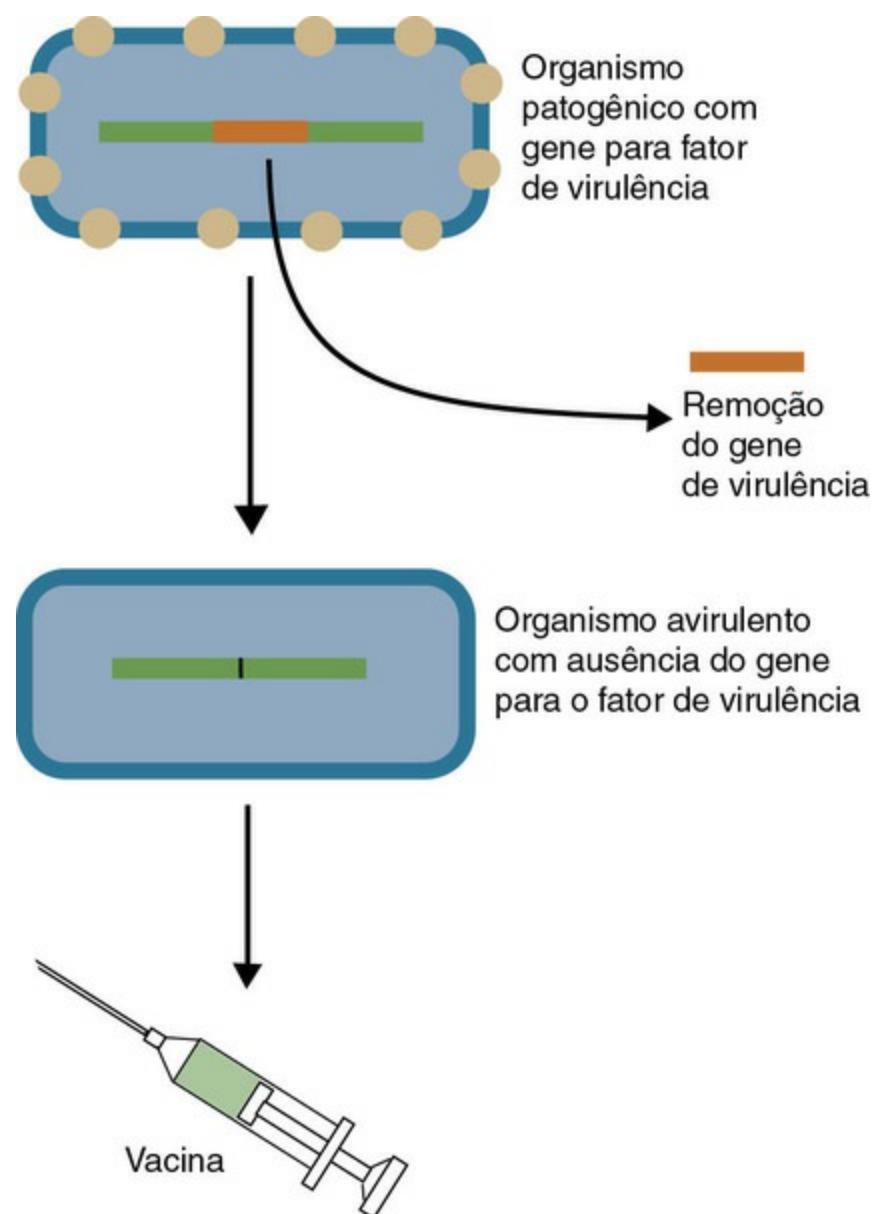


FIGURA 23-6 Produção de um vírus atenuado por remoção de um gene necessário à virulência. Os genes que codificam para os principais抗原os detectados pelas técnicas sorológicas também podem ser removidos, assegurando que os animais vacinados possam ser distinguidos dos naturalmente infectados.

A manipulação genética também pode ser utilizada para produzir “vacinas marcadoras”. Por exemplo, o vírus da doença de Aujeszky sintetiza dois抗原os glicoproteicos, denominados gX e gI. São抗原os potentes, porém nenhum deles é essencial ao crescimento viral ou à virulência. Os抗原os são expressos em todos os vírus isolados de campo (vírus selvagem). Animais infectados com o vírus selvagem irão produzir anticorpos contra gX e gI. Uma vacina atenuada contra o vírus da doença de Aujeszky está sendo produzida com ausência destas proteínas. Suíços vacinados não irão produzir anticorpos contra gX ou gI, ao contrário daqueles naturalmente infectados. A vacina não causará reações sorológicas positivas no ensaio imunossorvente enzimático (ELISA) para gX ou gI, e a presença de anticorpos contra gX e gI em um porco é a evidência de que o animal foi exposto a cepas de campo do vírus da doença de Aujeszky. Esse tipo de vacina, denominado *differentiate infected from vaccinated animals* (DIVA), deverá auxiliar na erradicação de doenças infecciosas específicas de forma muito mais rápida e econômica do que os métodos convencionais.

Organismos Vivos Recombinantes (Categoria III)

Os genes que codificam para antígenos proteicos podem ser clonados diretamente em uma variedade de organismos. Em vez do antígeno purificado, o próprio organismo recombinante pode ser utilizado como vacina. Estes organismos são classificados como vacinas da categoria III ([Fig. 23-7](#)). As vacinas recombinantes experimentais têm utilizado como vetores adenovírus, herpesvírus e bactérias como BCG ou *Salmonella*, entretanto, os organismos mais empregados para este propósito são poxvírus, como vaccínia, avipoxvírus e canaripox. Estes vírus são facilmente administrados por raspagem cutânea ou por ingestão. Possuem genomas extensos e estáveis, o que torna a inserção de um novo gene relativamente fácil (até 10% de seu genoma pode ser substituído por DNA exógeno), e podem expressar concentrações elevadas do novo antígeno. Além disso, as proteínas recombinantes são submetidas a etapas adequadas de processamento, incluindo a glicosilação e o transporte através da membrana do poxvírus. Os poxvírus aviários, como canaripox, são vetores especialmente efetivos em mamíferos. Eles não se replicam e a expressão de antígeno dura apenas cerca de 6 horas. Como resultado, estas vacinas são muito seguras, não podem ser transmitidas por artrópodes e não são excretadas nos fluidos corporais. É interessante destacar que não estimulam imunidade no vetor viral, característica que ocorre na utilização de outros vetores e que pode evitar imunizações subsequentes. Vacinas veteirizadas com canaripox muitas vezes são capazes de ultrapassar o bloqueio de anticorpos maternos, primando animais jovens. Elas não conseguem reverter-se a virulentas novamente. Em consequência, vacinas veteirizadas com canaripox são amplamente utilizadas para doenças como leucemia felina, vírus do Nilo Ocidental, parvovirose canina, cinomose, influenza equina e raiva. Outro exemplo de uma vacina viva recombinante é a vacina antirrábica veteirizada com vaccínia. O gene da glicoproteína do envelope da raiva, ou proteína G, é inserido no vírus vaccínia. A glicoproteína é o único antígeno da raiva capaz de induzir anticorpos neutralizantes contra o vírus, conferindo proteção contra a doença. A infecção pela vacina antirrábica de vaccínia recombinante resulta na produção de anticorpos contra a proteína G, levando ao desenvolvimento da imunidade. Essa vacina obteve sucesso quando administrada por via oral, por meio de iscas, a carnívoros selvagens. Esta forma de vacina pode ser distribuída a partir de aeronaves. Assim, na Bélgica, a vacina oral contra a raiva, lançada por via aérea, exterminou efetivamente a raiva em raposas espalhadas pelas Ardenas ([Fig. 23-8](#)). A vacina foi utilizada em Ontário para prevenir a disseminação da raiva em raposas; em Nova Jersey, para prevenir a disseminação da raiva em guaxinins, e no Texas, para bloquear a disseminação da raiva em coiotes. Por exemplo, desde 1995, 17,5 milhões de doses da vacina antirrábica veteirizada com vaccínia foram lançados por via aérea ao longo de 661.745 km² do Texas com grande sucesso ([Quadro 23-3](#)).

Quadro 23-

3

Custo-Benefício da Vacinação

A raiva é uma doença cara. Se um animal não vacinado morde um humano, os custos incluem os da vacinação pós-exposição da vítima, bem como a quarentena ou a

eutanásia do animal. O cérebro do animal deve ser examinado para a presença do vírus. Estes custos, é claro, não levam em consideração o estresse e a preocupação associada à doença. No Texas, a vacinação aérea, pela distribuição de iscas alimentares contendo a vacina veteorizada antirrábica, tem sido empregada para imunizar coiotes contra a raiva. O total de gastos com o programa inclui: vacinas, alimentos, aviões, combustível, e assim por diante. Os benefícios foram economias associadas à profilaxia humana pós-exposição e aos testes para a raiva animal na área afetada. Foi calculado que o programa de vacinação contra a raiva custou cerca de U\$ 26 milhões. Os benefícios foram estimados entre U\$ 89 e U\$ 346 milhões! Dependendo da frequência de profilaxia pós-exposição e testes em animais, a relação custo-benefício variou de 3,38 a 33,13.

Shwiff SA, Kirkpatrick KN, Sterner RT: Economic evaluation of an oral rabies vaccination program for control of a domestic dog-coyote rabies epizootic: 1995-2006, *J Am Vet Med Assoc* 233: 1736–1741, 2008.

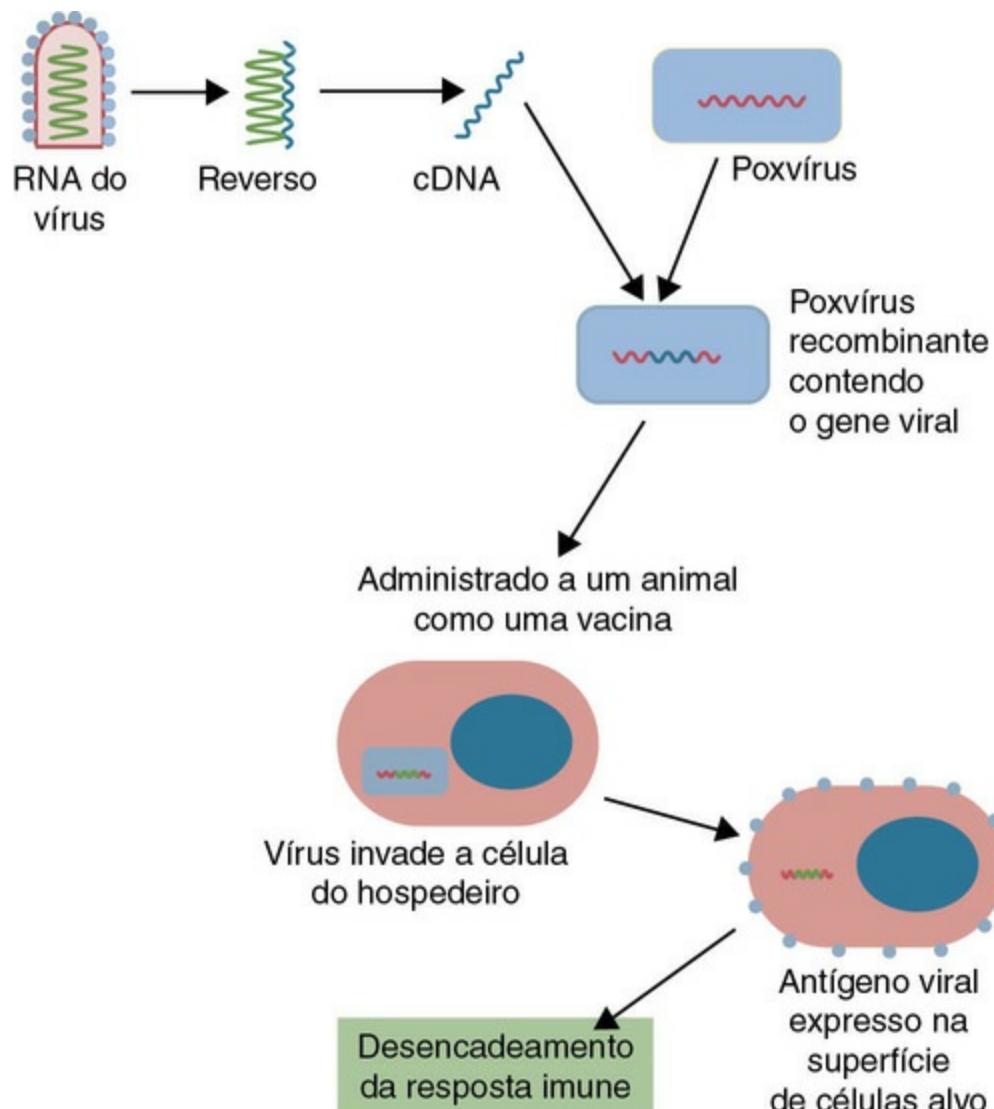


FIGURA 23-7 Produção de uma vacina recombinante veteorizada em vaccínia. O vírus vaccínio foi selecionado por apresentar espaço excedente em seu genoma e pela facilidade de administração aos animais. Dessa forma, os recombinantes de vaccínio contra a raiva podem ser administrados por via oral.

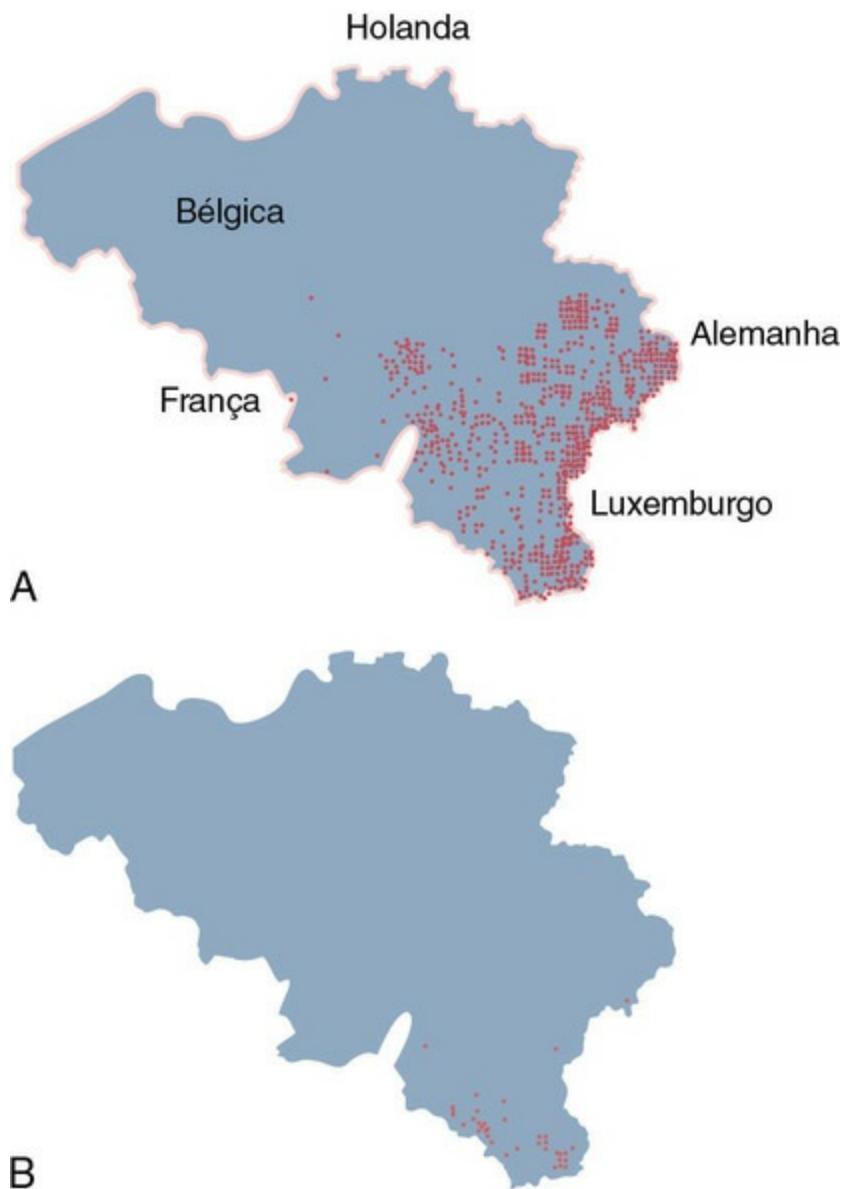


FIGURA 23-8 Distribuição geográfica dos casos de raiva em animais selvagens na Bélgica. A, Em 1989. B, Em 1992 e 1993, após a introdução de uma vacina antirrábica de vaccínia recombinante. Este é um exemplo notável da eficácia de uma vacina recombinante. (Brochier B, Boulanger D, Costy F, Pastoret PP: Towards rabies elimination in Belgium by fox vaccination using a vaccinia-rabies glycoprotein recombinant virus, *Vaccine* 12:1368–1371, 1994.)

Vacinas altamente eficazes da categoria III também foram desenvolvidas para a peste bovina, as quais consistem em uma vacina de vetor vaccínia ou capripox contendo os genes da hemaglutinina (*H*) ou de fusão (*F*) do vírus da peste bovina. Estas vacinas têm sido tão efetivas, que sua utilização sistemática levou à erradicação da peste bovina. A vacina recombinante contendo capripox também possui a vantagem de proteger bovinos contra a dermatose nodular contagiosa. O vírus vaccínia também pode ser atenuado pela inativação de genes para timidina quinase e hemaglutinina, e apresenta a vantagem de não causar lesões cutâneas nos animais vacinados. Outro exemplo de vacina da categoria III envolve o uso de uma quimera do vírus da febre amarela para a proteção contra o vírus do Nilo Ocidental. Esta tecnologia utiliza o capsídeo e genes não estruturais da cepa 17D da vacina atenuada contra a febre amarela para transportar genes de envelope de outros flavivírus, como o vírus do Nilo Ocidental. O vírus resultante é uma quimera do vírus da febre amarela com o vírus do Nilo Ocidental, muito menos neuroinvasivo e, consequentemente, muito mais seguro do que qualquer um dos vírus parentais. A

margem de segurança pode ser ainda mais elevada introduzindo-se mutações pontuais direcionadas aos genes de envelope.

A primeira vacina da categoria III aprovada pelo U.S. Department of Agriculture (USDA) foi contra o vírus da doença de Newcastle. O vetor é um avipoxvírus, no qual foram incorporados genes *HA* e *F* do vírus da doença de Newcastle. Adicionalmente, a vacina apresenta a vantagem de conferir imunidade contra o avipoxvírus.

Vacinas de Polinucleotídeos (Categoria IV)

Outro método de vacinação envolve a injeção, não de um antígeno proteico, mas do DNA que codifica para抗ígenos estranhos. Por exemplo, o DNA que codifica para o antígeno de uma vacina pode ser inserido em um plasmídeo bacteriano, ou seja, uma sequência de DNA circular que atua como vetor (Fig. 23-9). O gene do antígeno vacinal é inserido sob o controle de uma sequência promotora forte em mamíferos. Quando o plasmídeo modificado geneticamente é injetado em um animal por via intramuscular, ele é incorporado pelas células do hospedeiro. O DNA, então, é transcrito em mRNA e traduzido em uma proteína vacinal endógena (Fig. 23-10). O plasmídeo, ao contrário dos vetores virais, não pode se replicar em células de mamíferos. O conhecimento já adquirido tem demonstrado que a incorporação do plasmídeo é aprimorada com o uso de alguns "adjuvantes", que podem incluir complexos lipídicos, microcápsulas e copolímeros não iônicos. O fosfato de alumínio parece particularmente efetivo na melhoria da eficácia vacinal. As células do hospedeiro transfectadas processam a proteína vacinal e apresentam-na, como um antígeno endógeno, associada a moléculas do MHC classe I. Isso leva ao desenvolvimento de não apenas anticorpos neutralizantes, mas também de linfócitos T citotóxicos, uma vez que o antígeno é endógeno. Os抗ígenos expressos apresentam modificações pós-traducionais e estruturas terciárias adequadas, como a glicosilação. A resposta imunológica também é acentuada devido ao fato de que o DNA bacteriano contém motivos CpG não metilados, os quais são reconhecidos pelo receptor do tipo toll 9 (TLR9) e ativam células dendríticas. Esta ativação, por sua vez, promove uma intensa resposta Th1. Esse tipo de vacina é utilizado para proteger equinos contra a infecção pelo vírus do Nilo Ocidental. A vacina comercial consiste em um vetor plasmidial construído para expressar altas concentrações das proteínas do envelope viral (E) e pré-membrana (prM). Além disso, o plasmídeo contém promotores e genes marcadores. Quando injetado, combinado a um adjuvante oleoso biodegradável, o plasmídeo penetra nas células, levando-as a expressar a proteína viral. Uma segunda vacina de DNA foi aprovada para prevenção da necrose hematopoiética infecciosa em salmões no Atlântico. Outra vacina de DNA aprovada destina-se ao tratamento de cães com câncer letal, o melanoma. Os animais vacinados têm o tempo de vida prolongado significativamente (Capítulo 33). Esta estratégia também foi aplicada para a produção de vacinas experimentais contra a influenza aviária, a coriomeningite linfocítica, as raivas canina e felina, a parvovirose canina, a diarreia viral bovina, o vírus da imunodeficiência felina, o vírus da leucemia felina, a doença de Aujeszky, o vírus da febre aftosa, o herpesvírus bovino tipo 1 e a doença de Newcastle. Embora estas vacinas

teoricamente produzam uma resposta similar à induzida pelas vacinas vivas atenuadas, as vacinas de ácidos nucleicos são idealizadas para a proteção contra organismos cujo cultivo em laboratório é difícil ou perigoso. Naturalmente, as vacinas de DNA não podem ser utilizadas para induzir imunidade contra antígenos polissacarídicos. Algumas vacinas de DNA podem induzir imunidade mesmo na presença de títulos bastante elevados de anticorpos maternos. Embora estes anticorpos bloqueiem respostas sorológicas, o desenvolvimento de uma forte resposta de memória não é comprometido.

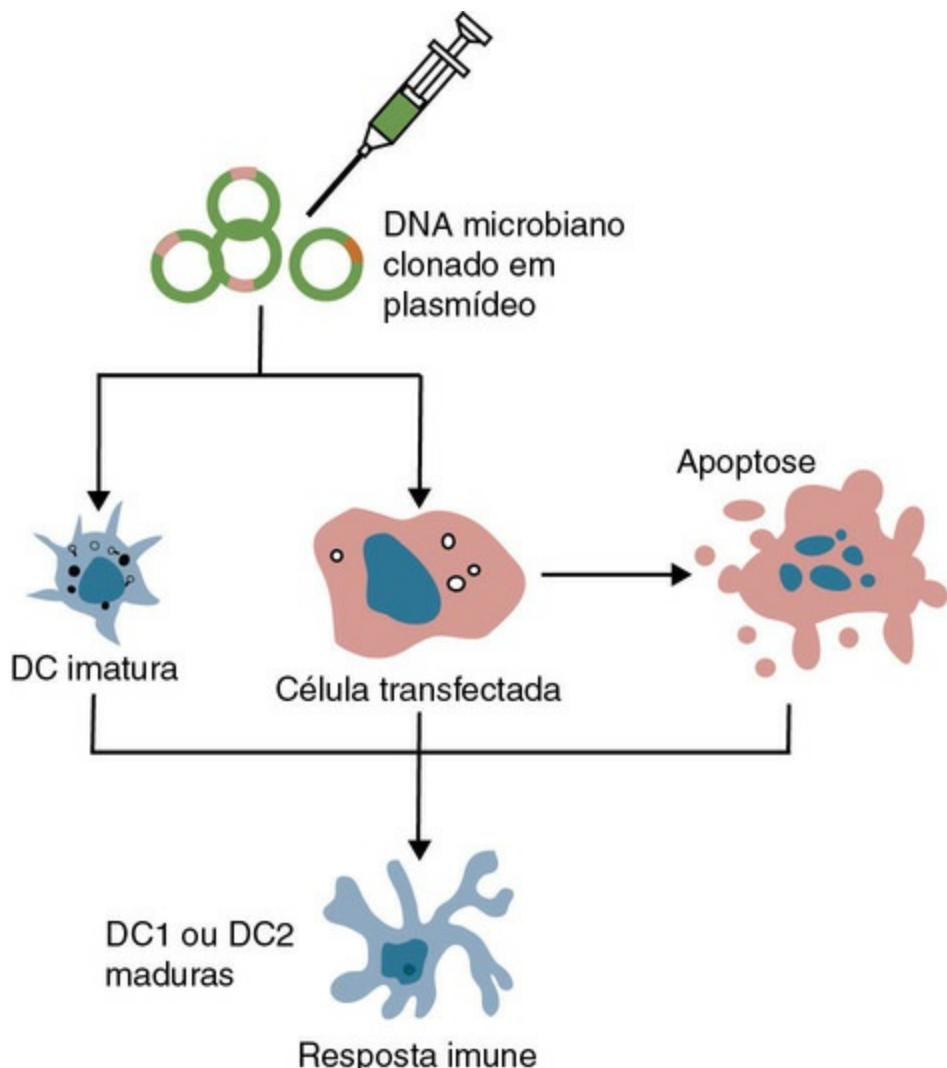


FIGURA 23-9 Mecanismo de ação pelo qual as vacinas de polinucleotídeos podem funcionar. O DNA que penetra na célula é funcional e pode codificar para抗ígenos endógenos.

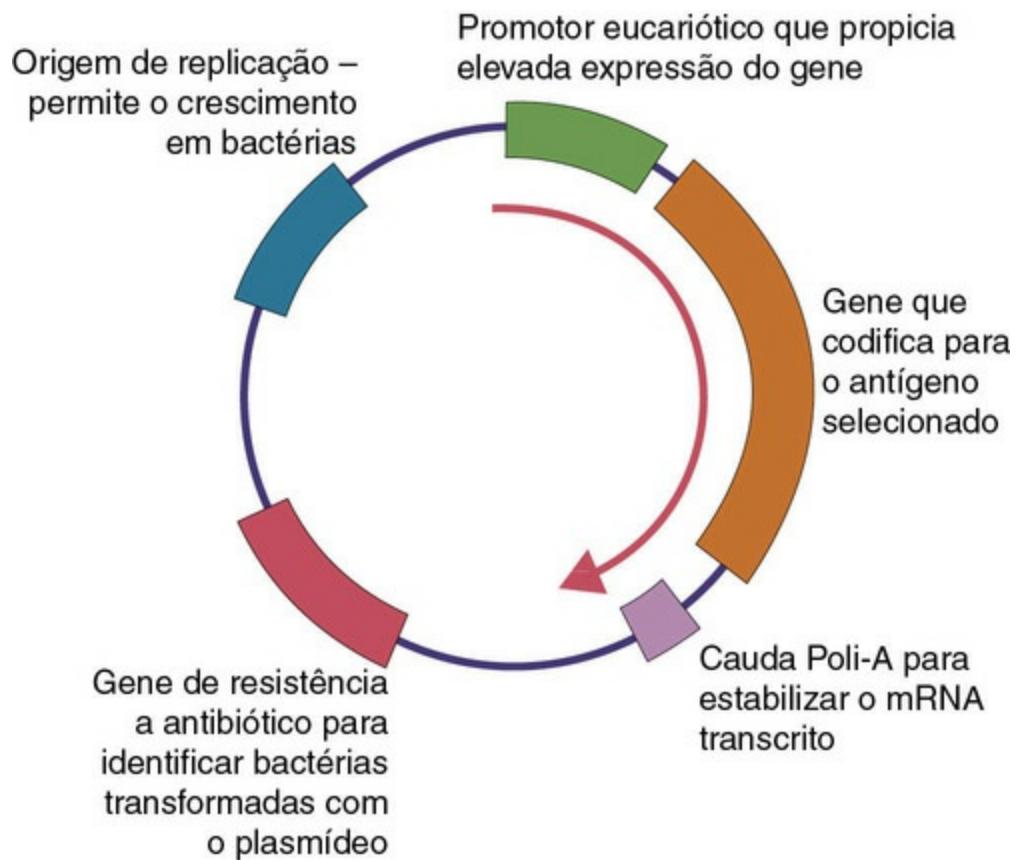


FIGURA 23-10 Estrutura de um típico plasmídeo de DNA utilizado para vacinação. Neste caso, o plasmídeo codifica para antígenos protetores do vírus do Nilo Ocidental. Além de codificar para o antígeno em questão, o plasmídeo transporta um marcador de resistência a antibióticos para que seu rastreamento seja possível.

As vacinas de polinucleotídeos devem atingir o interior das células-alvo. Isto pode ser realizado pela injeção intramuscular ou pela “penetração” de plasmídeos de DNA diretamente através da pele, adsorvidos sobre esferas microscópicas de ouro disparadas por uma “pistola gênica” (*gene gun*). Embora a injeção intramuscular seja bastante ineficaz devido à baixa taxa de transfecção (cerca de 1% a 5% das miofibrilas nos arredores do local de uma injeção intramuscular), a expressão pode persistir por, no mínimo, dois meses. Os produtos gênicos são tratados como抗ígenos endógenos e apresentados na superfície celular, ou secretados e apresentados para células apresentadoras de抗ígenos. Dessa forma, o抗ígeno processado estimulará, preferencialmente, uma resposta Th1, associada à produção de interferon gama (IFN- γ). O uso da pistola gênica é mais eficaz do que a injeção, pois uma parte do DNA é diretamente absorvida pelas células dendríticas do animal, minimizando sua degradação. Quando desviado do TLR9, o DNA preferencialmente estimula uma resposta Th2. O DNA viral em colírios pode induzir uma resposta de imunoglobulina da classe A (IgA) em lágrimas e na bile.

A imunização com DNA purificado permite a apresentação de抗ígenos virais em sua forma nativa, sintetizados da mesma forma que os抗ígenos presentes em uma infecção viral. Isto é mais eficaz do que o uso de proteínas recombinantes, uma vez que tem sido difícil gerar proteínas em sua conformação correta. Outra vantagem é a possibilidade de selecionar apenas os genes para o抗ígeno de interesse, em vez de utilizar um complexo organismo carreador, que possui uma própria e ampla combinação de genes e carga

antigênica.

Em relação à segurança, alguns problemas, em teoria, são o potencial de integração do DNA vacinal ao genoma do hospedeiro e a possibilidade de ativar oncogenes ou inibir genes supressores tumorais. A experiência prática sugere que se trata de um risco baixo. A presença de um gene de resistência a antibióticos nos plasmídeos também leva ao risco de transferência desta resistência às bactérias. Isto pode ser evitado pelo uso de outros marcadores. A inclusão de citocinas ou genes de citocinas, como para IL-3, também pode resultar na melhoria de respostas. Atualmente, os riscos das vacinas de DNA parecem ser mínimos.

Estratégias de Sensibilização e Reforço (*Prime- Boost*)

Há muito tempo costuma-se utilizar exatamente a mesma vacina para a primeira imunização do animal e para o reforço da resposta imunológica. A abordagem apresenta diversas vantagens, como a simplicidade na fabricação e regulamentação para produzir as vacinas. Entretanto, não há razão que impeça a utilização de diferentes formas de uma vacina na primeira imunização e no reforço. Esta abordagem é conhecida como estratégia de sensibilização (*prime*) e reforço (*boost*). Em determinadas circunstâncias, a técnica pode resultar na melhoria significativa da eficácia vacinal. De certa forma, o protocolo de sensibilização e reforço é empírico e os pesquisadores podem simplesmente testar várias combinações de vacinas para determinar qual atinge os melhores resultados. A estratégia de sensibilização e reforço vem sendo amplamente investigada na tentativa de melhorar a eficácia das vacinas de DNA. Em geral, as combinações envolvem a sensibilização com uma vacina de DNA, porém o reforço é com outra vacina de DNA, talvez administrada com outro vetor, ou com antígenos proteicos recombinantes.

Vacinologia Reversa

Com a atual disponibilidade de genomas microbianos completos, é possível identificar todas as proteínas de um patógeno por análise computacional. A análise pode ser utilizada para a seleção de potenciais epitopos protetores deste repertório. Isto pode levar à identificação de antígenos específicos ou desconhecidos, que podem ser testados experimentalmente – um processo denominado vacinologia reversa (Fig. 23-11). Os procedimentos envolvidos incluem o sequenciamento completo dos antígenos de interesse, seguido pela identificação dos epitopos importantes, especialmente os que se ligam a moléculas de MHC e são preferencialmente reconhecidos por linfócitos T CD4+ e CD8+. A predição dos epitopos pode ser realizada por modelos computacionais para proteínas ou pelo uso de anticorpos monoclonais que identifiquem componentes essenciais à proteção. Uma vez identificados, os epitopos protetores podem ser sintetizados quimicamente e testados em animais. As vacinas experimentais de linfócitos T têm sido desenvolvidas desta forma contra os vírus da febre aftosa, o parvovírus canino e o da influenza A.

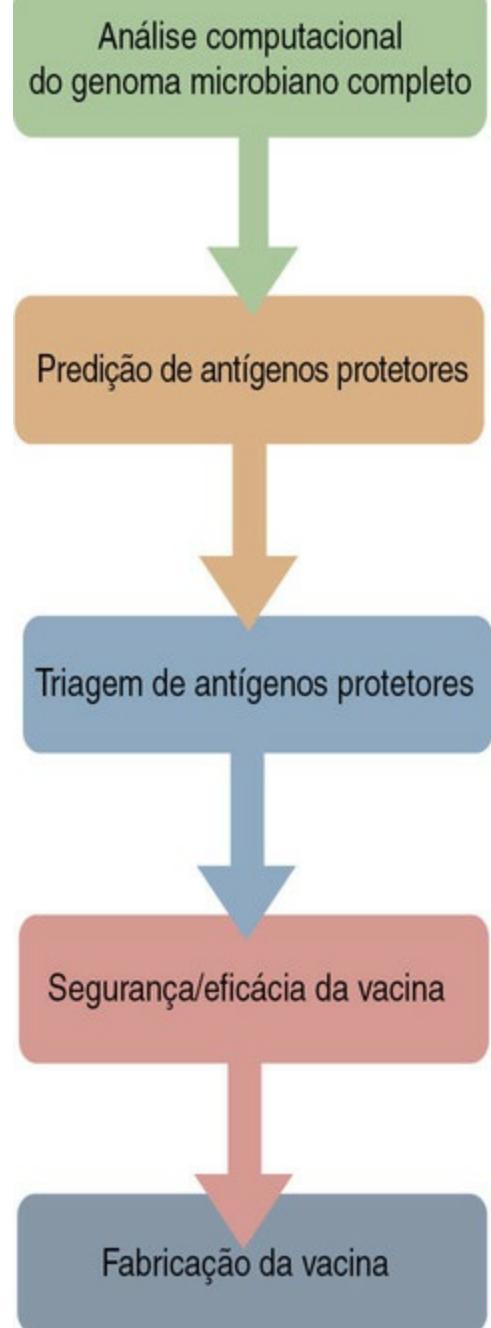


FIGURA 23-11 A vacinologia reversa envolve o uso do conhecimento detalhado do genoma de um organismo para predizer a estrutura de epitopos protetores. Os epitopos podem ser sintetizados e depois testados.

Adjuvantes

Para aumentar a eficácia de vacinas, especialmente das que contêm organismos inativados com baixa antigenicidade ou antígenos purificados, tem sido frequente a inclusão de substâncias denominadas adjuvantes vacinais (*adjuvare*, verbo do latim para “ajudar”). Os adjuvantes podem aumentar a velocidade ou intensidade de resposta do corpo às vacinas; permitir reduções na quantidade de antígeno injetado ou no número de doses administradas; e são essenciais para estabelecer uma memória prolongada contra antígenos solúveis. Os mecanismos de ação dos adjuvantes são pouco compreendidos, um problema que tem dificultado seu desenvolvimento racional e tornado a seleção de adjuvantes um tanto empírica. Em geral, adjuvantes pertencem a um de três grupos,

dependendo de seu modo de ação ([Tabela 23-2](#)). O primeiro grupo, os adjuvantes de depósito, simplesmente protege antígenos de uma degradação rápida e, consequentemente, prolongam as respostas imunes. Um segundo grupo consiste em partículas que, de forma eficaz, transportam antígenos às células apresentadoras de antígenos, como células dendríticas. Um terceiro grupo, os adjuvantes imunoestimuladores, consiste em moléculas que aumentam a produção de citocinas e estimulam a indução de Th1 ou Th2 por meio de uma coestimulação aumentada. Alguns adjuvantes podem atuar diretamente em linfócitos T ou B, melhorando a proliferação celular ou a conversão em células de memória. Adjuvantes podem ser empregados para se obterem respostas seletivas Th1 ou Th2 e para otimizar a resposta imune a um antígeno específico. Assim, a escolha do adjuvante pode influenciar a natureza de anticorpos e de linfócitos T produzidos, melhorando sobremaneira a eficácia de uma vacina.

Tabela 23-2

Alguns Adjuvantes Comuns

TIPO	ADJUVANTE	MODO DE AÇÃO
Adjuvantes de depósito	Fosfato de alumínio	Depósito de liberação lenta de antígeno
	Hidróxido de alumínio	Depósito de liberação lenta de antígeno
	<i>Alum</i>	Ativador de DAMPs
	Adjuvante incompleto de Freund	Depósito de liberação lenta de antígeno
Adjuvantes microbianos	Corinebactéria anaeróbia	Estimulador de macrófagos
	BCG	Estimulador de macrófagos
	Muramil dipeptídeo	Estimulador de macrófagos
	<i>Bordetella pertussis</i>	Estimulador de linfócitos
	Lipopolissacarídeo	Estimulador de macrófagos
Imunoestimuladores	Saponina	Estimulador do processamento de antígeno
	Lisolecitina	Estimulador do processamento de antígeno
	Detergentes plurônicos	Estimulador do processamento de antígeno
	Acemanana	Estimulador de macrófagos
	Glicanos	Estimulador de macrófagos
	Dextran sulfato	Estimulador de macrófagos
Sistemas de distribuição	Lipossomos	Estimulador do processamento de antígeno
	ISCOMs	Estimulador do processamento de antígeno
	Micropartículas	Estimulador do processamento de antígeno
Adjuvantes mistos	Adjuvante completo de Freund	Depósito e imunoestimulador

Adjuvantes de Depósito

Alguns adjuvantes simplesmente retardam a eliminação de antígenos e, dessa forma, permitem uma resposta imune de maior duração. O sistema imune, direcionado pelos antígenos, responde à presença do antígeno e cessa a atividade quando o antígeno é

eliminado. A taxa de eliminação do antígeno pode ser reduzida por sua complexação com um adjuvante insolúvel e de degradação lenta. Exemplos de adjuvantes de depósito incluem os sais de alumínio, como hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio e sulfato de alumínio e potássio (*alum*), bem como o fosfato de cálcio (Fig. 23-12). Quando o antígeno é combinado a um desses sais e injetado em um animal, ocorre a formação de um granuloma rico em macrófagos nos tecidos. O antígeno dentro do granuloma é liberado lentamente para o organismo e propicia o estímulo antigênico prolongado. Antígenos que normalmente persistem por apenas alguns dias podem ser retidos no organismo por várias semanas com esta técnica. Os adjuvantes de depósito influenciam somente a resposta imune primária, exercendo pouco efeito sobre respostas imunes secundárias. Adjuvantes à base de alumínio também apresentam a desvantagem de que, enquanto promovem resposta mediada por anticorpos, exercem pouco efeito estimulador sobre respostas mediadas por células. O adjuvante *alum* claramente aumenta a resposta Th2 a抗ígenos proteicos. O recrutamento de células dendríticas mieloïdes maduras para os locais de infecção é consideravelmente maior. Do mesmo modo, macrófagos ativados são atraídos aos locais de injeção do *alum*, onde podem diferenciar-se em células dendríticas. Estudos envolvendo o fluido peritoneal de camundongos imunizados mostraram que o *alum* induziu fortemente a produção de ácido úrico, um potente padrão molecular associado à lesão (DAMP) e ativador de macrófagos e células dendríticas.

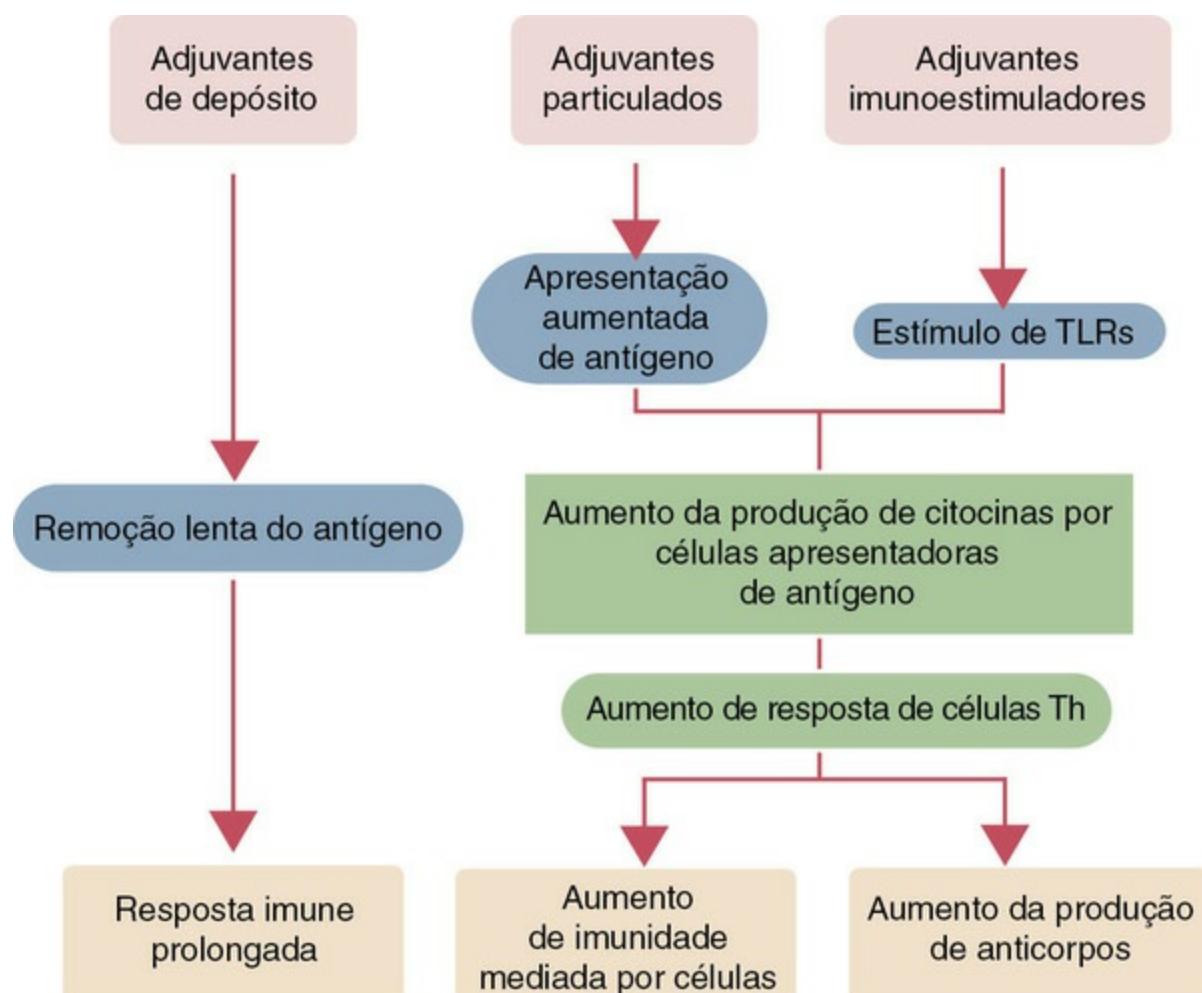


FIGURA 23-12 Os três principais grupos de adjuvantes e as formas que atuam para aumentar respostas imunes desencadeadas por抗ígenos vacinais.

Um método alternativo para a formação de depósito é a incorporação do antígeno a uma emulsão de água em óleo (denominada adjuvante incompleto de Freund). O óleo mineral leve estimula a resposta inflamatória local crônica, resultando na formação de um granuloma ou abscesso em torno do sítio do inóculo. O antígeno é lentamente eliminado pela fase aquosa da emulsão. Os adjuvantes de depósito podem causar irritação e destruição teciduais significativas. Os óleos minerais são especialmente irritantes, e os não minerais, embora menos irritantes, são menos eficazes. A lesão tecidual induzida por adjuvantes também pode promover respostas imunológicas, pois os DAMPs gerados pela inflamação e pela necrose tecidual estimulam células dendríticas e macrófagos. Nas vacinas modernas, não é aceitável que os adjuvantes apresentem atividade irritante significativa, sendo essencial reduzir a irritação preservando a eficácia do adjuvante.

Adjuvantes Particulados

O sistema imune pode capturar e processar partículas como bactérias e outros microrganismos de forma muito mais eficiente do que抗ígenos solúveis. Deste modo, adjuvantes bem-sucedidos são os que podem incorporar抗ígenos para formar partículas facilmente fagocitadas. Estes adjuvantes incluem emulsões, micropartículas, complexos imunoestimuladores (ISCOMs) e lipossomos; todos projetados para transportar eficientemente o抗ígeno para células apresentadoras de抗ígeno. As partículas normalmente apresentam tamanho similar ao de bactérias e são rapidamente endocitadas. Os lipossomos são micropartículas sintéticas de base lipídica que contêm抗ígenos encapsulados que são capturados e processados de forma eficaz, estando também protegidos da degradação proteica. Os ISCOMs, descritos a seguir, são micropartículas complexas de base lipídica. Todos os adjuvantes particulados podem se tornar mais potentes pela incorporação de imunoestimuladores microbianos, os quais ainda não são amplamente utilizados nas vacinas veterinárias.

Adjuvantes Imunoestimuladores

Os adjuvantes imunoestimuladores atuam mediante o estímulo de produção de citocinas. Muitos destes adjuvantes são produtos microbianos complexos que frequentemente possuem PAMPs, sendo desenvolvidos para reconhecimento específico de PRRs. Consequentemente, ativam células dendríticas e macrófagos por meio de TLRs e outros PRRs e estimulam a produção de citocinas importantes como IL-1 e IL-12. Estas citocinas, por sua vez, promovem respostas mediadas por linfócitos T auxiliares, conduzem e focalizam as respostas imunes adquiridas. Dependendo do produto microbiano específico, podem ser aumentadas as respostas tanto de Th1 quanto de Th2. Ligantes de TLR, quando sozinhos, normalmente não são adjuvantes eficazes, pois induzem inflamação excessiva. De fato, a maior dificuldade encontrada no desenvolvimento de adjuvantes é estimular a imunidade adaptativa sem provocar imunidade inata excessiva.

O RNA de fita dupla (dsRNA) é o ligante para TLR3, e o dsRNA sintético, como o poli(I:C),¹ é um adjuvante eficaz. Ligantes de TLR4, como o lipopolissacarídeo bacteriano (ou derivados), têm sido reconhecidos por possuir atividade adjuvante, entretanto, a toxicidade limita sua utilização. Lipopolissacarídeos aumentam a produção de anticorpos se administrados ao mesmo tempo que o antígeno. Não exercem efeito na resposta imune celular, porém podem romper a tolerância de linfócitos T, apresentando atividade imunoestimuladora geral. Corinebactérias anaeróbias inativadas, especialmente *Propionibacterium acnes*, apresentam efeito similar. Quando utilizadas como adjuvantes, estas bactérias aumentam a atividade antibacteriana e antitumoral. A flagelina bacteriana, ligante de TLR5, é um adjuvante que promove ambas as respostas, Th1 e Th2. O ligante para TLR7 e TLR8 é o RNA de fita simples. Infelizmente, ele se degrada logo e, portanto, é pouco prático. Alguns ligantes sintéticos, como imidazoquinolinas e alguns análogos de guanosina e adenosina, podem ser adjuvantes eficazes. Dinucleotídeos CpG microbianos, que se ligam ao TLR9, são potentes adjuvantes imunoestimuladores para respostas Th1. Existem várias classes de dinucleotídeos CpG, cada qual com efeito imunoestimulador diferente. Na prática, verificou-se que múltiplos estímulos inatos podem ser mais eficazes do que um único estímulo e que combinações de adjuvantes que apresentam múltiplos mecanismos de ação parecem ser mais eficazes.

Outro grupo de adjuvantes imunoestimuladores são as saponinas (glicosídeos triterpênicos), derivadas da casca da árvore quilaia (*Quillaja saponaria*). Saponinas brutas exercem atividades tóxicas e adjuvantes, embora seja possível purificar as que apresentam atividade adjuvante potente e mínima toxicidade. Os adjuvantes à base de saponina estimulam seletivamente a resposta Th1, pois direcionam抗ígenos às vias de processamento endógeno e aumentam a atividade coestimuladora. A saponina purificada é utilizada como adjuvante na vacina recombinante contra a leucemia felina, assim como em vacinas contra a febre aftosa. Misturas tóxicas de saponina são utilizadas nas vacinas contra o antraz, no qual destroem o tecido no local de injeção para que os esporos do antraz possam germinar. O dextran modificado pode ser um substituto eficiente da saponina em algumas vacinas. Micelas podem ser formadas utilizando抗ígenos proteicos e uma mistura complexa de saponina, denominada Quil A. ISCOMs são complexos estáveis formados por colesterol, fosfolipídios, saponina e o抗ígeno, sendo adjuvantes eficazes que apresentam poucos efeitos adversos. ISCOMs são altamente eficazes em direcionar抗ígenos às células apresentadoras de抗ígeno profissionais, pois a saponina ativa as células e promove a produção de citocinas e expressão de moléculas coestimuladoras. De acordo com o抗ígeno utilizado, ISCOMs podem estimular respostas Th1 ou Th2.

Adjuvantes Combinados

Adjuvantes bastante efetivos podem ser elaborados ao se combinar um adjuvante de depósito ou particulado com um agente imunoestimulador. Por exemplo, um adjuvante de depósito de base oleosa pode ser misturado a *Mycobacterium tuberculosis* inativada, incorporada à emulsão de água em óleo. A mistura é denominada adjuvante completo de

Freund (FCA). Não apenas o FCA forma um depósito, mas os bacilos da tuberculose também contêm muramil dipeptídeo (Nacetilmuramil-L-alanil-D-isoglutamina), uma molécula que ativa macrófagos e células dendríticas pelo NOD2. O FCA funciona melhor quando administrado por via subcutânea ou intradérmica e com uma dose de antígeno relativamente baixa. O FCA estimula uma maior produção de IgG em relação à IgM. A mistura inibe a indução de tolerância, favorece as reações de hipersensibilidade tardia, acelera a rejeição de enxertos e promove a resistência a tumores. O FCA pode ser utilizado para induzir doenças autoimunes experimentais, como a encefalite alérgica experimental e a tireoidite ([Capítulo 35](#)). Além disso, estimula a ativação de macrófagos em células M1, promovendo atividades fagocitárias e citotóxicas.

O uso de adjuvantes de base oleosa em animais destinados ao consumo humano é arriscado, pois o óleo pode prejudicar a carne. O uso do FCA é inaceitável em bovinos, não apenas por causa do óleo mineral, mas também porque as micobactérias podem induzir resultado positivo no teste cutâneo para tuberculina, desvantagem crítica em qualquer região em que a tuberculose seja controlada pelo teste cutâneo. O FCA é altamente tóxico em cães e gatos.

Dado que diversos adjuvantes atuam estimulando a produção de citocinas, é considerável que algumas delas também possam ser adjuvantes eficazes. A maioria das citocinas testadas dessa forma apresenta toxicidade inaceitável; IL-12 parece ser especialmente eficaz, uma vez que, como estimulador de células Th1, aumenta a produção de IFN- γ . A IL-3 potencializa algumas vacinas de DNA.

Os adjuvantes mais amplamente empregados nas vacinas veterinárias comerciais permanecem sendo os de depósito, incluindo hidróxido de alumínio, fosfato de alumínio e sulfato de alumínio e potássio (*alum*). Estes adjuvantes são produzidos na forma de uma suspensão coloidal, na qual o material antigênico é adsorvido. São substâncias estáveis ao armazenamento e, embora produzam um pequeno granuloma local quando inoculadas, não deixam sinais entre os músculos nem tornam grandes partes da carcaça inadequada ao consumo.

¹Nota da RC: Ácido poli-inosínico-policitidílico, do inglês *polyinosinic-polycytidylic acid*, poly(I:C).

O Uso de Vacinas

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Administração de Vacinas

 Vacinas Polivalentes

 Esquemas de Vacinação

 Estímulo Inicial

 Revacinação e Duração da Imunidade

Estratégias de Vacinação

Avaliação de Vacinas

Falhas na Vacinação

 Administração Incorreta

 Falhas de Resposta

 Administração Correta e Resposta

Reações Adversas da Vacinação

 Toxicidade “Normal”

 Respostas Inadequadas

 Erros de Fabricação ou Administração

 Doenças Autoimunes Associadas a Vacinas

 Osteodistrofia Induzida por Vacina

 Sarcomas Associados ao Local da Injeção

Princípios dos Efeitos Adversos

Produção, Apresentação e Controle de Vacinas

Pontos principais

- O uso de vacinas deve ser determinado por uma avaliação cuidadosa dos riscos e

benefícios relativos para o animal.

- As vacinas devem ser administradas apenas nas doses e vias recomendadas pelo fabricante.
- As vacinas não devem ser administradas mais vezes do que o necessário para fornecer proteção eficaz.
- Ocasionalmente, as vacinas podem causar efeitos adversos em animais. Em geral, estes efeitos são brandos, entretanto, podem oferecer risco de morte.

Embora os princípios da vacinação sejam conhecidos há muitos anos, as vacinas e os procedimentos para vacinação estão em constante evolução, uma vez que buscamos melhorias na eficácia e segurança. As primeiras vacinas veterinárias frequentemente apresentavam eficácia limitada e induziam efeitos adversos graves, mas considerados aceitáveis quando comparados aos riscos de se contrair a doença. Os protocolos de vacinação desenvolvidos naquela época refletiam as insuficiências das vacinas. Os avanços no desenvolvimento e produção de vacinas resultaram em grandes melhorias na eficácia e segurança, permitindo uma reavaliação dos riscos e benefícios relativos à vacinação, resultando em mudanças dos esquemas de vacinação. A vacinação nem sempre é um procedimento inofensivo. Por essa razão, o uso de qualquer vacina deve ser acompanhado de uma análise da relação risco-benefício, conduzida pelo veterinário em conjunto com o proprietário do animal. Os esquemas de vacinação devem ser personalizados para cada animal, considerando-se: a seriedade da doença e o potencial zoonótico do agente, o risco de exposição do animal e as exigências legais relacionadas à vacinação.

Os dois principais fatores que determinam o uso de uma vacina são a segurança e a eficácia. Devemos sempre nos assegurar de que os riscos da vacinação não excedam aqueles associados às chances de se contrair a própria doença. Portanto, pode ser inadequado utilizar uma vacina contra uma doença que seja rara, facilmente tratada por outras formas, ou que apresente pouco significado clínico. Além disso, uma vez que a detecção de anticorpos constitui um método diagnóstico comum, o uso desnecessário de vacinas pode dificultar o diagnóstico baseado na sorologia e tornar impossível a constatação de que uma doença foi erradicada. A decisão de utilizar vacinas para o controle de qualquer doença deve ser baseada não somente no grau de risco associado, mas também na disponibilidade de procedimentos para o melhor controle ou tratamento.

A segunda principal consideração é a eficácia da vacina, que pode não ser sempre eficaz. Em algumas doenças, como a anemia infecciosa equina, a doença aleutiana dos visons e a peste suína africana, até mesmo as melhores vacinas induzem uma imunidade protetora fraca ou não conferem imunidade. Em outras doenças, como a febre aftosa em suínos, a resposta imunológica é transitória e relativamente ineficaz, sendo difícil obter sucesso com a vacinação.

Devido a estas considerações, alguns pesquisadores recomendam que as vacinas

veterinárias sejam divididas em categorias baseadas em sua importância. A primeira categoria consiste em vacinas essenciais (ou centrais) – necessárias porque protegem contra doenças comuns e perigosas, e porque, se não forem utilizadas, os animais apresentarão um risco significativo de contrair a doença ou morrer. As vacinas consideradas essenciais podem variar de acordo com as características da região e perigo da doença. A segunda categoria consiste em vacinas opcionais (ou não centrais). Elas são direcionadas contra doenças cujos riscos associados a não vacinação sejam baixos. Em diversos casos, os riscos oferecidos por estas doenças são determinados pela região ou pelo estilo de vida do animal. O uso das vacinas opcionais deve ser determinado por um veterinário, com base no risco de exposição. Uma terceira categoria consiste em vacinas que podem não ter aplicação na vacinação convencional, porém podem ser utilizadas em circunstâncias bastante especiais. São vacinas destinadas a doenças de pouca significância clínica ou cujos riscos não prevalecem de forma significativa sobre os benefícios. Certamente, todo o uso de vacinas deve ser conduzido com base no consentimento esclarecido. O proprietário do animal deve estar ciente dos riscos e benefícios envolvidos antes de consentir com a vacinação.

Quando as vacinas são utilizadas para controlar doenças em uma população de animais, ao invés da forma individual, o conceito de imunidade de rebanho também deve ser considerado. A imunidade de rebanho é a resistência a uma doença por um grupo inteiro de animais, como resultado de uma proporção de animais imunes no grupo. A imunidade de rebanho reduz a probabilidade de contato entre um animal suscetível com outro infectado para que a disseminação da doença seja impedida ou limitada. Caso seja aceitável a perda individual de animais pela doença para a prevenção de uma epizootia, é possível vacinar-se apenas uma parte da população.

Administração de Vacinas

A maioria das vacinas é administrada por injeção. Todas as vacinas devem ser injetadas cuidadosamente considerando a anatomia do animal e prevenindo que o procedimento não cause lesões ou introduza alguma infecção. As agulhas utilizadas devem estar limpas e afiadas, pois agulhas sujas ou sem fio podem causar lesão tecidual e infecção no local da injeção. A pele no local da injeção deve estar limpa e seca, embora deva ser evitado o uso excessivo de álcool na limpeza. As vacinas são fornecidas em doses padronizadas, que não devem ser divididas para se adequar ao tamanho do animal. As doses não são formuladas de acordo com o peso corporal ou a idade. Deve haver uma quantidade suficiente de antígeno para estimular as células do sistema imune e desencadear uma resposta imunológica; uma quantidade que independe do tamanho corporal. (Infelizmente, o risco de ocorrência de eventos adversos é maior nos animais de pequeno porte, portanto, pode ser necessário realizar algum ajuste na dose da vacina por motivos de segurança.) A vacinação por injeção subcutânea ou intramuscular é o método mais simples e comum para a administração de vacinas. Esta abordagem é ideal para números pequenos de animais e para doenças em que a imunidade sistêmica é importante. Em algumas doenças, entretanto, a imunidade sistêmica não é tão importante quanto a

imunidade local, e talvez seja mais adequado administrar a vacina no sítio de potenciais invasões. Por este motivo, existem vacinas intranasais disponíveis para a rinotraqueíte bovina infecciosa em bovinos; para as infecções por *Streptococcus equi* em equinos; para a rinotraqueíte e infecções por *Bordetella bronchiseptica*, coronavírus e calicivírus em felinos; para a parainfluenza canina e infecção por *Bordetella* em cães; e para a bronquite infecciosa e a doença de Newcastle em aves domésticas. Infelizmente, esses métodos de administração exigem a manipulação de cada animal individualmente. Quando o número de animais for grande, outros métodos deverão ser empregados. Por exemplo, a vacinação por aerossóis possibilita a inalação por todos os animais de um grupo. A técnica é utilizada para a vacinação contra a cinomose e a enterite em visons, em fazendas de criação destes animais, e contra a doença de Newcastle em aves domésticas. Como alternativa, a vacina pode ser colocada na ração ou na água para consumo, conforme realizado para as vacinas de *Erysipelothrix rhusiopathiae* em suínos e para as vacinas contra a doença de Newcastle, a laringotraqueíte infecciosa e a encefalomielite aviária, em aves domésticas. Vias alternativas de administração, que estão em desenvolvimento ou são empregadas a humanos, incluem injeções a partir da pulverização de líquido, microinjeção e aplicação tópica na pele.

A vacinação é atualmente o principal método de prevenção de doenças infecciosas em peixes de cultivo. A maioria das vacinas comerciais consiste em produtos inativados, que são administrados por injeção intraperitoneal ou, preferencialmente, por imersão dos peixes em uma solução com o antígeno diluído. A imersão resulta no depósito de antígenos nas superfícies mucosas, como guelras ou cavidade oral, que podem ser eventualmente ingeridos.

Vacinas Polivalentes

Por conveniência, tornou-se comum utilizar combinações de organismos em uma única vacina. Para doenças respiratórias em bovinos, por exemplo, existem vacinas disponíveis compostas por agentes da rinotraqueíte bovina infecciosa (BHV-1), vírus da diarreia bovina (BVD), parainfluenza tipo 3 (P13) e até mesmo *Mannheimia hemolytica*. Em cães, podem ser administradas vacinas contendo todos os seguintes organismos: vírus da cinomose canina, adenovírus canino do tipo 1, adenovírus canino do tipo 2, parvovírus canino do tipo 2, vírus da parainfluenza canina, bacterina de leptospiras e raiva. Estas combinações podem ser utilizadas quando não é possível um diagnóstico preciso, e quando se deseja proteger os animais contra diversos agentes infecciosos, sem esforços. Entretanto, também pode ser um desperdício utilizar vacinas contra organismos que podem não causar problemas. Quando diferentes antígenos de uma vacina polivalente são inoculados simultaneamente, eles irão competir entre si. Os fabricantes de vacinas polivalentes levam isto em consideração e ajustam as combinações de forma adequada. As vacinas nunca devem ser misturadas indiscriminadamente, pois um componente pode predominar na mistura ou interferir na resposta para os demais componentes.

Alguns veterinários questionam se o uso de vacinas polivalentes poderia levar a uma proteção insatisfatória ou aumentar o risco de efeitos colaterais adversos. Eles

preocupam-se que o uso de vacinas contendo 5 ou 7 componentes possa prejudicar, de alguma forma, o sistema imunológico, esquecendo-se que nós e os animais encontramos centenas de diferentes抗原os diariamente. A ideia de que vacinas polivalentes podem prejudicar o sistema imunológico é infundada, e não há nenhuma evidência que confirme o argumento de que o risco de efeitos adversos aumenta de forma desproporcional quando mais componentes são incluídos nas vacinas. O sucesso da vacina pneumocócica 23-valente em pacientes com AIDS deve servir como garantia de que múltiplos componentes vacinais não são prejudiciais. Certamente, essas vacinas devem ser testadas para garantir que todos os componentes induzam uma resposta satisfatória. As vacinas licenciadas, fornecidas por fabricantes confiáveis, geralmente fornecem proteção satisfatória contra todos os componentes.

Esquemas de Vacinação

Embora não seja possível estabelecer esquemas exatos para todas as vacinas veterinárias disponíveis, determinados fundamentos são comuns a todos os métodos de imunização ativa. A maioria das vacinas requer um estímulo inicial, no qual a imunidade protetora é iniciada, seguido pela revacinação (doses de reforço) em intervalos que garantam que a proteção permaneça adequada.

Estímulo Inicial

Os anticorpos maternos protegem animais neonatos de forma passiva, portanto, normalmente não é possível vacinar com sucesso animais após o nascimento. Se o estímulo da imunidade for considerado necessário nesta fase, a progenitora poderá ser vacinada durante os períodos finais da gestação, calculando-se para que altas concentrações de anticorpos sejam produzidas na formação do colostro. Após o nascimento do animal, a imunização ativa somente será eficaz depois da diminuição da imunidade passiva. Não é possível prever o momento exato da perda da imunidade materna, deste modo, as etapas iniciais de vacinação geralmente exigem a administração de múltiplas doses. Por exemplo, as orientações atuais para vacinas essenciais de caninos e felinos indicam que a primeira dose da vacina seja administrada na 8^a semana de idade, seguida por uma segunda dose após 3 a 4 semanas, e concluindo com cerca de 15 semanas de idade. (Estas não são estritamente doses de reforço. São simplesmente projetadas para induzir uma resposta primária o mais breve possível, depois da diminuição da imunidade materna.). Todos os animais devem receber uma dose de reforço após 12 meses. A administração de vacinas para animais jovens é discutida no [Capítulo 21](#).

O momento ideal para as primeiras vacinações também pode ser determinado pela doença. Algumas doenças são sazonais e as vacinas podem ser administradas antes dos surtos aguardados. Exemplos incluem a vacina contra o parasita pulmonar *Dictyocaulus viviparus* administrada no início do verão, pouco antes da temporada prevista dos parasitas; a vacina contra o antraz, administrada na primavera; e a vacina contra o *Clostridium chauvoei*, administrada aos ovinos antes de soltá-los no pasto. A doença da

língua azul em ovinos é disseminada por moscas (*Culicoides variipennis*), sendo, portanto, uma doença prevalente em pleno verão e início do outono. Assim, a vacinação na primavera protegerá os cordeiros durante o período de suscetibilidade.

Revacinação e Duração da Imunidade

Conforme destacado no [Capítulo 18](#), o processo de geração de memória imunológica não é bem compreendido; no entanto, o que determina a proteção prolongada de um animal após a vacinação é a existência de células de memória, linfócitos B, plasmócitos e linfócitos T. A presença de plasmócitos de vida longa está associada à produção constante de anticorpos, de modo que um animal vacinado possui anticorpos na corrente sanguínea por muitos anos após a exposição à vacina. Acredita-se que estes plasmócitos de vida longa sejam estimulados para sobrevivência pela ativação por PAMPs microbianos, que atuam por meio de TLRs, e que os principais responsáveis pela proteção duradoura são os anticorpos.

Os esquemas para a revacinação dependem da duração de uma proteção eficaz ([Tabela 24-1](#)), que, por sua vez, depende da composição dos抗ígenos específicos, dos organismos contidos na vacina (vivos ou inativados) e da via de administração. Antigamente, vacinas relativamente fracas exigiam administração frequente, talvez a cada 6 meses para manter uma imunidade aceitável. As vacinas mais recentes, em geral, induzem proteção duradoura, especialmente nos animais de estimação; muitas exigem revacinação apenas a cada 3 anos, enquanto para outras a imunidade pode persistir durante toda a vida do animal. Até mesmo as vacinas virais inativadas podem proteger os animais contra doenças por muitos anos. Infelizmente, o período mínimo de duração da imunidade raramente foi determinado, e não estão disponíveis dados confiáveis para muitas vacinas. Da mesma forma, embora os anticorpos séricos possam ser monitorados nos animais vacinados, os testes não foram padronizados e não há consenso sobre a interpretação dos títulos de anticorpos. Até mesmo animais que não apresentam anticorpos detectáveis podem apresentar uma resistência significativa a doenças. Também não existe muita informação disponível sobre o período de imunidade em longo prazo nas superfícies mucosas. Em geral, a imunidade contra a panleucopenia felina, a cinomose, a parvovirose e a adenovirose canina é considerada relativamente duradoura (5 anos). Por outro lado, acredita-se que a imunidade contra rinotraqueite felina, calicivírus felino e *Chlamydophila* seja relativamente curta. Um problema nessas afirmações é a variabilidade entre cada animal e entre diferentes tipos de vacina. As vacinas recombinantes contra a cinomose canina podem induzir uma imunidade muito mais curta do que as vacinas vivas modificadas convencionais. Pode haver uma grande diferença entre o maior e o menor tempo de duração da memória imunológica em um grupo de animais. Os estudos sobre a duração da imunidade são conflitantes devido ao fato de que, em muitos casos, os animais idosos demonstram maior resistência inata. Diferentes vacinas de uma mesma categoria podem variar significativamente na composição, e embora todas possam induzir imunidade por um curto período, não se pode assumir que todas confirmam imunidade duradoura. Os fabricantes utilizam diferentes lotes de sementes mestras¹ (*master seeds*) e diferentes métodos de preparação

dos抗ígenos. A imunidade desejada para a maior parte dessas doenças é desconhecida. Existe uma diferença significativa entre a mínima imunidade necessária para proteger a maior parte dos animais e a imunidade necessária para garantir a proteção de todos os animais.

Tabela 24-1

Estimativa da Duração Mínima da Imunidade (DOI) de Antígenos de Vacinas Caninas Comercializadas

VACINA	DOI MÍNIMO ESTIMADO	EFICÁCIA RELATIVA (%) ESTIMADA
Essenciais		
Cinomose canina (vírus vivo modificado [MLV])	> 7 anos	> 90
Cinomose canina (recombinante [R])	> 1 ano	> 90
Parvovírus canino tipo 2 (MLV)	> 7 anos	> 90
Adenovírus canino tipo 2 (MLV)	> 7 anos	> 90
Vírus da raiva (inativado [K])	> 3 anos	> 85
Opcionais		
Coronavírus canino (K ou MLV)	N/A	N/A
Parainfluenza canina (MLV)	> 3 anos	> 80
<i>Bordetella bronchiseptica</i> (ML)	< 1 ano	< 70
<i>Leptospira canicola</i> (K)	< 1 ano	< 50
<i>Leptospira grippotyphosa</i> (K)	< 1 ano	N/A
<i>Leptospira icterohaemorrhagiae</i> (K)	< 1 ano	< 75
<i>Leptospira pomona</i> (K)	< 1 ano	N/A
<i>Borrelia burgdorferi</i> (K)	1 ano	< 75
<i>Borrelia burgdorferi</i> OspA (R)	1 ano	< 75
<i>Giardia lamblia</i> (K)	< 1 ano	N/A

De Paul MA, Appel M, Barrett R, et al: Report of the American Animal Hospital Association (AAHA) Canine Vaccine Task Force: executive summary and 2003 canine vaccine guidelines and recommendations. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2003; 39: 119-31.

A revacinação anual tem sido prática comum para a maioria das vacinas veterinárias, pois a abordagem é de simples controle e apresenta a vantagem de garantir que um animal seja observado regularmente por um veterinário. Está claro, entretanto, que vacinas como as contra a cinomose canina ou o herpesvírus felino induzem a uma imunidade protetora que pode persistir por muitos anos, o que torna a revacinação anual desnecessária. Evidências atuais e crescentes indicam que a maior parte das vacinas de vírus vivo modificado (MLV) induz imunidade estéril e permanente em cães e gatos. Em contrapartida, a imunidade contra bactérias é de duração muito mais curta e, muitas vezes, previne contra a doença, mas não contra a infecção. Cães idosos e gatos raramente morrem por doenças que são evitadas por vacinação, principalmente se foram vacinados quando adultos. Os animais jovens, em contrapartida, podem morrer destas doenças, especialmente se não forem vacinados ou se for feito em uma idade incorreta. O veterinário sempre deverá avaliar os riscos e benefícios relativos para o animal ao

determinar o uso e a frequência de administração de qualquer vacina. O uso de ensaios com anticorpos séricos, como o ensaio imunossorvente ligado à enzima (ELISA), se disponíveis, pode ser uma boa prática para orientar os intervalos de revacinação. Títulos persistentes de anticorpos podem indicar proteção, embora sem garantia, especialmente se os mecanismos de imunidade mediada por células forem importantes para a proteção. Do mesmo modo, animais com títulos de anticorpos séricos baixos ou indetectáveis ainda podem estar protegidos devido à persistência de linfócitos B e T de memória, capazes de responder rapidamente a uma reinfecção.

Conforme discutido anteriormente, os proprietários dos animais devem estar cientes de que a proteção contra uma doença infecciosa apenas pode ser obtida com segurança quando as vacinas forem utilizadas de acordo com o protocolo aprovado pelas autoridades de licenciamento. A duração da imunidade declarada pelo fabricante da vacina é a duração mínima confirmada pelos dados disponíveis no momento de aprovação da licença do produto. Os protocolos de revacinação devem ser sempre discutidos com o proprietário.

Estratégias de Vacinação

Embora a vacinação seja um método eficiente para o controle de doenças infecciosas, o potencial para prevenir a disseminação de uma doença ou eliminá-la depende da seleção correta das estratégias de controle. Se um surto de doença infecciosa, como o causado pelo vírus da febre aftosa, precisar ser rapidamente controlado, é muito importante selecionar a população correta a ser vacinada. O sucesso de qualquer programa de vacinação em massa depende da proporção de animais vacinados e da eficácia da vacina. Nenhum desses fatores atingirá 100%, portanto, é essencial direcionar a vacina de forma efetiva. Além disso, as vacinas não conferem proteção imediata, portanto, a estratégia empregada dependerá da taxa de disseminação de uma infecção. As vacinas também podem ser administradas profilaticamente, com antecedência a um surto, ou para reagirem em resposta a um surto existente. Ambas as estratégias apresentam vantagens e desvantagens. Em geral, a vacinação profilática reduz significativamente o potencial para uma grande epidemia, como a febre aftosa, por reduzir o tamanho da população suscetível. A eficácia desta conduta pode ser aprimorada pela identificação de indivíduos de alto risco e pela garantia de que foram protegidos antes da ocorrência de um surto.

De modo geral, não é apropriado vacinar uma população inteira de animais após a ocorrência do surto da doença. No entanto, duas estratégias eficazes de vacinação reativa incluem a “vacinação em anel”, que busca conter um surto estabelecendo uma barreira de animais imunes ao redor de uma área afetada, e a “vacinação preditiva”, que busca vacinar animais das fazendas que provavelmente mais contribuirão com a futura disseminação da doença. A vacinação reativa, deste modo, pode garantir que uma epidemia não seja excessivamente prolongada. Um “rastro” prolongado de uma epidemia comumente resulta no “salto” da doença para uma nova área. Quando bem avaliada, a vacinação preditiva pode prevenir esses saltos. Portanto, é provável que a combinação das vacinações profilática e reativa leve a resultados mais eficazes.

Avaliação de Vacinas

Para avaliar a eficácia de uma vacina, os animais devem ser primeiramente vacinados e depois submetidos a um desafio. Assim, pode ser calculada a porcentagem de animais vacinados que sobrevivem ao desafio. Entretanto, é importante determinar a porcentagem de animais controle não vacinados que também sobrevivem ao desafio. A verdadeira eficácia de uma vacina, denominada fração prevenível (PF), é calculada da seguinte forma:

$$PF = \% \text{ de mortes do grupo controle} - \% \text{ de mortes dos animais vacinados}$$

Por exemplo, em um desafio que elimina 80% dos animais controles e 40% dos animais vacinados, a PF vacinal é:

$$PF = 80 - 40 / 80 = 50\%$$

Vacinas boas e eficazes devem apresentar PF mínima de 80%. Vacinas menos eficazes são aceitas se forem seguras e não houver outra melhor disponível. Para determinar a eficácia vacinal, entretanto, grandes doses de desafio podem prejudicar qualquer imunidade vacinal tolerável. É importante determinar também o grau de proteção desejado. Pode ser muito mais fácil prevenir a morte ao invés da doença.

Falhas na Vacinação

Há muitas razões que podem levar uma vacina a não conferir imunidade protetora a um animal ([Fig. 24-1](#)).

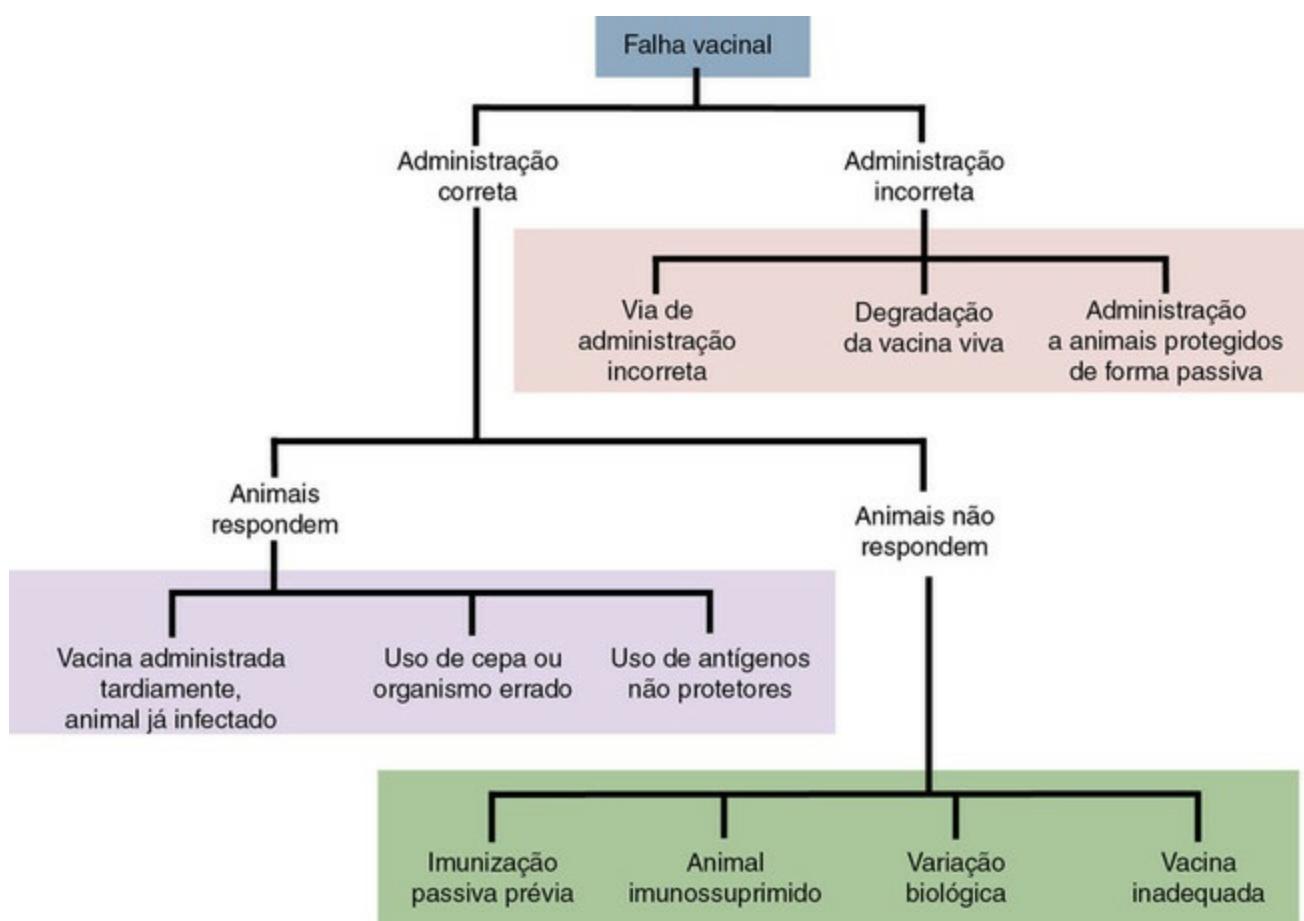


FIGURA 24-1 Classificação simplificada dos fatores que levam uma vacina a falhar para proteger um animal.

Administração Incorreta

Em diversos casos, o fracasso da vacina ocorre devido à administração inadequada. Por exemplo, uma vacina viva pode ter sido inativada como resultado de: mau armazenamento, uso combinado de antibióticos com vacinas bacterianas vivas, uso de agentes químicos para esterilizar a seringa ou uso excessivo de álcool durante a antisepsia da pele. Algumas vezes, vacinas administradas a animais por vias não convencionais podem não induzir proteção. Quando grandes rebanhos de aves domésticas ou visons são vacinados, é comum administrar a vacina na forma de aerossol ou na água de bebida. Se o aerossol não for distribuído uniformemente por todo o local, ou se alguns animais não ingerirem a água, estes poderão receber uma quantidade insuficiente da vacina. Animais que posteriormente desenvolverem a doença poderão ser considerados como casos de falha da vacina.

Falhas de Resposta

Ocasionalmente, uma vacina poderá ser ineficaz de fato. O método de produção pode ter destruído os epitopos protetores ou, simplesmente, pode haver quantidade insuficiente de antígeno na vacina. Problemas desse tipo são incomuns e geralmente podem ser evitados pelo uso de vacinas de fabricantes confiáveis.

Mais frequentemente, um animal pode apenas falhar para desencadear uma resposta

imune. Sendo um processo biológico, a proteção conferida nunca é absoluta e nunca é igual para todos os membros da população vacinada. Uma vez que a resposta imune é influenciada por um grande número de fatores genéticos e ambientais, a variação das respostas em uma população grande e aleatória de animais tende a seguir a distribuição normal. Isso significa que a maior parte dos animais responde aos抗原os desencadeando resposta imunológica média, enquanto poucos produzirão uma resposta excelente, e uma pequena porção produzirá uma resposta imunológica fraca (Fig. 24-2). O grupo pouco responsável pode não estar protegido contra a infecção, apesar de ter recebido uma vacina eficaz. Portanto, é praticamente impossível proteger 100% de uma população aleatória de animais pela vacinação. O tamanho da população não reativa varia entre vacinas, e a significância depende da natureza da doença. Para doenças altamente infecciosas, contra as quais a imunidade do rebanho é fraca e nas quais a infecção é transmitida de forma rápida e eficiente, como a febre aftosa, a presença de animais não protegidos permitiria a disseminação da doença, comprometendo assim os programas de controle. Do mesmo modo, podem surgir problemas se os animais não protegidos forem importantes individualmente, como animais de estimação. Em contrapartida, para doenças que não se disseminam facilmente, como a raiva, uma proteção de 70% pode ser suficiente para bloquear de forma eficaz a transmissão da doença em uma população, e, portanto, satisfatória do ponto de vista da saúde pública.

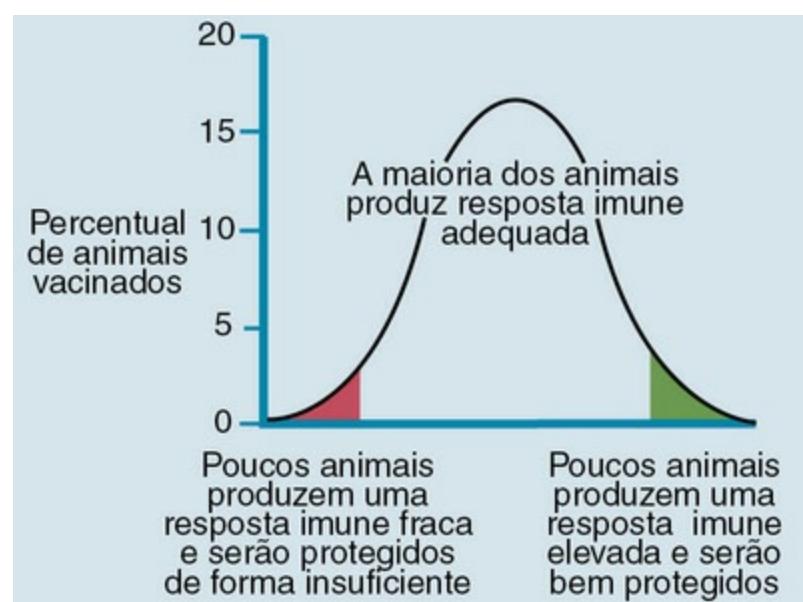


FIGURA 24-2 A distribuição normal de respostas imunes protetoras em uma população de animais vacinados. Não se pode esperar que uma vacina proteja 100% de uma população.

Outro tipo de falha vacinal ocorre quando a resposta imune normal está suprimida. Por exemplo, animais com elevada carga parasitária ou desnutridos podem estar imunossuprimidos e não devem ser vacinados. Algumas infecções virais induzem imunossupressão profunda. Animais com doença grave ou febre alta normalmente não devem ser vacinados, a menos que por uma razão necessária. O estresse pode reduzir a resposta imunológica normal, provavelmente devido ao aumento da produção de esteroides; exemplos de estresse incluem gestação, fadiga, desnutrição e extremos de frio

e calor.

Estudos em filhotes de gato têm mostrado que a castração durante ou próximo ao período da primeira vacinação não compromete a resposta mediada por anticorpos. Este tipo de imunossupressão é discutido com maiores detalhes no [Capítulo 38](#). A causa mais importante deste tipo de falha vacinal é a imunidade passiva materna em animais jovens, conforme descrito no [Capítulo 21](#).

A análise de um surto de influenza em cavalos de corrida mostrou alguns fatores interessantes e importantes que parecem determinar a suscetibilidade a doenças. Quando analisado o efeito da idade, cavalos de 2 anos eram aparentemente menos suscetíveis do que outros animais. Análises adicionais sugeriram que o aumento desta resistência resultou da vacinação recente da faixa etária, embora outras faixas etárias possuissem concentrações semelhantes de anticorpos. Foram evidenciadas diferenças de gênero na resistência (em que 62% das fêmeas e 71% dos machos foram infectados). Houve também algumas evidências de que a vacinação em cavalos jovens (< 6 meses) na presença de anticorpos maternos teve proteção em longo prazo desfavorável quando comparada com potros vacinados pela primeira vez entre 6 e 18 meses de idade.

Estudos recentes também analisaram dados de 10.483 cães de todas as idades e raças vacinados contra a raiva para determinar os fatores que influenciam a soroconversão. Verificou-se que existe relação entre o tamanho de um cão e a concentração de anticorpos. Cães menores produziram títulos de anticorpos mais elevados do que cães de grande porte. A eficácia vacinal também variou entre as raças. Assim, taxas significativas de falhas foram observadas em pastores-alemães e labradores. Animais jovens vacinados antes do 1º ano de idade produziram concentrações de anticorpos mais baixas do que adultos. Os maiores títulos de anticorpos foram produzidos por cães vacinados com idade entre 3 e 4 anos. A primeira vacinação em animais idosos mostrou baixas concentrações de anticorpos e taxas de falha aumentadas. O sexo não teve efeito algum sobre a taxa de falha ou o título de anticorpos. As taxas de falha variaram muito entre as vacinas, de 0,2% no pior caso a 0,01% no melhor. Algumas vacinas mostraram variação significativa na eficácia entre lotes. Na variação observada para a concentração de anticorpos, 19% ocorreram devido a diferenças da vacina, 8% devido a diferenças de raça, 5% foram atribuídas a diferenças de tamanho, e 3%, a outras diferenças. É provável que variáveis semelhantes influenciem nas respostas de cães e gatos para outras vacinas. Talvez as vacinas devam ser reformuladas de modo que considerem idade, tamanho e diferenças de raça.

Administração Correta e Resposta

Até mesmo animais que receberam doses adequadas de uma vacina eficaz podem não ser protegidos. Se o animal vacinado já estiver incubando a doença antes da inoculação, a vacina poderá ser administrada tarde demais para afetar a evolução da doença. Outra possibilidade é a vacina conter a cepa incorreta do organismo ou os抗ígenos incorretos (não protetores).

Reações Aversas da vacinação

A vacinação continua sendo a única forma segura, confiável e eficaz de proteger animais contra as principais doenças infecciosas. Geralmente, a toxicidade relacionada a vacinas é rara, leve e transitória, e os efeitos colaterais teóricos não devem predominar em nosso foco. Entretanto, o uso das vacinas não está isento de risco. A virulência residual, a toxicidade, as respostas alérgicas, o desenvolvimento da doença em hospedeiros imunodeficientes, as complicações neurológicas e os efeitos prejudiciais ao feto constituem os riscos mais significativos associados ao uso de vacinas (Fig. 24-3). Os veterinários devem utilizar somente vacinas licenciadas e seguir cuidadosamente as recomendações do fabricante. Antes de utilizar uma vacina, deve-se considerar a probabilidade de ocorrência de um evento adverso, bem como as possíveis consequências ou gravidade do evento. Todos os fatores devem ser considerados em relação aos benefícios para o animal. Assim, uma complicação comum, porém leve, pode exigir atenção diferenciada de uma complicação rara e grave.

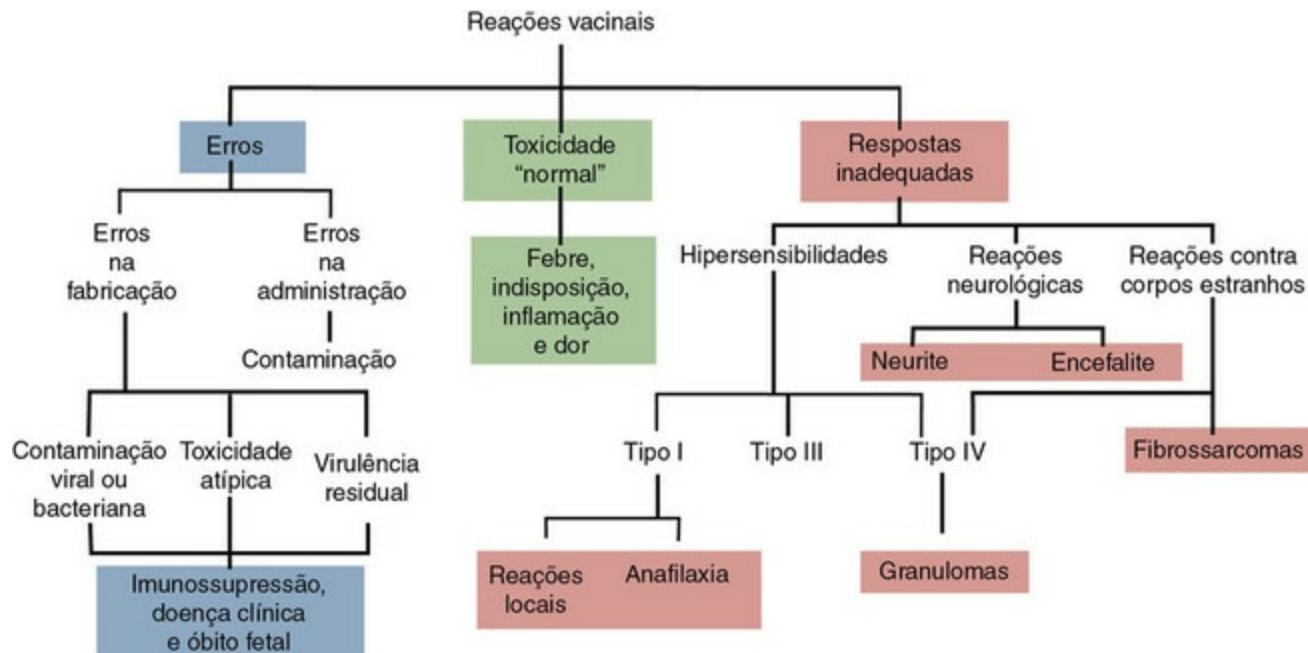


FIGURA 24-3 Classificação simplificada dos principais efeitos adversos da vacinação.

O argumento sobre o risco associado à vacinação permanece, em grande parte, teórico, uma vez que as vantagens da vacinação são vastas e bem documentadas, e o risco de efeitos adversos é pouco documentado e, em vários casos, apenas hipotético. No entanto, os fatos evidenciados devem ser admitidos; as argumentações infundadas, refutadas por dados legítimos; e as incertezas, reconhecidas. Por exemplo, não há absolutamente nenhuma evidência de que a vacinação, por si só, leve a problemas de saúde. Embora seja difícil provar o contrário, uma análise estatística apropriada falhou em demonstrar qualquer efeito adverso geral da vacinação.

Tradicionalmente, os eventos adversos resultantes da administração da vacina têm sido relatados voluntariamente pelos veterinários aos fabricantes ou às agências governamentais. As consequências têm sido impossíveis de analisar de forma adequada,

por duas razões principais. Primeiramente, a notificação é voluntária, de modo que ocorre uma subnotificação importante. Muitos eventos adversos são considerados insignificantes, ou pode ser inconveniente relatá-los. Segundo, há pouquíssimos dados disponíveis sobre o número de animais vacinados. Embora os fabricantes saibam o número de doses de vacinas vendidas, são incapazes de avaliar o número de animais vacinados. Ainda assim, pela avaliação dos registros eletrônicos de uma grande clínica geral, tem sido possível determinar a prevalência de eventos adversos associados à vacinação em mais de 1 milhão de cães. O uso de um sistema de notificação padronizado em uma extensa população têm permitido ao Dr. Larry Glickman *et al.* determinar a prevalência de eventos adversos ocorridos nos 3 primeiros dias após a administração da vacina. De 1.226.159 cães vacinados, foram registrados 4.678 eventos adversos (38,2/10.000 cães); 72,8% ocorreram no mesmo dia da administração da vacina; 31,7% foram consideradas reações alérgicas; e 65,8% foram considerados “reações à vacina”, provavelmente devidas à toxicidade. Uma análise complementar indicou que o risco de eventos adversos foi significativamente maior em cães de pequeno porte, do que em cães de grande porte ([Fig. 24-4](#)); em cães castrados, quando comparados aos sexualmente intactos; e em cães que receberam múltiplas vacinas. Cada dose adicional de vacina administrada aumentou o risco de ocorrência de eventos adversos em 27% em cães de pequeno porte (10 kg) e 12% em cães com mais de 12 kg. As raças de alto risco incluíram dachshunds, pugs, boston terriers, pinschers miniaturas e chihuahuas. Em geral, a incidência aumentada de eventos adversos em cães de pequeno porte e a relação com a dosagem múltipla sugere que os veterinários devam analisar com cuidado a prática de administrar a mesma dose de vacina a todos os cães, independentemente do tamanho.

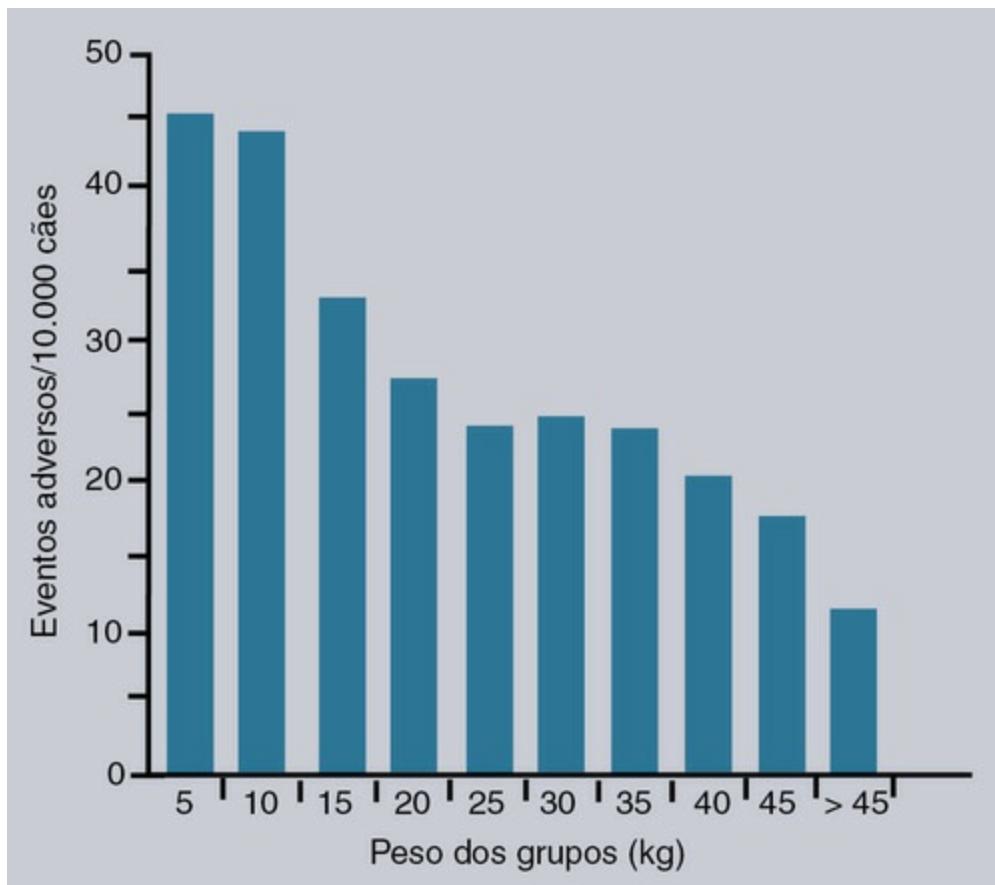


FIGURA 24-4 Os eventos adversos associados à vacina ocorrem mais provavelmente em cães de pequeno porte do que nos de grande porte. Médias ± EPM das taxas de eventos adversos associados à vacina, em grupos de 5 kg de 1.226.159 cães vacinados por 360 hospitais veterinários, de 1 de janeiro de 2002 a 31 de dezembro de 2003. Estes eventos adversos foram diagnosticados em até 3 dias após a administração da vacina. (De Moore GE, Guptill LP, Ward MP, et al: Adverse events diagnosed within three days of vaccine administration in dogs, *J Am Vet Med Assoc* 227:1102–1108, 2005.)

Um estudo similar avaliou a incidência de eventos adversos associados à vacina após a administração de 1.258.712 doses de vacina a 496.189 gatos. Os pesquisadores relataram 2.560 eventos adversos (51,6/10.000 gatos vacinados). O risco foi maior para gatos de 1 ano de idade. Por motivos desconhecidos, o risco foi maior em gatos castrados do que nos não castrados. A letargia foi o evento mais comumente relatado (Fig. 24-5). O número de eventos adversos aumentou significativamente quando múltiplas vacinas foram administradas em uma única consulta.

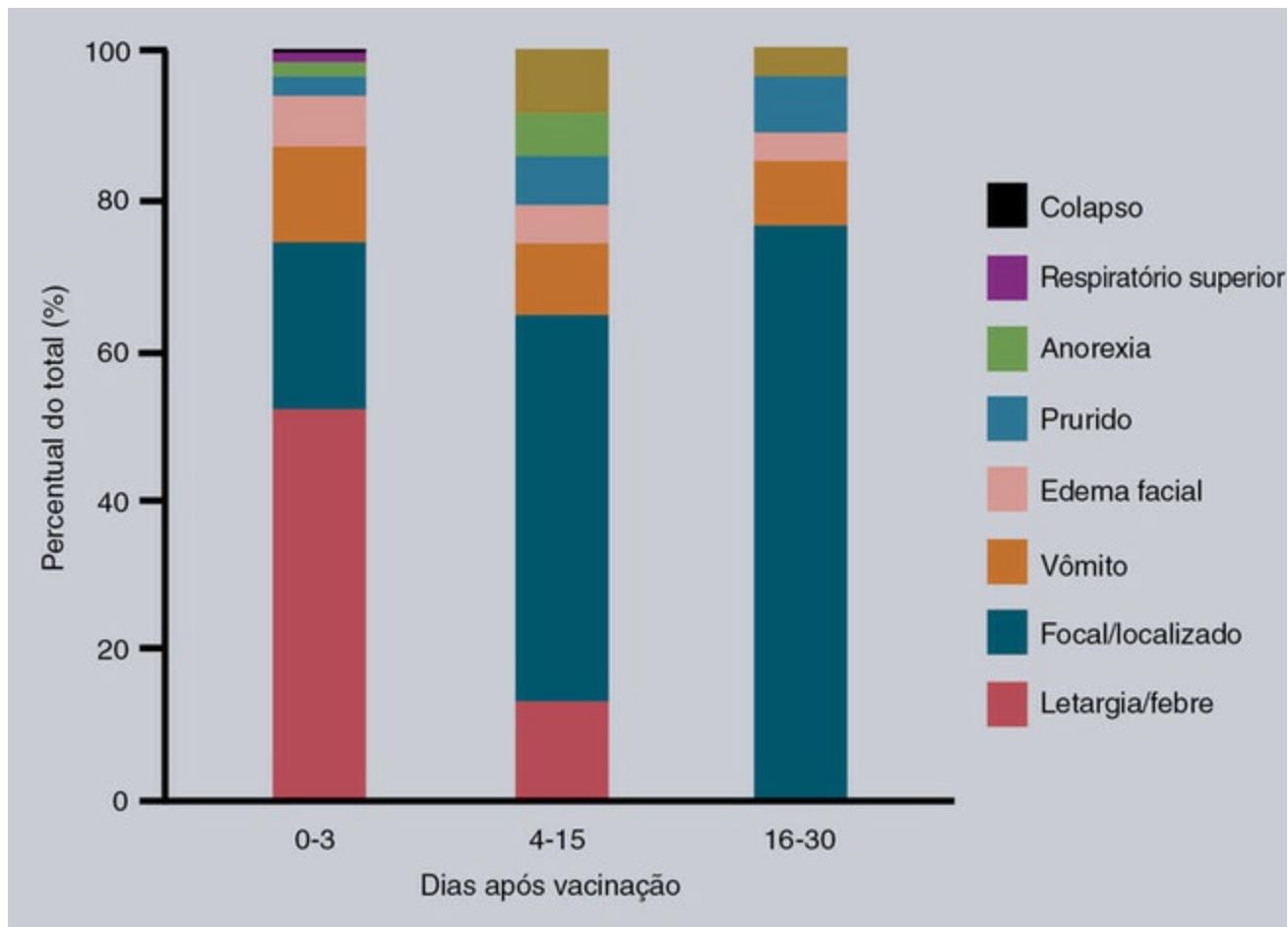


FIGURA 24-5 Distribuição dos tipos de eventos adversos associados à vacina diagnosticados durante diferentes períodos após vacinação de 496.189 gatos com uma ou mais vacinas, de 1 de janeiro de 2002 a 31 de dezembro de 2004. (De Moore GE, DeSantis-Kerr AC, Guptill LF, et al: Adverse events after vaccine administration in cats: 2,560 cases (2002-2005). J Am Vet Med Assoc. 2007; 231: 94-100.)

A identificação de um evento adverso baseia-se na avaliação clínica pelo veterinário responsável e é sujeita a vieses. Ainda não estão disponíveis definições de caso padrão para eventos adversos associados à vacina. Por outro lado, a significância do viés é reduzida pelo uso de uma base de dados bastante ampla.

Toxicidade “Normal”

As vacinas frequentemente desencadeiam reações inflamatórias temporárias, e certo grau de inflamação é necessário para a indução de uma resposta imune protetora eficaz. Este processo pode causar dor. A ardência gerada por algumas vacinas pode ocasionar problemas não apenas ao animal que está sendo vacinado, mas também ao veterinário caso o animal reaja de forma violenta. O mais comum é a ocorrência de edemas que podem desenvolver-se no local da injeção. Os aumentos de volume locais podem ser sólidos ou edematosos e ser quentes ao toque. Eles surgem aproximadamente 1 dia após a vacinação e podem durar por cerca de 1 semana. A menos que um abscesso se desenvolva no local de injeção, os edemas deixam poucas marcas. As vacinas que contêm organismos gram-negativos inativados podem ser intrinsecamente tóxicas devido à presença de endotoxinas, que podem causar a liberação de citocinas levando à ocorrência de choque, febre e leucopenia. Embora a reação seja, geralmente, um inconveniente temporário em animais machos, ela é suficiente para provocar aborto em fêmeas.

prenhas. Portanto, pode ser prudente evitar a vacinação de fêmeas prenhas, considerando-a apenas quando os riscos da não administração da vacina forem considerados muito grandes.

Respostas Inadequadas

As vacinas podem causar reações alérgicas incomuns, porém graves. Por exemplo, a hipersensibilidade tipo I pode ocorrer quando o animal produzir imunoglobulina E (IgE) em resposta não apenas ao antígeno imunizante, mas também aos demais抗原 encontrados nas vacinas, como抗原s de ovos ou de células de cultura de tecidos. Todas as formas de hipersensibilidade são mais comumente associadas a injeções múltiplas de抗原s e assim tendem a estar relacionadas ao uso de vacinas inativadas. É importante enfatizar que uma reação de hipersensibilidade do tipo I é uma resposta imediata a um抗原 e ocorre dentro de poucos minutos ou horas após a exposição ao抗原. As reações que ocorrerem em mais de 2 ou 3 horas após a administração da vacina provavelmente não são reações de hipersensibilidade tipo I.

As reações de hipersensibilidade do tipo III também podem ser perigosas. Podem causar inflamação local intensa ou distúrbios vasculares generalizados, como a púrpura. Pode ocorrer uma reação de tipo III nos olhos de cães vacinados contra a hepatite infecciosa canina ([Capítulo 26](#)). Algumas vacinas contra a raiva podem induzir vasculite local mediada por complemento, levando a dermatite isquêmica e alopecia local. Este tipo de reação é observado frequentemente em cães de pequeno porte, como dachshunds, poodles miniaturas, bichon frises e terriers.

As reações de hipersensibilidade do tipo IV podem ocorrer em resposta à vacinação, embora uma reação mais comum seja a formação de granuloma no local da inoculação. Isto pode ser uma resposta a adjuvantes de depósito que contenham alumínio ou óleo. As vacinas que contêm adjuvante de emulsão de água em óleo produzem lesões maiores e mais persistentes nos locais de injeção do que as vacinas que contêm alumínio e hidróxido de alumínio. Estas lesões podem ser granulomas ou abscessos estérileis. Se a pele estiver suja no local da injeção, os abscessos podem ficar infectados.

A encefalite pós-vacinal causada pelo vírus da cinomose canina é uma complicaçāo rara que pode ocorrer após administração de uma contendo o vírus vivo modificado. O animal afetado pode apresentar agressividade, falta de coordenação e convulsões, ou outros sinais neurológicos. A patogēnese desta condição é desconhecida, embora possa decorrer de virulência residual, suscetibilidade aumentada ou ativação de paramixovírus latente pela vacina.

Erros de Fabricação ou Administração

Alguns problemas associados ao uso de vacinas podem ocorrer devido a produção ou administração incorretas. Assim, algumas vacinas vivas modificadas podem manter a capacidade de causar doenças; por exemplo, algumas vacinas contra o herpes ou vacinas contra o calicivírus administradas por via intranasal podem atingir a orofaringe e resultar

em uma infecção persistente. Vacinas virais podem infectar (e proteger) outros animais que entrarem em contato. Mesmo que estas vacinas não causem as manifestações da doença, elas podem reduzir a taxa de crescimento de animais de produção e ocasionar consequências econômicas significativas.

Algumas vacinas podem induzir uma leve imunossupressão. Por exemplo, algumas vacinas vivas modificadas contra o parvovírus podem causar redução transitória de respostas linfocitárias a mitógenos ou até mesmo causar linfopenia em alguns filhotes, embora nem todas as cepas do parvovírus canino do tipo 2 sejam imunossuppressoras. Algumas vacinas virais caninas polivalentes podem causar a queda temporária dos números absolutos de linfócitos e de suas respostas a mitógenos ([Fig. 38-1](#)). Isto pode ocorrer mesmo quando os componentes das vacinas isoladamente não apresentarem este efeito. Diversas combinações vacinais podem resultar em imunossupressão transitória entre 5 e 11 dias após a vacinação. Por exemplo, uma combinação do adenovírus canino do tipo 1 ou do tipo 2 com o vírus da cinomose canina é particularmente supressora de respostas linfocitárias a mitógenos em cães. A supressão de linfócitos T pode estar acompanhada do aumento simultâneo de respostas de linfócitos B e aumento da concentração de imunoglobulinas. Em vez de ser um efeito puramente imunossupressor, pode simplesmente refletir a alteração transitória do equilíbrio entre Th1/Th2.

Vacinas como a contra a doença da língua azul têm sido reportadas como causadoras de anomalias congênitas na prole de ovelhas vacinadas durante a gestação. O estresse causado por este tipo de vacinação também pode ser suficiente para reativar infecções latentes; por exemplo, tem sido demonstrada a ativação do herpesvírus equino após a vacinação contra a doença equina africana. Bezerros vacinados contra o vírus da diarreia bovina podem desenvolver doença de mucosa ([Capítulo 21](#)).

Doenças Autoimunes Associadas a Vacinas

Acredita-se que a prevalência de doenças autoimunes em animais domésticos, especialmente em cães, tem aumentado nos últimos anos. Alguns pesquisadores atribuíram o aumento ao uso excessivo de vacinas muito potentes. A relação não foi comprovada; entretanto, há evidências limitadas que defendem a associação entre vacinação e autoimunidade. Uma análise retrospectiva do histórico de cães que apresentam anemia hemolítica imunomediada (IMHA) ([Capítulo 35](#)) mostrou que 15 de 70 cães com IMHA haviam sido vacinados durante o mês anterior, quando comparados a um grupo controle selecionado aleatoriamente em que nenhum cão havia sido vacinado. Os cães que desenvolveram IMHA no período de 1 mês após a vacinação diferiram dos cães com IMHA não associada à vacinação prévia em algumas manifestações clínicas. Os estudos epidemiológicos que utilizaram grandes bancos de dados tendem a confirmar o efeito, pois revelam um aumento de aproximadamente 3 vezes nos diagnósticos da trombocitopenia autoimune e um aumento de 2 vezes nos diagnósticos de IMHA em cães durante os 30 dias após a vacinação e quando comparados com outros intervalos de tempo. Entretanto, a incidência global dessas doenças é baixa e elas podem ser diagnosticadas em momentos não associados temporalmente à vacinação. Em alguns

cães, a vacinação pode estimular essas doenças, embora devam existir também outros estímulos indefinidos.

A contaminação com tireoglobulina encontrada em algumas vacinas (normalmente proveniente da presença de soro fetal bovino) pode levar à produção de anticorpos antitireoidianos em cães vacinados. A tireoidite linfocítica foi encontrada em 40% de beagles em necropsia, mas não foi detectada associação entre a vacinação e o desenvolvimento da tireoidite.

Sabe-se que a síndrome de Guillain-Barré, uma doença neurológica autoimune em humanos, pode ser desencadeada pela administração de algumas vacinas, como a contra a influenza. Pelo menos um caso foi reportado em um cão vacinado com a vacina polivalente contra a cinomose, hepatite e parvovirose ([Capítulo 35](#)). Em alguns animais, a administração de vacinas muito potentes complexadas a adjuvantes pode estimular a produção transitória de autoanticorpos contra componentes do tecido conjuntivo, como fibronectina e laminina.

Osteodistrofia Induzida por Vacina

A vacinação de alguns filhotes de weimaraner com uma vacina de MLV pode levar ao desenvolvimento de uma osteodistrofia hipertrófica grave. A doença surge em até 10 dias após a administração da vacina contendo MLV contra a cinomose canina. Os sinais sistêmicos incluem anorexia, depressão, febre, sintomas gastrointestinais, nervosos e respiratórios, além de lesões metafisárias simétricas acompanhadas de dor e edema locais. O exame radiológico revela zonas radiotranslúcidas nas metáfises, alargamento da diáfise e neoformação óssea periosteal. Os membros anteriores e posteriores são igualmente afetados. É possível que a doença seja desencadeada pela vacina de MLV da cinomose canina em animais suscetíveis geneticamente. A doença responde bem à terapia com corticosteroides. Em muitos casos, os cães apresentam uma disfunção imunológica preexistente com baixas concentrações de uma ou mais classes de imunoglobulinas, infecções recorrentes e doença inflamatória ([Capítulo 37](#)). Foi sugerido que weimaraners são especialmente suscetíveis a essa condição, motivo pelo qual deveriam receber apenas vacinas com vírus inativados.

A ocorrência de poliartrite transitória leve foi relatada em outros cães após a vacinação. Os cães apresentam claudicação de início súbito com dor e edema articulares, no período de 2 semanas após a vacinação. Eles recuperam-se dentro de 2 dias. Nenhuma raça específica ou vacina foi associada ao problema. A vacinação contra o calicivírus tem sido associada à poliartrite e a uma síndrome de claudicação pós-vacinal em gatos.

Sarcomas Associados ao Local da Injeção

Sarcomas associados ao local de injeção da vacina são discutidos em detalhes no [Capítulo 33](#).

Princípios dos Efeitos Adversos

Para determinar se uma vacina causa efeito adverso, os três seguintes princípios devem ser questionados. Primeiro, o efeito é coerente? As respostas clínicas devem ser as mesmas de quando a vacina for administrada a um grupo diferente de animais, por pesquisadores diferentes e independentemente do método de investigação. Segundo, o efeito é específico? A associação deve ser única e o evento adverso deve estar relacionado especificamente à vacina em questão. É importante lembrar que um evento adverso pode ser causado pelos adjuvantes vacinais e outros aditivos que não o componente ativo. Por fim, deve existir uma relação temporal. A administração da vacina deve preceder as manifestações mais precoces do evento ou o claro agravamento de um estado contínuo.

Produção, Apresentação e Controle de Vacinas

A produção de vacinas veterinárias é controlada pelo Animal and Plant Health Inspection Service do Departamento de Agricultura dos Estados Unidos (USDA), pelo *Canadian Centre for Veterinary Biologics* da Agência Canadense de Inspeção de Alimentos, e pelo Veterinary Medicines Directorate no Reino Unido, bem como órgãos governamentais apropriados em outros países.² De um modo geral, as autoridades regulatórias têm o direito de licenciar os estabelecimentos onde as vacinas são produzidas e de inspecionar as instalações para garantir que estejam adequadas e que os métodos empregados estejam satisfatórios. Todas as vacinas devem ser verificadas quanto à segurança e à eficácia. Os testes de segurança incluem a confirmação de identidade do organismo utilizado e a ausência de organismos estranhos na vacina (*i. e.*, pureza), bem como testes de toxicidade e esterilidade. Como os organismos vivos ou抗原 encontrados nas vacinas normalmente morrem ou sofrem degradação ao longo do tempo, é necessário garantir que permanecerão eficazes mesmo após o armazenamento. Portanto, é comum utilizar o antígeno com excesso da dose necessária para proteger animais em condições estabelecidas em laboratório, e a eficácia é avaliada antes e depois do envelhecimento acelerado. As vacinas que contêm organismos inativados, embora muito mais estáveis do que as vacinas vivas, também contêm um excesso de antígenos pela mesma razão. As vacinas aprovadas para licenciamento com base em estudos de exposição ao desafio, em geral, devem apresentar evidência de proteção em 80% dos animais vacinados, enquanto que pelo menos 80% dos animais controle não vacinados devem desenvolver evidências da doença após a exposição ao desafio (a norma de eficácia 80 : 80). A via e a dose de administração indicadas no rótulo da vacina devem ser seguidas com rigor, uma vez que foram provavelmente as únicas testadas para segurança e eficácia durante o processo de licenciamento. Normalmente, as vacinas apresentam um prazo de validade especificado e, embora possam preservar a eficácia após esse prazo quando armazenadas de forma adequada, isso nunca deve ser assumido. O armazenamento e o manuseio corretos são essenciais. Todas as vacinas vencidas devem ser descartadas. As reações adversas devem sempre ser relatadas às autoridades competentes de licenciamento, bem como para o fabricante da vacina. Pelo fato de vacinas MLV oferecerem riscos de virulência residual e contaminação por outros agentes, determinados países não aprovam o seu uso.

As vacinas inativadas são comumente disponibilizadas na forma líquida e, em geral, contêm adjuvantes em suspensão. Elas não devem ser congeladas e devem ser bem agitadas antes do uso. A presença de conservantes, como fenol ou mertiolate, não controlam uma grande contaminação bacteriana, de forma que as embalagens contendo várias doses devem ser descartadas após o uso parcial. Diversas vacinas compostas por MLV são suscetíveis à inativação pelo calor, sendo muito mais resistentes quando liofilizadas. Lembre-se, no entanto, que luz solar intensa e calor podem destruir até mesmo vacinas liofilizadas. Elas conservam-se bem quando armazenadas, porém devem ser mantidas resfriadas e ao abrigo de luz, sendo reconstituídas somente com o líquido fornecido pelo fabricante.

¹ Nota da RC: O termo refere-se às ampolas contendo o microrganismo uniformemente preservado e proveniente de uma única cepa de procedência conhecida. O banco mestre ou mãe originará os lotes de trabalho utilizados para a produção de imunobiológicos.

² Nota da RC: No Brasil, a produção de vacinas veterinárias é controlada pelo Ministério da Agricultura.

Imunidade a Bactérias e Fungos

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Imunidade Inata

Imunidade Adaptativa

 Imunidade a Bactérias Toxigênicas

 Imunidade a Bactérias Invasivas

 Resposta a Proteínas de Choque Térmico

 Imunidade a Bactérias Intracelulares

 Modificação da Doença Bacteriana por Respostas Imunes

Evasão das Respostas Imunes

 Evasão da Imunidade Inata

 Evasão da Imunidade Adaptativa

Algumas Vacinas Bacterianas

 Toxoides

 Bacterinas

 Vacinas de Bactérias Vivas

Consequências Adversas das Respostas Imunes

Sorologia das Infecções Bacterianas

Imunidade a Infecções Fúngicas

Pontos Principais

- Anticorpos podem neutralizar toxinas bacterianas.
- Os anticorpos, sozinhos, opsonizam as bactérias. Os anticorpos e os componentes do sistema complemento podem opsonizar as bactérias ou destruí-las diretamente por meio do complexo terminal do sistema complemento.

- Para que as bactérias intracelulares sejam mortas, é necessária a ativação dos macrófagos mediada pelos linfócitos T.
- Em algumas circunstâncias, principalmente nas infecções micobacterianas, uma resposta Th2 inapropriada, em vez da resposta Th1 necessária, pode levar ao desenvolvimento de doenças graves e à morte.
- As bactérias podem resistir à destruição por diversos mecanismos.
- A proteção contra infecções fúngicas costuma requerer respostas imunológicas mediadas por células.

Embora os animais vivam em ambientes densamente povoados por bactérias, a maioria desses microrganismos não invade os tecidos animais nem chega a causar doença. Isso não é surpreendente por diversas razões. Em primeiro lugar, os esforços combinados da imunidade inata e adaptativa são suficientes para prevenir a invasão. Segundo, mesmo os organismos que conseguem invadir o corpo de um animal ganham muito pouco prejudicando seu hospedeiro. A doença ou a morte de um hospedeiro animal pode reduzir a sobrevida de uma bactéria e, portanto, costuma ser evitada. Na verdade, muitas bactérias são essenciais para o bem-estar animal, uma vez que mantêm, nas superfícies corpóreas, um ambiente hostil para outros possíveis invasores. As bactérias também auxiliam a digestão de alimentos, como a celulose, e promovem o desenvolvimento normal do sistema imune. Todavia, muitas bactérias comensais são patógenos em potencial. O *Clostridium tetani* e o *Clostridium perfringens*, por exemplo, são comumente encontrados na flora intestinal de equinos, e a *Bordetella bronchiseptica* é encontrada na nasofaringe de suínos saudáveis. A doença bacteriana não é, portanto, uma consequência inevitável da presença de organismos patogênicos nas superfícies corpóreas. O desenvolvimento da doença está relacionado com muitos outros fatores, incluindo a resposta do hospedeiro, a presença de tecidos danificados, a localização da bactéria no organismo e a capacidade da bactéria de produzir doença (virulência). As manifestações de doença ou mortes somente são observadas quando há alteração do equilíbrio entre a resposta imune do hospedeiro e a virulência bacteriana.

A adaptação de uma bactéria ao hospedeiro depende de fatores que permitem a sobrevivência e a proliferação do microrganismo – os fatores de virulência. Muitos desses fatores são codificados em elementos genéticos móveis que podem ser transmitidos entre as espécies (p. ex., plasmídeos). Esses fatores de virulência permitem que as bactérias se adaptem a um ambiente específico e promovam sua transmissão entre hospedeiros. Dependendo do seu nicho orgânico, as bactérias podem usar os fatores de virulência para penetrar as superfícies epiteliais, se ligar a superfícies celulares, adquirir ferro, escapar das respostas do sistema imune, se esconder nas células e promover a transmissão para outro hospedeiro. Algumas dessas estratégias adotadas pelas bactérias estão associadas ao dano aos tecidos do hospedeiro e devem ser combatidas pelo sistema imune.

IMUNIDADE INATA

A imunidade antibacteriana é composta de uma resposta inata inicial, seguida por uma resposta adaptativa mais prolongada. O reconhecimento de bactérias invasoras por meio de receptores do tipo *Toll* (TLRs) ou outros receptores induz inflamação, liberação de citocinas e ativação do sistema complemento. Se esses fenômenos não forem suficientes para eliminar os invasores, os mecanismos da imunidade adaptativa começam a agir. Assim, as células dendríticas e os macrófagos ingerem as bactérias invasoras e iniciam as respostas adaptativas, secretando citocinas e estimulando as respostas de linfócitos T e B. A importância dessas defesas inatas é fortalecida pela observação de que a resistência de galinhas à *Salmonella enterica* de sorotipo Typhimurium parece estar associada às variações alélicas no TLR4, enquanto a resistência de potros ao *Rhodococcus equi* é dependente de TLR2.

Os TLRs são responsáveis por grande parte do reconhecimento inicial das bactérias invasoras. A ligação de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) aos TLRs desencadeia uma cascata de sinais que ativa genes fundamentais para a defesa do hospedeiro.

A produção de citocinas por neutrófilos de cavalos após a exposição ao *R. equi* é um exemplo dessas respostas. Dessa forma, após a exposição ao *R. equi*, os neutrófilos expressam maiores níveis de interleucina 23 (IL-23). Essa IL-23 promove a diferenciação celular para o padrão Th17. Impulsionadas pelo fator de crescimento transformador beta (TGF- β) e pela IL-6, as células Th17 podem, então, participar das reações inflamatórias. As células Th17 conferem proteção contra bactérias extracelulares e fungos, especialmente nas superfícies epiteliais. Essas células Th17 não só produzem IL-17 como também IL-6, fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), G-CSF, quimiocinas e metaloproteases. Os linfócitos Th17 provocam inflamação e coordenam o recrutamento inicial dos neutrófilos para os sítios infecciosos. Interferons do tipo I também são prontamente produzidos em resposta aos PAMPs bacterianos. O interferon alfa/beta (IFN- α/β) estimula as respostas dos macrófagos, aumentando a produção de IFN- γ , óxido nítrico e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

As células *natural killer* (NK) desempenham um papel protetor em algumas infecções bacterianas, fúngicas e protozoárias. Por exemplo, algumas bactérias podem ativar células NK aumentando a expressão de ligantes NKG2D nas células. As células NK ativadas produzem grandes quantidades de IFN- γ que, por sua vez, ativam tanto macrófagos quanto células dendríticas.

Embora muitas bactérias sejam destruídas pela fagocitose, outras são mortas quando estão livres na circulação. As bactérias podem ser destruídas pela ação do sistema complemento por meio da via alternativa ou da lectina. As paredes celulares bacterianas, deficientes em ácido siálico, inativam o fator H e estabilizam a C3 convertase da via alternativa (C3bBbP). Assim, essas bactérias são opsonizadas ou lisadas. A ativação de componentes finais do sistema complemento leva ao desenvolvimento dos complexos terminais do sistema complemento (TCCs). Esses TCCs podem não conseguir se inserir nos carboidratos complexos da parede celular microbiana. Porém, a lisozima presente no sangue pode digerir a parede celular e permitir que os TCCs acessem a bicamada lipídica

da membrana interna da bactéria.

Os peptídeos antimicrobianos são essenciais para a defesa contra algumas bactérias, como as micobactérias ([Quadro 25-1](#)). A supressão do crescimento bacteriano pela retenção de ferro é discutida no [Capítulo 6](#).

Quadro 25-

1

Vitamina D e Imunidade

Quando uma bactéria intracelular, como *Mycobacterium tuberculosis*, interage com TLR1 ou TLR2 na superfície de macrófagos, isso regula positivamente a expressão de diferentes genes e aumenta a atividade antimicrobicida. Em camundongos, isso é mediado principalmente por óxido nítrico. Em humanos, entretanto, o óxido nítrico não é aumentado e outros mecanismos são envolvidos ([Fig. 25-2](#)). Um gene ativado pela sinalização do TLR1/2 em humanos é o gene que codifica o receptor da vitamina D. Esse receptor é, portanto, regulado positivamente em macrófagos ativados. A ligação da vitamina D ao seu receptor favorece, por sua vez, a expressão do gene do peptídeo antibacteriano catelicidina. A catelicidina pode, por fim, matar o *M. tuberculosis* intracelular. Não é coincidência, portanto, que a resistência à tuberculose está diretamente relacionada com os níveis de vitamina D no soro e que humanos com deficiência em vitamina D apresentam menor resistência a essa infecção. É interessante lembrar que o tratamento clássico de tuberculose em sanatórios envolvia a exposição ao ar fresco e à luz solar, procedimento que visava aumentar os níveis de vitamina D em pacientes humanos. Por outro lado, camundongos são mamíferos noturnos em que não se esperaria altos níveis de vitamina D e por isso devem contar com outras vias para esse fim.

Imunidade Adaptativa

Há 5 mecanismos básicos pelos quais as respostas imunes adaptativas combatem as infecções bacterianas ([Fig. 25-1](#)). São eles: (1) a neutralização de toxinas ou enzimas por anticorpos, (2) a morte das bactérias mediada por anticorpos ou componentes do sistema complemento, (3) a opsonização das bactérias por anticorpos ou componentes do sistema complemento, levando à fagocitose e à destruição dos microrganismos, (4) a destruição de bactérias intracelulares por macrófagos ativados e (5) a morte direta das bactérias mediada por linfócitos T citotóxicos e células NK. A importância relativa de cada um desses processos depende das espécies de bactérias envolvidas e dos mecanismos pelos quais causam doença.

IMUNIDADE MEDIADA POR CÉLULAS

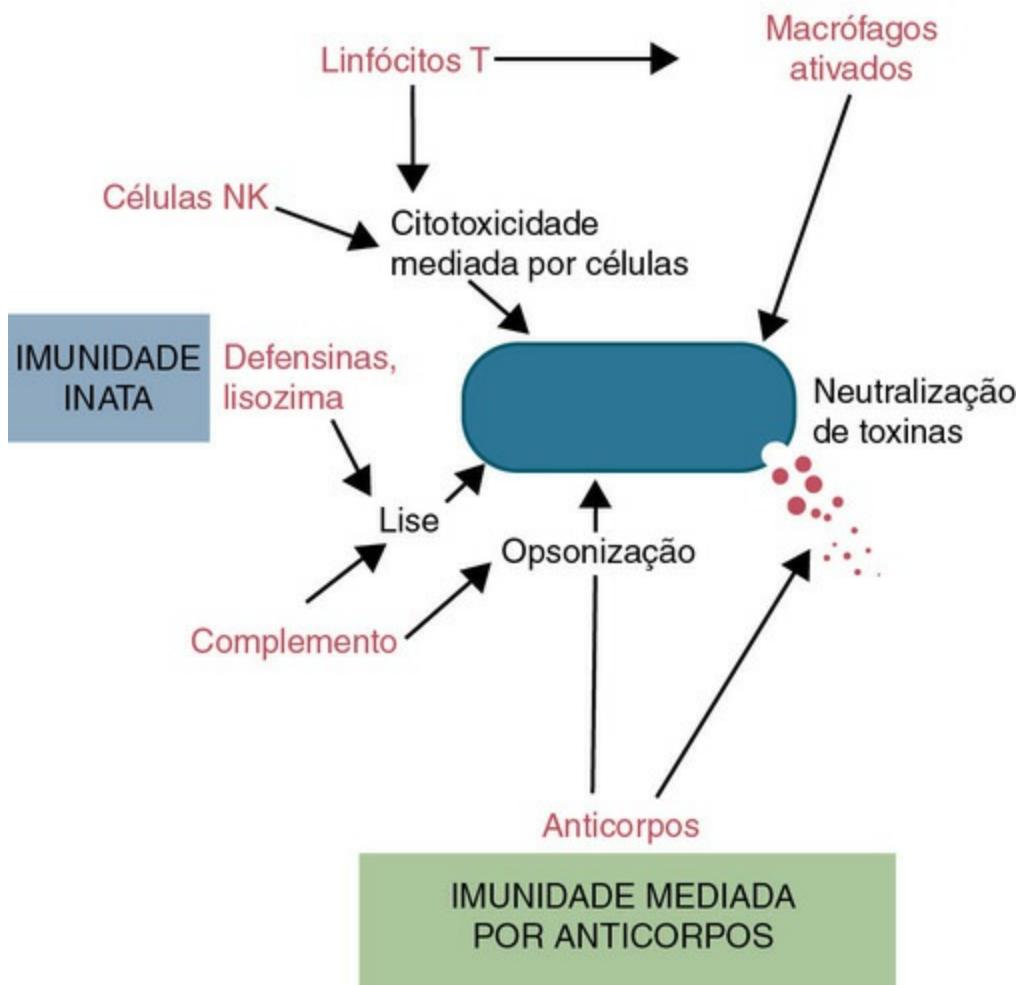


FIGURA 25-1 Os mecanismos pelos quais as respostas imunológicas podem proteger o organismo contra a invasão bacteriana.

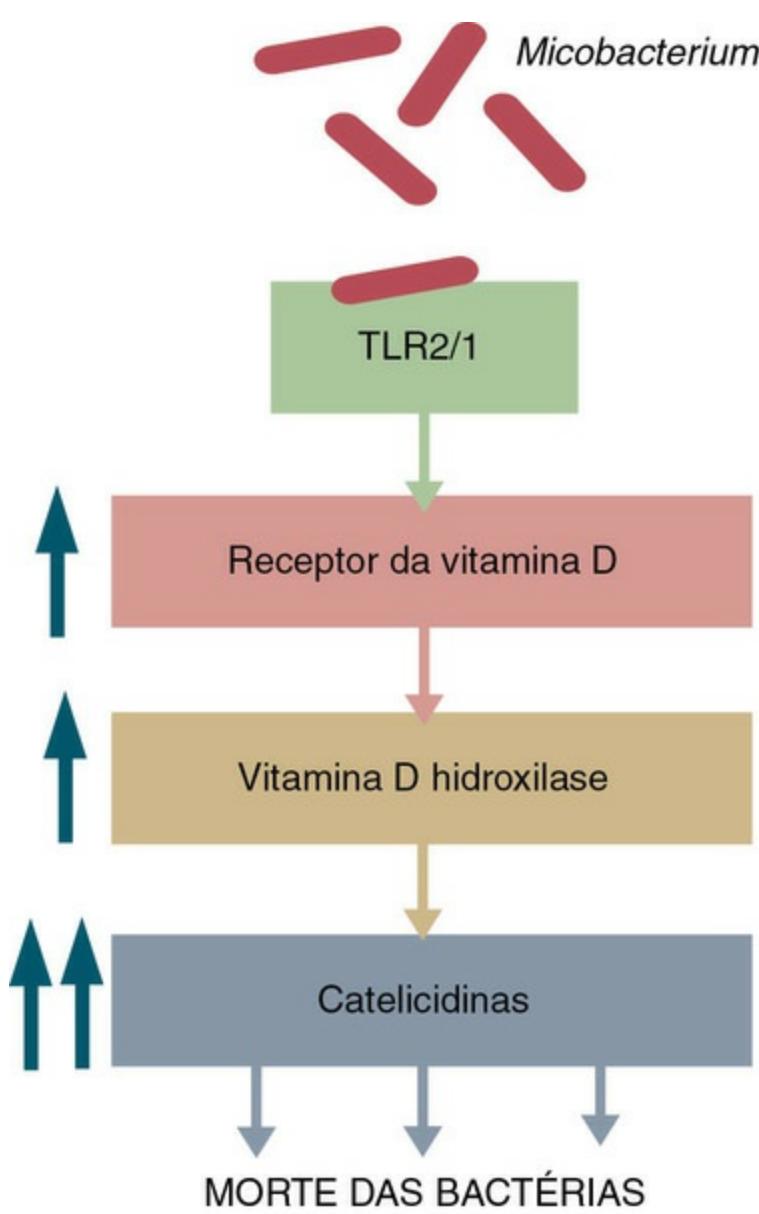


FIGURA 25-2 A imunidade contra tuberculose é controlada em muitas espécies pela disponibilidade de vitamina D. O receptor da vitamina D é regulado positivamente em macrófagos ativados. A ligação da vitamina D ao seu receptor regula positivamente a vitamina D hidroxilase, que, por sua vez, aumenta a produção de catelicidinas antibacterianas e melhora a resistência à doença.

Imunidade a Bactérias Toxigênicas

Nas doenças causadas por bactérias toxigênicas, como os clostrídios ou o *Bacillus anthracis*, a resposta imune deve não apenas eliminar as bactérias invasoras, mas também neutralizar suas toxinas. No entanto, se as bactérias estiverem imersas em uma massa de tecido necrótico, sua destruição pode ser mais difícil e a neutralização das toxinas é uma prioridade. A neutralização ocorre quando o anticorpo impede a toxina de se ligar a seus receptores na célula-alvo. O processo de neutralização, portanto, envolve a competição entre os receptores e os anticorpos pela molécula de toxina. Uma vez que as toxinas estejam ligadas a seus receptores, os anticorpos são relativamente ineficazes na reversão dessa interação.

Imunidade a Bactérias Invasivas

A proteção contra bactérias invasivas costuma ser mediada por anticorpos dirigidos contra os抗ígenos de superfície dos microrganismos. Para que a fagocitose seja eficaz, a superfície da bactéria deve estar recoberta por uma camada de opsoninas, que podem ser reconhecidas por células fagocíticas. Essas opsoninas incluem os anticorpos ou o componente C3b do sistema complemento, além das opsoninas inatas, como a lectina ligante de manose (MBL). Os anticorpos atuam como opsoninas eficazes e também aumentam a ligação do C3b, uma vez que ativam a via clássica do sistema complemento. Os anticorpos dirigidos contra os抗ígenos capsulares (K) podem neutralizar as propriedades antifagocíticas da cápsula bacteriana, permitindo sua destruição por fagócitos. Nas bactérias que não possuem cápsula, os anticorpos dirigidos contra os抗ígenos O atuam como opsoninas. A proteção também pode ser mediada pela produção de anticorpos contra os抗ígenos de *pili* F4 (K88) ou F5 (K99) de *Escherichia coli*. Nesse caso, as imunoglobulinas podem interferir na expressão desses抗ígenos. Após a supressão dos *pili* de aderência, essas cepas de *E. coli* não podem se ligar à parede intestinal e, assim, deixam de ser patogênicas.

A importância das cápsulas bacterianas na imunidade pode ser vista no antraz. O *B. anthracis* possui uma cápsula e uma exotoxina. A imunidade antitóxica é protetora, mas se desenvolve lentamente. Além disso, a produção de toxina tende a ser prolongada, já que o microrganismo é encapsulado e os fagócitos têm dificuldades em eliminá-lo. Em decorrência disso, nos animais não vacinados, a morte costuma ser inevitável. A vacina comumente empregada em animais utiliza uma cepa não encapsulada, porém toxigênica, do *B. anthracis*. Administrada sob a forma de esporos de capacidade germinativa, essas bactérias não encapsuladas são eliminadas pelas células fagocíticas antes que quantidades perigosas de toxinas sejam sintetizadas, mas não antes que a imunidade antitóxica seja estimulada.

A imunoglobulina M (IgM) é cerca de 500 a 1.000 vezes mais eficiente do que a IgG na opsonização e cerca de 100 vezes mais potente do que a IgG na sensibilização de bactérias à lise mediada pelo sistema complemento. Durante uma resposta imune primária, portanto, a deficiência quantitativa da resposta mediada pela IgM é compensada por sua qualidade, garantindo a proteção eficiente e precoce.

No passado, acreditava-se que anticorpos sozinhos não eram capazes de destruir os microrganismos e que essas moléculas simplesmente marcavam os patógenos a serem destruídos. Sabe-se hoje que essa visão não está correta. Há muitos exemplos de anticorpos que apresentam atividades antimicrobianas diretas. Anticorpos dirigidos contra a *E. coli* podem ser bacteriostáticos, visto que interferem na produção de enteroquelina, um quelante de ferro, o que impede a utilização desse metal pelas bactérias. Os anticorpos IgM e IgG contra a *Borrelia burgdorferi* danificam as proteínas de superfície das bactérias e são bactericidas na ausência de componentes do sistema complemento. Há também evidências de que os anticorpos possam gerar oxidantes e, assim, destruir as bactérias de maneira direta.

Resposta a Proteínas de Choque Térmico

As bactérias podem gerar muitas novas proteínas em situações de estresse, como

aumento de temperatura, inanição e exposição a radicais de oxigênio, toxinas (como os metais pesados), inibidores da síntese proteica ou infecções virais. As proteínas de choque térmico (HSPs) são as mais conhecidas dessas proteínas. As HSPs estão presentes em todas as bactérias, em níveis muito baixos quando a temperatura é normal. O estresse brando, como uma febre baixa, induz a síntese de HSPs. Por exemplo, os níveis de HSP passam de 1,5% para 15% da proteína total em bactérias da espécie *E. coli* submetidas ao estresse. Há três principais HSPs bacterianas: HSP 90, HSP 70 e HSP 60 (os números referem-se ao peso molecular das proteínas). Quando uma bactéria é fagocitada e exposta ao *burst* oxidativo de um neutrófilo, o estresse resultante leva à produção de HSP bacteriana. Dessa forma, a HSP 60 é o antígeno dominante nas infecções causadas por micobactérias, *Coxiella burnetti*, *Legionella*, *Treponema* spp. e *Borrelia* spp. Essas HSPs são altamente antigênicas por várias razões. Primeiro, elas são sintetizadas em abundância no hospedeiro infectado; além disso, são rapidamente processadas pelas células apresentadoras de抗ígenos; e, por fim, o sistema imunológico possui números incomuns de células capazes de responder a essas proteínas. Além do mais, alguns linfócitos T γ/δ podem, preferencialmente, reconhecer as HSPs bacterianas. Com isso, uma resposta anti-HSP pode induzir proteção significativa contra muitos agentes bacterianos.

Imunidade a Bactérias Intracelulares

Como discutido no [Capítulo 18](#), algumas bactérias, como *Brucella abortus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Campylobacter jejuni*, *R. equi*, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *C. burnetti* e alguns sorotipos de *S. enterica*, podem facilmente crescer dentro de macrófagos. Além disso, as bactérias podem migrar de uma célula para outra sem se expor ao fluido extracelular por meio de protrusões ocasionadas na membrana pelo citoesqueleto.

A autofagia, como descrita no [Capítulo 4](#), também é um componente essencial na destruição de bactérias intracelulares. A mesma maquinaria celular utilizada para destruir organelas indesejadas pode ser empregada para eliminar organismos intracelulares. A autofagia (ou mais corretamente, xenofagia) pode também exercer um importante papel no fornecimento de抗ígenos microbianos para as devidas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC).

A proteção contra as bactérias intracelulares é mediada pelos macrófagos M1 ativados. Classicamente, macrófagos M1 ativados respondem a citocinas inflamatórias e produtos microbianos ([Capítulo 5](#)). Embora os macrófagos de animais não imunizados sejam normalmente incapazes de destruir essas bactérias, essa habilidade é adquirida cerca de 10 dias após o início da infecção, quando essa população celular é ativada ([Capítulo 18](#)). O IFN- γ , especialmente quando associado ao TNF- α , aumenta muito a produção de citocinas como TNF- α , IL-6, IL-1 β e IL-12, enzimas como indoleamina 2,3 dioxygenase (IDO) e óxido nítrico sintase 2 (NOS2) e também a liberação de reativos intermediários de oxigênio e nitrogênio. A formação de macrófagos M1 tem se mostrado importante na resistência a *L. monocytogenes*, *S. enterica* dos sorotipos Typhi e Typhimurium,

micobactérias e clamídia. Por exemplo, IFN- γ e TNF- α produzidos por células T ativadas podem gerar macrófagos M1, acidificar seus fagossomos e matar micobactérias. A ativação descontrolada de macrófagos M1 por organismos como estreptococos e *E. coli* pode, entretanto, contribuir para o desenvolvimento da patologia, induzindo, por exemplo, sepse, dano tecidual e falência de órgãos. A resposta desses macrófagos ativados tende a ser inespecífica, particularmente em infecções listerianas; além disso, os macrófagos M1 são capazes de destruir muitas bactérias normalmente resistentes. Desse modo, um animal se recuperando de uma infecção causada por *L. monocytogenes* desenvolve maior resistência a infecções por *M. tuberculosis*. O desenvolvimento desses macrófagos frequentemente coincide com o aparecimento de respostas de hipersensibilidade tardia (tipo IV) ao antígeno administrado por via intradérmica ([Capítulo 31](#)).

Os linfócitos T CD4 $^{+}$ e T CD8 $^{+}$ também estão envolvidos na imunidade a *Listeria* spp. Os linfócitos T CD8 $^{+}$ citotóxicos lisam as células infectadas por *Listeria* ou micobactérias e, assim, complementam a ação dos linfócitos Th1, que ativam os macrófagos. Os macrófagos infectados por *R. equi* são reconhecidos e destruídos por linfócitos T CD8 $^{+}$, de forma não restrita ao MHC de classe I.

Tem sido observado que a imunidade protetora contra as bactérias intracelulares não pode ser induzida por vacinas que contenham microrganismos mortos. Apenas vacinas que contenham bactérias vivas são protetoras. Essa diferença provavelmente deve-se à diferente estimulação de populações de linfócitos T auxiliares por bactérias vivas e mortas. Assim, a infecção de camundongos com *B. abortus* estimula os linfócitos Th1 a secretarem IFN- γ , enquanto os extratos proteicos dessa bactéria induzem a produção de IL-4 pelos linfócitos Th2. A *L. monocytogenes* e a *B. abortus* vivas, mas não as mortas, induzem a secreção de TNF- α pelos macrófagos. Por outro lado, as bactérias do gênero *Brucella* mortas estimulam mais a produção de IL-1 que as bactérias vivas. A resistência a essas bactérias intracelulares costuma ser de curta duração, persistindo somente enquanto há bactérias viáveis no organismo (a tuberculose é uma exceção, na qual a memória é prolongada).

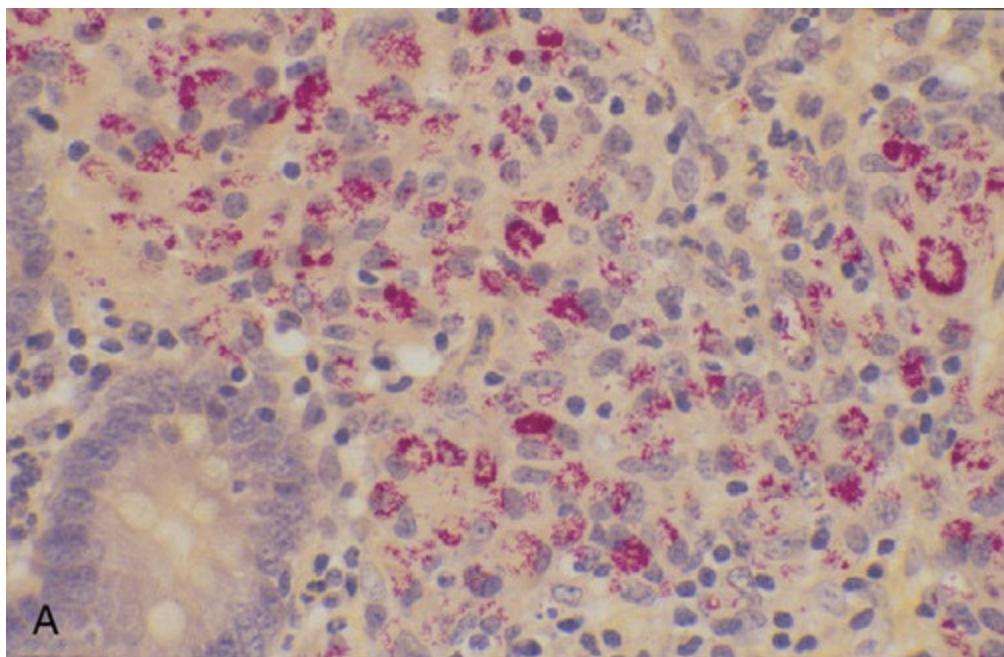
Em uma doença bacteriana, quando se observa que as vacinas mortas não conferem boa proteção, os soros não são protetores, os níveis de anticorpos não estão relacionados com a resistência e as reações de hipersensibilidade tardia podem ser provocadas por抗ígenos bacterianos, deve-se considerar a possível existência de um papel relevante da imunidade mediada por células na resistência ao microrganismo, bem como cogitar o uso de vacinas contendo bactérias vivas.

Modificação da Doença Bacteriana por Respostas Imunes

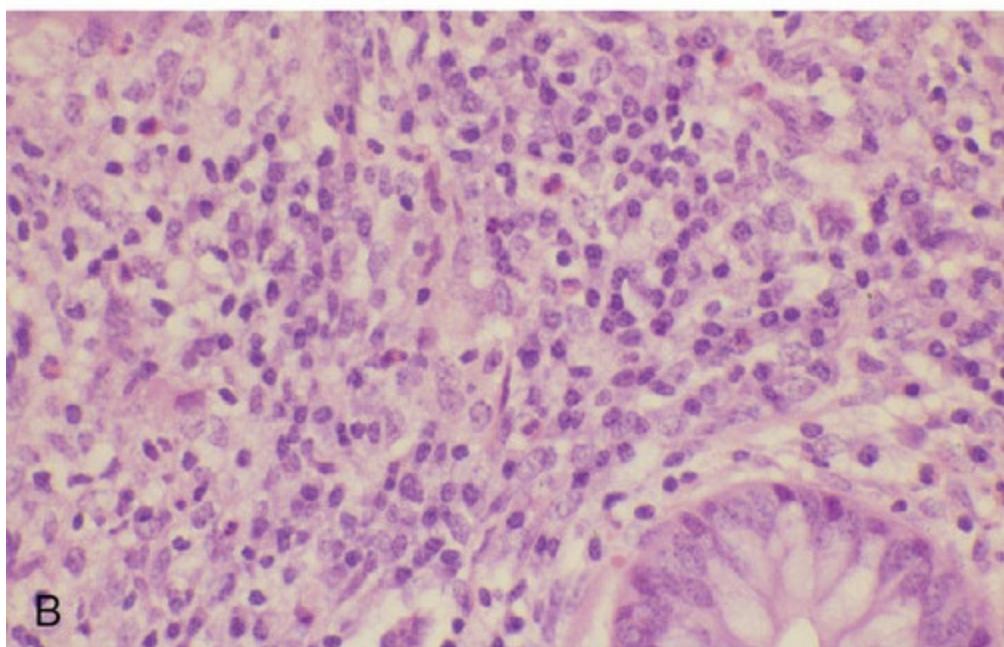
A resposta imune claramente influencia a progressão e a gravidade de uma infecção. Na melhor das hipóteses, essa resposta levará à cura. Na ausência de cura, porém, a infecção pode ser profundamente modificada. Muito depende da geração de uma resposta mediada por células ou anticorpos. Dessa maneira, o tipo de linfócitos T auxiliares induzidos por uma infecção pode afetar a progressão da doença. Como descrito no

[Capítulo 18](#), a imunidade celular costuma ser necessária para o controle das bactérias intracelulares, uma vez que macrófagos ativados podem impedir o crescimento desses microrganismos. A ativação dos macrófagos requer a síntese de IFN- γ por linfócitos Th1. Uma vez ativados, os macrófagos M1 podem restringir ou curar as infecções. Se, por outro lado, a resposta imune contra essas bactérias estimular os linfócitos Th2 de maneira inadequada, não haverá desenvolvimento de imunidade mediada por células e haverá geração de macrófagos M2, levando a uma doença progressiva e crônica. Isso é facilmente observado nas doenças micobacterianas. Em humanos, por exemplo, a lepra ocorre em duas formas distintas, chamadas tuberculoide e lepromatosa. A lepra tuberculoide é caracterizada por uma resposta celular intensa, dominada por linfócitos Th1 e macrófagos M1. Nessa forma da doença, as lesões contêm poucas bactérias. A lepra lepromatosa, por outro lado, é caracterizada por altos níveis de anticorpos e baixas respostas celulares. Em humanos acometidos pela lepra lepromatosa, a resposta imunológica é mediada, principalmente, por linfócitos Th2, que secretam IL-4 e IL-10. A IL-10 reduz a produção de IL-12, o que, por sua vez, diminui a secreção de IFN- γ por linfócitos Th1, levando à geração de macrófagos M2. Isso diminui a habilidade do paciente de controlar o crescimento do *Mycobacterium leprae* e, dessa maneira, as lesões contêm números elevados de bactérias. O prognóstico da lepra lepromatosa é pior que o da lepra tuberculoide.

Uma diversidade similar de lesões é vista na doença de Johne dos ovinos. Alguns animais desenvolvem a forma lepromatosa da doença, na qual as lesões intestinais contêm quantidades de bactérias ([Fig. 25-3](#)) e pouca evidência histológica de respostas imunes celulares. Seus granulomas tendem a ser pouco organizados, com grandes números de macrófagos carregados de bactérias juntamente com linfócitos. Por outro lado, outros ovinos podem desenvolver a forma tuberculosa da doença, na qual as lesões apresentam poucas bactérias, mas elevado número de linfócitos. Nessas condições, os animais com essa forma da doença apresentam elevados números de células T CD25 $^{+}$, que produzem mais IL-2 e muito mais IFN- γ que os ovinos com a forma lepromatosa ([Fig. 25-4](#)). Por outro lado, animais com a doença lepromatosa apresentam maiores títulos de anticorpos e ausência de resposta celular. É provável, portanto, que os ovinos com lesões tuberculosas montem uma resposta imunológica na qual os linfócitos Th1 são predominantes, enquanto aqueles com a doença lepromatosa empregam linfócitos Th2.



A



B

FIGURA 25-3 As duas formas da doença de Johne em ovinos. (A) Corte da porção terminal do íleo de um caso de doença de Johne lepromatosa, mostrando muitos microrganismos acidorresistentes no interior de um grande infiltrado macrofágico. (B) Corte da porção terminal do íleo de um caso de doença de Johne tuberculosa, mostrando pouquíssimas bactérias acidorresistentes e um infiltrado linfocítico significativo. Coloração de Ziehl-Nielsen. (Cortesia do Dr. C. J. Clarke.)

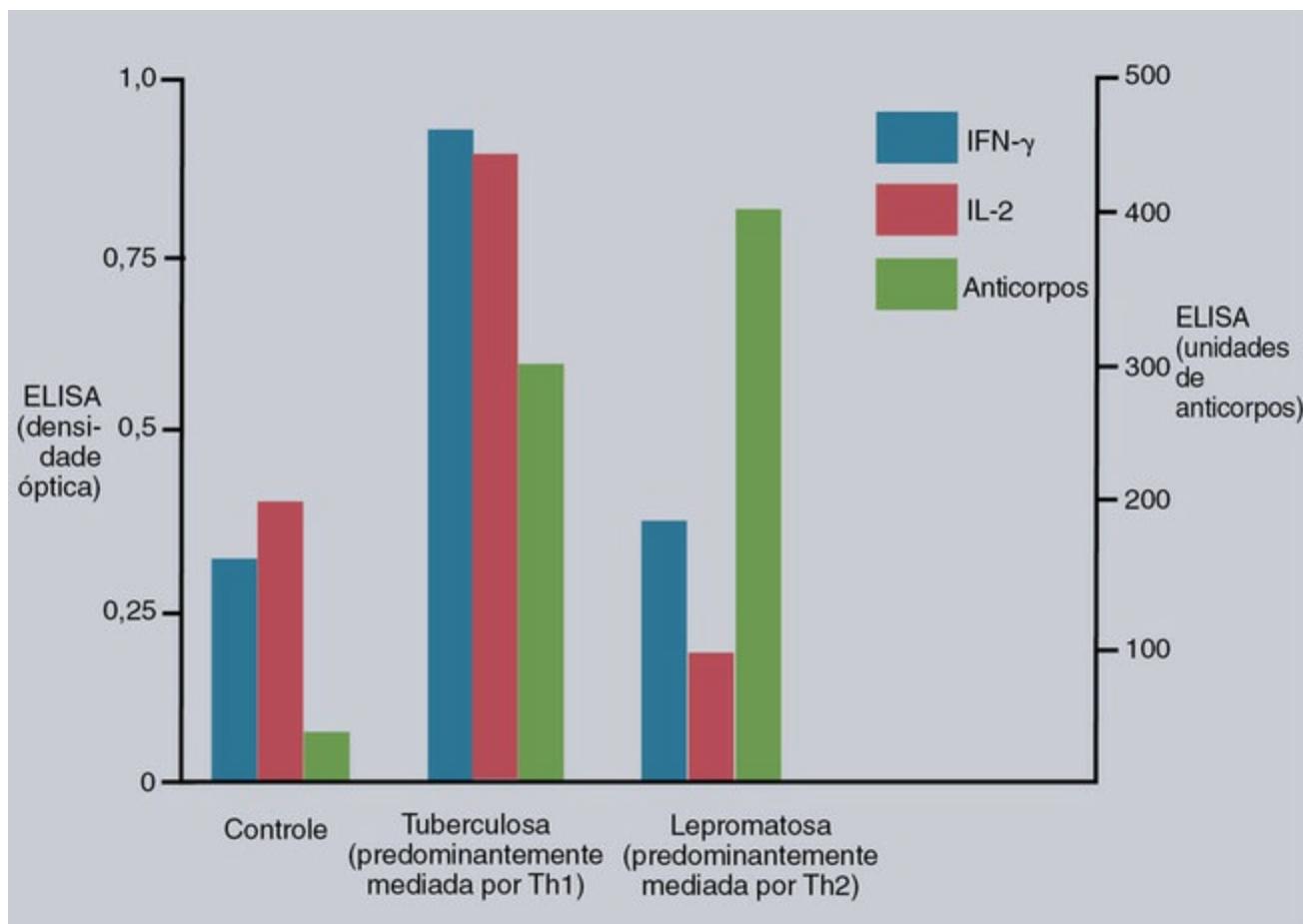


FIGURA 25-4 Diferenças na síntese de IL-2, IFN- γ e anticorpos por linfócitos do sangue periférico de ovinos com as formas tuberculosa ou lepromatosa da doença de Johne. Note que as células dos animais acometidos pela forma tuberculosa tendem a produzir mais citocinas Th1 que as dos animais que possuem a forma lepromatosa da doença. Apesar disso, os ovinos com a forma lepromatosa parecem produzir mais anticorpos. (Dados gentilmente cedidos pelo Dr. Chris Clarke e pelo Sr. Charles Burrells.)

A IL-4 é uma citocina essencial na regulação do balanço entre as respostas Th1 e Th2. Um exemplo disso é que a IL-4 convencional desencadeia respostas Th2, enquanto suprime respostas Th1. Sabe-se, porém, que alguns animais podem sintetizar variantes estruturais da IL-4. Além da IL-4 normal, por exemplo, os bovinos produzem duas variantes, chamadas IL-4 δ 2 e IL-4 δ 3, por *splicing* alternativo do mRNA. Essas variantes podem se ligar aos receptores de IL-4 e bloqueá-los, regulando sua atividade. Por causa disso, essas variações podem influenciar a resistência dos bovinos à tuberculose e ser responsáveis pelas diferentes respostas a essas infecções. Os animais que mostram resistência significativa à tuberculose produzem níveis mais altos de IL-4 δ 3 que os indivíduos suscetíveis. Da mesma forma, aumentos transitórios na relação entre a IL-4 δ 3 e a IL-4 têm sido observados após a vacinação contra a tuberculose bovina.

Não se deve assumir, a partir da discussão anterior, que uma subpopulação específica de linfócitos Th envolvida em uma resposta imunológica não se altera após seu estabelecimento. Estudos temporais têm mostrado que as respostas imunes a um microrganismo podem se alternar de Th1 a Th2, talvez diversas vezes, até o estabelecimento da resposta final. Essa resposta final pode ser Th1, Th2 ou até mesmo intermediária nesse espectro. Essa variação parece ser uma característica comum de infecções crônicas, como a tuberculose.

Evasão das Respostas Imunes

Para sobreviver em um animal, as bactérias podem manipular o sistema imune e tirar vantagens disso. As complexas relações entre as bactérias e seus hospedeiros animais, descritas no [Capítulo 22](#), incluem o papel das bactérias comensais nas superfícies mucosas, regulando o crescimento e o desenvolvimento do sistema imune. Essas bactérias geralmente não procuram invadir o organismo de forma agressiva, de modo que um equilíbrio pode ser atingido. Como mencionado anteriormente, entretanto, um microrganismo invasor torna-se patogênico porque pode invadir o corpo, escapar das defesas do sistema imune e sobreviver por pelo menos algum tempo no hospedeiro. Bactérias patogênicas, como todos os outros organismos, tentam evitar ser destruídas. Elas desenvolveram um vasto leque de mecanismos por meio dos quais conseguem superar as respostas imunes inatas e adaptativas do hospedeiro, especialmente a inflamação e a fagocitose, evitando sua eliminação. As bactérias podem empregar diversos mecanismos de evasão de forma simultânea ou sequencial durante a progressão da infecção. Por exemplo, o *Streptococcus pyogenes* pode interferir com a opsonização mediada por Fc, bloquear a fagocitose e prevenir a ativação do TCC – tudo isso ao mesmo tempo.

Evasão da Imunidade Inata

A chave para o sucesso da invasão microbiana, pelo menos a princípio, é a evasão das respostas imunes inatas. As bactérias empregam um conjunto muito variado de mecanismos para impedir, ou ao menos atrasar, sua destruição.

Algumas bactérias patogênicas interferem com as vias de sinalização dos TLRs ([Fig. 25-5](#)). Os métodos utilizados incluem a produção de PAMPs modificados que não ativam TLRs, o bloqueio das vias de sinalização dos TLRs, a destruição acelerada de moléculas de sinalização intermediárias, a destruição do NF- κ B e a reorientação das vias de sinalização para vias anti-inflamatórias. Os PAMPs modificados são utilizados por *Leptospira* e espécies de *Campylobacter*. As leptospiras possuem lipopolissacarídeos que são reconhecidos pelo TLR2, mas não pelo TLR4. O *C. jejuni* produz uma forma de flagelina que não é reconhecida pelo TLR5. As bactérias diferem na frequência de dinucleotídeos CpG no seu DNA e, assim, diferem na sua capacidade de ativar o TLR9. Outros potentes ativadores da sinalização via TLR9 são *M. tuberculosis* e *Pseudomonas aeruginosa*. Entre os fracos ativadores dessa via estão *C. jejuni* e *Staphylococcus epidermidis*.

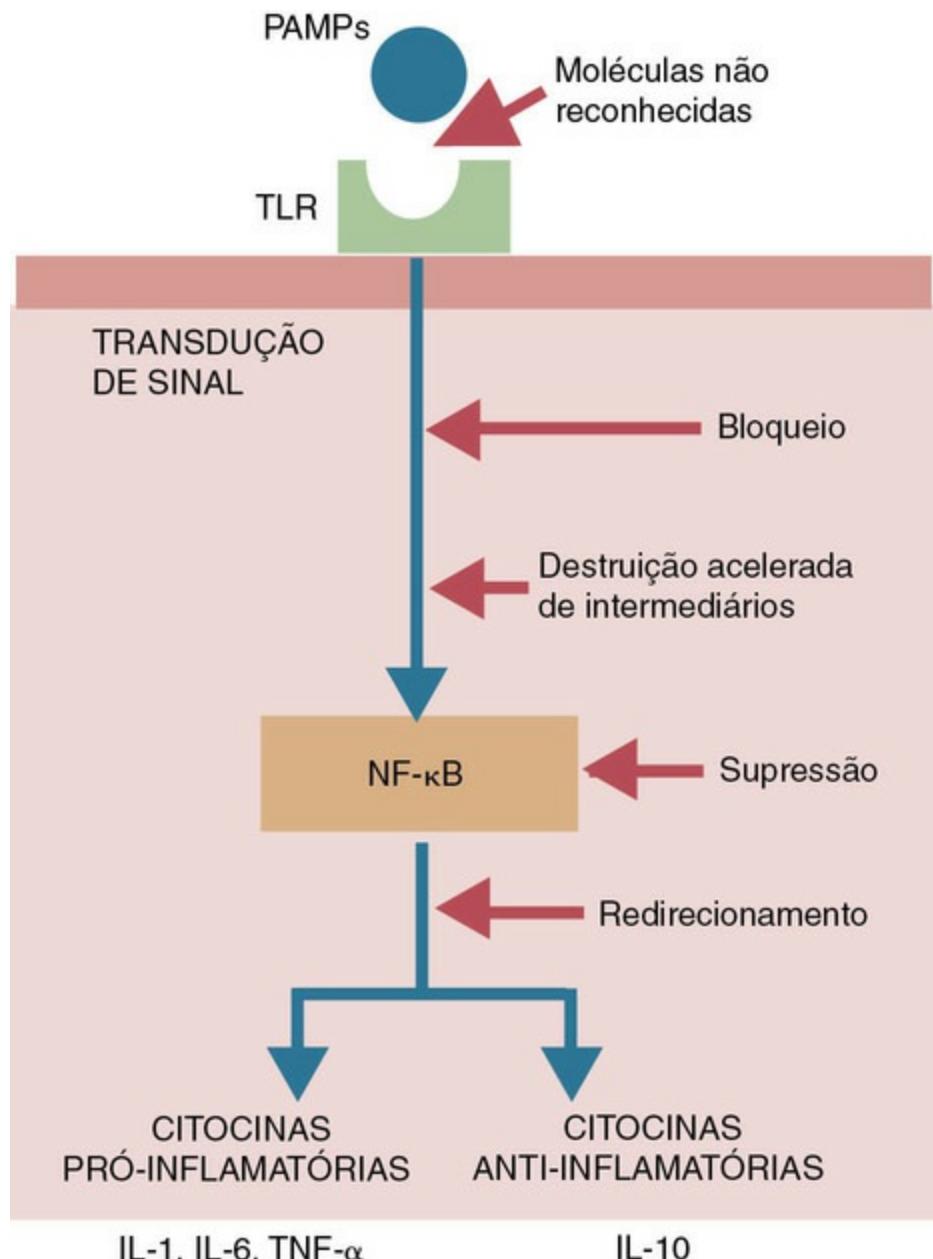


FIGURA 25-5 As bactérias podem interferir com as vias de sinalização dos TLRs de muitas formas diferentes e em diversas posições, conforme descrito no texto. Isso pode incluir o redirecionamento da via de sinalização pró-inflamatória para a via anti-inflamatória.

Muitas bactérias interferem com as vias de sinalização intracelulares. A *Brucella* sintetiza uma proteína chamada TcpB, que se assemelha ao receptor Toll/IL-1 mamífero. Assim, há rápida degradação de uma proteína adaptadora e bloqueio da via de sinalização do TLR. A *P. aeruginosa* secreta uma molécula que prejudica a regulação do NF-κB. A via da MAP quinase pode ser enfraquecida pela proteólise do MKK (antraz), pela eliminação da MAPK (*Shigella*) ou pela acetilação da MAPK (*Yersinia*). Desvios nas vias de sinalização ocorrem quando produtos de *Candida*, *Yersinia* ou micobactérias ativam a sinalização por meio do TLR2, levando à produção de IL-10.

Outra habilidade útil para uma bactéria é a capacidade de resistir a proteínas antibacterianas. Por exemplo, a estafiloquinase de *Staphylococcus aureus* pode se ligar a defensinas e neutralizá-las. A aureolisina, outra enzima estafilocócica, é capaz de destruir catelicidinas. A *Salmonella* pode se ligar a defensinas e alterar a carga negativa e a fluidez da membrana externa bacteriana, reduzindo a ligação dessas moléculas. O

polissacárido capsular de *Klebsiella pneumoniae* bloqueia a expressão de β-defensinas pelas células do epitélio respiratório.

Muitas bactérias podem bloquear a fagocitose. Algumas evitam seu reconhecimento pelos receptores das células fagocíticas. O *Staphylococcus aureus*, por exemplo, inibe sua fagocitose por meio da expressão da proteína A. Essa proteína se liga à região Fc das moléculas de IgG, impedindo que esses anticorpos se liguem aos receptores Fc presentes nos fagócitos ou ativem a via clássica do sistema complemento. Bactérias encapsuladas, como *Pneumococcus*, possuem uma cápsula hidrofílica espessa, dificultando a ligação das células. Muitas bactérias podem escapar da opsonização mediada pelo sistema complemento. A proteína M de *Streptococcus* pode reduzir a opsonização pela ligação ao fibrinogênio, mascarando os sítios de ligação do C3b. A proteína M estreptocócica também pode se ligar ao fator H, inativando o C3b ligado. O *S. aureus* produz uma proteína que bloqueia as C3 convertases. Outras bactérias produzem proteases que podem destruir componentes do sistema complemento. A *Salmonella* de sorotipo Typhimurium possui um gene chamado *Rck*, que confere resistência à lise mediada pelo sistema complemento por impedir a inserção do TCC na membrana externa da bactéria.

As bactérias podem evitar ser mortas simplesmente matando as células fagocíticas (Fig. 25-6). Dessa forma, o *Streptococcus canis* produz a estreptolisina O, que é capaz de lisar as membranas celulares dos neutrófilos. Diversas bactérias Gram-negativas de importância veterinária, como a *Mannheimia hemolytica* e o *Fusobacterium necrophorum*, secretam leucotoxinas. As leucotoxinas destroem leucócitos, principalmente granulócitos. Há várias leucotoxinas, porém, as mais importantes são as proteínas repeats in toxin (RTX). A *M. hemolytica*, por exemplo, secreta uma toxina RTX que destrói neutrófilos, macrófagos alveolares e linfócitos de ruminantes. Essa leucotoxina se liga ao CD18, bem como às balsas lipídicas (*lipid rafts*) presentes nos leucócitos, e induz a apoptose dessas células. A *Moraxella bovis* também secreta uma leucotoxina dirigida contra os neutrófilos bovinos. O *Actinobacillus pleuropneumoniae* secreta uma toxina que destrói os macrófagos suínos. Bactérias da espécie *Mycoplasma mycoides* podem destruir linfócitos T bovinos. Outras bactérias desencadeiam a morte de linfócitos por meio da ativação de vias apoptóticas. Entre elas, destacam-se *B. anthracis*, *Streptococcus* spp., *L. monocytogenes*, *S. aureus* e *Yersinia* spp. Além disso, algumas bactérias injetam toxinas nos seus alvos. Bactérias Gram-negativas, como *Salmonella*, *Pseudomonas* e *E. coli*, desenvolveram um elaborado complexo – o sistema de secreção do tipo III, que permite transportar moléculas efetoras diretamente para o citosol das células. Esses sistemas de injeção são acionados quando uma bactéria é ingerida por uma célula e exposta ao baixo pH dos fagossomos. Uma vez que esse complexo entra no citosol e detecta o seu pH neutro, começa a injeção de moléculas efetoras. Essas moléculas ativam guanosinas trifosfatases e interrompem as vias de sinalização intracelulares. Em concentrações mais elevadas, podem provocar poros na membrana e a necrose da célula.

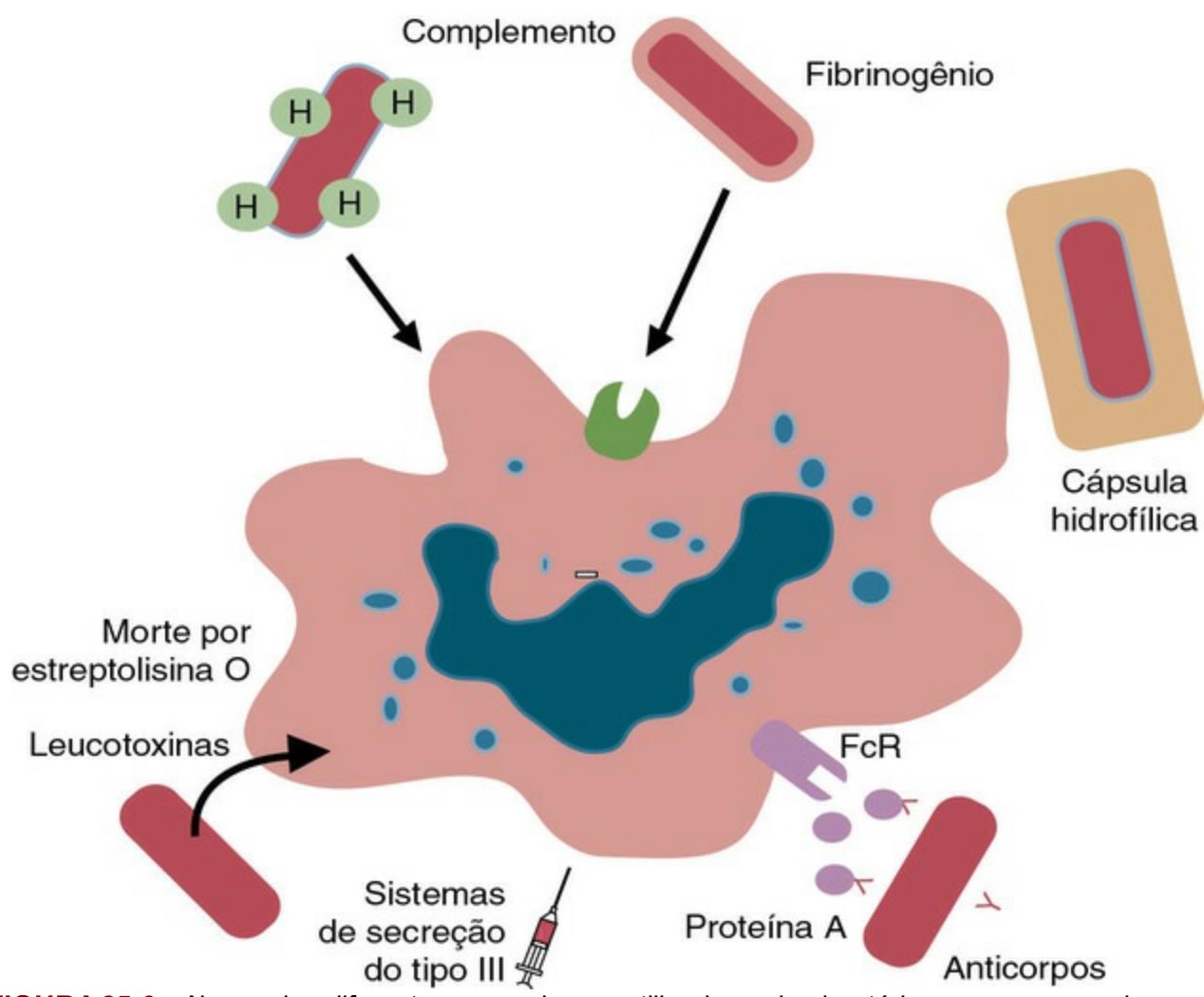


FIGURA 25-6 Alguns dos diferentes mecanismos utilizados pelas bactérias para escapar da morte por células fagocíticas como neutrófilos.

Embora matar leucócitos seja uma maneira efetiva de evitar sua própria morte, outras bactérias preferem simplesmente prevenir a destruição intracelular. Algumas bactérias produzem uma parede celular resistente capaz de protegê-las da ação de enzimas lisossomais (Tabela 25-1). Um exemplo disso é a parede celular de *C. pseudotuberculosis*, que o torna resistente a enzimas lisossomais. O *S. aureus* utiliza um peptideoglicano em sua parede celular, tornando-o completamente imune à lisozima. Outras bactérias produzem antioxidantes que neutralizam os produtos do *burst* respiratório. Os pigmentos carotenoides responsáveis pela coloração amarela do *S. aureus*, por exemplo, podem extinguir o oxigênio singlet. A *Salmonella* de sorotipo Typhimurium pode impedir a formação do complexo NOX e regular negativamente a atividade da NOS2. A *P. multocida* e o *Histophilus somni* também são capazes de inibir o *burst* oxidativo. As toxinas LF e EF do antraz podem inibir a atividade da NAPDH oxidase. O *S. aureus* também produz a catalase, que inativa o peróxido de hidrogênio e os radicais livres produzidos durante o *burst* respiratório. A lactato desidrogenase, que participa da resistência à oxidação por NO^+ , também pode ser produzida. Outras bactérias podem se defender do hipoclorito por meio da ação de chaperonas moleculares chamadas Hsp33. Essa proteína se desdobra na presença de HOCl, ligando-se a proteínas essenciais e protegendo-as da ação do hipoclorito.

Tabela 25-1**Bactérias Intracelulares Facultativas e Seus Mecanismos de Sobrevida**

ORGANISMO	MÉTODO DE SOBREVIVÊNCIA INTRACELULAR
<i>Brucella abortus</i>	Parede celular resistente Impede a maturação do fagossomo
<i>Corynebacterium pseudotuberculosis</i>	Parede celular resistente
<i>Listeria monocytogenes</i>	Neutraliza o burst oxidativo Escapa para o citosol
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Parede celular lipídica Impede a maturação do fagossomo Suprime a apresentação de抗ígenos Detoxifica os oxidantes
<i>Salmonella enterica</i>	Impede a maturação do fagossomo Modifica o tráfego endossômico Detoxifica os oxidantes Regula negativamente a NOS2 e NOX
<i>Rhodococcus equi</i>	Sobrevive nos fagossomos

Bactérias como *E. coli* enteropatogênica, *Yersinia pestis*, *M. tuberculosis* e *P. aeruginosa* secretam moléculas que diminuem a ação de neutrófilos. A *E. coli*, por exemplo, produz inibidores da lisozima. Outras bactérias garantem que nunca entrarão em contato com essas enzimas, interferindo com a maturação dos fagossomos (Fig. 25-7). Micobactérias, *Aspergillus flavus*, *B. abortus* e *Chlamydophila psottaci* estabelecem-se em vacúolos e bloqueiam a fusão do fagolisossomo, protegendo-se, assim, da ação de proteases e oxidantes. No caso do *M. tuberculosis*, a bactéria entra nos macrófagos por meio dos microdomínios de membrana ricos em colesterol e que são revestidos na parte citosólica pela proteína de revestimento contendo triptofano e aspartato (TACO), prevenindo a maturação do fagossomo. Assim, os lisossomos não conseguem se fundir com os fagossomos. Eles continuam distribuídos no citosol e a bactéria consegue sobreviver e crescer sem problemas. As micobactérias também são capazes de prevenir a acidificação dos fagossomos, impedindo o recrutamento da bomba de prótons de adenosina trifosfato da membrana vacuolar, de modo que as catepsinas lisossomais permanecem inativas. Outro mecanismo utilizado pelas bactérias para impedir sua destruição consiste no escape do fagossomo e na migração para o citosol, utilizando um revestimento de moléculas de actina polimerizadas. Essa abordagem é utilizada por algumas micobactérias e pela *L. monocytogenes*. Esta última secreta listeriolisina O, que destrói as membranas celulares, permitindo ao microrganismo escapar do fagossomo para o citosol.

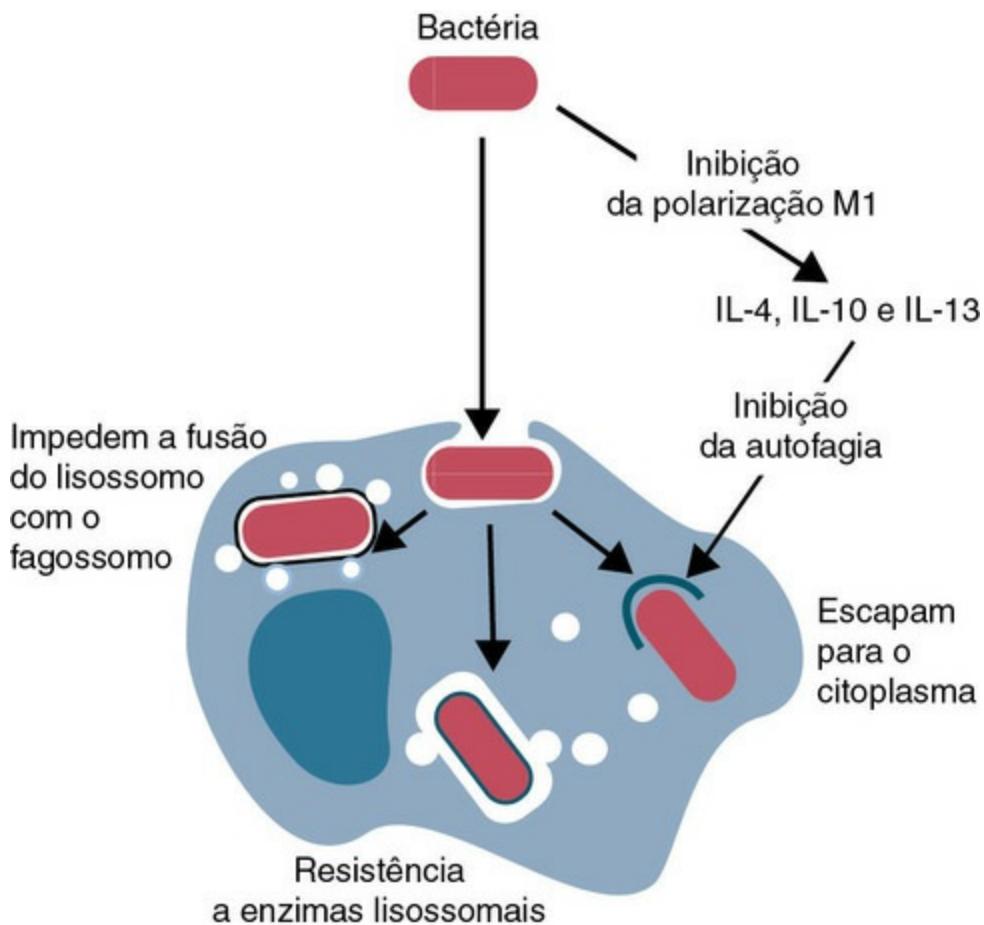


FIGURA 25-7 Mecanismos utilizados pelas bactérias intracelulares para escapar da destruição na célula.

Até mesmo a morte das bactérias no meio extracelular pode ser impedida. Os neutrófilos que estão morrendo liberam DNA intracelular e proteínas associadas a ele, evento que leva à formação das NETs (armadilhas extracelulares de neutrófilos) (Fig. 4-11). O DNA extracelular aparece repleto de proteínas antimicrobianas, incluindo componentes dos grânulos, e isso facilita a morte de bactérias extracelulares. Entretanto, bactérias pneumocócicas podem secretar endonucleases e, com isso, degradar o DNA, escapando dessas redes.

Evasão da Imunidade Adaptativa

As bactérias também procuram evitar ou modificar as respostas imunes adaptativas, uma tarefa muito mais complicada.

O corpo não será capaz de responder eficientemente a organismos que não conseguir detectar ou que encontrar pela primeira vez. A subespécie *venerealis* de *C. fetus* é uma bactéria que normalmente coloniza o trato genital de bovinos e consegue evitar ser eliminada pelas defesas do sistema imune trocando o revestimento de sua superfície. Algumas bactérias conseguem escapar de uma resposta imune local que destrói a maior parte daquela população bacteriana. Isso acontece porque as bactérias remanescentes possuem novos e diferentes抗ígenos. As bactérias que sobreviveram se multiplicam, mas são novamente eliminadas por uma segunda resposta imune, restando apenas outros organismos com características diferentes, e assim por diante. Esse processo de

variação antigênica pode se repetir por um longo período, acarretando uma infecção persistente. A *Anaplasma marginale*, uma bactéria que habita as hemárias de bovinos, também possui esse mecanismo de variação antigênica. Além disso, essa bactéria possui um ciclo no animal com intervalos de 6 a 8 semanas. O número de bactérias aumenta gradualmente e diminui logo em seguida devido à resposta mediada por anticorpos. Isso é seguido pelo desenvolvimento de uma nova variante antigênica, que recomeça esse ciclo. Essa bactéria é transmitida por carrapatos, portanto, o sucesso da propagação depende de altos níveis de bactérias. A persistência de uma alta bacteremia na anaplasmosse bovina é influenciada por defeitos nos mecanismos de memória das respostas celulares dependentes de linfócitos T CD4⁺.

Algumas bactérias secretam proteases que podem destruir imunoglobulinas ou citocinas. Proteases IgA-específicas, por exemplo, são produzidas por *Neisseria gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*. Esses microrganismos podem, portanto, impedir sua opsonização e fagocitose mediada por receptores Fc. A *M. haemolytica* secreta uma protease específica para a IgG1 bovina. A *P. aeruginosa* secreta uma protease que destrói a IL-2. A *B. abortus* produz um mitógeno de linfócitos B que estimula essas células a secretar IL-10. Isso causa uma imunossupressão transitória e permite o estabelecimento de uma infecção crônica. Por fim, deve-se notar que as bactérias que crescem nas superfícies de biofilmes são muito mais resistentes à opsonização e à fagocitose que bactérias isoladas crescendo em suspensão. A matriz do biofilme parece ser capaz de inibir a morte por opsonização.

Micobactérias patogênicas evoluíram para sobreviver em macrófagos, e o *Mycobacterium avium paratuberculosis* (MAP) é um grande adepto dessa estratégia de sobrevivência. Os MAPs interagem com receptores dos macrófagos para iniciar a sinalização celular e a fagocitose. As lipoarabinomananas manosiladas (Man-lam) são os principais componentes da parede celular dos MAPs. As Man-lam se ligam ao TLR2, ativando a transcrição de IL-10, que, por sua vez, suprime a produção de citocinas pró-inflamatórias, atenua a acidificação do fagossomo e a fusão do fagolisossomo. Dessa maneira, a Man-lam parece ser responsável por suprimir respostas inflamatórias e antimicrobianas contra os MAPs.

Micobactérias avirulentas são capturadas por macrófagos e induzem sua apoptose. Isso resulta na formação de corpos celulares contendo um envelope impermeável que previne a fuga da bactéria. Por isso, as micobactérias avirulentas apenas são mortas quando a célula apoptótica é removida. Por outro lado, as micobactérias virulentas, quando capturadas por macrófagos, provocam necrose, produzindo uma célula morta com membrana celular permeável que permite a fuga da bactéria e sua propagação.

Não é novidade que o *M. tuberculosis* pode sobreviver em macrófagos bloqueando a fusão dos fagossomos com lisossomos. A citocina Th1 IFN- γ pode superar esse bloqueio da maturação ativando a autofagia. Assim, um novo autofagossomo se forma ao redor do fagossomo bloqueado e este, agora, pode se fundir com lisossomos e provocar a morte das micobactérias. Por outro lado, as citocinas Th2, IL-4 e IL-13 inibem a autofagia e permitem que a micobactéria sobreviva. Muitas micobactérias são eliminadas por autofagia. Podemos incluir também *S. pyogenes* e *S. enterica Typhimurium*. Outros

organismos como *Listeria* e *Shigella* ssp. desenvolveram mecanismos para evitar a autofagia. Da mesma maneira, muitas bactérias desenvolveram mecanismos para sobreviver nos autofagossomos.

As bactérias também podem interferir com a polarização M1 de macrófagos para promover sua própria sobrevivência. Algumas salmonelas e micobactérias podem neutralizar os efeitos relacionados com essa polarização ou inibir a expressão e a secreção de citocinas M1. A *S. enterica* Dublin suprime a IL-18 e a *B. suis* inibe a produção de TNF- α . Proteínas do *M. tuberculosis* podem inibir a ativação do NF- κ B. A resposta de micobactérias pode induzir a síntese de IL-6, IL-10 e TGF- β e, consequentemente, prolongar sua sobrevivência. A IL-10 funciona muito bem inibindo a ativação de macrófagos, suprimindo a produção de oxidantes e reduzindo a expressão de moléculas do MHC de classe II. Alguns patógenos como *Yersinia enterocolitica* e *C. burnetii* podem estimular a polarização de respostas M2. A evolução de doenças bacterianas para infecções crônicas persistentes está associada a uma tendência à polarização M2, mediada por IL-10. Esse fenômeno ocorre na brucelose crônica, na febre Q e na tuberculose.

Algumas Vacinas Bacterianas Toxoides

A imunoprofilaxia do tétano é restrita à neutralização de toxinas. O toxoide tetânico misturado em uma suspensão de hidróxido de alumínio é dado para a profilaxia de rotina e uma única injeção induzirá a imunidade protetora em 10 a 14 dias. De acordo com os conceitos tradicionais de imunologia, o uso prévio da imunoglobulina antitetânica pode interferir na resposta imune ao toxoide e deve, portanto, ser evitado. Porém, a prática mostra que isso não é um problema e que ambas as estratégias podem ser administradas simultaneamente (em diferentes locais). Isso ocorre, provavelmente, devido à baixa quantidade de imunoglobulinas que é necessária para proteger os animais.

Algumas vacinas de uso veterinário são compostas pela combinação de toxoide e bactérias mortas em uma única dose pelo simples procedimento de formalizar toda a cultura. Esses produtos, algumas vezes chamados anaculturas, são utilizados para criar vacinas contra *Clostridium haemolyticum* e *C. perfringen*. A tripsinação das anaculturas pode torná-las ainda mais imunogênicas. Os toxoides, normalmente incorporados com adjuvantes à base de alumínio, estão disponíveis para a maioria das doenças clostridianas e para infecções causadas por estafilococos toxigênicos.

Bacterinas

Vacinas contendo bactérias mortas são chamadas bacterinas. É comum matar as bactérias com formaldeído e incorporá-las com adjuvantes à base de alumínio. Assim como acontece com outras vacinas mortas, a imunidade produzida por bacterinas é de curta duração, geralmente não ultrapassando 1 ano, e costuma durar até menos em alguns casos. Um exemplo disso é a vacina de erisipela suína formolizada (*Erysipelothrix*

rhusiopathiae), que protege por apenas 4 ou 5 meses, e a bacterina contra *Streptococcus equi*, que confere imunidade por menos de 1 ano. Até mesmo a recuperação de um caso natural de garrotilho pode conferir imunidade de longo prazo em equinos.

As bacterinas podem ser melhoradas com a adição de抗ígenos imunogênicos purificados. Bacterinas de *E. coli* contra colibacilose entérica podem ser enriquecidas e tornar-se mais efetivas pela adição dos抗ígenos da *pili* K88 ou K99. Anticorpos contra esses抗ígenos conseguem bloquear a ligação da *E. coli* à parede intestinal, contribuindo significativamente para a proteção. Da mesma maneira, bacterinas de *Mannheimia* enriquecidas com leucotoxoides mostraram-se superiores às bacterinas convencionais. Componentes bacterianos purificados, como os抗ígenos de superfície da *M. hemolytica*, também podem ser eficientes componentes de vacinas.

Um problema que pode surgir, especialmente quando se utilizam vacinas de coliformes e *Campylobacter*, é a especificidade da cepa. Vários tipos抗ígenicos diferentes de um organismo podem ocorrer normalmente e o sucesso de uma vacina requer a imunização com as cepas adequadas. Isso nem sempre é possível, ainda mais quando se trata de uma vacina comercial. Uma maneira de superar essa dificuldade é utilizar vacinas autógenas, que contêm patógenos obtidos a partir de animais infectados na fazenda onde o problema está ocorrendo ou do próprio animal infectado. Esse protocolo pode ser muito bem-sucedido se preparado com cautela, uma vez que a vacina deverá conter todos os抗ígenos necessários para a proteção naquele local específico. Como alternativa ao uso de vacinas autógenas, alguns fabricantes produzem vacinas polivalentes, que contêm misturas de diversos tipos抗ígenicos. As vacinas de leptospirose, por exemplo, normalmente contêm até 5 diferentes sorotipos. Essa prática, apesar de eficaz, é ineficiente, visto que apenas alguns dos tipos抗ígenicos empregados podem ser apropriados a qualquer situação.

Uma abordagem alternativa para o desenvolvimento de vacinas contra bactérias Gram-negativas é a utilização de抗ígenos comuns do centro. Conforme apontado no Capítulo 2, a camada externa da parede celular das bactérias Gram-negativas é composta por lipopolissacarídeos. Esses lipopolissacarídeos são formados por oligossacarídeos variados (抗ígenos O) ligados a um centro polissacarídico altamente conservado e lipídios A. Os抗ígenos O variam muito entre as bactérias Gram-negativas, portanto, uma resposta imune contra um抗ígeno O não confere qualquer imunidade contra bactérias que expressem outros抗ígenos O. Por outro lado, o centro polissacarídico é semelhante entre bactérias Gram-negativas de diferentes espécies e gêneros. Assim, uma resposta dirigida contra a estrutura comum do centro pode proteger contra uma ampla variedade de diferentes bactérias Gram-negativas.

Cepas mutantes de *E. coli* (J5) e *S. enterica* Minnesota e Typhimurium (Re) têm sido utilizadas como fontes de抗ígenos centrais. A J5 é um mutante rústico, deficiente em uridina-difosfato galactose 4-epimerase. Assim, produz uma cadeia lateral oligossacarídica incompleta, tendo perdido a maior parte da estrutura exterior lipopolissacarídica (Fig. 2-2). A imunização com J5, portanto, confere proteção contra *E. coli*, *K. pneumoniae*, *A. pleuropneumoniae* e *H. influenzae* (tipo B). Existem relatos de que a J5 protege bezerros contra *S. enterica* Typhimurium e *E. coli*, e porcos contra *A.*

pleuropneumoniae. Os resultados mais encorajadores foram obtidos na proteção de mastites causadas por coliformes.

Vacinas de Bactérias Vivas

Entre as vacinas de bactérias vivas bem-sucedidas estão as que utilizam as cepas 19 e RB51 de *B. abortus*. Outra vacina desse tipo bem-sucedida é aquela utilizada para a prevenção do antraz. As antigas vacinas contra antraz usavam as técnicas de cultura de Pasteur, em que as bactérias eram cultivadas em altas temperaturas (42 °C a 43 °C) para diminuir sua virulência. As vacinas contra antraz atualmente disponíveis para animais contêm mutantes livres de cápsula, que permanecem capazes de formar esporos. A vacina é preparada como uma suspensão de esporos e administrada com saponina.

Uma cepa rugosa de *S. enterica* Dublin (cepa 51), quando administrada entre 2 e 4 semanas de idade, confere boa proteção para bezerros em alguns lugares da Europa. Conforme discutido anteriormente, a imunidade à salmonelose envolve a ativação de macrófagos, sendo relativamente inespecífica. Por essa razão, a cepa 51 também pode conferir boa proteção contra *S. enterica* Typhimurium.

Consequências Adversas das Respostas Imunes

Embora as respostas imunológicas sejam benéficas, já que eliminam as bactérias invasoras, isso nem sempre acontece. As respostas imunes podem influenciar o curso de uma doença bacteriana sem levar à cura e, em algumas situações, podem aumentar sua gravidade. As consequências das reações adversas das respostas imunológicas correspondem nos seus mecanismos aos tipos de hipersensibilidade, descritos nos Capítulos 28 a 31. Uma reação local de hipersensibilidade do tipo I, por exemplo, é às vezes observada nos ovinos vacinados contra a podridão dos cascos causada pela *Dichelobacter nodosus*. Porém, acredita-se, nesse caso, que a hipersensibilidade possa auxiliar a prevenir uma reinfecção.

As reações do tipo II (citotóxicas) podem contribuir com a anemia observada nos animais acometidos pela salmonelose. Nessas infecções, os lipopolissacarídeos oriundos das bactérias rompidas são adsorvidos nos eritrócitos. A resposta imune subsequente contra a bactéria e seus produtos leva à destruição dos eritrócitos.

As reações do tipo III (imunocomplexos) podem contribuir para o desenvolvimento da artrite em suínos infectados pela *Erysipelothrix rhusiopathiae* e para as lesões intestinais da doença de Johne devida à infecção pelo *M. avium* spp. *paratuberculosis*. No primeiro caso, os抗ígenos bacterianos tendem a se localizar nas articulações, nas quais formam imunocomplexos, que levam à inflamação e à artrite. A administração passiva de antissoro pode, portanto, exacerbar a artrite nesses indivíduos infectados. Na doença de Johne, as reações do tipo I ou III, que ocorrem na mucosa intestinal, podem aumentar o fluxo de fluido e a diarreia. É provável, porém, que, nessa doença, as lesões intestinais sejam de etiologia complexa, já que a diarreia pode ser transferida a bovinos normais pela administração de plasma ou leucócitos e ser reduzida com o uso de anti-

histamínicos. As reações de hipersensibilidade do tipo III estão envolvidas na púrpura hemorrágica dos equinos, na qual os imunocomplexos são decorrentes da infecção pelo *Streptococcus equi*.

Embora as respostas mediadas por células sejam manifestadamente benéficas, elas contribuem para o desenvolvimento de reações granulomatosas em algumas infecções crônicas. Os granulomas extensos, apesar de isolarem as bactérias e evitarem sua disseminação, também podem acometer tecidos não infectados. Quando esses granulomas invadem estruturas essenciais, como as vias aéreas pulmonares ou os grandes vasos sanguíneos, os danos podem ser graves.

Sorologia das Infecções Bacterianas

As infecções bacterianas são frequentemente diagnosticadas mediante a detecção da presença de anticorpos específicos no soro. O teste de aglutinação é muito empregado para o diagnóstico de infecções bacterianas, principalmente aquelas causadas por bactérias Gram-negativas, como *Brucella* spp. e *Salmonella* spp. Nos testes de aglutinação para detecção de doenças causadas por bactérias, costuma-se titular o soro (contendo anticorpos) contra uma suspensão padrão de antígeno. As bactérias não são antigenicamente homogêneas, mas são recobertas por diversos抗ígenos diferentes. As bactérias móveis apresentam抗ígenos flagelares (H) e a aglutinação por anticorpos antiflagelares leva à formação de flóculos semelhantes a algodão, já que os flagelos se agrupam enquanto os corpos bacterianos se aglutanam fracamente. A aglutinação de抗ígenos somáticos (O) leva ao agrupamento firme dos corpos bacterianos; assim, a aglutinação é finamente granular. Muitas bactérias possuem vários抗ígenos O e H, assim como抗ígenos de cápsula (K) e de pilus (F). Usando um grupo de antissoros específicos, é possível caracterizar a estrutura antigênica de um microrganismo e, consequentemente, classificá-lo. Foi com base nisso, por exemplo, que foram classificados os cerca de 2.400 diferentes sorovariantes de *S. enterica*.

Os抗ígenos flagelares (H) são destruídos pelo aquecimento, enquanto os抗ígenos O são resistentes ao calor e, portanto, permanecem intactos nas bactérias mortas por altas temperaturas. A estabilidade dos抗ígenos K frente ao calor é variável: o抗ígeno L da *E. coli*, pertencente à cápsula da bactéria, é termolábil, enquanto outro抗ígeno K, o抗ígeno A, é termorresistente. A *Salmonella* de sorotipo *Typhi* possui um抗ígeno denominado Vi, que, embora seja resistente ao calor, é removido das células bacterianas pelo aquecimento. A presença de抗ígenos K ou Vi em um microrganismo pode torná-los O-inaglutináveis e, assim, dificultar os testes de aglutinação. Deve-se notar também que as bactérias de formas rugosas não formam suspensões estáveis e, portanto, não podem ser tipificadas por meio de testes de aglutinação.

Os testes de aglutinação bacteriana podem ser realizados pela adição de gotas de reagentes em lâminas de vidro ou pela titulação dos reagentes em tubos ou poços de placas de plástico. Os testes de aglutinação em tubos costumam ser utilizados em doenças como salmonelose, brucelose, tularemia e campilobacteriose. Os testes de aglutinação em lâmina são comumente empregados como triagem. Entre eles, incluem-se

os testes com antígenos tamponados de *Brucella*, nos quais bactérias mortas e coradas são suspensas em um tampão ácido (pH 3,6). Os corantes usados, o rosa de Bengala vermelho ou o cristal violeta associado ao verde brilhante, permitem a fácil leitura do teste. Nesse pH baixo, a aglutinação inespecífica dos anticorpos IgM é eliminada. O teste de aglutinação tamponada de *Brucella* em placas apresenta especificidade de até 99% e sensibilidade igual a 95%. O uso eficiente e disseminado desses testes eliminou a brucelose bovina em muitos países.

A infecção causada pela *Salmonella* de sorotipo *Pullorum* em aves pode ser diagnosticada pelo teste de aglutinação em lâmina, em que as bactérias mortas, coradas com violeta de genciana, são misturadas ao sangue total dos animais. Na presença de anticorpos, a aglutinação é rapidamente observada. A leptospirose é diagnosticada por meio do teste de aglutinação microscópica, no qual a mistura de microrganismos vivos e o soro a ser testado são examinados microscopicamente para visualização da aglutinação. Essa técnica detecta, preferencialmente, anticorpos IgM e, portanto, é excelente para a detecção de surtos recentes, assim como para a distinção entre animais infectados e vacinados.

Nos exames diagnósticos, não é obrigatório que a fonte de anticorpos seja o soro. A presença de anticorpos em outros fluidos corpóreos, como o soro do leite, o muco vaginal ou os lavados nasais, pode ser mais significativa, principalmente se a infecção for de natureza local ou superficial. Um exemplo disso é o teste do anel do leite, usado na detecção de anticorpos contra a *B. abortus* no leite (Fig. 25-8). O leite fresco é misturado às bactérias coradas com hematoxilina ou trifénil tetrazólio e deixado em repouso. Na presença de anticorpos, especialmente da classe IgA ou da IgM, as bactérias se agrupam, aderem aos glóbulos de gordura e sobem à superfície juntamente com a nata. Se não existirem anticorpos, as bactérias coradas permanecem dispersas no leite e a nata continua branca.

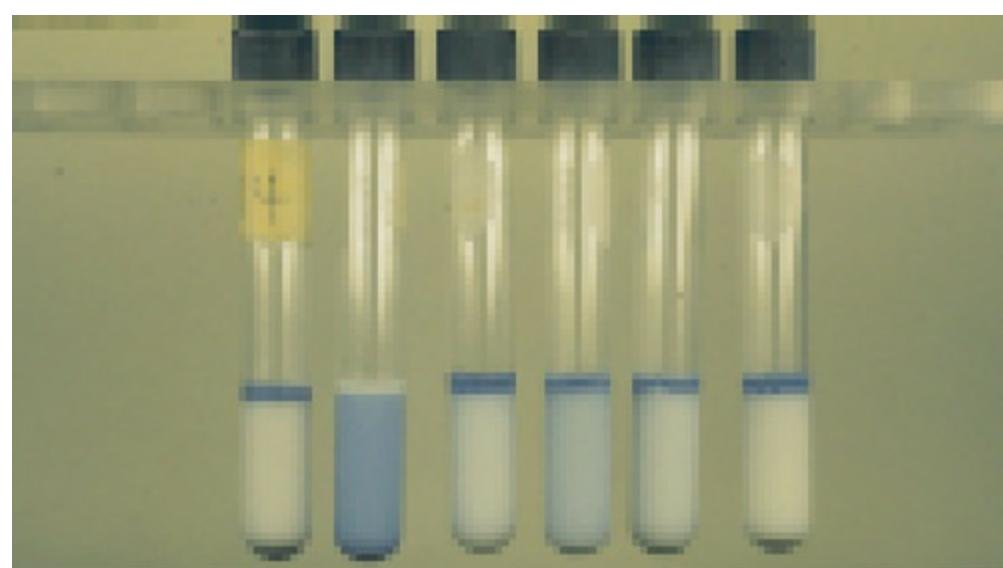


FIGURA 25-8 Teste do anel do leite. A *Brucella* corada permanece suspensa no leite negativo (segundo tubo), mas sobe em direção à nata quando a reação é positiva. (Cortesia do Dr. John Huff.)

Imunidade a Infecções Fúngicas

As infecções fúngicas são de três tipos principais (Fig. 25-9): (1) infecções primárias por fungos que afetam a pele ou outras superfícies, como as causadas pelo *Microsporum* spp. ou pela *Candida* spp., e provocam doenças como micoses ou candidíase; (2) infecções primárias por fungos dimórficos,¹ que causam, principalmente, doenças respiratórias, como *Histoplasma capsulatum*, *Blastomyces dermatitidis* e *Coccidioides immitis*; (3) infecções secundárias em animais imunodeficientes, causadas por fungos oportunistas, como Mucorales (*Rhizopus* spp., *Mucor* spp. ou *Absidia* spp.) e *Pneumocystis* spp. As infecções primárias são combatidas por mecanismos imunológicos inatos e adquiridos. Os mecanismos imunes inatos que são usados no combate de fungos invasivos, como a *Candida* spp. ou o *Aspergillus* spp., incluem a ativação da via alternativa do sistema complemento, que atrai neutrófilos; essas células, por sua vez, tentam destruir as hifas ou pseudo-hifas do fungo. Durante as infecções fúngicas, os neutrófilos também são ativados pelo eixo IL-23/IL-17. Os padrões moleculares associados aos patógenos fúngicos atuam por meio do TLR2 ou de uma lectina presente na superfície celular, chamada dectina-1, estimulando a síntese de IL-23. Essa citocina ativa os linfócitos Th17. A IL-17 produzida por esses linfócitos ativa os neutrófilos e as células endoteliais, promovendo a inflamação aguda. É interessante notar que os linfócitos T e os monócitos cultivados na presença de hifas de *Candida* promovem a geração de células Th17. Por outro lado, o cultivo realizado na presença de leveduras de *Candida* promove a síntese de IL-12 e respostas Th1. Devido ao seu tamanho, os neutrófilos não conseguem ingerir completamente os fungos invasores. Ainda assim, por liberarem suas enzimas no fluido tecidual, os neutrófilos podem danificar gravemente as hifas do fungo. Fragmentos fúngicos muito pequenos ou esporos podem ser ingeridos e destruídos por macrófagos ou células NK.

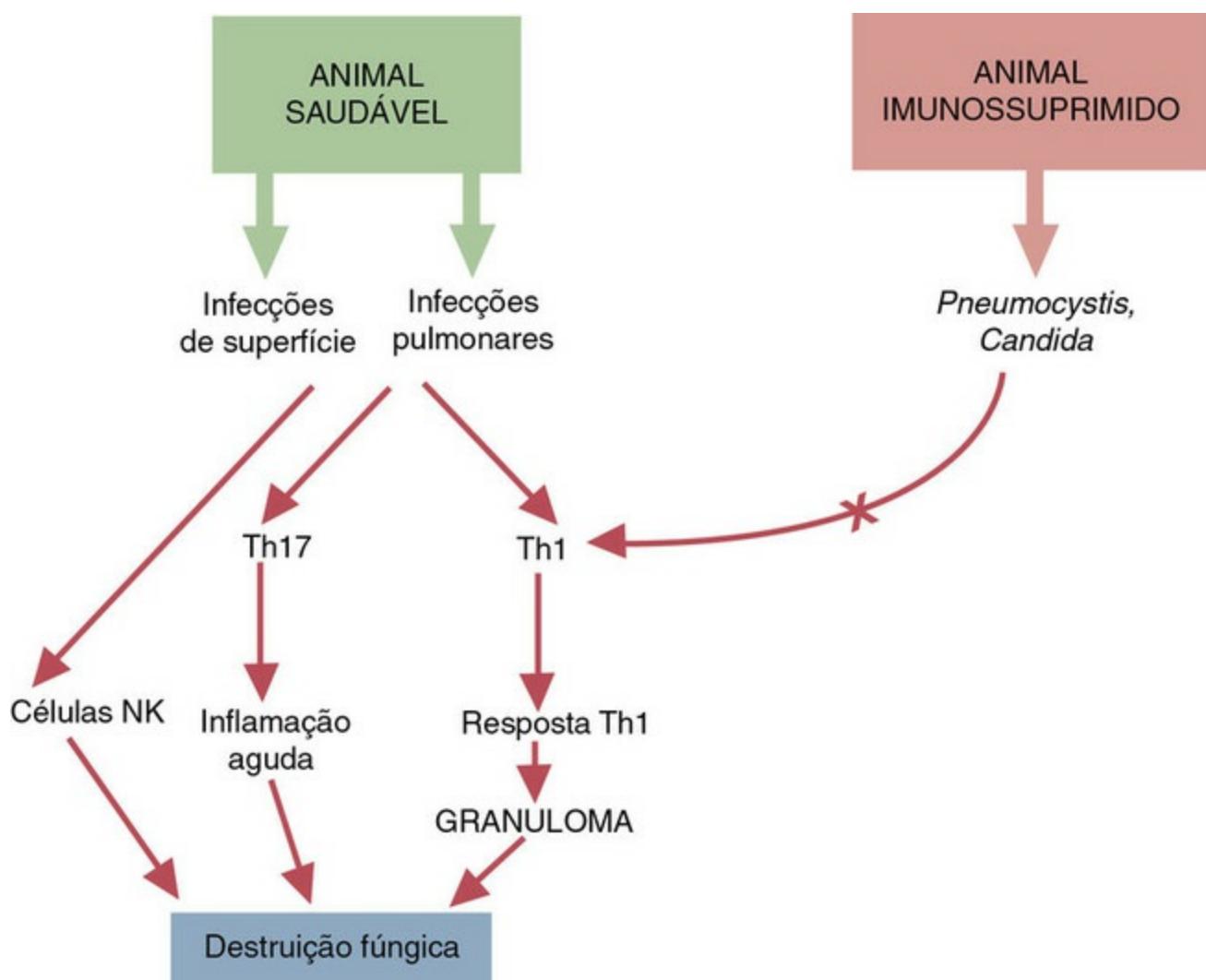


FIGURA 25-9 Mecanismos da imunidade antifúngica.

Uma vez estabelecidas, as infecções fúngicas poderão somente ser contidas por mecanismos mediados por linfócitos Th1. Dessa forma, algumas espécies de *Aspergillus* são parasitas intracelulares facultativos e as doenças fúngicas crônicas ou progressivas estão comumente associadas a defeitos na imunidade celular. Os linfócitos Th1, nas infecções fúngicas, geralmente ativam macrófagos e permitem o crescimento epidérmico e a queratinização. Alguns linfócitos T e células NK podem exercer um efeito citotóxico direto sobre leveduras, como *Cryptococcus neoformans* e *Candida albicans*. O desenvolvimento de hipersensibilidade do tipo IV nos animais que se recuperam de infecções fúngicas não é incomum. A importância crítica da imunidade adaptativa aos fungos pode ser observada na maneira que infecções fúngicas, como as causadas por *P. jiroveci*, se desenvolvem em animais imunossuprimidos, como acontece em cachorros com cinomose. Embora as defesas contra *P. jiroveci* sejam criticamente dependentes da função de linfócitos T CD4⁺, elas também dependem de células Th17. A depleção de IL-17 ou IL-23 aumenta a severidade da pneumonia causada por *P. jiroveci*.

¹Nota da RC: No Brasil, o mais importante fungo dimórfico é o *Paracoccidioides brasiliensis*, que provoca grave doença em seres humanos e já foi descrito em tatus, macacos e cães.

Imunidade a Vírus

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Estrutura e Antígenos Virais

Patogênese das Infecções Virais

Imunidade Inata

Receptores de Reconhecimento de Padrões: Sensores Antivirais

Interferons

Atividades Antivirais

Imunidade Adaptativa

Imunidade Mediada por Anticorpos

Imunidade Mediada por Células

Evasão das Respostas Imunes pelos Vírus

Regulação Negativa de Citocinas

Alterações nas Vias de Processamento de Antígenos

Evasão das células NK

Alterações no Sistema dos Linfócitos B

Alterações no Sistema dos Linfócitos T

Evasão Viral Mediante Latência

Inibição da Apoptose

Consequências Adversas das Respostas Imunológicas

Exacerbação Dependente de Anticorpos

Algumas Doenças Virais Selecionadas

Doença Aleutiana do Vison

Peritonite Infecciosa Felina

Anemia Infecciosa Equina

Síndrome Respiratória e Reprodutiva dos Suínos

Cinomose

Algumas Vacinas Antivirais

Sorologia de Doenças Virais

Testes para Detectar e Identificar Vírus

Pontos Principais

- Quando as células sentinelas detectam ácidos nucleicos estranhos por meio de seus receptores TLRs ou outros receptores, são estimuladas a secretar interferons tipo I, que possuem propriedades antivirais.
- Os anticorpos são eficazes contra os vírus nas suas fases extracelulares e podem prevenir que estes se liguem e infectem as células, neutralizando-os.
- As respostas mediadas por células são as maiores responsáveis pela imunidade antiviral. O principal mecanismo envolvido neste processo é a morte das células infectadas por vírus pelos linfócitos T citotóxicos.
- Por serem parasitas intracelulares obrigatórios, os vírus utilizam diversos métodos para escapar das respostas imunológicas.
- Alguns vírus, por si sós, causam lesões mínimas. No entanto, danos extensos e doenças graves podem ser decorrentes da resposta imunológica contra estes patógenos.

Uma vez que os vírus são microrganismos intracelulares obrigatórios, sua existência é ameaçada por sua destruição pelo sistema imunológico ou pela morte de seus hospedeiros. Devido a estes fatores, os vírus e seus hospedeiros foram sujeitos a um rigoroso processo de seleção e adaptação. Os vírus são selecionados por sua habilidade em escapar das defesas imunes do hospedeiro, ao mesmo tempo em que os animais são selecionados por sua resistência às doenças causadas por estes patógenos. Os animais mortos pelos vírus não podem mais servir como hospedeiros. Os vírus que são eliminados antes de sua replicação não conseguem se disseminar. Um vírus bem-sucedido diminui a disponibilidade de hospedeiros suscetíveis, enquanto um hospedeiro muito competente é o principal alvo para a próxima geração de vírus. Por causa disso, nunca haverá uma “solução” para o problema dos vírus. As doenças virais, portanto, tendem a ser letais quando o vírus encontra pela primeira vez sua espécie hospedeira ou infecta a espécie errada. Porém, uma vez que os vírus e seus hospedeiros tenham interagido por muito tempo, a doença resultante da infecção tende, com o tempo, a ser cada vez mais branda.

Nas infecções em que há pouca adaptação entre os vírus e os hospedeiros, por exemplo, as doenças tendem a ser letais. A raiva é um excelente exemplo disso. Estes vírus são inevitavelmente letais em cães, gatos, equinos e bovinos, já que estes animais não são seus hospedeiros naturais. Por outro lado, em seus hospedeiros naturais,

principalmente nos morcegos e nos gambás, o vírus da raiva persiste e pode ser eliminado na saliva por muito tempo, sem causar doença. Do “ponto de vista” do vírus, a infecção de cães, gatos ou cavalos não é rentável, já que estes animais quase nunca transmitem a raiva aos gambás. Outras doenças deste tipo incluem a panleucopenia felina, o parvovírus canino-2 e as formas virulentas da doença de Newcastle. A vacinação é relativamente eficiente nestes tipos de infecções, já que os vírus ainda não se adaptaram às defesas do hospedeiro.

Quando um vírus e seu hospedeiro são mais adaptados, a doença pode ser grave, mas a mortalidade tende a não ser alta e o patógeno pode ser persistente. Neste tipo de doença, ataques subsequentes podem ser resultantes da infecção por variantes antigênicas do mesmo vírus. Exemplos deste tipo de infecção viral incluem a febre aftosa e a influenza. A vacinação contra as doenças deste tipo é complicada pela diversidade desses vírus.

Mesmo os vírus mais adaptados podem causar infecções persistentes, nas quais o sistema imune não é capaz de eliminar o patógeno. Doenças deste tipo incluem as lentiviroses, a anemia infecciosa equina, a Maedi-Visna dos ovinos e a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) nos humanos. Os vírus podem constantemente escapar do sistema imune, sendo a vacinação contra essas doenças essencialmente ineficaz. Conforme sua adaptação aumenta, os vírus podem causar infecções latentes e doenças relativamente brandas, não letais. Algumas herpesvírozes se enquadram nessa categoria. Os exemplos mais extremos da adaptação viral são aqueles em que o genoma viral se integra de maneira estável no DNA do hospedeiro. Estes vírus endógenos são bem conhecidos em mamíferos domésticos como os gatos e os suínos.

No estudo da natureza das respostas dos hospedeiros aos vírus, a existência desta contínua pressão seletiva sobre ambos é bem conhecida; sabe-se também que tal pressão influencia profundamente o desfecho de todas as infecções virais ([Quadro 26-1](#)).

Quadro 26-

1 O Viroma

O organismo animal serve de hospedeiro para um enorme número de bactérias comensais, abrigando também uma grande quantidade de vírus. Estima-se que o número de vírus encontrados em amostras de fezes de humanos varia entre 50 e 3.000. Este viroma difere grandemente entre indivíduos e pode ser ainda mais diverso do que a microflora bacteriana. É possível que alguns desses vírus possam ser responsáveis por algumas das febres que acontecem sem explicação nos animais. Além dos vírus dos mamíferos, esse viroma contém números impressionantes de bacteriófagos – talvez até 100 fagos para cada bactéria. Esses fagos atacam as bactérias e podem ter um papel na transmissão dos genes entre as bactérias. Quando alterações na dieta mudam a composição da microflora bacteriana, elas também modificam a população dos fagos.

Pennisi E. Going viral: exploring the role of viruses in our bodies, *Science* 331:1513, 2011.

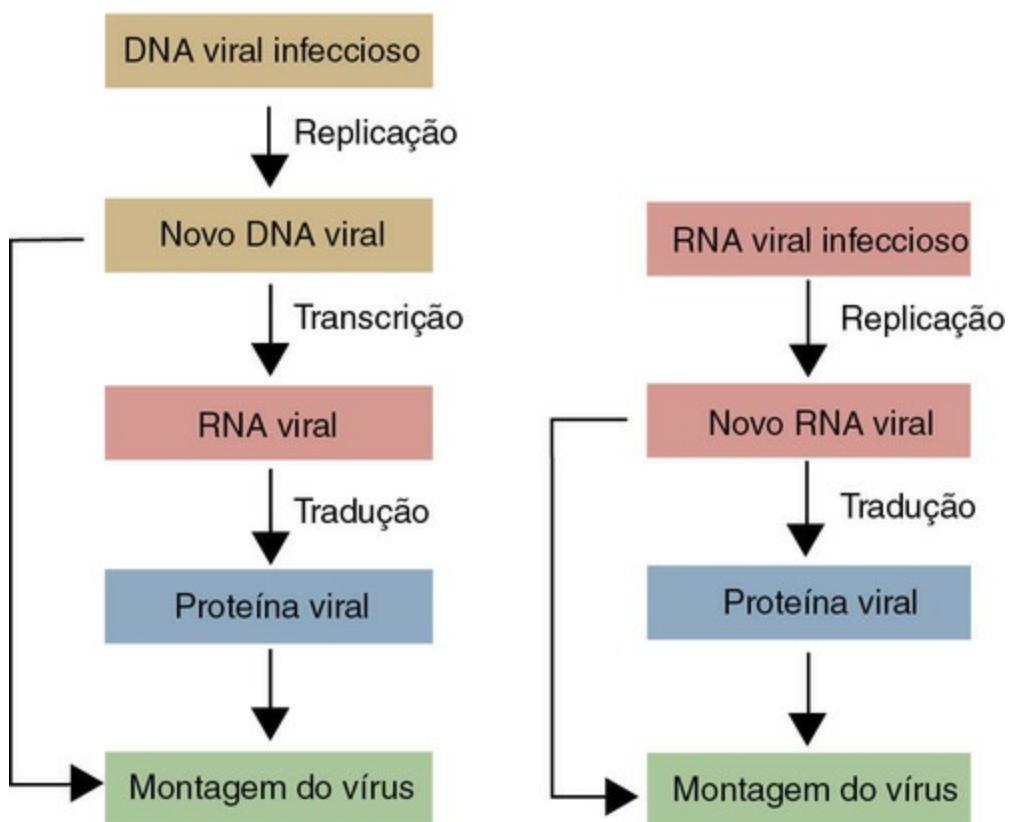
As partículas virais, denominadas vírions, são compostas por uma porção central de ácido nucleico, circundada por uma camada de proteínas (Figs. 9-2 e 38-2). Esta camada proteica, chamada de capsídeo, é composta de subcomponentes denominados capsômeros. Um envelope, contendo lipoproteínas, também pode circundar os vírions. A complexidade dos vírus é variável. Alguns, como os poxvírus, são complexos, enquanto outros, como os vírus da febre aftosa, são relativamente simples. Os anticorpos podem ser produzidos contra epitópos situados no interior ou na superfície do vírion. Os anticorpos dirigidos aos componentes proteicos internos não costumam ser significativamente protetores, mas são úteis para o diagnóstico sorológico da doença.

Patogênese das Infecções Virais

A adsorção, o primeiro passo na invasão de uma célula por um vírus, ocorre quando um vírus se liga a receptores presentes na superfície celular. Estes receptores não existem para a conveniência dos vírus, apresentando outras funções fisiológicas nas células normais. O vírus da raiva se liga a receptores de acetilcolina, um neurotransmissor. O vírus Epstein-Barr (o causador da mononucleose infecciosa) interage com o receptor de C3. Os rinovírus que causam o resfriado comum se ligam a integrinas presentes nas superfícies celulares. O receptor de quimiocinas CCR5 foi identificado como o receptor usado pelo vírus do Oeste do Nilo. A natureza, o número e a distribuição desses receptores celulares determinam a gama de hospedeiros e o tropismo tecidual do vírus. O vírion ligado é interiorizado pela célula por endocitose ou por sua fusão com a membrana plasmática. Uma vez dentro das células, o capsídeo viral é desfeito e, assim, o ácido nucleico do vírus é liberado no citoplasma celular – um processo chamado desrevestimento. Após o desrevestimento do genoma viral, começa o processo de replicação (Fig. 26-1). A síntese de DNA, RNA e proteínas do hospedeiro é geralmente inibida, de forma que apenas a informação genética do vírus é processada. O sítio celular onde isso ocorre difere entre os vírus e depende de seu ácido nucleico. Se o vírus – por exemplo, um herpesvírus – contiver DNA, este DNA viral será replicado. O novo DNA viral é então transcrito em um RNA mensageiro viral (mRNA), que, por sua vez, é traduzido em novas proteínas do capsídeo. Essas novas proteínas são usadas na montagem de novos vírions. A célula hospedeira também replica o ácido nucleico viral e, assim, grandes quantidades de DNA viral são sintetizadas. Este DNA viral é colocado dentro do novo capsídeo e vírions completos são formados. Se o vírus não for envelopado, as células infectadas se desintegram e esses vírus são liberados no ambiente. Se os vírions forem envelopados, deixam a célula por meio de brotamentos na superfície celular. As porções de membrana celular que os recobrem servem como novos envelopes. Os vírions liberados podem então se disseminar para as células vizinhas e invadi-las.

Replicação dos DNA vírus

Replicação dos RNA vírus

**FIGURA 26-1** O mecanismo de replicação dos DNA e RNA vírus.

Se um vírus contiver RNA em vez de DNA, sua replicação é um pouco diferente. Na maioria dos vírus de RNA, como o da doença de Newcastle ou da febre aftosa, o DNA viral não é utilizado. Assim, na infecção pelo vírus causador da febre aftosa, o RNA de fita simples do vírus (a “fita positiva”) é usado como molde para a síntese de uma fita complementar, “negativa”, de RNA. Essas fitas negativas são então utilizadas na geração de novas fitas positivas, que podem ser traduzidas em proteínas virais. Alguns vírus contêm fitas duplas de RNA (dsRNA) e usam apenas uma das fitas geradas durante a replicação. Em outros vírus de RNA, o RNA do vírus infectante pode ser complementar ao novo RNA viral recém-sintetizado que será traduzido em proteínas.

Um mecanismo de replicação diferente é usado por alguns vírus de RNA causadores de tumores ou de imunodeficiências (Fig. 26-2). Esses patógenos são chamados retrovírus, já que seu RNA é primeiramente transcrito, de maneira reversa, em DNA. Para fazer isso, esses vírus utilizam uma enzima denominada transcriptase reversa. O novo DNA viral se integra ao genoma do hospedeiro como um provírus. O DNA proviral pode então ser transcrito em RNA e também é capaz de se autorreplicar. As proteínas e o RNA resultantes são combinados para formar um novo vírion completo.

Replicação dos lentivírus

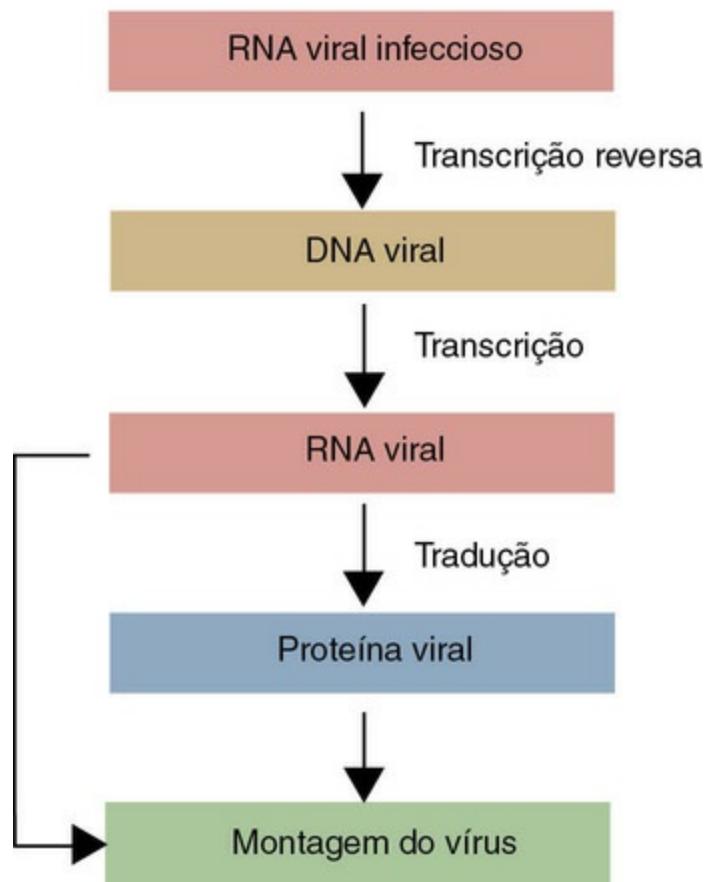


FIGURA 26-2 O mecanismo de replicação dos retrovírus.

Nas células infectadas por vírus, as mudanças podem ser mínimas, talvez detectáveis apenas pelo desenvolvimento de novas proteínas na superfície celular. Algumas vezes, porém, estas alterações podem ser extensas e levar à morte celular ou à transformação maligna da célula e ao desenvolvimento de tumores.

Imunidade Inata

As respostas imunes inatas rapidamente limitam muitas infecções virais, sendo os interferons especialmente importantes nestes processos. A lisozima pode destruir diversos vírus, assim como muitas enzimas intestinais e a bile. As colectinas se ligam a glicoproteínas virais e bloqueiam a interação entre o patógeno e as células do hospedeiro. A conglutina, a lectina ligante de manose (MBL), a proteína surfactante A (SP-A) e a SP-D, por exemplo, são capazes de inativar os vírus da influenza. As defensinas, presentes nos leucócitos e nas células epiteliais mucosas, desempenham um papel duplo nas defesas antivirais, já que atuam sobre os vírus e as células hospedeiras. As defensinas podem inativar os vírions envelopados, rompendo seu envelope ou interagindo com suas glicoproteínas. Algumas defensinas podem agir nas células infectadas por vírus, bloqueando as vias de sinalização intracelular e interferindo na transcrição do RNA viral. Por fim, as células invadidas por vírus podem sofrer apoptose prematura, o que evita, de maneira eficiente, a invasão e a replicação viral.

Receptores de Reconhecimento de Padrões: Sensores Antivirais

Os vírus, diferentemente das bactérias e dos fungos, não contêm estruturas específicas de micróbios facilmente reconhecíveis, uma vez que são construídos a partir de componentes derivados do hospedeiro. Por essa razão, as células animais desenvolveram a habilidade de reconhecer apenas os componentes específicos dos vírus, os ácidos nucleicos. Dois sistemas de receptores complementares reconhecem os ácidos nucleicos virais. Um desses sistemas é composto por proteínas que funcionam como sensores de ácidos nucleicos, encontradas no interior do citoplasma de todas as células nucleadas. Tais proteínas são chamadas de RIG-1 e MDA5. Essas moléculas detectam o dsRNA produzido pela infecção viral e então enviam um sinal, por meio de diversas proteínas adaptadoras, para ativar o gene que codifica o interferon gama (IFN- γ). O segundo sistema é mediado pelos receptores do tipo *Toll* (TLR) 3, TLR7, TLR8 e TLR9. O TLR3, por exemplo, reconhece o RNA de dupla fita. O TLR7 e o TLR8 reconhecem vírus que possuem RNA de fita simples, como o vírus da estomatite vesicular e o da influenza. O TLR9 detecta motivos CpG não metilados no DNA, os quais são comuns nos DNAs de vírus ou bactérias. Camundongos deficientes quanto à expressão de TLR7 ou TLR9, ou, ainda, da molécula adaptadora MyD88, apresentam maior suscetibilidade aos vírus. As células dendríticas plasmocitoides possuem uma via sinalizadora especializada que liga o TLR7 e o TLR9 à produção de enormes quantidades de interferons tipo I.

Interferons

Os interferons são citocinas que protegem outras células da invasão viral, bacteriana ou protozoótica e, também, glicoproteínas de peso molecular entre 20 e 34 kDa. Eles são classificados em três tipos principais: I, II e III. Existem muitos interferons do tipo I, cada um deles identificado por uma letra grega. Entre eles está o interferon-alfa (IFN- α). Esta citocina é produzida em grandes quantidades por células dendríticas plasmocitoides e, em concentrações bem menores, por linfócitos, monócitos e macrófagos. A maioria dos mamíferos produz diversas isoformas de IFN- α . (Existem 18 isoformas diferentes em humanos, 12 nos suíños e nos bovinos, 4 nos equinos e 2 nos cães.) O IFN- β é derivado de fibroblastos infectados por vírus. (Há 5 isoformas dessa citocina em bovinos e suíños e 1 em cães e humanos.) O IFN- ω é produzido por linfócitos e monócitos em humanos, equinos, suíños, coelhos e por trofoblastos caninos (existem 6 a 7 isoformas em suíños, 5 em humanos, 2 em equinos e nenhuma nos cães). Uma forma distinta de interferon tipo I, o IFN- τ , foi isolada em trofoblastos de ruminantes e o IFN- δ foi obtido a partir de trofoblastos suíños. O IFN- δ é apenas distamente relacionado com os demais interferons tipo I. O IFN- ϵ é um membro da família do tipo I cuja expressão é limitada aos tecidos reprodutores e nervosos. Parece que ele desempenha um papel na imunidade de mucosa e no sistema nervoso. Na maioria dos casos, acredita-se que estas moléculas ajam nas células infectadas por vírus, inibindo o crescimento viral. Os interferons derivados de trofoblastos também regulam a resposta imunológica da mãe a seu feto.

(Fig. 32-9).

Existe apenas um interferon do tipo II, o IFN- γ , produzido por linfócitos T estimulados por antígenos. Ele também é produzido por trofoblastos suínos (Quadro 26-2).

Quadro 26-2 Medindo Interferons

Os interferons podem ser avaliados medindo-se seus efeitos antivirais. A avaliação da atividade de interferon em amostras de soro, por exemplo, é feita adicionando-se esse material a culturas de fibroblastos em diferentes diluições e incubados por 18-24 horas. As monocamadas de fibroblastos são então lavadas, e uma quantidade conhecida de vírus da estomatite vesicular bovina é adicionada à cultura. Após 48 horas de incubação, as monocamadas são coradas e as placas de vírus são vistas como regiões claras nas monocamadas. A presença de interferons no soro testado irá reduzir o número de placas formadas. Esse teste é chamado de teste de redução de placas virais.

Foram identificados 3 interferons do tipo III, chamados IFN- $\lambda 1$, IFN- $\lambda 2$ e IFN- $\lambda 3$ (também conhecidos como interleucina-29 [IL-29], IL-28A e IL-28B). Eles são expressos em resposta a infecções virais e ligantes de TLRs e sinalizam por meio de um complexo de receptor único formado por IL-10R β e IL-28R α . Embora não sejam relacionados estruturalmente com os interferons do tipo I, eles induzem sinalização intracelular e perfis de expressão gênica semelhantes e podem ser produzidos pela maioria das células estimuladas apropriadamente. Apesar disso tudo, os interferons do tipo III são provavelmente mais importantes como reguladores imunes. Um exemplo disso é que o IFN- $\lambda 1$ inibe as respostas Th2, enquanto IFN- $\lambda 2$ potencializa as respostas Th1. Suínos não possuem IFN- $\lambda 2$.

Atividades Antivirais

Os dois principais interferons do tipo I (IFN- α e IFN- β) são produzidos por células infectadas por vírus dentro de poucas horas após a invasão viral, e altas concentrações podem ser atingidas *in vivo* dentro de poucos dias, muito antes de a imunidade adaptativa se desenvolver. Em bovinos infectados intravenosamente com o herpesvírus bovino-1 (BHV-1), por exemplo, o pico dos níveis de interferon no soro é obtido em 2 dias e, depois, esses níveis decrescem, mas continuam sendo detectáveis no 7º dia após a infecção (Fig. 26-3). Ao contrário, os anticorpos não costumam ser detectados no soro em até 5 ou 6 dias após o estabelecimento de uma infecção viral.

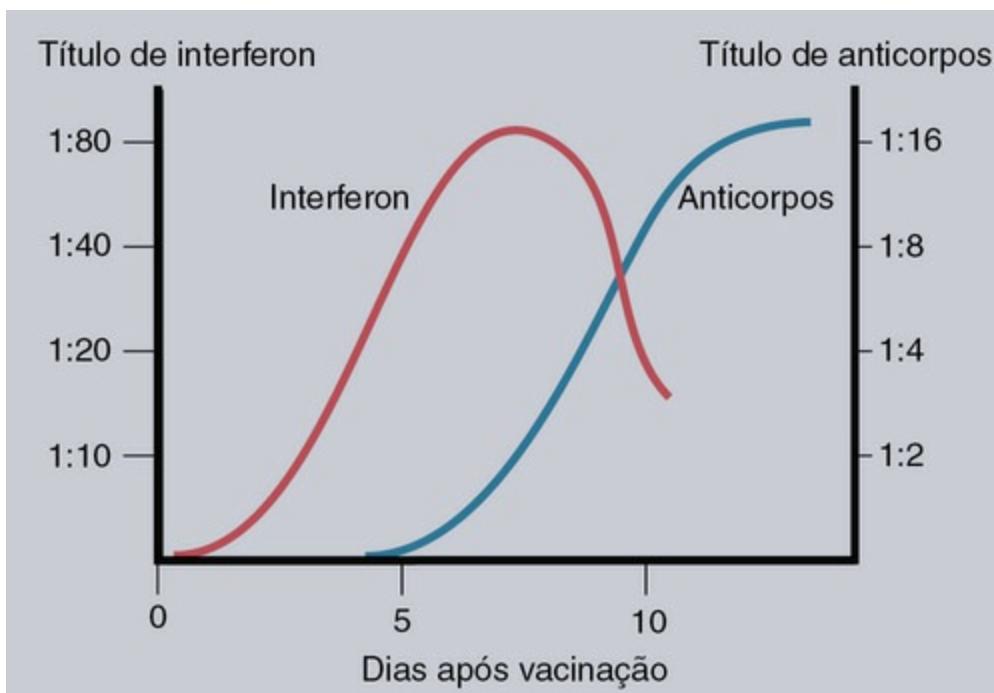


FIGURA 26-3 Produção sequencial de interferons e anticorpos após a administração intranasal da vacina contra a rinotraqueite infecciosa bovina. (A partir de dados gentilmente cedidos pelo Dr. M. Savan.)

Os interferons do tipo I, IFN- α e IFN- β , são secretados por células infectadas por vírus e ambos se ligam a um receptor heterodimérico (IFNAR) em células vizinhas, ativando a via de sinalização JAK/STAT (Figs. 8-8 e 26-4). A ligação ao receptor resulta no desenvolvimento de um estado antiviral dentro de poucos minutos, atingindo seu pico depois de 5 a 8 horas. Essa resistência ao vírus é mediada por quatro vias principais.

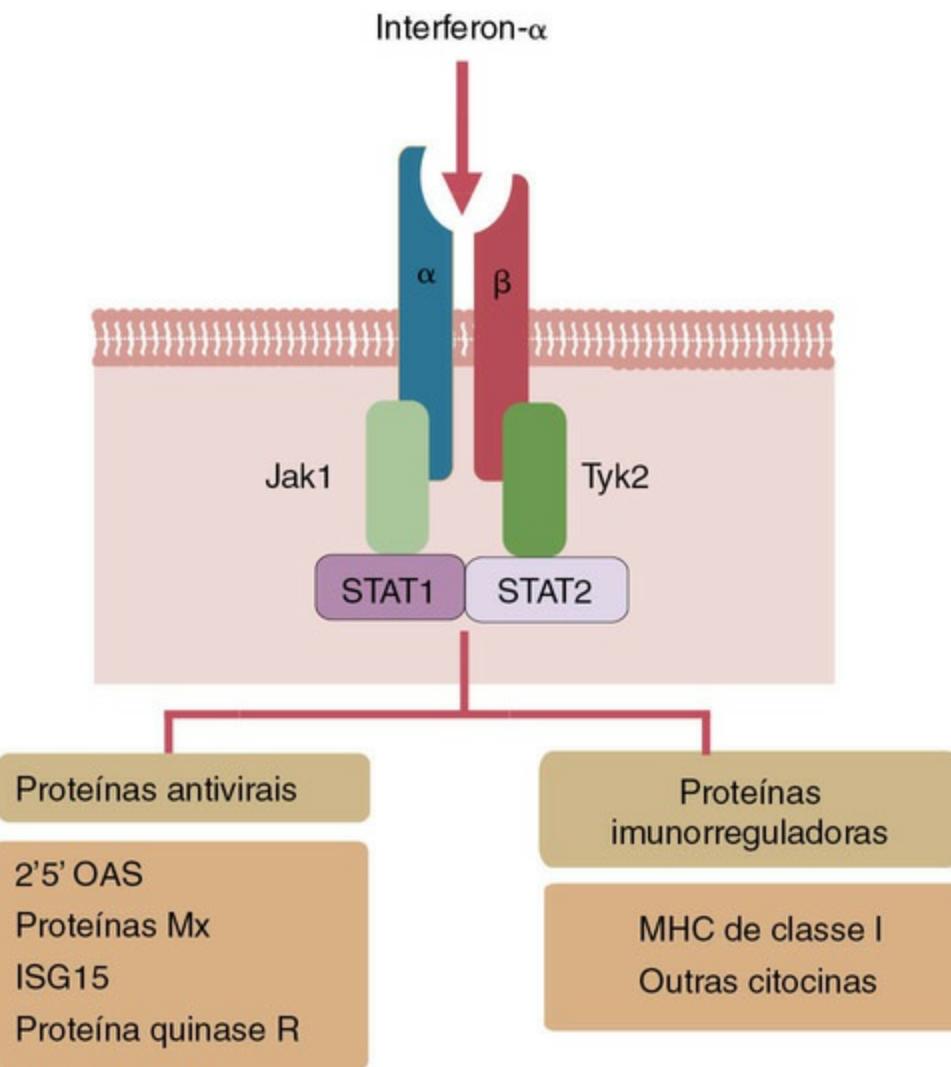


FIGURA 26-4 Receptor dos interferons tipo I. A ligação do interferon estimula as vias JAK-STAT, o que ativa as vias antivirais e imunorreguladoras.

- *Via 2'5' A:* os interferons do tipo I regulam positivamente a transcrição de genes que codificam a 2'5'-oligoadenilato sintetase (2'5'-OAS). As enzimas OAS expressas são então ativadas pela exposição ao RNA de dupla fita. As enzimas ativadas atuam sobre o trifosfato de adenosina (ATP), formando oligômeros de 2'5' adenilato. Estes oligômeros, por sua vez, ativam uma ribonuclease latente, denominada RNAase L (Fig. 26-5), a qual degrada o RNA viral e, assim, inibe o crescimento do vírus.

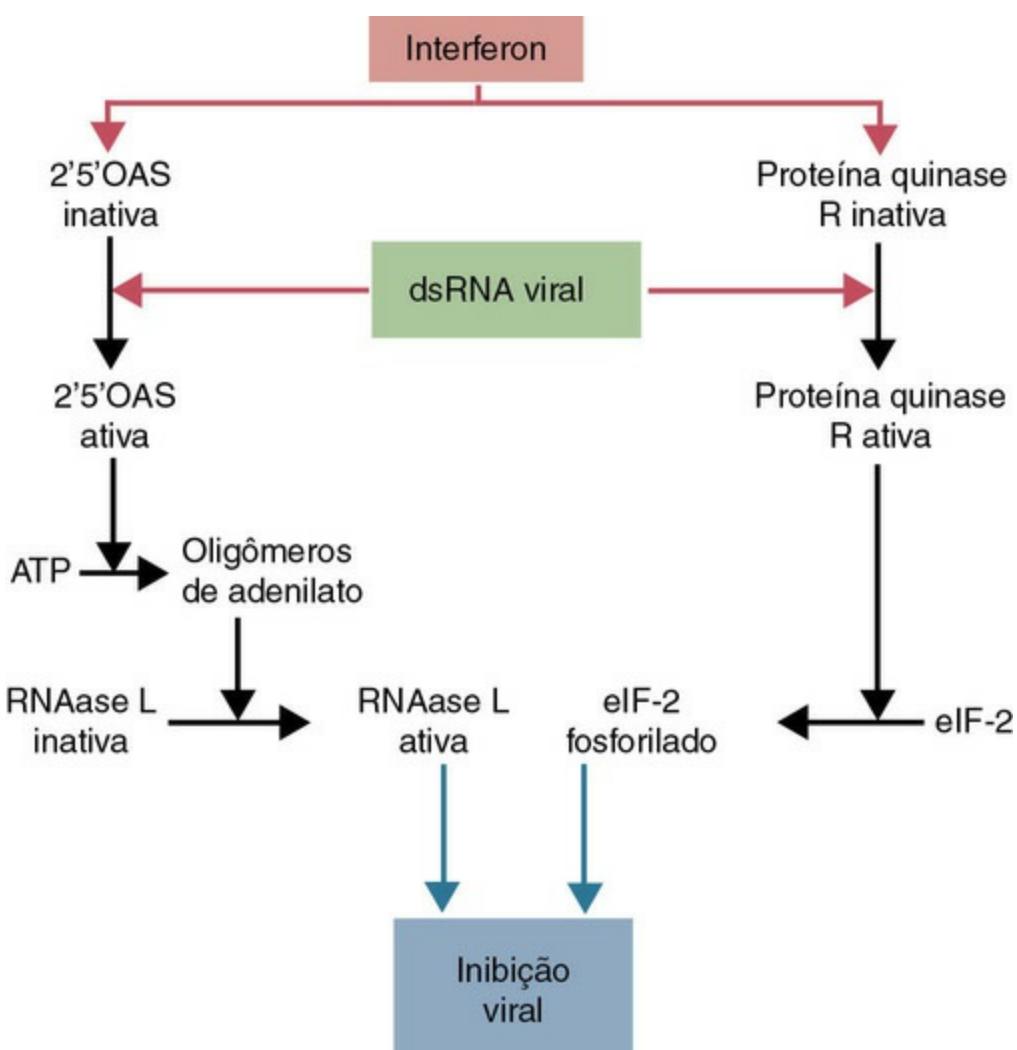


FIGURA 26-5 Alguns dos mecanismos pelos quais os interferons exercem suas atividades antivirais.

- *Via da Mx guanosina trifosfatase (GTPase)*: as proteínas Mx são GTPases induzidas por interferon que se acumulam como oligômeros em membranas intracelulares como as do retículo endoplasmático liso. Após as infecções virais, monômeros de Mx são liberados. Estes se ligam e prendem os nucleocapsídeos virais ou outros componentes essenciais dos vírus e então bloqueiam a montagem de novos vírus. As proteínas Mx são expressas por diferentes tipos celulares como hepatócitos, células endoteliais e células do sistema imune. Elas inibem um amplo espectro de viroses, incluindo o vírus da influenza.
- *Via da proteína quinase R (PKR)*: a PKR é induzida pelos interferons do tipo I. A quinase inativa se acumula no núcleo e no citoplasma das células, onde é ativada diretamente pelos RNAs virais. A PKR ativada regula diversas vias de sinalização e fosforila um fator de iniciação chamado eIF2 α , prevenindo a iniciação da tradução do RNAm viral.
- *Via da ISG15*: um dos genes mais proeminentes estimulados por interferons é o *ISG15*, que é responsável pela produção de uma proteína semelhante à ubiquitina, de 17 kDa, que se liga a diferentes proteínas e promove sua destruição. Não se sabe ainda como isso resulta no aumento da resistência antiviral e diminuição da replicação viral.

A habilidade das células de produzir interferons é variável. Os leucócitos infectados por vírus, principalmente as células dendríticas plasmocitoides, sintetizam grandes quantidades de IFN- α ; os fibroblastos infectados por vírus produzem IFN- β ; e os

linfócitos T estimulados por抗ígenos são as principais fontes de IFN- γ ([Capítulo 14](#)). As células renais são más produtoras de interferon e os neutrófilos não os produzem.

Os linfócitos de doadores normais, não sensibilizados, podem destruir células infectadas por vírus. Essa citotoxicidade inata é devida às células *natural killer* (NK) ([Capítulo 19](#)). A citotoxicidade das células NK é estimulada pelos interferons tipo I e, assim, é aumentada logo no início de uma infecção viral. As células NK também sintetizam IFN- γ , que apresenta efeitos antivirais diretos. As células NK podem, portanto, reduzir a gravidade das infecções virais bem antes do desenvolvimento da imunidade adquirida e do aparecimento da citotoxicidade específica dos linfócitos T.

O IFN- α ativa a citotoxicidade mediada pelas células NK e estimula a diferenciação de monócitos em macrófagos, assim como a maturação e a ativação das células dendríticas. O IFN- α também participa da transição entre a imunidade inata e a adquirida e direciona algumas respostas de linfócitos T γ/δ . Esta citocina estimula a proliferação de linfócitos T de memória, ativa os linfócitos T virgens (*naïve*) e aumenta a ativação dos linfócitos T antígeno-específicos.

Imunidade Adaptativa

Imunidade Mediada por Anticorpos

Os capsídeos virais e as proteínas do envelope são antígenicos, tanto que grande parte das respostas imunológicas antivirais é dirigida contra esses componentes ([Fig. 26-6](#)). Os anticorpos podem impedir a invasão celular bloqueando a adsorção dos vírions às células-alvo, estimulando a fagocitose dos vírus, desencadeando a virólise mediada pelo sistema complemento ou causando o agrupamento dos vírus, o que reduz o número de unidades infecciosas disponíveis para a invasão celular. A ligação com os anticorpos não destrói os vírus, já que o rompimento dos complexos vírus-anticorpo pode liberar vírions infecciosos.

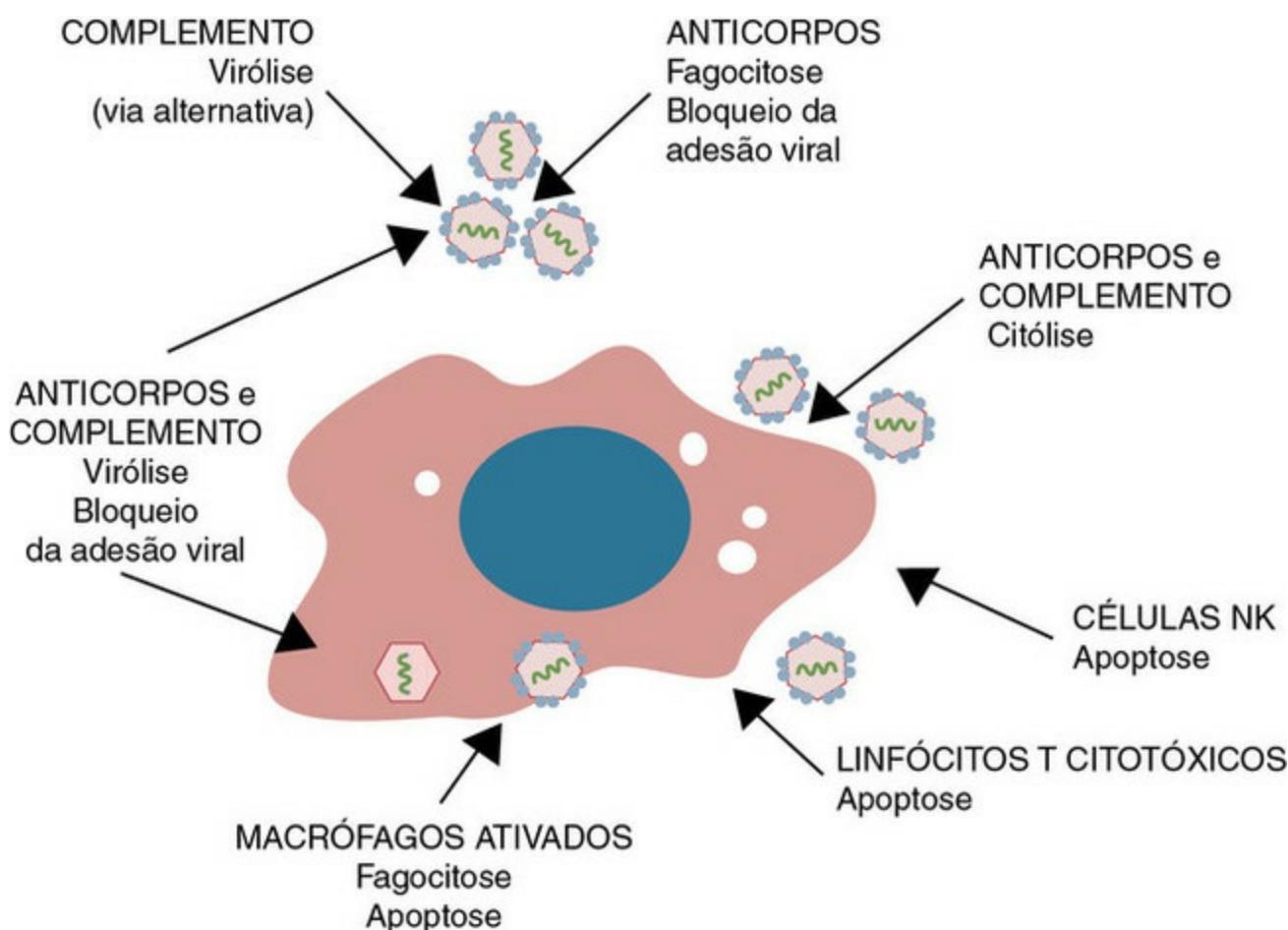


FIGURA 26-6 Formas pelas quais o sistema imune pode proteger os organismos contra os vírus.

Os anticorpos não são apenas dirigidos contra as proteínas dos vírions livres, mas também contra antígenos virais expressos pelas células infectadas. Por causa disso, estas células infectadas também podem ser destruídas. Entre as infecções virais em que ocorre a destruição das células infectadas mediada por anticorpos estão a doença de Newcastle, a raiva, a diarreia viral bovina, a bronquite infecciosa dos pássaros e a leucemia felina. Os anticorpos podem destruir as células infectadas por meio da citólise mediada pelo sistema complemento ou pela citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC). As células citotóxicas são linfócitos, macrófagos e neutrófilos que possuem receptores Fc, por meio dos quais se ligam às células-alvo recobertas por anticorpos.

As imunoglobulinas que neutralizam os vírus são a imunoglobulina G (IgG) e a IgM, presentes no soro, e a IgA encontrada nas secreções. A IgE talvez também apresente um papel protetor, já que humanos deficientes quanto à síntese desta molécula são acometidos por graves infecções respiratórias. Como na imunidade antibacteriana, a IgG é quantitativamente mais importante, enquanto a IgM é superior do ponto de vista qualitativo.

Embora a maioria dos vírus infecte as células ligando-se diretamente a receptores presentes nas células alvo, alguns usam uma molécula intermediária. Alguns vírus recobertos por anticorpos, por exemplo, se ligam às células por meio de seus receptores Fc. Isto, é claro, facilita a endocitose do vírus e pode, desta forma, aumentar a infecção. O sistema complemento pode agravar algumas infecções virais de maneira similar. Exemplos de infecções virais que são agravadas por anticorpos incluem a peritonite infecciosa felina, a doença Aleutiana do Vison, a febre suína africana e o HIV.

Imunidade Mediada por Células

Embora os anticorpos e os componentes do sistema complemento possam neutralizar vírions livres e destruir células infectadas por vírus, as respostas imunológicas mediadas por células são muito mais importantes para o controle das doenças virais. Isto é facilmente observado nas imunodeficiências humanas ([Capítulo 37](#)). Os indivíduos que não conseguem montar respostas mediadas por anticorpos são acometidos por graves infecções bacterianas, mas tendem a se recuperar das doenças virais comuns. Por outro lado, os humanos que apresentam deficiências de linfócitos T são resistentes às infecções bacterianas, mas altamente suscetíveis às viroses.

Os抗ígenos virais podem ser expressos nas superfícies das células infectadas muito tempo antes da produção das progêniés dos vírus. Quando estes抗ígenos endógenos são apresentados no contexto das moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) tipo I, as células infectadas são reconhecidas como estranhas e, então, são destruídas. Os vírus necessitam de células hospedeiras onde possam se multiplicar. A eliminação das células infectadas impede a disseminação do vírus. Embora os anticorpos, os componentes do sistema complemento e a ADCC possam participar desse processo, a citotoxicidade mediada pelos linfócitos T é o principal mecanismo destrutivo utilizado. Os linfócitos T citotóxicos reconhecem os complexos peptídeo-MHC e destroem as células que os carreiam. Os interferons tipo I podem sensibilizar as células infectadas por vírus para que este efeito antiviral aconteça. Em algumas circunstâncias, os linfócitos T citotóxicos podem destruir vírus intracelulares sem prejudicar as células infectadas. Esse efeito antiviral é mediado pelo IFN- γ e o fator de necrose tumoral-alfa (TNF- α) sintetizados por linfócitos T. Essas citocinas ativam duas vias virucidas. Uma via elimina partículas do nucleocapsídeo viral, incluindo os genomas nele contido. A outra via desestabiliza o RNA viral.

Alguns抗ígenos virais podem funcionar como superantígenos, ligando-se diretamente às cadeias V β do TCR. O nucleocapsídeo do vírus da raiva, por exemplo, se liga aos linfócitos T V β 8 de camundongos. Ao estimular a atividade dos linfócitos T auxiliares, os vírus da raiva podem ativar os linfócitos Th2. Isto pode aumentar a resposta imune ao vírus, bem como gerar uma resposta policlonal de linfócitos B que, algumas vezes, é observada nessa doença.

Os macrófagos também desenvolvem atividades antivirais após sua ativação. Os vírus são prontamente endocitados pelos macrófagos e costumam ser destruídos por estas células. Se os vírus não forem citopáticos, mas puderem crescer dentro dos macrófagos, a infecção pode ser persistente. Nesses casos, os macrófagos precisam ser ativados para que possam eliminar os vírus. Assim, a imunidade mediada pelo IFN- γ é uma característica de algumas doenças virais ([Capítulo 18](#)). Os macrófagos de aves imunizadas contra a bouba (varíola) aviária, por exemplo, apresentam atividade antiviral aumentada contra o vírus da doença de Newcastle e impedem o crescimento intracelular da *Salmonella enterica gallinarum*, uma característica que não é própria dos macrófagos normais.

A duração da memória imunológica aos vírus é altamente variável. Assim, anticorpos

dirigidos contra os vírus podem persistir por muitos anos na ausência desses patógenos. Por outro lado, devido aos perigos oriundos da citotoxicidade persistente, os linfócitos T citotóxicos morrem logo após a eliminação do vírus. Os linfócitos T de memória podem, no entanto, sobreviver por muitos anos.

Evasão das Respostas Imunes pelos Vírus

Como discutido no início deste capítulo, durante os milhões de anos em que coexistiram com os vertebrados, os vírus desenvolveram a capacidade de se evadir das respostas imunológicas do hospedeiro (Fig. 26-7). Em decorrência disso, a relação entre o vírus e o hospedeiro deve ser estabelecida com base em uma acomodação mútua, para que a sobrevida de ambos a longo prazo seja assegurada. Se esta acomodação não for atingida, o vírus ou seu hospedeiro podem ser destruídos; a morte do hospedeiro automaticamente elimina esses patógenos.

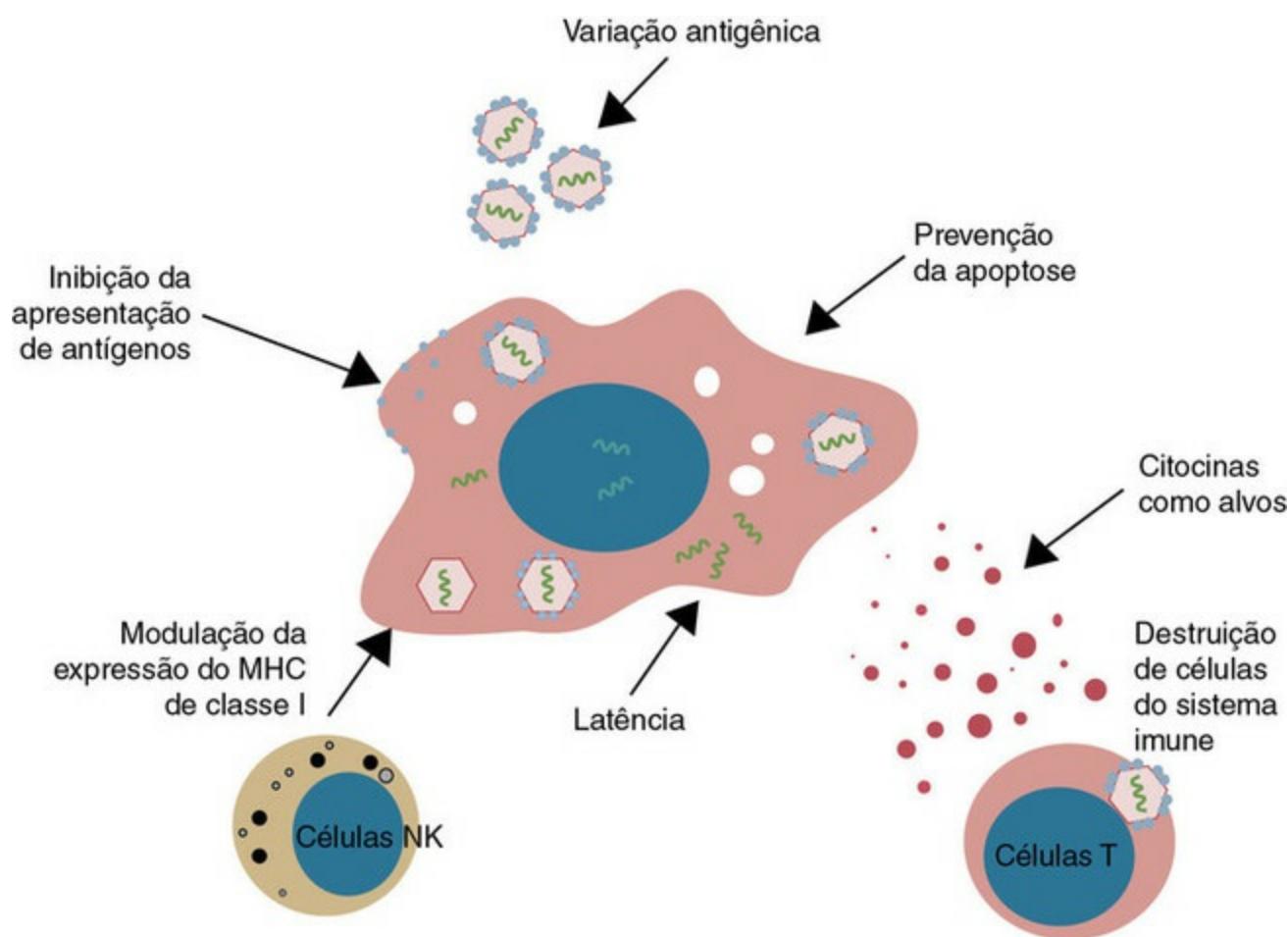


FIGURA 26-7 Algumas das formas pelas quais os vírus escapam da destruição pelo sistema imune.

Vírus de diferentes famílias usam diversas estratégias de sobrevivência. Os RNA vírus apresentam um genoma muito pequeno, com pouco espaço para os genes dedicados a suprimir a imunidade. As proteínas dos RNA vírus, portanto, tendem a ser multifuncionais. Os RNA vírus comumente utilizam a variação antigenica como seu principal mecanismo de evasão. Por outro lado, o genoma dos DNA vírus é maior e pode

comportar diversos genes para a evasão imunológica. Nesses patógenos, como os poxvírus e os herpesvírus, até 50% do genoma total podem ser dedicados a genes imunorreguladores.

Regulação Negativa de Citocinas

Os vírus utilizam diversos métodos para bloquear a eficiência dos interferons, e isso varia desde o bloqueio da transdução de sinal do receptor de interferon até a síntese de receptores de interferon solúveis. Alguns vírus inibem a produção de IFN- γ bloqueando as atividades de IL-18 e IL-12, necessárias para sua produção. Outro exemplo é a produção de uma proteína relacionada com o IFN- γ R pelo poxvírus e pelo vírus da mixomastose. Ao se ligar ao IFN- γ , ela previne que essa molécula se ligue aos seus receptores nas células.

Alguns vírus produzem proteínas que são muito semelhantes às citocinas mamíferas ou afetam a função dessas moléculas. Tais proteínas são chamadas virocinas ou imunoervasinas. O herpesvírus equino, por exemplo, produz o CCR3, receptor para CCL11. O vírus da doença de Marek produz uma proteína relacionada com o CXCL8. Os poxvírus produzem uma versão da citocina imunossupressora IL-10. O vírus da varíola codifica uma proteína ligante de IL-1 β que reduz a quantidade dessa molécula disponível para o estabelecimento da resposta imunológica.

Alterações nas Vias de Processamento de Antígenos

Muitos vírus interferem na expressão de moléculas do MHC de classe I e inibem a apresentação de抗ígenos. Eles utilizam muitas estratégias imunossuppressoras diferentes, incluindo redução da transcrição de genes relacionados com o MHC; bloqueio da função da TAP e, com isso, o transporte de peptídeos para o retículo endoplasmático; inibição da degradação de proteínas virais pelo proteassomo; inibição do transporte intracelular das cadeias α do MHC de classe I; prevenção da entrega do MHC carregado com peptídeos na superfície celular; adição de ubiquitina e, consequentemente, destruição das moléculas de MHC. Deste modo, o BHV-1 diminui a expressão de moléculas de MHC de classe I interferindo na função das proteínas transportadoras e diminuindo a expressão do RNAm para as moléculas do MHC de classe I. Outros vírus fazem as moléculas do MHC de classe I ficarem retidas dentro da célula, evitam que os peptídeos se liguem às proteínas transportadoras, impedem a degradação pelo proteassomo e redirecionam as moléculas de MHC para os lisossomos a fim de degradá-las ou até mesmo produzir inibidores que bloqueiam a ação de caspases. O vírus influenza A pode bloquear a diferenciação de macrófagos em células dendríticas. Outros vírus podem diminuir a expressão de moléculas coestimulatórias como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), B7-2, CD4 e CD28.

Evasão das células NK

As NK destroem as células infectadas por vírus em um estágio inicial da infecção quando os linfócitos T e B não foram completamente ativados. Os linfócitos T citotóxicos matam alvos que expressam抗ígenos estranhos nas moléculas de MHC de classe I. Para que um vírus possa sobreviver, ele deve induzir a diminuição seletiva de algumas moléculas de MHC de classe I, permitindo às células infectadas escapar da morte pelos linfócitos T e ao mesmo tempo prevenir a ativação de células NK. Alguns vírus podem diminuir a expressão de proteínas relacionadas com o estresse (MICB) e com isso inibir a citotoxicidade mediada por células NKs.

Alterações no Sistema dos Linfócitos B

Um dos mecanismos mais simples utilizados pelos RNA vírus para escapar da destruição envolve a variação antigenica. Rapidamente podem acontecer mutações pontuais e estas podem ser acompanhadas por pequenas edições realizadas pelas RNA polimerases, permitindo a geração de grandes números de descendentes relacionados, porém distintos. Os exemplos mais significativos deste fenômeno ocorrem entre os vírus da influenza A e os lentivírus.

Os vírus da influenza A possuem proteínas de envelope chamadas hemaglutininas e neuraminidases. Há pelo menos 16 hemaglutininas e 9 neuraminidases diferentes nos vírus da influenza tipo A; essas moléculas são identificadas por meio de um sistema padrão de nomenclatura. A hemaglutinina do vírus da influenza suína é chamada H1 e sua neuraminidase é denominada N1. Os dois subtipos de vírus da influenza equina são tipificados como A/equino/Praga/56, que possui H7 e N7, e A/equino/Hong Kong/92, que apresenta H3 e N8 ([Tabela 26-1](#)).

Tabela 26-1

Exemplos de Vírus da Influenza A e Suas Estruturas Antigênicas

ESPÉCIE	CEPA DO VÍRUS	ESTRUTURA ANTIGÊNICA
Humana	A/New Caledonia/20/99* A/Califórnia/7/2009 (Gripe suína) A/Perth/16/2009	H1N1 H1N1 H3N2
Canina	A/Canino/Flórida/04	H3N8
Equina	A/Equino/Praga/1/56 A/Equino/Miami/1/63 A/Equino/Suffolk/89 A/Equino/Hong Kong/1/92	H7N7 H3N8 H3N8 H3N8
Suína	A/Suíno/Iowa/15/30	H1N1
Aviária	A/Peste aviária/Alemanha/27 A/Pato/Inglaterra/56 A/Peru/Ontário/6118/68 A/Frango/Hong Kong/258/97 A/Frango/Shantou/4231/2003	H7N7 H11N7 H8N4 H5N1 H5N1

*O primeiro número corresponde ao isolado e o segundo, ao ano de isolamento.

Com a disseminação dos vírus da influenza pela população, esses patógenos sofrem mutações e seleções e, gradualmente, mudam as estruturas de suas hemaglutininas e neuraminidases. Essas mudanças alteram a antigenicidade do vírus. Essa alteração gradual é chamada de deriva antigenônica e permite que um vírus persista na população por muitos anos. Além da deriva antigenônica, os vírus da influenza esporadicamente exibem uma mudança genética maior e repentina; assim, há o desenvolvimento de um novo isolado viral, que possui hemaglutininas aparentemente não relacionadas com as moléculas dos isolados já conhecidos. Esta mudança maior, chamada de variação antigenônica, não é produzida por mutações, mas sim pela recombinação de duas cepas virais. Isso ocorre porque o vírus influenza tem o genoma segmentado. O desenvolvimento desses vírus da influenza, com estrutura antigenônica completamente nova, é responsável pelos maiores surtos periódicos de influenza nos humanos e nas aves domésticas. Em equinos e suíços, por outro lado, a rápida renovação da população e a produção constante de grandes números de jovens animais suscetíveis garantem a persistência do patógeno sem a necessidade de extensas derivas antigenicas. Por causa disso, a estrutura antigenica dos vírus das influenzas equina e suína foi apenas levemente modificada desde sua primeira descrição. Ainda assim, os isolados H3N8 da influenza equina estão se desenvolvendo em duas cepas distintas, uma europeia e outra americana, com base na estrutura do domínio HA1 de sua hemaglutinina. Vírus de ambas as linhagens podem circular em populações equinas ao mesmo tempo. Exemplos dos isolados europeus incluem o A/Suffolk/89 e o A/Hong Kong/1/92. Entre os isolados americanos estão o A/Kentucky/94 e o A/Flórida/93. Todos eles são distintamente diferentes do isolado original, o A/Miami/1/63.

Uma segunda forma de evasão imunológica pelos vírus é observada na artrite-encefalite caprina (CAE), na doença Aleutiana do Vison e na febre suína africana. Embora os animais infectados respondam a estes vírus, os anticorpos formados não são capazes de neutralizá-los. Dessa forma, os complexos vírus-anticorpos na doença Aleutiana do Vison são completamente infecciosos. Caprinos acometidos pela CAE sintetizam grandes quantidades de anticorpos contra o envelope viral, mas produzem níveis muito baixos de anticorpos neutralizantes. Nesse caso, os indivíduos não conseguem reconhecer os epitopos de neutralização do vírus e não respondem a eles. Quando coelhos são imunizados com o vírus da CAE, produzem rapidamente anticorpos neutralizantes; mesmo os caprinos sintetizam esses anticorpos, desde que sejam vacinados com altas doses de antígeno viral acrescido de adjuvantes. Os anticorpos produzidos por esses indivíduos hiperimunizados são muito específicos e reagem apenas com o isolado viral usado na vacinação. Apesar da ausência de anticorpos neutralizantes, outras imunoglobulinas podem se ligar a vírions da CAE, e os vírions opsonizados podem ser endocitados por macrófagos. Infelizmente, esse vírus cresce dentro dos macrófagos, de tal forma que os anticorpos opsonizantes somente aceleram a replicação viral – um exemplo de exacerbção mediada por anticorpos. As tentativas de vacinação de caprinos contra a CAE apenas levam ao desenvolvimento de doenças mais graves.

Um terceiro mecanismo pelo qual os vírus podem evitar sua destruição mediada por anticorpos é vista em outra lentivirose, a Maedi-Visna, uma doença complexa dos ovinos.

(Maedi é uma pneumonia crônica; Visna é a doença neurológica, também crônica, causada pelo mesmo vírus.) Nessas infecções, os anticorpos neutralizantes são produzidos lentamente e não são capazes de reduzir a carga viral em ovinos infectados, não ocorrendo recidivas cíclicas. Os anticorpos apresentam baixa afinidade pelos抗ígenos virais e levam pelo menos 20 minutos para se ligar ao vírus e 30 minutos para neutralizá-lo. Por outro lado, um vírus infecta uma célula em apenas 2 minutos. Dessa forma, o vírus pode se disseminar entre as células com uma rapidez maior do que o anticorpo pode neutralizá-lo. O vírus da Maedi-Visna também invade monócitos e macrófagos. Na maioria dessas células, a replicação do vírus é interrompida antes da transcrição reversa do RNA em DNA proviral. As células são persistentemente infectadas pelo vírus sem que expressem抗ígenos virais. Este patógeno pode, portanto, se disseminar sem provocar um ataque imunológico. A Maedi-Visna está associada a extensos infiltrados de linfócitos T e macrófagos no pulmão, na glândula mamária e no sistema nervoso central (SNC). A imunossupressão reduz a gravidade das lesões, enquanto a imunização contra o vírus a exacerba. Foi sugerido que os macrófagos persistentemente infectados estimulam os linfócitos T a secretarem citocinas. Essas citocinas atrasam a maturação dos monócitos e, assim, restringem a replicação viral. Essas moléculas também aumentam a expressão de MHC classe II nos macrófagos e, dessa maneira, estimulam a proliferação excessiva de linfócitos T e a hiperplasia linfoide crônica.

Alterações no Sistema dos Linfócitos T

Os vírus podem utilizar as células do sistema imune como seus hospedeiros. Vírus como o HIV, o da imunodeficiência felina (FIV), o da cinomose (CDV) e o da leucemia felina (FeLV) podem infectar linfócitos e matá-los ou alterar sua capacidade de funcionar normalmente. Os glicocorticoides são potentes supressores para os linfócitos T e respostas dependentes dessas células. O vírus da influenza ativa uma resposta generalizada de estresse, levando a um aumento substancial dos níveis de glicocorticoides no soro, resultando em imunossupressão.

Evasão Viral Mediante Latêncio

Os vírus podem causar um estado de infecção contida reversível, chamado de latência. É uma característica consistente dos herpesvírus. Durante o período de latência, os vírus expressam um número mínimo de genes, estritamente necessários. Como eles não expressam抗ígenos virais, não são detectados pelo sistema imune e podem permanecer nesse estado por muitos anos.

Diferentemente das respostas imunológicas de curta duração geradas contra as bactérias, a imunidade antiviral persiste, em muitos casos, por períodos bem mais longos. As razões para esse fenômeno não são claras, mas essa longa duração está frequentemente relacionada com a persistência do vírus dentro das células, talvez em formas com baixo potencial de replicação ou mesmo que não se replicam, como os

herpesvírus. De modo geral, é difícil isolar o vírus de um animal que se recuperou de uma herpesvírose. Algum tempo depois, porém, principalmente se o indivíduo sofrer algum tipo de estresse, o herpesvírus pode reaparecer e até mesmo causar uma nova doença. Durante o período latente, quando está presente no hospedeiro mas não pode ser reisolado, o ácido nucleico do vírus persiste nas células do hospedeiro, mas sua transcrição é bloqueada e proteínas virais não são sintetizadas. O vírus persistente pode, periodicamente, estimular a resposta imunológica do animal infectado, gerando uma imunidade de longa duração contra a superinfecção. As respostas imunes, nesses casos, embora não sejam capazes de eliminar os vírus, podem impedir o desenvolvimento de doença clínica e, portanto, são protetoras. A imunossupressão ou o estresse podem permitir a ocorrência de doença em animais persistentemente infectados. A associação entre o estresse e o desenvolvimento de algumas doenças virais é bem conhecida. É provável que o aumento da síntese de corticosteroides em situações de estresse possa ser imunossupressor a ponto de permitir a ativação de vírus latentes ou a infecção por patógenos exógenos.

Algumas vezes, os vírus podem interagir com bactérias para sobrepujar o sistema imunológico. É bem conhecida, por exemplo, a interação entre a *Mannheimia haemolytica* e o herpesvírus bovino-1, que, juntos, causam uma doença respiratória grave em bovinos. A infecção com o BHV-1 aumenta a expressão da β_2 -integrina LFA-1 nos neutrófilos pulmonares. A leucotoxina da *M. haemolytica* se liga a essa integrina e destrói os neutrófilos, permitindo o crescimento da bactéria invasora.

Inibição da Apoptose

A apoptose pode ser considerada uma resposta protetora, uma vez que os vírus também morrem quando a célula morre. Isso é especialmente importante se uma célula morre antes de liberar os vírus. É, portanto, uma vantagem para alguns vírus atrasar a apoptose até que a nova geração de vírus seja liberada. Assim, poxvírus e alguns herpesvírus (incluindo o herpesvírus equino-2) produzem inibidores de caspases que podem proteger as células da morte. A apoptose exagerada de linfócitos é típica da cinomose, uma doença caracterizada por imunossupressão grave.

Consequências Adversas das Respostas Imunológicas

As respostas imunes aos vírus podem, ocasionalmente, ser prejudiciais. Na verdade, existem muitas doenças virais nas quais as principais lesões se desenvolvem em decorrência de respostas imunológicas inapropriadas ou excessivas. Os vírus da doença respiratória sincicial dos bovinos, por exemplo, induzem nos indivíduos infectados o desenvolvimento de uma resposta Th2, com produção de IL-4 e de anticorpos IgE específicos nos pulmões. Isso pode levar a reações de hipersensibilidade tipo I nesses órgãos, já que há uma relação direta entre os níveis pulmonares de IgE e a gravidade da doença.

A destruição das células infectadas por vírus pelos anticorpos é classificada como uma

reação de hipersensibilidade tipo II ([Capítulo 29](#)) que, embora normalmente benéfica, pode exacerbar a doença viral. Dessa maneira, os vírus são removidos à custa da destruição celular. A gravidade e a importância dessa destruição dependem da disseminação da infecção. Em algumas doenças em que os vírus causam pouca destruição celular, a maior parte do dano tecidual pode ser resultante de um ataque imunológico. Um bom exemplo disso é observado na encefalite por cinomose, em que os neurônios são desmielinizados em decorrência de uma resposta imune antiviral. Os macrófagos, que são numerosos nessas lesões cerebrais, ingerem imunocomplexos e células infectadas. Por causa disso, esses fagócitos liberam oxidantes e outros produtos tóxicos. Esses produtos tóxicos danificam as células próximas, principalmente os oligodendrócitos, causando a desmielinização. A encefalite do cão idoso, uma doença que acomete cães de meia-idade, talvez seja uma variante dessa lesão pós-cinomose.

As lesões tipo III (por imunocomplexos) ([Capítulo 30](#)) são associadas às doenças virais, principalmente aquelas em que a viremia é prolongada. A glomerulonefrite membranoproliferativa resultante da deposição de imunocomplexos é uma complicação comum da AIE, da doença Aleutiana do Vison, da leucemia felina, do cólera suíno crônico, da diarreia viral bovina, das infecções pelo adenovírus canino e da peritonite infecciosa felina. Uma vasculite generalizada, devida à deposição de imunocomplexos no sistema vascular, é observada na anemia infecciosa equina, na doença Aleutiana do Vison, na febre catarral maligna e, possivelmente, na arterite viral equina.

Em cães infectados pelo adenovírus canino-1 (agente etiológico da hepatite infecciosa canina), há o desenvolvimento de uveíte e glomerulonefrite focal causadas pela deposição de imunocomplexos. A uveíte, comumente chamada de “olho azul”, é observada em indivíduos acometidos pela infecção natural ou imunizados com a vacina de adenovírus vivos atenuados ([Fig. 26-8](#)). A uveíte resulta da formação de complexos vírus-anticorpos na câmara anterior do olho e na córnea, com ativação do sistema complemento e consequente acúmulo de neutrófilos ([Fig. 26-9](#)). Os neutrófilos liberam enzimas e oxidantes que danificam as células epiteliais da córnea, levando a edema e opacidade. Essas lesões se resolvem espontaneamente em cerca de 90% dos cães afetados.



FIGURA 26-8 Um caso de olho azul em um Dachshund. Esta é uma reação de hipersensibilidade tipo III ao adenovírus canino-1 (ICH) que ocorre na córnea. (Cortesia do Dr. H. Reed.)

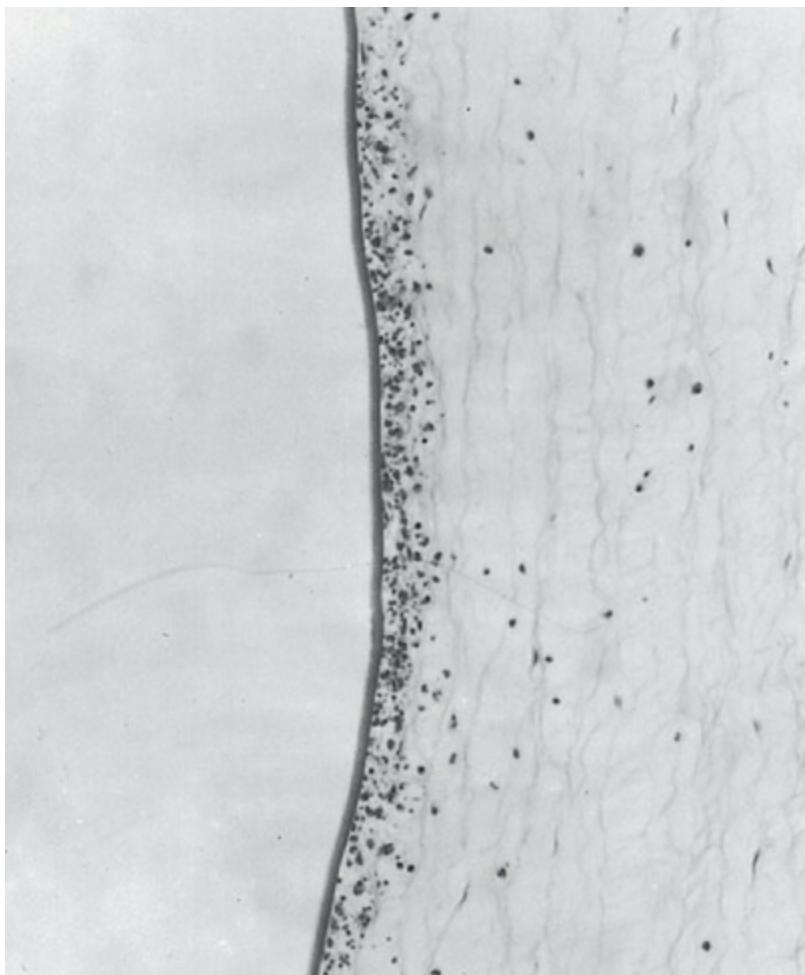


FIGURA 26-9 Um corte de córnea de um cão acometido pelo olho azul. Note o infiltrado neutrofílico na superfície posterior da córnea, decorrente da deposição de complexos vírus-anticorpos nessa região. (De Carmichael LE. Pathogenesis of ocular lesions of infectious canine hepatitis: 1. Pathology and virological observations, *Pathol Vet* 1:73-95, 1964.)

Por fim, muitas viroses são associadas à ocorrência de erupções cutâneas. A patologia dessas lesões é complexa, mas pode refletir reações de hipersensibilidade tipos II, III ou IV, que ocorrem durante as respostas do hospedeiro à presença de抗ígenos virais na pele.

Exacerbação Dependente de Anticorpos

Existem muitos exemplos de infecções virais em que a presença dos anticorpos provoca o aumento da suscetibilidade ou gravidade da infecção. Diversos mecanismos estão envolvidos nesse processo, e muitos são ainda pouco compreendidos. Um mecanismo importante observado em gatos com o coronavírus felino (FCV) ou FIV é a exacerbção dependente de anticorpos. Isso pode envolver, como descrito anteriormente, vírions opsonizados por anticorpos cuja entrada nas células é facilitada por receptores Fcγ. Essa entrada mediada por receptores Fc pode ser menos potente que outras rotas que ativam as respostas virais como a produção de interferon. Alguns tipos de vacinas experimentais contra FIV, vírus da imunodeficiência símia (SIV) e o vírus da anemia infecciosa equina (EIAV) podem aumentar a suscetibilidade à doença por mecanismos parecidos. Anticorpos específicos contra o envelope do FIV parecem especialmente efetivos em aumentar a infecção.

Algumas Doenças Virais Selecionadas

Doença Aleutiana do Vison

Embora as lesões mediadas por imunocomplexos sejam geralmente apenas de interesse passageiro em muitas doenças infecciosas, elas dão origem à maioria das alterações patológicas observadas na doença Aleutiana do vison. Essa doença é uma infecção parvovirótica persistente que foi primeiramente identificada em visons com pelagem de coloração Aleutiana. Embora todas as raças de vison sejam suscetíveis ao vírus, os visons Aleutianos são geneticamente predispostos ao desenvolvimento de lesões graves, já que são também afetados pela síndrome de Chédiak-Higashi ([Capítulo 37](#)). Os indivíduos persistentemente infectados desenvolvem uma doença linfoproliferativa de progressão lenta, com uma plasmocitose comparável com a de um mieloma, já que leva a uma gamopatia monoclonal ou policlonal ([Figs. 26-10 e 26-11](#)). Esses animais também apresentam lesões causadas por imunocomplexos ([Capítulo 30](#)), incluindo glomerulonefrite e arterite. Os indivíduos afetados produzem autoanticorpos contra suas próprias imunoglobulinas (fatores reumatóides) e seu DNA (anticorpos antinucleares). Suas concentrações séricas de IgG aumentam, chegando, às vezes, a

títulos muito elevados. Ocasionalmente, estas imunoglobulinas são de origem monoclonal. Tais anticorpos são dirigidos ao vírus da doença Aleutiana. Esse patógeno transforma os linfócitos B, que passam a proliferar e se diferenciar de forma excessiva.

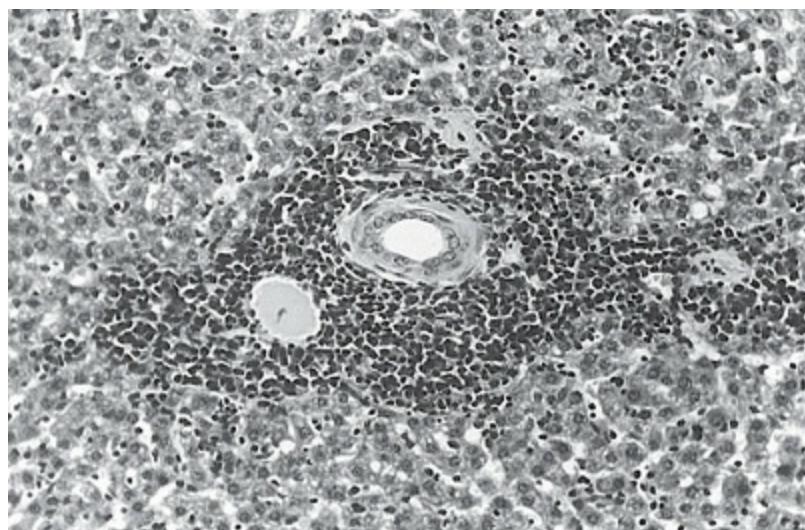


FIGURA 26-10 Um corte de fígado de um vison acometido pela doença Aleutiana. Note o extenso infiltrado de plasmócitos e células mononucleares. Aumento original de 250x. (De uma amostra gentilmente cedida pelo Dr. S.H. An)

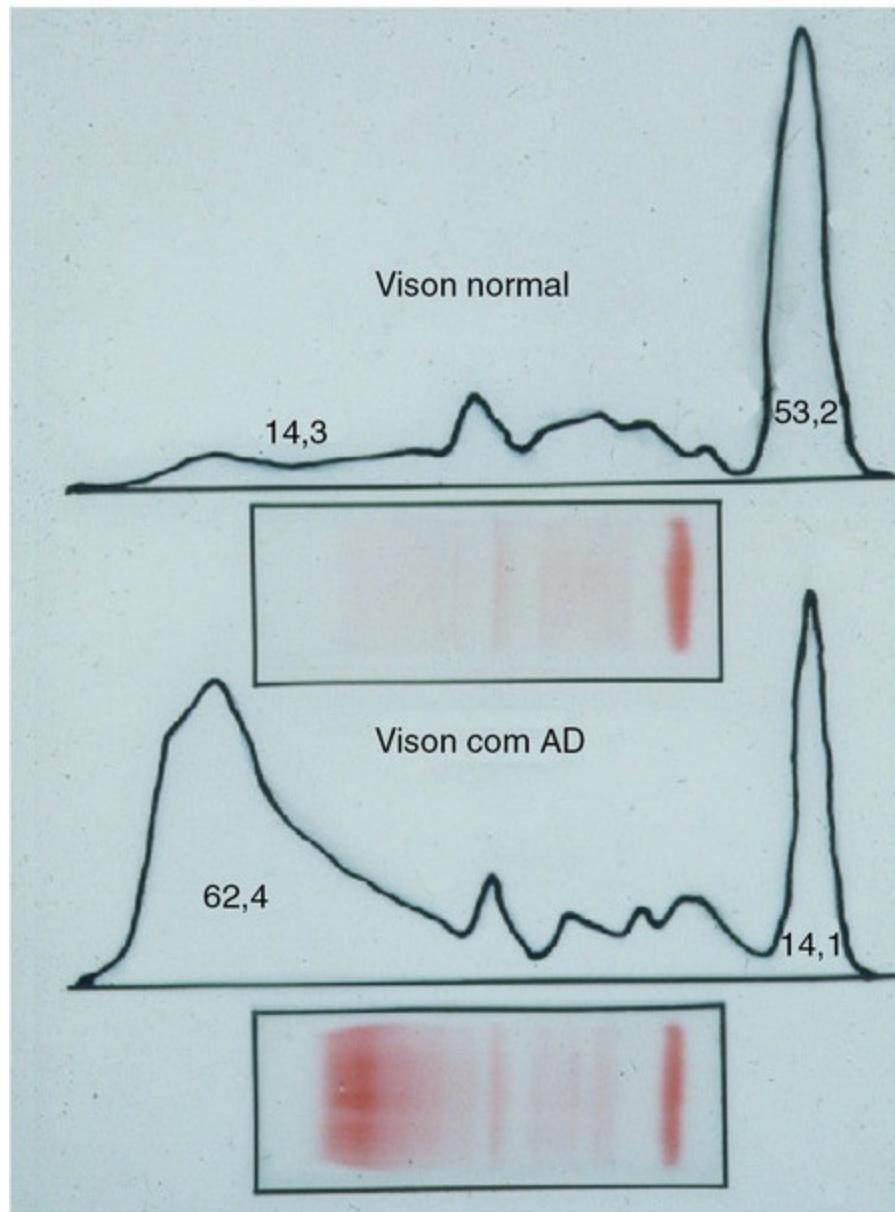


FIGURA 26-11 Padrões eletroforéticos das proteínas séricas observados em visons normais e acometidos pela doença Aleutiana (AD). Os soros dos animais infectados apresentam gamopatia policlonal em que as gamaglobulininas somam 62,4% das proteínas séricas, enquanto os níveis normais são de 14,3%. (Cortesia do Dr. S.H. An.)

Na doença aleutiana do vison, as lesões mediadas por imunocomplexos incluem a arterite, em que IgG, C3 e antígenos virais são encontrados nas paredes dos vasos, e a glomerulonefrite, na qual são observados depósitos de imunocomplexos contendo vírus e anticorpos. Além disso, os visons infectados são anêmicos. Os eritrócitos desses animais são recobertos por anticorpos antivirais. É provável, portanto, que esses eritrócitos adsorvam os complexos vírus-anticorpos do plasma, sendo removidos da circulação pelos macrófagos. Como é de se esperar, o uso de agentes imunossupressores, como a ciclofosfamida ou a azatioprina, em visons infectados previne o desenvolvimento de muitas dessas lesões e prolonga a sobrevida, enquanto a vacina experimental com vírus inativados aumenta a gravidade das infecções.

Peritonite Infecciosa Felina

O coronavírus felino (FCV) é endêmico em populações de gatos selvagens. Infecções por esse vírus precedem surtos de peritonite felina infecciosa (PIF). A PIF é uma doença granulomatosa fatal de gatos domésticos e selvagens. Existem dois genótipos distintos do coronavírus entérico felino, avirulento e virulento. O genótipo avirulento prefere se replicar dentro das células do epitélio intestinal, enquanto o genótipo virulento costuma se multiplicar em macrófagos. A PIF é uma doença granulomatosa fatal que acomete gatos selvagens e domésticos e é causada por um coronavírus. O vírus da PIF é intimamente relacionado com o coronavírus entérico felino; vírus com propriedades intermediárias entre ambos também são encontrados. Contudo, o coronavírus entérico felino prefere se replicar nas células epiteliais intestinais, enquanto o vírus da PIF costuma se multiplicar em macrófagos. Os macrófagos também disseminam o vírus pelo organismo. A PIF tende a infectar gatos relativamente jovens, entre 6 meses e 3 anos de idade. A doença se apresenta em duas formas principais: (1) uma forma efusiva ("úmida"), com peritonite ou pleurite caracterizadas pela presença de grandes quantidades de fluido nas cavidades corpóreas e associada à vasculite, e (2) uma forma não efusiva ("seca"), caracterizada por múltiplos pequenos granulomas localizados na superfície dos principais órgãos abdominais. As lesões pleurais são incomuns na forma não efusiva da PIF. Alguns gatos também podem apresentar sinais de envolvimento do SNC e lesões oculares. Ambas as formas da doença são uniformemente letais e os gatos acometidos morrem entre 1 semana e 6 meses após a infecção.

A patogênese da PIF difere entre as duas formas da doença. Após invadir um gato, o vírus primeiro se replica nas células epiteliais do intestino. Os vírus eliminados pelas células epiteliais se disseminam pelos monócitos e são engolfados por fagócitos nos tecidos-alvo. Estes tecidos incluem a serosa do peritônio e da pleura, assim como as meninges e o trato uveal. O curso da infecção é então dependente da natureza da resposta imunológica ao vírus – um fenômeno também observado em diversas doenças bacterianas ([Capítulo 25](#)). A imunidade ao vírus da PIF é inteiramente celular, sendo provável que as respostas Th1 sejam protetoras. Um gato que conseguir desenvolver uma resposta Th1 será imune, independentemente da quantidade de anticorpos que sintetizar. Alguns gatos, porém, provavelmente montam uma resposta Th2 e não conseguem desenvolver respostas imunes celulares. Nesses animais, os anticorpos aumentam a captura dos vírus pelos macrófagos, nos quais os patógenos se replicam. Grandes números de macrófagos infectados se acumulam ao redor dos vasos sanguíneos do omento e da serosa ([Fig. 26-12](#)). Esses macrófagos parecem ser ativados de forma a expressarem altas concentrações de CD18 e sintetizarem TNF- α e IL-1 β . As células endoteliais regulam positivamente a expressão do MHC de classe II. Os anticorpos também formam imunocomplexos que se depositam na serosa, causando pleurite ou peritonite, e nos glomérulos, causando glomerulonefrite. A vasculite observada na serosa é responsável pela efusão de fluidos ricos em fibrina nas cavidades por ela revestidas. Esta produção maciça de imunocomplexos pode também ser responsável pela coagulação intravascular disseminada observada nestes gatos. A IL-1 e a IL-6 são encontradas em

concentrações anormalmente altas no fluido peritoneal dos indivíduos acometidos pela PIF efusiva. Os gatos que apresentam títulos altos e preexistência de anticorpos contra os coronavírus felinos, quando desafiados, desenvolvem a forma efusiva da PIF rapidamente. A administração de antissoro contra o coronavírus felino também pode acelerar o desenvolvimento de peritonite. Em comparação com os gatos acometidos pela PIF, os animais infectados pelo coronavírus que não desenvolvem a doença expressam maiores níveis de IL-10 e de fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) no baço, altas concentrações de IL-12p40 nos tecidos linfoides, níveis baixos de IL-1 β , IL-6, e M-CSF e altos níveis de TNF- α nos linfonodos mesentéricos. Foi sugerido que esses gatos infectados pelo coronavírus não desenvolvem PIF por evitarem a excessiva ativação de macrófagos por meio da regulação positiva da IL-10.

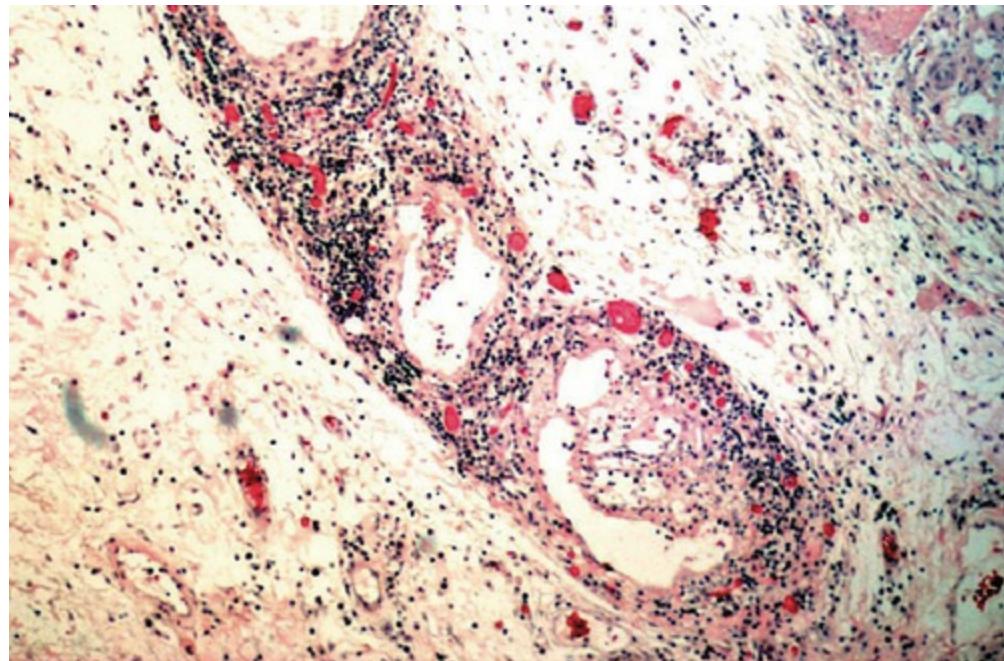


FIGURA 26-12 Vasculite granulomatosa na serosa de vasos sanguíneos de um gato acometido pela peritonite infecciosa felina. Note o extenso infiltrado celular na média e na adventícia do vaso. Esta reação pode ser parcialmente devida à deposição de complexos vírus-anticorpos nas paredes vasculares. (Cortesia do Dr. R.C. Weiss.)

Existe uma vacina viva intranasal contra a PIF que contém um vírus mutante, termossensível, que se replica no trato respiratório superior e induz uma resposta local de IgA nas mucosas. Essa resposta local deve evitar a invasão pelos coronavírus sem induzir a síntese de altos níveis de anticorpos. Essa vacina provavelmente será eficaz apenas se administrada antes da exposição à PIF. Em situações altamente endêmicas, nas quais os indivíduos se infectam cedo, a vacinação às 16 semanas de idade pode ser muito tardia para prevenir a infecção.

Anemia Infecciosa Equina

A AIE é causada por um lentivírus. Após a recuperação de um primeiro ataque de doença clínica, caracterizado por anemia, febre, trombocitopenia, perda de peso e

depressão, os equinos podem permanecer saudáveis por semanas ou meses. Porém três ou quatro recaídas podem ocorrer antes que o animal desenvolva a doença debilitante crônica ou que se torne clinicamente normal. As recaídas cíclicas podem ocorrer em intervalos de 2 a 8 semanas. Cada episódio da doença tende a ser mais brando do que o anterior. As febres são mais baixas e a anemia é menos grave. O AIE, como outros lentivírus, sofre mutações aleatórias, e novas variantes, antigenicamente diferentes, são produzidas. A eliminação dessas variantes é determinada pela presença de anticorpos neutralizantes e linfócitos T citotóxicos. Conforme a produção destes isolados diferentes ocorre, os equinos infectados sintetizam anticorpos neutralizantes contra as novas variantes e, em decorrência disso, a viremia acaba. As variantes do AIE, porém, aparecem de forma rápida e aleatória. O aparecimento de uma nova variante não neutralizável leva à recaída clínica. Depois que o vírus sofreu várias dessas mutações e o animal respondeu a todas elas, o espectro de anticorpos neutralizantes no soro do indivíduo se torna muito amplo e a viremia diminui bastante. Grandes porções de tecido podem ter que ser examinadas para que se possa isolar o vírus.

Além de escapar das respostas imunológicas por meio da variação antigênica, o AIE está associado a danos teciduais imunomediados significativos. Os eritrócitos dos animais virêmicos adsorvem os vírus circulantes em suas superfícies. Os anticorpos e os componentes do sistema complemento se ligam a esses vírus e, em decorrência disso, os eritrócitos são eliminados da circulação mais rapidamente do que o normal. Além da anemia, os animais infectados podem também desenvolver uma glomerulonefrite membranoproliferativa causada pela deposição de imunocomplexos nas membranas basais dos glomérulos. Os equinos infectados pelo AIE apresentam níveis anormalmente baixos de IgG3, embora seus linfócitos circulantes pareçam não ser afetados e respondam de forma normal a mitógenos como a fito-hemaglutinina. O receptor do macrófago para o AIE foi denominado receptor de lentivírus equino-1. Esta molécula é membro da família do receptor de TNF.

Síndrome Respiratória e Reprodutiva dos Suínos

O vírus da síndrome respiratória e reprodutiva dos suínos (PRRSV) é um RNA vírus de fita simples de sentido positivo que pertence à família *Arteriviridae*. Este vírus infecta suínos e causa uma síndrome caracterizada por defeitos reprodutivos, infertilidade, abortos, anorexia e pneumonia secundária. O vírus se replica em macrófagos e células dendríticas. (O patógeno destrói as M-DCs e suprime a atividade das P-DCs.) O PRRSV apresenta preferência pelos macrófagos alveolares, cuja destruição exacerba a pneumonia enzoótica secundária. Quando o vírus infecta leitões neonatos, há um aumento na atividade dos linfócitos B. Esses indivíduos apresentam uma ativação policlonal desses linfócitos, autoimunidade (anticorpos específicos contra os抗ígenos do complexo de Golgi e dsDNA), linfonodos muito aumentados e hipergamglobulinemia (um aumento de 100 a 1.000 vezes na concentração de IgG e de 10 a 100 vezes na de IgM e de IgA). As imunoglobulinas produzidas não são direcionadas contra o PRRSV, e a resposta proliferativa dos linfócitos B não é puramente policlonal. Os

anticorpos sintetizados são derivados de um número limitado de clones dominantes de linfócitos B. Eles não são anticorpos neutralizantes. Especula-se que o vírus produza alguma forma de superantígeno que estimule os linfócitos B. Os suínos afetados também apresentam, após várias semanas, uma diminuição relativa nos números de linfócitos T CD4⁺ e um aumento nos CD8⁺. As respostas mediadas por células e anticorpos neutralizantes contra o PRRSV não se desenvolvem por cerca de 4 semanas, devido à perda dos linfócitos T CD4⁺. Por essa imunossupressão, o PRRSV pode causar infecções persistentes, cuja resolução pode levar até 6 meses. Os níveis de IL-1, IL-6, TNF- α e IFN- α estão aumentados mais precocemente e em maior extensão em porcos infectados com cepas altamente virulentas do PRRSV do que em animais infectados com cepas menos virulentas. Essas citocinas são produzidas por macrófagos alveolares e do septo pulmonar. Os altos níveis dessas citocinas podem reduzir as respostas imunes adaptativas a esse vírus, o qual infecta também células dendríticas maduras. Essa infecção reduz a expressão de CD80/86, bem como de moléculas do MHC de classe II, e aumenta a produção de IL-10.

Cinomose

A cinomose é causada por um RNA morbilivírus de cadeia simples e sentido negativo, relacionado com o sarampo e a peste bovina. Embora o vírus afete vários órgãos, um dos seus primeiros alvos é o sistema linfoide. O vírus invade os linfócitos por meio dos seus receptores CD150 (também chamado molécula de sinalização da ativação linfócitos [SLAM]) e induz a apoptose dos linfócitos T CD4⁺. Por isso na cinomose existe uma viremia associada à perda de linfócitos T CD4⁺. Como resultado, existe depleção de órgãos linfoides e leucopenia. A proteína viral H se liga ao SLAM, permitindo a entrada na célula. A expressão do SLAM é então regulada positivamente. Uma vez que o SLAM também é expresso em células dendríticas e macrófagos ativados, a apresentação de抗ígenos pode também ser afetada. Como resultado da cinomose, os linfócitos são depletados no baço, linfonodos e tonsilas. A atrofia tímica ocorre com redução dos corpúsculos de Hassall e perda completa dos folículos secundários. A medula óssea, porém, é minimamente afetada. As populações linfoides mais afetadas são células T CD4⁺, CD8⁺ e linfócitos B CD21⁺. A regeneração subsequente dos órgãos linfoides leva à recuperação das subpopulações de linfócitos T duplos negativos. Os números de células positivas para CD5 e imunoglobulinas continuam reduzidos. A proteína N da cinomose interage com o Fc γ R (CD32) para suprimir a produção de IL-12 e a maturação dos linfócitos B. Isso diminui a formação de plasmócitos e a produção de imunoglobulinas. Mesmo depois de a cinomose ter sido resolvida, cachorros afetados continuam profundamente imunossuprimidos.

A cinomose também provoca a leucoencefalomielite desmielinizante, um processo em dois estágios. As lesões iniciais são provavelmente devidas à ação direta dos vírus, mas estas são seguidas pela progressão em placas que são desencadeadas por uma forte resposta Th1 e pela produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-8, IL-12 e TNF- α). Com isso, o dano é secundário ao excesso de funcionamento dos macrófagos e

mecanismos *bystander* (de espectador). Linfócitos T citotóxicos podem também contribuir para perda da mielina.

Algumas Vacinas Antivirais

Por conta da falta de drogas antivirais, a vacinação é o único método eficaz para o controle da maioria das doenças virais em animais domésticos. Como resultado, o desenvolvimento de vacinas virais é, de muitas formas, mais avançado do que o desenvolvimento de vacinas bacterianas. É relativamente fácil atenuar muitos vírus e por isso existem muitas vacinas disponíveis que utilizam vírus vivos modificados (MLV) derivados de culturas de tecidos.

Como discutido no [Capítulo 24](#), as vacinas de MLV são geralmente bons imunógenos, mas seu uso envolve certos riscos. O maior problema encontrado é a virulência residual. Um grave exemplo disso foi o desenvolvimento de raiva clínica em alguns cachorros e gatos após a administração de cepas antigas da vacina de MLV contra a raiva. Algumas variantes de rinotraqueíte infecciosa bovina e da vacina do herpesvírus equino-1 podem causar aborto quando dadas a vacas prenhas ou éguas, respectivamente, e vacinas de MLV da febre catarral ovina podem causar a doença em fetos de cordeiros se administradas em ovelhas prenhas ([Capítulo 21](#)). Mais comumente, a virulência residual dessas vacinas provoca uma doença branda. Assim, vacinas contra rinotraqueíte ou calicivírus de administração intraocular ou intranasal podem causar conjuntivite ou rinite transiente em gatos. Vacinas de MLV contra a doença infecciosa da bursa, alguns parvovírus caninos-2 e algumas diarreias virais bovinas podem causar imunossupressão leve.

Efeitos colaterais como esses, que de certo modo podem ser considerados irrelevantes, podem ter um enorme significado na indústria de frangos de corte, onde até mesmo um pequeno retardo no crescimento pode ter grandes impactos nos resultados econômicos. Duas variantes da vacina da bronquite infecciosa estão disponíveis. A cepa *Massachusetts* é levemente patogênica, mas bem imunogênica, enquanto a cepa *Connecticut* não é patogênica, mas é fracamente imunogênica. É comum, muitas vezes, visando diminuir as complicações, usar a cepa *Connecticut* para a vacinação primária, e, caso sejam necessários reforços, utiliza-se subsequentemente a cepa *Massachusetts*. De maneira similar, uma das duas principais vacinas contra a doença de Newcastle, a cepa LaSota, é imunogênica mas pode provocar reações adversas moderadas. Ao contrário, a cepa B1 é consideravelmente mais branda, porém menos imunogênica, especialmente se dada na água de beber. Em outras situações, as aves podem ser vacinadas inicialmente com a cepa branda da doença de Newcastle G2. Então, diante de um desafio severo, elas podem ser reforçadas com uma vacina viva relativamente virulenta.

Por causa de problemas deste tipo, inúmeros esforços têm sido realizados para tentar minimizar a virulência residual em vacinas. Uma metodologia empregada envolve o uso de mutantes termossensíveis (ts). As cepas ts de BHV-1, por exemplo, crescem somente em temperaturas poucos graus abaixo da temperatura normal do corpo. Quando esse microrganismo é administrado por via intranasal, ele é capaz de colonizar a mucosa

nasal, relativamente fria, mas incapaz de invadir o restante do corpo. Dessa forma, a vacina é capaz de estimular a imunidade local sem correr o risco de uma invasão sistêmica. (Também existe a vantagem de sua atividade não ser bloqueada pela imunidade materna). Algumas vacinas vírais podem permanecer em animais vacinados e causar um estado de portador prolongado. Embora este seja um problema associado a herpesvíroses, preocupações têm sido demonstradas na medida em que o amplo uso de vacinas de MLV pode espalhar os vírus nas populações animais e que isso possa trazer consequências indesejáveis no futuro. Isso pode ser perigoso e não deve ser considerado levianamente.

Uma abordagem alternativa para superar os problemas causados pelo uso de MLV envolve a utilização cada vez maior de vacinas de vírus inativados ou subunidades destes microrganismos. Ótimas vacinas de vírus inativados estão disponíveis contra doenças como febre aftosa, herpervírus equino-4 (rinopneumonite), doença de Aujeszky, panleucopenia felina, herpes felina (rinotraqueíte) e raiva. Existe também uma vacina de subunidade, desenvolvida por engenharia genética, contra os antígenos de envelope gp70 do vírus da leucemia felina. A vantagem em utilizar estas vacinas é que elas conferem imunidade comparável em vigor e duração àquelas induzidas pelas vacinas de MLV, com a segurança de que elas são livres de virulência residual.

Sorologia de Doenças Virais

Testes para Detectar e Identificar Vírus

Historicamente, os testes sorológicos eram utilizados para identificar a presença dos vírus nos tecidos. Os testes comumente empregados para esse propósito incluíam aqueles com anticorpos conjugados com substâncias fluorescentes, ensaio imunossorvente enzimático (ELISA), inibição da hemaglutinação, neutralização dos vírus, fixação do complemento e imunoprecipitação em gel. O tipo exato do teste a ser utilizado depende da natureza do vírus desconhecido. O desenvolvimento da reação em cadeia da polimerase (PCR) tornou muitas dessas técnicas obsoletas. Com a sensibilidade requintada, a PCR pode ser utilizada para detectar DNA viral, entretanto a PCR com a transcriptase reversa pode ser utilizada para detectar RNA viral. A PCR é mais apropriada para aqueles laboratórios que possuem uma estrutura mais avançada em termos de equipamentos. Para testes em campo ou em situações em que equipamentos não estão disponíveis, a técnica mais indicada para detecção de antígenos vírais ou anticorpos antivirais é o teste de ELISA em membrana filtrante ([Capítulo 41](#)). Esse teste apresenta a vantagem de poder incorporar tanto o controle negativo quanto o positivo ao teste sérico em uma única fonte. Além do soro, o sangue total, o plasma ou a saliva podem ser usados como fonte de antígeno ou anticorpo.

Se a localização exata do vírus no organismo precisa ser determinada, técnicas imunofluorescentes ou imuno-histoquímicas, utilizando enzimas conjugadas, podem ser empregadas. Os anticorpos específicos podem ser usados no enriquecimento de suspensões vírais antes da microscopia eletrônica. Uma amostra de fezes, por exemplo,

pode ser centrifugada, deixando um sobrenadante límpido que contém uma pequena quantidade de diversos vírus. Após a sonicação, para desfazer os grumos, os anticorpos específicos para os vírus de interesse são adicionados ao sobrenadante e, depois de um breve período de incubação, o fluido é novamente centrifugado. As partículas virais agrupadas pelos anticorpos se depositam no precipitado, de onde são removidas e examinadas por microscopia eletrônica após a marcação negativa (Fig. 26-13). O anticorpo, por agrupar apenas os vírus de interesse, torna-os muito mais visíveis à microscopia eletrônica; além disso, a presença de anticorpos visíveis dentro dos grumos de vírus fornece a confirmação direta da identidade dos patógenos.

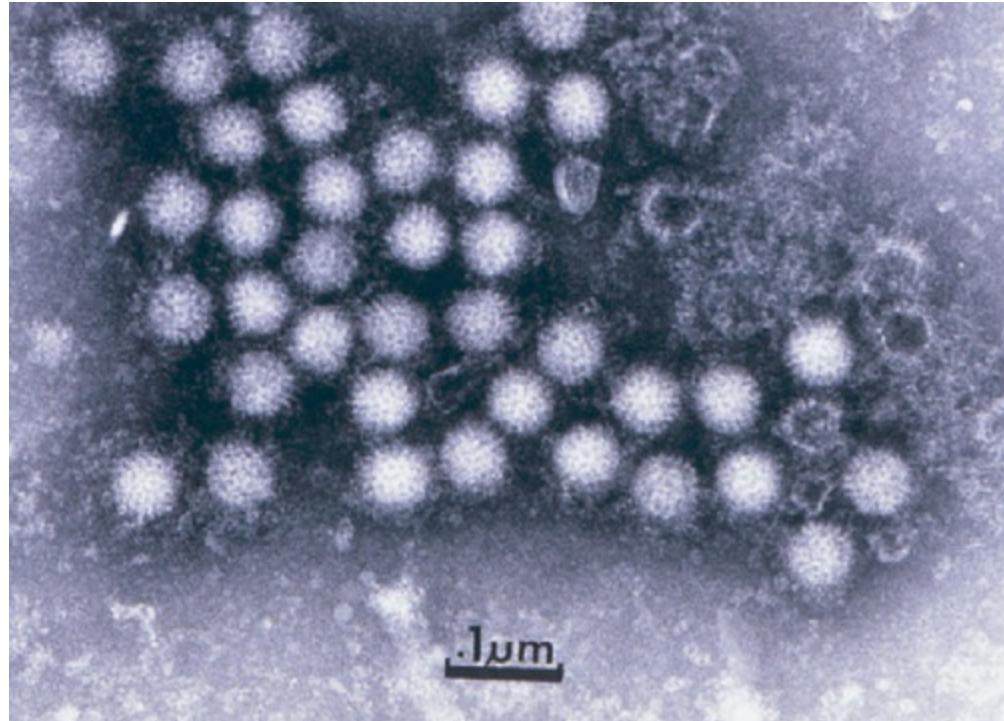


FIGURA 26-13 Microscopia eletrônica de rotavírus suínos agrupados pelo antissoro de um indivíduo convalescente (aumento de 130.500x). (Cortesia do Dr. L. Saif.)

Testes para Detectar e Identificar Anticorpos Antivirais

De forma geral, as técnicas mais empregadas para a detecção de anticorpos contra os vírus são a inibição da hemaglutinação, o ELISA indireto, a imunofluorescência, a difusão em gel, o *Western blotting*, a fixação do complemento e a neutralização. Os quatro primeiros são tecnicamente simples e, por isso, preferidos. Os testes de fixação do complemento e de neutralização são complexos, o que restringe as circunstâncias em que podem ser usados. Os testes de neutralização são também extremamente específicos, o que, como anteriormente discutido, tende a reduzir seu valor como testes de triagem.

Imunidade a Parasitas

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Imunidade a protozoários

 Imunidade Inata

 Imunidade Adaptativa

 Leishmaniose

 Evasão da Resposta Imune

 Efeitos Adversos

 Vacinação

Imunidade a helmintos

 Imunidade Inata

 Imunidade Adaptativa

 Imunidade Humoral

 Imunidade a Helmintos Teciduais

 Eosinófilos e Destrução Parasitária

 Imunidade a Helmintos Adultos

 Variações entre vermes

 Imunidade Mediada por Células

 Evasão da Resposta Imune

 Evasão da Resposta Imune Inata

 Evasão da Resposta Imune Adquirida

 Vacinação

Imunidade a Artrópodes

 Sarna Demodéctica

 Dermatite por Picada de Pulga

 Infestação de Carrapatos

 Infestação por mosca do gênero *Hypoderma*

Pontos Principais

- Por definição, os parasitas são capazes de evadir a resposta imune do hospedeiro por tempo suficiente para ocorrer, no mínimo, a reprodução parasitária.
- Em geral, as respostas imunes mediadas por anticorpos protegem contra os protozoários extracelulares, enquanto as mediadas por células controlam os protozoários intracelulares.
- Os protozoários parasitas empregam algumas técnicas bastante sofisticadas para garantir sua sobrevivência em face da resposta imune de um animal.
- Os helmintos parasitas possuem uma habilidade única de desencadear respostas Th2 e a produção de imunoglobulina E (IgE). A IgE pode ter evoluído como um anticorpo antiparasitário.
- Os vermes parasitas possuem uma cutícula espessa que os protege contra danos causados pela maioria das células protetoras. Entretanto, os eosinófilos parecem ser os únicos capazes de causar danos e destruir helmintos.
- A imunidade aos artrópodes parasitas, como carrapatos e pulgas, também parece ser função da resposta Th2. Entretanto, apesar de as respostas imunes serem capazes de reduzir a alimentação e a reprodução do artrópode, elas raramente os destroem.

As doenças infecciosas, como já foi discutido, raramente resultam de atividade deliberada de microrganismos oportunistas. Na maioria dos casos a doença ocorre devido à reação do hospedeiro à infecção ou porque o invasor inadvertidamente causa dano ao hospedeiro. Os parasitas bem adaptados não cometem esses erros. Eles evoluíram de tal forma, que a sua presença no hospedeiro é facilmente notada. Eles exploram os recursos do hospedeiro sem causar dano irreparável ou desencadear uma resposta de defesa eficaz. Infecções parasitárias causadas por protozoários ou helmintos podem ser notadas somente pelas perdas na produção. Realmente, na maioria dos casos, a presença de parasitas nos chama a atenção apenas quando estão presentes em grande quantidade ou quando accidentalmente causam lesão em um órgão crítico. Às vezes, é claro, um parasita pode deliberadamente causar doença. Por exemplo, o protozoário *Toxoplasma gondii* torna os roedores, que são seus hospedeiros, mais lentos, confusos e sem medo, de modo que são mais facilmente ingeridos por gatos, os quais são os seus hospedeiros alternativos.

Entretanto, a característica consistente de todas as infestações parasitárias é que elas bloqueiam ou atrasam de forma significativa as defesas inatas e adaptativas de seu hospedeiro, de maneira que possam persistir por tempo suficiente para se reproduzirem. Alguns parasitas podem simplesmente atrasar sua destruição até que completem um

único ciclo de vida. Outros parasitas bem adaptados podem conseguir sobreviver por toda a vida de seu hospedeiro, protegidos dos ataques imunológicos por estratégias evasivas sofisticadas e específicas (Fig. 27-1).

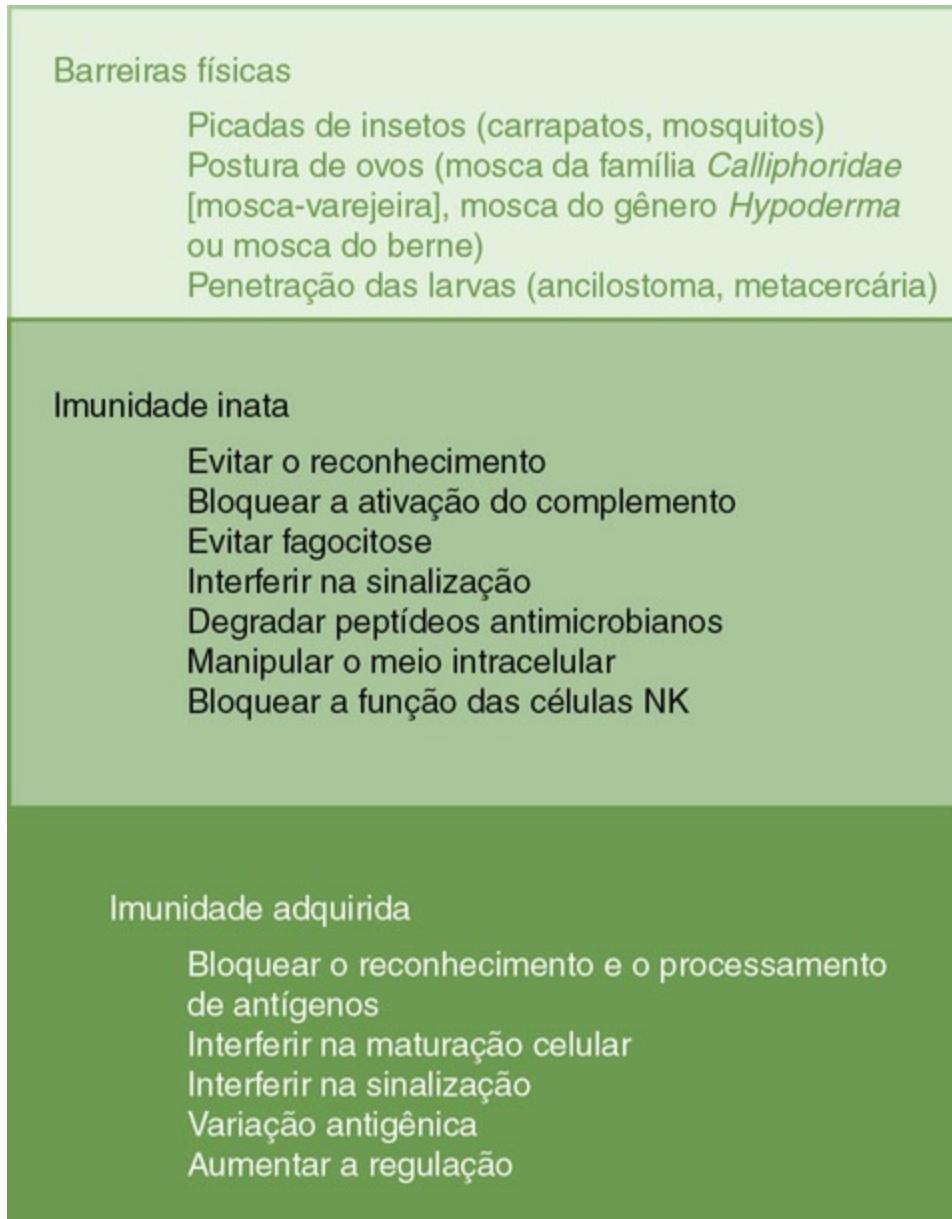


FIGURA 27-1 A evasão do sistema imune é crítica para a sobrevivência do parasita. Algumas das muitas vias pelas quais os parasitas evadem da destruição ou exclusão imune são mostradas.

Em contraste com as infecções agudas e passageiras, causadas por bactérias e vírus, as causadas por protozoários ou helmintos parasitas são duradouras. Idealmente, um parasita bem-sucedido irá regular a resposta imune do hospedeiro, suprimindo-a seletivamente para permitir a sobrevivência parasitária, enquanto, ao mesmo tempo, permite que outras respostas aconteçam, dessa forma prevenindo a morte do hospedeiro por outras infecções. Além disso, muitos parasitas utilizam as vias metabólicas ou de controle do hospedeiro para seus próprios propósitos. O fator de crescimento epitelial e o interferon- γ (IFN- γ) podem potencializar o crescimento do *Trypanosoma brucei*, enquanto a interleucina-2 (IL-2) e o fator estimulador das colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF) pode promover o crescimento da *Leishmania amazonensis*. O

compartilhamento de citocinas entre o hospedeiro e os parasitas dessa forma reflete o longo histórico de sua associação e seu sucesso na adaptação à vida parasitária. É evidente que esses parasitas devem ter desenvolvido mecanismos bastante eficazes para prevenir a destruição imunológica.

Imunidade a protozoários

Imunidade Inata

Os mecanismos de resistência inata aos protozoários são parecidos com aqueles que previnem invasões bacterianas e virais, embora a influência da espécie tenha uma significância muito maior. Por exemplo, *T. Brucei*, *Trypanosoma congolense* e *Trypanosoma vivax* não causam doenças nos ungulados silvestres da África Oriental, mas eles matam os bovinos domésticos, provavelmente como resultado da falta de adaptação mútua. Da mesma forma, os coccídeos são extremamente específicos ao hospedeiro; por exemplo, taquizoítas de *Toxoplasma gondii* podem infectar qualquer espécie de mamíferos, mas seus estágios coccídeos acometem apenas os felídeos (p. ex., gatos).

Essas diferenças entre as espécies são refletidas por influências genéticas mais sutis dentro das raças. Dessa forma, algumas raças de bovinos africanos, mais notavelmente a N'Dama, são resistentes a infecções por tripanossomos patogênicos. Essa “tolerância ao tripanossoma” resulta da seleção de animais mais resistentes ao longo de muitas gerações e resulta na melhor capacidade de controlar a infecção, assim como a resistência aos efeitos patológicos do parasita. Os linfócitos T γ/δ do N'Dama são muito mais responsivos aos抗ígenos do tripanossomo do que os linfócitos T γ/δ dos bovinos não nativos. Os animais tolerantes produzem mais IL-4 e menos IL-6 do que os suscetíveis. Ao mesmo tempo, os animais tolerantes não apresentam anemia severa nem a perda de produção observada nos animais suscetíveis. Animais tolerantes produzem altos níveis de imunoglobulinas G (IgG) contra a cisteína protease do *T. congolense*. Uma vez que esta enzima contribui para a patologia da infecção, estes anticorpos podem ser parcialmente responsáveis pela tolerância.

Imunidade Adaptativa

Assim como outros invasores, os protozoários estimulam tanto as respostas imunes mediadas por anticorpos como por células. Em geral, os anticorpos controlam os números de parasitas no sangue e fluidos teciduais, enquanto as respostas mediadas por células são direcionadas amplamente contra parasitas intracelulares.

Os anticorpos séricos direcionados contra抗ígenos de superfície de protozoários podem opsonizar, aglutinar ou imobilizar essas estruturas. Os anticorpos em conjunto com as células citotóxicas e do sistema complemento podem destruí-los, e alguns (chamados ablastinas) podem inibir a sua divisão. Em infecções genitais de humanos causadas por *Trichomonas vaginalis*, uma resposta local de IgE é estimulada. Isso estimula uma reação alérgica que aumenta a permeabilidade vascular, permitindo que os anticorpos IgG alcancem o local da infecção, imobilizem e eliminem os organismos.

Na babesiose, os estágios infecciosos dos organismos (esporozoítas) invadem os eritrócitos. Os eritrócitos infectados incorporam os抗ígenos da *Babesia* em suas membranas. Isso, por sua vez, induz a opsonização dos eritrócitos por anticorpos, causando sua remoção por fagocitose. Os eritrócitos infectados também podem ser destruídos por respostas mediadas por células dependentes de anticorpos. Os macrófagos e os linfócitos citotóxicos podem reconhecer o complexo antígeno de *Babesia*/anticorpo na superfície dos eritrócitos infectados. A citotoxicidade dos linfócitos T pode ser importante no estágio precoce da infecção, quando o número de eritrócitos infectados é pequeno.

Parasitas intracelulares usam muitas estratégias diferentes e singulares para invadir as células e inibir sua eliminação intracelular. Muitos penetram na célula empregando processos mediados pelo hospedeiro, como a fagocitose ou a absorção induzida. Entretanto, os *Apicomplexa* como o *Toxoplasma* e o *Cryptosporidium* penetram ativamente nas células utilizando um sistema de motilidade com base em adesão chamado *gliding* ("deslizamento"). Uma vez dentro da célula, esses parasitas residem em vacúolos especialmente modificados. A imunidade protetora contra os protozoários *Apicomplexa*, como os pertencentes aos gêneros *Cryptosporidium*, *Eimeria*, *Neospora*, *Plasmodia* e *Toxoplasma*, é normalmente mediada por respostas Th1. Por exemplo, o *T. gondii* é um parasita intracelular obrigatório cujos taquizoítas crescem no interior das células, especialmente macrófagos (Fig. 27-2). Os parasitas produzem moléculas similares a perforina que permeabilizam a membrana celular e permitem que os taquizoítas escapem e invadam outras células. Eles penetram nessas células por meio do "deslizamento" por uma junção molecular na membrana celular, e desta forma não desencadeiam a formação ou maturação apropriada do fagossomo. Assim, os taquizoítas do *Toxoplasma* não são destruídos, já que os seus "vacúolos parasitóforos" não sofrem maturação e não se fundem aos lisossomos. O *Toxoplasma* pode crescer dentro de células em um ambiente livre de anticorpos, oxidantes, ou enzimas lisossômicas. As células dendríticas infectadas por *Toxoplasma* são atacadas e destruídas por perforinas das células *natural killer* (NK). Entretanto, os parasitas liberados podem então infectar as células NK. Em contraste, essas células NK infectadas não são alvos efetivos de outras células NK.

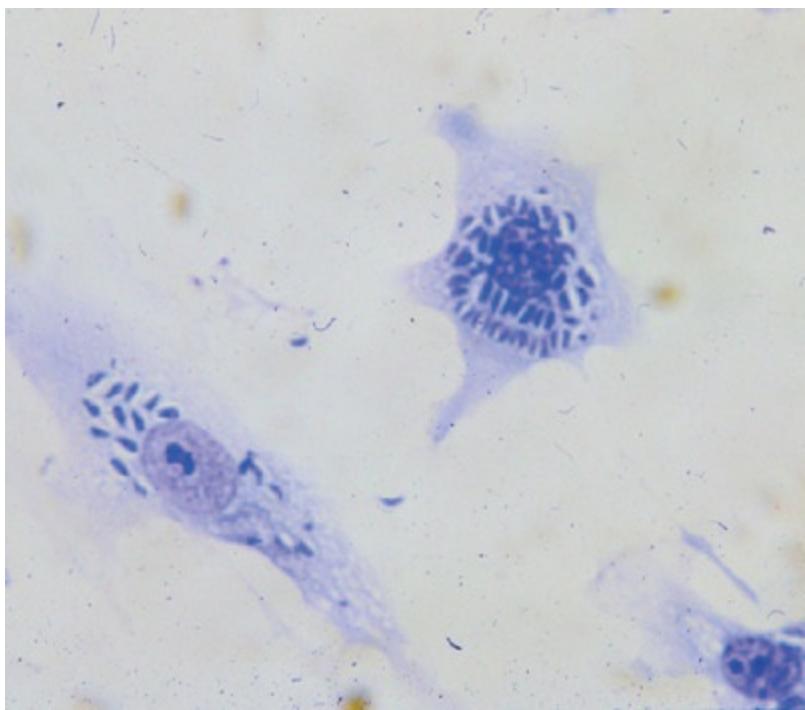


FIGURA 27-2 Macrófagos murinos contento taquizoítos de *Toxoplasma gondii* saudáveis em crescimento. Após o desenvolvimento de uma resposta imune, estas células tornam-se ativadas e adquirem a habilidade de destruir os taquizoítas ingeridos. (Cortesia Dr. C. H. Lai.)

A produção de IL-12 e IFN- γ é essencial para o controle inicial da infecção por *Toxoplasma*. A proteína profilina ligante de actina do toxoplasma é o ligante para o TLR11. Nas células dendríticas o TLR11 sinaliza por meio da via de MyD88 estimulando a produção de IL-12 e IFN- γ . A ciclofilina do *T. gondii* também estimula a produção de IL-12 pelas células dendríticas por meio do CCR5. A IL-12 e o IFN- γ , por sua vez, estimulam uma forte resposta Th1. Alguns anticorpos produzidos, juntamente com o complemento, destroem os organismos extracelulares e previnem que eles se disseminem entre as células (Fig. 27-3). Entretanto, esta resposta tem pouca ou nenhuma influência nas formas intracelulares dos parasitas. Os organismos intracelulares são destruídos apenas por uma resposta Th1 dependente de IL-12. As células Th1 ativadas secretam IFN- γ em resposta às ribonucleoproteínas do *Toxoplasma*. Este IFN- γ ativa macrófagos, permitindo a fusão do vacúolo com o lisossomo, matando os organismos intracelulares. Além disso, os linfócitos T citotóxicos podem destruir os taquizoítas de *Toxoplasma* e células infectadas pelo protozoário por contato. Entretanto, os taquizoítas de *T. gondii* podem dar origem a formas císticas contendo bradizoítas. Os cistos são fracamente imunogênicos e não estimulam a inflamação. É possível que este estágio de cisto não seja reconhecido como corpo estranho. Como resultado, os cistos persistem indefinidamente nos tecidos.

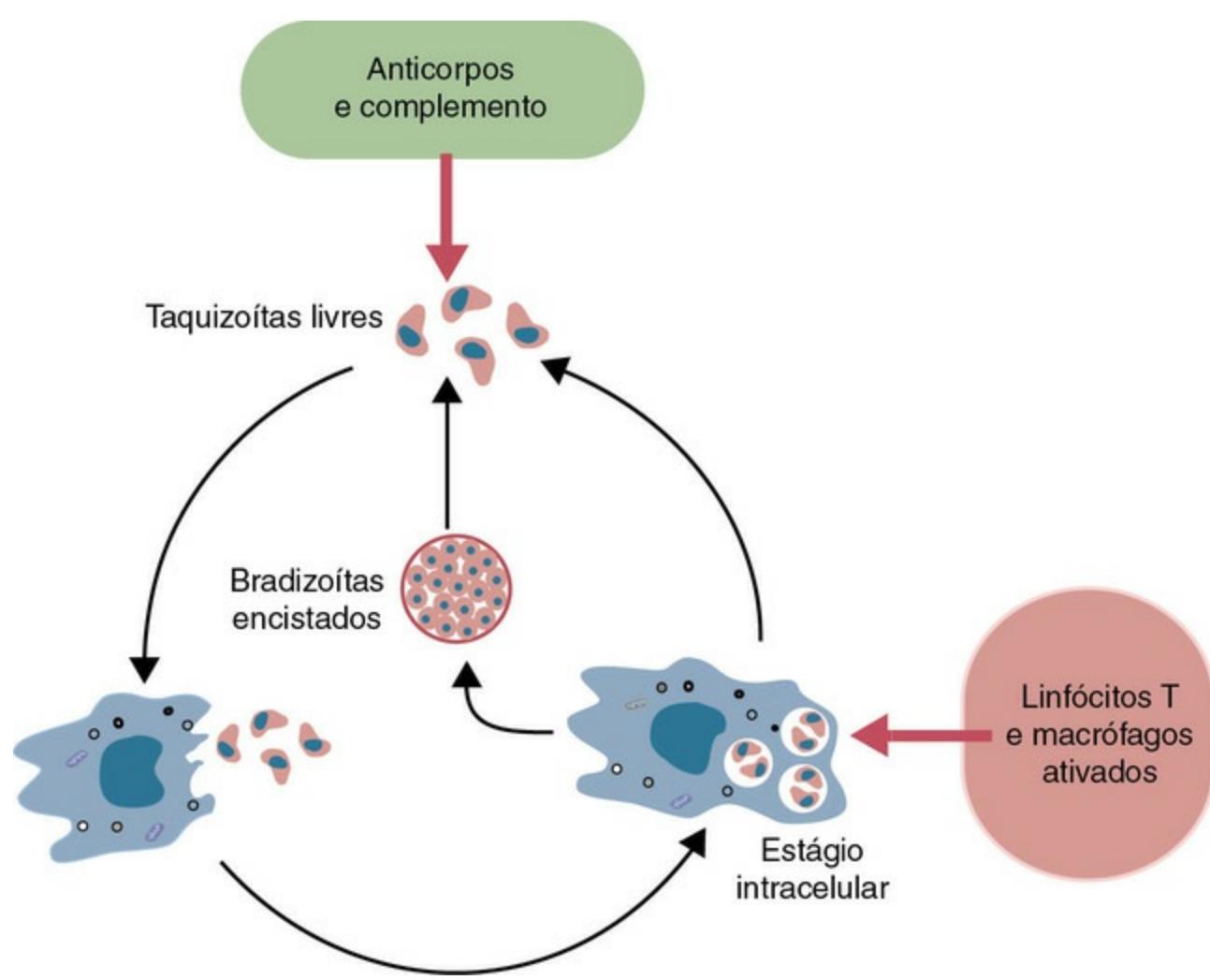


FIGURA 27-3 Os pontos no ciclo biológico do *Toxoplasma gondii* em que o sistema imune pode exercer uma influência de controle.

As respostas mediadas por Th1 que resultam na ativação de macrófagos são importantes em muitas doenças causadas por protozoários, nas quais os organismos são resistentes à destruição intracelular. Uma das vias de destruição mais significativas nas células M1 é a produção de óxido nítrico (NO). Os radicais de nitrogênio formados pela interação do NO com oxidantes são letais para muitos protozoários intracelulares. Entretanto, os protozoários também são especialistas em sobreviver no interior de macrófagos; por exemplo, a *Leishmania*, o *Toxoplasma* e o *Trypanosoma cruzi* podem migrar para vacúolos intracelulares seguros mediante o bloqueio da maturação do fagossomo. A *Leishmania* e o *T. cruzi* podem suprimir a produção de oxidantes ou de citocinas, enquanto o *T. gondii* pode promover a apoptose de macrófagos. Os taquizoítas de *T. gondii* inibem a produção de citocinas pró-inflamatórias pela prevenção da translocação nuclear do NF-κB.

Na infecção por *Theileria parva* (febre da Costa Leste) em bovinos, os esporozoítas podem invadir os linfócitos T α/β e γ/δ , assim como os linfócitos B. O parasita então ativa o NF-κB por meio de fosforilação contínua de suas proteínas inibitórias I κ -B α e I κ -B β ([Capítulo 8](#)). O NF-κB então persiste, mantém a célula em um estado ativado e impede sua apoptose. As células ativadas produzem tanto IL-2 como IL-2R. Como resultado, é estabelecido um ciclo por meio do qual as células infectadas secretam IL-2, que por sua vez estimula o seu crescimento celular. À medida que os esquizontes de *Theileria* se

desenvolvem nos linfócitos, as células infectadas aumentam de tamanho e proliferam-se. Já que o parasita se divide em sincronia com a célula hospedeira, existe um rápido aumento de células parasitadas resultando em uma infecção maciça e morte. No entanto, alguns animais podem se recuperar da infecção e se tornam imunes. Nesses animais, os linfócitos T CD8⁺ podem destruir os linfócitos infectados por meio do reconhecimento de抗ígenos parasitários em associação às moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe I. Nos animais suscetíveis, os parasitas interferem com a expressão desse complexo.

A infecção das galinhas ou mamíferos por oocistos de *Eimeria* geralmente leva a uma imunidade forte e espécie-específica que pode prevenir a reinfecção. Essa resposta imune inibe o crescimento de trofozoítas, o estágio invasivo inicial, no interior das células epiteliais do intestino. Essa inibição do crescimento é reversível, já que os estágios inibidos podem ser transferidos para animais normais e completar seu desenvolvimento normalmente. Estudos em camundongos sugerem que a resistência à infecção primária é mediada por múltiplos mecanismos, sendo estes mediados por células que incluem linfócitos T CD4⁺ e as suas citocinas IL-12 e IFN- γ , macrófagos e células NK. Em contraste, a resistência a um desafio secundário é mediada por linfócitos T CD8⁺. Nas galinhas, o IFN- γ , o fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e o fator transformador de crescimento- β (TGF- β), assim como os linfócitos T CD8⁺ α/β intraepiteliais, parecem ser essenciais na imunidade anticoccídial. É interessante notar que galinhas suscetíveis à *Eimeria* expressam muito mais IL-10 nos seus intestinos do que as galinhas resistentes, tanto constitutivamente como após a infecção. Dado que a IL-10 promove uma inclinação à resposta Th2, é provável que esta seja a causa da resistência reduzida nas aves suscetíveis.

Durante muitos anos acreditava-se que uma característica comum de muitas infecções por protozoários era a premunição, um termo utilizado para descrever a resistência que é estabelecida depois que a infecção primária se tornou crônica, e é eficaz apenas se o parasita persistir no hospedeiro. Acreditava-se, por exemplo, que somente os bovinos infectados com *Babesia* eram resistentes à doença clínica. Se todos os organismos fossem removidos de um animal, acreditava-se que a resistência seria reduzida imediatamente. Estudos demonstraram que isso não é totalmente verdade. Por exemplo, bovinos curados de uma infecção por *Babesia* por quimioterapia são resistentes ao desafio com cepas homólogas desse organismo por vários anos. Todavia, a presença da infecção parece ser obrigatória para a proteção contra cepas heterólogas. A babesiose também é importante, já que a esplenectomia de animais infectados irá resultar em doença clínica. O baço não somente serve como uma fonte de anticorpos nessa doença, mas também remove os eritrócitos infectados. Os macrófagos e as células dendríticas do baço estimulam uma resposta Th1 envolvendo tanto as células NK como os linfócitos T γ/δ . Eles também produzem NO. A ausência de NO nos animais esplenectomizados permite que a doença reapareça.

Leishmaniose

A importância da imunidade na determinação do curso e natureza da doença protozoária

é mais bem observada na leishmaniose canina. A leishmaniose canina é causada pela *Leishmania infantum* ou, no continente americano, pela *Leishmania chagasi* e transmitida por flebotomíneos. Quando as formas promastigotas desse parasita são injetadas por um flebotomíneo na pele de um cachorro, elas são rapidamente fagocitadas pelos neutrófilos. Quando os neutrófilos entram em apoptose, os parasitas são liberados e então engolfados pelos macrófagos e células dendríticas, nas quais os organismos se diferenciam em amastigotas. As amastigotas da *Leishmania* são parasitas intracelulares obrigatórios que se dividem nos macrófagos até as células se romperem, e, quando liberados no organismo, são fagocitados pelas células adjacentes. Dependendo do grau de imunidade do hospedeiro, os parasitas podem ficar restritos à pele (doença cutânea); alternativamente, células dendríticas podem migrar para os linfonodos ou entrar na circulação e se alojar nos órgãos internos, levando a disseminação visceral da doença. Embora a doença seja amplamente disseminada em áreas endêmicas, a maioria dos cães é resistente a *Leishmania*, e somente 10% a 15% desenvolvem a forma visceral da doença.

Os macrófagos são a principal célula hospedeira para a *Leishmania* e as células efetoras para a morte do parasita. Os parasitas se dividem nos fagolisossomos dos macrófagos infectados. Sua resistência à destruição intracelular é resultante de múltiplos mecanismos. (Um estudo de 245 genes dos macrófagos demonstrou que 37% eram suprimidos pela infecção por *Leishmania*). O lipofosfoglicano da *Leishmania* atrasa a maturação do fagossomo, prevenindo a produção de NO e inibindo a resposta dos macrófagos às citocinas. O parasita também reduz a capacidade apresentadora de antígeno dos macrófagos por meio da supressão da expressão do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) de classe II. Como resultado da sua persistência, o parasita estimula inflamação crônica. Inicialmente caracterizada pela invasão granulocítica, esta é seguida pelos macrófagos, linfócitos e células NK que coletivamente formam granulomas.

Os sinais clínicos da leishmaniose são diretamente relacionados com a resposta imune do cachorro infectado. Nos animais suscetíveis, os organismos podem se disseminar da pele para o linfonodo local, baço e medula óssea em algumas horas. Nos cães resistentes, o parasita permanece restrito a pele e linfonodo drenante – ou o animal permanece saudável ou desenvolve uma doença branda, autolimitada. Esses cães resistentes montam uma resposta fraca de anticorpos, mas uma forte e eficaz resposta Th1. Eles podem ter baixos títulos de anticorpos, mas produzem IFN- γ em resposta aos抗ígenos parasitários, geram granuloma do tipo I, montam uma forte resposta de hipersensibilidade do tipo tardio, e eventualmente destroem os parasitas. A resistência à *Leishmania* tem um forte componente genético; por exemplo, os cães da raça Podengo Ibicenco (Ibizan Hounds) parecem ser resistentes a esse parasita. Existe também uma associação entre a resistência e certos haplótipos do MHC classe II, assim como certos alelos Slc11a1 (Nramp) em cães ([Quadro 6-1](#)).

Em contraste, cães suscetíveis montam uma resposta Th2 caracterizada por altos níveis de anticorpos, mas uma pobre imunidade mediada por células. Essas diferenças foram atribuídas às atividades de linfócitos T_{reg} produtores de IL-10. Além disso, o parasita pode suprimirativamente a transcrição do gene da IL-12, assegurando que a resposta

Th2 predomine. Uma doença crônica e progressiva se desenvolve nos cães suscetíveis. Os macrófagos carregados de parasitas se acumulam, mas o organismo continua a se multiplicar. Esses macrófagos se espalham pelo corpo, resultando em infecção disseminada. Os cães desenvolvem dermatite nodular grave e generalizada, linfadenite granulomatosa, esplenomegalia e hepatomegalia. Estes cães apresentam ativação de linfócitos B policlonal (ocasionalmente monoclonal) envolvendo todas as quatro classes de IgG, assim como hipergamaglobulinemia, e desenvolvem lesões associadas à hipersensibilidade tipos II e III. Desta forma, a produção excessiva de imunoglobulina pode levar ao desenvolvimento de uma anemia hemolítica imunomediada, trombocitopenia e à produção de anticorpos antinucleares. A deposição crônica de imunocomplexos pode resultar em glomerulonefrite, uveíte e sinovite, levando a falência renal e morte. A elevação significativa de anticorpos anti-histona é uma característica de cães com glomerulonefrite associada a *Leishmania*. Existe uma correlação positiva entre os níveis desses autoanticorpos anti-histona e a proporção proteína/creatinina, uma vez que anticorpos aumentam a probabilidade do desenvolvimento da glomerulonefrite.

Evasão da Resposta Imune

Apesar de sua antigenicidade, os protozoários parasitas conseguem sobreviver em seu hospedeiro utilizando múltiplos mecanismos de evasão adquiridos ao longo de muitos milhões de anos de evolução. Por exemplo, o *T. gondii* pode evitar a adesão de neutrófilos e a fagocitose. O *T. parva* invade e destrói linfócitos T. Outros protozoários, como os tripanossomos, podem promover o desenvolvimento de células reguladoras supressoras ou estimular o sistema de linfócitos B até sua exaustão. O *Plasmodium falciparum* pode suprimir a habilidade de células dendríticas de processar抗ígenos.

A imunossupressão induzida por parasitas promove a sobrevivência parasitária. Por exemplo, a *Babesia bovis* é imunossupressora para bovinos. Como resultado, seu vetor, o carapato *Boophilus microplus*, tem uma capacidade maior de sobreviver em animais infectados. Os bovinos infectados possuem mais carapatos do que os não infectados, e a eficiência da transmissão da *B. bovis* é aumentada. Entretanto, deve ser ressaltado que a imunossupressão induzida por parasita pode matar o hospedeiro como resultado de uma infecção secundária, portanto, não é sempre benéfica para o parasita. A morte por tripanossomíase bovina se deve comumente a pneumonia bacteriana ou sepse subsequente à imunossupressão.

Além da imunossupressão, os protozoários desenvolveram duas outras técnicas de evasão eficazes. Uma delas envolve tornar-se menos antigênico, e a outra envolve a capacidade de alterar抗ígenos de superfície rápida e repetidamente. Um exemplo de organismo não antigênico é o estágio bradizoíta do *T. gondii*, o qual, como mencionado anteriormente, não parece estimular uma resposta do hospedeiro. Alguns protozoários podem se mascarar com抗ígenos do hospedeiro. Exemplos incluem o *Trypanosoma theileri* em bovinos e o *Trypanosoma lewisi* em ratos, ambos tripanossomos não patogênicos que sobrevivem no sangue de animais infectados porque estão cobertos com proteínas séricas do hospedeiro e não são reconhecidos como estranhos. O *T. brucei*, um

tripanossoma patogênico de bovinos, também pode adsorver proteínas séricas do hospedeiro ou抗ígenos solúveis de eritrócitos, reduzindo sua antigenicidade.

Embora a antigenicidade reduzida possa ser considerada a melhor técnica evasiva, muitos protozoários, especialmente os tripanossomos, empregam variações antigenicas repetidas de forma eficaz. Se os bovinos estiverem infectados por tripanossomos patogênicos como *T. vivax*, *T. congolense* ou *T. brucei* e sua parasitemia for medida em intervalos regulares, os números de organismos circulantes oscilam significativamente. Períodos de alta parasitemia são alternados regularmente com períodos de parasitemia baixa ou indetectável (Fig. 27-4). O soro de animais infectados contém anticorpos contra tripanossomos isolados antes da coleta de sangue, mas não contra aqueles que se desenvolveram subsequentemente. Cada período de parasitemia alta corresponde à expansão de uma população de tripanossomos com uma nova glicoproteína antigenica de superfície. A eliminação dessa população pelos anticorpos leva a uma rápida queda na parasitemia. Entretanto, entre os sobreviventes, alguns parasitas expressam novas glicoproteínas de superfície e crescem sem impedimento. Como resultado, uma nova população surge para produzir outro período de parasitemia alta (Fig. 27-5). Essa oscilação cíclica nos níveis parasitários, com cada pico refletindo o surgimento de uma nova população com novas glicoproteínas de superfície, pode continuar por muitos meses.

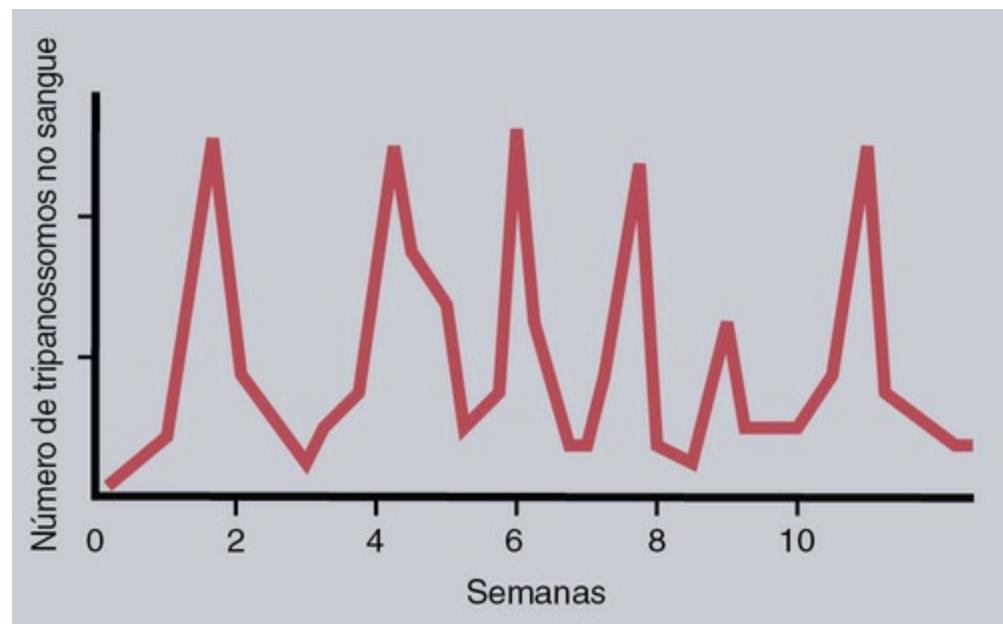


FIGURA 27-4 O curso da parasitemia por *Trypanosoma congolense* em um bezerro infectado. Cada pico de parasitemia representa o desenvolvimento de uma população nova e antigenicamente original de organismos.

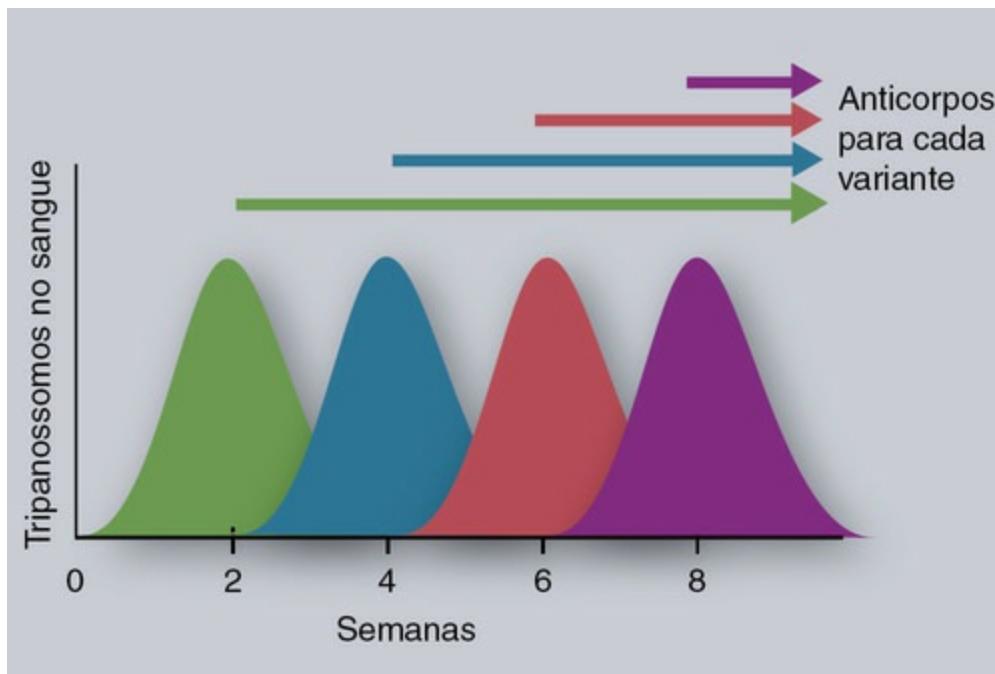


FIGURA 27-5 Um diagrama esquemático demonstrando como a variação antigênica repetida é responsável pela parasitemia cíclica observada na tripanossomíase africana. Cada pico representa o crescimento de uma variante antigenicamente nova.

Os principais抗ígenos de superfície desses tripanossomos são conhecidos como glicoproteínas variantes de superfície (VSGs). Esses são os抗ígenos alvo para os anticorpos do hospedeiro. As VSGs produzidas precocemente nas infecções por tripanossomos tendem a se desenvolver em uma sequência previsível. Entretanto, à medida que a infecção progride, a produção de VSGs se torna mais aleatória. As VSGs formam uma capa espessa na superfície do tripanossoma. Quando ocorrem mudanças antigênicas, as VSGs na capa antiga são perdidas e substituídas por uma VSG antigenicamente diferente. As análises indicam que os tripanossomos possuem cerca de 200 genes para VSGs, com 1.600 genes silenciosos adicionais, dos quais dois terços são pseudogenes. A variação antigênica ocorre como um resultado de repetidos ciclos de quebra e reparo do DNA, substituindo um gene para VSG ativo por um gene do grupo de genes silenciosos. Já que apenas uma pequena parte da VSG, que é altamente compacta, é exposta aos anticorpos do hospedeiro, não é nem ao menos necessária uma mudança completa na molécula. A substituição dos epitópos expostos por conversão gênica é suficiente para que a variação seja eficaz (Capítulo 17). No início das infecções ocorre a substituição completa do gene para VSG. Em uma fase mais tardia, a substituição parcial e as mutações pontuais podem criar novas especificidades antigênicas. Em alguns casos, o gene VSG expresso pode ser construído como um mosaico a partir de vários pseudogenes. Desta forma, o potencial para a variação baseada na recombinação é enorme.

A tripanossomíase não é a única infecção por protozoários na qual ocorre variação de抗ígenos de superfície. Este fato já foi descrito em infecções por *B. bovis*, *Plasmodium* e o parasita intestinal *Giardia lamblia*.

Já que os protozoários parasitas devem evadir a resposta imune, não é surpreendente que eles prefiram invadir indivíduos imunossuprimidos. Organismos normalmente controlados pela resposta imune, como o *T. gondii* ou o *Cryptosporidium bovis*, podem

crescer e produzir grave doença em animais imunossuprimidos. Por essa razão, a toxoplasmose e a criptosporidiose agudas comumente ocorrem em humanos imunossuprimidos por conta de transplante, terapia para câncer ou infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV).

Efeitos Adversos

As respostas imunes contra os protozoários podem causar reações de hipersensibilidade que contribuem para a doença. A hipersensibilidade tipo I é uma característica da tricomoníase e resulta em irritação local e inflamação no trato genital. As reações citotóxicas tipo II são significativas na babesiose e tripanossomíase, nas quais elas contribuem para a anemia. Na babesiose, os eritrócitos expressam抗ígenos parasitários em sua superfície, sendo, portanto, reconhecidos como estranhos e eliminados por hemólise e fagocitose. Na tripanossomíase, tanto fragmentos de organismos rompidos como possíveis imunocomplexos pré-formados se ligam aos eritrócitos e provocam sua eliminação, causando anemia. A formação de imunocomplexos nos eritrócitos circulantes não é o único problema desse tipo na tripanossomíase. Em alguns casos, a formação excessiva de imunocomplexos pode levar a vasculite e glomerulonefrite (hipersensibilidade tipo III; [Capítulo 30](#)). As lesões causadas por imunocomplexos são características marcantes da leishmaniose visceral, como descrito anteriormente.

As infecções por tripanossomos podem estimular um aumento de células secretoras de IgM, de forma que níveis bastante altos de IgM são encontrados no sangue de animais infectados. Alguns desses anticorpos são direcionados contra autoantígenos. Esses incluem moléculas semelhantes ao fator reumatoide, anticorpos contra timócitos, DNA de fita simples, eritrócitos e plaquetas. Nos bovinos infectados por *T. congolense*, os linfócitos B policlonais ativados são BoCD5⁺. Como discutido anteriormente ([Capítulo 15](#)), os linfócitos B1 CD5⁺ são de linhagem diferente dos linfócitos B2 convencionais. O mecanismo de ativação policlonal destes linfócitos B é desconhecido.

É provável que uma reação de hipersensibilidade tipo IV contribua para a inflamação que ocorre quando os cistos de *Toxoplasma* se rompem e liberam novos taquizoítas. Extratos de *T. gondii* (toxoplasmina), se administrados por via intradérmica aos animais infectados, irão causar uma resposta de hipersensibilidade tardia ([Fig. 27-6](#)).

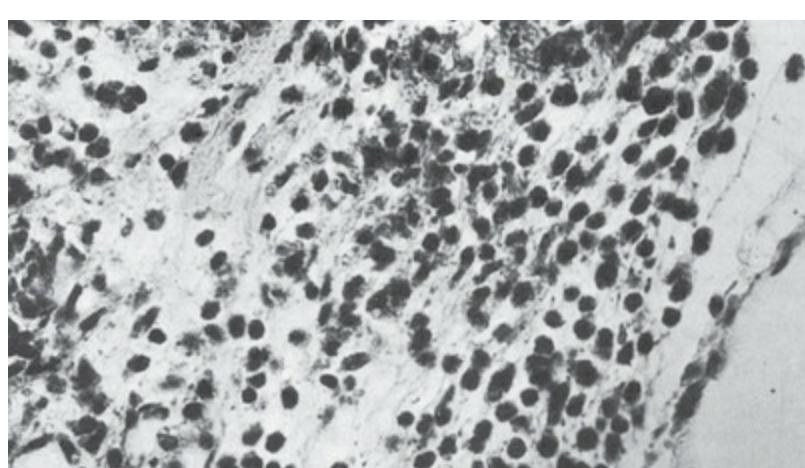




FIGURA 27-6 Infiltração de células mononucleares característica de uma reação de hipersensibilidade tardia na pele de um camundongo, após a injeção intradérmica de um extrato de *Toxoplasma gondii* (toxoplasmina). (Cortesia do Dr. C. H. Lai.)

Vacinação

A vacinação eficaz contra infecções causadas por protozoários de animais domésticos é limitada a coccidiose, babesiose, leishmaniose, giardíase e theileriose.

Várias vacinas vivas contra coccídeos são administradas às aves. Essas vacinas tipicamente contêm várias espécies e cepas de coccídeos. Algumas consistem em organismos virulentos e sensíveis a medicamentos, administradas repetidamente e em doses muito baixas (infecções seriadas). Outras cepas de vacinas foram atenuadas por meio de repetidas passagens em ovos, ou foram selecionadas para precocidade. As cepas precoces maturam muito rápido e como resultado, têm menos tempo para replicar e são, assim, menos virulentas. Todas essas vacinas proporcionam uma sólida imunidade contra coccídeos quando aplicadas de forma cuidadosa e sob boas condições de criação. No entanto, a dose da vacina contra coccídeo deve ser cuidadosamente controlada, e as vacinas devem ser coletadas a partir das fezes de aves infectadas. As aves vacinadas eliminam oocistos que são transmitidos para outras aves do mesmo bando. Devido às variações regionais nas cepas, a vacinação com uma suspensão específica de oocistos vivos pode não ser eficaz na proteção contra cepas de campo em todos os locais.

Uma vacina comercial está disponível para proteger cães e gatos contra a *Giardia duodenalis*. A vacina contém extratos de trofozoítas de *Giardia duodenalis* cultivados e liquefeitos que são administrados subcutaneamente. Ela protegeu cães e gatos desafiados experimentalmente contra a infecção e a doença clínica.

Vacinas eficazes estão disponíveis contra a leishmaniose.¹ A mais eficaz consiste em frações purificadas de *Leishmania*. Estes incluem a fração enriquecida de glicoproteínas, também chamada de ligantes de fucose-manoze. Esta vacina não apenas previne o desenvolvimento da doença, mas também serve como agente imunoterápico, produzindo melhora clínica nos cães com doença disseminada. Uma vacina alternativa contendo produtos excretórios e secretórios de promastigotas do *L. infantum* com um adjuvante dipeptídico muramil também parece funcionar bem. Vacinas experimentais, incluindo as atenuadas e as de DNA, têm demonstrado resultados promissores.

As vacinas contra *Babesia* consistem em organismos transmitidos por carrapatos que parasitam eritrócitos e causam anemia. Muitos fatores contribuem para a resistência dos animais à babesiose, incluindo fatores genéticos (o gado zebuíno é mais resistente à doença do que o gado europeu) e a idade (os bovinos apresentam uma resistência significativa à babesiose nos primeiros 6 meses de vida). Os animais que se recuperam de uma babesiose aguda são resistentes à doença clínica posterior. Sendo assim, é possível infectar bovinos jovens, quando ainda forem relativamente não suscetíveis à doença, tornando-os, assim, resistentes à reinfecção. Os organismos empregados nesse procedimento são primeiramente atenuados por repetidas passagens em bezerros

esplenectomizados e então administrados em sangue total para animais receptores. Como pode ser antecipado, os efeitos colaterais desse tipo de infecção controlada podem ser graves, e a quimioterapia pode ser necessária para o controle. A transferência de sangue de um bezerro para outro também pode desencadear a produção de anticorpos contra os eritrócitos estranhos. Esses anticorpos podem complicar qualquer tentativa de transfusão de sangue posteriormente e podem provocar doença hemolítica do recém-nascido ([Capítulo 29](#)). Em uma abordagem ligeiramente diferente, os bovinos podem se tornar resistentes à febre da Costa Leste (infecção por *T. parva*) por meio de sua infecção com esporozoítas virulentos e tratando-os simultaneamente com tetraciclina.

Uma vez que a infecção por *T. gondii* irá conferir uma forte imunidade protetora ao animal, a imunização protetora é uma possibilidade real. Uma vacina viva contra *Toxoplasma* contendo a cepa incompleta S48 tem sido utilizada de forma eficaz para o controle da toxoplasmose em ovelhas. A cepa foi desenvolvida por meio de passagem prolongada em camundongos de laboratório e perdeu a habilidade de desenvolver bradizoítas ou de iniciar os estágios sexuais do ciclo biológico em gatos. Ela produz proteção contra um desafio rigoroso por pelo menos 18 meses. Infelizmente, a vacina tem validade de apenas 7 a 10 dias e pode infectar pessoas.

Imunidade a helmintos

Os helmintos, como os protozoários, adaptaram-se a uma existência parasitária e, dessa forma, por necessidade, devem ter evoluído para superar ou evadir as respostas imunes. Os helmintos parasitas não são patógenos mal adaptados, e sim parasitas obrigatórios completamente adaptados, cuja sobrevivência depende do encontro de alguma forma de acomodação no hospedeiro. Eles não se replicam no interior do hospedeiro; diferente dos protozoários, o número de helmintos presentes em um indivíduo será o mesmo dos parasitas que tiveram acesso ao hospedeiro. Em consequência, eles normalmente causam apenas doença branda ou subclínica. Como regra, causam morbidade, mas não mortalidade. Apenas quando o helminho invade um hospedeiro ao qual ele não está completamente adaptado, ou quando está em número maior que o usual, é que ocorre a doença letal aguda. De fato, uma característica consistente das infestações por nematódeos intestinais é a extensa variação na carga parasitária entre uma população animal. A maioria dos animais abriga poucos vermes, mas alguns albergam uma grande quantidade de vermes. O tamanho da carga parasitária em um hospedeiro é controlado por fatores genéticos e pela resposta do hospedeiro a esses parasitas. Alguns animais podem ser predispostos a uma infecção alta como resultado de fatores genéticos, comportamentais, nutricionais ou ambientais.

Imunidade Inata

Fatores inatos que influenciam as infecções por helmintos incluem não apenas efeitos derivados do hospedeiro, mas também a influência de outros parasitas presentes no mesmo hospedeiro. A presença de parasitas adultos no intestino pode atrasar o

desenvolvimento de estágios larvares da mesma espécie nos tecidos. Por exemplo, bezerros infectados por *Cysticercus bovis* demonstram um aumento da resistência à posterior infecção por esse parasita. Da mesma forma, carneiros podem adquirir resistência ao *Echinococcus granulosus*, de forma que múltiplas doses com grandes números de ovos não resultam no desenvolvimento de cargas parasitárias maciças. A dose original de ovos pode estimular a rejeição de doses subsequentes. A competição interespécifica entre helmintos por habitats e nutrientes no trato intestinal também irá influenciar o tamanho, a localização e a composição da população de helmintos do animal.

Fatores inatos de origem no hospedeiro que influenciam a carga de helmintos incluem idade, sexo e, principalmente, os antecedentes genéticos do hospedeiro. A influência do sexo e da idade nas cargas parasitárias de helmintos parece ser amplamente hormonal. Em animais cujo ciclo sexual é sazonal, os parasitas tendem a sincronizar seu ciclo reprodutivo com o do hospedeiro. Por exemplo, as ovelhas apresentam um aumento no número de ovos de nematódeos nas fezes durante a primavera, o que coincide com o parto e início da lactação. Da mesma forma, o desenvolvimento das larvas de helmintos em bovinos no início do inverno tende a ser inibido até a primavera, em um fenômeno denominado hipobiose. As larvas de *Toxocara canis* podem migrar de uma cadela infectada para o fígado do feto, resultando em uma infecção congênita. Uma vez que nasçam esses filhotes, eles podem reinfestar sua mãe pela forma mais convencional, a via fecal-oral.

Um exemplo de resistência aos helmintos geneticamente mediada é visto na resistência superior das ovelhas que possuem hemoglobina A ao *Haemonchus contortus* e à *Teladorsagia circumcincta*, quando comparadas às ovelhas com hemoglobina B. As razões para isso não são claras, mas ovelhas com HbA montam uma reação de autocura mais eficaz e também uma melhor resposta imune a muitos outros抗ígenos. Outro exemplo é a resistência aumentada à *Cooperia oncophora* vista em gado zebuíno, quando em comparação com o gado europeu. Em muitos casos, a resistência aos parasitas está ligada ao MHC. Dessa forma, bovinos apresentando BoLA-Aw7 e A36 tendem a ter contagem de ovos nas fezes mais baixas, enquanto animais com Aw3 tendem a ter alta contagem de ovos nas fezes. Alguns haplótipos de BoLA também podem estar associados a níveis altos de anticorpos contra *Ostertagia*. O complexo SLA foi definido no suíno miniatura (*minipigs*), e seus efeitos na imunidade ao parasita foram avaliados. Em um estudo houve redução de 50% na carga larval na musculatura em *minipigs* infectados por *Trichinella spiralis* em comparação com suínos com os haplótipos *dd* ou *aa*. Os *minipigs* que carregavam pelo menos uma cópia do alelo *a* demonstraram maior habilidade de destruir larvas encistadas na musculatura – 47% dos suínos carregando o alelo *a* responderam a *Trichinella*, comparados com 8% dos suínos que não possuíam esse alelo. A resposta foi caracterizada por uma predominância de linfócitos e macrófagos na reação celular ao redor de cada larva.

As quitinases são as enzimas que degradam quitina. A quitina é abundante nas cutículas de helmintos e exoesqueletos de artrópodes, e as quitinases desempenham um papel na resistência a helmintos e artrópodes parasitas. As quitinases são produzidas por

mastócitos, macrófagos e neutrófilos. Alguns membros da família de quitinases dos mamíferos podem não apresentar atividade enzimática. Todavia, eles podem se ligar à cutícula de helmintos e servir como opsoninas ou quimioatrativos.

Imunidade Adaptativa

Os helmintos apresentam um desafio para o sistema imune. A maioria dos vermes parasitários migra pelos tecidos como larvas e eventualmente alcança o intestino ou os pulmões, onde se tornam adultos. Claramente, o mecanismo que destrói essas larvas migratórias nos tecidos deve ser muito diferente daqueles que atacam os vermes adultos no intestino ou nas vias aéreas. Em geral, larvas ou vermes adultos nos tecidos são atacados por respostas inflamatórias especializadas que tendem a empregar eosinófilos como células de defesa. Os vermes adultos ligados à superfície de mucosa são expelidos por IgE e mecanismos mediados por citocinas. No caso de larvas teciduais, o corpo procura destruir os invasores, e no caso de adultos nas mucosas, a expulsão é o efeito desejado.

Imunidade Humoral

Respostas mediadas por células Th2 são a resposta normal aos helmintos parasitas. Experimentalmente, camundongos que expelem seus parasitas montam uma resposta predominantemente Th2. Aqueles que não conseguem controlar a sua carga parasitária e tornam-se cronicamente infectados montam uma resposta Th1.

Devido ao fato de os nematódeos desencadearem respostas Th2, os níveis de IgE e o número de eosinófilos são normalmente elevados em animais parasitados. Muitas infecções por helmintos são associadas a sinais característicos de hipersensibilidade tipo I, incluindo eosinofilia, edema, asma e dermatite (urticária). Por exemplo, suínos infectados por *Ascaris suum* demonstram reações alérgicas cutâneas a antígenos parasitários injetados, assim como desgranulação de mastócitos da mucosa intestinal. Vermes pulmonares como o *Metastrongylus* induzem uma forte resposta de IgE. Além disso, muitas infecções por helmintos, como esofagostomíase, ancilostomíase, estrongiloidíase, teníase e fasciolíase, são acompanhadas por uma reação de anafilaxia cutânea passiva (PCA) positiva a antígenos do verme ([Capítulo 28](#)). As citocinas Th2 também têm um efeito direto na população de vermes. Por exemplo, camundongos que não produzem IL-4 ou IL-13 são muito mais suscetíveis ao *Trichuris muris* que camundongos normais. Se a IL-4 é neutralizada pela administração de anticorpos específicos ou se IL-12 é administrada, os camundongos perdem a capacidade de expelir os vermes. Por outro lado, a neutralização de citocinas Th1 como IFN- γ ou IL-18 permite a animais cronicamente infectados expelir rapidamente os seus parasitas. Se um camundongo monta uma resposta Th1 ou Th2 depende da célula dendrítica que processa o antígeno. Isto por sua vez parece depender da via na qual o antígeno encontra a célula dendrítica e o grupo de TLRs ativados pelo antígeno.

Imunidade a Helmintos Teciduais

Larvas migratórias e alguns vermes adultos como os esquistossomos migram em tecidos onde podem ser atacados por células e moléculas inflamatórias. Contudo, ao contrário de bactérias e protozoários, as larvas dos vermes possuem uma cutícula espessa que protege a sua vulnerável membrana plasmática hipodérmica. Como as larvas se desenvolvem e passam por mudanças periódicas, uma cutícula danificada pode ser eliminada para ser substituída por uma nova. Do mesmo modo, essas cutículas não podem ser penetradas pelo complexo terminal do complemento ou por perforinas dos linfócitos T. Para o sistema imune combater com êxito estas larvas, ele deve雇用 células que podem destruir a cutícula intacta ou atacar através dos pontos fracos na sua superfície como o seu trato digestivo. Desta forma, os neutrófilos e macrófagos são os defensores chave contra larvas migratórias. Ambos possuem Fc γ R (CD23) e desta forma podem se ligar aos parasitas cobertos de IgE e matá-los. Em gatos infectados com o verme de filária *Brugia pahangi*, aqueles animais com altos níveis de IgE específicos para o parasita podem matar os vermes adultos. Em contraste, gatos que falham em montar uma resposta alta de IgE permite a sobrevivência da filária adulta. Macrófagos que se ligam à larva de helmintos por meio da IgE se tornam células M1 com aumento das enzimas dos lisossomos, produção de oxidantes, IL-1, leucotrienos, prostaglandinas e fator ativador de plaquetas. Estas células são capazes de causar a destruição do parasita.

Se o verme migratório não pode ser eliminado, no mínimo ele pode ser isolado. Uma característica das respostas mediadas por células Th2 a larvas migratórias é a produção de macrófagos ativados alternativamente, ou células M2. As células M2 produzem arginase. A arginase age no seu substrato arginina para produzir ornitina que é metabolizada posteriormente a prolina, poliamidas e ureia. Prolina e poliaminas são substratos para a síntese de colágeno e podem induzir a proliferação de fibroblastos. O granuloma do tipo 2 que se desenvolve em torno dos helmintos teciduais, como os esquistossomos, parece ser conduzido pela arginase das células M2.

Após alguns meses os mamíferos eventualmente desenvolverão imunidade limitada aos helmintos teciduais. O parasita *Ostertagia ostertagi* é uma exceção. O gado permanece suscetível a reinfecção pela *Ostertagia* por vários meses, e a imunidade que poderia inibir a produção de larvas viáveis não é observada até o animal ter mais de 2 anos. Não é surpreendente que este seja o parasita bovino mais importante economicamente.

Eosinófilos e Destruição Parasitária

Os eosinófilos são atraídos aos helmintos teciduais pelos quimioatrativos liberados pela desgranulação de mastócitos (Fig. 28-17). As citocinas como a IL-5 das células Th2 também mobilizam eosinófilos da medula óssea, levando à liberação de altos números de eosinófilos na circulação. Muitas quimiocinas, como as eotaxinas (CCL11, CCL24 e CCL26), também atraem eosinófilos (Fig. 27-7). Os parasitas invasores podem induzir duas ondas de migração de eosinófilos. A primeira onda é provocada por mastócitos ou produtos derivados dos parasitas e a segunda, pela IL-5 e outras citocinas de células Th2.

Eosinófilos purificados expostos a antígenos de *Strongyloides* aumentam significativamente a expressão de CD69 e moléculas MHC classe II, e se tornam células apresentadoras de抗ígenos. Esses eosinófilos apresentadores de抗ígenos são altamente eficazes na iniciação das respostas Th2 contra抗ígenos de vermes.

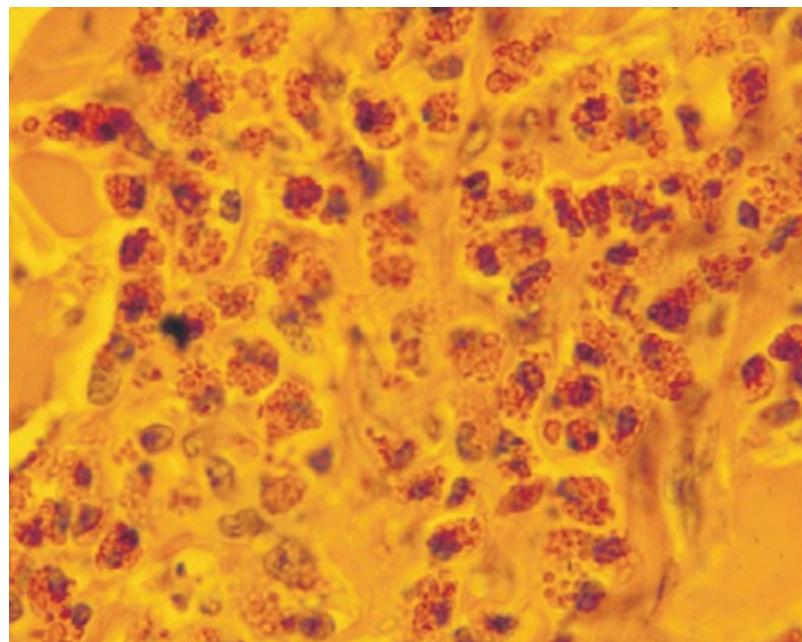


FIGURA 27-7 Fotomicrografia de uma lesão na pele de um cavalo causada por alergia a uma larva de helminto realizando migração. As células granulares são eosinófilos, e sua presença indica a ocorrência de uma reação de hipersensibilidade tipo I.

Os eosinófilos utilizam receptores Fc, que podem se ligar aos parasitas cobertos por anticorpos, desgranular e liberar o conteúdo de seus grânulos diretamente na cutícula do verme (Fig. 27-8). Esse conteúdo inclui oxidantes, óxido nítrico e enzimas líticas como a lisofosfolipase e a fosfolipase D. A proteína básica principal, o núcleo cristalino dos grânulos específicos de eosinófilos, pode danificar a cutícula do esquistossômulo, *Fasciola* e *Trichinella*. A proteína catiônica do eosinófilo e a neurotoxina eosinofílica são ribonucleases letais para helmintos. Entretanto, é importante ressaltar que os eosinófilos podem não ser eficazes contra todos os parasitas. Algumas larvas de parasitas podem se evadir da destruição. Por exemplo, a larva de *Toxocara canis*, quando exposta aos eosinófilos, simplesmente elimina o seu revestimento externo juntamente com as células aderidas. Os grânulos de eosinófilos liberados das células podem funcionar nos tecidos. Esses grânulos livres expressam receptores de membrana para IFN- γ e para a quimiocina eotaxina. Esses receptores são funcionais e estimulam os grânulos para secretar o seu conteúdo. Desta forma os grânulos dos eosinófilos funcionam autonomamente para contribuir para as alterações teciduais mediadas por essas células.

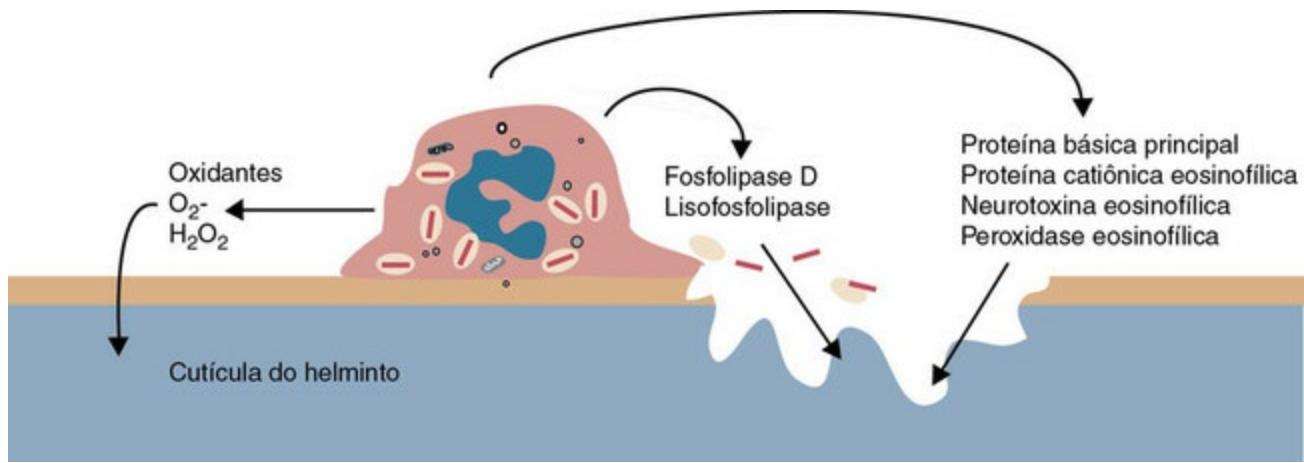


FIGURA 27-8 Algumas das moléculas liberadas pelos eosinófilos que causam dano à cutícula do helminto parasita.

Há um longo debate sobre o papel preciso dos eosinófilos na imunidade aos nematódeos. Por exemplo, tanto a *Teladorsagia circumcincta* como o *Haemonchus contortus*, importantes nematódeos parasitas, produzem quimioatrativos para eosinófilos, enquanto nematódeos de vida livre, como o *Caenorhabditis elegans*, não o fazem. Isso sugere que alguns nematódeos encorajam ativamente o recrutamento de eosinófilos. Talvez o dano tecidual local causado pelos eosinófilos proporcione um microambiente adequado para a invasão parasitária. Muitos nematódeos são danificados ou eliminados pelos produtos tóxicos dos eosinófilos, corroborando a ideia de que os eosinófilos possuem uma função protetora, mas quando a sobrevivência de *Trichinella spiralis* foi estudada em camundongos que não possuem eosinófilos, encontrou-se que as larvas de *T. spiralis* nos músculos desses camundongos morrem em números muito maiores quando em comparação com o camundongo selvagem. A morte das larvas está correlacionada com o aumento da produção de IFN- γ e a diminuição de IL-4. Neste caso, no mínimo, os eosinófilos podem fornecer um meio que proporciona a sobrevivência do parasita preferivelmente à sua destruição.

Apesar de a resposta mediada por eosinófilos dependente de IgE ser provavelmente o mecanismo mais significativo da resistência às larvas de helmintos, outras imunoglobulinas também podem desempenhar um papel protetor. Os mecanismos envolvidos incluem a neutralização mediada por anticorpos das proteases larvares, o bloqueio dos poros anal e oral da larva por imunocomplexos (Fig. 27-9), a prevenção da muda e a inibição do desenvolvimento larval por anticorpos direcionados contra抗ígenos da cutícula. Anticorpos para a enzima glutationa-S-transferase protegem contra *Fasciola hepatica* em ovelhas. Outras enzimas podem ser bloqueadas por anticorpos atuando contra vermes adultos, inibindo a produção de ovos, ou interferindo no desenvolvimento do verme (Fig. 27-10). Desta forma, os parasitas fêmeas de *Ostertagia ostertagi* não desenvolvem lábios vulvares quando crescem em bezerros imunes. Da mesma forma, a morfologia da espícula pode ser alterada nos machos de *Cooperia* presentes em hospedeiros imunes.

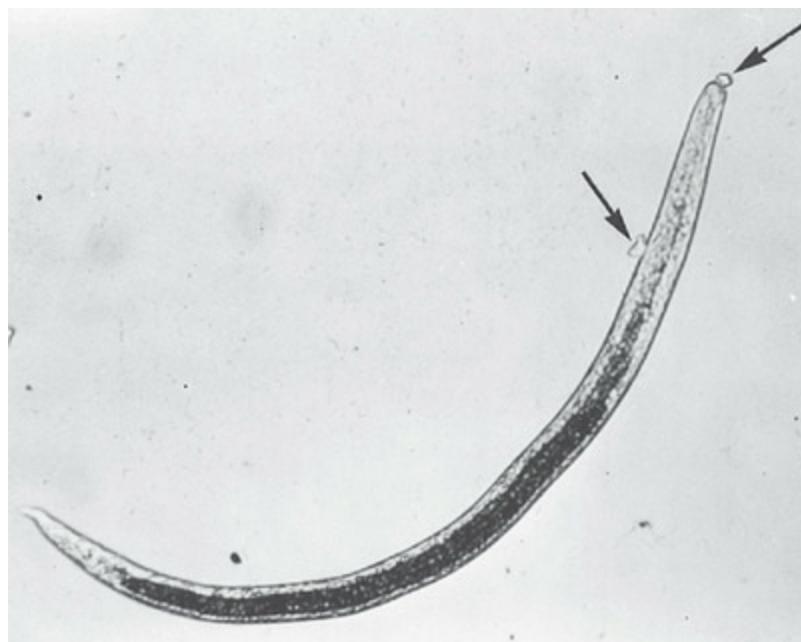


FIGURA 27-9 Uma larva de *Toxocara canis* após incubação em antissoro específico. Os anticorpos séricos se ligam e precipitam抗ígenos na saliva e excreções dessa larva. Este precipitado pode bloquear seus poros e destruir a larva. Os precipitados imunes nos poros oral e excretor são indicados por setas. (Cortesia do Dr. D.H. DeSavigny.)

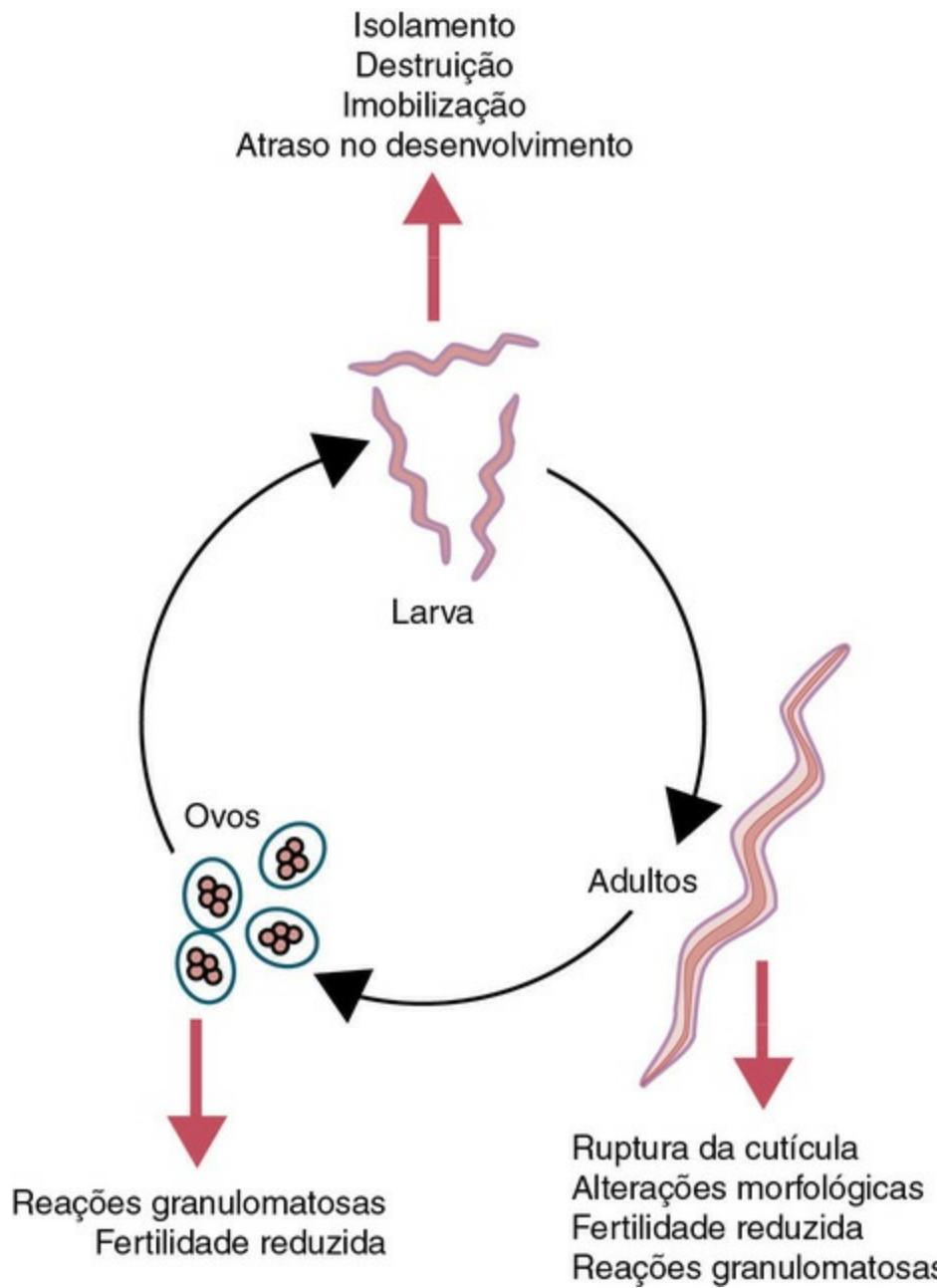


FIGURA 27-10 Alguns efeitos das respostas imunes nos estágios de desenvolvimento do helminto.

Imunidade a Helmintos Adultos

Os vermes parásitários adultos no intestino ou no trato respiratório aderem à mucosa somente por sua boca. Contudo, eles estão envolvidos em uma complexa mistura de enzimas, IgA e muco, ao passo que a sua extremidade e trato alimentar encontram células efetoras, citocinas, anticorpos e complemento. Os linfócitos T γ/δ do epitélio intestinal podem ser ativados pela presença de vermes intestinais sem a necessidade do convencional processamento de antígeno. No primeiro contato com nematódeos, esses linfócitos T γ/δ intraepiteliais produzem IL-4 e IL-25. Essas citocinas ativam as células Th2 a produzirem IL-4 e IL-13. Por sua vez, essas citocinas estimulam a produção de muco pelas células caliciformes e a produção de IgE.

A IgE tem um papel chave no controle da carga de vermes adultos nas superfícies de mucosa, particularmente para *H. contortus*. Enquanto embebidos na mucosa intestinal e

do abomaso, esses vermes secretam múltiplas proteínas (Fig. 27-11). Alguns servem como padrões moleculares associados ao dano (DAMPs) e promovem respostas inatas, enquanto outros são antígenos eficientes e estimulam uma resposta Th2 com altos níveis de IgE. A IgE se liga aos receptores dos mastócitos (Capítulo 28). A combinação de antígenos dos helmintos com a IgE ligada aos mastócitos estimula a desgranulação dos mastócitos e liberação de moléculas vasoativas, citocinas como IL-13 e IL-33 e proteases. Essas moléculas estimulam uma contração vigorosa da musculatura lisa e aumentam a permeabilidade vascular. A citocina Th2 IL-13 promove a expulsão do parasita pela estimulação da proliferação das células epiteliais. Presumivelmente, a rápida renovação das células epiteliais age como um “elevador epitelial” que auxilia na expulsão dos parasitas. A IL-33 também induz a expulsão dos vermes adultos, a qual é acompanhada por infiltração celular de mastócitos, eosinófilos intestinais, elevada IgE sérica e elevados níveis de IgG1 específicos para o parasita.

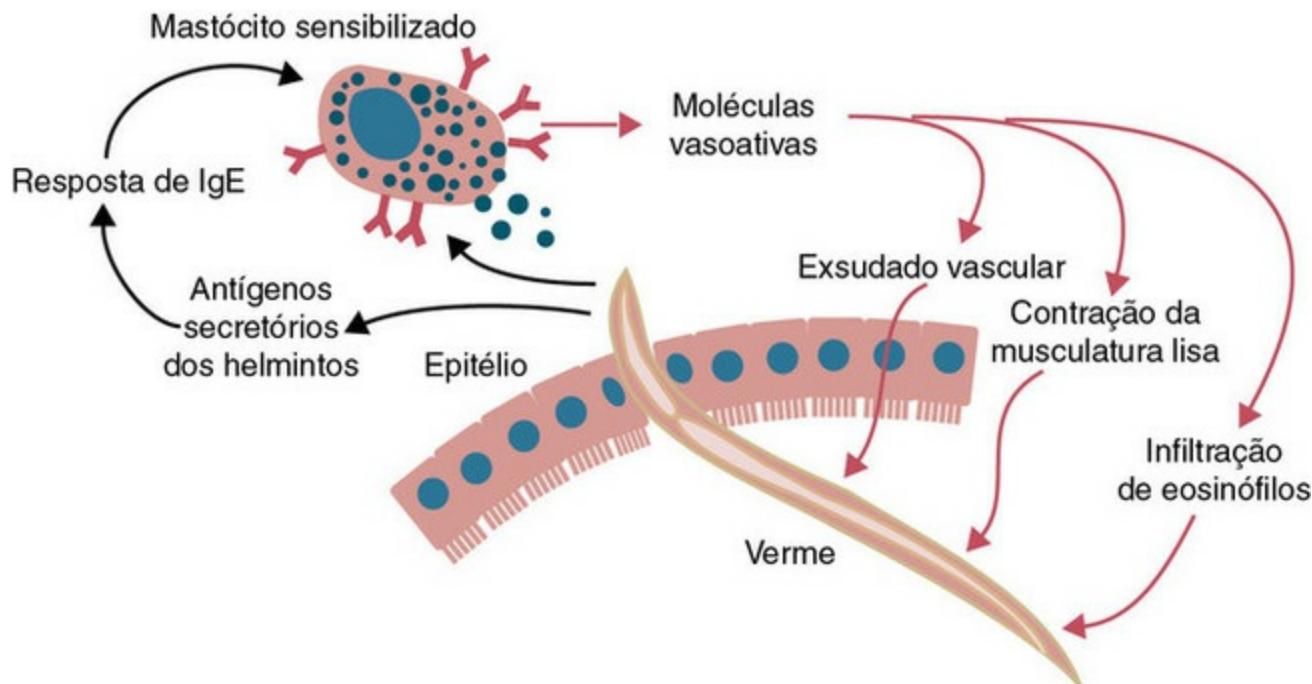


FIGURA 27-11 Os mecanismos envolvidos na reação de autocura contra helmintos intestinais. Essencialmente, o animal monta uma resposta alérgica aos抗ígenos da saliva dos nematódeos aderidos. Esta inflamação aguda causa o destacamento dos vermes da parede intestinal e a liberação pelas fezes.

A contração violenta dos músculos intestinais e a elevação da permeabilidade dos capilares intestinais levam a um aumento de fluido no lúmen intestinal (um intestino com aumento da permeabilidade), podendo resultar em deslocamento e expulsão de muitos vermes. Nas ovelhas que acabaram de passar pela autocura, os níveis de anticorpo IgE são altos, e a administração experimental de抗ígenos de helmintos irá resultar em anafilaxia aguda, confirmando o papel de hipersensibilidade do tipo I neste fenômeno. Uma reação similar é observada na fasciolíase em bezerros, nos quais o pico nos títulos de anticorpos PCA coincide com a expulsão do parasita.

Variações entre vermes

Os tecidos de helmintos podem ser considerados xenoenxertos, isto é, enxerto entre indivíduos de duas espécies diferentes. A intensidade no processo de rejeição do enxerto pode variar entre diferentes hospedeiros e entre diferentes vermes. Linhagens de camundongos isogênicos diferem na sua habilidade de expelir nematódeos intestinais como o *T. muris*. Uma vez que os camundongos isogênicos são geneticamente idênticos, essas variações na resistência ao *T. muris* devem ser devidas a diferenças entre os vermes. Será possível que alguns vermes particulares possam estimular uma resposta DC1, enquanto outros estimulam respostas DC2? Sabe-se que linhagens desses parasitas diferem na sua habilidade de estimular respostas Th1 e Th2, o que pode ser devido à manipulação da resposta imune por cada verme. Por exemplo, o *T. muris* pode produzir uma molécula relacionada ao IFN- γ que suprime a resposta Th2 e, assim, aumenta a sobrevivência do verme. De maneira alternativa, essas diferenças podem ser devidas à dose parasitária. Assim, baixos níveis de infestação por *T. muris* provocam uma resposta Th1 e o parasita persiste. Se altas doses de parasitas são administradas, os camundongos montam uma resposta Th2 e expelem os parasitas. Portanto, um limite de infecção provavelmente é crítico para o desenvolvimento da resistência.

Imunidade Mediada por Células

Como discutido anteriormente, os抗ígenos dos vermes preferencialmente estimulam respostas Th2, e as respostas Th1 podem ser de pouco benefício protetor. No entanto, os linfócitos T citotóxicos podem atacar helmintos que estejam profundamente embebidos na mucosa intestinal ou que estejam realizando migração tecidual. Demonstrou-se que reações imunes mediadas por células ocorrem nas infecções por *Trichinella spiralis* e *Trichostrongylus colubriformis*. No primeiro, a imunidade pode ser transferida para animais normais por meio de células linfoides, e animais infectados apresentam reação de hipersensibilidade tardia aos抗ígenos do verme. Testes *in vitro* para imunidade mediada por células, como a produção de citocinas e a proliferação de linfócitos, também são positivos nessas infecções. No caso do *T. colubriformis*, a imunidade pode ser transferida dos animais imunes para animais normais tanto por células como por soro, e o local da ligação do verme é submetido a uma infiltração maciça de linfócitos ([Quadro 27-1](#)). Os linfócitos de ovelhas infectadas por *H. contortus* irão liberar citocinas e se dividirão em resposta ao抗ígeno do verme, já tendo sido demonstrado que a imunidade a esse organismo pode ser transferida passivamente para ovelhas singênicas pelos linfócitos.

Quadro 27-

1

Células especializadas anti-helmintos

A imunidade tipo II engloba a resposta mediada por anticorpos requerida para a proteção contra helmintos. Este tipo de resposta é normalmente mediada pelas células Th2 que secretam principalmente 3 citocinas: IL-4, IL-5 e IL-13. A fonte destas 3 citocinas foi investigada em camundongos infectados experimentalmente com o nematódeo *Nippostrongylus brasiliensis*, e os investigadores encontraram que a IL-13

não vem das células Th2, mas preferencialmente de uma nova população de células mononucleares chamadas nuóцитos. Os nuóцитos se expandem em resposta às citocinas do tipo II – as citocinas indutoras IL-25 e IL-33. Os nuóцитos são encontrados no baço, linfonodos mesentéricos e na medula óssea dos camundongos *naïve*, onde constituem menos de 0,2% das células. Eles não apresentam nenhum dos marcadores característicos encontrados em outros leucócitos, mas são positivos para o MHC de classe II. Ainda resta ser observado se eles realmente representam uma nova população de leucócitos.

Neill DR, Wong SH, Bellosi A, et al. Nuocytes represent a new innate effector leukocyte that mediates type-2 immunity. *Nature*. 2010;464: 1367-70.

Cistos viáveis do cestódeo *Taenia solium* desencadeiam uma resposta Th2 e, dessa forma, a produção de IgE. Entretanto, depois que o cisto morre, ele estimula uma resposta Th1 e a formação de granuloma. Biópsias demonstram a presença de IL-12, IL-2 e IFN- γ associada a granulomas que circundam os cistos do cestódeo em processo de morte. É provável que a resposta Th1 ocorra apenas quando o parasita não pode mais modular a resposta imune do hospedeiro.

Linfócitos T sensibilizados atacam os helmintos por dois mecanismos. Primeiro, o desenvolvimento de hipersensibilidade tardia atrai as células mononucleares para o local da invasão larval e torna o ambiente local inadequado para crescimento ou migração. Segundo, os linfócitos citotóxicos podem causar destruição larval. Dessa forma, o tratamento de animais experimentais com vacina contendo bacilos de Calmette-Guérin (BCG), um tratamento que estimula os linfócitos T ([Capítulo 39](#)), inibe as metástases de cistos hidáticos (*Echinococcus granulosus*). Nestes animais tratados, o espaço que circunda o cisto pode estar preenchido por linfócitos grandes. Também é comum observar, *in vivo*, grandes linfócitos se aderindo firmemente às larvas de nematódeos realizando migração.

Nas infestações por cestódeos nos quais o cisto do parasita (metacestódeo) cresce no hospedeiro, o parasita deve obter proteínas para sua nutrição. Entretanto, na prática, o cisticerco de *Taenia ovis* cresce mais na presença de soro imune do que de soro não imune. Os parasitas possuem receptores Fc, e é possível que imunoglobulinas do hospedeiro alimentem o parasita. Já que o fluido do cisto contém mitógenos de linfócitos, já foi sugerido também que isso pode estimular a produção de imunoglobulinas que, então, podem ser usadas pelo parasita.

A complexidade da resistência aos helmintos é bem demonstrada em ovelhas criadas para resistência ao *H. contortus*. Comparadas a ovelhas suscetíveis, existem diferenças na função dos linfócitos B; as ovelhas resistentes apresentam significativamente mais células contendo IgA e IgG1. Também existe evidência para diferenças na função dos linfócitos T, porque as ovelhas resistentes respondem melhor a um antígeno dependente de T, como a ovalbumina, e o tratamento de carneiros resistentes com anticorpos monoclonais para CD4 bloqueia completamente sua resistência ao *H. contortus*. Os números de mastócitos de mucosa e a eosinofilia tecidual também são reduzidos nessas ovelhas tratadas. Em contraste, a eliminação das células CD8 $^{+}$ não possui efeito na

resistência. Em geral, as ovelhas resistentes apresentam números maiores de eosinófilos, e curiosamente, essas ovelhas resistentes são mais calmas do que as suscetíveis.

Evasão da Resposta Imune

Apesar de existirem múltiplos mecanismos pelos quais os animais resistem à infecção por helminto, é óbvio, mesmo para um observador casual, que estas defesas não são muito eficazes. Os helmintos parasitas que se adaptaram de forma eficaz podem sobreviver e funcionar na presença de um sistema imune totalmente funcional no hospedeiro. Em geral, os helmintos são mais suscetíveis ao ataque durante a migração nos tecidos. Assim, a maioria das estratégias de evasão funciona no estágio larval. Devido à grande diversidade nas espécies de helmintos e suas estratégias reprodutivas, é razoável dizer que eles também empregam uma diversidade muito grande de estratégias imuno-evasivas.

Evasão da Resposta Imune Inata

A *Brugia malayi* secreta serpinas que inibem as serinoproteases dos neutrófilos. *E. granulosus* secreta um inibidor de elastase que bloqueia a atração de neutrófilos por C5a ou fator ativador de plaquetas (PAF). Muitos helmintos expressam antioxidantes de superfície como a superóxido dismutase, glutatona peroxidase e glutatona S-transferase, que podem neutralizar a explosão oxidativa do hospedeiro e proteger a sua superfície de oxidação (Fig. 27-12). Um antioxidante secretado pela *F. hepatica* chamado peroxiredoxina causa ativação alternativa dos macrófagos bovinos, resultando em alta atividade da arginase, baixo óxido nítrico, baixo IFN- γ e alta produção de IL-10. Isso, somado à elevada produção de IL-4, IL-5 e IL-13, promove uma resposta Th2.

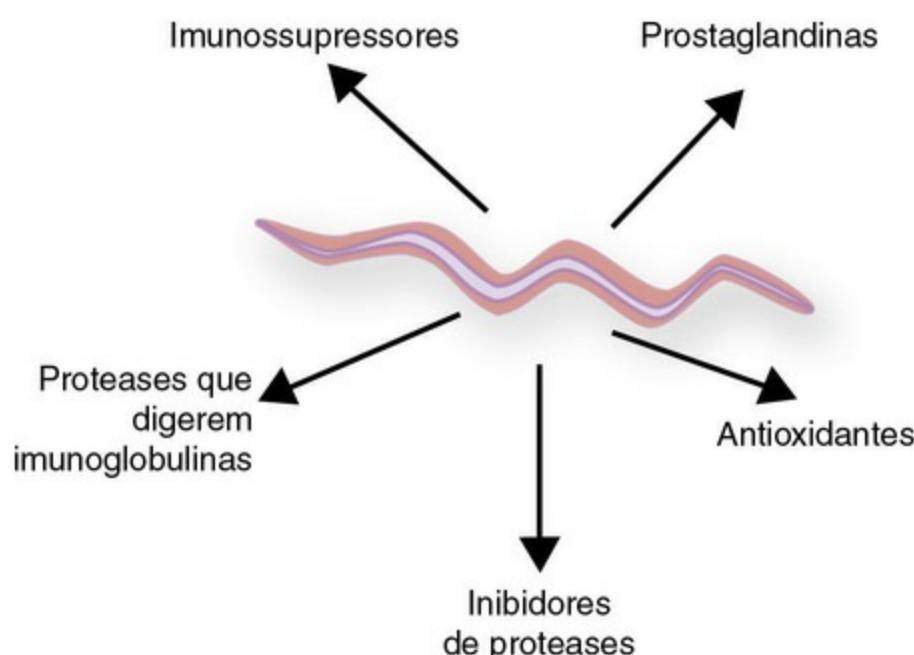


FIGURA 27-12 Alguns métodos pelos quais as larvas de helmintos em migração evadem as defesas do hospedeiro.

Muitos parasitas interferem com o sistema complemento. Por exemplo, esquistossomos podem neutralizar a via alternativa de complemento pela inserção do fator acelerador do decaimento (CD55) do seu hospedeiro na sua própria bicamada lipídica externa. Cestódeos podem secretar proteoglicanos sulfatados, que ativam o complemento nos fluidos dos tecidos. A calreticulina é uma molécula que pode ligar e bloquear as atividades de C1q. Parasitas como *Necator americanus* e *H. contortus* secretam homólogos da calreticulina, que também se ligam a C1q e bloqueiam a sua atividade.

Evasão da Resposta Imune Adquirida

Os helmintos se tornaram progressivamente menos antigênicos conforme evoluíram na presença de um sistema imune funcional. Presumivelmente, a seleção natural favorece a sobrevivência de parasitas com reduzida antigenicidade. *H. contortus* é muito menos antigênico em ovelhas, seu hospedeiro natural, do que em coelhos, os quais normalmente não são infectados. Desta forma, as ovelhas respondem a menos antígenos do *H. contortus* do que os coelhos.

Os helmintos que vivem nos tecidos podem reduzir a sua antigenicidade pela absorção de抗ígenos do hospedeiro em sua superfície e mascarando os抗ígenos parasitários. Isto ocorre nas infestações por *T. solium* em suínos, nos quais os parasitas são cobertos por IgG. É provável que os vermes possuam um receptor Fc. Os cisticercos também podem absorver moléculas MHC na sua superfície.

Outro mecanismo de evasão imune é o uso da variação antigênica sequencial. Apesar dos helmintos não terem desenvolvido um sistema tão complexo como o observado na tripanossomíase, uma variação antigênica gradual é reconhecida. Os抗ígenos da cutícula da larva de *T. spiralis* mudam após cada muda. Mesmo durante sua fase de crescimento, essas larvas mudam a expressão dos抗ígenos de superfície. Alguns parasitas, como a *Fasciola hepatica*, quando expostos a anticorpos, descamam seu glicocálice e, portanto, seus抗ígenos de superfície.

Alguns parasitas interferem com o processamento de抗ígenos. Os macrófagos dos animais infestados por esquistossomos são células apresentadoras de抗ígeno incompetentes. Os vermes de filária secretam inibidores que bloqueiam as proteases dos macrófagos. A *Taenia taeniaeformis* secreta teniastatina, um inibidor de protease que inibe a quimiotaxia de neutrófilos, a ativação do complemento, a proliferação de linfócitos T e a produção de IL-2.

A imunossupressão é uma característica consistente de animais parasitados. Isto pode ser devido à produção de moléculas imunossupressoras ou ao redirecionamento da resposta imune para a produção de células T reguladoras e tolerância. A *F. hepatica* secreta proteases que destroem as imunoglobulinas. Essas proteases podem gerar fragmentos Fab que podem ligar e mascarar os抗ígenos parasitários. Em adição, a proteína do tegumento da *F. hepatica* suprime a produção de IFN-γ e IL-12 pela ação direta nas células dendríticas, possivelmente suprimindo a sinalização por NF-κB.

Muitos helmintos suprimem a resposta imune do hospedeiro pela promoção da produção de células Treg e linfócitos B secretores de IL-10. Esses efeitos supressivos

também podem reduzir a inflamação mediada por Th17. Pelo fato de a infestação pela *F. hepatica* ser um forte indutor da resposta Th2, a capacidade de o animal montar uma resposta Th1 e interferir nos testes diagnósticos – como a medida de IFN- γ em sangue total, que é usada para o diagnóstico da tuberculose bovina – pode ser afetada de maneira adversa. As ovelhas infectadas com *H. contortus* podem se tornar especificamente suprimidas de modo a não reagir ao *H. contortus*, embora permaneçam responsivas aos parasitas não relacionados. As infestações por *Ostertagia ostertagi* e *Trichostrongylus axei* debilitam a resposta dos linfócitos aos mitógenos nos bezerros. O *Oesophagostomum radiatum* secreta moléculas que inibem a resposta de linfócitos a抗ígenos e mitógenos. Em outras infecções de helmintos, como a triquinose, os animais infectados são imunossuprimidos de forma inespecífica. Esta imunossupressão é refletida na redução da resistência a outras infecções, em uma resposta pobre a vacinas e no prolongamento da sobrevivência de enxertos de pele.

Vacinação

Não é surpreendente, considerando-se a baixa resposta do hospedeiro aos vermes parasitas e a disponibilidade de anti-helmínticos baratos e eficazes, que vacinas contra helmintos não estejam amplamente disponíveis. Contudo, o surgimento de resistência a anti-helmínticos e preocupações ambientais levantadas pelo uso excessivo de químicos resultaram em um aumento no interesse nas vacinas antiparasitas. O uso das vacinas é baseado na suposição de que a resposta imune do hospedeiro pode controlar ou prevenir uma infecção. Isso não é sempre óbvio em infecções por helmintos, e vacinas tradicionais podem ser de pouco uso. Apesar disso, uma vacina recombinante contra *T. ovis* foi produzida, a qual pode induzir imunidade protetora em ovelhas. Essa vacina contém um antígeno clonado de oncosfera (To45W) e um adjuvante baseado em saponina. Ela estimula uma resposta que previne a penetração do parasita na parede do intestino. A vacina proporciona uma imunidade protetora por pelo menos 12 meses, e cerca de 98% dos carneiros naturalmente desafiados são protegidos. Vacinas recombinantes similares de único antígeno demonstraram ser altamente eficazes contra *E. granulosus* em ovelhas.

A proteção eficaz contra alguns helmintos também foi obtida pelo uso de organismos vivos irradiados. A mais importante dessas é a vacina usada para proteger bezerros contra pneumonia causada pelo nematódeo pulmonar *Dictyocaulus viviparus*. Nessa vacina, as larvas de segundo estágio, eclodidas dos ovos em cultura, são expostas a 40.000 R de irradiação X, e duas doses dessas larvas são então administradas por via oral aos bezerros. As larvas podem penetrar no intestino do animal, mas já que elas não são capazes de se desenvolverem em larvas de terceiro estágio, elas nunca chegam ao pulmão, e são, portanto, não patogênicas. Durante seu processo de ecdisse (perda da cutícula), a larva estimula a produção de anticorpos que podem bloquear a reinfecção. A eficiência dessa vacina depende muito do momento e da dose de desafio, já que mesmo bezerros vacinados podem demonstrar sinais brandos de pneumonia se colocados em pastos maciçamente contaminados.

Os principais抗ígenos de helmintos são de dois tipos: produtos solúveis de

excreção/secreção e antígenos ligados à superfície do parasita (antígenos somáticos). Os antígenos imunodominantes de nematódeos são os antígenos/alérgenos poliproteínas que atuam como proteínas ligantes de lipídio. Outro antígeno somático importante é a enzima γ -glutamil transpeptidase. Alguns antígenos somáticos, como aqueles no intestino do parasita, ficam escondidos, já que não estão normalmente expostos à resposta imune do hospedeiro e, portanto, podem ser potenciais candidatos para vacinas. Por exemplo, a vacinação experimental de carneiros e cabritos contra a aminopeptidase intestinal de *H. contortus* (chamada de H11) resultou em quedas significativas nos números de parasitas e sua fecundidade.

Os bovinos montam respostas protetoras contra a infecção por *Fasciola*. Estas são especialmente eficazes contra doses altas únicas, mas são menos eficazes contra infecções mais brandas seriadas, o tipo provavelmente encontrado no campo. Animais podem ser protegidos contra a fasciolíase por meio do uso de antígenos parasitários definidos, como a proteína ligante de ácido graxo, glutationa S-transferase, catepsina L protease e hemoglobina do verme hepático. Os parasitas irradiados podem induzir imunidade, assim como extratos brutos do parasita.

Em geral, o uso de vacinas para helmintos não é amplamente aceito. Há relutância por parte dos fazendeiros em mudar procedimentos de controle já estabelecidos, especialmente quando o principal encargo financeiro destas infecções é sustentado por terceiros.

Imunidade a Artrópodes

Quando artrópodes como carrapatos ou mosquitos picam um animal, eles injetam saliva. Essa saliva contém enzimas digestivas que auxiliam o parasita a obter sua refeição de sangue. A saliva também contém componentes designados para minimizar as respostas do hospedeiro. Por exemplo, a saliva do artrópode contém quinases que destroem bradicinina, a qual medeia a dor e o prurido, e proteínas ligantes de histamina, as quais possuem um efeito semelhante. Proteínas anticomplemento são encontradas na saliva de muitas espécies diferentes de carrapatos. O *Ixodes scapularis* contém uma proteína que regula a via alternativa do sistema complemento. Ela desloca a properdina e aumenta a degradação da C3bBb convertase. Como resultado, os atos de coçar e se limpar são minimizados.

A saliva do carrapato *Ixodes ricinus* prejudica a maturação e a capacidade apresentadora de antígenos de células dendríticas em cultura. A administração da saliva do carrapato aos camundongos inibe a migração das células dendríticas da pele inflamada aos linfonodos drenantes e reduz a habilidade destas células dendríticas de apresentar抗ígenos aos linfócitos T. Além disso, essas células dendríticas tratadas falham em promover respostas Th1 e Th17 enquanto promovem a resposta Th2. Todos esses efeitos servem para promover a ligação prolongada e a alimentação dos carrapatos.

Devido ao fato de algumas proteínas da saliva serem antigênicas, seria esperado que elas induzissem respostas imunes específicas que impedissem a habilidade do parasita de se alimentar. Entretanto, carrapatos desenvolveram recursos imunossupressores e

anti-inflamatórios que lhes permitem se alimentar mais eficientemente.

A saliva do carrapato impede a função do macrófago e suprime as respostas dos linfócitos T aos mitógenos, assim como a produção de IL-1 β e as citocinas Th1 IFN- γ e IL-2. Ela suprime a atividade das células NK e a produção de óxido nítrico pelos macrófagos. A saliva dos carrapatos *Dermacentor andersoni* e *I. ricinus* aumenta a produção de citocinas Th2 IL-4 e IL-10. Um imunossupressor da saliva do carrapato se liga especificamente ao linfócito T CD4 e, dessa forma, bloqueia a sinalização induzida por antígeno e as respostas dos linfócitos T. A saliva do *I. ricinus* também inibe a proliferação dos linfócitos B do hospedeiro. Uma proteína da saliva do *I. scapularis* inibe a proliferação dos linfócitos B expostos às proteínas Osp da bactéria da doença de Lyme, *Borrelia burgdorferi*, mas não possui efeito nos linfócitos T. Está absolutamente claro que os carrapatos desenvolveram muitos mecanismos para prevenir o ataque imunológico enquanto se alimentam.

As respostas imunes do hospedeiro à saliva injetada pelo artrópode são de três tipos. Alguns componentes salivares são de baixo peso molecular e não podem funcionar como抗ígenos normais. Entretanto, eles podem se ligar às proteínas da pele como o colágeno, e então atuar como haptenos, estimulando respostas Th1. Em uma exposição subsequente, estes haptenos induzem uma reação de hipersensibilidade tardia. Outros抗ígenos salivares podem se ligar às células de Langherans da epiderme e induzir hipersensibilidade cutânea basofílica, uma resposta Th1 associada à produção de anticorpos IgG e infiltração basofílica. Se estes basófilos forem destruídos por um soro antibasofílico, a resistência à picada dos artrópodes é reduzida. O terceiro tipo de resposta à saliva do artrópode é uma resposta Th2, levando à produção de IgE e à hipersensibilidade tipo I. Essa resposta pode induzir uma inflamação local grave na pele, levando a dor ou prurido. Cada um desses três tipos de resposta pode modificar a pele de tal forma que a alimentação do artrópode é prejudicada e o animal se torna uma fonte menos atraente de alimento. Infelizmente, a seleção natural e a evolução asseguram que o artrópode hematófago também seja capaz de resistir a tais respostas. (Essas hipersensibilidades são mais bem discutidas no [Capítulo 28](#)).

Sarna Demodécica

O ácaro de sarna *Demodex folliculorum* é um simbionte normal, comumente presente em folículos pilosos e, apenas ocasionalmente causa doença. Quando ocorre a sarna demodécica, a reação inflamatória ao redor do ácaro e de seus fragmentos contém células mononucleares, incluindo alguns plasmócitos. Os linfócitos infiltrantes tendem a ser linfócitos T CD8 $^{+}$. A formação do granuloma do tipo II pode ocorrer ocasionalmente. A presença de linfócitos T citotóxicos sugere que essa seja uma reação de hipersensibilidade tipo IV, talvez uma forma de dermatite alérgica por contato. Os linfócitos T também podem ser direcionados contra os抗ígenos do ácaro e refletir uma resposta defensiva do hospedeiro, enquanto a ausência de eosinófilos e edema na lesão sugerem que a hipersensibilidade tipo I não é relativamente importante. É interessante ressaltar que agentes imunossupressores como o soro antilinfócito, azatioprina, ou

terapia prolongada com esteroides predispõem o animal ao desenvolvimento da sarna demodélica. Animais com sarna demodélica generalizada apresentam função normal dos neutrófilos e respondem normalmente a vacinas ou outras proteínas estranhas. Contudo, sua resposta de linfócitos T a mitógenos como a fito-hemaglutinina e a concanavalina A está reduzida. Isso é uma supressão progressiva, e tende a aumentar em casos graves. Se os linfócitos T de cães com sarna demodélica forem lavados livres do soro, eles retomam sua habilidade de responder a mitógenos. O soro desses animais também é capaz de suprimir a proliferação de linfócitos T dos animais normais.

Dermatite por Picada de Pulga

As pulgas hematófagas secretam saliva no local da picada. Alguns dos componentes da saliva da pulga são de baixo peso molecular e atuam como haptenos após a ligação com colágenos da derme. Como resultado ocorre uma reação de hipersensibilidade tipo IV local caracterizada por infiltração celular mononuclear. Em alguns animais sensibilizados, essa reação tipo IV é gradualmente substituída, em um período de meses, por uma reação tipo I e a infiltração mononuclear gradativamente muda para uma infiltração eosinofílica. (Uma série de eventos semelhantes foi relatada na sarna sarcóptica em porcos). A resposta imune montada por animais alérgicos à picada de pulga é protetora. Assim, as pulgas produzem menos ovos em gatos alérgicos quando em comparação com aqueles que nunca haviam entrado em contato com pulgas. Os gatos alérgicos a pulgas também parecem remover mais pulgas durante a autolimpeza do que os que nunca haviam entrado em contato. Vacinas experimentais contendo os抗ígenos principais do intestino médio da pulga do gato foram capazes de reduzir as populações de pulgas em cães, e as fêmeas de pulgas recuperadas desses animais imunizados produziram significativamente menos ovos. Isso sugere que a vacinação pode eventualmente ser eficaz no controle das populações de pulgas.

Da mesma forma, tem sido obtido sucesso com uma vacina de proteína recombinante da glândula salivar para interromper a hematofagia das moscas do chifre (*Haematobia irritans*). Essa vacina reduziu a hematofagia e atrasou o desenvolvimento dos ovos nas moscas que se alimentaram nos animais vacinados.

Infestação de Carrapatos

Foi observado que os carrapatos de animais não imunes são maiores do que de animais imunes. Apesar de a natureza dessa resistência não ser clara, foi sugerido que reações de hipersensibilidade local à saliva do carrapato podem restringir o fluxo sanguíneo para o carrapato e reduzir seu suprimento alimentar e seu crescimento. É possível imunizar preás com homogenados de carrapatos e demonstrar que carrapatos que realizam hematofagia nesses animais apresentam fertilidade reduzida. Apesar de a vacinação contra抗ígenos da saliva ter baixa probabilidade em conferir imunidade efetiva contra artrópodes hematófagos, existe uma abordagem alternativa. Já que muitos artrópodes de importância veterinária ingerem sangue de seu hospedeiro, consequentemente também

irão ingerir imunoglobulinas, componentes do complemento e células. Isso sugere que, se um animal for imunizado com抗ígenos internos do carrapato, poderia haver dano local. Esses抗ígenos internos foram denominados抗ígenos “escondidos” ou “ocultos”, já que, sob circunstâncias normais, o hospedeiro não iria encontrá-los. Vacinas confeccionadas contra抗ígenos do intestino do carrapato *B. microplus* podem inibir a reprodução do carrapato. De fato, uma vacina recombinante contra carrapatos baseada em tal抗ígeno recombinante, o Bm86, está disponível na Austrália e América Central. Os anticorpos produzidos se ligam à borda- em-escova das células intestinais do carrapato, inibem a endocitose, e impedem o carrapato de ingurgitar completamente. Assim o processo digestivo é prejudicado, e o carrapato experimenta fome, perda de fecundidade e fraqueza, podendo se desprender de seu hospedeiro. Como resultado, o número de carrapatos em animais vacinados é reduzido.

Infestação por mosca do gênero *Hypoderma*

Diferentemente dos artrópodes descritos anteriormente, a larva da mosca do berne (*Hypoderma bovis* e *Hypoderma lineatum*) efetivamente migra pelos tecidos corpóreos. Essas larvas estão, de certa forma, na mesma posição das larvas de helmintos que realizam migração – elas devem efetivamente sobreviver ou evadir a resposta de xenotransplante do hospedeiro. De fato, as primeiras larvas dessas moscas não desencadeiam inflamação significativa e também são imunossupressoras. A hipodermina A, a protease secretada por essas larvas, pode inibir as respostas a mitógenos e reduzir a produção de IL-2, provavelmente pela destruição dos receptores da superfície celular. A vacinação com uma proteína clonada da mosca do gênero *Hypoderma* protegeu de forma eficaz os bovinos contra infestações subsequentes.

A defesa imune também tem um papel prevenindo a invasão por outros artrópodes que penetram a pele. A infestação da pele da ovelha com a larva da mosca *Lucilia cuprina* resulta em ataque. As ovelhas podem ser cruzadas para baixa e alta resistência ao ataque. Ovelhas resistentes possuem maiores números de linfócitos B positivos para IgE na sua pele do que as ovelhas suscetíveis. As ovelhas resistentes também montam uma resposta inflamatória melhor e produzem mais exsudado fluido quando injetados produtos excretórios e secretórios das larvas. Por outro lado, as proteases larvais inibem a ativação do complemento e degradam as imunoglobulinas.

¹Nota da Revisão Científica: A eficácia das vacinas atualmente disponíveis no mercado para imunização em larga escala é controversa. O leitor encontrará uma revisão extensa das vacinas contra leishmaníase já desenvolvidas para várias espécies, assim como os requerimentos para que sejam consideradas eficazes em: PLoS Negl Trop Dis. 2011 Mar 29;5(3):e943. doi: 10.1371/journal.pntd.0000943

Hipersensibilidade do Tipo I

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Indução de Hipersensibilidade do Tipo I

Imunoglobulina E

Produção de Imunoglobulina E

Receptores de Imunoglobulina E

Mastócitos

Estrutura e Localização

Origem

Resposta de Mastócitos a Antígenos

Mediadores Derivados de Mastócitos

Interleucina 33

Regulação da Desgranulação de Mastócitos

Regulação da Resposta aos Mediadores de Mastócitos

Mastócitos nas Infecções

Reação de Fase Tardia

Basófilos

Eosinófilos

Ativação de Eosinófilos

Desgranulação e Mediadores de Eosinófilos

Outras Células

Hipersensibilidade Clínica do Tipo I

Anafilaxia Alérgica

Doenças Alérgicas Específicas

Hipótese da Higiene

Alergia ao Leite

Alergia Alimentar

Dermatite Alérgica a Inalantes e Dermatite Atópica

Alergias a Vacinas e Medicamentos

Alergias a Parasitas

Pontos Principais

- As hipersensibilidades do tipo I, também denominadas hipersensibilidades imediatas, são mediadas pela imunoglobulina E (IgE) aderida aos mastócitos.
- A doença é causada pela liberação de moléculas inflamatórias pelos mastócitos após a ligação dos抗ígenos à IgE.
- Os sinais clínicos da doença alérgica dependem, em grande parte, da via pela qual os抗ígenos (alérgenos) entram no corpo.
- A liberação sistêmica maciça de moléculas inflamatórias pelos mastócitos pode desencadear a anafilaxia alérgica. Nessa síndrome, os animais podem entrar em colapso e morrer rapidamente devido à contração de importantes músculos lisos, como os que revestem os brônquios.
- Os animais sofrem comumente de alergias a alimentos,抗ígenos inalados, vacinas ou medicamentos.
- Em muitos casos, especialmente no cão, essas alergias podem se manifestar como prurido intenso.
- O tratamento pode incluir adrenalina para anafilaxia alérgica, corticosteroides para inflamação local e injeções de dessensibilização de alérgeno para controle prolongado. A solução mais satisfatória é impedir a exposição aos alérgenos agressores.

As reações de hipersensibilidade do tipo I são uma forma de inflamação aguda que resulta da interação de抗ígenos com IgE ligadas a mastócitos. Isso leva à liberação do conteúdo dos grânulos de mastócitos ([Fig. 28-1](#)). O conteúdo granular, por sua vez, causa inflamação aguda. Os benefícios desse tipo de inflamação são incertos, mas seu significado clínico na medicina veterinária é importante ([Quadro 28-1](#)).

Quadro 28-

1

Nomenclatura

A IgE medeia as reações de hipersensibilidade imediata, assim chamadas porque se desenvolvem dentro de segundos ou minutos após exposição ao抗ígeno. Esse tipo de

reação de hipersensibilidade é também comumente denominado de alergia. Os antígenos que estimulam as alergias podem ser chamados de alérgenos. Se uma reação de hipersensibilidade imediata for sistêmica e com risco de morte, será chamada de anafilaxia alérgica ou choque anafilático. Às vezes, um animal pode ter uma reação que é similar à anafilaxia alérgica, mas não é mediada por mecanismos imunológicos. Esse tipo de reação é descrita como anafilactoide.

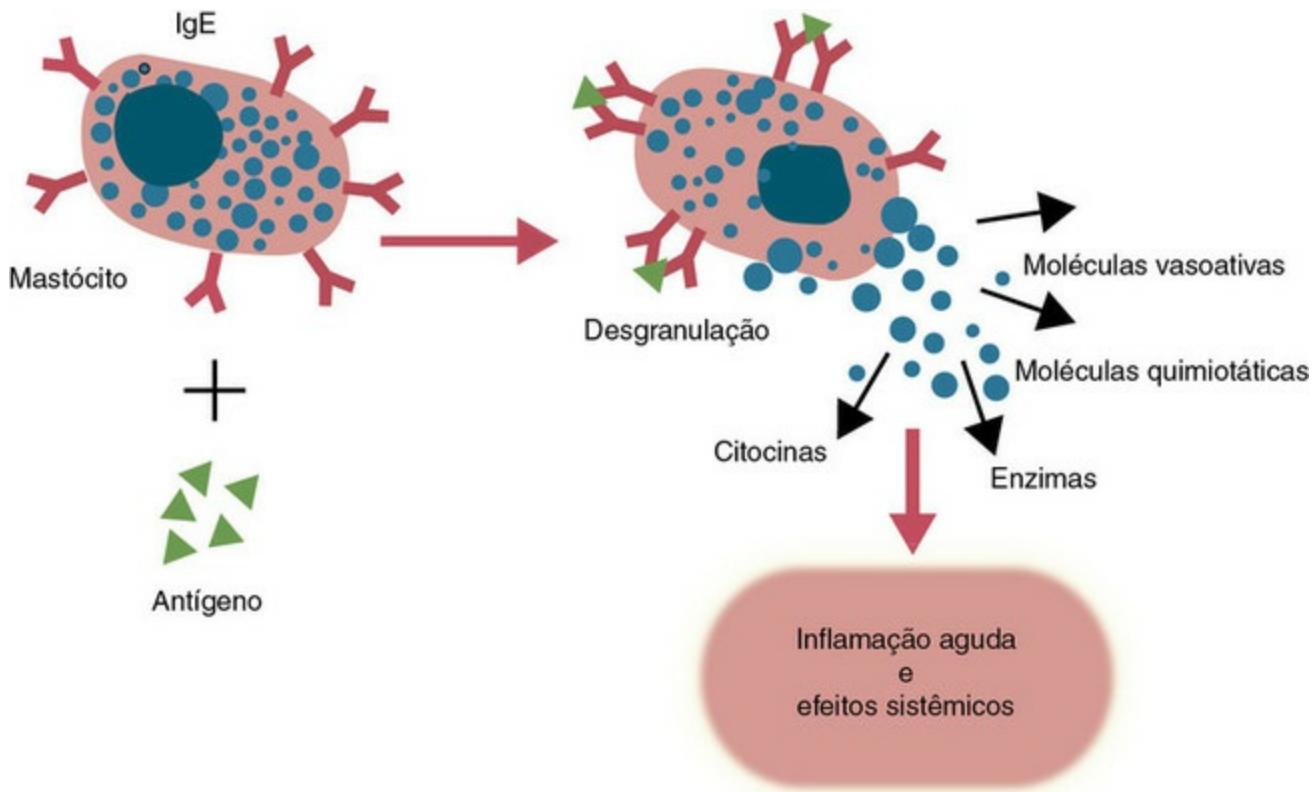


FIGURA 28-1 Mecanismo das reações de hipersensibilidade do tipo I. Numerosas moléculas biologicamente ativas são liberadas por mastócitos e basófilos quando o antígeno faz ligação cruzada com duas moléculas de IgE na superfície de mastócitos. Algumas são produzidas imediatamente. Outras podem ser sintetizadas dentro de minutos ou horas.

Indução de Hipersensibilidade do Tipo I

Todos os animais são expostos a antígenos ambientais no alimento ou no ar inalado. A maioria dos animais normais responde a esses antígenos produzindo anticorpos IgG ou IgA, e não há consequência clínica óbvia. Alguns animais, no entanto, podem responder aos antígenos ambientais montando uma resposta Th2 exagerada e produzindo quantidades excessivas de anticorpos IgE. São esses animais que desenvolvem reações de hipersensibilidade do tipo I ou alergias. A produção excessiva de IgE é denominada atopia, e os indivíduos afetados são chamados de atópicos. O desenvolvimento de atopia e hipersensibilidade do tipo I depende da interação dos genes e dos fatores

ambientais. A genética da atopia e da alergia é complexa. Se ambos os pais forem atópicos, a maioria dos seus filhos também será e sofrerá de alergias. Se apenas um dos pais é atópico, a porcentagem de atopia dos descendentes varia. Também há uma predisposição racial para a atopia nos cães. A dermatite atópica, por exemplo, é mais comumente observada em Terriers (Bull, Welsh, Caim, West Highland White, Scottish), Dálmatas e Setters Irlandeses, embora cães sem raça definida também possam ser afetados. Acredita-se que a hereditariedade da dermatite atópica em Labradores e Golden Retrievers seja relativamente alta, de 0,47. Em equinos, altos níveis de IgE estão associados a certos haplótipos ELA-DRB.

Os fatores ambientais, como as infecções na infância, podem influenciar o desenvolvimento de doenças atópicas em humanos. As crianças que tiveram infecções múltiplas quando jovens parecem ser menos propensas a desenvolver alergias do que aquelas que não foram expostas a tais infecções. Por outro lado, o contato com alérgenos no 1º dia de vida predispõe os filhotes de cão a desenvolver níveis significativamente mais altos de IgE do que aqueles filhotes sensibilizados com 4 meses de idade. Como discutido no [Capítulo 22](#), há uma crença crescente de que o desenvolvimento do sistema imune, e especialmente a tendência de desenvolver alergias, é regulada pela microbiota intestinal. É possível que o grande aumento das doenças alérgicas observado nos países em desenvolvimento seja influenciado pelas alterações na microbiota provocadas por mudanças na dieta ou no uso de antibióticos.

Os animais normais infestados por vermes parasitas e insetos também tendem a produzir grandes quantidades de IgE. Acredita-se que a resposta de IgE possa ter evoluído especificamente para neutralizar esses organismos. A quitina, um biopolímero que confere rigidez estrutural a fungos, insetos e helmintos, induz o acúmulo de células, tais como eosinófilos e basófilos, nos tecidos e pode ser um desencadeador de algumas dessas reações alérgicas. De fato, as reações de cura espontânea vistas em ovelhas parasitadas têm sido o único aspecto benéfico bem caracterizado da hipersensibilidade do tipo I. É interessante notar que os cães atópicos e parasitados podem ter níveis de IgA reduzidos, uma observação que suporta o conceito de que a deficiência de IgA pode predispor ao aumento compensatório da produção de IgE ([Capítulo 22](#)).

Imunoglobulina E

A IgE é uma imunoglobulina de estrutura convencional de 4 cadeias e com um tamanho de aproximadamente 200 KDa ([Fig. 16-7](#)). É encontrada no soro em quantidades muito pequenas (9 a 700 µg/mL em cães), e sua meia-vida é de apenas 2 dias. A maioria da IgE corpórea está firmemente ligada aos receptores Fc ϵ nos mastócitos teciduais, nos quais a IgE tem meia-vida de 11 a 12 dias. Algumas das subclasses de IgG também podem se ligar aos receptores de mastócitos e mediar reações de hipersensibilidade do tipo I. A IgG4, por exemplo, é associada à dermatite atópica canina. No entanto, a afinidade dessas subclasses aos mastócitos é muito menor do que a da IgE, e elas possuem uma relevância clínica muito menor.

Produção de Imunoglobulina E

Os indivíduos atópicos são predispostos a gerar linfócitos Th2. Os linfócitos Th2 produzem interleucina-4 (IL-4), IL-5 e IL-13. Essas citocinas, juntamente com a coestimulação de CD40, desencadeiam a síntese de IgE pelos linfócitos B. A IL-4 também é produzida em quantidades significativas pelos mastócitos estimulados. Essa IL-4 derivada de mastócitos pode alterar o equilíbrio de células auxiliares e aumentar ainda mais a produção de linfócitos Th2 e a liberação de IL-4 (Fig. 28-2). Algumas pessoas alérgicas superexpressam IL-4, levando a excessiva atividade de linfócitos Th2 e elevada produção dessa citocina.

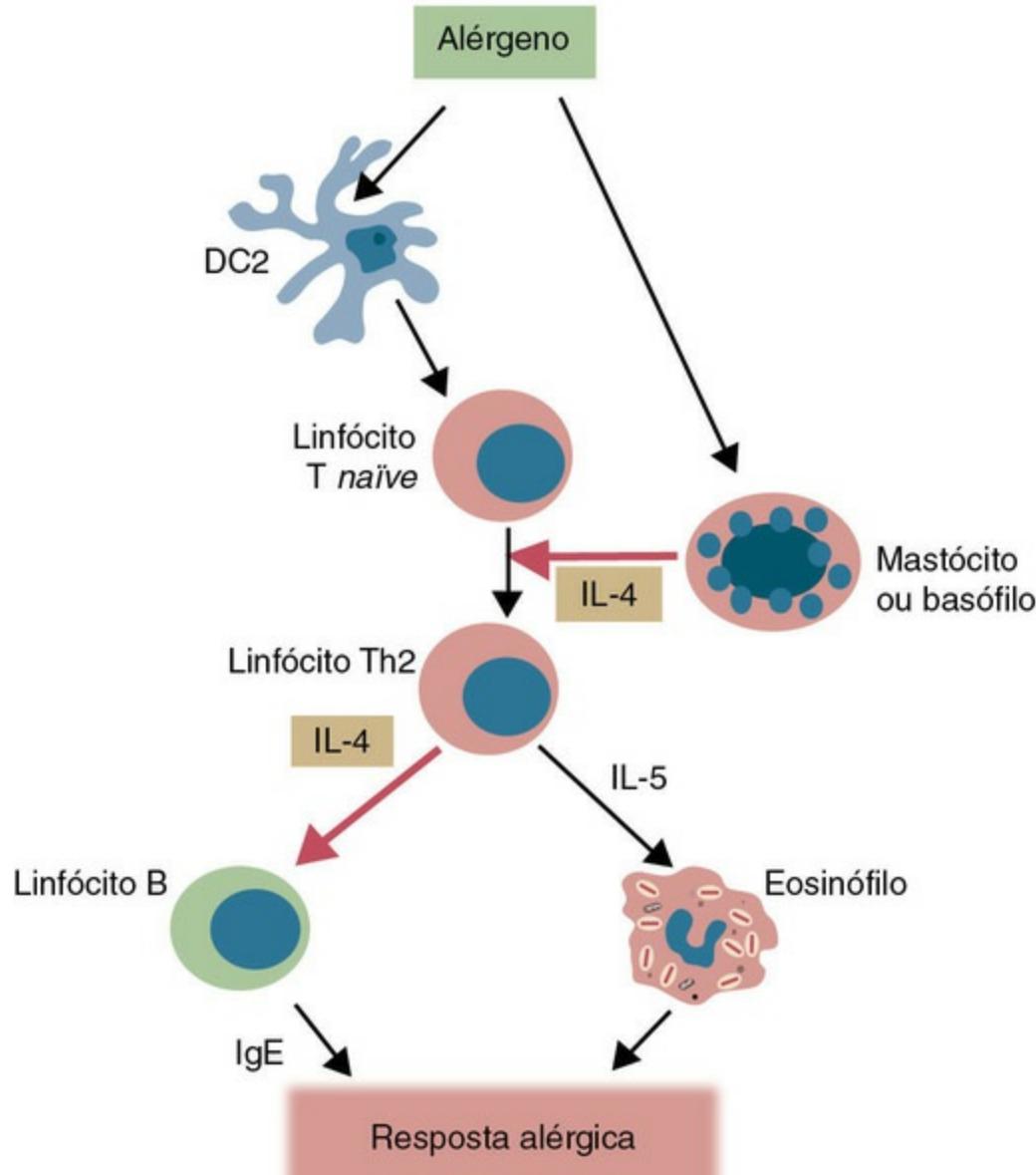


FIGURA 28-2 Papel da IL-4 na indução das respostas de IgE. A IL-4 é produzida por linfócitos Th2. Uma vez liberada, promove o desenvolvimento de mais linfócitos Th2, os quais são as principais fontes dessa citocina e promovem respostas de IgE. A desgranulação de mastócitos também libera IL-4, que estimula ainda mais essa reação. As células NK podem servir como uma fonte inicial de IL-4. A resposta à IL-4 é inibida por IFN- γ e IL-12.

Receptores de Imunoglobulina E

Há dois tipos de receptores de IgE: os de alta afinidade Fc ϵ RI e os de baixa afinidade Fc ϵ RII (CD23). Há duas formas de Fc ϵ RI. Uma das formas é encontrada em mastócitos, basófilos, neutrófilos e eosinófilos. Essa forma consiste em quatro cadeias, uma cadeia α , uma cadeia β e duas cadeias γ ($\alpha\beta\gamma_2$) (Fig. 28-3). A cadeia α liga-se à IgE, a cadeia β estabiliza o complexo, e as cadeias γ atuam como transdutoras de sinal. (Essa mesma cadeia γ também é transdutora de sinal em Fc γ RI, Fc γ RIII e TCR γ/δ). A afinidade de Fc ϵ RI pela IgE é muito alta (10^{-10} M), de modo que se ligam quase irreversivelmente. A presença de Fc ϵ RI assegura que os mastócitos fiquem constantemente recobertos por IgE.

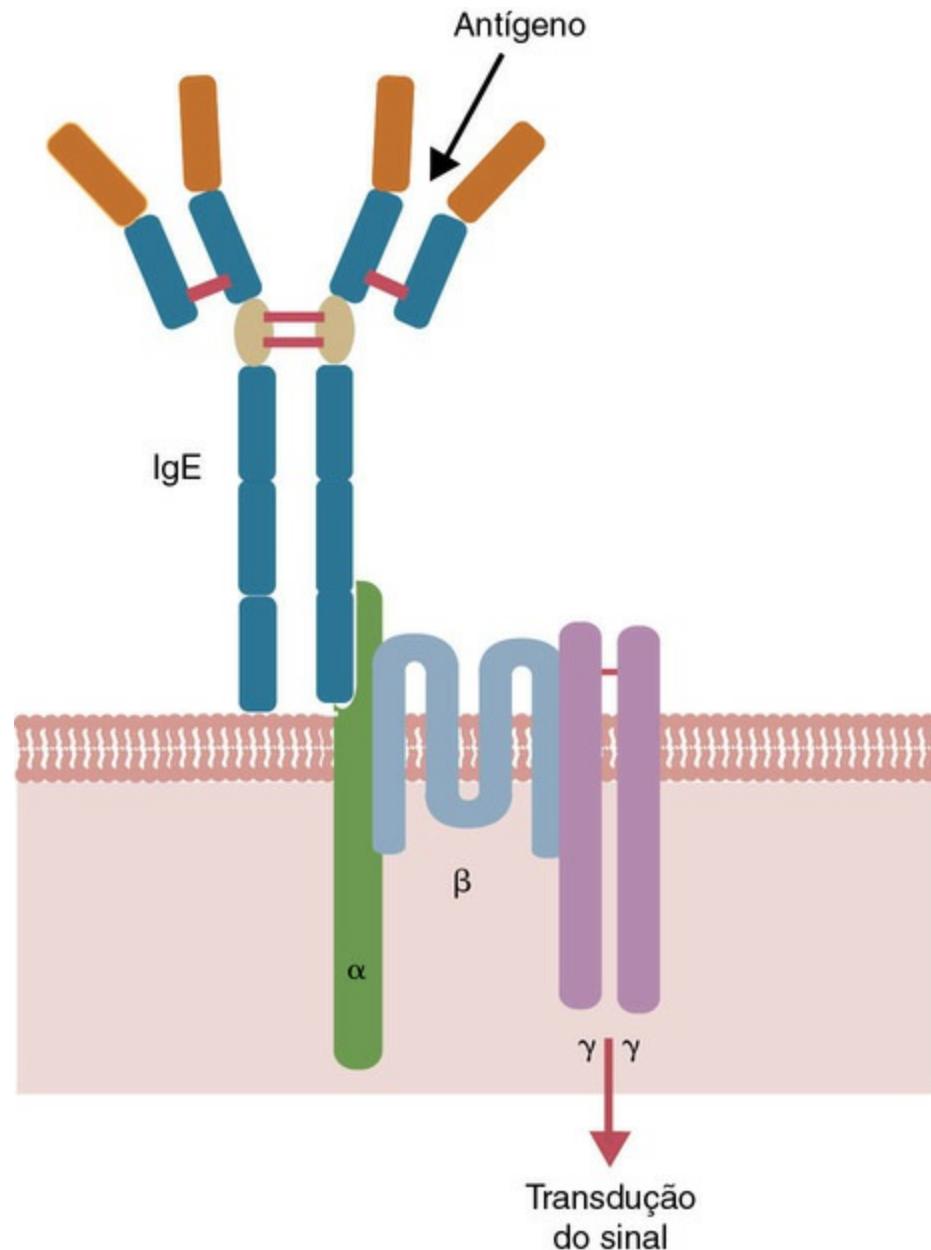


FIGURA 28-3 Estrutura do Fc ϵ RI. Essa forma tetramérica desse receptor contendo duas cadeias γ é encontrada em mastócitos e basófilos.

A segunda forma de Fc ϵ RI consiste em três cadeias: uma cadeia α e duas cadeias γ ($\alpha\gamma_2$). Essa forma é encontrada em células dendríticas apresentadoras de抗原s e

monócitos. Quando um antígeno se liga a IgE e o complexo se liga a esse receptor, ele é ingerido e tratado como um antígeno exógeno. A expressão de Fc ϵ RI nas células apresentadoras de抗原os é aumentada pela IL-4 de linfócitos Th2. Assim, desenvolve-se uma alça de *feedback* positivo (a alça da alergia) (Fig. 28-4). As células processadoras de抗原os apresentam estes mais eficientemente aos linfócitos Th2. Os linfócitos Th2, então, secretam IL-4 e aumentam a produção de IgE.

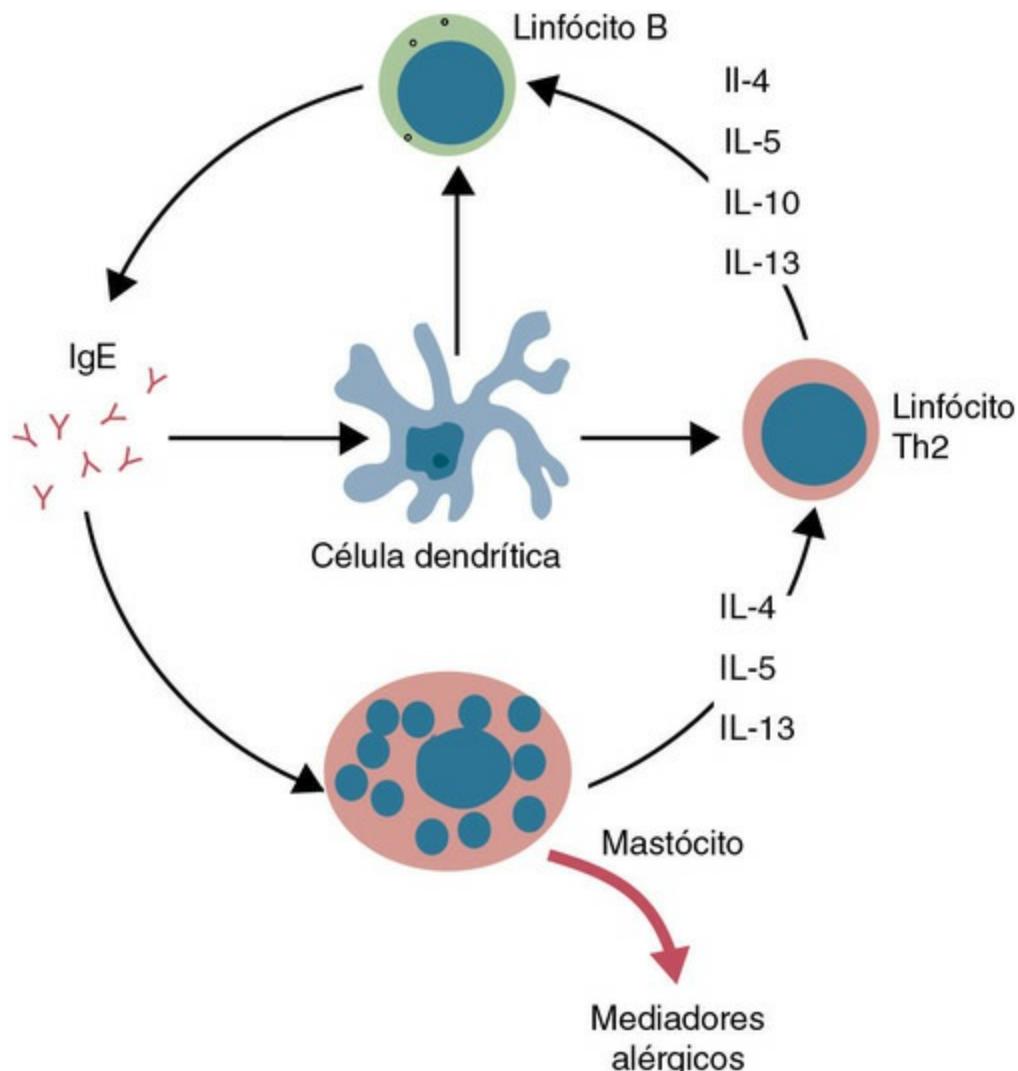


FIGURA 28-4 Alça da alergia. As células dendríticas expressam o Fc ϵ RI trimérico e assim podem se ligar a complexos de抗原 e IgE. Esse抗igeno, uma vez processado, estimula as respostas de Th2. Esses linfócitos Th2, por sua vez, secretam citocinas, as quais promovem ainda a resposta de IgE.

O segundo receptor de IgE, Fc ϵ RII (CD23), é uma selectina encontrada em linfócitos B, células *natural killer* (NK), macrófagos, células dendríticas, eosinófilos e plaquetas. Além da ligação à IgE, o Fc ϵ RII também se liga ao receptor de complemento CR2 (CD21) (Fig. 28-5). Assim, os linfócitos B que expressam Fc ϵ RII irão se ligar ao CR2 de outros linfócitos B, linfócitos T e células dendríticas. Por meio da ligação de linfócitos B às células dendríticas, o Fc ϵ RII aumenta a sobrevivência de linfócitos B e promove a produção de IgE.

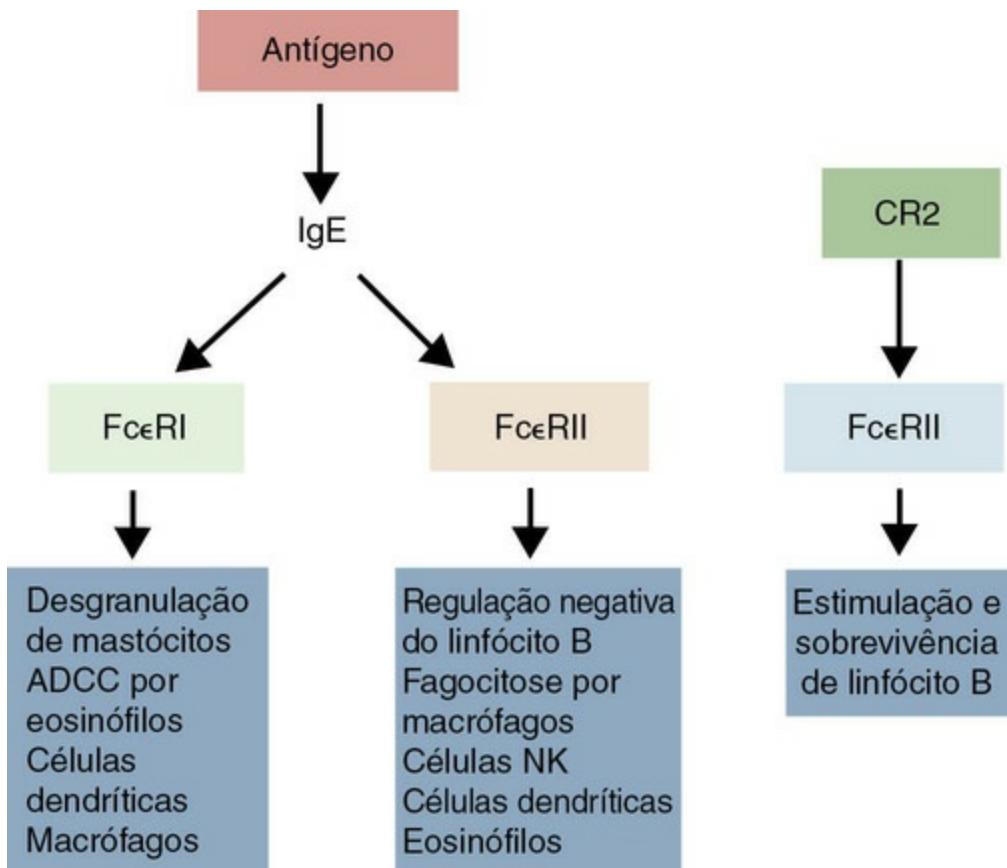


FIGURA 28-5 A combinação de receptores Fc ϵ com seus ligantes estimula muitas respostas diferentes em mastócitos, de acordo com a natureza desse estímulo.

Mastócitos

Os mastócitos são conhecidos por desempenhar um papel fundamental em doenças alérgicas. Eles também possuem uma função principal na imunidade inata. Por serem localizados próximos a superfícies corporais, bem como por sua capacidade de liberar moléculas pró-inflamatórias dentro de segundos, os mastócitos funcionam como sentinelas. Eles são cobertos por uma gama de receptores que permite a eles reagir em resposta a muitos estímulos diferentes. Os mastócitos liberam moléculas inflamatórias, por exemplo, em resposta à invasão microbiana ou dano tecidual (Cap. 3). Essa liberação normalmente ocorre de maneira controlada e garante que a severidade e o tipo de inflamação sejam apropriados às necessidades imediatas do organismo.

Estrutura e Localização

Os mastócitos são células grandes (15 a 20 μm de diâmetro) e redondas espalhadas pelo corpo todo no tecido conjuntivo, nas superfícies mucosas, na pele e ao redor dos nervos (Fig. 28-6). Eles são encontrados, em maior número, em locais do corpo expostos a potenciais invasores, como embaixo da pele ou no intestino e nas vias aéreas. Nesses locais, eles são encontrados perto de vasos sanguíneos, onde podem regular o fluxo sanguíneo e influenciar a migração celular. Eles são facilmente identificáveis, uma vez que seu citoplasma é densamente ocupado por grandes grânulos que coram fortemente com corantes, como a toluidina azul. Esses grânulos frequentemente mascaram o grande

núcleo em forma de feijão ([Fig. 28-7](#)). (Mastócitos são assim chamados, pois, por estarem cheios de grânulos, foram considerados “células bem alimentadas” [do alemão *Mastzellen*]).

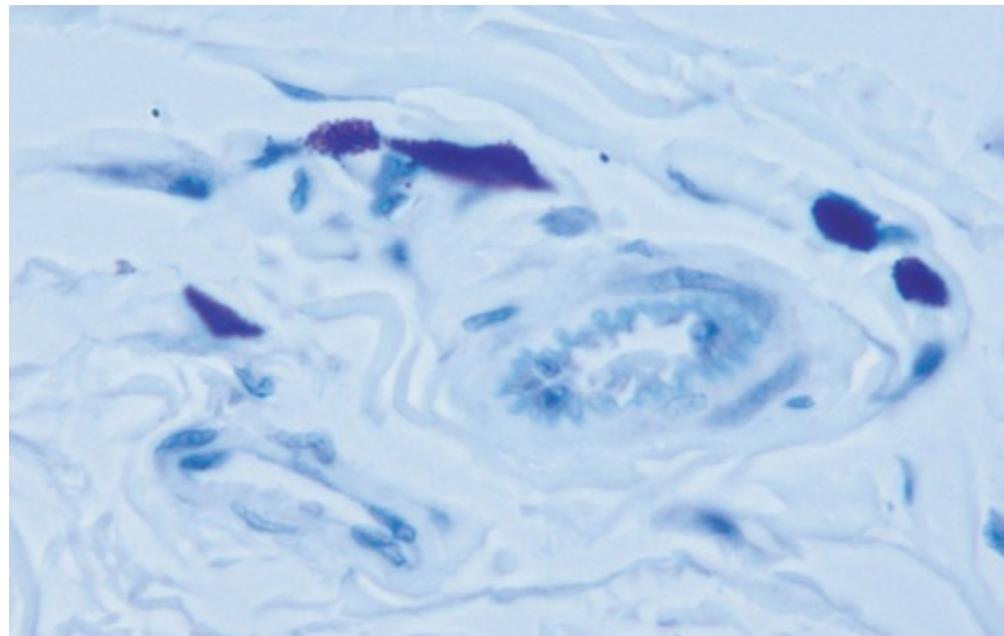


FIGURA 28-6 Corte de pele canina corada para mostrar os mastócitos. Os mastócitos coram-se intensamente por causa da heparina nos seus grânulos citoplasmáticos.

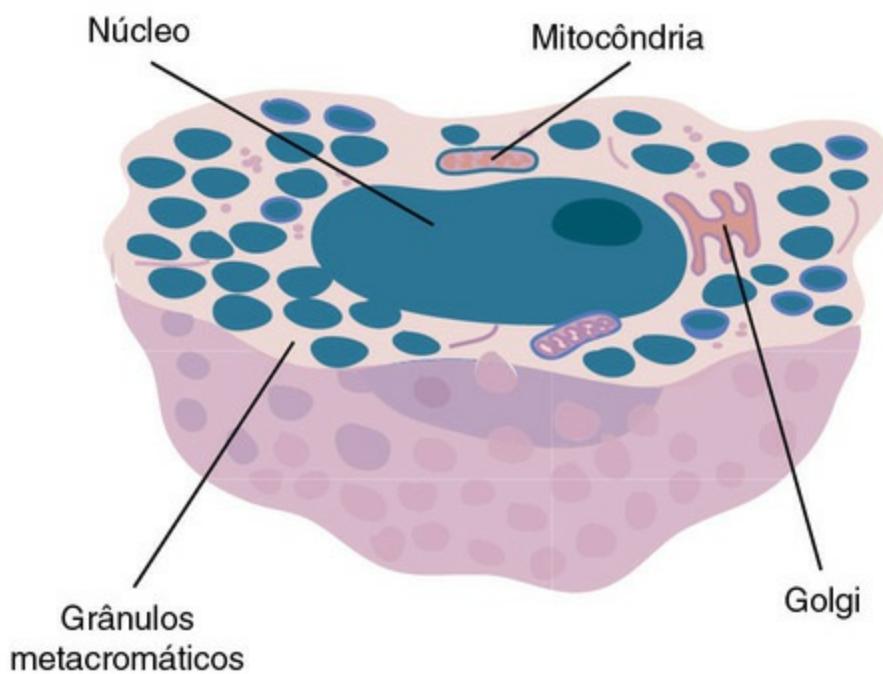


FIGURA 28-7 Características estruturais dos mastócitos do tecido conjuntivo. O termo *metacromático* significa simplesmente que os grânulos coram-se intensamente.

Os mastócitos originam-se de células-tronco mieloides na medula óssea. Os precursores migram para os tecidos, onde maturam e sobrevivem por diversas semanas ou meses. Em roedores, os mastócitos do tecido conjuntivo, da pele e da mucosa intestinal diferem química e estruturalmente ([Tabela 28-1](#)). Os mastócitos do tecido conjuntivo e da pele, por exemplo, são ricos em histamina e heparina, enquanto os mastócitos do intestino contêm sulfato de condroitina e pouca histamina em seus grânulos. Embora os mastócitos do tecido conjuntivo permaneçam em níveis relativamente constantes, os mastócitos da mucosa podem proliferar. Tem sido sugerido que os mastócitos da mucosa respondem especificamente à invasão por vermes parasitas.

Tabela 28-1

Comparação dos dois tipos principais de mastócitos

MASTÓCITOS DE MUCOSA		MASTÓCITOS DO TECIDO CONJUNTIVO
Estrutura	Poucos grânulos, de tamanho variável	Muitos grânulos uniformes
Tamanho	9 a 10 µm de diâmetro	19 a 20 µm de diâmetro
Proteoglicano	Sulfato de condroitina	Heparina
Histamina	1,3 pg/célula	15 pg/célula
Tempo de vida	< 40 dias	> 6 meses
Localização	Parede intestinal, pulmão	Cavidade peritoneal, pele

Os mastócitos desempenham um papel fundamental na inflamação, uma vez que, quando encontram microrganismos invasores, podem desgranular, liberando seus grânulos nos tecidos. Esses grânulos, por sua vez, liberam moléculas que causam inflamação aguda. Muitos estímulos diferentes podem desencadear a desgranulação de mastócitos. O mais reconhecido envolve a IgE. A IgE e o antígeno juntos podem desencadear a desgranulação de mastócitos e gerar doenças alérgicas. Entretanto, as alergias são de um tipo especial de inflamação. Outros numerosos sinais podem ativar os mastócitos, incluindo citocinas, quimiocinas, agentes químicos, estímulos físicos, venenos de insetos e animais e vírus. Muitos padrões moleculares associados à lesão (DAMPs), incluindo defensinas, anafilatoxinas, neuropeptídeos, adenosinas e endotelinas (pequenos peptídeos de células endoteliais), também desencadeiam a desgranulação de mastócitos.

Os mastócitos expressam diversos receptores de reconhecimento padrão (PRRs) que lhes permitem reconhecer patógenos. Esses receptores incluem TLR1, TLR2, TLR3, TLR4, TLR6, TLR7, TLR9 e receptor de manose (CD48). A expressão e a resposta a ligantes de TLR podem diferir entre as populações e as localizações. Os mastócitos também possuem receptores para alguns componentes do complemento. A estimulação dos seus TLRs induz os mastócitos a liberarem uma mistura de diferentes mediadores. Assim, peptideoglicanos bacterianos atuam por intermédio do TLR2, estimulando a liberação de histamina, enquanto lipopolissacarídeos (LPS) atuam via TLR4, não estimulando a liberação. Os mastócitos podem utilizar seu conjunto de receptores para distinguir

patógenos e liberar uma combinação seletiva de citocinas, quimiocinas e outros mediadores inflamatórios, dependendo da natureza do estímulo.

Resposta de Mastócitos a Antígenos

Embora haja numerosas vias pelas quais os mastócitos possam ser ativados, a mais estudada dessas é mediada pela ligação de IgE a Fc ϵ RI na superfície de mastócitos (Fig. 28-8). Os mastócitos revestidos dessa maneira estão sensibilizados para ligar抗ígenos. Os mastócitos podem residir nos tecidos, com sua IgE aderida agindo como uma mina em um campo minado. Se um antígeno encontra o mastócito e faz ligação cruzada com duas moléculas de IgE, o mastócito desencadeia a liberação de seus grânulos e do seu conteúdo nos tecidos adjacentes.

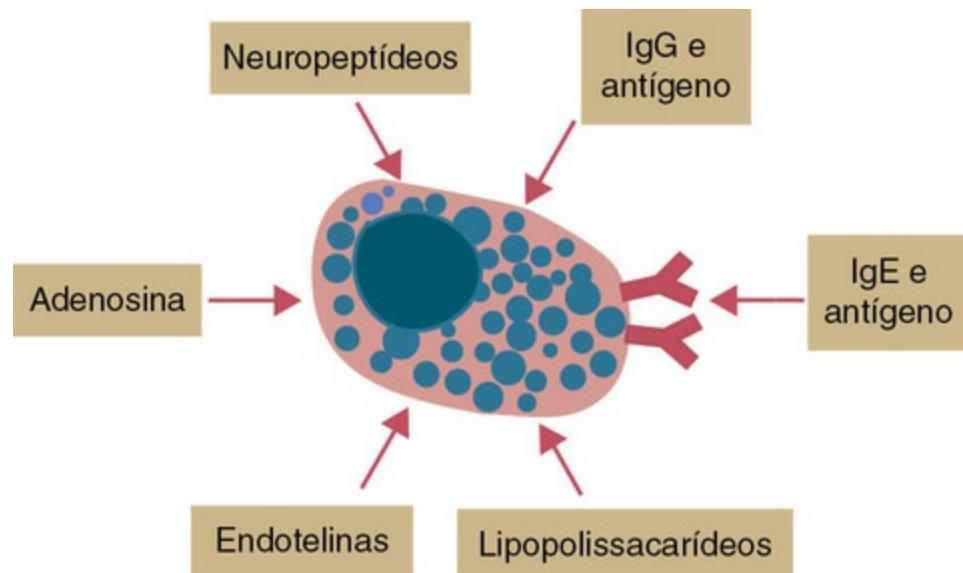


FIGURA 28-8 Alguns dos estímulos que fazem os mastócitos desgranularem. A ligação do antígeno por meio da IgE provoca uma desgranulação rápida e completa. O outro estímulo mostrado causa uma desgranulação fragmentada mais gradual. Assim, em respostas inflamatórias normais, o grau de desgranulação dos mastócitos é adaptado às necessidades de defesa locais.

Essa ativação de exocitose dos grânulos é iniciada quando uma molécula de antígeno faz ligação cruzada com dois Fc ϵ RI e ativa várias tirosinas quinases. Isso, por sua vez, ativa fosfolipase C, levando à produção de diacilglicerol e trifosfato de inositol. Esses mediadores, então, aumentam o cálcio intracelular e ativam mais proteínas quinases. Essas proteínas quinases fosforilam a miosina no citoesqueleto e fazem os grânulos se movimentarem para a superfície celular. As membranas dos grânulos, então, fundem-se com a membrana plasmática, e seu conteúdo é liberado no fluido extracelular (Fig. 28-9).

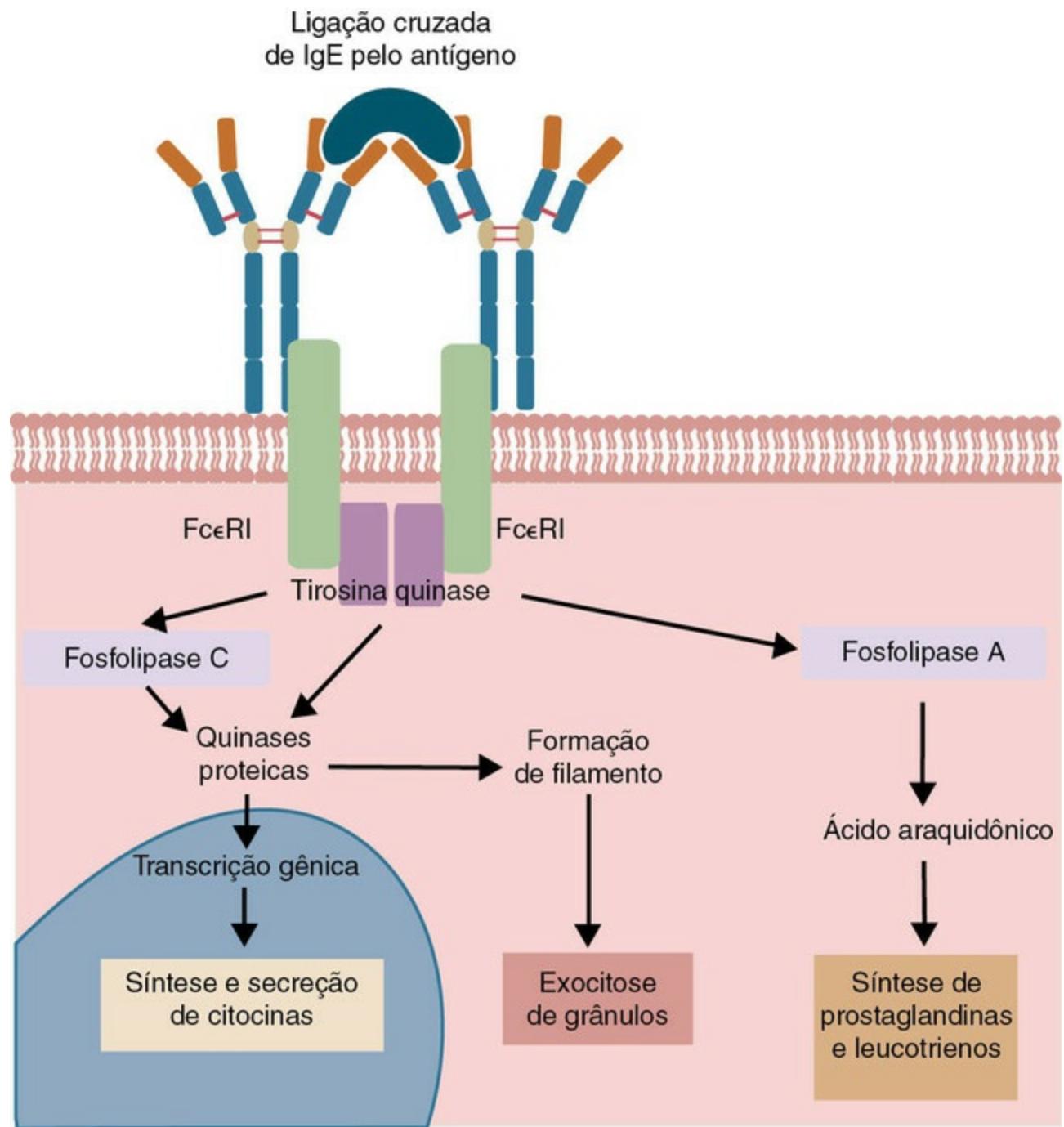


FIGURA 28-9 Uma visão simplificada da transdução de sinal do mastócito. O processo é desencadeado pela ligação cruzada de duas moléculas de IgE ao antígeno. O sinal combinado acaba por levar a desgranulação (exocitose de grânulos), síntese de leucotrienos e prostaglandinas e produção de citocinas.

A ligação cruzada de dois Fc ϵ RI por um antígeno também ativa fosfolipase A, a qual age nos fosfolipídeos de membrana para gerar ácido araquistônico. Outras enzimas, então, convertem o ácido araquistônico em leucotrienos e prostaglandinas (Fig. 3-6). Finalmente, as proteínas quinases promovem a transcrição e a expressão de genes que codificam muitas citocinas diferentes, como também os genes para ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase.

Essas respostas dos mastócitos são extremamente rápidas. A desgranulação ocorre, por exemplo, dentro de segundos após a ligação do antígeno a IgE (Fig. 28-10). Pelo fato de a liberação ser rápida e extensa, desenvolve-se uma inflamação súbita e aguda. Os mastócitos desgranulados não morrem, mas, com o tempo, irão regenerar seus grânulos.

Em uma inflamação normal, os mastócitos podem liberar seus mediadores inflamatórios relativamente devagar em um processo chamado desgranulação fragmentada.

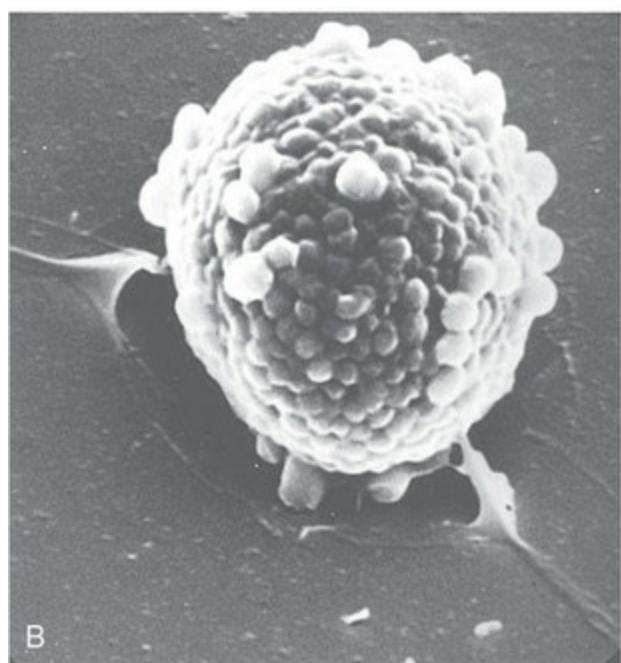
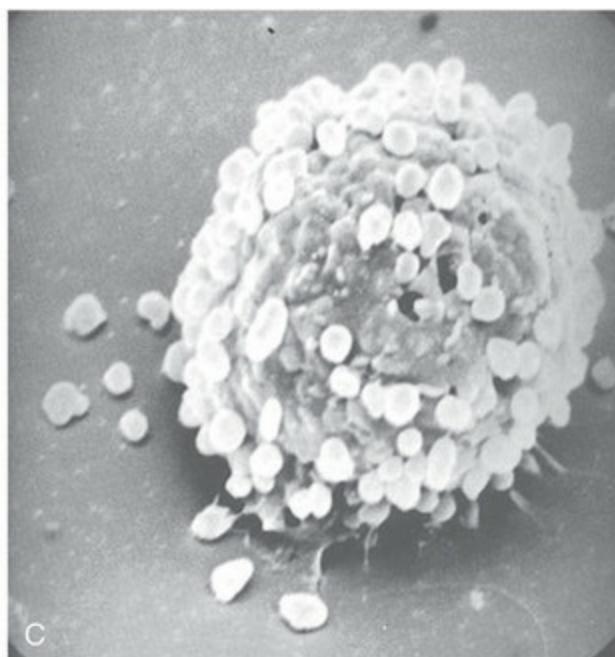
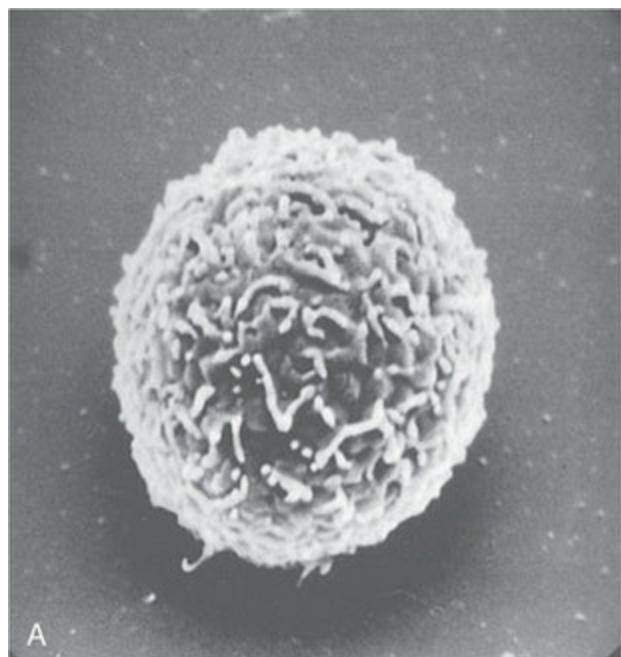


FIGURA 28-10 Microscopia eletrônica de varredura. **A**, Mastócito normal de rato. **B**, Mastócito sensibilizado, fixado 5 segundos após exposição ao antígeno. **C**, Mastócito sensibilizado, fixado 60 segundos após exposição ao antígeno. Aumento original 3.000X. (De Tizard IR, Holmes WL: Degranulation of sensitised rat peritoneal mast cells in response to antigen, compound 48-80 and polymyxin B. A scanning electron microscope study. *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1974; 46:867-79.)

A desgranulação dos mastócitos é o evento central no desenvolvimento de reações alérgicas (hipersensibilidade do tipo I). O conteúdo desses grânulos consiste em uma mistura de potentes moléculas pró-inflamatórias ([Capítulo 3](#)). É atualmente reconhecido que há distintos subtipos de grânulos dentro dos mastócitos e que esses diferentes subtipos podem ser liberados sob diferentes condições. Alguns grânulos nos mastócitos de ratos contêm serotonina ou catepsina D, enquanto outros contêm histamina e fator de

necrose tumoral alfa (TNF- α). Estímulos diferentes associados a isoformas específicas de proteínas de fusão de membrana determinam quais subtipos de grânulos são exocitados e, assim, quais mediadores são liberados. O significado disso reside na possibilidade de formas clínicas diferentes de alergia poderem ser determinadas pelo subtipo de grânulo liberado. Algumas manifestações alérgicas menos típicas podem ser resultado da liberação do conteúdo de diferentes subtipos de grânulos. Da mesma forma, os tratamentos apropriados para alergias podem diferir de acordo com a mistura de mediadores inflamatórios liberados.

Mediadores Derivados de Mastócitos

Os grânulos dos mastócitos são carregados com uma mistura complexa de mediadores inflamatórios, enzimas e citocinas. A ativação do receptor ligado à IgE pelo antígeno induz os mastócitos a desgranularem e liberarem as moléculas armazenadas que desencadeiam a produção de novos mediadores. Todas essas moléculas (tanto as pré-formadas quanto as recém-sintetizadas) geram uma inflamação aguda característica da resposta de hipersensibilidade do tipo I (Fig. 28-11). As mais importantes incluem a histamina, a serotonina, as prostaglandinas e os leucotrienos. Os mastócitos secretam múltiplas citocinas, quitinases e a quimiocinas CCL3. Essas citocinas são pró-inflamatórias ou promovem respostas Th2 ou, ainda, ambas as funções. Altos níveis dessas citocinas são encontrados em fluidos teciduais nas reações alérgicas. Não é coincidência que os mastócitos também produzam e secretem quitinases. A quitina é characteristicamente encontrada em insetos, fungos e helmintos, e a produção de quitinases apoia a sugestão de que reações alérgicas podem ter evoluído para combater esses invasores. A quitina em si é um alérgeno-chave em algumas infecções helmínticas.

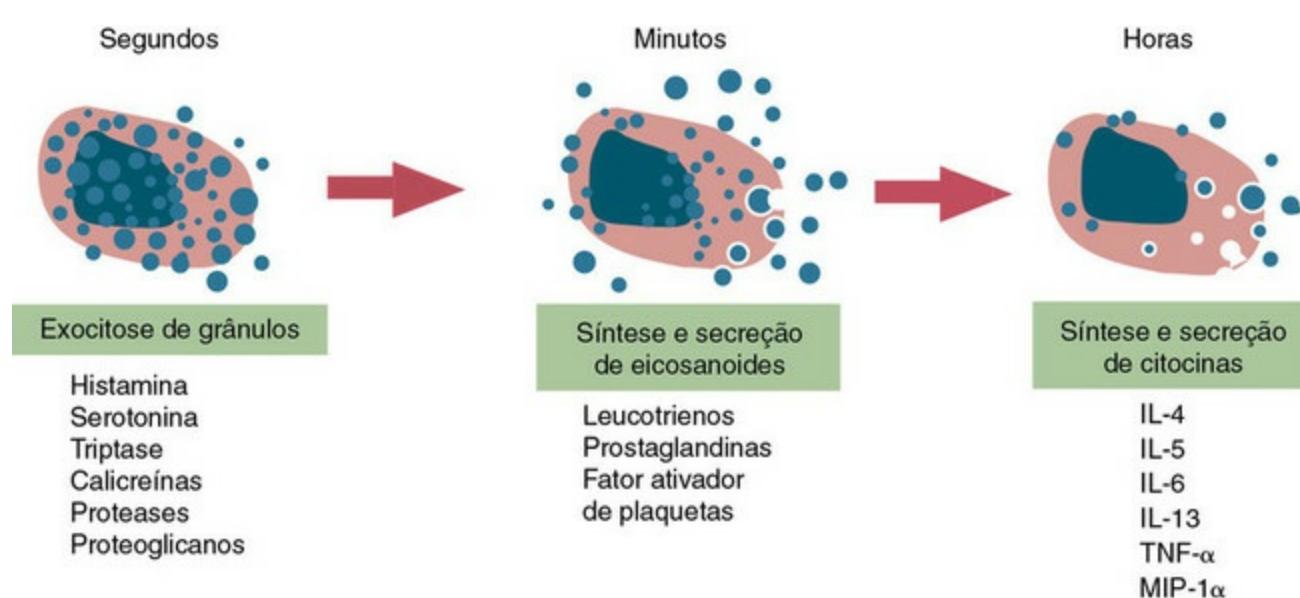


FIGURA 28-11 Mediadores solúveis liberados por mastócitos desgranulados. Eles se dividem em três categorias: moléculas liberadas por grânulos exocitados, lipídeos (eicosanoides) sintetizados dentro de minutos e proteínas sintetizadas ao longo de várias horas.

Durante a infecção, os mastócitos também liberam pequenos grânulos contendo

heparina e que também contêm uma mistura de citocinas. Eles são especialmente ricos em TNF- α . Essas partículas são transportadas nos vasos linfáticos aferentes para os linfonodos drenantes, onde causam mudanças no comportamento das células. A presença de heparina estabiliza o TNF- α , de modo que ele persiste por um longo período após a chegada ao linfonodo.

Interleucina 33

A IL-33 é um membro da família IL-1 que desempenha um importante papel na inflamação e promove respostas Th2, levando a alergias (Fig. 28-12). Ao contrário da IL-1 e da IL-18, é produzida como uma molécula ativa de 18 KDa que não necessita da clivagem de um precursor. A IL-33 é produzida por células de músculo liso, células epiteliais, queratinócitos fibroblásticos, células dendríticas e macrófagos ativados. A IL-33 também escapa quando as células sofrem necrose e possuem atividades similares às da HMGB1. Na presença de IgE, a IL-33 liga-se a um receptor nos mastócitos, nos basófilos e nos linfócitos Th2. Quando se liga aos mastócitos, induz sua desgranulação e, por isso, desencadeia anafilaxia aguda na ausência do antígeno. A IL-33 não consegue mediar essa desgranulação sozinha. Os mastócitos devem ser sensibilizados por uma prévia exposição à IgE. Essa citocina também ativa os basófilos e induz a diferenciação destes a partir de células da medula óssea.

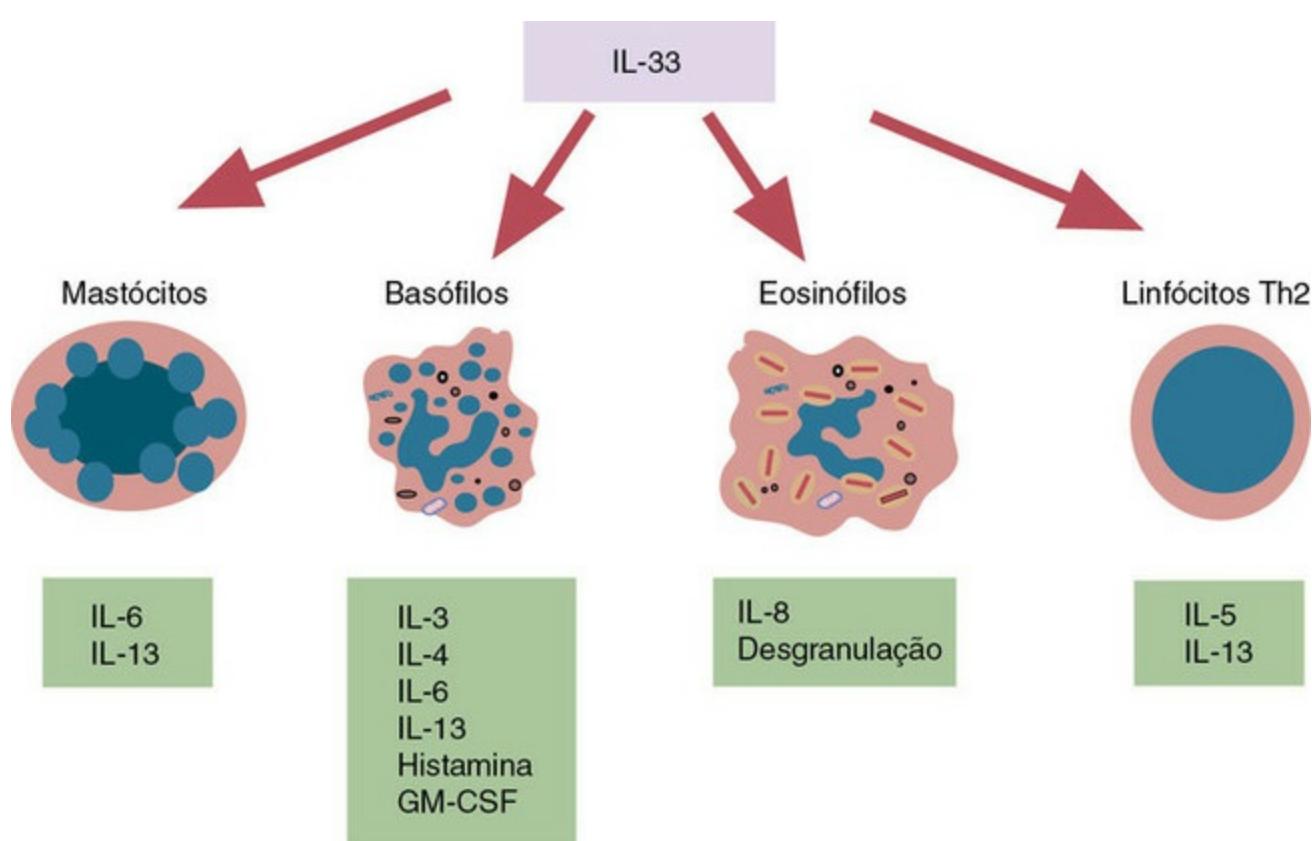


FIGURA 28-12 Propriedades biológicas da interleucina 33. Essa citocina estimula a produção de citocinas e quimiocinas inflamatórias por muitos tipos celulares diferentes. Portanto, provavelmente seja o principal mediador da hipersensibilidade do tipo I.

A IL-33 está elevada em indivíduos que sofrem de choque anafilático e em tecidos de

indivíduos atópicos. É encontrada em altas concentrações nos pulmões de indivíduos com asma severa. A IL-33 é produzida, principalmente, em superfícies mucosas de pulmões e intestino e estimula a superprodução de muco e a hipertrofia das células caliciformes. Ela também desempenha um papel na artrite reumatoide, estimulando a liberação de mediadores inflamatórios pelos mastócitos. As células endoteliais são as principais fontes de IL-33 nas articulações afetadas. É possível que ela seja um mediador-chave de outras formas de doenças atópicas, como a dermatite atópica, bem como um ativador de mastócitos no dano celular agudo.

Regulação da Desgranulação de Mastócitos

Os mastócitos expressam dois receptores de superfície para catecolaminas denominados α e β adrenoceptores. Esses receptores acoplados à proteína G têm efeitos opostos. As moléculas que estimulam os α adrenoceptores (tais como noradrenalina e fenilefrina) ou bloqueiam os β adrenoceptores (como o propranolol) aumentam a desgranulação dos mastócitos ([Tabela 28-2](#)). Por outro lado, as moléculas que estimulam os β receptores ou bloqueiam os α receptores inibem a desgranulação de mastócitos. Os β estimuladores incluem o isoproterenol, a adrenalina e o salbutamol e são amplamente utilizados no tratamento de alergias. Os bloqueadores de β receptores aumentam a desgranulação de mastócitos e promovem as alergias. Alguns patógenos respiratórios, como a *Bordetella pertussis* e o *Haemophilus influenzae*, podem causar o bloqueio do β receptor. Como resultado, as vias aéreas de animais infectados tornam-se mais propensas a uma inflamação severa por causa da desgranulação de mastócitos. Essas infecções também podem predispor os animais a desenvolver alergias respiratórias.

Tabela 28-2

Efeitos da estimulação de α e β adrenoceptores

SISTEMA	ESTIMULAÇÃO DE α OU BLOQUEIO DE β RECEPTOR	ESTIMULAÇÃO DE β RECEPTOR OU BLOQUEIO DE α
Mastócitos	Aumenta a desgranulação	Suprime a desgranulação
Músculo liso	Contriá	Relaxa
Vasos sanguíneos	Comprime	Dilata

Regulação da Resposta aos Mediadores de Mastócitos

Os α e β adrenoceptores são encontrados não apenas em mastócitos, mas também em células secretoras e células de músculo liso por todo o corpo. Os α estimuladores causam vasoconstrição e podem ser utilizados no tratamento de reações alérgicas severas, reduzindo o edema e aumentando a pressão sanguínea. Os β estimuladores medeiam o relaxamento do músculo liso e podem, portanto, reduzir a severidade da contração da

musculatura lisa. Os α e β estimuladores simples são de uso limitado no tratamento de doenças alérgicas, porque cada droga isoladamente é insuficiente para neutralizar todos os efeitos dos fatores derivados dos mastócitos. A adrenalina, por outro lado, possui ambas as atividades α e β adrenérgicas. Além de causar vasoconstricção na pele e nas vísceras, seus efeitos β causam relaxamento da musculatura lisa. Essa combinação de efeitos é bem-adaptada para combater a vasodilatação e a contração do músculo liso induzidas na hipersensibilidade do tipo I. Idealmente, a adrenalina deveria estar disponível sempre que possíveis alérgenos fossem administrados em animais.

Mastócitos nas Infecções

Os mastócitos desempenham papéis importantes nas imunidades antimicrobianas e antiparasitárias. Eles podem responder dentro de segundos ou minutos à invasão microbiana. Possuem uma grande variedade de PRRs, bem como a capacidade de reconhecer抗ígenos indiretamente por meio de seus receptores Fc. A estimulação de TLR4 nos mastócitos por LPS pode induzir a produção de citocinas na ausência de desgranulação. O aumento da permeabilidade vascular devido aos mediadores derivados dos mastócitos promove o processo inflamatório. Eles também liberam peptídeos antimicrobianos pré-formados, como as catelicidinas. As triptases e quimases de mastócitos possuem atividades antibacterianas e antiparasitárias. Os neutrófilos são atraídos por leucotrienos derivados de mastócitos.

Reação de Fase Tardia

Quando um抗ígeno é injetado na pele de um animal alérgico, ocorrem duas ondas de inflamação. Há uma resposta inflamatória aguda imediata que ocorre dentro de 10 a 20 minutos, como resultado da liberação de mediadores pré-formados de mastócitos. Essa resposta é seguida várias horas depois por uma segunda onda chamada reação de fase tardia, que tem pico em 6 a 12 horas e, então, diminui gradualmente. Essa reação de fase tardia é caracterizada por eritema, edema e prurido. Acredita-se que essa reação resulte da liberação de mediadores inflamatórios pelos linfócitos T, pelas células endoteliais, pelos neutrófilos e pelos macrófagos atraídos por fatores quimiotáticos de mastócitos. Os linfócitos Th17 podem desempenhar um papel nesse processo tardio ([Capítulo 20](#)).

Basófilos

Os basófilos, granulócitos menos numerosos, são assim chamados porque seus grânulos citoplasmáticos coram-se intensamente com corantes básicos, como a hematoxilina ([Fig. 28-13](#)). Os basófilos representam aproximadamente 0,5% dos leucócitos sanguíneos. Eles normalmente não são encontrados fora da circulação sanguínea, mas podem entrar nos tecidos sob a influência de algumas quimiocinas derivadas de linfócitos T. Os grânulos dos basófilos contêm uma mistura complexa de moléculas vasoativas similares às encontradas nos mastócitos. A importância do papel dos basófilos em relação ao dos

mastócitos na anafilaxia sistêmica aguda é incerta. Os basófilos são células relativamente incomuns no sangue, enquanto os mastócitos são numerosos nos tecidos. Ambos os tipos celulares contribuem para a anafilaxia sistêmica. Em camundongos, os basófilos e os mastócitos desenvolvem-se a partir de uma célula-tronco comum.

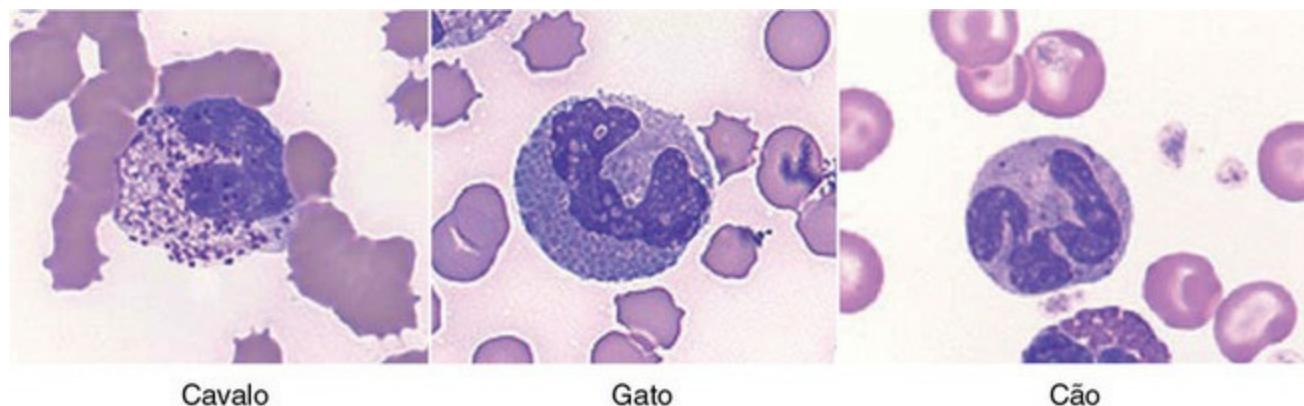


FIGURA 28-13 Fotomicrografias de basófilos sanguíneos periféricos de um cavalo, um gato e um cão. Essas células têm aproximadamente 10 µm de diâmetro; todas foram fotografadas no mesmo aumento. Coloração de Giemsa. (Cortesia do Dr. M. C. Johnson.)

Os basófilos possuem receptores Fc ϵ RI e, assim, ligam-se à IgE. Os抗ígenos que se ligarem a essa IgE induzirão a desgranulação dos basófilos e a liberação de mediadores vasoativos. Os basófilos também podem mediar a anafilaxia sistêmica mediada por IgG, uma vez que eles possuem Fc γ Rs e ligam-se a imunocomplexos contendo IgG. Os basófilos liberam o fator ativador de plaquetas (PAF), um lipídeo, em resposta à estimulação mediada por IgG1. O PAF é aproximadamente 10 mil vezes mais eficiente que a histamina no aumento da permeabilidade vascular. Assim, existem duas vias distintas na anafilaxia de ratos: uma mediada por basófilos e uma mediada por mastócitos. Embora os mastócitos induzam inflamação aguda, os basófilos provavelmente medeiam mais estados alérgicos crônicos, como dermatites alérgicas crônicas. Isso pode ser de relevância em animais domésticos, naquelas situações em que parece haver uma pequena relação entre os níveis de IgE e a severidade das doenças alérgicas. Talvez esses animais também utilizem a via da IgG1 de basófilos.

Os basófilos podem iniciar respostas de CD4+ Th2 direcionadas a alérgenos e helmintos, funcionando como células apresentadoras de抗ígenos. Os basófilos podem capturar os抗ígenos por meio de FcR ligados a anticorpos. Quando ativados, eles produzem IL-4 e IL-6, e alguns basófilos também expressam MHC classe II. Eles podem endocitar, processar e apresentar抗ígenos solúveis, mas não抗ígenos particulados. A IL-4 e a IL-6 direcionam a diferenciação de Th2 e, consequentemente, promovem respostas de IgE.

Eosinófilos

Os tecidos que sofrem reações de hipersensibilidade do tipo I characteristicamente contêm grandes números de eosinófilos. Essas células são atraídas para os locais de

desgranulação de mastócitos, onde desgranulam e liberam suas próprias moléculas biologicamente ativas. Os eosinófilos podem ser considerados as células efetoras terminais da resposta alérgica.

Os eosinófilos são células polimorfonucleares, ligeiramente maiores que os neutrófilos, com grânulos citoplasmáticos que se coram intensamente com o corante vermelho eosina (Fig. 28-14). Eles se originam na medula óssea e passam cerca de 30 minutos circulando na corrente sanguínea antes de migrar para os tecidos, onde possuem meia-vida de aproximadamente 12 dias. A proporção de eosinófilos entre os leucócitos sanguíneos varia bastante, uma vez que ela é afetada pela presença de parasitas. Os valores normais variam de 2%, em cães, a aproximadamente 10%, em bovinos.

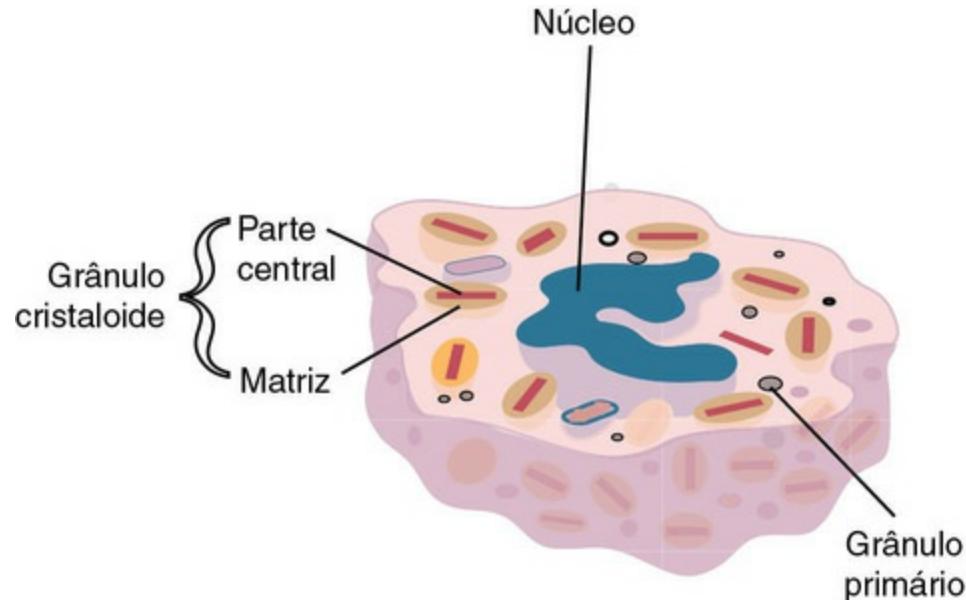
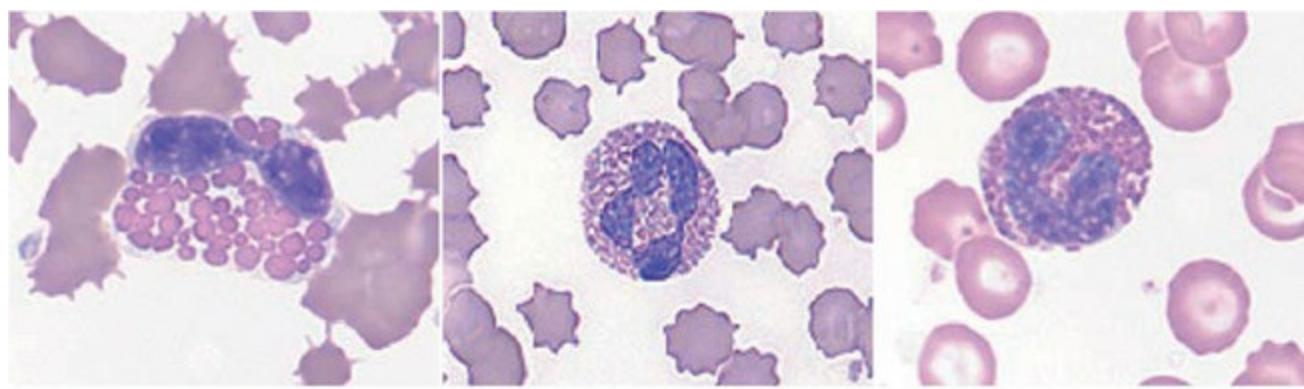


FIGURA 28-14 Principais características estruturais de um eosinófilo.

Os eosinófilos contêm dois tipos de grânulos (Figs. 28-15 e 28-16). Seus grânulos pequenos primários contêm arilsulfatase, peroxidase e fosfatase ácida. Seus grânulos grandes cristaloides possuem um centro de proteína básica principal (MBP) cercado por uma matriz composta por proteína catiônica eosinofílica (ECP), peroxidase eosinofílica (EPO) e neurotoxina derivada de eosinófilos (EDN).



Cavalo

Gato

Cão

FIGURA 28-15 Fotomicrografia de eosinófilos sanguíneos periféricos de um cavalo, um gato e um cão. Cada célula tem aproximadamente 12 µm de diâmetro. Coloração de Giemsa. (Cortesia de Dr. M. C. Johnson.)



FIGURA 28-16 Microscopia eletrônica de transmissão de um eosinófilo de coelho. (Cortesia do Dr. S. Linthicum.)

Ativação de Eosinófilos

Três mecanismos estão envolvidos na mobilização de eosinófilos (Fig. 28-17). Primeiro, tanto os linfócitos Th2 quanto os mastócitos produzem IL-5 e as quimiocinas conhecidas como eotaxinas, que estimulam a liberação de eosinófilos da medula óssea. Dessa forma, os linfócitos Th2 mobilizam os eosinófilos ao mesmo tempo em que estimulam as respostas de IgE. Segundo, esses eosinófilos são atraídos aos locais de desgranulação de mastócitos por moléculas como as eotaxinas, a histamina e seu produto metabólico, o ácido acético imidazol, o leucotrieno B_4 , a 5-hidroxitriptamina (5-HT) e o PAF. Os

eosinófilos ativados são especialmente atraídos pela CXCL8 (IL-8) complexada à IgA. Terceiro, alguns alérgenos comuns ativam diretamente os eosinófilos, estimulando sua quimiotaxia e regulando positivamente a expressão de CR3. Uma vez que eles alcançam os sítios de desgranulação de mastócitos, os eosinófilos são ativados por essas mesmas moléculas. A mobilização e a ativação dos eosinófilos aumentam sua capacidade de destruir parasitas e suportam a crença de que a principal função das respostas mediadas pela IgE é o controle de parasitas helmínticos ([Capítulo 27](#)). Os eosinófilos ativados expressam moléculas de MHC classe II e podem atuar como células apresentadoras de抗ígenos.

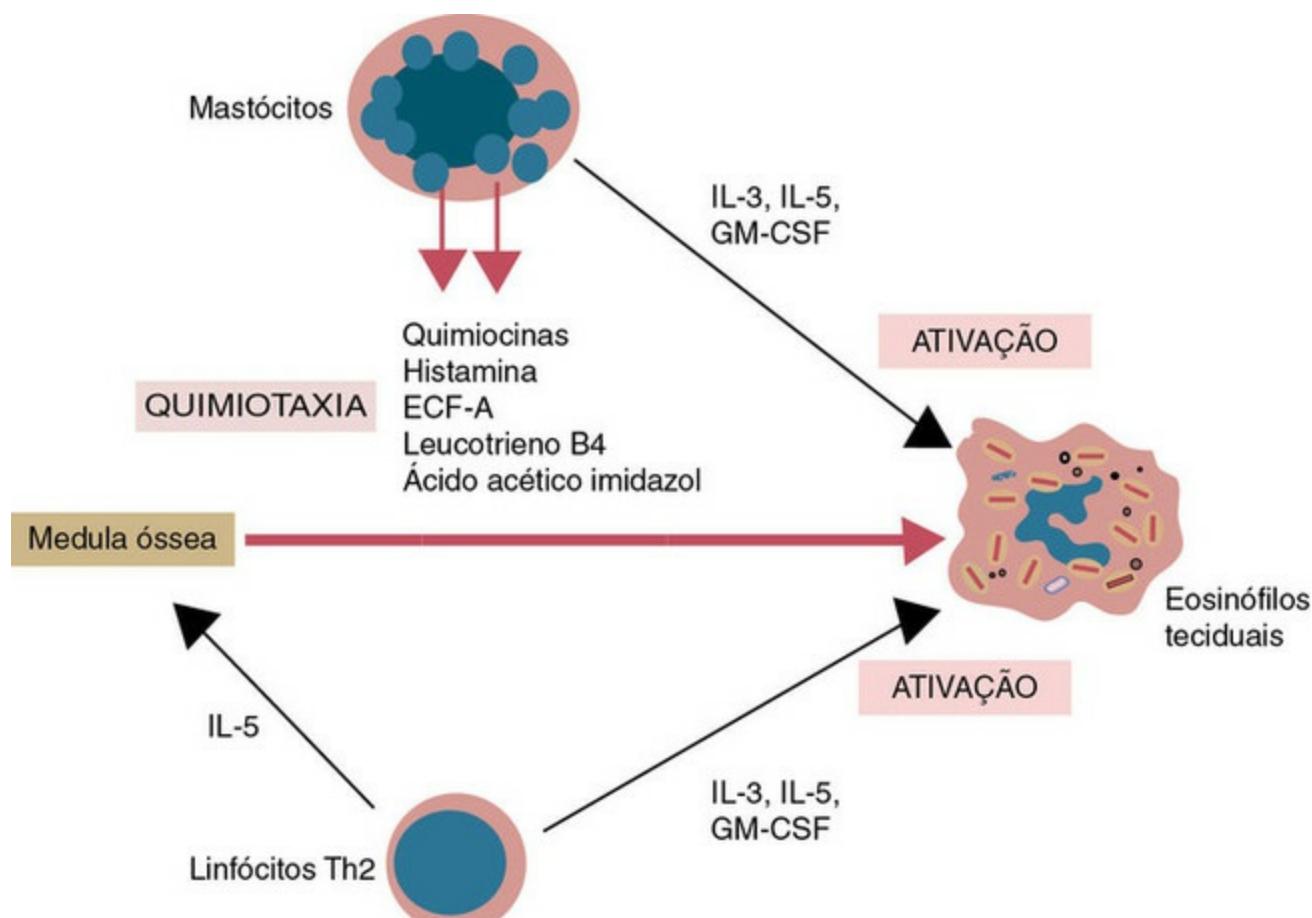


FIGURA 28-17 A regulação da mobilização, da quimiotaxia e da ativação de eosinófilos.

Desgranulação e Mediadores de Eosinófilos

Embora os eosinófilos possam fagocitar pequenas partículas, eles são muito mais apropriados para destruir grandes parasitas extracelulares, uma vez que podem desgranular no fluido circundante. Os eosinófilos podem liberar seus grânulos por exocitose ou, mais comumente, sofrer desgranulação fragmentada. Nesse processo, pequenas vesículas brotam de grânulos secundários e são liberadas no tecido extracelular. Essa desgranulação ocorre em resposta a parasitas recobertos por IgE, IgE ligada a抗ígenos, muitas quimiocinas, PAF e C5a. Uma vez liberados nos tecidos, os grânulos eosinofílicos podem agir de forma autônoma, como estruturas independentes

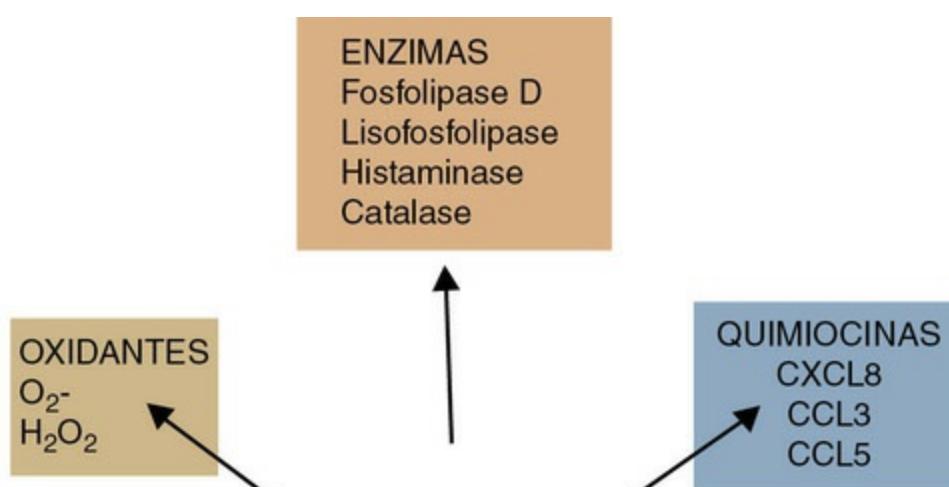
capazes de secretar proteínas granulares em resposta a IFN- γ ou CCL11.

Os grânulos de eosinófilos contêm uma mistura de mediadores tóxicos e inflamatórios, incluindo proteínas catiônicas, peroxidase e MBP (Fig. 28-18). Os eosinófilos também produzem mediadores lipídicos, tais como os leucotrienos e o PAF. As partículas ligadas aos receptores de eosinófilos desencadeiam uma poderosa explosão oxidativa. A peroxidase eosinofílica utiliza brometo em preferência ao cloreto, produzindo OBr⁻. A peroxidase gera óxido nítrico e nitrotirosina, ambos potentes agentes oxidantes. As proteínas dos grânulos eosinofílicos podem matar helmintos e bactérias e são importantes mediadores da patologia tecidual. Todas essas proteínas, por exemplo, danificam o epitélio respiratório. A produção, pelos eosinófilos, de múltiplas citocinas Th2 (Tabela 28-3), bem como de indoleamina dioxigenase (IDO), inibe as respostas locais de Th1 e garante que o “ambiente Th2” seja mantido nos locais de acúmulo de eosinófilos. Os eosinófilos podem produzir seus próprios CCL5 e CCL11 para que outros eosinófilos possam ser atraídos para o foco inflamatório.

Tabela 28-3

Principais citocinas produzidas nas reações de hipersensibilidade do tipo I

MASTÓCITOS	BASÓFILOS	EOSINÓFILOS
IL-3	IL-4	IL-1 α
IL-4	IL-6	IL-3
IL-5		IL-4
IL-6		IL-5
IL-13		IL-6
IL-16		GM-CSF
IL-22		TNF- α
IL-25		TGF- β
GM-CSF		
TNF- α		



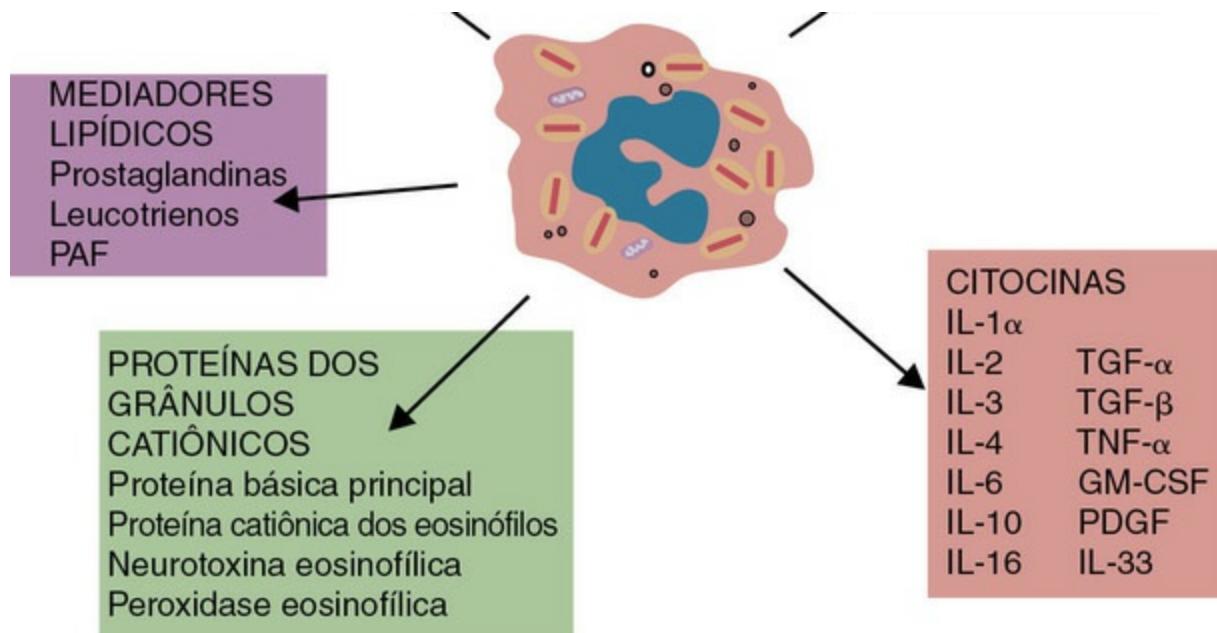


FIGURA 28-18 Os eosinófilos liberam uma complexa gama de moléculas que contribuem para o processo inflamatório agudo. É claro que, na média, os eosinófilos exacerbam a inflamação desencadeada por mastócitos.

Os mastócitos e os eosinófilos interagem extensivamente. Assim, as proteínas básicas derivadas de eosinófilos ativam os mastócitos para liberar histamina. Os mastócitos, por sua vez, liberam agentes quimiotáticos, ativam e aumentam a expressão de receptores eosinofílicos. Os mastócitos podem sintetizar e secretar IL-3, IL-5 e GM-CSF, que promovem desgranulação, crescimento e sobrevivência de eosinófilos.

Outras Células

Embora seja aceito que a hipersensibilidade imediata resulte de uma desgranulação de mastócitos mediada por IgE, foi demonstrado recentemente que a anafilaxia fatal pode ser induzida em camundongos deficientes de mastócitos. As análises indicam que o processo é mediado pela IgG, que atua via Fc γ RIV nas plaquetas e nos neutrófilos. Seu papel nas alergias em outras espécies é incerto.

Hipersensibilidade Clínica do Tipo I

Os sinais clínicos da hipersensibilidade do tipo I resultam de uma liberação abrupta e excessiva de mediadores inflamatórios dos mastócitos, basófilos e eosinófilos. A severidade e a localização dessas respostas dependem do número e da localização dessas células; isso, por sua vez, depende do grau de sensibilização do animal, da quantidade de antígeno envolvida e da via de administração. Na sua forma mais extrema, o antígeno administrado rapidamente a um animal sensibilizado causará desgranulação generalizada de mastócitos e liberação maciça de mediadores. Se a frequência de liberação de moléculas vasoativas por esses mastócitos exceder sua capacidade de se ajustar às rápidas alterações no sistema vascular, um animal sofrerá anafilaxia alérgica e poderá morrer.

Anafilaxia Alérgica

A anafilaxia alérgica é uma reação de hipersensibilidade sistêmica severa e de risco à vida. Seus sinais clínicos ([Tabela 28-4](#)) são determinados pelos órgãos envolvidos, que diferem entre os principais animais domésticos. Muitos dos sintomas resultam da contração da musculatura lisa dos brônquios, do trato gastrointestinal, do útero e da bexiga.

Tabela 28-4

Anafilaxia nas espécies domésticas e em seres humanos

ESPÉCIES	ÓRGÃOS DE CHOQUE	SINTOMAS	PATOLOGIA	PRINCIPAIS MEDIADORES
Cavalo	Trato respiratório Intestino	Tosse Dispneia Diarreia	Enfisema Hemorragia intestinal	Histamina Serotonina
Ruminantes	Trato respiratório	Tosse Dispneia Colapso	Edema pulmonar Enfisema Hemorragia	Serotonina Leucotrienos Cininas Dopamina
Porco	Trato respiratório Intestino	Cianose Prurido	Hipotensão sistêmica	Histamina
Cachorro	Veias hepáticas	Colapso Dispneia Diarreia Vômitos	Congestão hepática Hemorragia visceral	Histamina Leucotrienos Prostaglandinas
Gato	Trato respiratório Intestino	Dispneia Vômito Diarreia Prurido	Edema pulmonar Edema intestinal	Histamina Leucotrienos
Humano	Trato respiratório	Dispneia Urticária	Edema pulmonar Enfisema	Histamina Leucotrienos
Frango	Trato respiratório	Dispneia Convulsões	Edema pulmonar	Histamina Serotonina Leucotrienos

Os principais órgãos de choque dos equinos são os pulmões e o intestino. As constrições brônquicas e bronquiolares provocam tosse, dispneia e, por fim, apneia. À necropsia, enfisema pulmonar grave e edema peribronquiolar são vistos comumente. Além das lesões pulmonares, a enterocolite hemorrágica edematosas pode causar diarreia severa. Os principais mediadores da anafilaxia em cavalos são, provavelmente, a histamina e a serotonina.

Em bovinos, o principal órgão de choque é o pulmão. A anafilaxia alérgica é caracterizada por profunda hipotensão sistêmica e hipertensão pulmonar. A hipertensão pulmonar resulta de uma constrição da veia pulmonar e leva ao edema pulmonar e à dispneia severa. A musculatura lisa da bexiga e do intestino contrai, causando micção, defecação e inchaço. Os principais mediadores da anafilaxia em bovinos são a serotonina, as cininas e os leucotrienos. A histamina é de menor importância. A dopamina aumenta a liberação de histamina e leucotrienos do pulmão, exercendo, assim, uma forma de *feedback* positivo. Por conta das propriedades anticoagulantes da heparina de mastócitos,

o sangue de animais com anafilaxia pode não coagular. Em bovinos, em contraste com outras espécies, os β estimulantes, como o isoproterenol, potencializam a liberação de histamina dos leucócitos, enquanto os α estimulantes, como a noradrenalina, inibem a liberação de histamina. Além disso, a adrenalina potencializa a liberação de histamina nos bovinos. A importância desses efeitos anômalos é incerta.

Em ovinos, os sinais pulmonares predominam na anafilaxia alérgica como resultado da constrição de vasos brônquicos e pulmonares. A contração dos músculos lisos também ocorre na bexiga e no intestino com resultados previsíveis. Os principais mediadores de hipersensibilidade do tipo I em carneiros são a histamina, a serotonina, os leucotrienos e as cininas.

Em suínos, as anafilaxias alérgicas são largamente o resultado de hipertensão sistêmica e pulmonar, levando à dispneia e à morte. Em alguns porcos, o intestino está envolvido enquanto, em outros, nenhuma lesão intestinal grave é observada. O mediador mais significativo identificado nessa espécie é a histamina.

Os cães diferem de outros mamíferos domésticos pelo fato de o principal órgão de choque não ser o pulmão, mas sim o fígado, especialmente as veias hepáticas. Os cães com anafilaxia alérgica mostram excitação inicial seguida de vômito, defecação e micção. À medida que a reação progride, os cães entram em colapso com fraqueza e depressão respiratória, tornando-se comatosos, convulsionam e morrem dentro de 1 hora. À necropsia, o fígado e o intestino estão massivamente ingurgitados, talvez com até 60% do volume sanguíneo total do animal. Todos esses sinais resultam de uma oclusão da veia hepática decorrente da combinação da contração da musculatura lisa e do edema hepático. Isso resulta em hipertensão porta e acúmulo de sangue na víscera, bem como na diminuição do retorno venoso, do débito cardíaco e da pressão arterial. Os mediadores identificados incluem a histamina, as prostaglandinas e os leucotrienos.

Nos felinos, o principal órgão de choque é o pulmão. Os gatos com anafilaxia alérgica apresentam forte coceira ao redor da face e da cabeça, conforme a histamina é liberada na pele. Isso é seguido por dispneia, salivação, vômito, descoordenação, colapso e morte. A necropsia revela broncoconstrição, enfisema, hemorragia pulmonar e edema de glote. Os principais mediadores nos gatos são a histamina e os leucotrienos.

Doenças Alérgicas Específicas

Embora a anafilaxia alérgica seja a mais dramática e severa reação de hipersensibilidade do tipo I, é mais comum observar reações alérgicas locais, e os sítios em que elas ocorrem dependem da via de administração dos抗ígenos. Os抗ígenos inalados (alérgenos), por exemplo, provocam inflamação no trato respiratório superior, na traqueia e no brônquio, resultando em exsudação de fluido da mucosa nasal (febre do feno) e constrição traqueobrônquica (asma). Os抗ígenos sob a forma de aerossóis irão igualmente atingir os olhos e provocar conjuntivite e lacrimejamento intenso. Os抗ígenos ingeridos podem provocar diarreia e cólica, uma vez que a musculatura lisa intestinal contrai violentamente. Se essa diarreia for suficientemente severa, poderá ser hemorrágica. Os抗ígenos que atingem a pele causam dermatite local. A reação é

eritematosa e edematosas e é descrita como um tipo urticariforme (*Urtica dioica* é o nome da “urtiga”, uma planta que tem pelos urticantes ocos que injetam histamina na pele quando tocada) (Fig. 28-19). As lesões urticariformes são extremamente pruriginosas; consequentemente, a coceira pode mascarar a verdadeira natureza da lesão.



FIGURA 28-19 Urticária grave em um Boxer picado por três vespas. (Cortesia do Dr. G. Elissalde.)

Hipótese da Higiene

Muitos aspectos das reações alérgicas assemelham-se aos das reações induzidas por helmintos intestinais ou por insetos que picam. Ambos envolvem a ativação de Th2 e a produção de IgE. Isso levou à conclusão de que o sistema imune nos indivíduos alérgicos é, de alguma forma, levado a reagir a antígenos inócuos como se eles fossem parasitas. As reações aos parasitas declinam uma vez que o invasor se vai. Nas alergias, entretanto, as reações persistem, sugerindo um defeito nas vias imunorreguladoras. Existe a hipótese de que a atual epidemia de alergia em crianças se deve à falta de uma estimulação antigênica apropriada na infância, a chamada hipótese da higiene (Capítulo 22). Com a melhora nos padrões de vida, a exposição aos patógenos é reduzida. As crianças jovens, mesmo com infecções brandas, são rotineiramente tratadas com antibióticos. Uma vez que essas infecções promovem normalmente uma forte resposta

Th1, na sua ausência, as respostas Th2 predominam. Uma versão dessa teoria sugere que alterações na população comensal do intestino como resultado de dietas ocidentais também podem modular o balanço entre Th1/Th2. Assim, a microbiota intestinal pode exercer uma influência significante no desenvolvimento alérgico. Há algumas evidências sugerindo que a composição da flora “normal” do trato respiratório superior também pode determinar o desenvolvimento de asma.

Alergia ao Leite

Os bovinos da raça Jersey podem tornar-se alérgicos à α caseína do seu próprio leite. Normalmente, essa proteína é sintetizada no úbere e, desde que os animais sejam ordenhados regularmente, nada de desagradável ocorrerá. Se a ordenha for atrasada, entretanto, o aumento da pressão intramamária forçará a entrada das proteínas do leite na corrente sanguínea. Nos bovinos alérgicos, isso pode resultar em reações que vão desde um desconforto moderado com lesões cutâneas urticiformes até anafilaxia aguda e morte. A ordenha imediata pode tratar essa condição, embora alguns animais seriamente afetados possam ter que passar por várias lactações sem secar o leite devido às severas reações que ocorrem na interrupção da ordenha.

Alergia Alimentar

Aproximadamente 2% das proteínas alimentares são absorvidas do intestino, como fragmentos de peptídeos grandes o bastante para serem reconhecidos como estranhos. Esses抗ígenos podem “viajar” pelo sangue e alcançar os mastócitos na pele dentro de poucos minutos. Tem sido assumido que até 30% das doenças de pele em cães se devem à dermatite alérgica e que as respostas aos alérgenos ingeridos podem representar 1% das doenças cutâneas em cães e gatos, embora sua verdadeira prevalência seja desconhecida. As consequências clínicas das alergias alimentares são vistas tanto no trato digestório quanto na pele.

É importante não confundir *alergia alimentar*, uma reação mediada imunologicamente aos alérgenos alimentares, com *intolerância alimentar*. A American Academy of Allergy and Immunology definiu a *intolerância alimentar* como “aqueles reações adversas aos alimentos que não são mediadas imunologicamente.” Essas reações podem incluir idiossincrasias, nas quais um animal responde anormalmente ao alimento; reações metabólicas, nas quais um componente alimentar afeta o metabolismo do animal; reações farmacológicas, em que alguns componentes alimentares podem agir como medicamentos; e envenenamento alimentar, em que a reação adversa é causada por uma toxina ou um organismo.

Apenas aproximadamente 10% a 30% dos cães com alergia alimentar possuem problemas gastrointestinais. A reação intestinal pode ser branda, talvez mostrando apenas uma irregularidade na consistência das fezes, ou pode ser grave, com vômito, cólicas e diarreia violenta, às vezes hemorrágica, que ocorre logo após a alimentação. A maioria dos cães apresenta sintomas cutâneos, e estes podem ser indistinguíveis da

dermatite atópica. As reações de pele a antígenos dietéticos em cães são classificadas como reações cutâneas adversas da pele, uma vez que os mecanismos imunológicos envolvidos são incertos. Aproximadamente metade dos cães afetados tem dermatite pruriginosa não sazonal. As reações cutâneas são geralmente papulares e eritematosas e podem envolver as patas, os olhos, as orelhas e as áreas axilares e perianais. A lesão, por si só, é altamente pruriginosa e é comumente mascarada pelo trauma autoinfligido e por infecções secundárias bacterianas ou, ainda, por leveduras. O prurido tende a responder fracamente aos corticosteroides, sugerindo que essa pode não ser uma verdadeira reação de hipersensibilidade do tipo I. Em casos crônicos, a pele pode ficar hiperpigmentada, liquenificada e infectada, provocando piodermitite. Também se pode desenvolver uma otite externa pruriginosa crônica. Os alimentos envolvidos variam, mas são geralmente ricos em proteína, como produtos lácteos, farinha de trigo, peixe, frango, carne bovina ou ovos. Em porcos, a farinha de peixe e a alfafa têm sido incriminadas. As análises por *immunoblot* do soro de cães que são alérgicos à carne e ao leite bovinos demonstraram a produção de IgE contra a cadeia pesada de IgG bovina. Assim, a IgG é o principal alérgeno do leite de vaca. O segundo principal antígeno nos extratos de carne de vaca e de carneiros foi identificada como fosfoglicomutase. As análises de populações de linfócitos T na pele desses cães mostraram que linfócitos T CD8+ predominam e que a expressão gênica de IL-4, IL-13 e FoxP3 está aumentada. As alergias alimentares têm sido registradas em cavalos, mas são incomuns. Neles, a aveia silvestre, o trevo branco e a alfafa são reconhecidos como alérgenos.

O teste mais confiável para as suspeitas de alergias alimentares é a remoção de todos os potenciais alérgenos e a posterior alimentação com uma dieta hipoalergênica. Essas dietas de eliminação geralmente contêm carne e carboidratos de fontes às quais os animais tenham sido expostos. Os exemplos incluem a carne de carneiro, de pato, de veado ou de coelho com arroz integral ou batata. Uma solução alternativa é alimentar com uma dieta hidrolisada que contenha fragmentos de proteínas menores e menos alergênicos. Diversas dietas hipoalergênicas comerciais estão disponíveis para facilitar esse diagnóstico. Essas dietas podem ser suplementadas pela adição de outros ingredientes até que o alérgeno seja identificado pela recorrência de sinais clínicos. O tratamento envolve a eliminação do alimento responsável após a sua identificação correta. O desenvolvimento de alergias alimentares pode ser significativamente promovido pela presença de parasitas nematódeos. Os gatos parasitados desenvolvem níveis bem mais altos de anticorpos a抗ígenos alimentares. Mais importante, eles desenvolvem níveis mais altos de anticorpos IgE, sugerindo que a presença de vermes parasitas no intestino pode provocar alergias alimentares.

Dermatite Alérgica a Inalantes e Dermatite Atópica

Em cães e gatos, a alergia a抗ígenos ambientais inalados comumente resulta no desenvolvimento de dermatite alérgica a inalantes. Terriers e Dálmatas parecem ser mais predispostos, mas qualquer raça pode ser afetada. Os animais podem apresentar-se com a tríade alérgica: fricção da face, prurido axilar e lambadura das patas, embora as lesões

cutâneas possam ser encontradas em qualquer lugar do corpo. As lesões específicas são secundárias ao prurido intenso e variam de eritema e edema agudos a alterações secundárias crônicas, incluindo crostas, descamação, hiperpigmentação, liquenificação e piodermitite. Alguns animais podem ter otite externa ou conjuntivite. O infiltrado inflamatório cutâneo contém mastócitos, linfócitos T γ/δ , células dendríticas, baixos números de eosinófilos e neutrófilos e poucos linfócitos B. Dependendo da fonte do alérgeno, a atopia pode ser sazonal. A hipersensibilidade a um único alérgeno é incomum, e a maioria dos animais desenvolve múltiplas sensibilidades. O diagnóstico é baseado na história e na identificação dos抗ígenos agressores por testes cutâneos diretos. A dermatite alérgica a inalantes em cães pode ser tratada por corticosteroides ou pela terapia de hipossensibilização. Os medicamentos anti-histamínicos e anti-inflamatórios não esteroidais parecem auxiliar algumas vezes, embora os leucotrienos provavelmente desempenhem um papel importante nessa doença ([Quadro 28-2](#)).

Quadro 28- 2 Interleucina 31

O prurido crônico é uma das características mais importantes e dolorosas da doença cutânea atópica. É mediada por mediadores liberados pelas células residentes na pele. Esses mediadores ligam-se diretamente a receptores específicos para coceira (pluriceptores) que estão ligados a áreas específicas no cérebro. Os mediadores da coceira incluem a histamina, algumas prostaglandinas e leucotrienos, alguns neuropeptídeos e a IL-31. A IL-31, quando liberada na pele de camundongos, causa coceira intensa similar à que é vista na dermatite atópica. Os camundongos que superexpressam IL-31 desenvolvem lesões de pele que lembram dermatite atópica e, reciprocamente, camundongos com dermatite atópica natural superexpressam IL-31 em suas lesões cutâneas. Em humanos com dermatite atópica ou dermatite de contato alérgica, o nível de RNA de IL-31 é mais alto em lesões de pele atópicas que na pele normal. A IL-31 também ativa células epiteliais brônquicas e desempenha um papel principal nas alergias respiratórias. É produzida tanto por linfócitos Th2 quanto por mastócitos em resposta aos peptídeos antimicrobianos, tais como as β -defensinas e as catelicidinas. Assim, é possível que a IL-31 desempenhe um papel central na dermatite atópica.

A urticária nasolacrimal (febre do feno) é uma manifestação incomum de alergia respiratória em cães e gatos. Os pólens geralmente provocam rinite e conjuntivite caracterizadas por um corrimento nasal aquoso profuso e lacrimejamento excessivo. Se as partículas alergênicas forem suficientemente pequenas, elas poderão alcançar os brônquios ou bronquíolos, onde a reação resultante poderá causar broncoconstrição, espirros e dispneia paroxística recorrente semelhante à asma. Deve-se notar que os cães Basenji possuem vias aéreas mais sensíveis e sofrem de uma doença semelhante à asma em humanos. Os gatos também são reconhecidos como portadores de asma manifestada por espirros paroxísticos, dispneia e tosse. Embora sua patogênese não tenha sido

elucidada, a asma felina responde bem a corticosteroides e broncodilatadores inalados, bem como à privação do alérgeno. É interessante notar que há uma concordância entre a asma em gatos e em seus donos, sugerindo o envolvimento de抗ígenos similares.

A rinite alérgica familiar, caracterizada por prurido nasal intenso, espirros violentos, dispneia, corrimento nasal mucoso e lacrimejamento excessivo, tem sido observada em bovinos. De acordo com o alérgeno, ela pode ser sazonal. Os抗ígenos envolvidos são inalados e provêm de fontes de variados fungos e plantas. O diagnóstico pode ser confirmado pelo teste cutâneo. Os granulomas nasais podem se formar em bovinos cronicamente acometidos. Os granulomas consistem em numerosos nódulos polipoides, de 1 mm a 4 mm de diâmetro, situados na mucosa nasal anterior. Os nódulos contêm grandes números de mastócitos, eosinófilos e plasmócitos.

A dermatite atópica é uma síndrome crônica multifatorial, caracterizada pela pele cronicamente inflamada e por coceira. É muito comum em humanos e cães (em ambos os casos, 15% são afetados) e foi identificada em gatos, cavalos e cabras.

A Força-Tarefa Internacional sobre Dermatite Atópica Canina (*The International Task Force on Canine Atopic Dermatitis*) listou 8 critérios de diagnóstico para essa doença:

1. A doença ocorre principalmente em cães domésticos.
2. O início da doença ocorre antes de o animal completar 3 anos de idade.
3. Os animais desenvolvem um prurido responsivo aos corticosteroides.
4. A princípio, esse prurido não é acompanhado por lesões óbvias.
5. O prurido acaba por afetar as patas dianteiras.
6. O pavilhão auricular é afetado depois.
7. As margens da orelha são afetadas depois.
8. A área dorsolumbar permanece sem ser afetada.

Qualquer combinação de 5 critérios desse conjunto irá diagnosticar a dermatite atópica com sensibilidade de 85% e especificidade de 79% ([Capítulo 41](#)).

A dermatite atópica canina apresenta grande predileção por raça, sendo mais comum em Retrievers, Setters, Terriers, Beagles, Cocker Spaniels, Boxers, Bulldogs e Shar-Peis. Ambos os *loci* genéticos de suscetibilidade e proteção têm sido identificados em cães. Essa dermatite é comumente associada às reações a alérgenos ambientais, como bolores; árvores, ervas daninhas e pólens de capim (especialmente os pólens que são pequenos, leves e produzidos em quantidades muito grandes); ácaros da poeira doméstica (*Dermatophagoides farinae* e *Dermatophagoides pteronyssinus*); caspas de animal e a levedura *Malassezia pachydermatis*. Entretanto, a etiologia da dermatite atópica é complexa, e nem todos os casos são associados aos anticorpos IgE específicos a抗ígenos ambientais ([Quadro 28-3](#)).

Quadro 28-

3

Fenótipos da Dermatite Atópica

Há muito tempo, tem sido reconhecido que o desenvolvimento da atopia canina é determinado, em parte, por fatores genéticos. Não apenas o desenvolvimento dessa doença, mas também seu fenótipo clínico, varia entre as raças. Uma avaliação clínica

cuidadosa identificou diversos fenótipos diferentes da doença que diferem nas características, tais como idade de início, presença de *hot spots*, doenças gastrointestinais, dermatite de flexão e distribuição de lesões cutâneas. Assim, os Bulldogues Franceses desenvolvem lesões nas axilas, sobrancelhas e superfícies de flexão. Os Pastores Alemães, por outro lado, tendem a desenvolver lesões nos cotovelos, nas patas traseiras e no tórax. Uma vez que as raças caninas costumam representar populações geneticamente homogêneas com seu próprio conjunto de genes e mutações, talvez não seja uma surpresa que elas difiram em seu fenótipo atópico.

Wilhem S, Kovalik M, Favrot C: Breed-associated phenotypes in canine atopic dermatitis, *Vet Dermatol* 22:143-149, 2011.

Tem sido sugerido que, em humanos, a lesão inicial na dermatite atópica é um defeito nas células endoteliais que conduz a disfunção da barreira e que as lesões imunológicas podem ser secundárias. Acredita-se que os defeitos na filagrina, proteína da barreira cutânea, aumentem a perda de água da pele e a sua suscetibilidade à irritação. A filagrina é uma proteína associada a filamentos, envolvida na ligação cruzada a fibras de queratina em células epidérmicas. A perda da sua função de barreira permitiria que os alérgenos penetrassem na pele e sensibilizassem os animais. Os SNPs dentro do gene da filagrina canina têm sido associados a algumas formas de dermatite atópica canina.

Os cães atópicos comumente apresentam prurido. Inicialmente não há lesões cutâneas óbvias, mas elas evoluem para eritema difuso. A coceira e a lambadura crônicas levam a perda de pelos, pápulas, descamação e crostas. Podem ocorrer hiperpigmentação e liquenificação. As lesões cutâneas ocorrem mais comumente nas patas dianteiras, no abdome ventral e nas regiões inguinais e axilares. Muitos cães afetados desenvolvem otite externa. Os cães também podem desenvolver focos de *hot spot*. O infiltrado celular dentro dessas lesões contém números aumentados de mastócitos, células dendríticas, células de Langerhans, macrófagos e linfócitos T γ/δ . Há um pequeno número de eosinófilos e neutrófilos e muito poucos linfócitos B. As infecções secundárias bacterianas ou por leveduras complicam a doença. Dependendo do alérgeno indutor, a doença pode ser sazonal e recorrente. Uma vez iniciada, ela tende a ficar progressivamente mais severa se não tratada.

A dermatite atópica é provocada por alérgenos ambientais, alimentares e respiratórios que invadem os animais pela via oral, respiratória ou percutânea. A importância da última via é refletida pela frequência de lesões em áreas de contato, como as patas e orelhas. Os animais acometidos comumente apresentam teste cutâneo positivo em resposta aos alérgenos injetados intradermicamente. No entanto, os ensaios sorológicos que quantificam os anticorpos IgE a alérgenos agressores raramente se relacionam com a gravidade da doença ou com níveis de IgE da pele e são de utilidade limitada. Os níveis sanguíneos de IgE podem cair para níveis indetectáveis, enquanto os níveis na pele e a reatividade cutânea permanecem altos. (Um fenômeno provavelmente relacionado com a meia-vida muito curta de IgE.) Os muitos resultados sorológicos falsos negativos,

provavelmente, refletem o fato de que as reações imunológicas, como a presença de linfócitos Th2 reativos, são grandemente restritas a áreas afetadas da pele. A pele afetada contém mais IL-4, IFN- γ , TNF- α e IL-2 e menos TGF- β comparada à pele saudável.

Evitar o alérgeno é o melhor tratamento. A imunoterapia específica apresenta bons resultados em até 80% dos casos, mas as infecções secundárias, tais como as infecções bacterianas ou por leveduras (*Malassezia*) e as infestações por pulgas, também devem ser controladas. A terapia tópica como os banhos com xampus emolientes auxiliam consideravelmente. Os anti-histamínicos são de utilidade limitada, mas podem ser favoráveis em casos brandos. As dietas enriquecidas com ácido eicosapentaenoico de ácidos graxos ômega 3 e ácido docosaelenoico podem ser benéficas para cães com dermatite alérgica crônica. O óleo de ômega 3 (peixe) ou de ômega 6 (prímula da noite) provavelmente promove a síntese de anti-inflamatórios eicosanoides ([Quadro 39-1](#)).

Certos medicamentos demonstraram alguma evidência de eficácia no tratamento de dermatite atópica canina. Eles incluem tacrolimo, triancinolona tópica, corticosteroides orais e ciclosporina oral. A dose eficaz da prednisona pode ser significativamente reduzida pelo uso de um suplemento oral de ácido graxo essencial.

Alergias a Vacinas e Medicamentos

Uma resposta de IgE pode resultar da administração de qualquer antígeno, incluindo as vacinas. É mais provável que ocorra em vacinas que contenham vestígios de soro fetal bovino, gelatina ou caseína. As alergias severas, em bovinos, têm sido associadas ao uso de vacinas contra febre aftosa, raiva e pleuropneumonia contagiosa bovina. As respostas de IgE também podem ocorrer após a administração de medicamentos. A maioria das moléculas de medicamentos são pequenas demais para serem antigênicas, mas muitas podem se ligar a proteínas do hospedeiro e, então, agir como haptenos. A alergia a penicilina, por exemplo, pode ser desencadeada tanto pela exposição terapêutica quanto pela ingestão de leite contaminado com penicilina. A molécula de penicilina é degradada, *in vivo*, em diversos compostos; o mais importante deles contém um grupo peniciloil. O grupo peniciloil pode se ligar a proteínas e provocar uma resposta imune. Em animais sensibilizados, a injeção de penicilina pode causar anafilaxia sistêmica aguda ou formas mais brandas de alergia. A ingestão de leite contaminado com penicilina por esses animais pode levar a diarreia grave. As alergias a muitos medicamentos, especialmente a antibióticos e hormônios, têm sido reportadas em animais domésticos. Mesmo as substâncias contidas em conservantes de couro usados em armadura, suturas de *catgut*, ou compostos como a metilcelulose ou a carboximetilcelulose utilizados como estabilizadores nas vacinas podem provocar alergias.

Alergias a Parasitas

O papel benéfico do sistema eosinófilo-mastócito-IgE na imunidade a vermes parasitas foi primeiramente observado no fenômeno de cura espontânea ([Capítulo 27](#)). Os helmintos estimulam, preferencialmente, as respostas de IgE, e as infestações

helmínticas são comumente associadas a muitos dos sinais de alergia e de anafilaxia; os animais com vermes chatos podem apresentar angústia respiratória ou urticária. A anafilaxia pode ser provocada por ruptura do cisto hidático durante cirurgia ou por transfusão de sangue de um cão infectado com *Dirofilaria immitis* para um animal sensibilizado.

As alergias também são comumente associadas à exposição a antígenos de artrópodes. Os ferrões de insetos são responsáveis por muitas mortes humanas todo ano, resultado da anafilaxia aguda após sensibilização pelo veneno. A anafilaxia também pode ocorrer em bovinos infestados com a mosca do berne (*Hypoderma bovis*). A pupa dessa mosca desenvolve-se embaixo da pele no dorso do gado após a larva ter migrado pelos tecidos a partir do sítio de deposição de ovos na perna traseira. Uma vez que as pupas são evidentes, é tentador removê-las manualmente. Infelizmente, se elas se romperem durante o processo, a liberação do fluido celômico poderá provocar anafilaxia letal.

Em cavalos e bovinos, a hipersensibilidade à picada de insetos pode causar uma dermatite alérgica chamada de coceira da Costa do Golfo, coceira de Queensland e coceira doce. Os insetos envolvidos incluem os mosquitos-pólvora (espécie *Culicoides*), o borraчhudo (espécie *Simulium*), as moscas de estábulo (*Stomoxys calcitrans*), os mosquitos e as pulgas *stick-tight* (*Echidnophaga gallinacea*). Se os animais forem alérgicos a抗ígenos presentes na saliva desses insetos, a picada resultará no desenvolvimento de uma urticária acompanhada de um intenso prurido. O comichão pode provocar automutilação severa com subsequente infecção secundária que pode mascarar a natureza da alergia original da lesão. É interessante notar que a sensibilização de mastócitos na pele por IgE é comum em cavalos clinicamente saudáveis expostos aos mosquitos-pólvora *Culicoides*, assim a doença alérgica não é um resultado inevitável da exposição e da sensibilização.

Os animais não respondem necessariamente a alérgenos de artrópodes com hipersensibilidade do tipo I. Assim, as respostas aos ácaros *Demodex* e a saliva de pulgas podem ser mediadas por células (hipersensibilidade do tipo IV, [Capítulo 31](#)). A dermatite alérgica à picada de pulgas é a doença alérgica cutânea mais importante. Não há predisposição racial ou sexual, mas os animais atópicos, bem como aqueles expostos às pulgas de forma intermitente, tendem a desenvolver uma doença mais severa. A exposição contínua às pulgas em idade precoce parece resultar em hipossensibilização. Como é uma história de infestação por pulgas, o prurido é um traço consistente. Os animais acometidos, adicionalmente aos sinais clínicos característicos, mostram uma reação aos抗ígenos de pulgas injetados intradermicamente. A maioria dos animais sensíveis responderá dentro de poucos minutos, mas até 30% podem mostrar reação tardia com 24 a 48 horas. A terapia de hipossensibilização não tem se mostrado bem-sucedida no tratamento de alergia a pulgas, que pode ser tratada com sucesso somente pelo controle total desses parasitas.

Complexo Granuloma Eosinofílico

O complexo granuloma eosinofílico compreende um grupo confuso de doenças associadas a vários tipos de lesões cutâneas (úlcera, placa, granuloma) em gatos. Embora

sua causa seja desconhecida, elas têm sido associadas a pulgas ou alergias alimentares ou, ainda, dermatite atópica. A presença de eosinófilos na pele é frequentemente associada ao desenvolvimento de lesões patológicas. Assim, quando ECP ou EDN purificado é injetado na pele de cobaias ou de coelhos, a integridade da pele é rompida, causando inflamação. Os ECP produzem úlceras, enquanto os EDN produzem exsudatos celulares. O EPO e o MBP-1 purificados causam endurecimento e eritema. As atividades dessas proteínas podem explicar o desenvolvimento de lesões em doenças cutâneas associadas a eosinófilos.

A forma sazonal de lesões eosinofílicas tem sido associada a picadas de mosquitos. Esta pode se apresentar como pápulas individuais com crostas e dispersas. As placas eosinofílicas na pele são intensamente pruriginosas. Como resultado, as lesões podem ser mascaradas pelo trauma autoinduzido e pela infecção bacteriana secundária. Histologicamente, elas são associadas à infiltração local de mastócitos e eosinófilos, bem como à eosinofilia. Os granulomas eosinofílicos, em contraste, não são pruriginosos e se apresentam como uma linha de placas róseas elevadas. Alguns podem se apresentar como pápulas individuais com crostas e dispersas. As úlceras eosinofílicas lineares (às vezes, chamadas de úlceras indolentes) são comumente localizadas na cavidade oral ou nos lábios. A remoção do alérgeno agressor pode resultar na melhora clínica, e o tratamento com corticosteroide é geralmente benéfico. As úlceras de forma linear e indolentes podem ser difíceis de tratar e podem necessitar de terapia mais agressiva. A síndrome hipereosinofílica idiopática tem sido descrita em humanos, gatos e cães. É caracterizada por eosinofilia prolongada e inexplicável, infiltração de eosinófilos em muitos órgãos, disfunção de órgãos (afetando especialmente o coração, mas também os pulmões, o baço, o fígado, a pele, a medula óssea, o trato gastrointestinal e o sistema nervoso central) e morte. A enterite eosinofílica pode resultar de uma infestação com ancilostomas nos cães.

Diagnóstico da Hipersensibilidade do Tipo I

O termo *hipersensibilidade* é utilizado para indicar a inflamação que ocorre em resposta a materiais normalmente inofensivos. Os animais, por exemplo, não reagem normalmente a抗ígenos injetados por via intradérmica. Se, entretanto, um animal hipersensível receber uma injeção intradérmica de um alérgeno, isso provocará uma inflamação. Moléculas vasoativas são liberadas dentro de minutos para produzir vermelhidão (eritema), como resultado da dilatação capilar, bem como edema circunscrito (pápula), devido ao aumento da permeabilidade vascular. A reação também pode gerar um alargamento eritematoso devido à dilatação arteriolar causada por um reflexo axonal local. Essa resposta papulomatosa e eritematosa a um alérgeno atinge intensidade máxima em 30 minutos e depois desaparece dentro de poucas horas. Uma reação de fase tardia, às vezes, ocorre 6 a 12 horas após a injeção intradérmica, como resultado da liberação de mediadores por eosinófilos e neutrófilos.

O teste cutâneo intradérmico, que utiliza soluções aquosas muito diluídas de alérgenos, tem sido amplamente utilizado para o diagnóstico de alergias, especialmente

da dermatite atópica canina. Após a injeção, o sítio é examinado em busca de uma resposta inflamatória. Os resultados obtidos devem ser interpretados cuidadosamente, uma vez que ambas as respostas falsas positivas e falsas negativas podem ocorrer. A concentração de antígeno nas soluções de testes cutâneos comerciais, por exemplo, pode ser muito baixa. Os cães podem ser até 10 vezes menos sensíveis que o homem aos alérgenos intradérmicos, como pólens, fungos ou caspas. As reações falsas positivas podem ser devido à presença de conservantes nas soluções de alérgenos. Os resultados do teste cutâneo são afetados pelo tratamento com esteroides. A mistura de alérgenos utilizada no teste cutâneo intradérmico comumente inclui alérgenos de árvores, gramas, fungos, ervas daninhas, caspas, penas, ácaros da poeira doméstica e insetos. O teste cutâneo intradérmico é menos comumente realizado em gatos, uma vez que eles falham em desenvolver uma pápula significativa, tornando a reação, portanto, difícil de ser avaliada.

Uma técnica experimental utilizada para detectar anticorpos IgE é denominada teste de anafilaxia cutânea passiva (PCA). Nesse teste, as diluições do soro-teste são injetadas em diferentes sítios da pele de um animal normal. Após esperar de 24 a 48 horas, a solução de antígeno é administrada pela via intravenosa. Em uma reação positiva, cada sítio de aplicação apresentará uma resposta inflamatória imediata. Os anticorpos injetados podem permanecer fixos na pele por um longo período. No caso de bezerros, isso pode durar até 8 semanas. Uma vez que, em alguns casos, é difícil detectar respostas inflamatórias muito brandas, elas podem tornar-se mais visíveis pela injeção intravenosa de corante azul de Evans no animal-teste. Esse corante liga-se à albumina sérica e normalmente não deixa a corrente sanguínea. Nos sítios de injeção, nos quais a permeabilidade vascular está aumentada, o corante ligado à albumina entra no fluido tecidual e forma uma mancha azul impressionante ([Fig. 28-20](#)).

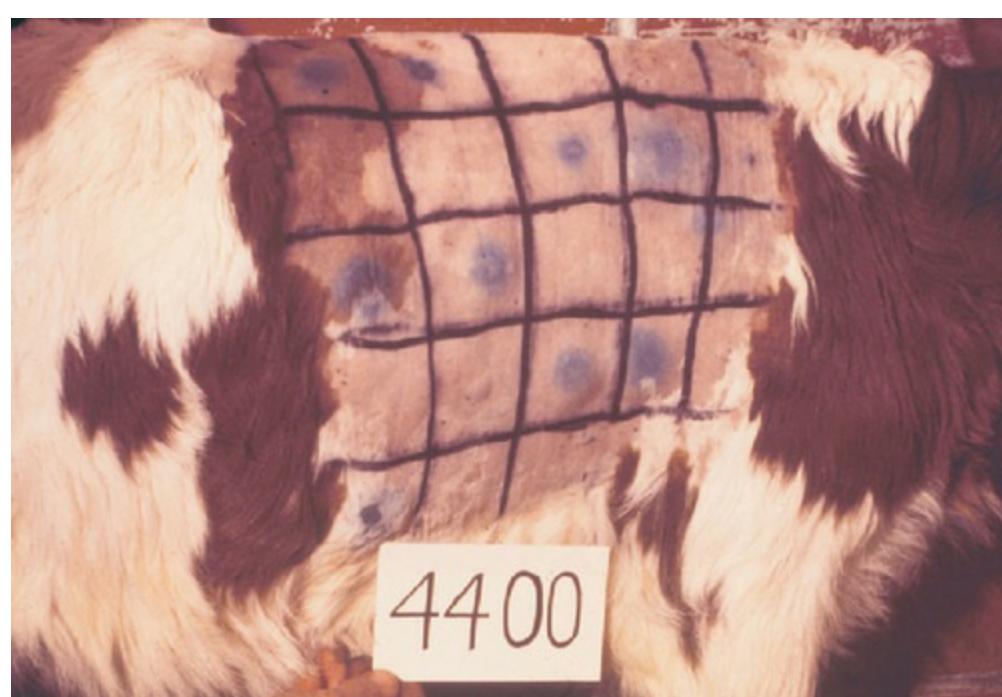


FIGURA 28-20 Reações de PCA em um bezerro. Diversos soros diferentes foram testados quanto à atividade de PCA no flanco de um bezerro normal. (Cortesia do Dr. P. Eyre.)

Os métodos sorológicos de quantificação do nível de IgE específica nos fluidos corpóreos incluem RAST (do inglês *radioallergosorbent test*), *western blotting* e ensaio imunossorbente enzimático (ELISA) ([Capítulo 41](#)). Eles não são sujeitos a viés clínico, mas existe uma fraca correlação entre os resultados obtidos pela sorologia ou pelo teste cutâneo e a severidade clínica. Também há uma correlação superficial entre os resultados do ELISA e o teste intradérmico. Os ensaios sorológicos são especialmente predispostos a altos níveis de resultados falsos positivos (baixa especificidade). Um ELISA negativo geralmente descartará atopia. Os melhores resultados são obtidos com teste de alérgenos individuais quando em comparação com grupos de alérgenos. As razões para essa fraca correlação entre as quantificações diretas de IgE e os métodos *in vivo*, como o teste cutâneo, são discutíveis, mas provavelmente refletem o fato de que o microambiente cutâneo é muito mais complexo do que a corrente sanguínea. Os cães intensamente parasitados podem ter elevados níveis de IgE, o que pode levar a resultados sorológicos falsos positivos. Também é possível que outras classes de imunoglobulinas, além da IgE, possam contribuir para o desenvolvimento de dermatite alérgica canina. Por essas razões, muitos veterinários dermatologistas preferem o teste cutâneo.

Tratamento da Hipersensibilidade do Tipo I

De longe, o tratamento mais satisfatório da doença alérgica é evitar a exposição ao alérgeno. Outros tratamentos, como a imunoterapia específica ao alérgeno, também podem ser utilizados. Essa imunoterapia tem o potencial de induzir remissões estáveis de longa duração, mas não substitui a não exposição ao antígeno. As principais indicações para a terapia com medicamentos incluem o alívio temporário a curto prazo enquanto se espera o início da imunoterapia ou enquanto se espera que ela faça efeito. Os medicamentos também podem ser úteis para aliviar a recorrência temporária ou em animais nos quais a imunoterapia não é possível. Muitos medicamentos diferentes estão disponíveis para tratar a hipersensibilidade do tipo I, embora os veterinários prefiram empregar apenas poucas delas. Os corticosteroides são mais comumente utilizados para reduzir a irritação e a inflamação associadas à resposta alérgica aguda. Esses medicamentos podem suprimir todos os aspectos da inflamação por inibirem NF- κ B e bloquearem a produção de mediadores inflamatórios ([Capítulo 3](#)). Os corticosteroides possuem um efeito considerável paliativo nas hipersensibilidades tipo I crônicas, mas é importante lembrar que esses esteroides podem ter sérios efeitos colaterais. Eles podem ser imunossupressores e aumentar a suscetibilidade à infecção ([Capítulo 39](#)).

Os β estimulantes incluem a adrenalina, a isoprenalina e o salbutamol; os α antagonistas incluem a metoxamina e a fenilefrina. Todos têm sido utilizados extensivamente no homem e estão disponíveis para uso nos animais. A adrenalina é a droga mais importante utilizada no tratamento da anafilaxia. É rapidamente absorvida após injeção intramuscular e, assim, pode reverter rapidamente os sinais clínicos do choque. Outro grupo de medicamentos amplamente empregado no tratamento das reações de hipersensibilidade do tipo I são os inibidores farmacológicos específicos. Esses medicamentos, pelo mimerismo estrutural dos mediadores ativos, bloqueiam

competitivamente os receptores específicos. Assim, os anti-histamínicos H1, como a difenidramina, podem inibir efetivamente as atividades da histamina. Entretanto, desde que a histamina é mais uma de um grande número de mediadores derivados de mastócitos, os anti-histamínicos possuem uma eficácia limitada no controle das doenças de hipersensibilidade nos animais.

Uma abordagem multifacetada tem sido recomendada para o tratamento da dermatite atópica. O eritema agudo pode ser tratado com uma combinação de banhos de pele e corticosteroides tópicos, com corticosteroides orais e com antibióticos, quando necessário. A higiene da pele deve ser melhorada tanto quanto possível. A severidade do prurido pode ser reduzida com as combinações de medicamentos anti-inflamatórios, que incluem os corticosteroides orais e tópicos e os inibidores de calcineurina, como ciclosporina oral e tacrolimo tópico. A imunoterapia específica ao alérgeno deveria ser oferecida quando viável.

Imunoterapia Específica a Alérgenos

As alergias podem ser controladas por imunoterapia específica a alérgenos. Isso envolve a administração de quantidades gradualmente crescentes de alérgenos ao animal, a fim de reduzir a gravidade da doença alérgica subsequente. Múltiplos estudos controlados mostraram que essa terapia é eficaz em humanos, principalmente para o tratamento de rinite alérgica (febre do feno), asma e alergias a ferrões dos insetos. Seu efeito é menos claro no tratamento de alergias alimentares e dermatite alérgica. Na medicina veterinária, vários estudos abertos sugeriram que essa terapia é eficaz no tratamento da dermatite atópica, embora poucos ensaios clínicos randomizados tenham sido publicados.

As injeções de imunoterapia promovem maior produção de IgG do que de IgE e reduzem o recrutamento de células inflamatórias. Em humanos, isso reduz o número de mastócitos e eosinófilos no pulmão, bem como a infiltração de linfócitos T CD4+ e eosinófilos na pele, o que induz um desvio nas respostas de linfócitos auxiliares (*helper*) dominantes de Th2 para Th1 (Fig. 28-21). A relação IFN- γ /IL-4, por exemplo, é baixa em cães atópicos, indicando um perfil de citocinas Th2. Após a imunoterapia, a relação aumenta, os níveis de IFN- γ aumentam, e o balanço desvia para uma resposta Th1. Esse IFN- γ reduz os efeitos dos linfócitos Th2 na síntese de anticorpos IgE e altera a produção de imunoglobulina específica para o alérgeno, de IgE para IgG. A imunoterapia também pode induzir a produção de IL-12 e IL-18 por células dendríticas e promover respostas Th1. Também estimula Tregs a produzir IL-10, inibindo a produção de IgE, a ativação de mastócitos e a liberação de histamina e leucotrienos.

Doses crescentes de alérgeno

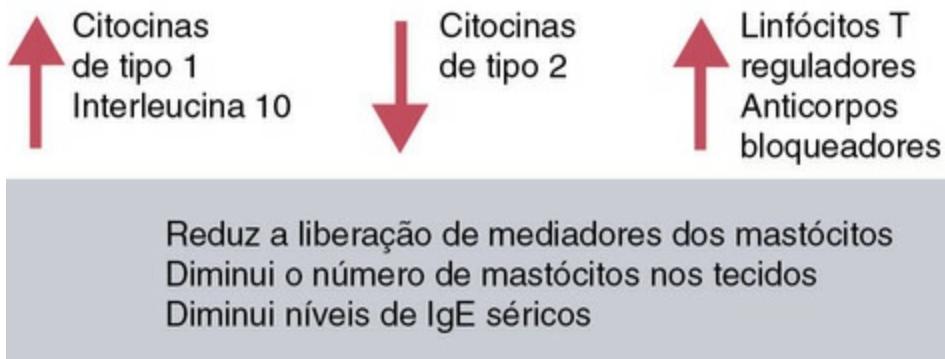


FIGURA 28-21 Princípios da imunoterapia específica a alérgenos. Doses crescentes do alérgeno promovem uma resposta Th1 enquanto, ao mesmo tempo, reduzem a resposta Th2 e regulam a produção de anticorpos.

Na imunoterapia, são administradas pequenas quantidades de soluções aquosas diluídas do antígeno. As primeiras injeções contêm muito poucos alérgenos. Ao longo de algumas semanas, a dose é gradualmente aumentada. Se a alergia do animal for do tipo sazonal, o curso das injeções deverá ser planejado para terminar pouco antes da exposição antecipada ao antígeno. Tem sido estimado que até 80% dos cães têm uma resposta de boa a excelente a esse procedimento. Isso inclui melhora clínica e redução na quantidade de medicação necessária. Pode levar diversos meses antes de os benefícios da imunoterapia tornarem-se aparentes. Os gatos podem responder ainda melhor que os cães. Por outro lado, os cavalos com hipersensibilidade à picada de moscas têm uma fraca resposta à imunoterapia.

Antígenos Eritrocitários e Hipersensibilidade Tipo II

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Grupos Sanguíneos

Transfusão Sanguínea e Transfusões Incompatíveis

Doença Hemolítica do Recém-nascido

Grupos Sanguíneos, Transfusão Sanguínea e Doença Hemolítica em Animais

Domésticos

Equinos

Testes Sorológicos

Bovinos

Testes Sorológicos

Pancitopenia Neonatal Bovina

Ovinos

Testes Sorológicos

Suínos

Testes Sorológicos

Cães

Testes Sorológicos

Felinos

Testes Sorológicos

Humanos

Teste de Paternidade

Síndrome Hemofagocítica

Reação de Hipersensibilidade Tipo II a Drogas

Reação de Hipersensibilidade Tipo II em Doenças Infecciosas

Pontos Principais

- Hipersensibilidade tipo II, também denominada hipersensibilidade citotóxica, ocorre quando anticorpos (e sistema complemento) destroem células normais.
- A destruição de eritrócitos transfundidos quando administrados a um receptor incompatível é um exemplo de hipersensibilidade tipo II. A doença resultante ocorre devido à lise dos eritrócitos transfundidos por anticorpos e complemento.
- As mães podem tornar-se sensibilizadas pelos fetos durante a gestação e produzir anticorpos contra eritrócitos fetais. Estes anticorpos, se ingeridos no colostro, podem causar a destruição dos eritrócitos de um animal recém-nascido, denominada doença hemolítica do recém-nascido.
- Algumas vacinas podem induzir os anti-MHC em vacas. Se ingeridos no colostro materno, estes anticorpos podem causar uma pancitopenia letal nos bezerros.
- Algumas drogas podem ligar-se a eritrócitos e torná-los alvos de anticorpos em uma reação de hipersensibilidade tipo II.

Os eritrócitos, assim como células nucleadas, expressam moléculas de superfície que podem atuar como抗原s. Entretanto, diferentemente de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), os抗原s de superfície de eritrócitos não estão envolvidos na apresentação de抗原s, embora influenciem na rejeição de transplantes (aloenxertos entre animais de grupo sanguíneo incompatível são rejeitados rapidamente). A maioria dos抗原s de superfície de eritrócitos são glicoproteínas ou glicolipídios e são componentes funcionais integrais da membrana celular. Por exemplo, os抗原s ABO em humanos são proteínas transportadoras de ânions e glicose, enquanto que os抗原s dos sistemas M e C dos eritrócitos de ovinos são associados à bomba de potássio da membrana e transporte de aminoácidos, respectivamente.

Se o sangue for transfundido de um animal para outro, indivíduos diferentes geneticamente, os抗原s eritrocitários irão estimular uma resposta humoral no receptor. Estes anticorpos causam a rápida eliminação dos eritrócitos transfundidos como resultado da hemólise intravascular, por meio do complemento, e destruição extravascular, decorrente da opsonização e remoção pelo sistema mononuclear fagocítico. Esta destruição celular por anticorpos é classificada como reação de hipersensibilidade tipo II.

Grupos Sanguíneos

Os抗原s expressos na superfície de eritrócitos são denominados抗原s de grupos sanguíneos ou抗原s eritrocitários (EAs). Existem vários抗igenicidade de grupos sanguíneos que variam em antigenicidade. Alguns são mais potentes e, portanto, de maior importância do que outros. A expressão de抗igenos de grupo sanguíneo é

controlada por genes e herdada de forma convencional. Para cada sistema de grupo sanguíneo existe um número variável de alelos. (Alelos de grupos sanguíneos herdados unidos invariavelmente em grupos de dois ou mais são chamados de fenogrupos.) Os alelos, por sua vez, controlam um número variável de EAs. A complexidade dos sistemas de grupos sanguíneos varia amplamente; desde sistemas simples como o sistema L de bovinos, que consiste em dois alelos que controlam um único antígeno, até o altamente complexo sistema B de bovinos. O sistema B contém muitas centenas de alelos ou fenogrupos que, juntamente com outros grupos sanguíneos de bovinos, podem produzir milhões de combinações de grupos sanguíneos únicos. Embora a maioria dos抗ígenos de grupos sanguíneos seja componente integral da membrana celular, alguns são moléculas solúveis encontradas livres no soro, saliva e outros fluidos corpóreos, adsorvidas passivamente na superfície dos eritrócitos. Exemplos de抗ígenos solúveis incluem os抗ígenos J de bovinos, os抗ígenos R de ovinos, os抗ígenos A de suínos e os sete抗ígenos eritrocitários caninos (DEA).

Os animais podem possuir anticorpos contra抗ígenos de grupos sanguíneos estranhos mesmo nunca tendo sido expostos a eritrócitos estranhos. Por exemplo, bovinos J negativos possuem anticorpos anti-J no soro, e suínos A negativos, anticorpos anti-A. Estes anticorpos "naturais" (ou isoanticorpos) não derivam de contato prévio com eritrócitos estranhos, mas sim da exposição aos epitopos que apresentam reação cruzada e que são comumente encontrados na natureza (Fig. 9-8). Muitos抗ígenos de grupos sanguíneos são componentes estruturais comuns de plantas, da microbiota intestinal, protozoários ou helmintos. A presença de anticorpos naturais não é, entretanto, um fenômeno uniforme, e nem todos os抗ígenos de grupos sanguíneos são acompanhados pela produção de anticorpos naturais a seus alelos alternativos.

Transfusão Sanguínea e Transfusões Incompatíveis

O sangue de um animal pode ser facilmente transfundido para outro. Se os eritrócitos do doador forem idênticos aos do receptor, não haverá resposta imune. Entretanto, se o receptor possuir anticorpos prévios contra抗ígenos de grupos sanguíneos do doador, os抗ígenos serão atacados imediatamente. Estes anticorpos preexistentes geralmente são imunoglobulinas da classe M (IgM). Quando eles se ligam aos抗ígenos dos eritrócitos, podem causar aglutinação ou hemólise, ou estimular a opsonização e a fagocitose das células transfundidas. Na ausência de anticorpos preexistentes, os eritrócitos transfundidos estimularão uma resposta imune no receptor. As células transfundidas irão circular até haver produção de anticorpos e, em seguida, serão eliminadas. Uma segunda transfusão com células estranhas idênticas resulta na destruição imediata das células transfundidas.

A rápida destruição de um grande número de eritrócitos pode levar a doenças graves. A gravidade das reações transfusionais varia de uma resposta febril leve ao óbito súbito e depende principalmente da quantidade de sangue incompatível transfundido. A identificação precoce do problema pode prevenir consequências mais graves. As reações mais graves ocorrem quando grandes quantidades de sangue incompatível são

transfundidas a um receptor sensibilizado. Isto resulta na ativação do complemento e hemólise das células transfundidas. Grandes quantidades de hemoglobina livre são liberadas, resultando em hemoglobinemia e hemoglobinúria. O grande número de eritrócitos lisados pode desencadear a formação de coágulos e a coagulação intravascular disseminada. A ativação de complemento também resulta na produção de anafilotoxinas, degranulação de mastócitos e liberação de moléculas vasoativas e citocinas. Estas moléculas provocam choque circulatório com hipotensão, bradicardia e apneia. O animal pode apresentar respostas simpáticas como sudorese, salivação, lacrimejamento, diarreia e êmese. As manifestações podem ser seguidas por um segundo estágio, no qual o animal apresenta hipertensão com arritmia cardíaca e aumento das frequências cardíaca e respiratória.

Se houver suspeita de reação, a transfusão deve ser interrompida imediatamente. É importante manter o fluxo urinário com fluidos e um diurético, porque o acúmulo de hemoglobina nos rins pode causar destruição dos túbulos renais. A recuperação ocorre após a eliminação dos eritrócitos estranhos.

As reações transfusionais podem ser quase totalmente prevenidas se o soro do receptor for previamente testado para a presença de anticorpos contra os eritrócitos doador. O teste é denominado reação cruzada. O sangue do doador é centrifugado e o plasma, descartado. Em seguida, os eritrócitos são ressuspensos em salina e centrifugados novamente. Este procedimento de lavagem é repetido (geralmente 3 vezes) para a formação de uma suspensão de eritrócitos a 2% a 4% em salina. Os eritrócitos do doador são misturados com o soro do receptor e, em seguida, incubados a 37 °C durante 15 a 30 minutos. Eritrócitos lisados ou aglutinados pelo soro do receptor não deverão ser utilizados para transfusão. Ocassionalmente observa-se que o soro do doador pode reagir com os eritrócitos do receptor, fato que não possui grande significância clínica, porque os anticorpos transfundidos são rapidamente diluídos no receptor. Entretanto, é melhor evitar o uso de sangue que cause esse tipo de reação.

Doença Hemolítica do Recém-nascido

As fêmeas podem tornar-se sensibilizadas a células estranhas não somente por transfusões sanguíneas incompatíveis realizadas com propósitos clínicos, mas também pelo vazamento de eritrócitos fetais da placenta para a circulação sanguínea durante a gestação. Nas fêmeas sensibilizadas, os anticorpos antieritrócitos podem estar concentrados no colostro. Quando um animal recém-nascido mama, os anticorpos colostrais são absorvidos pela parede intestinal e atingem a circulação. Estes anticorpos, dirigidos contra抗ígenos de grupos sanguíneos do neonato, causam rápida destruição dos eritrócitos. A doença resultante é denominada doença hemolítica do recém-nascido (DHR) ou isoeritrolise neonatal.

Quatro condições devem ser atendidas para que ocorra a DHR: o animal jovem deve herdar um antígeno eritrocitário de seu pai que não esteja presente em sua mãe; a mãe deve estar sensibilizada ao antígeno do eritrócito; a resposta da mãe ao antígeno deve ser estimulada repetidamente por hemorragia transplacentária ou gestações repetidas; e, por

fim, o animal neonato deve ingerir colostro contendo altos títulos de anticorpos contra seus eritrócitos.

Grupos Sanguíneos, Transfusão Sanguínea e Doença Hemolítica em Animais Domésticos

Todos os mamíferos possuem抗ígenos eritrocitários que podem prejudicar transfusões sanguíneas e causar DHR em animais neonatos ([Tabela 29-1](#)). Embora historicamente estes抗ígenos tenham sido nomeados por ordem alfabética de acordo com a ordem da descoberta, existe uma crescente tendência em adicionar o prefixo EA (抗ígeno eritrocitário) para reduzir a confusão com抗ígenos do MHC.

Tabela 29-1

Grupos Sanguíneos de Animais Domésticos

ESPÉCIES	SISTEMAS DE GRUPOS SANGUÍNEOS	SOROLOGIA
Equinos	EAA, C, D, K, P, Q, U	Aglutinação Hemolítica
Bovinos	EAA, B, C, F, J*, L, M, R*, S, Z, T'	Hemolítica
Ovinos	EAA, B, C, D, M, R*	Hemolítica Aglutinação (somente D)
Suínos	EAA*, B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P	Aglutinação Hemolítica Antiglobulina
Caninos	DEA 1.1, 1.2, 3, 4, 5, 6, 7*, 8	Aglutinação Hemolítica Antiglobulina
Felinos	AB	Aglutinação Hemolítica

*Substâncias solúveis dos grupos sanguíneos.

Equinos

Os equinos possuem 7 grupos sanguíneos internacionalmente reconhecidos (EAA, EAC, EAD, EAK, EAP, EAQ e EAU). Alguns, como EAC, EAK e EAU, são sistemas simples, de um fator, dois alelos e dois fenótipos. Por outro lado, o sistema EAD é muito complexo, com pelo menos 25 alelos identificados até o momento. Sua principal importância consiste no fato de que a DHR em potros é relativamente comum ([Fig. 29-1](#)). Em mulas, nas quais as diferenças antigenicas entre os progenitores são grandes, cerca de 8% a 10% dos filhotes podem ser acometidos. Em cavalos de linhagens definidas (*thoroughbreds* e *standardbreds*), a prevalência é consideravelmente menor, variando de 0,05% a 2% dos potros. Isso ocorre apesar do fato, em até 14% das gestações, a fêmea e o garanhão possuem eritrócitos incompatíveis.

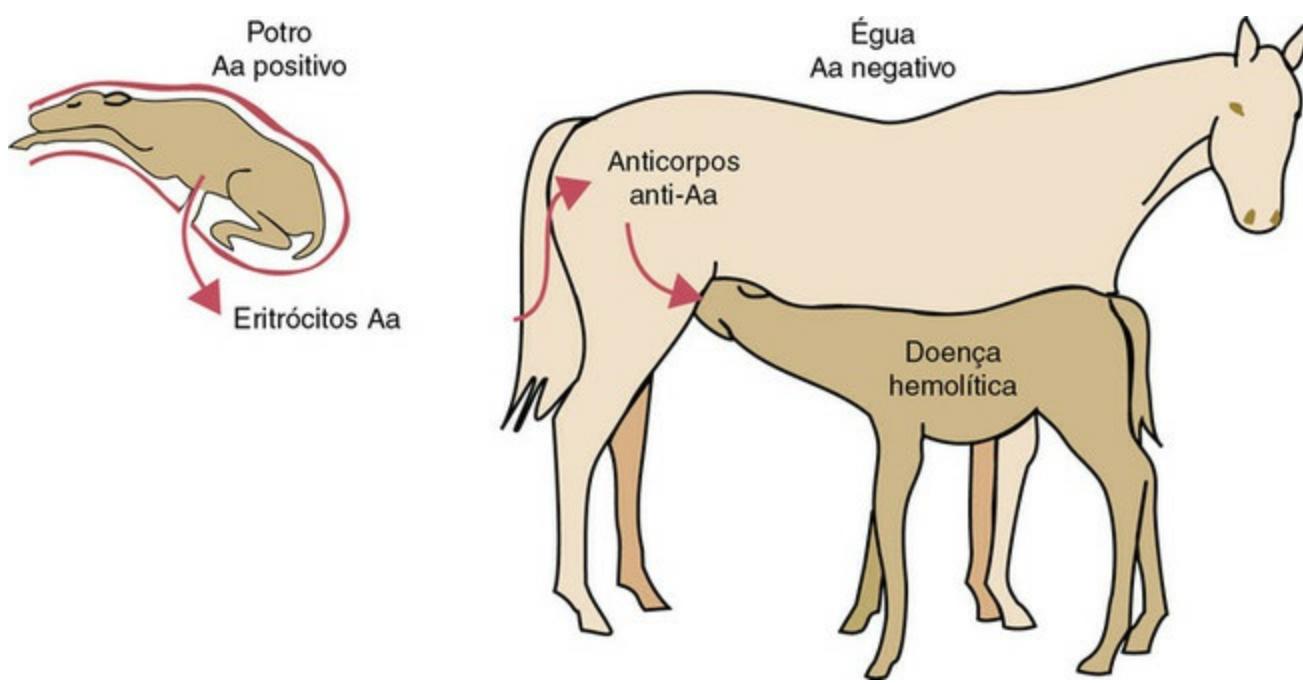


FIGURA 29-1 Patogênese da doença hemolítica do recém-nascido em potros. No primeiro estágio, os eritrócitos fetais atingem a circulação da mãe, sensibilizando-a. No segundo estágio, os anticorpos são concentrados no colostro e então ingeridos pelo potro em aleitamento. Os anticorpos ingeridos entram na circulação sanguínea do potro e causam destruição dos eritrócitos.

A DHR pode ocorrer em potros nascidos de éguas que tenham sido previamente sensibilizadas por transfusão sanguínea ou pela administração de vacinas que contenham tecidos equinos. No entanto, as éguas são mais comumente sensibilizadas pela exposição a eritrócitos fetais, como resultado de repetidas gestações. O mecanismo de sensibilização não está esclarecido, entretanto assume-se que o acesso de eritrócitos fetais à circulação materna resulte da hemorragia transplacentária. Foi mostrado que as éguas respondem aos eritrócitos fetais precocemente, aos 56 dias de gestação. O maior vazamento ocorre provavelmente durante o último mês de gestação e durante o parto, como resultado da ruptura de vasos sanguíneos da placenta.

A sensibilização materna é geralmente mínima após a primeira gestação. Entretanto, caso repetidas gestações resultem na exposição aos mesmos抗ígenos eritrocitários, a resposta materna será estimulada. A doença hemolítica constitui-se, portanto, de apenas um problema em éguas que já pariram diversos potros. A forma mais grave da doença resulta da produção de anticorpos dirigidos contra o antígeno Aa do sistema EAA. Anti-Qa (sistema EAQ) produz uma doença menos grave, de início lento. Ao todo, 90% dos casos clínicos são atribuídos a anti-Aa e Qa, embora outros抗ígenos menos frequentes, como Pa, Ab, Qc, Ua, Dc e Db, também estejam envolvidos. Assim, éguas em que Aa e Qa estão ausentes são mais suscetíveis a gerar potros afetados. As éguas prenhas também podem produzir anticorpos contra Ca (sistema EAC), embora raramente estejam associados à doença clínica. De fato, anticorpos anti-Ca preexistentes podem reduzir a sensibilização contra Aa. A presença de anticorpos anti-Ca em éguas pode eliminar eritrócitos que entrem na circulação sanguínea e prevenir uma maior sensibilização.

Os anticorpos produzidos pelas éguas não atravessam a placenta, porém chegam ao potro por meio do colostro. Os potros acometidos nascem saudáveis, mas adoecem

algumas horas depois de mamarem. A gravidade da doença é determinada pela quantidade de anticorpos absorvidos e pelo antígeno sensibilizante. Os sintomas mais precoces são fraqueza e depressão. As membranas mucosas dos potros acometidos podem estar pálidas e, eventualmente, apresentar icterícia. Alguns potros adoecem em 6 a 8 horas e morrem por um estado de choque tão rapidamente, que podem não ter tempo suficiente para desenvolver icterícia. Mais comumente, a doença se apresenta como letargia e fraqueza entre 12 e 48 horas de vida, embora possa ser adiada por até 5 dias. A icterícia das membranas mucosas e escleróticas é comum em potros que sobrevivem por pelo menos 48 horas. Hemoglobinúria, embora pouco frequente, é um diagnóstico em potros recém-nascidos. Como resultado da anóxia, alguns potros nos estágios terminais da doença podem convulsionar ou entrar em coma. As causas mais comuns de morte nos potros são falência hepática, dano cerebral e sepse bacteriana.

A doença hemolítica é facilmente diagnosticada apenas pelos sinais clínicos. O exame hematológico é de pouco uso no diagnóstico, porém pode auxiliar na indicação do tratamento apropriado. O diagnóstico definitivo requer a comprovação de imunoglobulinas na superfície de eritrócitos do potro. Em casos de anti-Aa ou anti-Qa, a adição de uma fonte de complemento (soro fresco de coelho normal) causa hemólise rapidamente. Se a doença hemolítica for esperada, o soro da égua prenhe pode ser examinado, para a pesquisa de anticorpos, por um teste de antiglobulina indireto. Ao utilizar eritrócitos de cavalos portadores de um grupo sanguíneo sensibilizante principal, é possível mostrar que o título de anticorpos aumenta significativamente no mês anterior ao parto, quando ocorre a sensibilização.

Um teste que pode ser utilizado para detectar a presença de anticorpos antieritrócitos no colostro é o teste de aglutinação,¹ que mimetiza a aglutinação. Isto pode ser comprovado utilizando-se o sangue da égua como controle negativo. O sangue do potro também deve ser diluído em salina para assegurar que ele ainda não tenha absorvido anticorpos, o que forneceria resultados falsos positivos.

Potros discretamente acometidos, com hematócrito (HCT) de 15% a 25% e contagem celular maior que 4×10^6 continuarão a amamentar. Aqueles com hematócrito inferior a 10% irão interromper a ingestão de leite e tornar-se prostrados. Icterícia acentuada é sugestiva de DHR em potros, entretanto, uma discreta icterícia pode ser observada em casos de septicemia, embora potros com septicemia não apresentem anemia.

O prognóstico da doença hemolítica não complicada é bom, desde que a condição seja diagnosticada precocemente e o tratamento apropriado seja instituído rapidamente. O tratamento da DHR inclui a prevenção de maior absorção de anticorpos, nutrição adequada, terapia com oxigênio, fluido e eletrólitos, além da manutenção do equilíbrio acidobásico. Manter o animal aquecido, com hidratação adequada e terapia antimicrobiana também é extremamente importante. Em casos agudos, é necessária a transfusão sanguínea. Uma contagem de eritrócitos inferior a $3 \times 10^6/\mu\text{L}$ ou um HTC < 15% requer transfusão sanguínea. Eritróцитos equinos transfundidos possuem meia-vida de somente 2 a 4 dias, portanto a transfusão é apenas uma medida terapêutica emergencial de efeito temporário. Pode ser difícil encontrar sangue compatível devido à alta prevalência de Aa ou Qa na população equina normal. O doador não deve ser apenas

negativo para Aa ou Qa, mas também não deve possuir anticorpos contra estes抗ígenos. A exsanguinotransfusão, embora eficaz, requer um doador capaz de fornecer pelo menos 5 L de sangue, bem como um cateter intravenoso duplo e a anestesia do potro. Um procedimento muito mais simples e que evita muitas dificuldades é a transfusão de eritrócitos lavados da mãe. Cerca de 3 a 4 L de sangue são coletados em citrato de sódio e centrifugados, sendo o plasma desprezado em seguida. Os eritrócitos são lavados uma vez em salina e transfundidos lentamente para o potro. O sangue é geralmente administrado em doses fracionadas, em intervalos de 6 horas. Os casos mais brandos da doença hemolítica podem necessitar apenas de cuidados de manejo.

Se a doença hemolítica for esperada, devido a títulos crescentes de anticorpos ou ao nascimento prévio de um potro com doença hemolítica, ela pode ser prevenida ordenhando-se o colostro da égua e oferecendo o colostro de outra égua ao potro. O potro deve ser impedido de mamar em sua mãe por 24 a 36 horas. Quando o aleitamento for permitido, o potro deve ingerir inicialmente pequenas quantidades, sendo observado cuidadosamente quanto a efeitos colaterais adversos.

A trombocitopenia neonatal foi relatada em potros. As imunoglobulinas podem ser identificadas na superfície de plaquetas do potro e anticorpos contra as plaquetas podem ser encontrados no soro materno.

Testes Sorológicos

Os grupos sanguíneos de equinos podem ser identificados por testes de aglutinação, hemolíticos e antiglobulinas. Cada sistema de grupo sanguíneo possui um método de teste preferencial. O complemento utilizado nos testes hemolíticos é originário de coelhos, porém necessita ser absorvido antes da utilização para remover quaisquer anticorpos contra o cavalo.

Bovinos

Onze sistemas de grupos sanguíneos – EAA, EAB, EAC, EAF, EAJ, EAL, EAM, EAR', EAS, EAT' e EAZ – foram identificados em bovinos. Dois deles (EAB e EAJ) são de grande importância. O sistema EAB de grupo sanguíneo é um dos mais complexos, pois se estima que contenha mais de 60 diferentes alelos. Estes alelos não são herdados independentemente, mas em combinações denominadas fenogrupos. Devido à complexidade do sistema EAB, é praticamente impossível obter sangue absolutamente idêntico de dois bovinos não relacionados. De fato, sugere-se que a complexidade do sistema EAB seja tão grande que existam combinações antigênicas suficientes para fornecer uma característica de identificação única para cada bovino existente no mundo. Naturalmente, o sistema fornece um método ideal para a identificação exata dos animais individualmente e muitas associações de criadores utilizam a tipagem sanguínea para checar a identidade dos animais registrados. O sistema EAC também é complexo e possui 10 alelos que se combinam para formar cerca de 90 fenogrupos.

O antígeno J é um lipídio encontrado livre nos fluidos corpóreos e adsorvido passivamente nos eritrócitos. Ele está ausente em eritrócitos de bezerros neonatos,

entretanto é adquirido nos primeiros 6 meses de vida. Existem dois tipos de bovinos J positivos. Alguns animais possuem o antígeno J em altas concentrações, que podem ser detectadas tanto nos eritrócitos quanto no soro. Outros podem ter baixas concentrações de J no soro, detectado em eritrócitos apenas com grande dificuldade. (É provável que um gene secretor controle a expressão de J em bovinos). Bovinos J negativos, com ausência total do antígeno J, podem possuir anticorpos naturais anti-J, embora a concentração destes anticorpos mostre uma variação sazonal marcante: mais alta no verão e no outono. Devido à presença destes anticorpos, a transfusão de eritrócitos J positivos em receptores J negativos pode resultar em reação transfusional, mesmo na ausência de sensibilização prévia.

A DHR em bezerros é rara e resultante da vacinação contra anaplasmosse ou babesiose. Algumas destas vacinas contêm eritrócitos de bezerros infectados. No caso das vacinas de anaplasma, por exemplo, o sangue de um grande número de doadores infectados é misturado, liofilizado e complexado ao adjuvante antes de ser administrado ao animal. A vacina contra a babesiose consiste em sangue fresco de bezerro infectado. Ambas as vacinas causam infecção e, consequentemente, o desenvolvimento de imunidade nos receptores, além de estimularem a produção de anticorpos contra抗ígenos de grupo sanguíneo dos sistemas EAA e EAF. Vacas sensibilizadas por essas vacinas e em seguida acasaladas com touros que carreiam o mesmo grupo sanguíneo podem transmitir anticorpos colostrais a seus bezerros, os quais podem desenvolver doença hemolítica.

Os sinais clínicos da DHR em bezerros estão relacionados com a quantidade de colostro ingerida. Os bezerros são geralmente saudáveis ao nascimento, porém começam a mostrar os sintomas 12 horas a 5 dias após a ingestão do colostro. Nos casos agudos, o óbito pode ocorrer no período de 24 horas após o aleitamento, com os animais desenvolvendo dificuldade respiratória e hemoglobinúria. Na necropsia, esses bezerros apresentam edema pulmonar grave, esplenomegalia e rins enegrecidos. Os animais acometidos com menor gravidade desenvolvem anemia e icterícia e podem morrer durante a 1^a semana de vida. Os eritrócitos dos bezerros acometidos apresentam anticorpos em sua superfície (detectados pelo teste de antiglobulina) e podem, ocasionalmente, ser lisados pela adição de complemento sob a forma de soro fresco de coelho normal. O óbito ocorre devido à coagulação intravascular disseminada, como resultado da ativação do sistema de coagulação pelos eritrócitos lisados.

Testes Sorológicos

Os grupos sanguíneos de bovinos são detectados por testes hemolíticos. Eritrócitos lavados são incubados com antissoros específicos e o soro de coelho é utilizado como fonte de complemento.

Pancitopenia Neonatal Bovina

A partir de 2007, vários surtos de pancitopenia neonatal bovina, uma doença hemorrágica em bezerros recém-nascidos até então desconhecida, foram relatados em diversos países da Europa Ocidental. Os animais afetados apresentam hemorragia

súbita, incluindo hemorragia nasal, formação de petéquias em membranas mucosas, sangramento interno e sangramento excessivo de pequenas feridas, como em locais de injeção ou marcas auriculares. Estes bezerros podem morrer dentro de 48 horas após o início da doença. A investigação clínica mostra uma pancitopenia intensa, incluindo trombocitopenia, anemia e leucopenia e a medula óssea pode estar completamente aplásica. A mortalidade pode ser superior a 90% em bezerros clinicamente afetados, embora existam também muitos casos subclínicos. Como a doença ocorre apenas em bezerros em aleitamento e se desenvolve nas horas de amamentação, ela parece resultar do consumo do colostro. Estudos têm demonstrado que o colostro de vacas que sabidamente afetaram bezerros continham anticorpos direcionados contra a superfície do MHC de classe I de leucócitos e células-tronco de medula óssea de neonatos. Estes anticorpos não estão presentes no soro ou colostro de vacas produtoras de bezerros saudáveis. Os anticorpos medeiam a fagocitose de células sanguíneas, uma vez que se ligam às cadeias α do MHC de classe I e $\beta 2$ -microglobulina.

A análise epidemiológica rastreou a causa da doença para o uso de uma vacina específica contra o vírus da diarreia bovina (BVDV) em vacas. Esta vacina contém BVDV citopatogênico inativado cultivado em células de rim de bovino. Um potente adjuvante de emulsão de água em óleo contendo Quil A é adicionado ([Capítulo 23](#)). A imunização com a vacina ou com somente células de rim induz elevados títulos de aloanticorpos anti-MHC em bovinos. Estes anticorpos, se transferidos para bezerros pelo colostro, ligam-se a leucócitos e células-tronco de medula óssea e, assim, induzem pancitopenia e destruição da medula óssea. Nem todos os bezerros nascidos de mães que receberam esta vacina específica desenvolveram pancitopenia. Contudo, as razões são desconhecidas e talvez dependam do haplótipo materno do MHC de classe I.

Ovinos

Os grupos sanguíneos de ovinos assemelham-se aos de bovinos, sendo reconhecidos atualmente 6 sistemas (EAA, EAB, EAC, EAD, EAM e EAR). O equivalente ovino ao grupo EAB bovino também é denominado EAB e, assim como o sistema bovino, é complexo, contendo pelo menos 52 diferentes alelos. Ovinos também possuem um equivalente do sistema EAJ bovino, denominado sistema EAR. Dois抗ígenos solúveis são encontrados nesse sistema, R e O, codificados pelos alelos R e r. A produção de R e O é controlada por um gene denominado I e seu alelo recessivo i. Se um ovino é homozigoto para i, não expressa os抗ígenos R ou O. Essa interação entre os genes I/i e o sistema R-O é denominada efeito epistático ([Fig. 29-2](#)). Os抗ígenos R e O são solúveis e encontrados no soro de ovinos II ou Ii, adsorvidos passivamente nos eritrócitos. Anticorpos naturais anti-R podem ser encontrados em ovinos R negativos. Os ovinos também são divididos em dois grupos, de acordo com a concentração alta ou baixa de potássio nos eritrócitos. Isto é regulado pelo sistema EAM de grupo sanguíneo. O抗ígeno Mb é um inibidor do transporte de potássio.

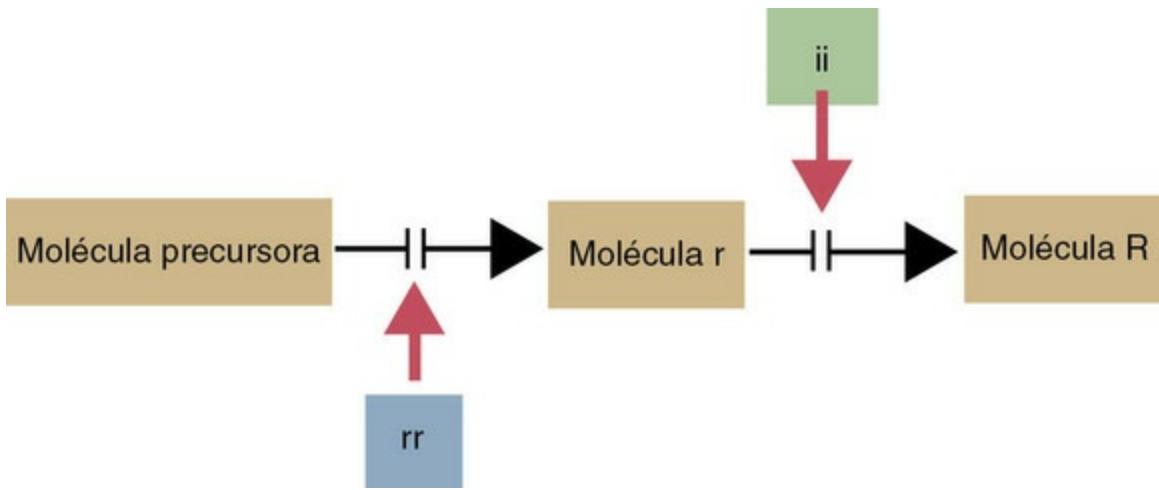


FIGURA 29-2 Regulação da expressão de antígenos do grupo sanguíneo EAR em ovinos. O gene *I* controla a expressão do sistema EAR.

Testes Sorológicos

Os grupos sanguíneos de ovinos são detectados por meio de testes hemolíticos. Uma exceção a esta regra é o sistema EAD, que é detectado por aglutinação.

Suínos

Dezesseis grupos sanguíneos de suínos foram identificados (EAA a EAP). O mais importante é o sistema EAA, o qual, assim como o sistema ABO humano, controla a expressão de dois抗ígenos contendo carboidratos, A e O, mediante a utilização de glicosiltransferases. Sua expressão é regulada por um gene denominado *S* (secretor) com dois alelos, *S* e *s*. No caso homozigoto recessivo (*ss*), o gene pode impedir a produção de A e O (Fig. 29-3). Como resultado, nesses animais, a quantidade de抗ígenos ligados aos eritrócitos é reduzida a um nível indetectável (Quadro 29-1). A e O, assim como J em bovinos e R e O em ovinos, não são verdadeiros抗ígenos de eritrócitos, mas são carboidratos solúveis encontrados no soro e adsorvidos passivamente na superfície dos eritrócitos após o nascimento. Anticorpos naturais anti-A podem ocorrer em suínos A negativos, e a transfusão de sangue A positivo nestes animais pode causar colapso transitório e hemoglobinúria.

Quadro 29-

1

A hereditariedade do Sistema de Grupo

Sanguíneo EAA em Suínos

Em suínos, a expressão do grupo sanguíneo EAA é regulada por dois *loci* gênicos. Um *lócus*, o A, contém dois alelos A e O, dos quais A é dominante. O outro, o *lócus* S, contém dois alelos, S e seu alelo recessivo *s*. O *lócus* S controla a expressão do sistema A de modo que os grupos sanguíneos A ou O podem ser expressos somente se o animal carrear pelo menos um gene S. Os genótipos possíveis são, portanto, AA, AO e OO, bem como SS, Ss e ss.

Assim, existem as seguintes combinações:

- Animais que são AASS, AASs, AOSS ou AOSSs terão eritrócitos A.
- Animais que são OOSS ou OOSs terão eritrócitos O.
- Animais que são AAss, Aoss ou Ooss não expressarão A ou O e, assim, terão eritrócitos “nulos”.

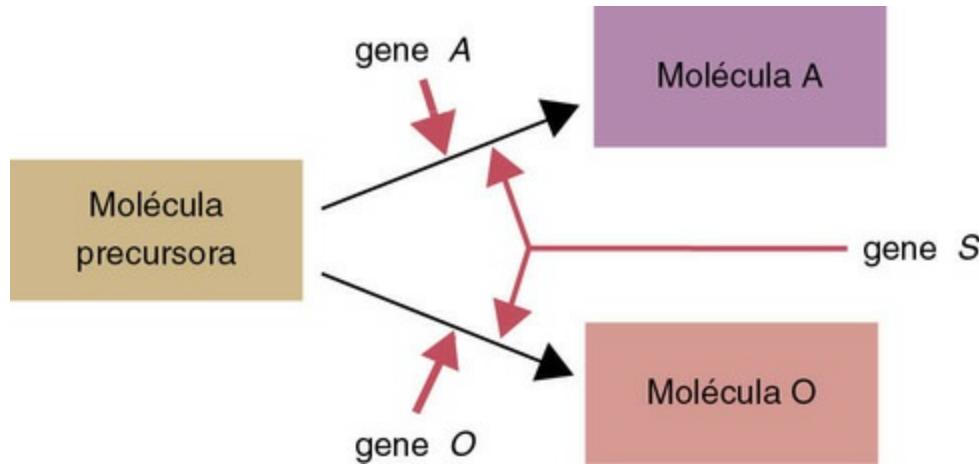


FIGURA 29-3 A produção de substâncias do grupo sanguíneo A ou O por um porco requer a presença do gene S. Suínos que não possuem este gene (animais ss) não produzem as substâncias do grupo sanguíneo.

Antigamente, DHR em leitões ocorria como resultado do uso da vacina da peste suína contendo sangue de suínos. Esta vacina consistia em uma mistura de sangue de suínos virêmicos inativado com corante cristal violeta. A sensibilização de porcas pela vacina resultava na ocorrência eventual da doença hemolítica na prole. Aparentemente, havia uma predisposição racial para a doença, que era mais comumente observada em ninhadas de suínos das raças Essex e Wessex. Os leitões acometidos não apresentavam necessariamente a doença clínica, embora os eritrócitos fossem sensibilizados por anticorpos. Outros leitões apresentavam fraqueza de rápida progressão e palidez de membranas mucosas que precediam o óbito. Os animais que sobreviviam por um período maior apresentavam hemoglobinúria e icterícia. A gravidade da reação não aparentava estar diretamente relacionada com o título de anticorpos antieritrócitos nos soro dos leitões. Desde a retirada de todas as vacinas vivas de vírus da peste suína, os problemas associados ao uso desapareceram.

A DHR verdadeira também foi registrada em suínos. Os anticorpos responsáveis são normalmente direcionados contra抗ígenos do sistema EAE. Além do desenvolvimento da anemia hemolítica em leitões recém-nascidos, a presença de anticorpos contra抗ígenos de plaquetas pode causar trombocitopenia, o que é observado clinicamente como problemas de sangramento durante o corte da cauda e uma tendência a apresentar hematomas (púrpura neonatal). Em esfregaços sanguíneos, as plaquetas podem estar agregadas, resultando em teste antiglobulina positivo. Retirar o acesso ao colostro como uma tentativa de prevenir a absorção de anticorpos antieritrócitos pelos leitões pode resultar em neonatos altamente suscetíveis à infecção.

Testes Sorológicos

Os grupos sanguíneos de suínos são detectados por testes de aglutinação, hemolíticos e antiglobulinicas.

Cães

Em cães, 8抗ígenos eritrocitários são reconhecidos internacionalmente (DEA 1.1, 1.2, 3, 4, 5, 6, 7, 8), mas outros 5 foram descritos. (Uma nomenclatura mais antiga denominava os pelo sistema alfabético tradicional, A, Tr, B, C, D, F, J, K, L, M e N). A maioria deles parece apresentar herança mendeliana dominante simples. Somente os抗ígenos DEA 1 são suficientemente抗ígenicos para terem significância clínica. Eles incluem os alelos 1.1 e 1.2. Cerca de 60% dos cães expressam o抗ígeno DEA 1. Não existem anticorpos de ocorrência natural para DEA 1.1 e 1.2. Os anticorpos contra DEA 7 podem ocorrer em 20% a 50% dos cães DEA 7 negativos. Anticorpos para DEA 3 e 5 são encontrados em cerca de 10% dos cães negativos, porém geralmente em baixos títulos e sem importância clínica. Portanto, recomenda-se que os doadores de sangue canino sejam negativos para DEA 1.1, 1.2, 3, 5 e 7. Mais de 98% da população canina são positivos para DEA 4. O doador universal seria um animal negativo para todos os grupos DEA, exceto o DEA 4. A menos que se conheça o tipo sanguíneo do receptor, deve-se utilizar apenas o sangue de doador universal, sendo a prova cruzada realizada para todos os receptores. Na prática, o tipo sanguíneo canino mais importante é DEA 1.1. Cerca de 33% a 45% da população canina são DEA 1.1 positivos e, em geral, estes cães podem ser considerados receptores universais. Cães que são negativos para DEA 1.1 também podem ser considerados doadores universais. Sangue DEA 1.1 positivo nunca deve ser transfundido em cães DEA 1.1 negativos. Se isso acontecer, o receptor se tornará sensibilizado a DEA 1.1 e ocorrerá a produção de altos títulos de anticorpos. A transfusão subsequente de sangue positivo em animal sensibilizado poderá conduzir a uma reação grave. De forma análoga, se uma cadela negativa for sensibilizada com transfusões incompatíveis e acasalada com um cão positivo, a doença hemolítica poderá ocorrer em seus filhotes. A DHR natural em cães é extremamente rara, ocorrendo quando uma cadela DEA 1.1 negativa recebe uma transfusão de sangue DEA 1.1 positivo e é subsequentemente acasalada com um macho DEA 1.1 positivo. Os filhotes desenvolvem anemia hemolítica após 3 a 10 dias.

O DEA 7 (sistema Tr) é um sistema de抗ígeno solúvel relacionado antigenicamente com o A humano, J bovino, R ovino e A suíno. Dois抗ígenos pertencem ao sistema: Tr e O. Um gene secretor epistático controla sua expressão. Anti-DEA 7 ocorre naturalmente em alguns cães DEA 7 negativos. Quando cadelas saudáveis com histórico prévio de gravidez foram analisadas, os únicos aloanticorpos detectados eram dirigidos contra DEA 7. Entretanto, a prevalência dos anticorpos foi semelhante em cães controle, o que sugere que a gravidez não sensibiliza cães a aloantígenos e que as fêmeas com gestação prévia podem ser usadas como doadoras de sangue.

Com base em anticorpos produzidos por dálmatas após transfusão sanguínea, um抗ígeno de grupo sanguíneo denominado Dal foi identificado. Provavelmente, alguns dálmatas não possuem o抗ígeno, que se encontra presente em outras raças de cães.

Testes Sorológicos

Testes de aglutinação a 4 °C, hemolíticos e antiglobulina são utilizados para a detecção de grupos sanguíneos caninos. A fonte de complemento pode ser soro fresco canino ou de coelhos. Existem vários testes comerciais disponíveis para tipagem sanguínea de cães. Um deles é um teste de aglutinação em cartão que utiliza anticorpos monoclonais DEA 1.1 para a detecção de cães positivos. A outra é uma técnica de imunocromatografia ([Capítulo 41](#)). O teste utiliza um anticorpo monoclonal contra o DEA 1.1 para detectar o antígeno em uma amostra de sangue.

Felinos

Em gatos, somente um grupo sanguíneo principal foi relatado, o sistema AB. Os antígenos AB são glicolipídios. Gatos podem ser A, B ou AB, sendo A completamente dominante sobre B. De 75% a 95% dos gatos são A positivos, cerca de 5% a 25% são B positivos e menos de 1%, AB. No entanto, a distribuição difere entre países e entre diferentes raças puras felinas. Nos Estados Unidos, mais de 99% dos gatos domésticos de raças de pelo curto ou de pelo longo são do tipo A, enquanto no Reino Unido somente 40% das raças de pelo curto são do tipo A. Reações pós-transfusionais graves foram descritas em felinos do grupo B que receberam quantidades muito pequenas de sangue de doadores do grupo A, uma vez que 95% dos felinos de grupo B possuem IgM anti-A. (Curiosamente, apenas aproximadamente 35% dos felinos de grupo A possuem anticorpos anti-B, das classes IgG e IgM e em títulos muito mais baixos.) Se um sangue completamente compatível for transfundido em gatos, a meia-vida dos eritrócitos será de cerca de 4 a 5 semanas. Se, no entanto, um sangue do grupo B for transfundido em gatos do grupo A, sua meia-vida será de apenas alguns dias. Se um sangue do grupo A for transfundido em gatos do grupo sanguíneo B, sua meia-vida será de pouco mais de 1 hora. É essa destruição extremamente rápida que resulta em reações clínicas graves. Assim, um gato do grupo sanguíneo B que receber a mínima quantidade de 1 mL de sangue do grupo A entrará em choque, com hipotensão, apneia e bloqueio atrioventricular dentro de poucos minutos. O teste de reação cruzada é essencial nessa espécie animal.

Esporadicamente, ocorrem reações hemolíticas transfusionais entre gatos do grupo sanguíneo AB. Elas aparentemente ocorrem devido a anticorpos naturais contra um antígeno de grupo sanguíneo denominado Mik. O modo de herança é indefinido.

DHR foi observada em gatos persas e nas raças relacionadas (Himalaia), sendo muito rara. Ela ocorre em filhotes de mães do grupo sanguíneo B acasaladas com machos do grupo A. As mães, subsequentemente, desenvolvem altos títulos de anticorpos anti-A. Embora saudáveis ao nascimento, os filhotes desenvolvem anemia severa como resultado da hemólise intravascular. Os filhotes acometidos apresentam letargia e possivelmente hemoglobinúria. A necropsia pode revelar esplenomegalia e icterícia. Anticorpos contra eritrócitos do pai e dos filhotes são detectáveis no soro da mãe.

Testes Sorológicos

Para a tipagem sanguínea de felinos são utilizados os testes de aglutinação e imunocromatográficos. O soro de gatos do tipo B possui forte atividade anti-A. Soros reagentes anti-B podem utilizar a lectina de *Triticum vulgaris* (germe de trigo) ou anticorpos monoclonais, cujo uso é crescente. Os testes de aglutinação podem ser realizados em vários formatos diferentes, como em tubos, cartões, matriz de géis ou lâminas de vidro. Os resultados são equivalentes. (A aglutinação em matriz de gel depende da realização do teste de aglutinação sobre uma camada de gel viscoso. Eritrócitos não aglutinados irão penetrar através do gel, enquanto as células aglutinadas permanecerão na superfície).

Humanos

Em humanos, a DHR ocorre quase que inteiramente devido à imunização da mãe contra os抗ígenos do sistema Rhesus (Rh) (atualmente classificado como CD240). A condição é, ou deveria ser, de interesse comum porque uma técnica simples e eficaz encontra-se disponível para a prevenção. Ela se baseia em prevenir a reação da mãe Rh negativa com os eritrócitos fetais Rh positivos que escapam da placenta para a circulação durante o nascimento. Uma potente globulina anti-Rh humana é obtida de voluntários do sexo masculino e administrada a mães com o risco logo após o nascimento. Ela atua inibindo especificamente a resposta de linfócitos B ao抗ígeno ([Capítulo 20](#)). O uso rotineiro desta estratégia previne a sensibilização materna, a produção de anticorpos e a ocorrência da doença hemolítica. Em mamíferos domésticos, não é necessário o uso de um sistema semelhante, pois a privação do colostro é suficiente para prevenir a doença.

Teste de Paternidade

Em algumas circunstâncias, é necessário confirmar a paternidade de um animal. Uma forma de realizá-la é examinar os抗ígenos de grupo sanguíneo de um animal e seus supostos pais ([Tabela 29-2](#)). O método é baseado no princípio de que, uma vez que os抗ígenos de grupos sanguíneos são herdados, eles devem estar presentes nos eritrócitos de um ou ambos os pais. Se um抗ígeno de grupo sanguíneo estiver presente em um animal testado, mas ausente em ambos os supostos pais, o parentesco deve ser reavaliado. De modo semelhante, se um dos pais for homozigoto para um抗ígeno de grupo sanguíneo específico, este抗ígeno deve inevitavelmente aparecer na prole. Entretanto, deve-se reconhecer que os procedimentos de tipagem sanguínea podem apenas excluir, nunca provar o parentesco.

Tabela 29-2

Uso de Grupos Sanguíneos para Determinação de Paternidade

GRUPO SANGUÍNEO					
	DEA 1.1	DEA 1.2	DEA 6	DEA 7	DEA 8
Progenitor 1 +	+	+	-	+	-
Progenitor 2 +	+	+	-	-	+
Progenitora	-	-	+	+	-
Filhote 1	+	+	-	-	-
2	+	+	-	+	-
3	-	-	-	+	+
4	-	-	+	+	-

*Este filhote possui DEA 8, o qual não veio do progenitor 1 nem da mãe. O progenitor 1 não pode ter originado a ninhada.
Cortesia do Dr. D. Colling.

Síndrome Hemofagocítica

A síndrome hemofagocítica é um distúrbio de macrófagos ativados associado a múltiplas citopenias no sangue. As citopenias resultam da hemofagocitose e provavelmente refletem a excessiva atividade fagocítica dos macrófagos. A síndrome foi descrita em humanos, cães e gatos. Em humanos, ela pode ser hereditária ou adquirida. Em cães, a síndrome tem sido relatada como secundária a doenças infecciosas, neoplásicas ou imunomediadas. Os critérios diagnósticos incluem a presença de pancitopenia ou bicitopenia e a presença de mais de 2% de macrófagos hemofagocíticos no aspirado de medula óssea. A maioria dos cães apresenta uma doença subjacente. Cerca de 1/3 dos casos caninos está associado a doenças imunomediadas, como lúpus eritematoso ou trombocitopenia imunomediada. Estes animais são comumente anêmicos, neutropênicos e trombocitopênicos, o que pode embasar que autoanticorpos opsonizem as células sanguíneas resultando na fagocitose. Outros cães acometidos sofrem de doenças infecciosas como piometria, pleurite, erliquiose, blastomicose ou doença de Lyme. Em alguns casos, os cães acometidos recuperam-se quando a infecção subjacente é tratada. A doença também é associada a neoplasias como linfoma maligno ou síndrome mielodisplásica. A síndrome hemofagocítica canina também pode ocorrer na ausência de qualquer doença evidente associada. Os cães acometidos são anêmicos, neutropênicos, trombocitopênicos, febris, anoréxicos e letárgicos. Em humanos, a síndrome resulta de uma deficiência de células *natural killer* (NK) ou da ativação excessiva de macrófagos, que, por sua vez, resulta da excessiva secreção de citocinas de Th1.

Reação de Hipersensibilidade Tipo II a Drogas

Nas hipersensibilidades a drogas, os eritrócitos podem ser destruídos por três mecanismos. Primeiro, a droga e o anticorpo podem combinar-se diretamente e ativar o complemento; os eritrócitos são destruídos como efeito *bystander* (efeito espectador), uma vez que os componentes do complemento ativado aderem-se às células que estão próximas.

Segundo, algumas drogas ligam-se a glicoproteínas de superfície celular. Por exemplo,

penicilina, quinina, L-dopa, ácido aminossalicílico e fenacetina podem ligar-se a eritrócitos. Como as células são modificadas, elas podem ser reconhecidas como estranhas e eliminadas por anticorpos, resultando em anemia hemolítica. A anemia hemolítica induzida por penicilina não é incomum em equinos. Pode-se suspeitar da condição com base no tratamento recente com penicilina e melhora quando seu uso for descontinuado. Também é possível detectar anticorpos contra penicilina ou hemácias revestidas com penicilina nesses animais. Sulfonamidas, fenilbutazona, aminopirina, fenotiazina e, possivelmente, cloranfenicol podem causar agranulocitose mediante a ligação a granulócitos; fenilbutazona, quinina, cloranfenicol e sulfonamidas podem resultar em trombocitopenia, uma vez que se ligam a glicoproteínas de superfície das plaquetas. Se as células de animais que apresentam as reações forem examinadas utilizando o teste de antiglobulina direta, anticorpos podem ser demonstrados na sua superfície. Se os anticorpos forem eluídos, eles podem ser específicos não contra as células sanguíneas, mas contra as drogas ofensivas.

Terceiro, drogas como cefalosporinas podem modificar a membrana dos eritrócitos, de forma que elas adsorvem anticorpos passivamente e, depois, são removidas por células fagocíticas.

Reação de Hipersensibilidade Tipo II em Doenças Infecciosas

Assim como as drogas podem ser adsorvidas na superfície de eritrócitos e torná-los imunologicamente estranhos, o mesmo pode ocorrer com antígenos bacterianos, como lipopolissacarídeos, os vírus da anemia infecciosa equina e da doença Aleutiana, bactérias como anaplasma e protozoários como tripanossomas e babésia. Os eritrócitos alterados são vistos como estranhos e são lisados por anticorpos e complemento ou fagocitados por fagócitos mononucleares. A anemia clinicamente severa é, portanto, característica de todas essas infecções.

¹Nota da Revisão Científica: No *rouleaux*, os eritrócitos se acumulam em pilhas ordenadas, ao contrário da aglutinação, em que se agregam desordenadamente, em “cachos de uva”. A distinção só é possível ao exame microscópico.

Imunocomplexos e Hipersensibilidade do Tipo III

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Classificação das Reações de Hipersensibilidade do Tipo III

Reações Locais de Hipersensibilidade do Tipo III

Olho Azul

Pneumonia por Hipersensibilidade

Doença Respiratória Equina

Hipersensibilidade por *Staphylococcus*

Reações Generalizadas de Hipersensibilidade do Tipo III

Doença do Soro

Glomerulonefrite

Glomerulonefrite Membranoproliferativa do Tipo I

Glomerulonefrite Membranoproliferativa do Tipo II

Glomerulonefrite Membranoproliferativa do Tipo III

Aspectos Clínicos da Glomerulonefrite

Nefropatia por Imunoglobulina A

Glomerulopatia Suína

Dirofilariose

Glomerulopatia em Ovinos Finnish-Landrace

Glomerulopatia Canina

Outras Lesões Mediadas por Imunocomplexos

Púrpura Hemorrágica

Hipersensibilidade Dietética

Poliartrite

Hipersensibilidade a Fármacos

Pontos Principais

- Quando os antígenos e os anticorpos se combinam, eles formam imunocomplexos. Os imunocomplexos podem desencadear uma inflamação grave quando depositados em grandes quantidades nos tecidos. Esse tipo de inflamação é classificado como hipersensibilidade do tipo III.
- A deposição local de imunocomplexos nos pulmões após a inalação de poeiras antigênicas causa pneumonia por hipersensibilidade.
- Os imunocomplexos formados na corrente sanguínea são depositados nos glomérulos renais e causam glomerulonefrite membranoproliferativa.
- A hipersensibilidade do tipo III é um aspecto de muitas doenças virais, especialmente se o vírus não for neutralizado por anticorpos e grandes quantidades de imunocomplexos forem geradas como resultado.

Os imunocomplexos formados pela combinação de anticorpos com os抗ígenos ativam a via clássica do sistema complemento. Quando esses imunocomplexos são depositados nos tecidos, o complemento ativado gera peptídeos quimiotáticos que atraem os neutrófilos. Os neutrófilos acumulados podem, então, liberar oxidantes e enzimas, causando inflamação aguda e destruição tecidual. As lesões geradas dessa maneira são classificadas como reações de hipersensibilidade do tipo III ou mediada por imunocomplexos.

Classificação das Reações de Hipersensibilidade do Tipo III

A intensidade e a importância das reações de hipersensibilidade do tipo III dependem, como pode ser esperado, da quantidade e do local de deposição dos imunocomplexos. Duas formas principais de reação são reconhecidas. Uma forma inclui as reações locais que se desenvolvem quando os imunocomplexos se formam dentro dos tecidos. A segunda forma ocorre quando grandes quantidades de imunocomplexos se formam dentro da corrente sanguínea. Isso pode ocorrer, por exemplo, quando um antígeno é administrado por via intravenosa a um receptor imune. Os imunocomplexos gerados na corrente sanguínea são depositados nos glomérulos renais, e o desenvolvimento de lesões glomerulares (glomerulonefrite) é característico desse tipo de hipersensibilidade. Se os complexos se ligarem às células sanguíneas, também pode ocorrer anemia, leucopenia ou trombocitopenia. Os complexos também podem ser depositados nas paredes dos vasos sanguíneos, causando vasculite, ou nas articulações, causando artrite.

Pode ser razoável apontar que a combinação do antígeno com o anticorpo sempre produz imunocomplexos. Entretanto, a ocorrência das reações de hipersensibilidade do

tipo III clinicamente significativas resulta da formação de quantidades excessivas desses imunocomplexos. Vários gramas de um antígeno, por exemplo, são necessários para sensibilizar um animal, como o coelho, para produzir reações experimentais do tipo III. As lesões mediadas por imunocomplexos menores provavelmente se desenvolvem de forma um tanto frequente após uma resposta imune a muitos抗ígenos, sem causar doença clinicamente significativa.

Reações Locais de Hipersensibilidade do Tipo III

Se um antígeno for injetado por via subcutânea em um animal que já possuir um nível muito elevado de anticorpos em sua corrente sanguínea, uma inflamação aguda se desenvolverá no sítio da injeção dentro de várias horas. Isso é chamado de reação de Arthus, por causa do cientista que a descreveu primeiro. Essa reação se inicia com um inchaço edematoso avermelhado; eventualmente ocorrem hemorragia local e trombose; e, se for severa, culmina em destruição tecidual local.

Os primeiros eventos observados após a injeção do antígeno são a aderência neutrofílica ao endotélio vascular seguida por sua migração para os tecidos. No período de 6 a 8 horas, quando a reação atinge sua maior intensidade, o sítio de injeção encontra-se densamente infiltrado por um grande número dessas células ([Fig. 30-1](#)). À medida que a reação progride, a destruição das paredes dos vasos sanguíneos resulta em hemorragia e edema, agregação plaquetária e trombose. Em cerca de 8 horas, as células mononucleares aparecem na lesão, e em 24 horas ou depois, dependendo da quantidade de antígeno injetada, elas se tornam o tipo celular predominante. Os eosinófilos não são uma característica importante desse tipo de hipersensibilidade.

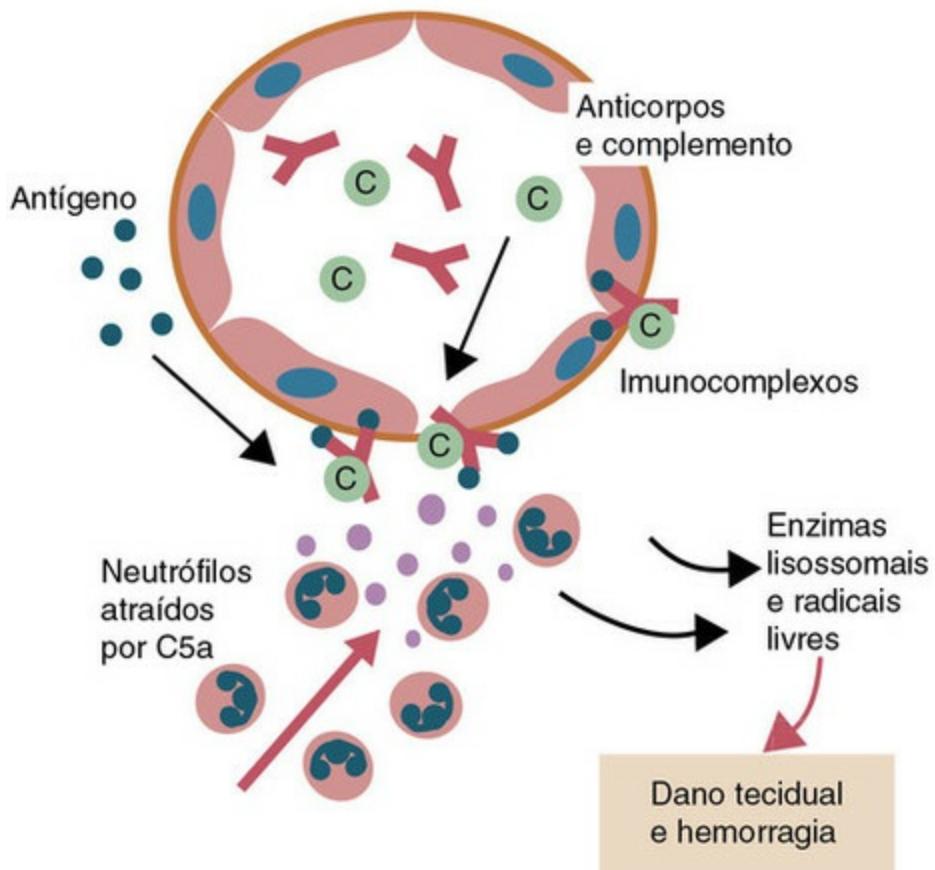
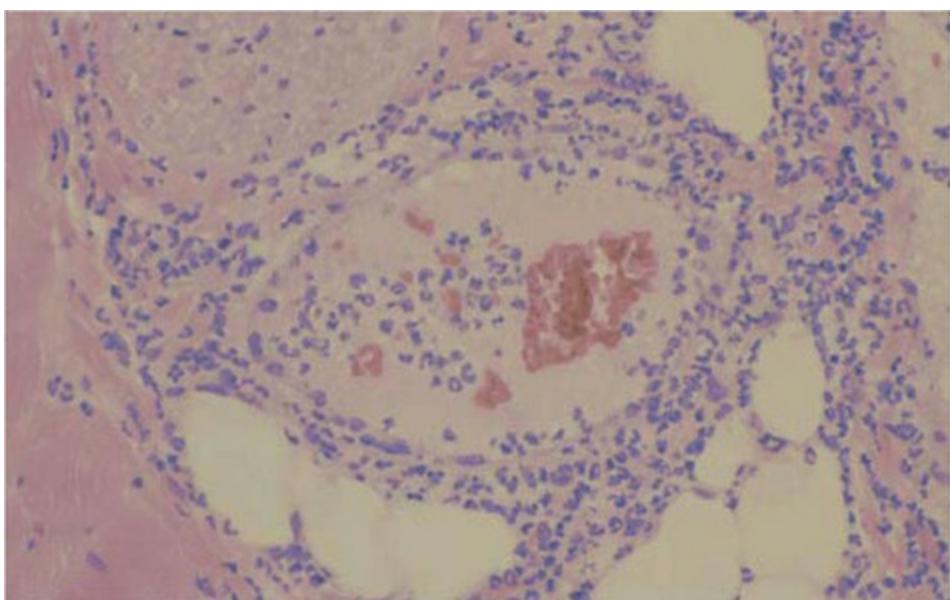


FIGURA 30-1 Os mecanismos de uma reação de Arthus e corte histológico de pele de um gato acometido por essa reação 6 horas após a inoculação intradérmica de eritrócitos de galinha.
(Cortesia do Dr. A. Kier.)

O destino do antígeno injetado pode ser acompanhado se ele for marcado por um corante fluorescente. O antígeno se difunde, primeiro, do sítio de injeção através do fluido tecidual. Quando os pequenos vasos sanguíneos são alcançados, o antígeno se difunde nas suas paredes, onde encontra os anticorpos circulantes. Os imunocomplexos se formam e são depositados entre e abaixo das células endoteliais vasculares. Componentes do sistema complemento ativados pela via clássica serão depositados neste ponto também.

Os imunocomplexos formados nos tecidos devem ser removidos. O primeiro passo envolve a ligação a receptores Fc e do complemento nas células. O mais difundido desses

receptores Fc é o Fc γ RIIa expresso nos macrófagos. Os imunocomplexos que se ligam a esses receptores estimulam a produção de óxido nítrico, leucotrienos, prostaglandinas, citocinas e quimiocinas. Os imunocomplexos também se ligam aos mastócitos por meio de Fc γ RIII e desencadeiam a liberação de moléculas vasoativas. Entre as moléculas liberadas por mastócitos estão os fatores quimiotáticos e as proteases que ativam o complemento, as citocinas, as cininas e os mediadores lipídicos. Todos esses mediadores promovem inflamação por atuarem no endotélio vascular e estimularem a aderência e a migração neutrofílica.

Os imunocomplexos ativam o complemento e geram o peptídeo quimiotático C5a (Fig. 30-2). Os neutrófilos, atraídos por C5a e por quimiocinas derivadas de mastócitos, migram dos vasos sanguíneos, aderem a imunocomplexos e os fagocitam prontamente. Por fim, os imunocomplexos são digeridos e destruídos. Durante esse processo, entretanto, as proteases e os oxidantes são liberados nos tecidos. Quando os neutrófilos tentam ingerir imunocomplexos ligados a estruturas, como as membranas basais, eles secretam seu conteúdo granular diretamente nos tecidos adjacentes. As proteases neutrofílicas rompem as fibras colágenas e destroem as substâncias da base, as membranas basais e o tecido elástico. Normalmente os tecidos contêm antiproteinases que inibem as enzimas neutrofílicas. Entretanto, os neutrófilos podem subverter esses inibidores, secretando OCI $^-$. O OCI $^-$ destrói os inibidores e permite que a destruição tecidual prossiga.

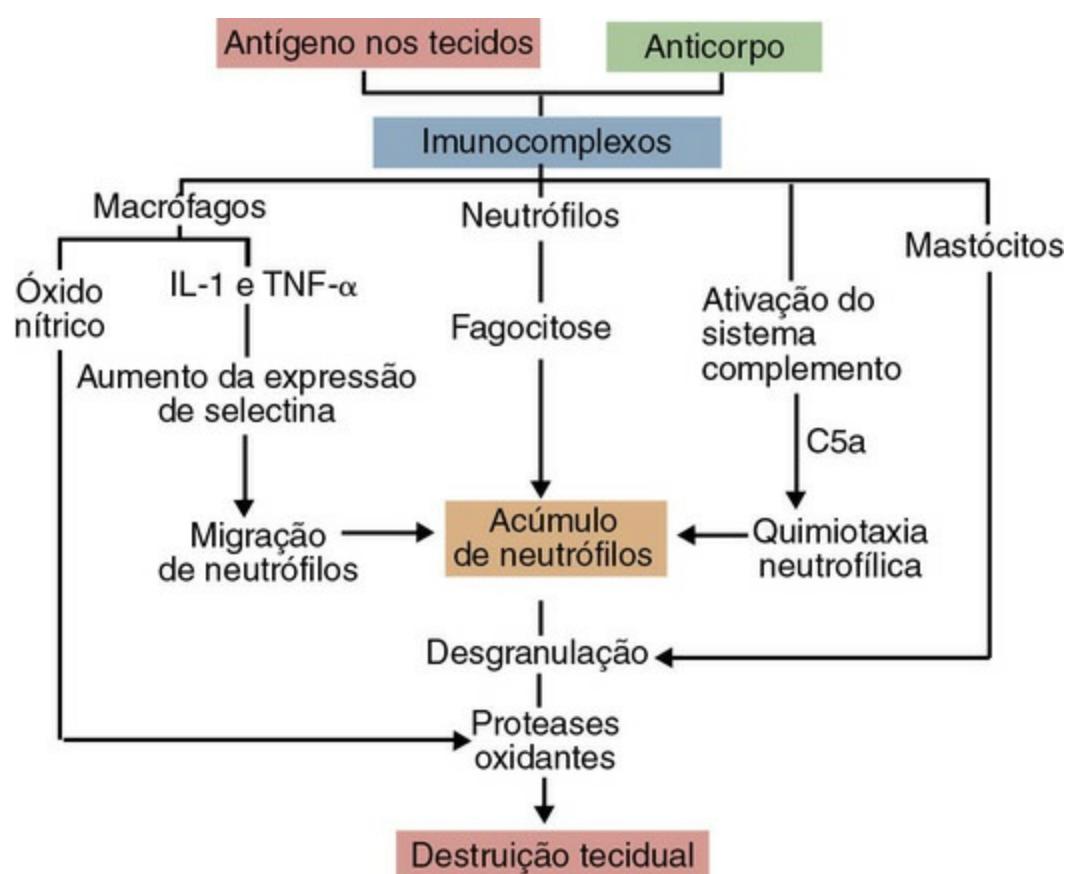


FIGURA 30-2 Alguns mecanismos envolvidos na patogênese da reação de Arthus.

Embora tenha sido assumido que as moléculas de imunoglobulinas por si só não

causam danos aos antígenos, evidências recentes têm demonstrado que elas podem matar o microrganismo e causar dano tecidual. Quando supridos com oxigênio ativo de neutrófilos fagocíticos, os anticorpos catalisam a produção de oxidantes, como o ozônio. Esse ozônio mata não somente as bactérias, mas também as células próximas. As biópsias de amostras das reações de Arthus contêm quantidades detectáveis de ozônio.

As proteases neutrofílicas também atuam sobre o C5 para gerar C5a, que promove um novo acúmulo de neutrófilos e desgranulação. Outras enzimas liberadas por neutrófilos fazem os mastócitos desgranularem ou gerarem cininas. Como resultado de tudo isso, a inflamação e a destruição das paredes dos vasos sanguíneos resultam no desenvolvimento de edema, vasculite e hemorragia, característicos da reação de Arthus.

Embora a clássica reação de Arthus direta seja produzida pela administração local de um antígeno nos animais hiperimunizados, qualquer técnica que deposite imunocomplexos nos tecidos irá estimular uma resposta similar. Uma reação de Arthus reversa pode, portanto, ser produzida se os anticorpos forem administrados por via intradérmica a um animal com um alto nível de antígeno circulante. Os imunocomplexos pré-formados injetados, particularmente aqueles contendo um excesso moderado de antígeno, irão provocar uma reação similar, embora, como pode ser antecipado, haja menos envolvimento das paredes dos vasos sanguíneos, e a reação seja mais branda. Uma reação passiva de Arthus pode ser produzida pela aplicação intradérmica de anticorpos a um animal não sensibilizado, seguida pela aplicação intradérmica de um antígeno, e os verdadeiros entusiastas podem produzir uma reação de Arthus reversa passiva pela administração intradérmica de anticorpos seguida pela injeção intravenosa de antígeno.

Embora seja incomum que as reações puras de hipersensibilidade de apenas um único tipo ocorram sob condições naturais, há algumas doenças em animais domésticos em que as reações do tipo III desempenham o papel principal. Experimentalmente, as reações de Arthus costumam ser produzidas na pele, por ser o sítio mais conveniente para aplicação do antígeno. Entretanto, as reações locais/do tipo III podem ocorrer em muitos tecidos, com o local exato a depender da localização do antígeno.

Olho Azul

O olho azul é uma condição vista em uma pequena proporção de cães que foram infectados ou vacinados com adenovírus canino vivo do tipo 1 ([Figs. 26-8 e 26-9](#)). Esses animais desenvolvem uveíte anterior levando a edema e opacidade de córnea. A córnea é infiltrada por neutrófilos, e os complexos de anticorpos-vírus estão presentes na lesão. O olho azul se desenvolve aproximadamente 1 a 3 semanas após o início da infecção e, em geral, se resolve espontaneamente à medida que o vírus é eliminado.

Pneumonia por Hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade do tipo III podem ocorrer nos pulmões quando os animais sensibilizados inalam os抗ígenos. Os bovinos alojados durante o inverno, por

exemplo, são expostos à poeira do feno. Em geral, essas partículas de poeira são relativamente grandes e são depositadas no trato respiratório superior, presas no muco, e eliminadas. Se, no entanto, o feno for armazenado quando úmido, o crescimento e o metabolismo bacteriano resultarão em aquecimento. Como resultado desse calor, os actinomicetos termofílicos irão crescer. Um dos mais importantes desses actinomicetos termofílicos é o *Saccharopolyspora rectivirgula*, um organismo que produz grandes números de esporos muito pequenos (1 µm de diâmetro). Por inalação, esses esporos podem penetrar até os alvéolos. Se os bovinos forem alimentados com o feno mofado por longos períodos, a inalação constante de esporos de *S. rectivirgula* irá resultar na sensibilização e no desenvolvimento de altos títulos de anticorpos contra os抗ígenos de *S. rectivirgula* no soro. Por fim, os抗ígenos dos esporos inalados irão encontrar os anticorpos dentro das paredes alveolares, e os imunocomplexos resultantes e a ativação do sistema complemento causarão a pneumonia, cuja base é uma reação de hipersensibilidade do tipo III.

As lesões de pneumonia por hipersensibilidade consistem em uma alveolite aguda juntamente com vasculite e exsudação de fluido no espaço alveolar (Fig. 30-3). O septo alveolar pode apresentar aumento de volume, e a lesão toda é infiltrada por células inflamatórias. Uma vez que muitas dessas células são eosinófilos e linfócitos, é óbvio que a reação não é do tipo III pura. Todavia, o exame por imunofluorescência dos pulmões de bovinos afetados mostra os depósitos de imunoglobulina, complemento e抗ígeno. Em animais que inalam pequenas quantidades de抗ígeno por um longo período, podem ser observadas bronquiolite e fibrose proliferativas. Clinicamente, a pneumonia por hipersensibilidade apresenta-se como uma pneumonia que ocorre de 5 a 10 horas após a exposição aguda ao feno com contaminação visível por mofo. O animal pode apresentar dificuldade respiratória e desenvolver tosse intensa. Nos animais cronicamente afetados, a dispneia pode ser contínua. O método mais eficaz de abordagem clínica é a remoção da fonte de抗ígeno. A administração de esteroides pode ser benéfica.

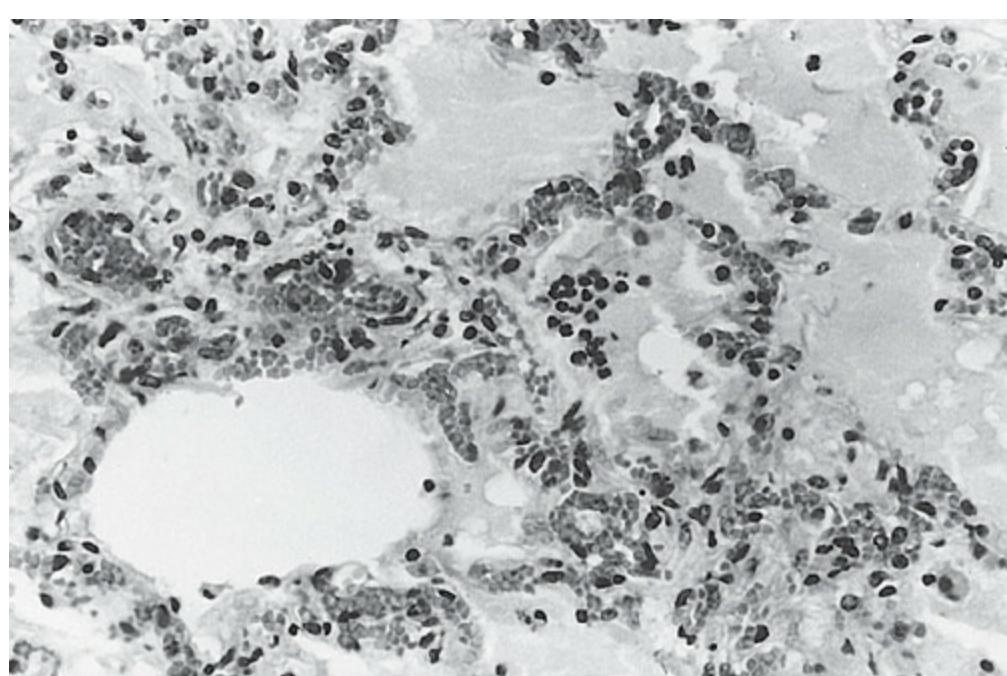


FIGURA 30-3 Corte histológico do pulmão de uma vaca que morreu subitamente 24 horas após alimentação com feno mofado. Os alvéolos estão cheios de líquidos e as paredes alveolares estão espessas e inflamadas. Esta alveolite aguda provavelmente decorre de reação de hipersensibilidade a esporos de actinomicetos inalados. Aumento original de 400x. (Cortesia do Dr. B. N. Wilkie.)

A pneumonia por hipersensibilidade também ocorre em fazendeiros cronicamente expostos aos esporos de *S. rectivirgula* de feno mofado, sendo denominada pulmão de fazendeiro. Muitas outras síndromes em humanos têm uma patogênese idêntica e são geralmente denominadas após a origem do antígeno agressor. Assim, o pulmão dos criadores de pombos surge após exposição à poeira das fezes dessas aves, a doença dos cultivadores de cogumelos é devida à hipersensibilidade a esporos inalados de actinomicetos no solo utilizado para o cultivo dos mesmos, e o pulmão dos bibliotecários resulta da inalação da poeira dos livros velhos. A doença do feno é uma pneumonia por hipersensibilidade vista em cavalos na Islândia que é, provavelmente, o equivalente equino do pulmão de fazendeiro.

Doença Respiratória Equina

Duas formas de doença respiratória crônica ocorrem em cavalos. A obstrução recorrente das vias aéreas (RAO, do inglês *recurrent airway obstruction*) é vista em cavalos mais velhos, e a doença inflamatória das vias aéreas (IAD, do inglês *inflammatory airway disease*) é observada em cavalos de qualquer idade. Ambas são formas de bronquiolite crônica associadas à exposição ao mofo e outros alérgenos no ar empoeirado dos estábulos.

A RAO ocorre de forma mais óbvia em cavalos que inalam grandes quantidades de poeiras orgânicas, tais como aquelas geradas nos estábulos empoeirados. Isso inclui a doença pulmonar obstrutiva vista em cavalos estabulados e a doença pulmonar obstrutiva associada à pastagem no verão. A RAO é definida como uma doença debilitante grave caracterizada por tosse e por um esforço respiratório aumentado devido ao broncoespasmo colinérgico, à hiper-reatividade das vias aéreas e ao acúmulo de neutrófilos e muco nas vias aéreas. Caracteristicamente, os cavalos com RAO padecem de dificuldade respiratória mesmo quando em repouso.

A RAO é provavelmente uma doença de hipersensibilidade associada ao aumento da resposta Th2, embora também haja uma evidência limitada de resposta Th1 ou mista. Alguns estudos sugerem que a RAO é simplesmente uma resposta não específica a moléculas semelhantes à endotoxina. Os cavalos com essas síndromes podem apresentar reações cutâneas positivas à inoculação intradérmica de actinomiceto e extratos fúngicos (tais como *Rhizopus nigricans*, *Candida albicans*, *S. rectivirgula*, *Aspergillus fumigatus* ou *Geotrichum deliquescens*). Alguns cavalos reagem aos extratos de ácaros. Não há evidência do envolvimento da IgE na RAO. Há evidência de certa predisposição genética.

Os cavalos acometidos podem responder ao desafio com aerossol contendo extratos desses organismos, desenvolvendo dispneia. Os sinais clínicos podem se resolver com a remoção do feno mofado e reaparecer com a reexposição. Entretanto, existe pouca correlação entre os resultados dos testes cutâneos e a gravidade da doença. Os animais acometidos geralmente apresentam grandes números de neutrófilos ou eosinófilos em

seus pequenos bronquíolos e altos títulos de anticorpos contra influenza equina em suas secreções brônquicas. A importância deste último achado é incerta. Altas concentrações da quimiocina CXCL-8 (interleucina 8 [IL-8]) são encontradas em lavados broncoalveolares de animais acometidos. A exposição de culturas de células epiteliais brônquicas de equinos ao mofo do feno ou a lipopolissacarídeo aumenta a concentração de IL-8 e CXCL2 e a expressão de IL-1 β . Tem sido sugerido que a ativação contínua prolongada de células epiteliais broncoalveolares por partículas de poeira e endotoxina transmitidas pelo ar levam a produção excessiva de quimiocinas quimiotáticas para neutrófilos. Esses neutrófilos, então, causam dano pela produção de proteases, peroxidases e oxidantes.

A remoção dos cavalos clinicamente afetados para estábulos com ar-condicionado resulta na melhora da doença, mas isso é revertido se os cavalos retornarem aos estábulos empoeirados. Em alguns casos, a RAO pode persistir mesmo quando os cavalos são removidos para ambientes menos empoeirados, provavelmente como resultado do remodelamento das vias aéreas.

A IAD acomete até 30% dos cavalos jovens em treinamento. Embora comumente associada a infecções bacterianas ou virais, em muitos casos nenhum agente infeccioso pode ser isolado. Os cavalos com IAD apresentam baixo desempenho, intolerância a exercícios e tosse. Há evidência de inflamação asséptica detectada por avaliação citológica do lavado brônquico. O excessivo muco nas vias aéreas é aparente. Ao contrário da RAO, a doença não é clinicamente aparente em repouso. A patogênese não é conhecida, mas como a RAO, a IAD é associada à inalação de poeiras orgânicas e alérgenos aéreos.

Hipersensibilidade por *Staphylococcus*

A hipersensibilidade por *Staphylococcus* é uma dermatite pustulosa pruriginosa de cães. Os testes cutâneos com antígenos de *Staphylococcus* sugerem que as hipersensibilidades do tipo I, III e IV podem estar envolvidas. Os achados histológicos de vasculite dérmica neutrofílica sugerem que a reação do tipo III pode predominar em alguns casos.

Reações Generalizadas de Hipersensibilidade do Tipo III

Se um antígeno for administrado por via intravenosa a animais com anticorpos circulantes, formam-se os imunocomplexos na corrente sanguínea. Esses imunocomplexos são normalmente removidos pela ligação a eritrócitos ou plaquetas ou, se forem muito grandes, são removidos pelo sistema mononuclear fagocítico ([Fig. 30-4](#)). Se, entretanto, os complexos forem produzidos em quantidades excessivas, são depositados nas paredes dos vasos sanguíneos, especialmente nas artérias de calibre médio e em vasos em que haja um fluxo fisiológico de fluidos, como glomérulo, sinôvia e plexo coroide ([Fig. 30-5](#)). Um exemplo desse tipo de hipersensibilidade é a doença do soro.

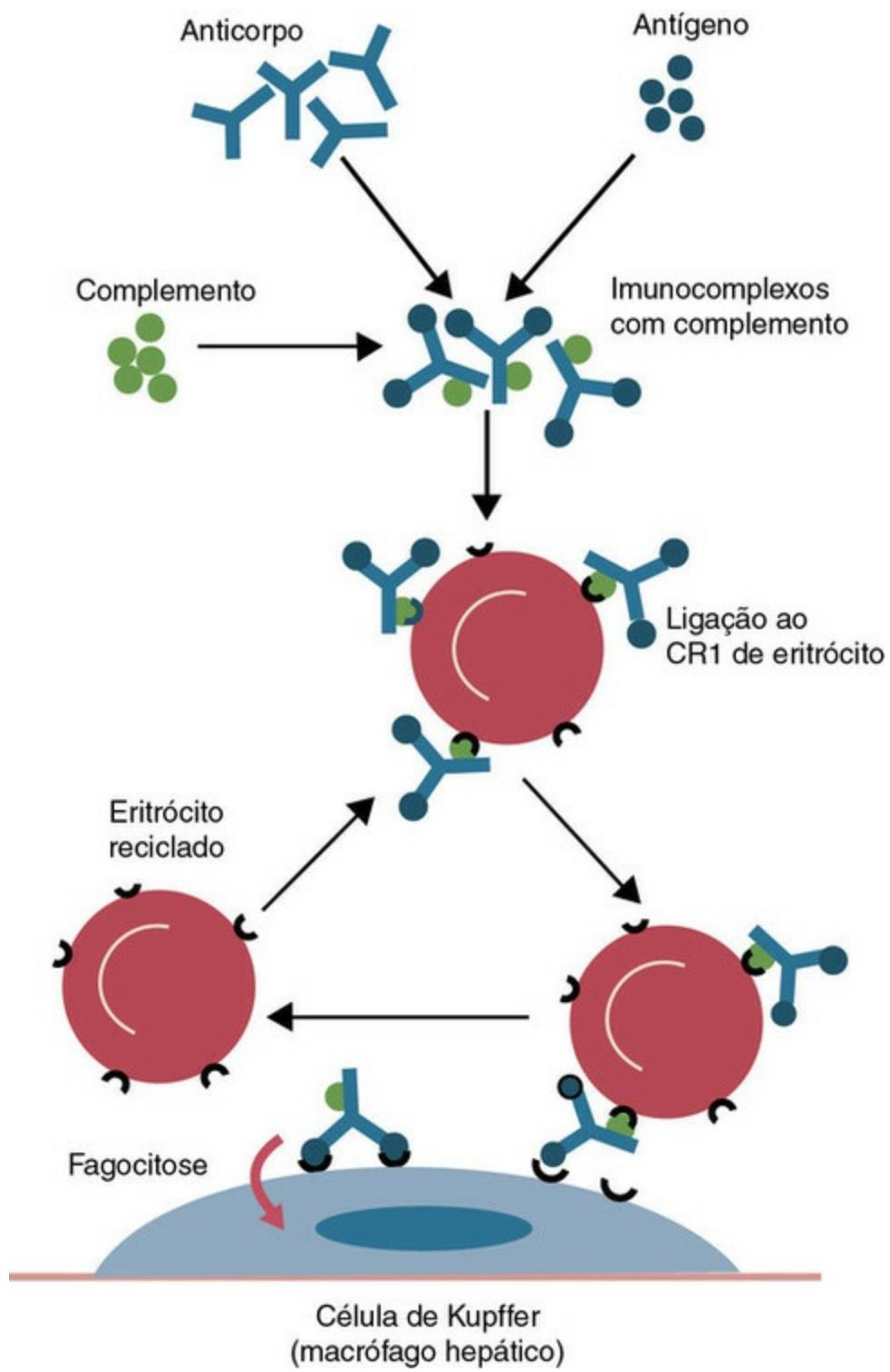


FIGURA 30-4 Em primatas, os imunocomplexos são removidos pela ligação dos receptores do complemento nos eritrócitos. Eles são, então, carreados para o fígado, onde são transferidos para as células de Kupffer para fagocitose. Na ausência dos componentes do complemento, ocorre um acúmulo significativo de imunocomplexos nos tecidos. Em outros mamíferos, os imunocomplexos se ligam a receptores nas plaquetas.

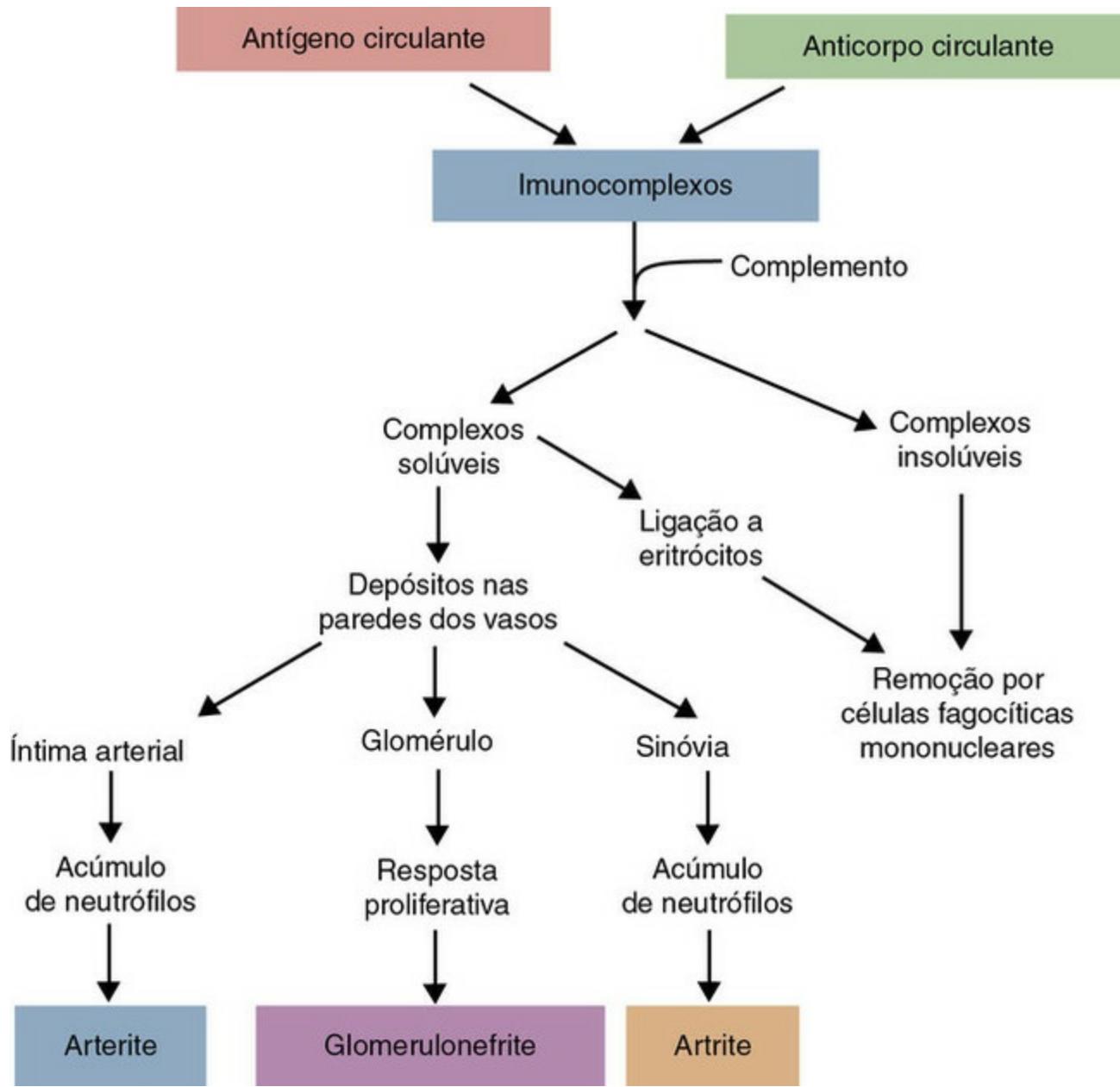


FIGURA 30-5 Mecanismos envolvidos na patogênese da doença do soro aguda.

Doença do Soro

Muitos anos atrás, quando o antissoro para imunização passiva era usado em crianças, observou-se que os soldados feridos que haviam recebido uma dose muito grande de soro antitetânico de origem equina desenvolviam uma reação característica, aproximadamente 10 dias depois. Essa reação, chamada de doença do soro, consistia em vasculite generalizada com eritema, edema e urticária cutânea, neutropenia, linfadenomegalia, inchaço das articulações e proteinúria. A reação era, em geral, de curta duração e regredia dentro de poucos dias. Uma reação similar pode ser produzida experimentalmente em coelhos pela administração intravenosa de uma alta dose de antígeno. O desenvolvimento da doença coincide com a formação de grandes quantidades de imunocomplexos na circulação como resultado da resposta imune de antígenos circulantes (Fig. 30-6). A doença experimental pode ser aguda se for causada por uma única injeção de grande quantidade de antígeno, ou crônica, se for causada por

múltiplas injeções de pequena quantidade. Em ambos os casos, os animais desenvolvem glomerulonefrite e artrite ([Fig. 30-7](#)).

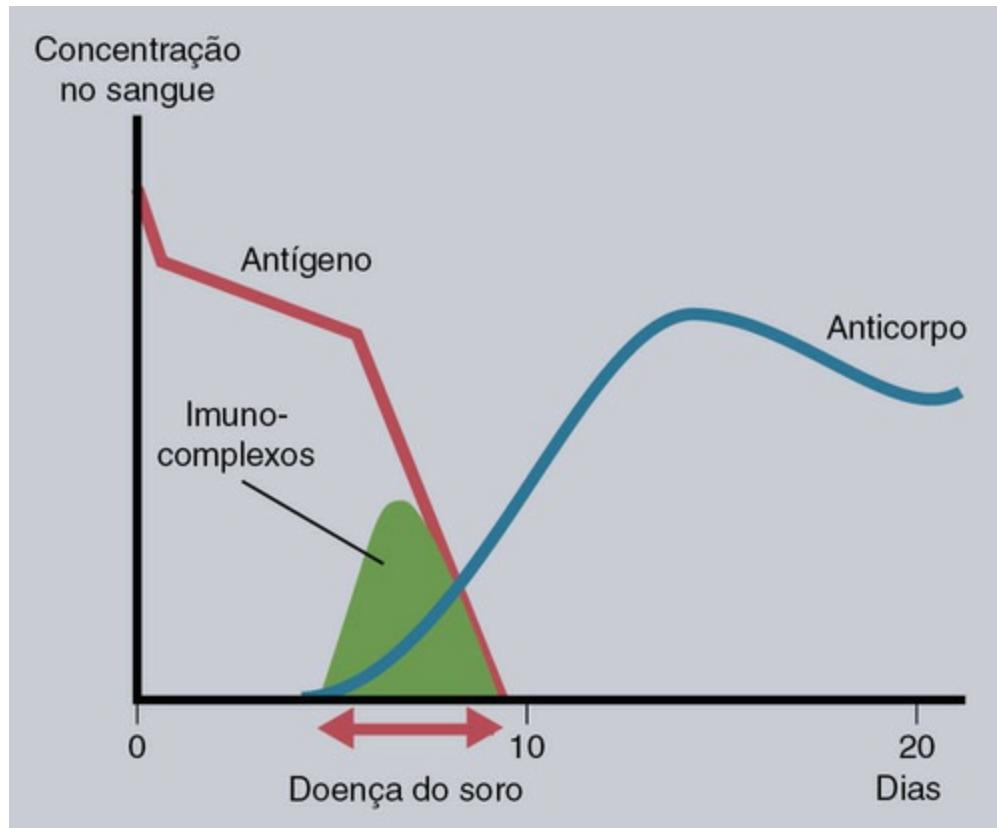


FIGURA 30-6 Duração da doença do soro aguda. O surgimento da doença coincide com a geração de imunocomplexos na corrente sanguínea.

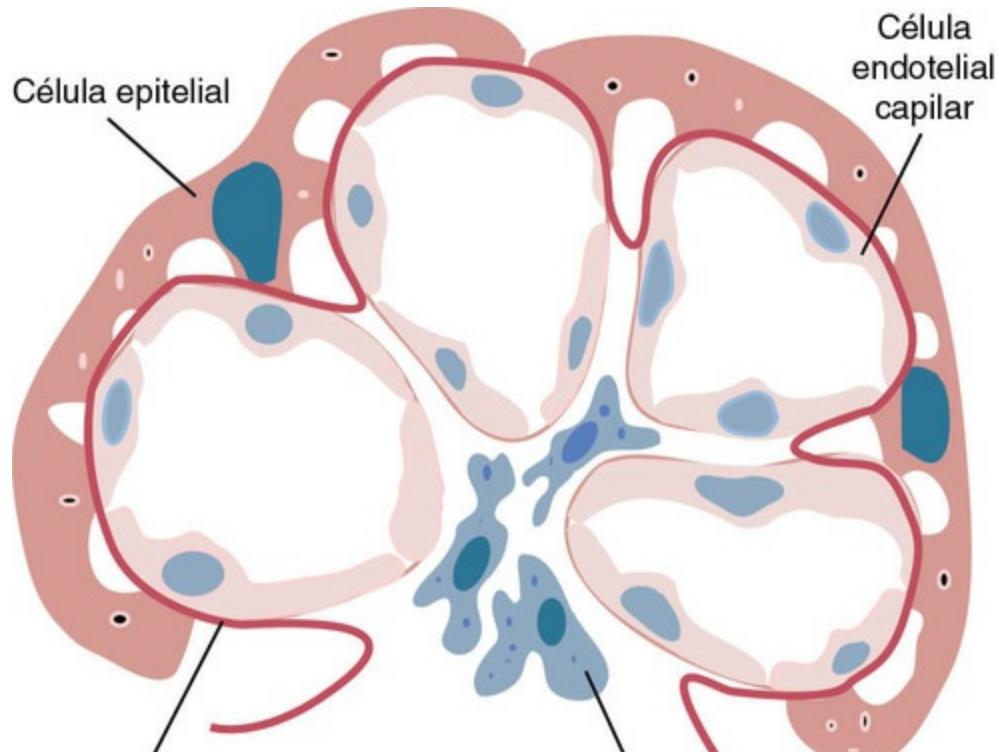




FIGURA 30-7 Estrutura de um glomérulo normal. Os imunocomplexos podem ser depositados em ambos os lados da membrana basal glomerular ou em seu interior.

Glomerulonefrite

Quando os imunocomplexos são depositados nos glomérulos, causam espessamento da membrana basal e estimulam as células glomerulares a proliferarem. Qualquer uma ou todas as três populações glomerulares celulares – células epiteliais, células endoteliais e células mesangiais – podem proliferar. A lesão é, portanto, chamada de glomerulonefrite membranoproliferativa (MPGN). Se os imunocomplexos forem depositados apenas no mesângio, a proliferação das células mesangiais resultará na glomerulonefrite mesangioproliferativa. As lesões MPGN são classificadas em três tipos, baseado na sua histopatologia e patogênese (Fig. 30-8).

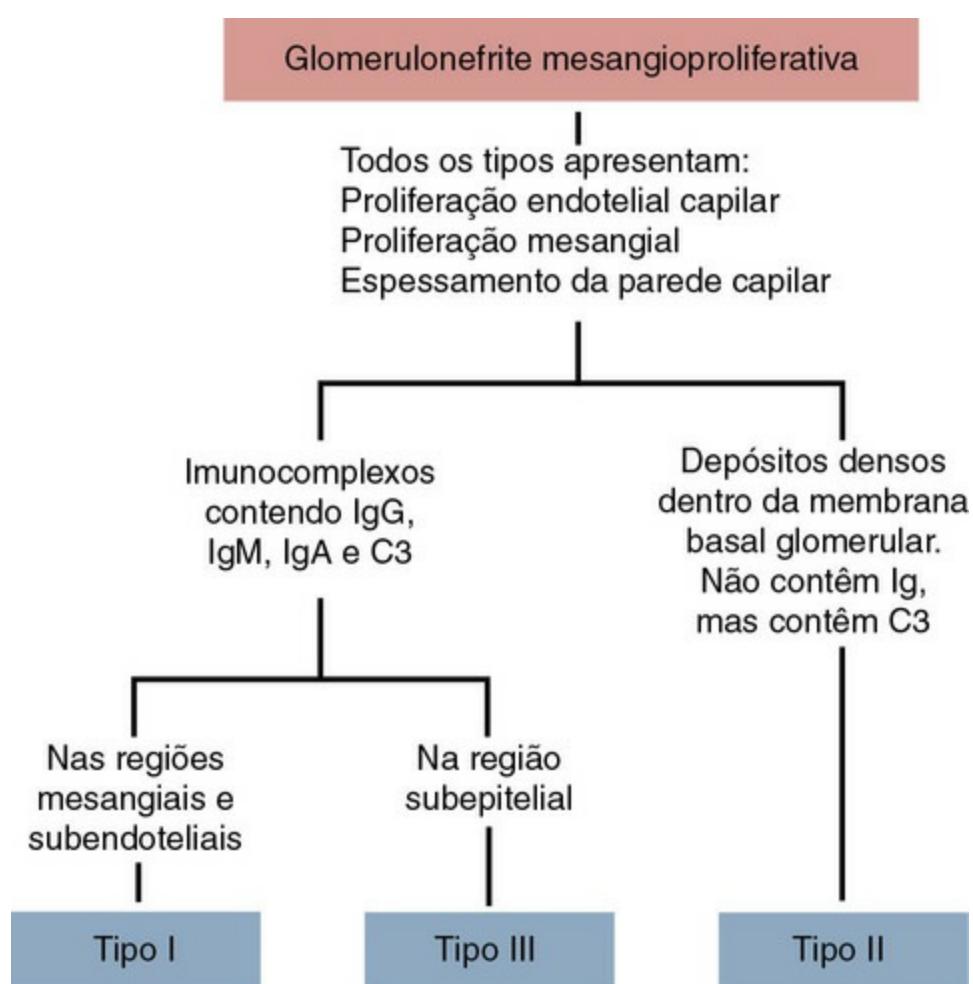


FIGURA 30-8 Classificação das diferentes formas de glomerulonefrite membranoproliferativa.

Glomerulonefrite Membranoproliferativa do Tipo I

A MPGN do tipo I é causada pela deposição de imunocomplexos nos vasos glomerulares.

Esses complexos geralmente penetram no endotélio vascular, mas não na membrana basal e são, dessa forma, confinados no lado de dentro, onde estimulam o inchaço e a proliferação das células endoteliais ([Fig. 30-9](#)). Se um animal receber repetidas injeções de pequenas doses do antígeno por um longo período, o dano contínuo as células glomerulares por imunocomplexos leva à produção do fator transformador do crescimento β (TGF- β). Essa citocina estimula as células adjacentes a produzirem fibronectina, colágeno e proteoglicanos. Isso resulta no espessamento da membrana basal para formar a chamada lesão em forma de arame (também denominada de glomerulonefrite membranosa). Alternativamente, os imunocomplexos podem ser depositados na região mesangial dos glomérulos. As células mesangiais são células musculares lisas modificadas. Como tais, elas podem liberar citocinas e prostaglandinas e ingerir imunocomplexos. Elas respondem a esses imunocomplexos proliferando e produzindo IL-6 e TGF- β . A IL-6 estimula o crescimento autócrino das células mesangiais. O TGF- β estimula a produção de matriz extracelular. Essa glomerulonefrite eventualmente interfere na função glomerular. Por meio da imunofluorescência, pode ser demonstrado que os agregados irregulares de imunocomplexos são depositados nas paredes capilares e no lado epitelial da membrana basal glomerular ([Fig. 30-10](#)).

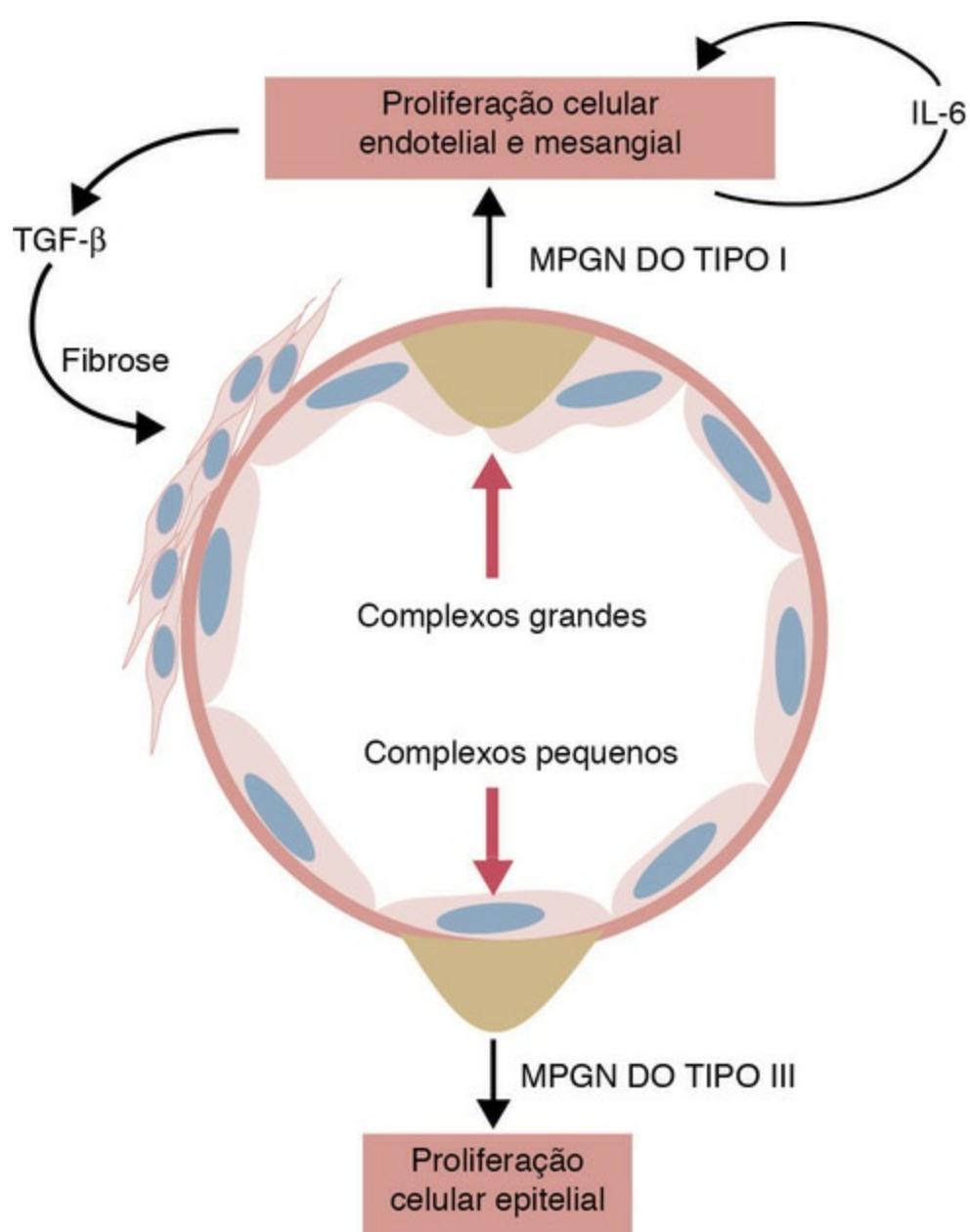


FIGURA 30-9 Patogênese das diferentes formas de glomerulonefrite mediada por imunocomplexos. Vale lembrar, entretanto, que mais de um tipo de lesão podem estar presentes em um animal ao mesmo tempo.

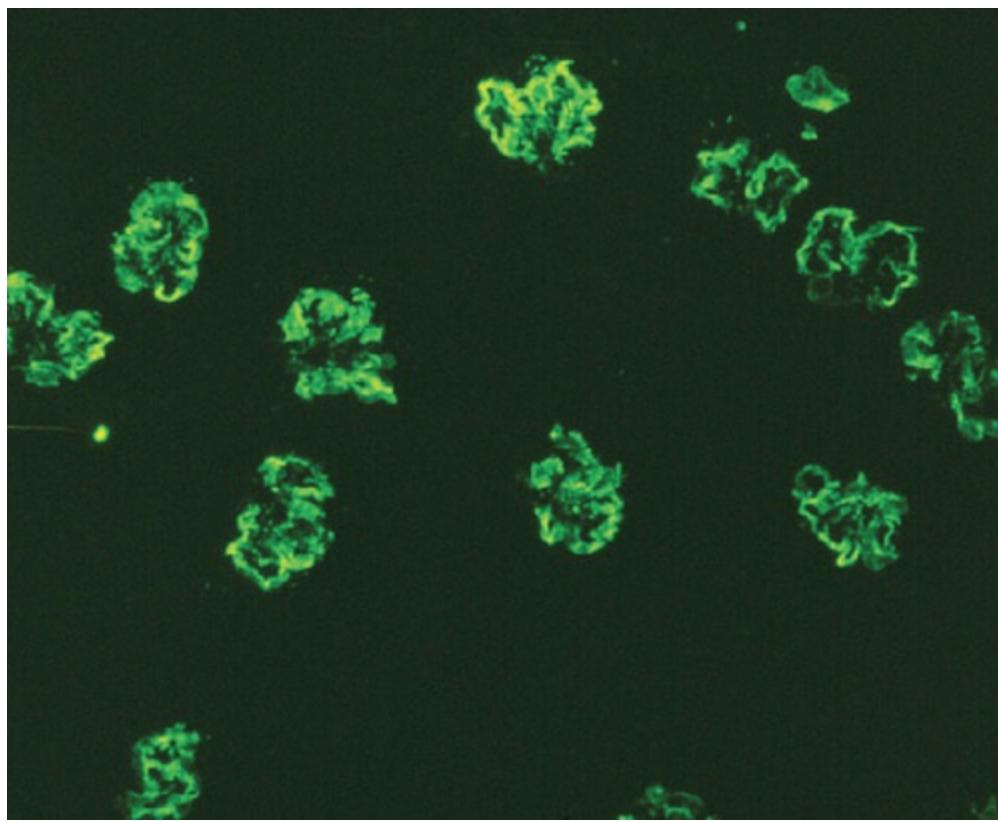


FIGURA 30-10 Micrografia fluorescente de um corte de rim de um cordeiro Finnish-Landrace com glomerulonefrite mediada por imunocomplexos. As globulinas anticarneiros marcadas revelam a presença de depósitos granulosos e grosseiros, característicos da glomerulonefrite membranoproliferativa do tipo I em muitos glomérulos. (De Angus KW, Gardiner AC, Morgan KT, et al: Mesangiocapillary glomerulonephritis in lambs. II. Pathological findings and electron microscopy of the renal lesions, *J Comp Pathol* 84:319-330, 1974.)

Glomerulonefrite Membranoproliferativa do Tipo II

A MPGN do tipo II (doença de depósito denso) é semelhante à doença do tipo I em que há proliferação endotelial e mesangial. Entretanto, ela é caracterizada pela presença de depósito denso homogêneo dentro da membrana basal glomerular (na lâmina densa) mais do que em outras superfícies (Fig. 7-18). Os depósitos podem conter C3, mas não imunoglobulina. A MPGN do tipo II resulta da ativação descontrolada do complemento e é vista na deficiência do fator H em suínos (Capítulo 7).

Glomerulonefrite Membranoproliferativa do Tipo III

A MPGN do tipo III é uma variante da MPGN do tipo I. Ela difere da doença do tipo I típica pela presença de imunocomplexos em ambos os lados, epitelial e endotelial, da membrana basal. Acredita-se que imunocomplexos muito pequenos penetrem na membrana basal e sejam depositados, estimulando o inchaço e a proliferação de células epiteliais. Se em excesso, essas células em proliferação podem preencher o espaço glomerular para formar crescentes epiteliais. Um único caso, de etiologia desconhecida, foi descrito em gatos.

Aspectos Clínicos da Glomerulonefrite

A MPGN do tipo I se desenvolve quando uma antigenemia prolongada persiste na presença de anticorpos. É, portanto, característica de doenças virais crônicas, tais como anemia infecciosa equina, hepatite infecciosa canina, doença Aleutiana dos visons (*Mustela vison*) e peste suína africana; doenças parasitárias como a leishmaniose; e doenças bacterianas crônicas, como a doença de Lyme e a erliquiose (Tabela 30-1). Clinicamente, deve-se suspeitar de um animal com proteinúria sem evidência de infecção, embora o diagnóstico definitivo necessite de uma biópsia renal e avaliação histológica. A MPGN do tipo I também tem sido descrita em cães com piometra, pneumonia crônica, encefalite da cinomose, necrose pancreática aguda e endocardite bacteriana. Em animais com tumores, grandes quantidades de antígeno podem ser lançadas na corrente sanguínea e dar origem à MPGN do tipo I. Isso é, por exemplo, uma característica da leucemia felina. Também tem sido relatada em animais com linfossarcomas, osteossarcomas e mastocitomas. Os imunocomplexos circulantes e as lesões renais têm sido encontrados em cães com lúpus eritematoso sistêmico (Capítulo 36), lúpus discoide, demodiciose generalizada e piodermita estafilocócica recorrente. Alguns casos podem ser devido a deficiências de componentes do sistema complemento. Como resultado dessas deficiências, a remoção dos complexos imunes é comprometida e eles se acumulam nos glomérulos. Muitos casos de GNMP do tipo I se desenvolvem na ausência de uma causa de predisposição óbvia.

Tabela 30-1

Doenças Infecciosas com um Componente Significativo de Hipersensibilidade do Tipo III

ORGANISMO OU DOENÇA	LESÃO PRINCIPAL
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Artrite
<i>Mycobacterium johnnei</i>	Enterite
<i>Streptococcus equi</i>	Púrpura
<i>Staphylococcus equi</i>	Dermatite
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Glomerulonefrite
Erliquiose	Glomerulonefrite
Adenovírus canino 1	Uveíte, glomerulonefrite
Adenovírus canino 2	Glomerulonefrite
Leucemia felina	Glomerulonefrite
Peritonite infecciosa felina	Peritonite, glomerulonefrite
Doença Aleutiana	Glomerulonefrite, anemia, arterite
Peste suína	Glomerulonefrite
Febre suína africana	Glomerulonefrite
Diarreia viral bovina	Glomerulonefrite
Arterite viral equina	Arterite

Anemia infecciosa equina Leishmaniose visceral	Anemia, glomerulonefrite Glomerulonefrite
<i>Dirofilaria immitis</i>	Glomerulonefrite

A presença de lesões por imunocomplexos dentro de glomérulos estimula os neutrófilos, as células mesangiais, os macrófagos e as plaquetas a liberarem tromboxanos, óxido nítrico e fator ativador de plaquetas (PAF). Esses mediadores aumentam a permeabilidade da membrana basal a macromoléculas de modo que proteínas plasmáticas, especialmente a albumina, são perdidas na urina. Essa perda, se intensa, pode exceder a capacidade do organismo de substituir a proteína. Assim, os níveis de albumina caem, a pressão osmótica coloide do plasma diminui, os fluidos passam do sangue para os espaços intersticiais, e o animal pode se tornar edematoso e ascético. A perda de fluido para os tecidos resulta na redução do volume sanguíneo, um aumento compensatório na secreção de hormônio antidiurético, aumento da retenção de sódio e edema acentuado. A redução do volume sanguíneo também resulta na queda do fluxo sanguíneo renal, diminuição da filtração glomerular, retenção de ureia e creatinina, azotemia e hipercolesterolemia. Embora todas essas alterações possam ocorrer como resultado da deposição de imunocomplexos nos glomérulos, o desenvolvimento dessa síndrome nefrótica não é inevitável. De fato, o curso clínico dessas condições é extremamente imprevisível, com alguns animais apresentando uma deterioração progressiva da função renal e outros apresentando remissões espontâneas. Muitos animais podem ser clinicamente normais apesar da presença de imunocomplexos nos glomérulos, e os imunocomplexos são comumente observados em cães, cavalos e carneiros velhos, aparentemente saudáveis. Os sintomas iniciais mais comuns são anorexia, perda de peso e vômito. A poliúria e a polidipsia ocorrem quando aproximadamente 2/3 dos glomérulos são destruídos. A azotemia ocorre quando 75% são destruídos. O desenvolvimento da síndrome nefrótica (proteinúria, hipoproteinemia, edema ou ascite) ocorre somente em cerca de 15% dos cães, mas em até 75% dos gatos acometidos. Alguns cães tornam-se hipertensos. A doença tromboembólica também pode se desenvolver. Por causa da ocorrência imprevisível de remissões espontâneas, é difícil avaliar os efeitos do tratamento. Tem sido comum tratar os animais acometidos com corticosteroides e drogas imunossupressoras, mas a lógica e a eficácia desse tratamento são questões em aberto, exceto quando a glomerulonefrite é associada com doença autoimune concomitante, como o lúpus eritematoso sistêmico. Recentemente, respostas encorajadoras foram obtidas com inibidores de enzimas conversoras de angiotensina (captopril) e inibidores experimentais da tromboxano sintase. A restrição de proteínas pode auxiliar na redução dos sinais clínicos da insuficiência renal. Se a glomerulopatia for secundária, claramente a causa de base deve ser tratada. A lesão glomerular não é inflamatória, e embora a lesão na glomerulonefrite por imunocomplexos primária contenha imunoglobulinas, não há evidência que sugira que ela é causada por hiper-reactividade do sistema imune. Foi demonstrado que o tratamento de coelhos com doença de imunocomplexos experimental com esteroides exacerba a condição.

Nefropatia por Imunoglobulina A

De longe, a causa mais importante de insuficiência renal em humanos é a nefropatia por IgA. Nessa forma de MPGN, os pacientes possuem IgA sérica elevada, e os imunocomplexos contendo IgA são depositados na região mesangial. A proliferação celular e a glomerulonefrite resultantes podem levar a insuficiência renal. A causa da nefropatia por IgA é desconhecida. Os depósitos de IgA podem ser encontrados nos glomérulos de até 35% de algumas populações humanas e em até 47% das de cães. Nesses cães, a IgA é depositada nas áreas mesangial e paramesangial e é associada com proliferação mesangial. Os cães com enterite ou doenças hepáticas apresentam a maior incidência de deposição glomerular de IgA. Uma condição ligeiramente diferente também foi descrita em cães de 4 a 7 anos de idade. Os animais desenvolveram a MPGN do tipo III com hematúria discreta, proteinúria e hipertensão. Os imunocomplexos contendo IgA se formam em ambas as localizações, subepitelial e subendotelial. A nefropatia por IgA também foi descrita em macacos rabo-de-porco (*Macaca nemestrina*).

Glomerulopatia Suína

A MPGN do tipo I espontânea é observada em porcos. É especialmente comum no Japão, onde parece decorrer da deposição de imunocomplexos contendo anticorpos IgG (e IgA) contra *Actinobacillus pleuropneumoniae*. Em outros casos, pode ser secundária a infecções virais crônicas como a cólera suína ou a peste suína africana. Ocasionalmente, entretanto, a glomerulonefrite proliferativa se desenvolve de forma espontânea. Na maioria dos casos, a formação epitelial crescente sugere que as células em proliferação sejam de origem epitelial. Entretanto, as lesões membranoproliferativas ocasionais são bem observadas. Há, em geral, uma forte coloração para C3 e uma coloração mais fraca para IgM nos ensaios de imunofluorescência. Os porcos raramente possuem depósitos de IgG ou IgA. Os porcos acometidos são relativamente jovens (< 1 ano). Há uma alta prevalência de úlceras gástricas em animais acometidos, mas não se sabe se isso está relacionado. Uma deficiência hereditária do fator H do complemento em porcos Yorkshire resulta no desenvolvimento de MPGN do tipo II letal, denominada doença suína de depósito denso ([Capítulo 7](#)).

Dirofilariose

Alguns cães profundamente infectados com o verme cardíaco *Dirofilaria immitis* desenvolvem lesões glomerulares e proteinúria. As lesões incluem o espessamento da membrana basal glomerular com proliferação endotelial ou mesangial mínima. Uma vez que depósitos contendo IgG1 podem ser encontrados na face epitelial da membrana basal (MPGN do tipo III), tem sido sugerido que os imunocomplexos formados por anticorpos contra抗ígenos de vermes cardíacos provocam essas lesões. Outros pesquisadores contestam a natureza dos imunocomplexos dessa condição e reivindicam que as lesões se desenvolvem em resposta à presença física das microfilárias nos vasos sanguíneos glomerulares. O fato dos cães infectados desenvolverem amiloidose

(Capítulo 6) sugere que eles montam uma resposta imune significativa aos vermes.

Glomerulopatia em Ovinos Finnish-Landrace

Alguns cordeiros da raça Finnish-Landrace morrem dentro de poucas semanas de idade como resultado de insuficiência renal devido à MPGN do tipo I. As lesões se desenvolvem no útero e estão presentes no nascimento. As lesões glomerulares são similares às vistas em doença do soro crônica, com proliferação das células mesangiais e espessamento da membrana basal (Fig. 30-11). Em casos extremos, a proliferação de células epiteliais pode resultar na formação epitelial crescente. Os neutrófilos podem estar presentes em pequenos números dentro dos glomérulos, e o restante do rim pode exibir uma infiltração linfoide intersticial difusa e vasculite necrosante. Os depósitos contendo IgM, IgG e C3 são encontrados nos glomérulos e no plexo coroide, e os níveis séricos de C3 estão baixos. As lesões são, portanto, provavelmente produzidas como resultado da deposição de imunocomplexos dentro desses órgãos, embora a natureza do antígeno indutor seja desconhecida.

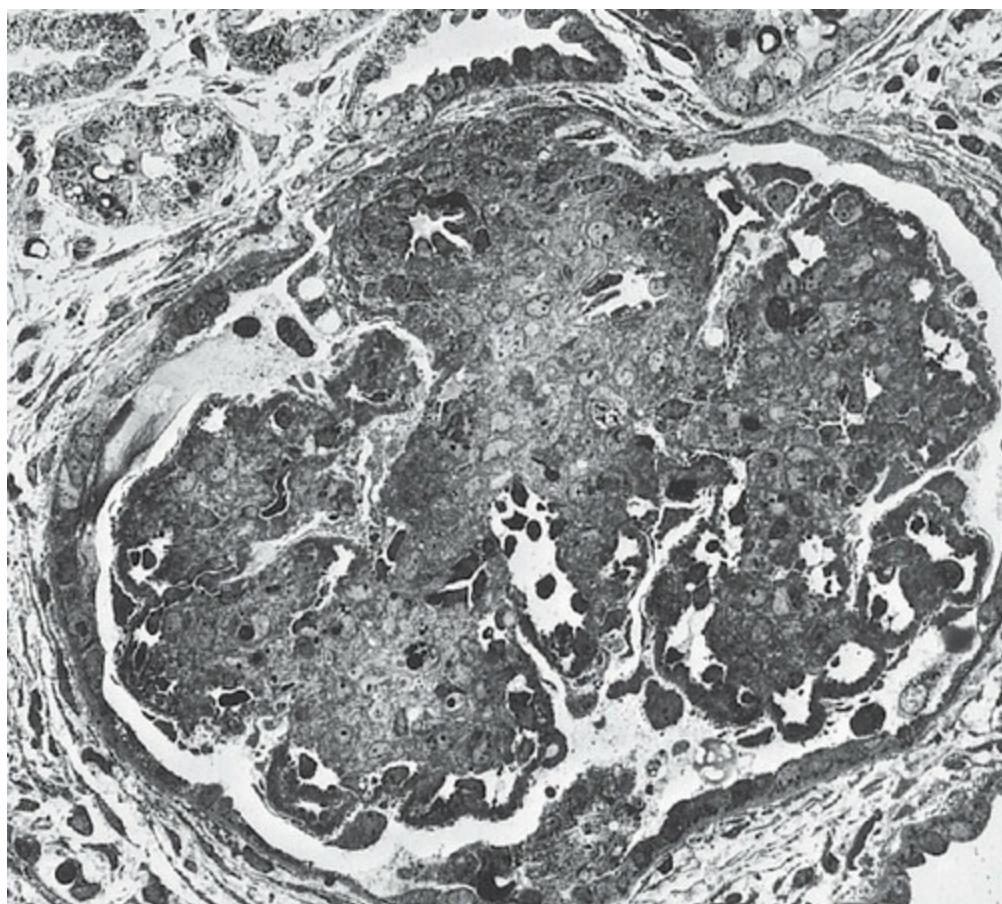


FIGURA 30-11 Corte histológico fino de um glomérulo de um cordeiro Finnish-Landrace com glomerulonefrite membranoproliferativa do tipo I. A lesão primária neste caso é a proliferação mesangial com algum espessamento da membrana basal. (De Angus KW, Gardiner AC, Morgan KT, et al: Mesangiocapillary glomerulonephritis in lambs. II. Pathological findings and electron microscopy of the renal lesions, *J Comp Pathol* 84:319-330, 1974.)

Glomerulopatia Canina

A deficiência de C3 herdada como uma condição autossômica recessiva foi descrita em Brittany Spaniels ([Capítulo 7](#)). Muitos desses cães desenvolvem MPGN do tipo I, que pode levar a insuficiência renal. As lesões são típicas com proliferação mesangial, espessamento da parede capilar glomerular, e deposição do material eletrodenso no espaço mesangial e subendotelial. Os depósitos contêm ambos IgG e IgM. Uma glomerulopatia familiar foi observada em cachorros Bernese Mountain. Ela é associada a GNMP e nefrite intersticial.

Outras Lesões Mediadas por Imunocomplexos

Púrpura Hemorrágica

De 2 a 4 semanas após a infecção aguda por *Streptococcus equi* (ou vacinação contra *S. equi*), os cavalos podem desenvolver urticária, seguida de edema subcutâneo severo, envolvendo especialmente os membros, e o desenvolvimento de hemorragia nos tecidos mucoso e subcutâneo. Os cavalos acometidos apresentam anorexia, depressão e febre alta. Os imunocomplexos contendo抗ígenos de *S. equi* (proteína M ou proteína R) podem ser encontrados na corrente sanguínea dos animais acometidos. Esses imunocomplexos causam vasculite aguda, bem como a MPGN do tipo I, resultando em proteinúria e azotúria. Outros fatores desencadeadores de púrpura hemorrágica em cavalos incluem infecções com *Corynebacterium pseudotuberculosis*, *Rhodococcus equi*, vírus da influenza equina e herpesvírus equino do tipo 1. Em alguns casos, ela se desenvolve na ausência de qualquer infecção óbvia. Os cavalos geralmente se recuperam se tratados agressivamente com glicocorticosteroides sistêmicos.

Os porcos também podem sofrer de casos esporádicos de síndrome de púrpura trombocitopênica mediada por imunocomplexos. Os animais apresentam trombocitopenia, anemia, sangramento excessivo e lesões membranoproliferativas glomerulares. A causa é desconhecida.

Hipersensibilidade Dietética

Se um substituto antigênico do leite, como a proteína de soja, for oferecido a bezerros muito jovens antes do desenvolvimento da função ruminação, o antígeno estranho pode ser absorvido e estimular a formação de anticorpo e hipersensibilidade do tipo III. Assim, os bezerros tornam-se debilitados e perdem peso. Entretanto, a patogênese exata dessa doença não está esclarecida. Uma pequena parcela dos bezerros desenvolve resposta de IgE e hipersensibilidade do tipo I.

Poliartrite

Os imunocomplexos podem ser facilmente encontrados no sangue e no fluido sinovial de animais com artrite reumatoide e em muitos com osteoartrite. Na artrite reumatoide,

acredita-se que os imunocomplexos possuam um papel importante na progressão etiológica da doença. Seu papel na osteoartrite é incerto, mas eles podem ser um resultado secundário do trauma local. Exemplos importantes desse tipo de artrite são as poliartrites não erosivas vistas em potros e filhotes de cães e descritas no [Capítulo 36](#).

Hipersensibilidade a Fármacos

Anteriormente, foi salientado que se um fármaco se ligar a uma célula, como um eritrócito, a resposta imune contra o fármaco pode resultar na eliminação da célula. Uma reação similar pode ocorrer por meio de reações de hipersensibilidade do tipo III se os imunocomplexos se ligarem às células do hospedeiro. Nesse caso, as células são reconhecidas e opsonizadas e são removidas por fagocitose. Como podia ser esperado, se os imunocomplexos se ligarem a eritrócitos, o resultado será anemia; se eles se ligarem a plaquetas, ocorrerá trombocitopenia e púrpura. A ligação a granulócitos leva a granulocitopenia e, consequentemente, a infecções recorrentes. As reações cutâneas severas podem seguir a deposição de complexos de fármacos-anticorpos nos vasos sanguíneos da derme. Entretanto, em muitos casos, é difícil distinguir entre os efeitos tóxicos de um fármaco e a hipersensibilidade do tipo III, a menos que anticorpos específicos possam ser eluídos das células acometidas.

Hipersensibilidade do Tipo IV: Hipersensibilidade Tardia

ÍNDICE DO CAPÍTULO

A Reação Tuberculínica

Hipersensibilidade Cutânea Basofílica

Reações à Tuberculina em Bovinos

Reações à Tuberculina em Outros Animais

Reações de Johne

Outros Testes Cutâneos

Consequências Patológicas da Hipersensibilidade do Tipo IV

Formação do Tubérculo

Dermatite de Contato Alérgica

Síndrome de Stevens-Johnson

Mensuração da Imunidade Mediada por Células

Técnicas *In Vivo*

Técnicas *In Vitro*

Pontos Principais

- Alguns抗原s, quando injetados na pele, induzem uma resposta inflamatória de desenvolvimento lento chamada de hipersensibilidade do tipo IV ou hipersensibilidade tardia.
- Reações de hipersensibilidade tardia são mediadas, principalmente, por linfócitos T e células *natural killer* (NK).
- Um bom exemplo da hipersensibilidade tardia é a reação de bovinos tuberculosos à

injeção intradérmica de tuberculina.

- Uma forma diferente de hipersensibilidade do tipo IV ocorre na dermatite de contato alérgica. Esta é uma resposta inflamatória de desenvolvimento lento que ocorre quando substâncias químicas se ligam às células da pele e desencadeiam respostas de linfócitos T.
- Os ensaios *in vitro* para imunidade mediada por células geralmente focam na detecção de citocinas secretadas ou na mensuração da divisão celular induzida pela exposição a抗ígenos.
- Os ensaios *in vivo* geram uma resposta biológica, como o desenvolvimento de reação de hipersensibilidade tardia cutânea ou a rejeição a um aloenxerto.

Certos抗ígenos, quando injetados na pele de animais sensibilizados, provocam uma resposta inflamatória no local da injeção após 12 a 24 horas. Uma vez que essas reações de hipersensibilidade tardia apenas podem ser transferidas de animais sensibilizados para animais normais por linfócitos, elas devem ser mediadas por células. As reações de hipersensibilidade tardia são classificadas como hipersensibilidades do tipo IV e resultam de interações entre o抗ígeno injetado, as células apresentadoras de抗ígenos e os linfócitos T. Um exemplo importante de reação de hipersensibilidade tardia é a resposta à tuberculina. Essa é uma resposta inflamatória que se desenvolve na pele de um animal infectado com tuberculose após injeção intradérmica de tuberculina. As reações de hipersensibilidade tardia podem ser consideradas uma forma especializada de inflamação direcionada contra organismos que são resistentes à eliminação por respostas convencionais.

A Reação Tuberculínica

Tuberculina é o nome dado ao extrato de micobactéria utilizado em testes cutâneos, com a finalidade de identificar os animais infectados pela tuberculose. Diversos tipos de tuberculina têm sido empregados para essa finalidade. A mais importante é a tuberculina derivada de proteína purificada (PPD), preparada por meio do cultivo de microrganismos em meio sintético, inativados por calor e filtrados. A tuberculina PPD é precipitada desse filtrado com ácido tricloroacético, lavada e ressuspensa em um tampão, pronta para uso. Assim a tuberculina PPD é uma mistura de抗ígenos brutos. Seu componente antigenicamente principal é provavelmente a proteína de choque térmico (HSP) 65. Muitas das proteínas são compartilhadas entre diferentes espécies de micobactérias, sendo assim, os testes que utilizam a tuberculina PPD são relativamente inespecíficos. É possível aumentar a especificidade do teste tuberculínico com uma proteína de micobactéria definida, como o alvo antigenicamente secretor precoce 6 (ESAT-6, do inglês *early secretory antigenic target-6*). O ESAT-6 é uma proteína micobacteriana de função desconhecida que é fortemente reconhecida por linfócitos T. Entretanto, as reações induzidas por proteínas muito puras tendem a ser mínimas e necessitarem de

quantidades maiores de antígenos para induzir uma resposta satisfatória.

Quando a tuberculina é injetada na pele de um animal normal, não há nenhuma resposta aparente. Por outro lado, se ela for injetada em um animal infectado com micobactéria, ocorre uma resposta de hipersensibilidade tardia. Nesses animais, desenvolve-se um aumento de volume eritematoso e endurecido no local da injeção. A inflamação começa após 12 a 24 horas, atinge sua maior intensidade em 24 a 72 horas e pode persistir várias semanas antes de desaparecer gradualmente. Em reações muito graves, pode ocorrer destruição tecidual e necrose no local da injeção. A lesão é infiltrada por células mononucleares (linfócitos, macrófagos), embora neutrófilos estejam presentes nas primeiras horas de reação (Fig. 31-1).

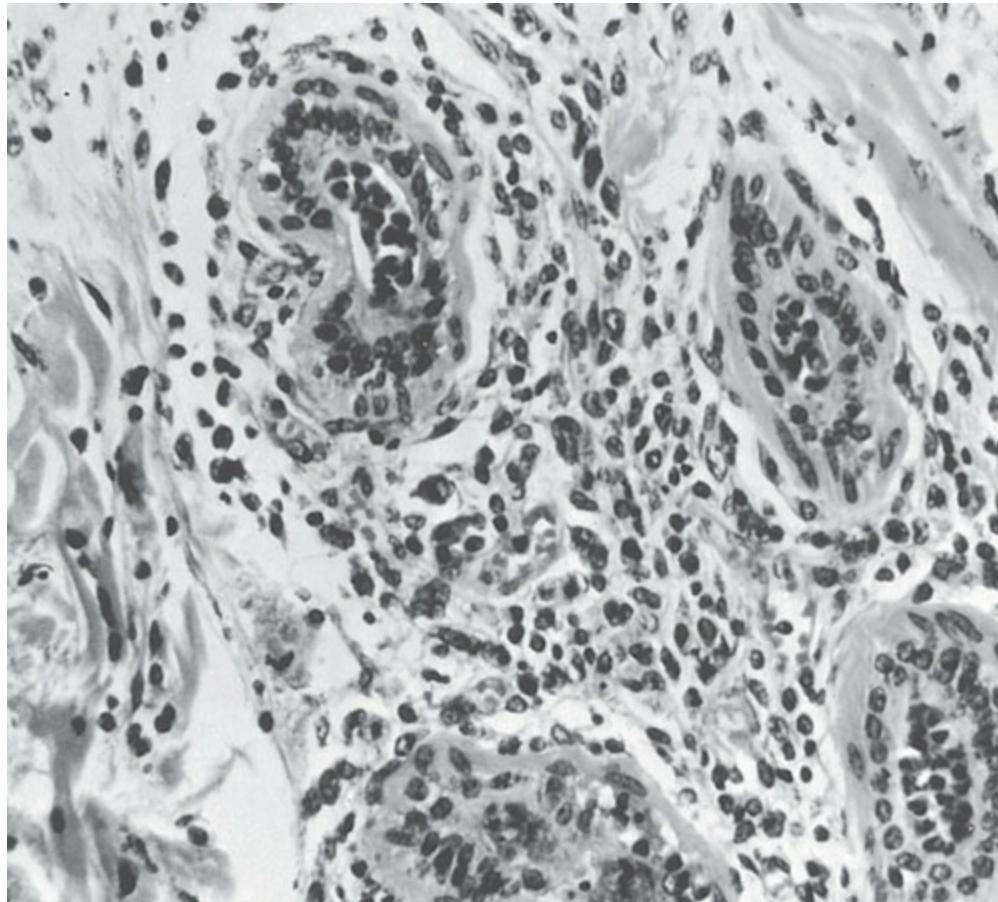


FIGURA 31-1 Corte histológico de uma reação tuberculínica positiva na pele de bovino. Observe a infiltração celular mononuclear perivasicular, bem como a ausência de neutrófilos ou edema. (De Thomson RG: General veterinary pathology. Philadelphia: WB Saunders; 1978)

A reação à tuberculina é mediada por linfócitos T. Quando um animal é infectado com *Mycobacterium tuberculosis*, os microrganismos são prontamente fagocitados por macrófagos. Alguns desses antígenos micobacterianos desencadeiam uma resposta Th1 e geram células de memória. Esses linfócitos T de memória responderão a antígenos micobacterianos injetados, como a tuberculina. Uma vez que o teste da tuberculina positivo pode ser obtido muitos anos após exposição ao antígeno, alguns desses linfócitos T de memória devem ser de vida muito longa.

Quando a tuberculina é injetada por via intradérmica, ela é capturada pelas células de Langerhans, as quais migram para os linfonodos drenantes (Fig. 31-2). Nesse local, elas

apresentam o antígeno a linfócitos T de memória que respondem gerando linfócitos Th1 efetores. Os linfócitos Th1 circulantes reconhecem o antígeno quando o encontram e se acumulam ao redor do depósito de antígeno. Em 12 horas, nos bovinos, o local da injeção é infiltrado por linfócitos T. (Em humanos e camundongos, linfócitos T α/β tendem a predominar, enquanto em ovinos e bovinos, predominam os linfócitos T γ/δ , WC1.) Não há linfócitos B na lesão.

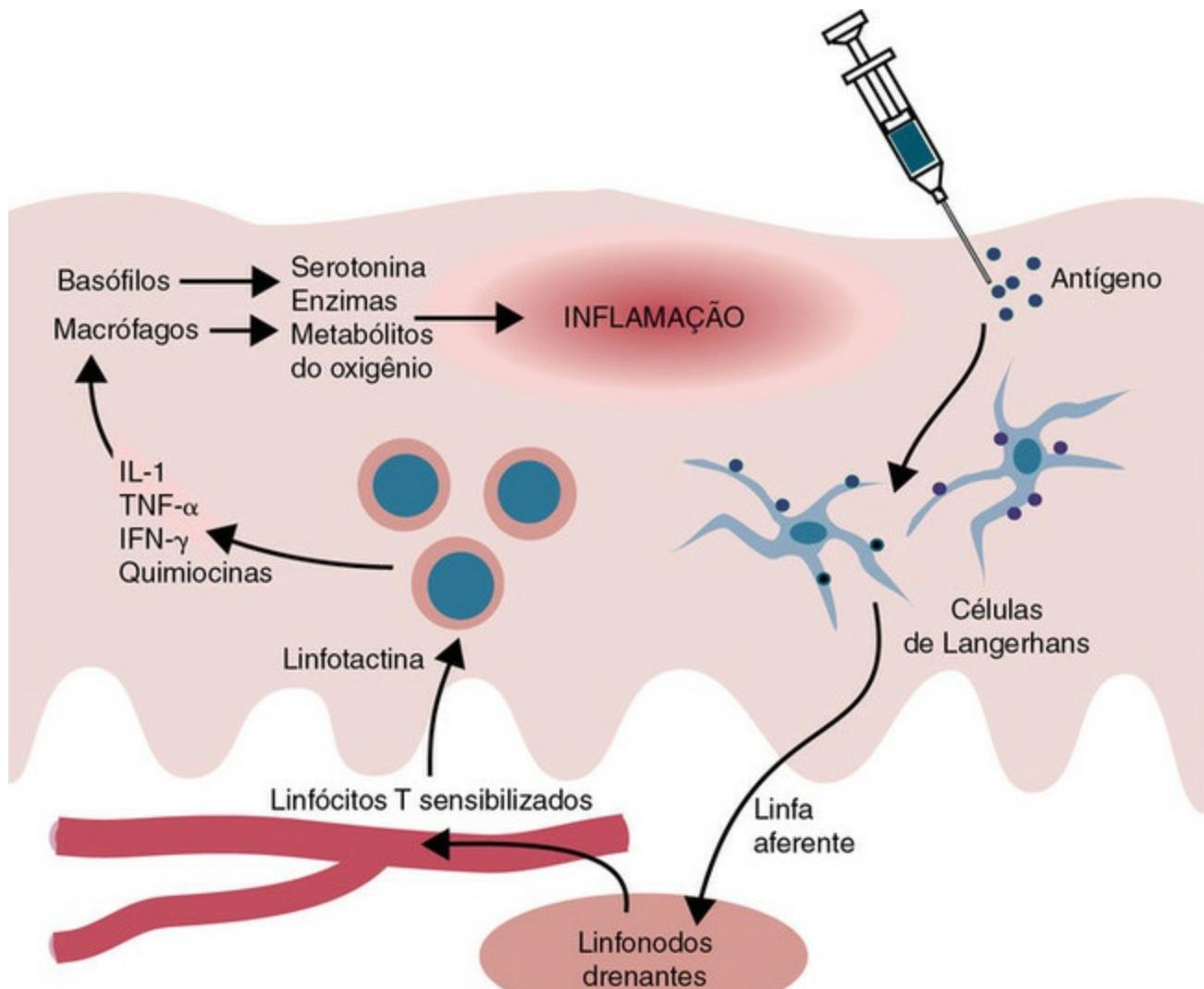


FIGURA 31-2 Diagrama esquemático ilustrando o mecanismo de uma reação de hipersensibilidade tardia.

Os linfócitos T γ/δ recrutam outros linfócitos Th1 e macrófagos para o sítio. Os linfócitos Th1 secretam interferon-gama (IFN- γ), interleucina 2 (IL-2) e IL-16. Os dois primeiros atuam nas células endoteliais para aumentar a expressão de moléculas de adesão. A IL-2 estimula a produção de quimiocinas CXCL8, CCL5 e XCL1, as quais atraem e ativam mais linfócitos T. A IL-16 atrai linfócitos T CD4+. Os macrófagos também liberam serotonina e quimiocinas, tais como CXCL1 e CCL2, as quais atraem basófilos. A serotonina (em roedores) ou a histamina (em humanos) derivada de basófilos causam ainda mais inflamação e aumentam a migração de células mononucleares para a lesão. As quimiocinas derivadas de linfócitos T CCL2 e CCL3 podem induzir a degranulação de mastócitos, enquanto alguns linfócitos T CD4+ podem

ativar mastócitos diretamente através de antígeno ligado ao complexo de principal histocompatibilidade (MHC) de classe II.

As quimiocinas derivadas de linfócitos T causam inflamação e atraem ainda mais linfócitos T. A maioria desses novos linfócitos T não é especialmente sensibilizada para o antígeno indutor. Somente uma proporção muito pequena, possivelmente 5%, dos linfócitos encontrados na reação de hipersensibilidade tardia é específica para o antígeno. A maioria é atraída de forma não específica por XCL1 (linfotactina). Em 60 a 72 horas, os linfócitos predominantes são α/β , CD4+ e CD8+. Os macrófagos se acumulam na lesão, atraídos por CXCL8 e podem ser ativados por IFN- γ . Alguns dos danos teciduais nas intensas reações de hipersensibilidade tardia podem ser devidos à liberação de proteases e oxidantes desses macrófagos ativados. Os macrófagos ingerem e acabam por destruir o antígeno injetado. Isso, aliado ao aparecimento de células reguladoras na lesão, permite que o tecido volte ao normal.

Hipersensibilidade Cutânea Basofílica

Às vezes, os basófilos predominam na reação de hipersensibilidade tardia ([Fig. 31-3](#)). Esse tipo de reação, chamada hipersensibilidade cutânea basofílica (CBH), pode ser transmitida entre animais por meio de anticorpos, de linfócitos B purificados ou mesmo de linfócitos T. A CHB é, portanto, mediada por vários mecanismos diferentes. A CHB ocorre em galinhas em resposta ao vírus do sarcoma de Rous intradérmico, em coelhos em resposta a esquistossomas, e em humanos com dermatite alérgica e rejeição a aloenxerto renal.

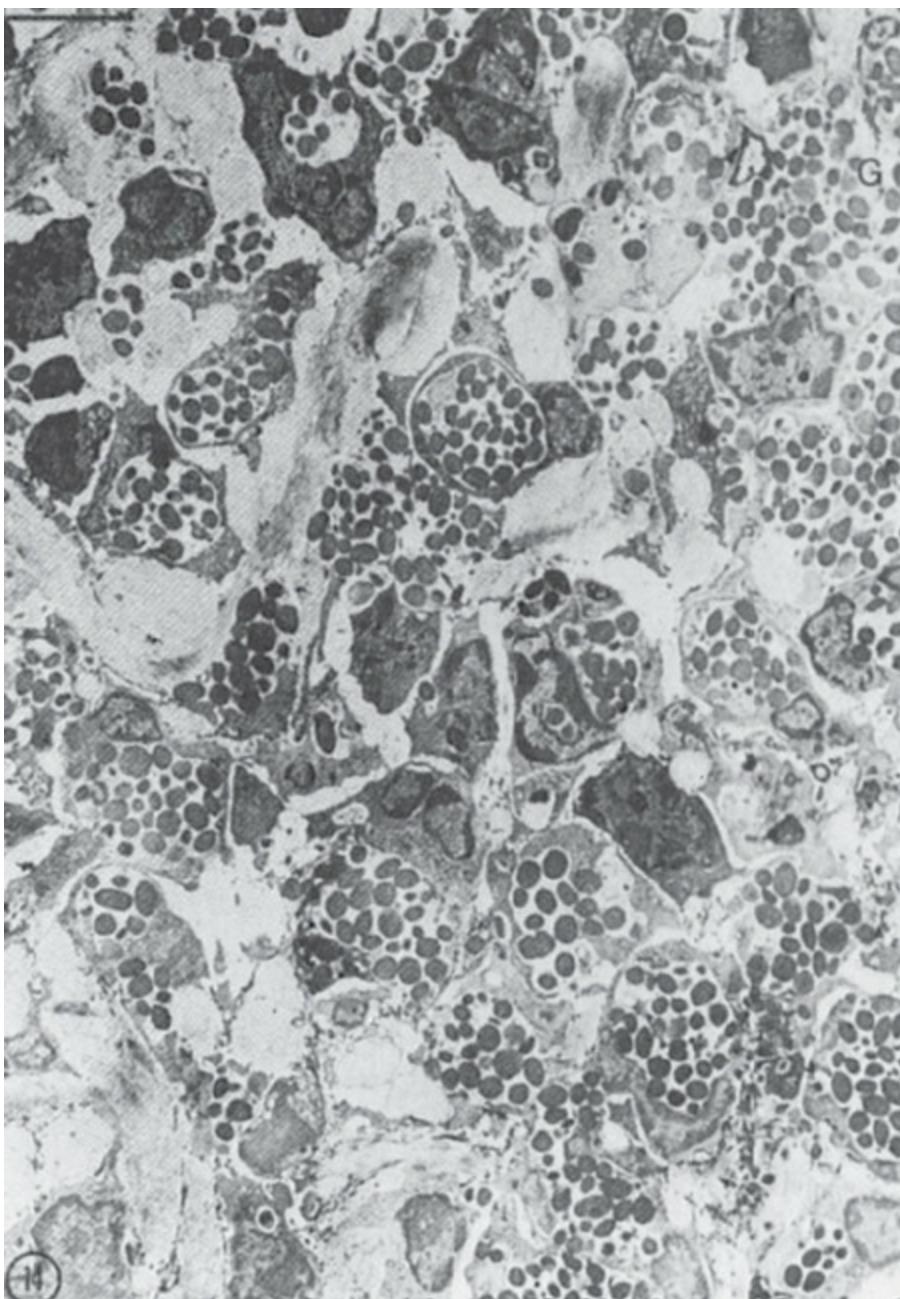


FIGURA 31-3 Corte de pele de cobaia após 18 horas do ataque de carrapato em um animal sensibilizado por uma infestação prévia com larvas de carrapato. A pele é infiltrada por um grande número de basófilos. (De McLaren D, Worms MJ, Askenase PW. Cutaneous basophil associated resistance to ectoparasites (ticks). Electron microscopy of *Rhipicephalus appendiculatus* larval feeding sites in actively sensitised guinea pigs and recipients of immune serum. *J Pathol.* 1983; 139: 291)

Reações à Tuberculina em Bovinos

Uma vez que a reação à tuberculina positiva ocorre somente em animais que têm, ou tiveram, tuberculose, o teste cutâneo pode ser utilizado para identificar animais afetados por essa doença. Realmente, o teste tuberculínico forneceu a base para todos os esquemas de erradicação da tuberculose que envolvem a detecção e subsequente eliminação de animais infectados.

O teste cutâneo de bovinos pode ser realizado de diferentes modos ([Tabela 31-1](#)). O mais simples é o teste intradérmico único (SID). Nesse teste, 0,1 mL de tuberculina PPD derivada de *M. tuberculosis* ou *M. bovis* é injetado em uma dobra caudal (as dobras da pele debaixo da cauda) e o local da injeção é examinado 72 a 96 horas depois. A

comparação é facilmente realizada entre as dobras injetadas e não injetadas. Na reação positiva, há um nódulo firme ou grande descoloração no local da injeção, facilmente visível.

Tabela 31-1

Testes Tuberculinos Utilizados em Bovinos

TESTE	USO	VANTAGENS	DESVANTAGENS
Intradérmico único	Teste de rotina	Simples	Propenso a falsos positivos Baixa sensibilidade
Comparativo	Quando há prevalência de TB aviária ou doença de Johne	Mais específico do que o SID	Mais complexo do que o SID
Térmico curto	Uso em animais pós-parto e em animais infectados	Alta eficiência	Demorado Risco de anafilaxia
Stormont	Uso em animais pós-parto e em casos avançados	Muito sensível e preciso	Necessárias 3 visitas Pode sensibilizar um animal

Nos Estados Unidos, são realizados dois testes separados. Assim, são aplicadas duas injeções de tuberculina, uma na junção mucocutânea da vulva, e a outra na dobra caudal; em outros países, a tuberculina normalmente é injetada na pele da parte lateral do pescoço. Esse local é mais sensível que as dobras caudais, mas a contenção do animal pode ser mais difícil, e uma boa técnica de injeção é crítica.

A vantagem do teste SID é sua simplicidade. Sua principal desvantagem é que, por causa das reações cruzadas, ele não pode distinguir entre tuberculose e infecção por micobactérias similares, como a *M. avium* e *M. avium paratuberculosis*, ou organismos do grupo *Nocardia*. Uma segunda desvantagem é que alguns animais reagem positivamente ao teste, mas na necropsia não apresentam lesões detectáveis de tuberculose. As razões para isso são incertas, mas podem ser falsos positivos resultando da exposição a micobactérias ambientais não patogênicas, como a *M. phlei*.

Os testes SID falsos negativos podem ocorrer em animais com tuberculose avançada, em animais com infecção muito recente, em animais que pariram nas 4 a 6 semanas anteriores, muito velhos e naqueles testados 1 a 10 semanas antes. A ausência de reação (anergia) vista em casos avançados de tuberculose também é vista na doença clínica de Johne e parece ser devido a presença de anticorpo IgG, que previne a reação de linfócitos T com o antígeno. Também há evidência para o envolvimento de células reguladoras na anergia. A repetição do teste tuberculínico em um curto intervalo leva a dessensibilização associada com respostas elevadas de IL-10 e reduzidas de IL-1β. (Não influencia a resposta de IFN-γ.) Por causa desses defeitos no SID, diversas modificações desse teste têm sido desenvolvidas.

O teste cervical comparativo, por exemplo, envolve inoculação intradérmica de ambas as tuberculinas, aviária e bovina. Cada tuberculina é injetada na parte lateral do pescoço em sítios separados, e esses sítios são examinados 72 horas depois. Em geral, se o local de aplicação da tuberculina aviária apresentar a maior reação, considera-se que o animal esteja infectado por *M. avium* ou *M. avium paratuberculosis*. Por outro lado, se o local de injeção do *M. bovis* apresentar uma reação significativamente maior, acredita-se que o

animal esteja infectado por *M. bovis* ou *M. tuberculosis*. Esse teste é útil quando há alta prevalência da tuberculose aviária ou quando a doença de Johne é um diagnóstico provável. A PPD de *M. bovis* é mais específica em bovinos que a *M. tuberculosis*, apresentando menos reação cruzada com o *M. avium*, bem como sendo mais apropriada para uso em bovinos e, portanto, a preferida. Na prática, o teste comparativo tem uma sensibilidade de 90% (10% falso negativo) e especialmente maior que 99% (< 1% falso positivo); entretanto, isso depende do critério usado para a leitura dos resultados.

Outro teste de tuberculina modificado é o teste térmico curto, no qual um grande volume de solução de tuberculina é administrado por via subcutânea, e o animal é examinado quanto ao aumento da temperatura 4 a 8 horas mais tarde. (Presumivelmente a tuberculina atua nos linfócitos T, que então provocam a liberação de IL-1 e outras citocinas pelos macrófagos.) O teste de Stormont baseia-se no aumento da sensibilidade do local do teste, que ocorre após uma única injeção; ele é realizado aplicando-se duas doses de tuberculina no mesmo sítio de injeção com intervalo de 7 dias. Ambos os testes são relativamente sensíveis. Assim, eles podem ser utilizados em vacas após o parto, bem como para o teste de animais altamente infectados. Testes tuberculinicos repetidos resultam em um período de diminuição da reatividade e indução de anticorpos contra o antígeno HSP 70 de *M. bovis*.

Reações à Tuberculina em Outros Animais

O teste tuberculinico cutâneo nunca foi um procedimento amplamente empregado em outros animais domésticos que não os bovinos, assim, as informações destes são escassas. Contudo, parece que a capacidade de espécies diferentes de montar uma reação clássica à tuberculina varia grandemente. Em suínos e felinos, por exemplo, o teste tuberculinico não é confiável, sendo positivo apenas por um curto período após injeção. Em suínos e cães, o melhor teste é um SID aplicado na pele atrás da orelha, enquanto nos felinos o teste térmico curto é provavelmente o melhor. Nos ovinos e caprinos, o antígeno é geralmente administrado na dobra anal, mas os resultados geralmente não são confiáveis nessas espécies. Os equinos parecem ser sensíveis à tuberculina, e a dose utilizada deve ser reduzida de acordo. Apesar disso, os resultados obtidos nem sempre se correlacionam com o estado da doença do animal. Em aves, boas reações podem ser obtidas pela inoculação da tuberculina na barbela ou na membrana da asa.

Reações de Johne

Os animais infectados por *M. avium* var. *paratuberculosis*, a causa da doença de Johne, podem desenvolver reação de hipersensibilidade tardia após a inoculação intradérmica de um extrato deste organismo, denominado jonina. A jonina pode ser utilizada em um único teste intradérmico, como a tuberculina, e fornecer um resultado negativo em animais com doença clínica. O teste de jonina intravenoso é positivo nesses casos e pode ser uma alternativa preferível ao teste SID. Nesse teste, o antígeno é administrado por via intravenosa, e a temperatura do animal é obtida 6 horas depois. Um aumento de 1 °C

na temperatura ou neutrofilia é considerado um resultado positivo. Esses testes provavelmente são de utilidade limitada em animais individuais, mas podem auxiliar na identificação de rebanhos infectados.

Outros Testes Cutâneos

As reações cutâneas positivas de hipersensibilidade tardia podem ser obtidas em quaisquer doenças infecciosas, nas quais a imunidade mediada por células tem um papel significativo. Assim, os extratos de *Brucella abortus* têm sido utilizados de tempos em tempos na tentativa de diagnosticar brucelose. Esses extratos incluem brucelina, um filtrado de uma cultura de caldo de 20 dias, e brucelergina, um extrato de nucleoproteína. Uma vez que essas preparações podem induzir anticorpos contra a *Brucella*, eles não podem ser empregados em áreas onde a erradicação é monitorada por testes sorológicos. Em mormo equino, um filtrado de cultura de organismos *Burkholderia mallei*, denominada maleína, é utilizado em teste cutâneo. A maleína pode ser utilizada no teste térmico curto ou em um teste oftalmico. O teste oftalmico, ocasionalmente também empregado na tuberculose, é realizado pingando a solução de antígeno em um olho. Se o teste for positivo desenvolve-se conjuntivite transitória. Outro método de teste para o mormo é o teste intrapalpebral. Nesse teste, a maleína é injetada na pele da pálpebra inferior; uma reação positiva resulta em inchaço e oftalmia.

O teste cutâneo intradérmico com extratos microbianos também é empregado no diagnóstico de muitas doenças fúngicas; assim, a histoplasmina é utilizada para histoplasmose, coccidioidomicose e assim por diante. Nesses casos, os testes não são muito específicos e o procedimento do teste pode sensibilizar efetivamente o animal testado, fazendo com que ele se torne serologicamente positivo. Esse problema também surge quando a toxoplasmina, é utilizada na tentativa de diagnosticar toxoplasmose ([Fig. 27-6](#)).

Consequências Patológicas da Hipersensibilidade do Tipo IV

Formação do Tubérculo

Embora a reação à tuberculina induzida pela inoculação intradérmica seja artificial pelo fato do antígeno ser administrado por injeção, uma resposta inflamatória similar ocorre se os bacilos de tubérculo vivo se alojarem nos tecidos e sensibilizarem um animal. Entretanto, *M. tuberculosis* é resistente à destruição intracelular que macrófagos M1 sejam ativados por linfócitos Th1 ([Capítulo 18](#)) e organismos mortos são removidos muito lentamente, porque contêm grandes quantidades de cera pouco metabolizável. Assim, a reação aos organismos inteiros é prolongada e os macrófagos se acumulam em quantidades muito grandes. Muitos desses macrófagos ingerem as bactérias, mas falham em impedir seu crescimento e então morrem. Os macrófagos se fundem para formar células gigantes multinucleadas. Após 4 a 5 semanas de infecção, os granulomas

microscópicos aumentam e coalescem. A lesão que se desenvolve ao redor do bacilo de tuberculose invasor, portanto, consiste de uma massa de *debris* caseosos contendo ambos organismos, vivos e mortos, circundados por uma camada de fibroblastos, linfócitos e macrófagos, os quais nessa localização são chamados de células epitelioides ([Capítulo 25](#)). A lesão inteira é um granuloma do tipo 1 chamado tubérculo ([Fig. 31-4](#)). As micobactérias são incapazes de se multiplicar dentro dos tecidos necróticos, por causa do seu pH baixo e falta de oxigênio. Contudo, algumas bactérias podem sobreviver em um estado dormente. Se o hospedeiro montar uma resposta imune adequada do tipo correto (Th1), isso pode ser suficiente para controlar a infecção. Entretanto, se a imunidade for insuficiente ou inapropriada (p. ex., uma resposta Th2), os organismos podem escapar do tubérculo e se disseminar para os linfonodos locais e tecidos adjacentes. Quando a resposta é inadequada, os organismos que se multiplicam continuam se espalhando, e o dano pulmonar resultante, junto com liquefação do centro caseoso do tubérculo, leva a uma doença rapidamente progressiva.

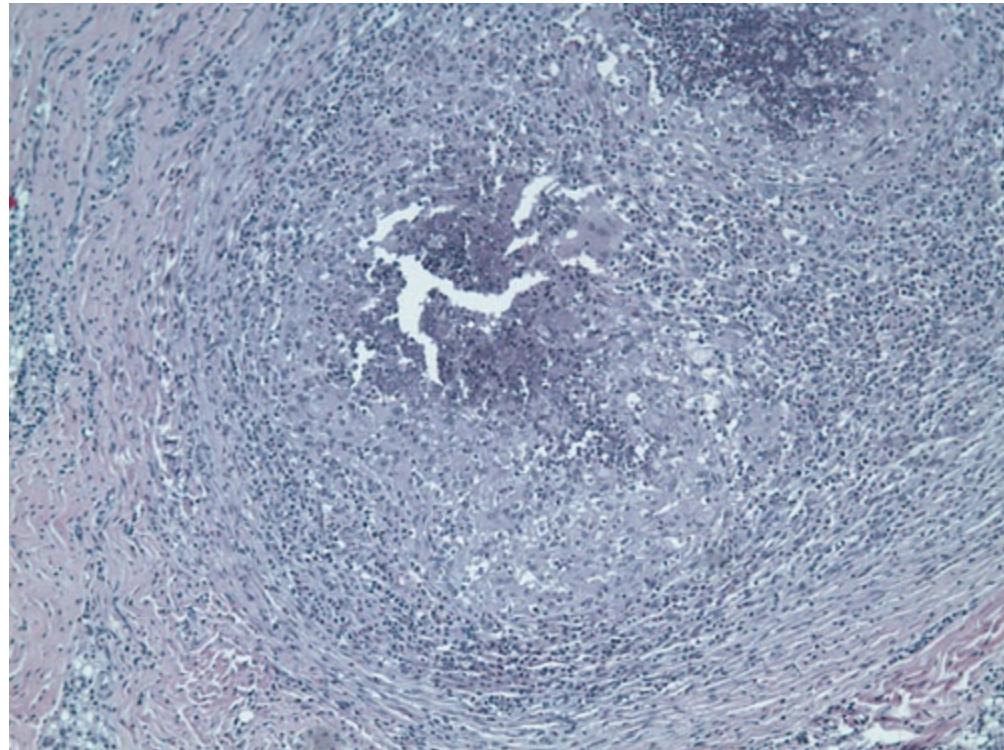


FIGURA 31-4 Corte histológico do linfonodo de uma vaca infectada com *Mycobacterium bovis* mostrando um pequeno tubérculo. A massa central escura é de material caseoso. Ela é circundada por camadas de macrófagos e linfócitos e cercada por fibroblastos. (Cortesia do Dr. John Edwards.)

Durante os estágios iniciais da formação do granuloma, os macrófagos são altamente móveis e fornecem ao patógeno células frescas para infectar. Esses macrófagos infectados morrem, mas em seguida, recrutam macrófagos não infectados para o local da infecção. Eles fagocitam macrófagos velhos e seu conteúdo bacteriano. Esse processo conduz a propagação eficiente e expansão da população bacteriana. Assim, as micobactérias virulentas exploram o processo pelo qual os macrófagos promovem a reparação tecidual.

Dermatite de Contato Alérgica

Se produtos químicos reativos forem pincelados sobre a pele, eles podem se ligar a proteínas da pele e os complexos resultantes serem processados pelas células de Langerhans na derme (Fig. 31-5). Dependendo do antígeno, as células de Langerhans podem ligar o antígeno diretamente a moléculas de MHC na superfície das células ou processar o hapteno internamente em um antígeno completo. As células de Langerhans então migram para os linfonodos drenantes através de vasos linfáticos aferentes e apresentam o antígeno aos linfócitos T. Enquanto apresentam o antígeno, as células de Langerhans secretam grandes quantidades de IL-12, IL-18 e IL-23 que ativa ambos os padrões de linfócitos Th1 e Th17. Os linfócitos Th1, por sua vez, produzem grandes quantidades de IFN- γ e promovem as atividades dos linfócitos T citotóxicos. Após a exposição a um antígeno em animais sensibilizados, os macrófagos e os linfócitos infiltram na derme em 24 horas. Por fim, os linfócitos T citotóxicos matam células alteradas, resultando no desenvolvimento de vesículas intraepiteliais. Essa reação inflamatória se apresenta como uma doença cutânea intensamente pruriginosa, denominada dermatite de contato alérgica. Além dos linfócitos T α/β , outros tipos celulares, tais como linfócitos T γ/δ , linfócitos B-1 e os linfócitos T *natural killer* (NKT), podem estar envolvidos na reação. A reação é moderada pela IL-10 produzida por mastócitos.

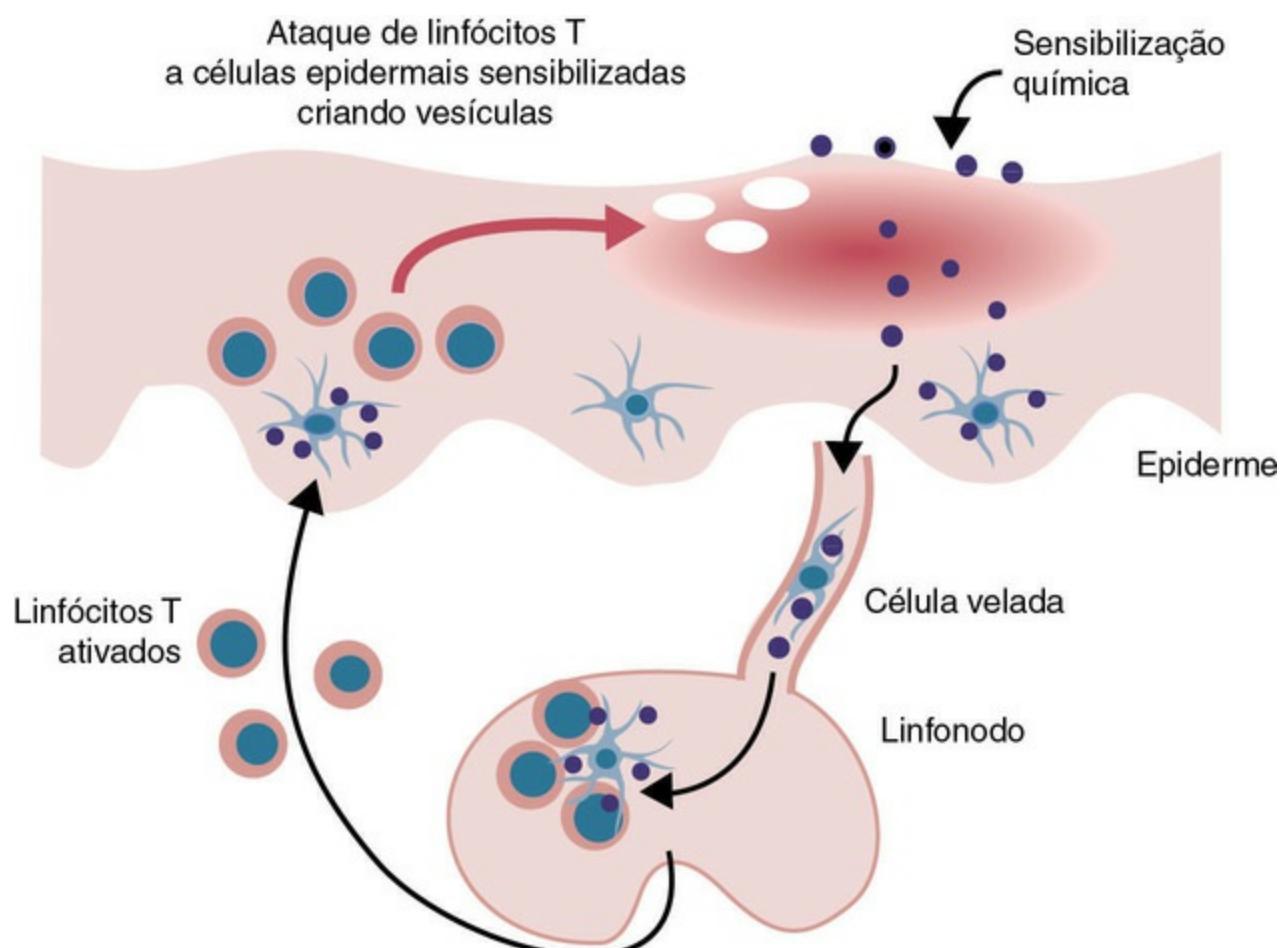


FIGURA 31-5 Patogênese da dermatite de contato alérgica.

Estudos recentes demonstraram que a dermatite de contato pode ser facilmente induzida em camundongos desprovidos de todos os tipos de linfócitos, exceto de células

NK. Adicionalmente, a dermatite de contato parece ser antígeno-específica, enquanto os animais sensibilizados montam uma resposta muito mais forte que os animais não sensibilizados. Isso parece ser uma propriedade de uma subpopulação de células NK. Essas células NK podem sobreviver por pelo menos 28 dias em camundongos e formar uma população de células de memória. Esses resultados estão claramente em contradição com nossas ideias anteriores sobre a especificidade antigênica de células NK e seu papel na imunidade. Também é interessante notar que a dermatite de contato não ocorre na pele com ausência de fibras nervosas funcionais. Obviamente, a etiologia da dermatite alérgica é complexa e pouco compreendida.

Os produtos químicos que induzem dermatite de contato alérgica são, em geral, moléculas altamente reativas que se combinam quimicamente com as proteínas da pele que atuam como haptenos; dentre tais substâncias, estão formaldeído, ácido pícrico, corantes anilínicos, óleos e resinas de plantas, organofosfatos, algumas medicações tópicas, como a neomicina, e sais de metais como níquel e berílio (Fig. 31-6). Assim, a dermatite de contato alérgica pode ocorrer nos dedos de patologistas como resultado da exposição ao paraformaldeído; nas orelhas de cães tratados com neomicina para otite externa; nos coxins plantares, no escroto e no abdome ventral de cães expostos a alguns corantes de carpete e desodorantes; nas partes do corpo expostas ao óleo (*urushiol*) da planta hera venenosa (*Rhus radicans*); e ao redor do pescoço de animais, como resultado da exposição a diclorvos (2,2-diclorovinildimetilfosfato) em coleiras contra pulgas (Quadro 31-1). Lesões severas podem se desenvolver nas tetas das vacas leiteiras como resultado da dermatite de contato a um componente da borracha na máquina de ordenha (N-isopropil-N-fenildiamina).

Quadro 31-

1 Fontes de Alérgenos de Contato em Animais

Inseticidas em coleiras para pulgas

Em sprays

Em gotas

Conservantes de madeira

Ceras para assoalhos

Corantes de carpete

Alguns pólens

Medicamentos dermatológicos (cremes, pomadas)

Produtos de couro

Tintas

Plantas domésticas

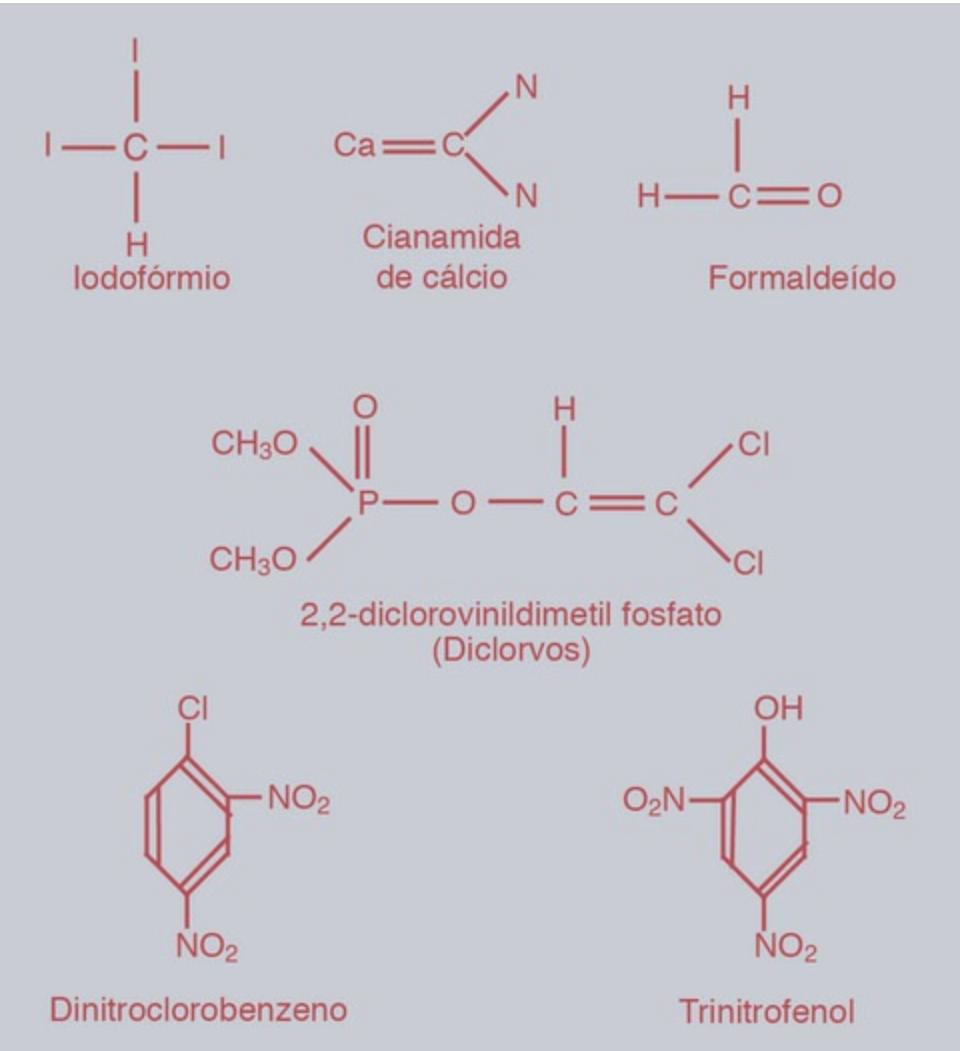


FIGURA 31-6 Algumas das substâncias químicas simples que podem causar dermatite de contato alérgica.

A dermatite de contato alérgica envolvendo o focinho de cães foi relatada como resultado da sensibilidade a componentes plásticos dos vasilhames de alimento. Alguns cães, em vez de desenvolverem a hipersensibilidade do tipo I mais comum às proteínas do pólen, sofrem uma dermatite de contato alérgica como resultado da hipersensibilidade do tipo IV às resinas do pólen. É incomum que a dermatite de contato alérgica afete as zonas contendo pelos, a menos que o alérgeno seja líquido. Assim, a dermatite de contato alérgica a componentes do xampu podem resultar no envolvimento do corpo todo. O período necessário para sensibilização varia de 6 meses a vários anos. A cianamida cálcica (CaCN_2) é amplamente empregada em fertilizantes nitrogenados. Ela também tem sido utilizada para reduzir os níveis de *Escherichia coli* nas roupas de cama de colchões. As vacas leiteiras desenvolveram dermatite severa no contato com cianamida cálcica espalhada pelo chão do estábulo para prevenir a mastite. Um teste de contato usando cianamida cálcica induziu uma dermatite de contato significante em bovinos afetados.

As lesões da dermatite de contato alérgica variam em intensidade, desde um eritema discreto à vesiculação eritematosa severa. Entretanto, por causa do intenso prurido, autotraumatismo, escoriação, ulceração e pioderma estafilocócica secundária frequentemente mascaram a verdadeira natureza da lesão. Se a exposição ao alérgeno

persistir, hiperceratose, acantose e fibrose da derme podem eventualmente ocorrer. Histologicamente, a lesão é caracterizada por infiltração de células mononucleares e vacuolização de células da pele sob o ataque de linfócitos T citotóxicos ([Tabela 31-2](#)).

Tabela 31-2

Comparação das Principais Formas de Dermatite Alérgica

DERMATITE ATÓPICA		DERMATITE DE CONTATO ALÉRGICA
Patogênese	Hipersensibilidade do tipo I	Hipersensibilidade do tipo IV
Sinais clínicos	Hiperemia, urticária, prurido	Hiperemia, formação de vesículas, alopecia, eritema
Distribuição	Face, nariz, olhos, patas, períneo	Áreas com pouco pelo, geralmente abdome ventral e patas
Alérgenos principais	Alimentos e pólen, pulgas, alérgenos inalados	Substâncias químicas reativas, corantes em contato com a pele
Diagnóstico	Teste intradérmico, resposta imediata	Resposta tardia no teste de sensibilidade
Patologia	Infiltração eosinofílica, edema	Infiltração celular mononuclear, vesiculação
Tratamento	Corticosteroides, anti-histamínicos, hipossensibilização	Corticosteroides

A dermatite de contato alérgica é diagnosticada pela remoção do antígeno suspeito e pelo teste de contato. Em testes de contato “fechados”, os alérgenos suspeitos são usados para impregnar compressas de gaze, que são depois presos com fitas à pele depilada. Após 48 a 72 horas, o curativo é retirado e as áreas em contato com as compressas, examinadas. Uma reação positiva é indicada por eritema local e formação de vesículas. Os testes de contato fechados podem ser impraticáveis em alguns cães e gatos. Um teste de contato “aberto”, portanto, pode ser empregado. Nesse procedimento, uma solução do alérgeno sob suspeita é aplicada sob a pele normal depilada e a área é examinada diariamente por até 5 dias. A identificação do alérgeno agressor e a prevenção do contato entre este e o animal são ótimas terapias para a dermatite de contato alérgica. A terapia de hipossensibilização não é eficaz. Corticosteroides são usados nos casos agudos, com antibióticos para controlar as infecções secundárias.

Síndrome de Stevens-Johnson

Três distúrbios mucocutâneos relacionados – eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica – são bem reconhecidos em humanos e foram diagnosticados em cães e gatos. As três doenças são caracterizadas por lesões de intensidade crescente. O eritema multiforme é caracterizado pela perda de pele irregular a baixa morbidade; a síndrome de Stevens-Johnson é mais severa, mas envolve menos de 10% da superfície corporal; a necrólise epidérmica tóxica é muito mais séria, com os indivíduos acometidos perdendo muito mais que 30% da epiderme. A mortalidade é alta. As três condições, entretanto, se sobrepõem consideravelmente. Acredita-se que a síndrome de Stevens-Johnson e a necrólise epidérmica tóxica envolvam hipersensibilidade a drogas mediada por linfócitos T. O eritema multiforme não está

associado com a administração de drogas. Os animais afetados desenvolvem vesículas, perdem áreas extensas da epiderme e desenvolvem úlceras cutâneas como resultado da apoptose generalizada de queratinócitos. Acredita-se que a apoptose resulte de fármacos ou de seus metabólitos ligados a células epidérmicas e, regulando positivamente a expressão de CD95L bem como a produção de CD95L solúvel e granulisina, desencadeando sua destruição pelos linfócitos T citotóxicos. (Inoculação intradérmica de soluções de granulisina em camundongos a uma concentração encontrada no fluido da pústula resulta no desenvolvimento de lesões, mimetizando a síndrome de Stevens-Johson.) As lesões cutâneas são infiltradas principalmente por linfócitos T CD8+ e poucos linfócitos T CD4+. Muitos fármacos diferentes podem desencadear essas respostas, mas os indutores mais comuns em cães incluem sulfonamidas potenciadas com trimetoprima, antibióticos β -lactâmicos, penicilina e cefalexina. Iniciando-se em aproximadamente 14 dias após exposição ao fármaco, a pele começa a formar bolhas e a esfoliar. Os animais desenvolvem doença generalizada, incluindo dispneia, vômito, febre e perda de peso. Em cães, a esfoliação da epiderme ocorre sobre o plano nasal, coxins plantares e mucosas oral, faríngea, nasal, conjuntiva e prepucial. A perda de fluido leva ao desequilíbrio eletrolítico, enquanto as infecções secundárias que apresentam risco à vida são comuns. A biópsia de amostras apresentam extensa morte celular epidérmica.

O tratamento envolve a retirada imediata da medicação ofensiva seguida pelo tratamento sintomático, incluindo a reposição de fluidos. Os corticosteroides devem ser evitados uma vez que eles aumentam a suscetibilidade do animal a infecções cutâneas e pioram o prognóstico. Os antibióticos devem ser administrados apenas se ocorrem infecções cutâneas. A administração de altas doses de imunoglobulinas humanas tem sido usada com sucesso para tratar essa doença em cães. Acredita-se que essas imunoglobulinas bloqueiem as interações entre CD95/CD95L e previnam a apoptose de queratinócitos ([Capítulo 39](#)).

Mensuração da Imunidade Mediada por Células

Embora a imunologia diagnóstica seja amplamente baseada na detecção de anticorpos séricos, a mensuração da resposta imune mediada por células em animais pode ser desejável sob certas circunstâncias. Na determinação da eficácia de uma vacina, por exemplo, deve-se levar em consideração que os níveis séricos de anticorpos podem não refletir verdadeiramente o grau de imunidade desenvolvida pelo animal. Os animais sem anticorpos detectáveis podem possuir uma significativa imunidade mediada por células. O termo *imunidade mediada por células* abrange um diverso conjunto de mecanismos que utilizam linfócitos T e macrófagos para proteção. Atualmente, ambas as técnicas, *in vivo* e *in vitro*, são utilizadas para essa finalidade.

Técnicas *In Vivo*

O teste *in vivo* mais simples de imunidade mediada por células é o teste cutâneo intradérmico, como o teste da tuberculina. A inflamação e o edema que ocorrem em

resposta a injeção intradérmica de抗ígenos podem ser considerados mediados por células, uma vez que possuem tempo de duração e aspectos histológicos característicos da reação tipo IV. Os testes cutâneos intradérmicos nem sempre são convenientes, eles são difíceis de quantificar, e a injeção de um抗ígeno pode sensibilizar um animal, evitando assim mais ensaios.

Às vezes é útil mensurar a capacidade de um animal de montar respostas imunes mediadas por células de maneira geral, em vez de respostas contra um抗ígeno específico. Uma forma de fazer isso é realizar um pequeno aloenxerto de pele no animal e mensurar seu tempo de sobrevivência. Uma técnica muito mais simples é passar em uma pequena área da pele do animal um sensibilizador de contato, como o dinitroclorobenzene. A intensidade da dermatite de contato alérgica resultante fornece uma estimativa aproximada da capacidade do animal de montar uma resposta imune mediada por células.

Se a lectina estimuladora de linfócitos T, a fito-hemaglutinina, for injetada por via intradérmica, ela provoca uma reação tecidual local com muitos aspectos de uma resposta de hipersensibilidade tardia. Em suínos, por exemplo, essa reação é caracterizada pela infiltração de linfócitos T CD4-, CD8-, γ/δ +. Esse é um método muito conveniente e rápido de avaliar a capacidade de um animal de montar uma resposta mediada por células sem a necessidade de sensibilizar o animal com um抗ígeno primeiro. Entretanto, a resposta à fito-hemaglutinina não é específica e sua interpretação pode ser difícil.

Técnicas *In Vitro*

Os testes *in vitro* são delineados para mensurar a ativação e a proliferação抗ígeno-específica de linfócitos T. Isso também inclui suas atividades citotóxicas e sua produção de citocinas. Todos esses testes requerem que os linfócitos T cresçam na cultura celular, portanto, poucos são úteis para uso na prática.

Para mensurar a proliferação de linfócitos T em resposta a um抗ígeno, uma suspensão de linfócitos sanguíneos periféricos purificados de um animal a ser testado é misturada com o抗ígeno e cultivada por 58 a 96 horas ([Fig. 31-7](#)). Doze horas antes da leitura, a timidina marcada com isótopo radioativo de tritio é adicionada às culturas. Os linfócitos normais, que não estão se dividindo, não captam a timidina, mas as células em divisão captam, porque estão ativamente sintetizando DNA. Assim, se os linfócitos T estão proliferando, eles irão capturar a timidina tritiada e sua radioatividade proporciona uma medida da proliferação. Quanto maior for a resposta das células a um抗ígeno, maior será sua radioatividade. A razão entre a radioatividade em culturas estimuladas e a radioatividade em controles é chamada de índice de estimulação. Uma técnica relacionada é mensurar a proliferação de linfócitos em resposta a lectinas mitogênicas ([Quadro 13-2](#)). A intensidade da resposta proliferativa de linfócitos, como mensurada pela captação de timidina tritiada, fornece uma estimativa da reatividade dos linfócitos dos animais.

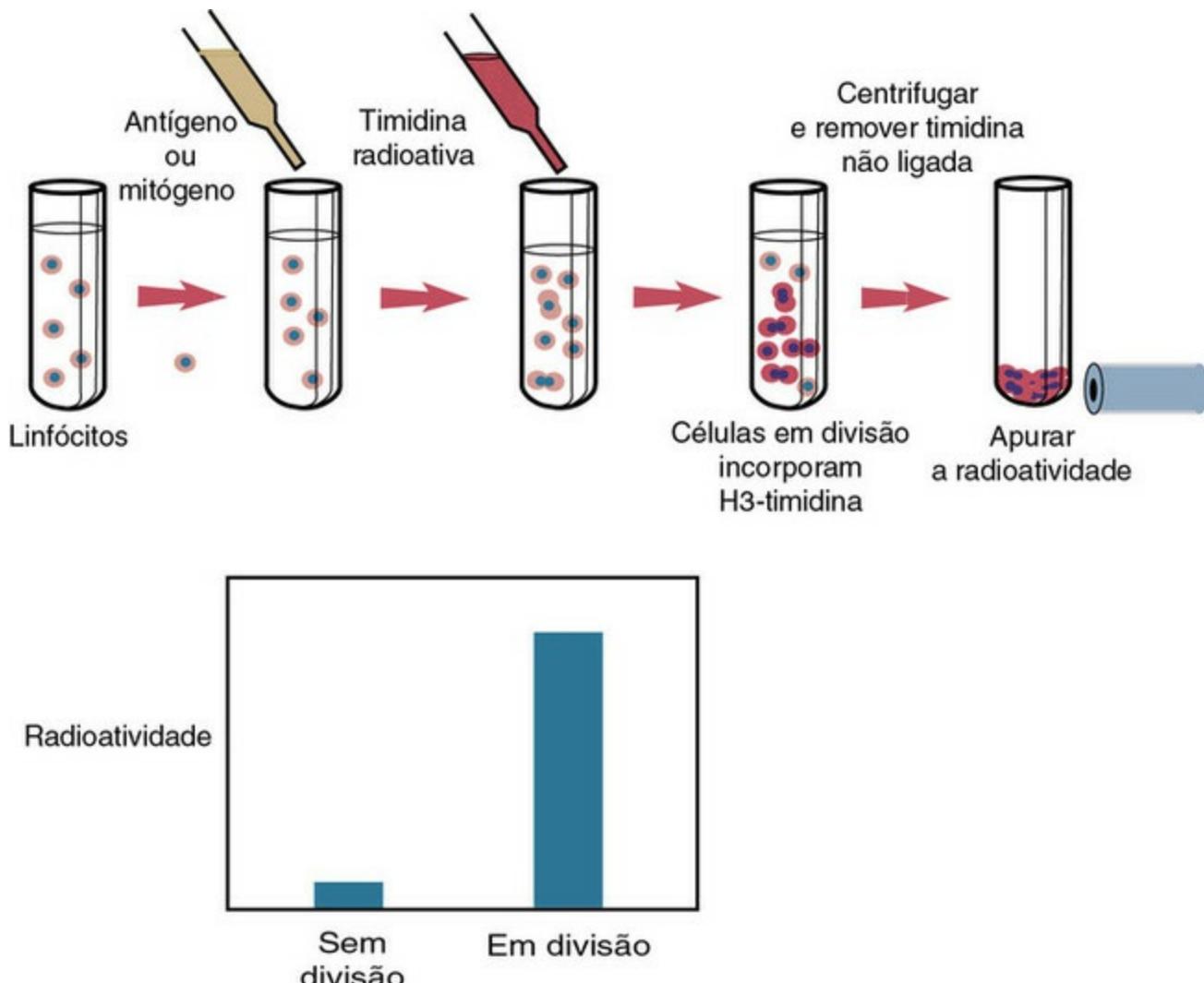


FIGURA 31-7 Quantificação da proliferação celular pela detecção da incorporação de timidina tritiada. As células são estimuladas a se dividir por antígeno específico ou por mitógeno. A timidina é incorporada no DNA de células em divisão. A absorção é quantificada simplesmente pela radioatividade das células.

O trítio radioativo pode ser substituído em ensaios de proliferação por um simples ensaio enzimático colorimétrico. O brometo de metiltiazol difenil tetrazólio (MTT) é um composto de coloração amarelo-pálida que serve como substrato para enzimas mitocondriais ativas. As enzimas alteram a cor do MTT para azul-escuro. A intensidade dessa alteração da coloração é uma medida do número de células vivas em uma cultura. Em ensaios de proliferação, o número de células vivas aumenta e isso pode ser mensurado colorimetricamente. O teste é suficientemente sensível para quantificar o aumento no número de linfócitos T estimulados pelo antígeno ou por mitógenos.

Para mensurar a citotoxicidade mediada por linfócitos T, é necessário haver um método simples de medir a morte celular. Isso é geralmente baseado no fato de que as células vivas captam e retêm íons cromo, mas se as células morrerem, o cromo é liberado para o fluido extracelular. O cromato de sódio radioativo (^{51}Cr) pode ser usado dessa forma para marcar as células-alvo (Fig. 31-8). Os linfócitos de um animal imune são misturados em uma proporção apropriada com as células-alvo marcadas com ^{51}Cr . A mistura é então incubada por 4 a 24 horas a 37 °C. No final desse tempo, a suspensão celular é centrifugada e a presença de ^{51}Cr livre no sobrenadante é medida. A quantidade de cromo liberada é diretamente relacionada ao número de células-alvo mortas. A

quantidade de cromo liberada na ausência de linfócitos citotóxicos também deve ser mensurada e subtraída daquela liberada na presença de linfócitos citotóxicos para se obter uma leitura verdadeira.

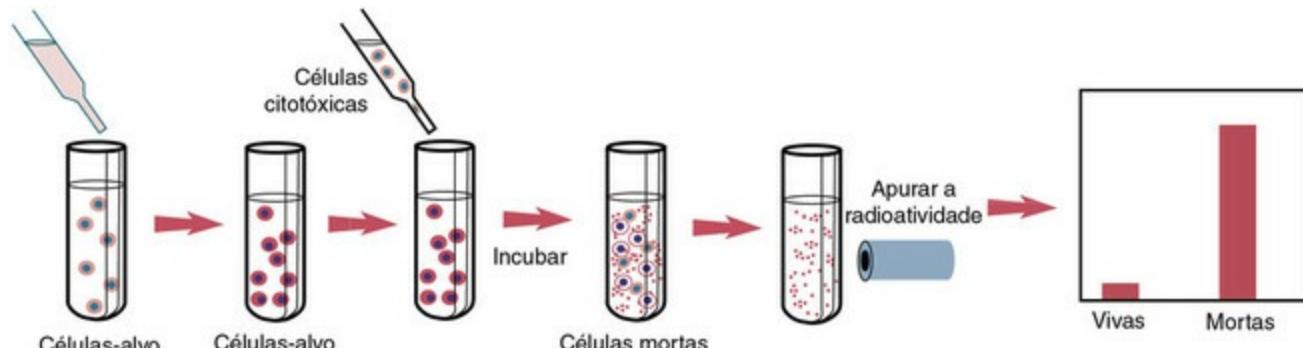


FIGURA 31-8 Quantificação da morte celular pela detecção da liberação de cromato de sódio radioativo (^{51}Cr) pelas células moribundas. Essa liberação pode ser desencadeada por linfócitos T citotóxicos ou células NK.

Um terceiro ensaio *in vitro* é a mensuração das citocinas liberadas pelos linfócitos T. Um importante exemplo dessa técnica envolve mensuração da liberação de IFN- γ por linfócitos sanguíneos periféricos após exposição a tuberculina ou a antígenos micobacterianos filtrados (Fig. 31-9). Esse método foi desenvolvido como uma alternativa ou um suplemento para o teste tuberculínico para o diagnóstico da tuberculose em bovinos e em cervídeos. Ele envolve a adição de tuberculina (PPD) ao sangue heparinizado e a incubação da mistura por 24 a 48 horas a 37 °C. O plasma é então removido e testado para alguma produção de interferon, tanto por meio de um simples ensaio biológico quanto, preferivelmente, pelo uso do ensaio imunossorbente enzimático (ELISA) do tipo sanduíche, empregando-se anticorpos monoclonais. São comumente usados três “antígenos”: nenhum antígeno (controle negativo), PPD *M. bovis* e PPD *M. avium*. O PPD *M. avium* é usado para detectar reações cruzadas falsas positivas. As proteínas micobacterianas recombinantes purificadas, como ESAT-6, podem reduzir ainda mais a incidência de resultados falsos positivos. Essa técnica tem uma vantagem sobre os testes tuberculínicos convencionais pelo fato de não sensibilizarem o animal no teste de injeção de antígeno. Adicionalmente, o animal não precisa ser confinado por vários dias para a leitura do teste. Também é muito mais simples que outros testes *in vitro* para imunidade mediada por células. O ensaio é pelo menos tão sensível quanto o teste único intradérmico, e se forem empregadas proteínas micobacterianas recombinantes purificadas, é altamente específico. (Sua sensibilidade é de aproximadamente 85% e sua especificidade é tão alta quanto 90% a 99%.) Os resultados positivos são obtidos antes que os testes de pele. Entretanto, ele parece detectar a tuberculose em uma população de animais ligeiramente diferente do que o teste cutâneo. Ele também foi usado com sucesso no diagnóstico da doença de Johne em ovinos.

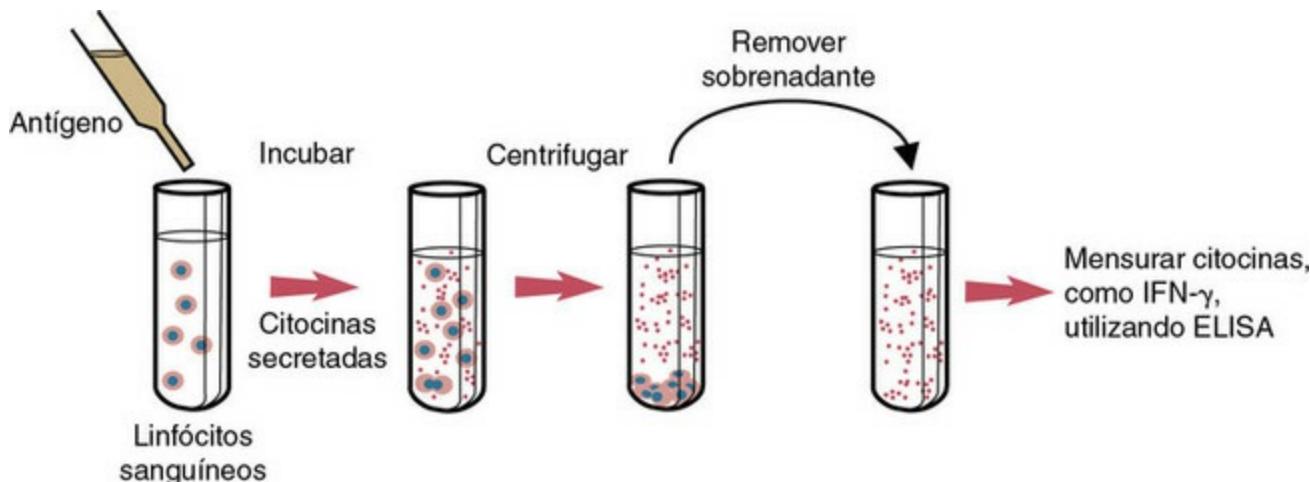


FIGURA 31-9 Liberação de IFN- γ por linfócitos do sangue periférico após exposição a tuberculina ou a antígenos micobacterianos purificados. Esta técnica pode ser utilizada para o diagnóstico da tuberculose em bovinos e veados. A PPD tuberculina é adicionada ao sangue, e a mistura é incubada por 24 a 48 horas. O plasma é então removido e testado para qualquer interferon produzido.

É possível usar uma variação do ensaio de ELISA sanduíche ([Capítulo 41](#)) para determinar a frequência de células secretoras de citocinas ([Fig. 31-10](#)). No ensaio de *immunospot* (pontos) ligado a enzima (ELISpot), um anticorpo dirigido contra a citocina de interesse é adsorvido ao fundo do poço de uma placa plástica de cultura celular. As células a serem testadas são cultivadas nesse poço e expostas ao antígeno de interesse. Se as células responderem secretando a citocina de interesse, esta se ligará aos anticorpos de captura adjacentes. Uma vez completado o tempo de cultura, a presença dessa citocina ligada pode ser detectada por um ELISA sanduíche convencional, utilizando um anticorpo de detecção específico e uma antiglobulina marcada com enzima. Isso resulta no desenvolvimento de pontos (*spots*) coloridos correspondentes à localização de uma célula secretora de citocinas. Esses pontos podem ser contados, determinando-se a frequência de células produtoras de citocinas específicas. Esse ensaio também pode ser utilizado para quantificar as células citotóxicas pela detecção da produção de granzima ou perforina.

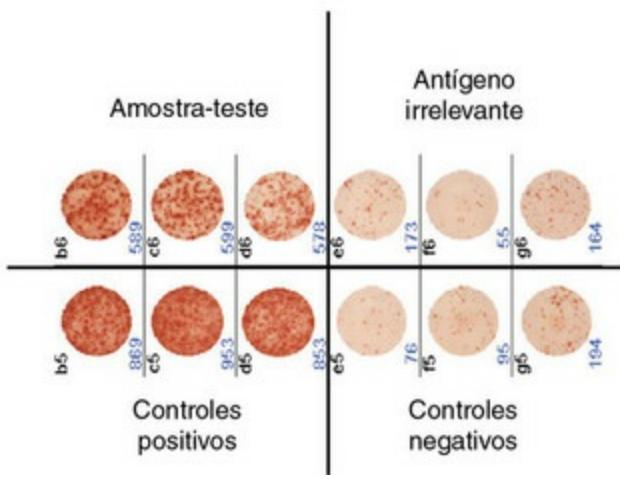
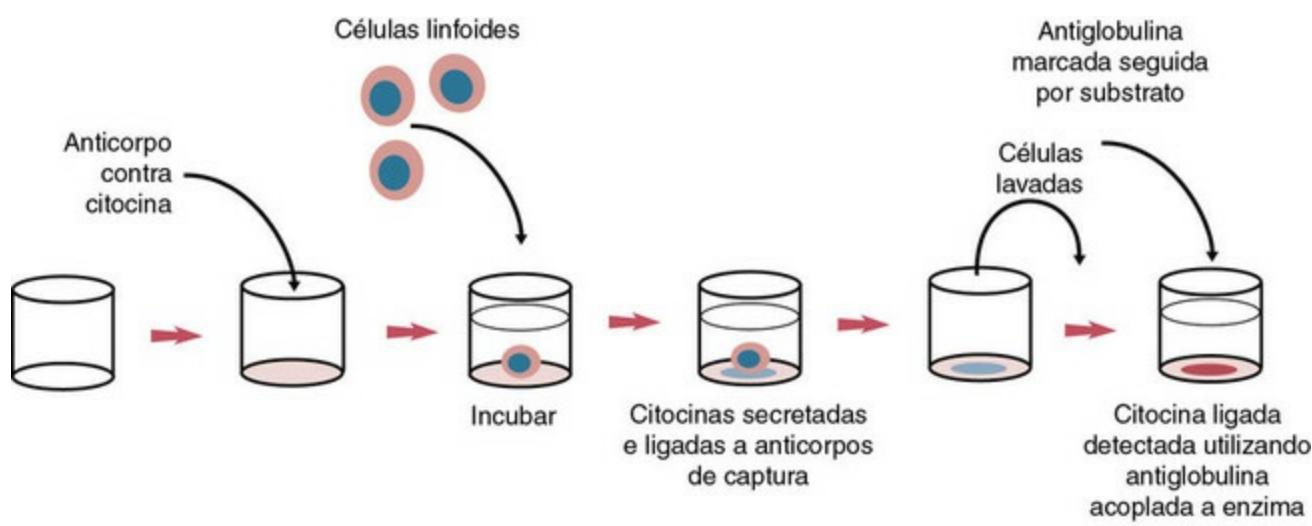


FIGURA 31-10 Os princípios do ensaio de ELISpot. A fotografia mostra a resposta de IFN- γ das células mononucleares do sangue periférico bovinas expostas ao antígeno definido *Anaplasma marginale*. (Cortesia do Dr. W. Mwangi.)

Embora todos os ensaios descritos anteriormente possam ser usados para mensurar pelo menos alguns aspectos da imunidade mediada por células, nenhum proporciona um quadro completo. O investigador pode, é claro, estar simplesmente interessado na resposta a um único antígeno ou organismo. Nesses casos, pode ser apropriado um teste cutâneo ou um ensaio *in vitro*. Isso é mais bem exemplificado pelos testes disponíveis para o diagnóstico da tuberculose. Os testes *in vitro* também são úteis se for examinado o tempo de duração da resposta imune mediada por células. Testes repetidos podem ser realizados simplesmente pela obtenção de mais linfócitos. Se, por outro lado, um investigador desejar obter uma visão geral das capacidades do animal nessa área, um dos ensaios *in vivo* não específicos pode ser mais apropriado. Isso pode ser útil, por exemplo, na determinação da função imune em animais jovens cogitados para serem imunodeficientes. Entretanto, é importante enfatizar que, nesses animais, um exame hematológico completo deve ser realizado antes de serem considerados ensaios mais complexos. Também é prudente mensurar as subpopulações linfocíticas importantes por citometria de fluxo. É improvável que um animal que não tenha linfócitos T monte qualquer tipo de resposta mediada por células.

Rejeição a Enxertos de Órgãos

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Transplantes de Órgãos

Rejeição dos Aloenxertos

 Antígenos de Histocompatibilidade

Aloenxertos de Rim

 Rejeição Clínica a Aloenxertos

 Patologia da Rejeição a Aloenxertos

 Mecanismos Inatos

 Mecanismos Adaptativos

 Destrução do Enxerto

 Prevenção da Rejeição a Aloenxertos

Aloenxertos de Pele

Aloenxertos de Fígado

Aloenxertos de Coração

Aloenxertos de Córnea

Aloenxertos Ósseos

Aloenxertos de Medula Óssea

 Doença do Enxerto *Versus* Hospedeiro

Xenoenxertos

Aloenxertos e o Sistema Reprodutivo

 Esperma

 Gravidez

- Os transplantes de órgãos entre dois indivíduos da mesma espécie, não parentados, são chamados de alotransplantes ou aloenxertos.
- Os aloenxertos são rejeitados pelo receptor devido ao estabelecimento de respostas imunológicas direcionadas aos抗ígenos de grupo sanguíneo e de histocompatibilidade do doador.
- A resposta aos抗ígenos de histocompatibilidade do doador causa a rejeição aguda e é mediada, principalmente, por linfócitos T citotóxicos que atacam o endotélio vascular do enxerto.
- A rejeição crônica e a rejeição direcionada contra os grupos sanguíneos do doador são mediadas, principalmente, por anticorpos.
- Os aloenxertos de células-tronco da medula óssea, administrados a receptores imunossuprimidos, podem atacar o receptor, causando a doença do enxerto *versus* hospedeiro.
- Alguns aloenxertos, como os de córnea, não são rejeitados.
- O feto pode ser considerado um aloenxerto, mas não é rejeitado devido à atuação de diversos mecanismos imunossupressores na interface materno-placentária.

Embora as respostas imunológicas tenham inicialmente atraído a atenção dos cientistas, dada a sua habilidade de combater as infecções, a observação de que os animais rejeitam enxertos de órgãos estranhos levou a uma visão muito mais ampla do sistema imune, indicando sua função de vigilância. A rejeição de um enxerto de órgão reflete simplesmente o papel do sistema imunológico na identificação e na destruição de células “anormais”.

Transplantes de Órgãos

Os avanços cirúrgicos permitiram a transferência de muitos tecidos e órgãos entre diferentes partes do organismo ou mesmo entre indivíduos. Quando tecidos ou órgãos são movidos para uma parte diferente do próprio corpo do animal, esses transplantes não iniciam uma resposta imunológica. Esse tipo de transplante, dentro do mesmo organismo, é chamado de autoenxerto ([Fig. 32-1](#)). Exemplos de autoenxertos incluem o transplante de pele que recobre uma queimadura na cirurgia plástica e o uso de segmentos de veias para desviar o sangue de artérias coronárias bloqueadas. Uma vez que os autoenxertos não expressam抗ígenos estranhos, eles não induzem uma resposta imunológica.

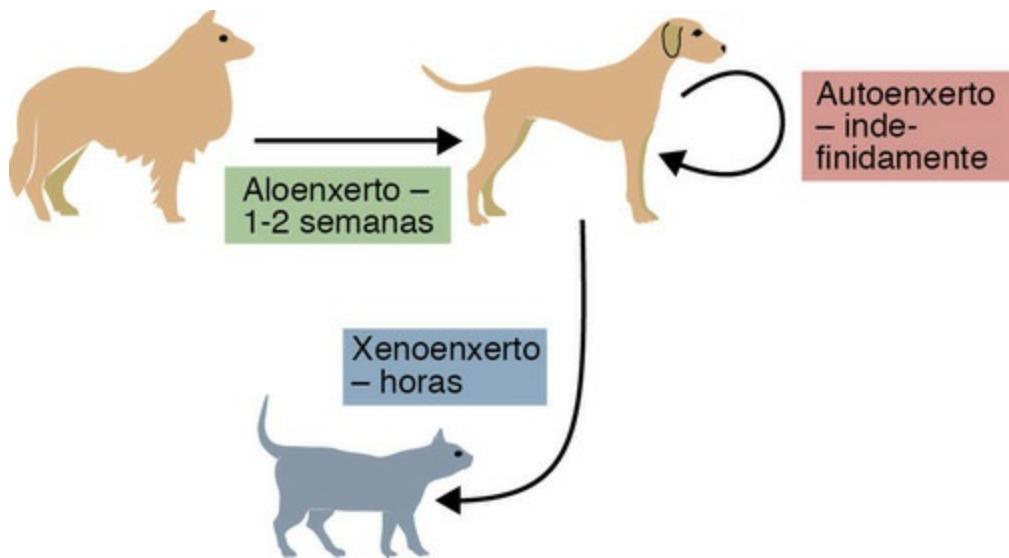


FIGURA 32-1 As diferenças entre autoenxertos, aloenxertos e xenoenxertos.

Os isoenxertos são enxertos transplantados entre dois indivíduos geneticamente idênticos. Dessa forma, um transplante entre gêmeos idênticos (monozigóticos) é um isoenxerto. Da mesma maneira, os transplantes entre camundongos isogênicos da mesma linhagem são isoenxertos e não apresentam complicações imunológicas. Uma vez que os animais são idênticos, o sistema imunológico do receptor não consegue distinguir as células do enxerto das normalmente encontradas no organismo.

Os aloenxertos são transplantados entre membros geneticamente diferentes da mesma espécie. A maioria dos transplantes realizados por razões terapêuticas, tanto em animais quanto em humanos, é desse tipo, já que os tecidos são obtidos de doadores que normalmente não apresentam nenhuma relação com os receptores do enxerto. Uma vez que as moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) e dos grupos sanguíneos nos enxertos são diferentes das encontradas no receptor, esses transplantes induzem potentes respostas imunológicas que causam a rejeição do enxerto. Esse processo de rejeição deve ser suprimido para que o enxerto sobreviva.

Os xenoenxertos são enxertos transplantados entre animais de espécies diferentes. Assim, o transplante de um coração de um babuíno em uma criança é um xenotransplante. Os tecidos xenotransplantados são bioquímica e imunologicamente diferentes dos encontrados no receptor. Como resultado, eles podem provocar rejeições rápidas e intensas que são muito difíceis de serem suprimidas.

A realização de transplantes com fins terapêuticos, em animais domésticos, é um procedimento recente. Porém, os aloenxertos renais são, agora, procedimentos rotineiros em cães e gatos, e os transplantes de medula óssea prometem ser muito úteis no tratamento de algumas formas de câncer. É altamente improvável que os transplantes com aloenxertos cadavéricos se tornem importantes na medicina veterinária. Atualmente, a maioria dos órgãos é obtida de doadores saudáveis. Isso levanta importantes questões éticas, como se é correto sujeitar um animal doador a uma cirurgia de grande porte para o fornecimento de um órgão a outro animal. Enquanto os benefícios do aloenxerto para o receptor são óbvios, não se sabe quais seriam para o animal doador. Diferentemente dos doadores humanos, que agem por altruísmo, não é possível haver uma escolha por parte do animal doador. Seria possível, porém, justificar a doação de

órgãos de um animal caso o receptor fosse ser salvo de uma eutanásia inevitável e caso o doador pudesse ganhar um bom lar. Por essa razão, muitos dos centros de transplantes exigem que o animal doador seja adotado e cuidado pelo dono do animal receptor.

Rejeição dos Aloanxertos

A identificação e a destruição das moléculas estranhas são eventos fundamentais para a defesa do organismo. Os órgãos aloenxertados são uma grande fonte dessas moléculas estranhas. Entre elas, incluem-se não apenas抗ígenos, como as glicoproteínas de grupos sanguíneos e as moléculas do MHC expressas nas células do enxerto, mas também quaisquer抗ígenos endógenos apresentados por moléculas do MHC de classe I dessas mesmas células. Os mecanismos da rejeição a aloenxertos são basicamente os mesmos, independentemente do órgão transplantado; tanto os anticorpos quanto os linfócitos T participam desses processos de rejeição ao aloenxerto.

Antígenos de Histocompatibilidade

Quando um órgão é transplantado em um animal geneticamente diferente do doador, o receptor monta uma resposta imunológica contra muitos抗ígenos diferentes presentes no interior ou na superfície das células do aloenxerto. Essas moléculas são chamadas de抗ígenos de histocompatibilidade. Três tipos de抗ígenos de histocompatibilidade são de grande importância na estimulação da rejeição aos enxertos. Estes são as moléculas do MHC de classe I, as moléculas do MHC de classe II e as moléculas dos grupos sanguíneos principais. Todos esses抗ígenos são expressos na superfície das células enxertadas, mas sua distribuição é variável. As moléculas do MHC de classe I são encontradas em quase todas as células nucleadas. Os抗ígenos dos grupos sanguíneos principais são encontrados nos eritrócitos e nas células nucleadas. As moléculas do MHC de classe II, por outro lado, distribuem-se de forma restrita e variável entre os mamíferos ([Capítulo 11](#)). Em ratos e camundongos, por exemplo, essas moléculas são expressas apenas pelas células apresentadoras de抗ígeno profissionais (APC): macrófagos, células dendríticas e linfócitos B. Em outras espécies, como na humana e na suína, as moléculas do MHC de classe II são também expressas pelo endotélio das artérias e dos glomérulos renais, os quais são os sítios onde ocorre o primeiro encontro entre as células do receptor com o enxerto. Estas moléculas do MHC de classe II são reconhecidas como não próprias (estranhas) e desencadeiam o processo de rejeição. É interessante notar que, devido a essas diferenças, é muito mais fácil prolongar a sobrevida dos aloenxertos renais em roedores de laboratório do que em humanos ou suínos.

Conforme seria esperado, os enxertos que diferem pouco do receptor costumam sobreviver por períodos maiores do que os que são altamente incompatíveis. Assim, quando suínos compatíveis quanto ao grupo sanguíneo O-A recebem aloenxertos renais, a sobrevida média é de 12 dias para enxertos com MHC não compatíveis, de 25 dias quando os enxertos são compatíveis apenas quanto ao MHC de classe I, de 32 dias quando os enxertos são compatíveis apenas quanto ao MHC de classe II e de 80 dias

quando os enxertos são compatíveis quanto a ambas as classes de MHC (Fig. 32-2). Quando cães recebem aloenxertos renais em que há incompatibilidade de MHC, os enxertos sobrevivem por aproximadamente 10 dias. Os enxertos completamente compatíveis em cães sobrevivem por cerca de 40 dias. Nesses animais, um resultado muito mais impressionante é obtido com os transplantes de fígado, que sobrevivem cerca de 8 dias em animais não compatíveis e 200 a 300 dias em animais nos quais o DLA é compatível.

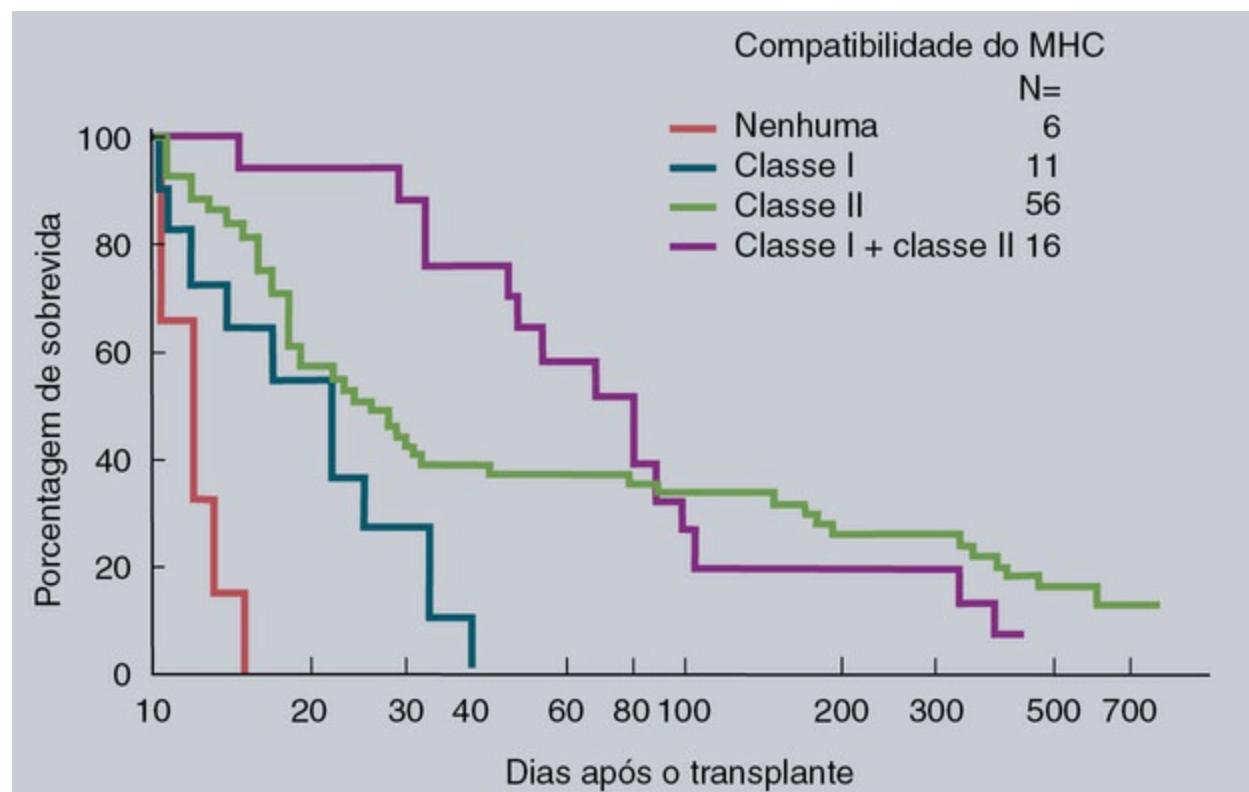


FIGURA 32-2 Tempo de sobrevivência de enxertos de órgãos entre miniporcos SLA incompatíveis depende claramente do grau de compatibilidade de MHC entre o doador e o receptor. (From Pescovitz MD, Thistlethwaite JR Jr, Auchincloss H Jr, Ildstad ST, Sharp TG, Terrill R, Sachs DH. Effect of class II antigen matching on renal allograft survival in miniature swine. *J Exp Med.* 1984; 160: 1495-1508.)

Os enxertos compatíveis quanto às moléculas do MHC e aos grupos sanguíneos falham em sobreviver por períodos longos; essa falha é resultante dos efeitos acumulativos de muitas outras diferenças antigênicas menores. Por exemplo, os enxertos de pele de doadores do sexo masculino transplantados em fêmeas histocompatíveis costumam ser rejeitados, embora o contrário não aconteça. Isso ocorre porque as células masculinas carreiam um antígeno, chamado de antígeno H-Y, que é codificado apenas pelo cromossomo Y.

Durante um processo de rejeição aguda, o enxerto gradualmente se torna infiltrado por linfócitos T citotóxicos, que danificam, de maneira progressiva, as células endoteliais que revestem os pequenos vasos sanguíneos intertubulares (Fig. 32-3). Os linfócitos T rolam ao longo da superfície endotelial e se ligam por meio do antígeno 1 associado à função leucocitária (LFA-1). O dano mediado pelos linfócitos T libera quimiocinas que atraem mais linfócitos T para o enxerto. Destrução celular, interrupção do fluxo sanguíneo, hemorragia e morte do rim transplantado ocorrem antes da trombose desses vasos. Os

vasos sanguíneos, no segundo enxerto renal, são rapidamente bloqueados, devido à ação dos anticorpos e dos componentes do sistema complemento sobre o endotélio vascular. Essa reação secundária é específica para qualquer enxerto proveniente do doador original ou de um indivíduo singêntico ao primeiro. Essa reação não é restrita a qualquer sítio ou órgão específico, uma vez que as moléculas do MHC e dos grupos sanguíneos principais são encontradas na maioria das células nucleadas.

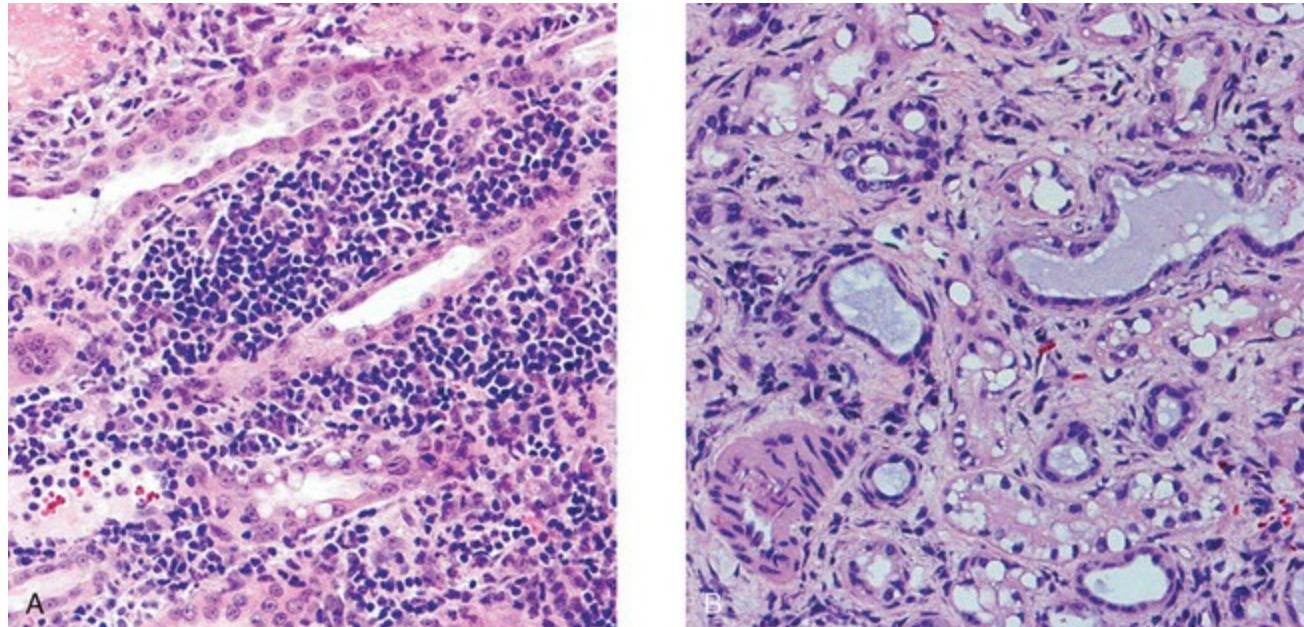


FIGURA 32-3 **A**, Corte de rim de cão; o órgão foi agudamente rejeitado e, por isso, há um denso infiltrado linfocitário. **B**, Corte de um rim que sofreu rejeição crônica. Neste caso, observa-se fibrose intersticial, com atrofia tubular e discreto infiltrado linfocitário. (Cortesia do Dr. A.E. Kyles.)

Na prática, não costuma ser difícil garantir que o doador e o receptor possuam os mesmos抗ígenos de grupos sanguíneos principais. A compatibilidade do MHC é muito mais difícil de ser obtida, já que o polimorfismo dessas moléculas faz os indivíduos expressarem haplótipos muito diferentes. De forma geral, quanto mais próximo é o parentesco entre o doador e o receptor, menores são as diferenças entre as moléculas do MHC desses indivíduos. Por essa razão, é preferível que os enxertos sejam obtidos dos pais ou dos irmãos do receptor. Se isso não for possível, o doador deverá ser selecionado de forma aleatória e as inevitáveis respostas de rejeição deverão ser suprimidas pela administração de drogas como a ciclosporina ou o tacrolimo ([Capítulo 39](#)).

Aloenxertos de Rim

Rejeição Clínica a Aloenxertos

A rejeição a aloenxertos renais é de grande importância em humanos e tem sido amplamente estudada em animais. Ela serve, de certa forma, como um bom exemplo de resposta ao aloenxerto. A rejeição pode ocorrer a qualquer momento após o transplante. Em seres humanos, nos quais há uma grande experiência com transplantes, 4 formas distintas de síndromes de rejeição são reconhecidas. A *rejeição superaguda* ocorre dentro

de 48 horas após o transplante. A rejeição que ocorre até 7 dias após o transplante é chamada de *rejeição acelerada*. A rejeição após 7 dias é chamada de *rejeição aguda*. A *rejeição crônica* desenvolve-se ao longo de meses após o transplante. Não está claro se uma classificação similar seria útil no caso dos animais.

Quando rins são transplantados, o fluxo sanguíneo ao rim transplantado é estabelecido no momento do transplante. O enxerto e as células do receptor entram em contato quase que imediatamente. Em um receptor não sensibilizado, a resposta imunológica primária é montada, e o enxerto renal é rejeitado apenas 10 dias após o transplante e, possivelmente, ainda mais tarde. Em animais sensibilizados, nos quais o sistema imunológico encontra-se pronto para responder, há rejeição hiperaguda, e o enxerto é destruído dentro de dias e até mesmo horas depois, sem ter ao menos se tornado funcional. Deve-se suspeitar de rejeição aguda quando o receptor apresenta um rápido aumento nos níveis sanguíneos de creatinina associados ao alargamento e à dor renal acompanhados por sinais de anorexia, depressão, vômitos, proteinúria, hematúria e ultrassonografia demonstrando o alargamento hipoecoico renal. Por outro lado, a rejeição crônica deve ser considerada caso a creatinina sérica e os níveis de ureia aumentem de forma gradual e sejam associados a proteinúria, hematúria microscópica e redução e hiperecoigenicidade do rim. A rejeição crônica também está associada à lenta perda da função renal e tende a ser relacionada com fibrose intersticial e proliferação do endotélio vascular. A biópsia renal é necessária para confirmar a rejeição.

Patologia da Rejeição a Aloenxertos

O processo de rejeição dos aloenxertos é direcionado contra os抗ígenos dominantes nas células do enxerto. As moléculas do MHC tendem a desencadear uma resposta de rejeição mediada por linfócitos T, enquanto os抗ígenos dos grupos sanguíneos tendem a estimular a formação de anticorpos. O processo de rejeição pode ser dividido em dois estágios. Primeiramente, os抗ígenos do enxerto encontram as células sensibilizadas do receptor e estimulam a resposta. Depois disso, os linfócitos T citotóxicos e os anticorpos do hospedeiro entram no enxerto e destroem suas células ([Fig. 32-4](#)).

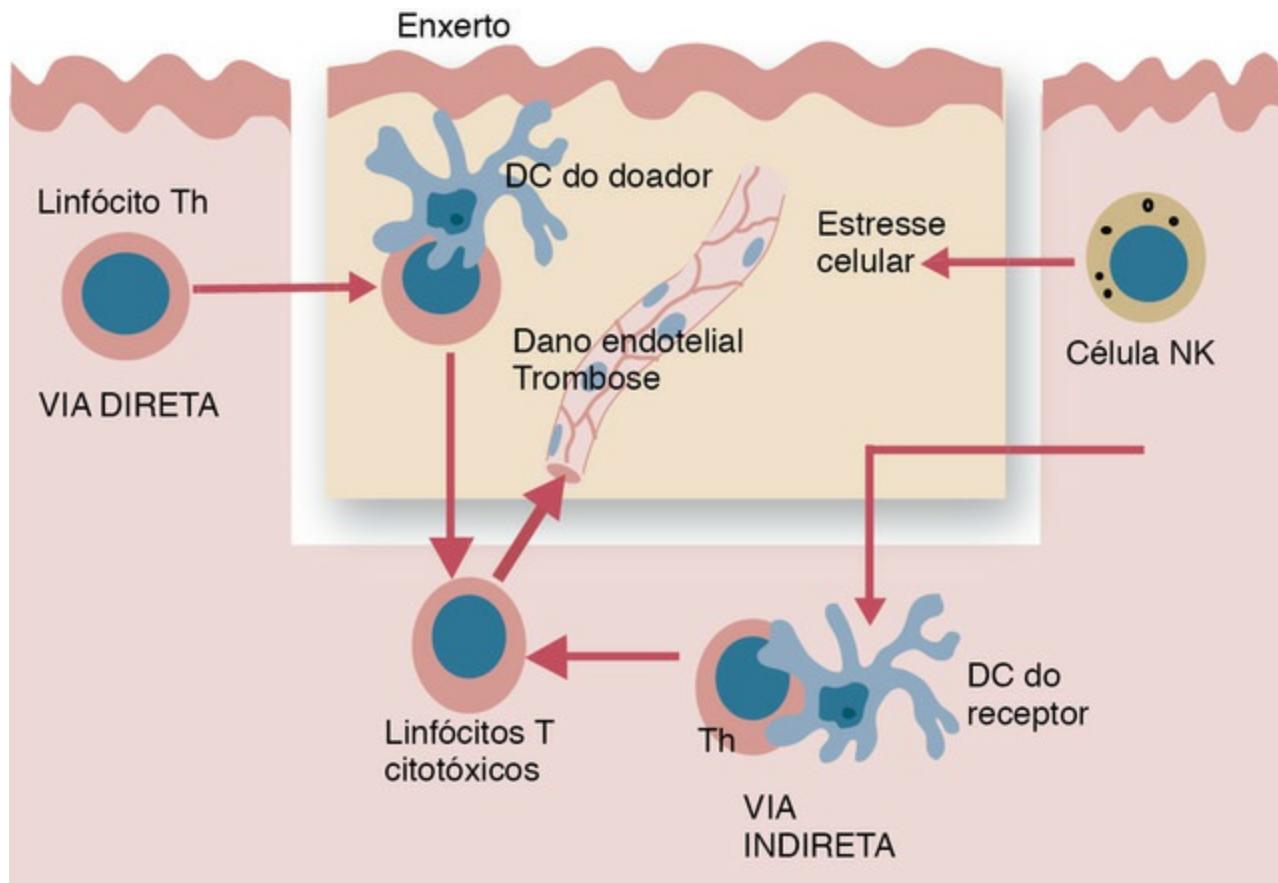


FIGURA 32-4 Alguns dos mecanismos envolvidos na rejeição de um aloenxerto (veja os detalhes no texto).

Mecanismos Inatos

Danos ao enxerto resultantes de traumas cirúrgicos e isquemia seguida de reperfusão aumentam a expressão de moléculas de MHC e promovem a produção de citocinas e mediadores inflamatórios que recrutam neutrófilos e macrófagos para o enxerto. Caso uma grande quantidade de padrões moleculares associados a patógenos (DAMPs) como a proteína de alta mobilidade, box 1 (HMGB-1) seja gerada, há ativação de receptores do tipo *Toll* e outros receptores de padrões de reconhecimento. Aumentos na expressão de moléculas de MICA nas células endoteliais do enxerto podem ativar as células *natural killer* (NK). Componentes do sistema complemento, como o C5a e o C3a, podem também ativar APCs dentro do enxerto.

Mecanismos Adaptativos

Antígenos dos doadores são apresentados aos linfócitos T do receptor por APCs. Os receptores de aloenxertos podem ser sensibilizados por uma via direta, quando seus linfócitos T circulantes dentro do enxerto encontram抗ígenos apresentados pelas APCs do doador. Essas APCs do doador podem também transportar抗ígenos ao linfonodo drenante e ao baço. Alternativamente, os receptores podem ser sensibilizados quando suas próprias APCs circulam através do enxerto e encontram e processam抗ígenos provenientes do enxerto (via de apresentação indireta). A via de apresentação direta opera nas fases iniciais dos processos de rejeição, enquanto a via indireta é mais

importante nos processos de rejeição crônica. Apesar de macrófagos de células dendríticas serem importantes APCs, linfócitos B do doador, células tubulares epiteliais e células endoteliais também podem processar抗ígenos e migrar para os órgãos linfoïdes, onde podem ativar os linfócitos T do receptor.

Em roedores de laboratório, as moléculas do MHC de classe II são expressas pelas células apresentadoras de抗ígenos profissionais. Nessas espécies, portanto, a intensidade da rejeição ao enxerto está relacionada com o número de linfócitos B, macrófagos e células dendríticas do doador que são transplantados com o órgão. A remoção prévia dessas células, por meio da cuidadosa lavagem do enxerto antes da cirurgia ou pelo pré-tratamento do doador com drogas citotóxicas, reduz de forma significativa a intensidade do processo de rejeição. Em outros mamíferos, nos quais as moléculas do MHC de classe II são também expressas pelas células do endotélio vascular, essas células "circulantes" são de menor importância.

As APCs que processam as moléculas de MHC do doador migram para o linfonodo drenante e ativam outros linfócitos T. As regiões paracorticais dos linfonodos drenam o enxerto e, portanto, contêm linfócitos em divisão. O número dessas células é maior em aproximadamente 6 dias após o transplante e declina rapidamente após a rejeição do enxerto. Além desses sinais de uma resposta imunológica mediada por linfócitos T, a formação de centros germinativos no córtex e o acúmulo de plasmócitos na medula indicam que também há formação de anticorpos. Em uma resposta imunológica convencional, apenas 1 a cada 10^5 a 10^6 linfócitos T é capaz de responder a um determinado抗ígeno. Na rejeição ao enxerto, contudo, até 1% a 10% de linfócitos T são responsivos, uma vez que essas células apresentam limiares de ativação menores para moléculas de MHC não próprias.

Os linfócitos Th1 ativados secretam interleucina 2 (IL-2) e interferon- γ (IFN- γ) e, dessa forma, ativam linfócitos T citotóxicos e células NK. As células NK produzem mais IFN- γ e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) que ativam células efetoras, principalmente macrófagos e outras células NK. Os linfócitos T CD8 $^{+}$ citotóxicos reconhecem as proteínas estranhas produzidas pelas células do enxerto e respondem a elas. Os linfócitos T CD8 $^{+}$ reconhecem os peptídeos não próprios ligados às moléculas de MHC de classe I do receptor e eliminam as células-alvo quando as encontram. As moléculas do MHC de classe II do aloenxerto estimulam a resposta imunológica de duas maneiras. Primeiramente, essas moléculas são processadas como抗ígenos endógenos, já que são proteínas estranhas sintetizadas pelas células do enxerto. Segundo, podem se ligar diretamente aos receptores de células T (TCRs) do receptor, iniciando a citotoxicidade.

A IL-2 e o IFN- γ não promovem apenas a citotoxicidade mediada pelos linfócitos T, mas também estimulam a expressão de moléculas de MHC de classe I nas células do enxerto. Durante a rejeição do aloenxerto, dessa forma, a expressão de MHC aumenta, e o enxerto torna-se um alvo ainda mais atrativo para os linfócitos T citotóxicos.

Embora os linfócitos T citotóxicos sejam de grande importância na rejeição aguda ao aloenxerto, os linfócitos B, os eosinófilos e os macrófagos também desempenham um importante papel nas rejeições hiperagudas e crônicas ([Fig. 32-5](#)). A rejeição hiperaguda acontece quando o receptor apresenta anticorpos preexistentes contra o MHC do enxerto

ou dos grupos sanguíneos diferentes. Esses anticorpos ligam-se às células endoteliais do endotélio vascular do enxerto, ativando o complemento pela via clássica de ativação e provocando a lise das células endoteliais. As células endoteliais danificadas iniciam a deposição de plaquetas, assim como a indução de quimiocinas e citocinas, especialmente CXCL8, CCL2 e IL-1 β . Estas, por sua vez, atraem leucócitos, e o dano resulta em trombose e infarto. Anticorpos anti-MHC também desempenham um papel importante nas rejeições secundárias, ativando a via clássica do sistema complemento e mediando a atividade citotóxica dependente de anticorpos.

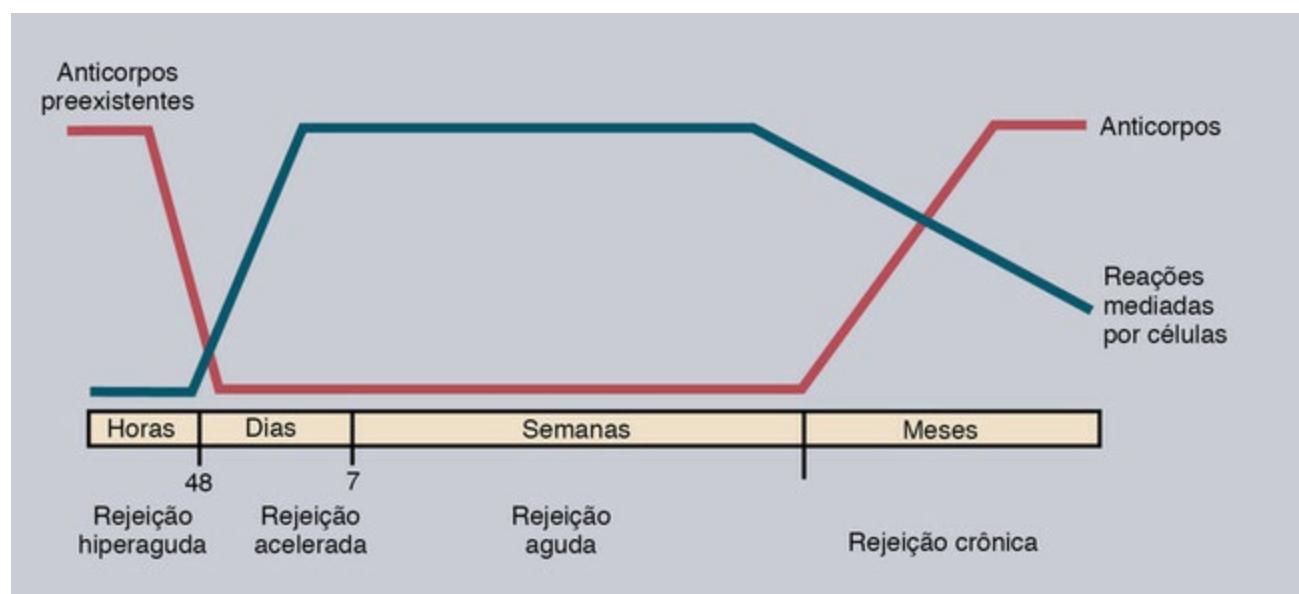


FIGURA 32-5 Papel dos anticorpos e da imunidade mediada por células em diferentes síndromes de rejeição de aloenxertos.

Destrução do Enxerto

Uma vez ativados, os linfócitos T CD8 $^{+}$ chegam ao enxerto pela corrente sanguínea. Esses linfócitos ligam-se e destroem a vasculatura endotelial, assim como outras células acessíveis por meio da indução de apoptose mediada por caspases. Em decorrência desse dano, ocorrem hemorragia, agregação plaquetária, trombose e interrupção do fluxo sanguíneo. O tecido enxertado morre, devido à falha no suprimento de sangue. Os linfócitos T CD4 $^{+}$ que entram no enxerto podem liberar citocinas citotóxicas, como o TNF- α . Essas citocinas levam à apoptose das células endoteliais. Os linfócitos T citotóxicos invasores também podem atravessar a membrana basal e causar a apoptose das células tubulares renais. Macrófagos ativados que liberam citocinas pró-inflamatórias prejudicam a função do enxerto e intensificam a rejeição mediada por linfócitos T.

Prevenção da Rejeição a Aloenxertos

Para prevenir a rejeição do aloenxerto, o cirurgião procura causar uma imunossupressão suficiente sem, no entanto, tornar o receptor mais suscetível do que o necessário a agentes infecciosos. Os cães montam respostas muito potentes aos aloenxertos, e os

aloenxertos renais são rejeitados em 6 a 14 dias em animais não tratados. Cães que recebem aloenxertos renais apresentam sobrevida de 50% após 1 ano quando tratados com azatioprina, prednisolona e ciclosporina. A sobrevida aumenta de forma considerável quando um aloenxerto de medula óssea, do mesmo doador, é administrado simultaneamente ou pelo tratamento com soro de coelhos antitimócito de cão. Na prática, a sobrevida média é de 8 meses, embora alguns indivíduos sobrevivam por mais de 5 anos. Nos cães, a mortalidade pré-operatória é alta, e 2/3 dos animais apresentam infecções agudas recorrentes, principalmente no trato respiratório, causadas por *Bordetella bronchiseptica*, e no trato urinário. Novos agentes imunossupressores, como a leflunamida ([Capítulo 39](#)), prometem melhorar muito o prognóstico dos aloenxertos renais nesses animais.

Os gatos que recebem aloenxertos renais sem imunossupressão morrem em 8 a 34 dias. A terapia imunossupressora envolve o uso de prednisolona e ciclosporina, possivelmente suplementadas com cetoconazol. (O cetoconazol suprime o metabolismo hepático da ciclosporina, prolongando sua meia-vida.) A terapia pode começar a ser administrada 2 dias antes da cirurgia, para que os níveis de ciclosporina sejam ótimos no momento da realização do transplante. A sobrevida em 6 meses, nos gatos tratados, é de 59% a 70%, enquanto a sobrevida em 3 anos é de 40% a 50%. O maior tempo de sobrevida já relatado em gatos que receberam transplantes renais é de 8 anos. Esses números têm melhorado gradualmente com o aumento da experiência nessa área. As complicações a longo prazo incluem a rejeição aguda ou crônica e a ocorrência de infecções oportunistas. (A infecção é a segunda causa mais importante de morte ou eutanásia após a rejeição aguda.) A rejeição aguda pode ocorrer em qualquer momento, principalmente quando os níveis de ciclosporina ficam abaixo do valor terapêutico. A rejeição crônica ao aloenxerto (doença vascular do enxerto), devida à progressiva arteriosclerose, pode causar a destruição isquêmica do rim transplantado. Essa forma de rejeição não é responsiva à terapia imunossupressora.

Em algumas circunstâncias, como num caso em que o cão tenha sido capaz de manter um aloenxerto renal funcional por muitos anos, a terapia imunossupressora pode ser gradualmente reduzida e, por fim, interrompida, conforme a aceitação do transplante torna-se completa. É provável que as drogas imunossupressoras eliminem, de maneira gradual, as células sensíveis aos抗ígenos. Se os números das células sensíveis aos抗ígenos forem suficientemente baixos, a grande massa de tecido enxertado poderá ser suficiente para o estabelecimento e a manutenção da tolerância.

Aloenxertos de Pele

Embora os mecanismos de rejeição sejam similares entre os tecidos transplantados, pequenas diferenças são observadas nesses processos. Quando um enxerto cutâneo é transplantado em um animal, por exemplo, vários dias se passam até que as conexões vasculares e linfáticas que ligam o enxerto ao hospedeiro sejam estabelecidas. As células do receptor somente conseguem entrar no enxerto e iniciar o processo de rejeição após o estabelecimento dessas conexões. O primeiro sinal de rejeição é o acúmulo transitório de

neutrófilos ao redor dos vasos sanguíneos da base do transplante. Isso é seguido pela infiltração de células mononucleares (linfócitos e macrófagos), que eventualmente se estende por toda a pele transplantada. Os primeiros sinais de danos teciduais são observados nos capilares do enxerto, cujo endotélio é destruído. Em decorrência disso, o sangue coagula, o fluxo sanguíneo é interrompido e o tecido morre rapidamente. A presença de células de Langerhans na epiderme aumenta sobremaneira a antigenicidade dos enxertos de pele. Em uma rejeição secundária, os vasos sanguíneos do hospedeiro geralmente não têm tempo de crescer no enxerto da pele, já que a infiltração mononuclear e neutrofílica destrutiva rapidamente se desenvolve no leito do enxerto.

Aloenxertos de Fígado

Originalmente, relatou-se que uma alta porcentagem de aloenxertos de fígado entre porcos sem raça definida era aceita sem imunossupressão. Porém, esses animais não eram geneticamente definidos, e o grau de incompatibilidade do MHC não foi estabelecido. Quando aloenxertos de fígado foram transplantados entre miniporcos geneticamente definidos, com MHCs diferentes, observou-se que a velocidade da rejeição foi similar à verificada nos aloenxertos renais ou de pele. A rejeição de enxertos hepáticos, em cães, tende a ocorrer de forma bem mais lenta. A inibição da rejeição ao transplante de fígado parece ser devida à produção da indoleamina 2,3-dioxigenase (IDO) pelos hepatócitos. A IDO destrói o aminoácido triptofano. Uma vez que o triptofano é essencial para as respostas Th1, sua ausência no enxerto hepático é altamente imunossupressora.

Aloenxertos de Coração

A rejeição aguda a aloenxertos de coração em cães está associada a uma grande inflamação linfocitária e ao dano do miocárdio, que levam à rápida destruição do enxerto. Se, porém, a velocidade da rejeição for, por alguma razão, diminuída, o processo patológico nos órgãos cronicamente rejeitados será alterado. Nesses casos, os linfócitos e os anticorpos dirigidos contra as células da musculatura lisa vascular estimulam a proliferação. Os linfócitos T e os macrófagos liberam uma cascata de quimiocinas que ativam a musculatura lisa vascular e as células endoteliais. O crescimento da musculatura lisa e a inflamação resultantes desse processo levam à obliteração do lúmen dos vasos sanguíneos e, por fim, à parada cardíaca ([Fig. 32-6](#)). A arteriosclerose do enxerto (ou doença vascular do enxerto) é decorrente dos efeitos estimuladores do crescimento mediados pelas citocinas derivadas dos linfócitos T e pelos anticorpos. Uma lesão similar é observada em aloenxertos renais que sofrem rejeição crônica.

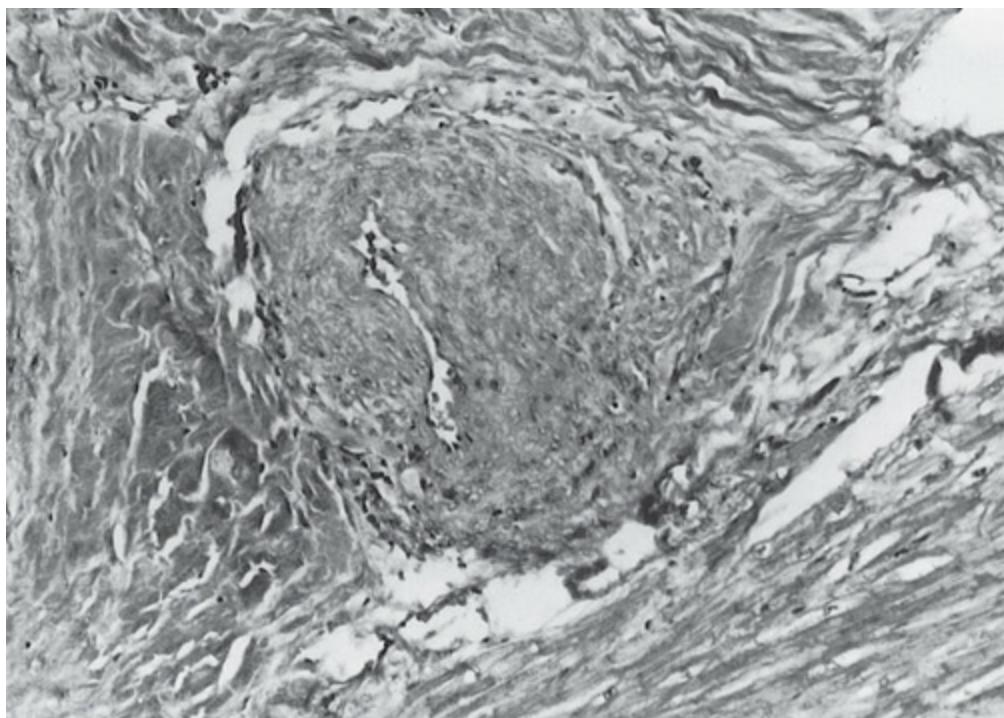


FIGURA 32-6 Corte de artéria coronária de um enxerto cardíaco em um cão. Há um grande estreitamento do lúmen, em decorrência da proliferação de células musculares lisas, um exemplo de doença vascular. Aumento original 100×. (Cortesia do Dr. Olaf Penn).

Aloenxertos de Córnea

Certas áreas do organismo, como a câmara anterior do olho, a córnea, o timo, os testículos e o cérebro, são sítios de privilégio imunológico. Dessa forma, os enxertos transplantados nesses locais podem não ser rejeitados. Em humanos, por exemplo, 90% dos aloenxertos de córnea primários sobrevivem mesmo que incompatíveis e sem o uso de drogas imunossupressoras. Esses sítios são privilegiados porque o organismo controla rigorosamente a inflamação em seus tecidos mais importantes. Vários mecanismos estão envolvidos nesse processo. Assim, esses sítios possuem barreiras hematoteciduais impermeáveis, não contêm células dendríticas, expressam baixos níveis de MHC de classes I e II e podem apresentar altas concentrações de moléculas imunossupressoras, como a IDO, o fator transformador do crescimento β (TGF- β) (nos olhos e nos testículos), neuropeptídeos (nos olhos), inibidores do sistema complemento (nos olhos) e corticosteroides (nos testículos). As moléculas encontradas no humor aquoso normal também podem bloquear os mecanismos da imunidade inata. Assim, essas moléculas bloqueiam a lise mediada pelas células NK, inibem a ativação dos neutrófilos pelo CD95L, suprimem a produção de óxido nítrico pelos macrófagos ativados e interferem na ativação da via alternativa do sistema complemento. Os olhos e os testículos também são únicos por expressarem altos níveis de CD95L (Fas ligante). Como resultado, linfócitos T ativados via CD95 $^+$ (Fas), que entram nesses órgãos, irão se ligar ao CD95L e serão destruídos por apoptose.

Aloenxertos Ósseos

Os aloenxertos de ossos corticais são usados para reparar graves fraturas diafisárias não passíveis de reconstrução, assim como defeitos de reconstrução criados pela ressecção de tumores. A rejeição dos aloenxertos ósseos raramente é um problema, provavelmente devido à ausência de tecidos moles no enxerto. Infelizmente, os aloenxertos ósseos, a longo prazo, apresentam alta incidência de defeitos mecânicos, já que o tecido transplantado é reabsorvido antes de ser substituído. As articulações podem ser transplantadas com sucesso em cavalos, desde que tenham sido previamente congeladas.

Aloenxertos de Medula Óssea

A irradiação corpórea total, em altas doses, pode ser administrada aos cães para destruir completamente neoplasias como a leucemia. Infelizmente, tal tratamento também destrói as células-tronco da medula óssea. Essas células devem ser repostas por um aloenxerto de medula óssea. As novas células-tronco hematopoiéticas restauram a função da medula óssea ([Fig. 32-7](#)). O cão receptor deve ser primeiramente preparado pela irradiação corpórea total ou quimioterapia com ciclofosfamida. Esses tratamentos criam espaços para o crescimento das células transplantadas, reduzem a intensidade da rejeição e, em animais leucêmicos, destroem todas as células neoplásicas. A medula é aspirada dos ossos longos do doador e é administrada ao receptor por via intravenosa. As células-tronco hematopoiéticas migram do sangue para a medula óssea. A dose ótima a ser transplantada é de 2×10^8 células alógénicas de medula óssea por quilograma de peso corpóreo em receptores compatíveis. A taxa de sucesso desse procedimento é relativamente baixa. Em cães, os aloenxertos incompatíveis sem tratamento apresentam taxa de sucesso de 20%, enquanto em animais submetidos a aloenxertos compatíveis associados à terapia, essa taxa de sucesso é de 90%. Em cães transplantados com sucesso, os granulócitos retornam ao normal em cerca de 30 dias, mas os linfócitos levam cerca de 200 dias para se recuperar. Nesses animais, a sobrevida da medula não costuma ser aumentada pelo tratamento com agentes imunossupressores únicos, mas combinações terapêuticas, como o micofenolato mofetil ou o metotrexato associados à ciclosporina, podem levar ao desenvolvimento de quimeras medulares estáveis.

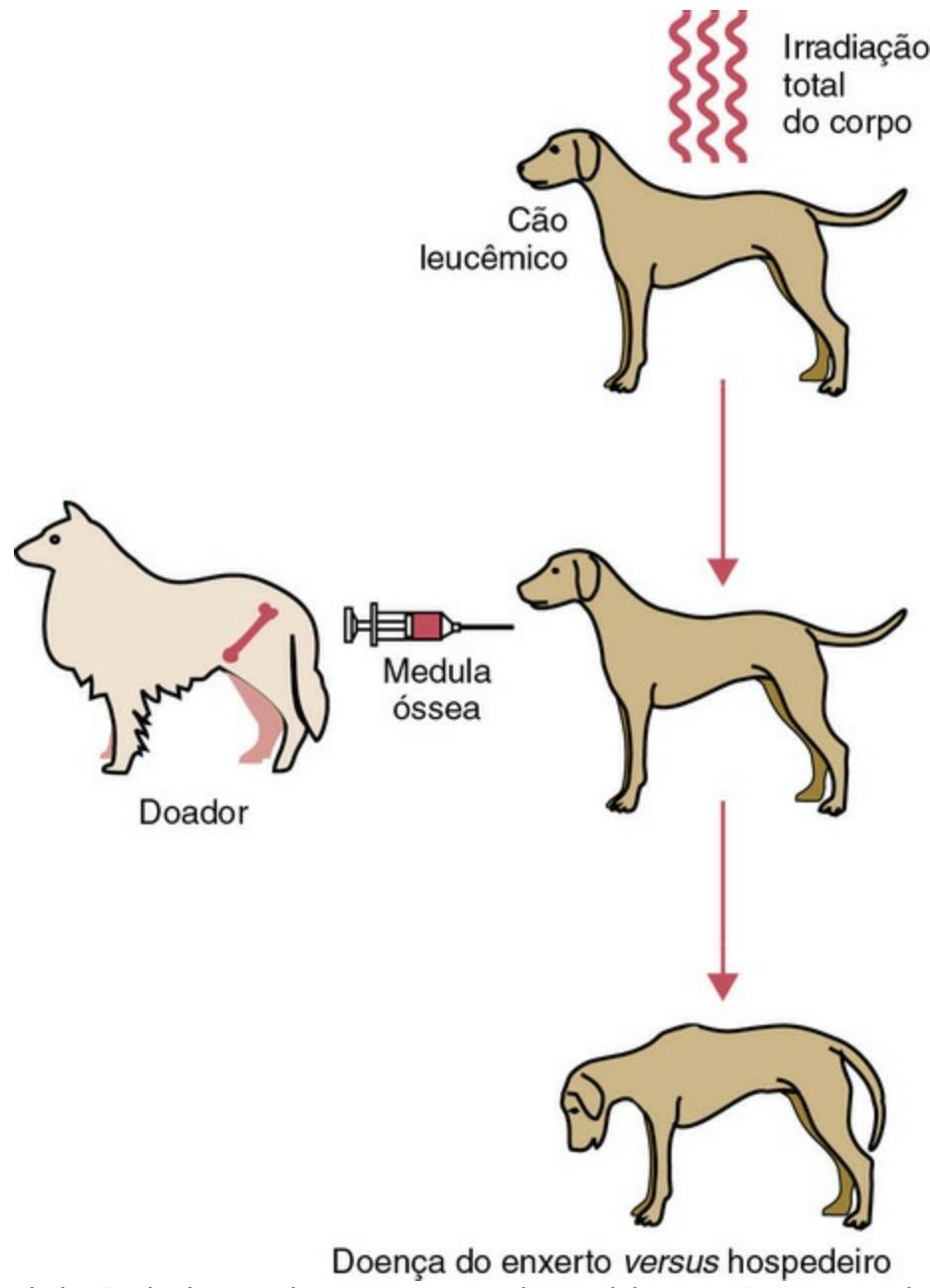


FIGURA 32-7 Indução da doença do enxerto *versus* hospedeiro em cães que receberam aloenxertos de medula óssea.

Doença do Enxerto Versus Hospedeiro

Quando linfócitos saudáveis são injetados na pele de um receptor alogênico, eles atacam as células do hospedeiro e causam uma inflamação local aguda. Se o sistema imunológico do receptor for funcional, essa reação do enxerto *versus* hospedeiro (GVH) não será grave, já que o receptor será capaz de destruir os linfócitos não próprios e, portanto, interromper esse processo. Se, porém, o receptor não puder rejeitar os linfócitos enxertados por estar imunossuprimido ou ser imunodeficiente, as células transplantadas poderão causar a destruição incontrolável dos tecidos do hospedeiro e, por fim, a morte. Assim, a doença GVH ocorre em receptores de aloenxertos de medula óssea que foram efetivamente imunossuprimidos pela irradiação corpórea total ou pelo tratamento com ciclofosfamida.

As lesões geradas na doença GVH dependem das diferenças do MHC entre o doador e

o receptor. Quando apenas as moléculas do MHC de classe I são diferentes, a doença é causada por linfócitos T citotóxicos que atacam todas as células nucleadas do hospedeiro. Isso leva a uma síndrome debilitante, caracterizada pela destruição da medula óssea, seguida por pancitopenia, anemia aplásica, perda de linfócitos T e B e hipogamaglobulinemia. Os linfócitos infiltram-se no intestino, na pele e no fígado e secretam TNF- α , que causa destruição da mucosa, diarreia, úlceras na pele e na boca, destruição hepática e icterícia.

Se o doador e receptor diferem no MHC, tanto o enxerto quanto os linfócitos T CD4 $^{+}$ auxiliares do receptor podem ser estimulados. A produção de citocinas derivadas de linfócitos Th2 pode levar à imunoestimulação, à formação de autoanticorpos e, até mesmo, a uma síndrome similar ao lúpus eritematoso sistêmico e à poliartrite ([Capítulo 36](#)). (Essa síndrome é chamada doença GVH autoimune e pode ser tratada por meio da administração de anticorpos anti-IL-4.)

Na prática, as disparidades puras de classe I ou II raramente ocorrem de forma espontânea. Assim, em cães, a doença GVH pode ser aguda, causando a morte nas primeiras 4 semanas após o transplante, ou ser prolongada e crônica. Os principais órgãos-alvo são a pele, o fígado, o trato gastrointestinal e o sistema linfoide. Os primeiros sinais clínicos são lesões óticas exsudativas, congestão da esclera, hiperceratose, alopecia, atrofia cutânea e eritema generalizado, observados por 10 dias ([Fig. 32-8](#)). Icterícia e diarreia ocorrem com frequência, assim como inflamações nas membranas mucosas oculares, nasais e orais. Uma anemia hemolítica antiglobulina-positiva também pode se desenvolver. Para suprimir a doença GVH, o agente imunossupressor metotrexato, associado a anticorpos monoclonais antilinfócitos, pode ser utilizado.



FIGURA 32-8 Lesões cutâneas eritematosas muito graves na face de um cão acometido pela doença do enxerto *versus* hospedeiro, decorrente de um aloenxerto de medula óssea. (Cortesia do Dr. C. K. Harris.)

É interessante notar que, em gatos que receberam irradiação imunossupressora ou ciclosporina, o transplante de medula óssea é um procedimento com alta taxa de sucesso, e a doença GVH não é um problema grave nesses casos.

Xenoenxertos

Embora os humanos atualmente recebam órgãos de outros humanos mortos, a demanda por enxertos é muito maior que a oferta. É possível que os xenoenxertos de doadores não humanos possam eliminar essa escassez. Infelizmente, os xenotransplantes costumam ser rejeitados em poucas horas. A patologia da rejeição hiperaguda aos xenotransplantes inclui hemorragia extensa e trombose, derivadas da destruição maciça das células endoteliais. Isso permite que as células sanguíneas escapem, ao mesmo tempo em que a membrana basal é exposta às plaquetas.

Os xenotransplantes concordantes são aqueles realizados entre mamíferos próximos, como chimpanzés e humanos. Nesses casos, a rejeição é, em grande parte, mediada por reações celulares. Em xenotransplantes discordantes (realizados em mamíferos não parentados, como entre suínos e humanos), a rejeição é largamente mediada por mecanismos humorais. Na prática, os xenotransplantes concordantes em humanos, provenientes de outros primatas como chimpanzés e babuínos, é impraticável devido à

dificuldade em se conseguir grande número de animais doadores. Os suínos, porém, podem ser fontes mais práticas de órgãos. Esses animais reproduzem-se rapidamente e possuem órgãos de tamanhos apropriados. Infelizmente, os órgãos suínos desencadeiam uma grave rejeição em humanos, mediada por anticorpos naturais anticarboidratos. Os humanos e os primatas da Europa não possuem a enzima α 1-3 galactosil transferase e, portanto, não sintetizam carboidratos ou glicoproteínas com ligações α 1-3 galactosil. Uma vez que essas estruturas estão presentes em muitas bactérias, os humanos produzem altos níveis de anticorpos contra o epitopo α 1-3Gal. Na verdade, mais de 2% da imunoglobulina M (IgM) e da IgG humanas totais são anti- α Gal. Essa molécula, por outro lado, é achada nas glicoproteínas suínas. Assim, caso um órgão suíno seja transplantado em um ser humano, esses anticorpos ligam-se às células do enxerto, ativam a via clássica do sistema complemento e induzem lise celular. Um segundo mecanismo que contribui para a rejeição hiperaguda é a ativação da via alternativa do sistema complemento, como resultado da falha do fator H do sistema complemento humano em impedir a formação da C3 convertase da via alternativa na superfície das células suínas. Um terceiro mecanismo resulta da atividade espécie-específica das proteínas controladoras do sistema complemento. Dessa forma, os inibidores naturais do sistema complemento, como o CD46, o CD55 e o CD59, encontrados nas células suínas, não conseguem controlar a ativação do sistema complemento humano. Foram produzidos suínos transgênicos que expressam esses inibidores do sistema complemento humano em suas células; os enxertos derivados desses animais não desencadeiam rejeições hiperagudas quando transplantados. Embora o enxerto sobreviva ao ataque desses anticorpos naturais e componentes do sistema complemento, ainda é suscetível ao ataque tardio de anticorpos induzidos e da citotoxicidade celular dependente de anticorpos mediada pelas células NK e pelos monócitos. Assim, muitas barreiras ainda devem ser transpostas para que os órgãos suínos possam ser rotineiramente transplantados em humanos.

Um outro ponto relevante nos xenotransplantes é que os animais doadores podem carrear muitos vírus capazes de causar doença em receptores muito imunossuprimidos ou, pior, de se recombinar aos vírus que acometem humanos, criando patógenos novos e potencialmente perigosos. Essas infecções derivadas de xenoenxertos (as xenozoonoses) são especialmente importantes quando os primatas são usados como doadores de órgãos. Sabe-se que esses animais carreiam vírus, como o causador da imunodeficiência símia e o herpesvírus B, que podem infectar os humanos. Os suínos possuem retrovírus endógenos que são capazes de infectar algumas linhagens celulares humanas em cultura, embora não se saiba se podem causar doença.

Aloenxertos e o Sistema Reprodutivo Esperma

O esperma alogênico pode, eficazmente e repetidas vezes, penetrar o trato reprodutivo da fêmea sem provocar uma rejeição do enxerto. Isso ocorre porque o plasma seminal é

imunossupressor. Os espermatozoides expostos a esse fluido não são imunogênicos, mesmo após serem lavados. O fluido prostático, um dos componentes imunossupressores do plasma seminal, também inibe a hemólise mediada pelo sistema complemento. Nos bovinos, os componentes imunossupressores do plasma seminal são proteínas de peso molecular menor que 50 kDa e 150 kDa. Ainda assim, são observados casos de infertilidade causados pela produção de anticorpos antiesperma no útero.

Gravidez

Quando os mamíferos evoluíram, tornaram-se vivíparos, os fetos passaram a se desenvolver dentro do útero de suas mães, e um importante problema imunológico teve que ser superado. O feto não poderia ser rejeitado como um aloenxerto, embora apresentasse moléculas paternas de MHC e seu trofoblasto se alojasse profundamente na parede uterina. Em uma gestação normal, apesar dessas diferenças na expressão do MHC, o feto é estabelecido e se mantém. O útero não é um sítio privilegiado, uma vez que enxertos de outros tecidos, como a pele, quando transplantados na parede uterina, são rapidamente rejeitados. Da mesma forma, uma mãe pode produzir anticorpos contra抗ígenos de grupos sanguíneos do feto; esses anticorpos podem destruir os eritrócitos fetais dentro do útero, como nos primatas, ou após a ingestão do colostro, como ocorre nos demais mamíferos ([Capítulo 29](#)). Ainda assim, o aloenxerto não é rejeitado.

De modo geral, a gravidez está associada a um potente direcionamento do sistema imunológico materno, que favorece as respostas Th2 e reduz as respostas Th1. (Isso levanta a interessante hipótese de que as infecções que promovem potentes respostas Th1 possam reverter esse direcionamento, comprometer a gestação e levar ao aborto. Isso certamente se aplica a infecções protozoóticas, como a toxoplasmose, a causada por *Neospora caninum* e a brucelose.)

A destruição imunológica do feto e de seu trofoblasto é impedida pelas atividades combinadas de muitos diferentes mecanismos imunossupressores que atuam na interface materno-fetal ([Fig. 32-9](#)). Primeiro, não há expressão de moléculas polimórficas do MHC nos embriões ou ovócitos antes da implantação. Da mesma forma, as moléculas do MHC de classe Ia ou II não são expressas na camada de células do trofoblasto que está em contato com os tecidos maternos. As citocinas que costumam aumentar a expressão de MHC, como o IFN- γ , não atuam sobre as células do trofoblasto. A ausência de MHC, ao permitir que as células do trofoblasto evitem sua destruição pelos linfócitos T citotóxicos, poderia torná-las suscetíveis ao ataque pelas células NK. Isso é impedido, porém, pela expressão de moléculas de classe Ib não polimórficas, os HLA-G e HLA-E. Essas moléculas impedem o ataque do trofoblasto pelas células NK que, por sua vez, controlam a invasão da parede uterina pelo trofoblasto. Assim, há um balanço entre a expressão de MHC de classe Ib no trofoblasto e as células NK da parede uterina, que juntas regulam o crescimento do trofoblasto e sua invasão. As células NK na placenta pertencem a um subtipo distinto e são chamadas de uNK. As células uNK foram descritas em roedores, morcegos, suínos e equinos.

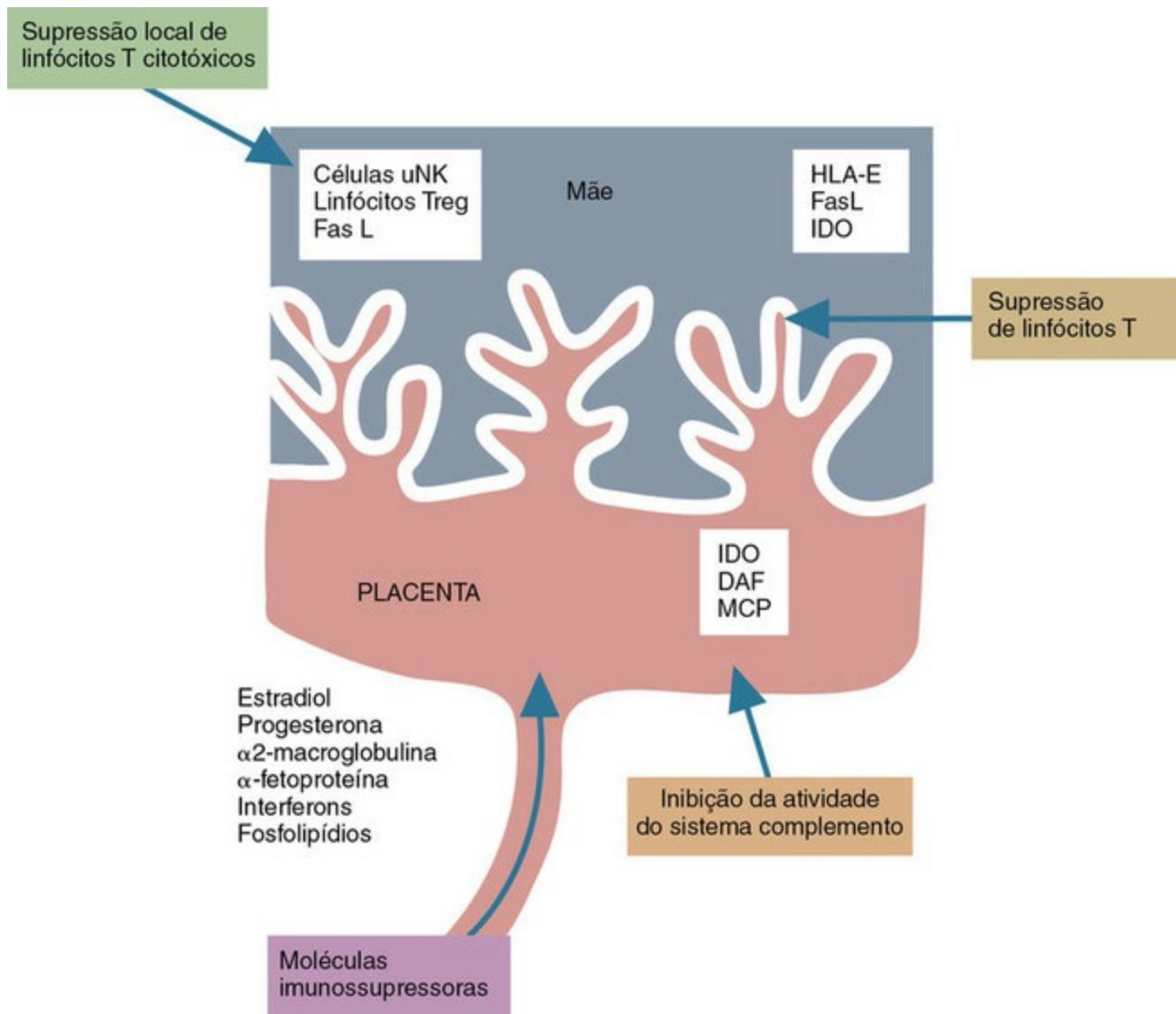


FIGURA 32-9 Alguns dos fatores imunossupressores que impedem a rejeição do feto pelo sistema imunológico da mãe.

Os linfócitos T reguladores (Treg) desempenham um importante papel na prevenção da rejeição ao feto. O tratamento com estrógeno e a gestação induzem a expressão da proteína FoxP3, que pode estar envolvida nessa regulação. Demonstrou-se que as células do trofoblasto secretam IDO, que bloqueia as respostas Th1 e promove a apoptose. Os inibidores da IDO, em camundongos, permitem a rejeição materna de fetos alógénicos. Os linfócitos Treg regulam positivamente a expressão de IDO nas células dendríticas. Além disso, a IDO induz, no trofoblasto, a expressão de HLA-G, sugerindo que essas moléculas interagem para a manutenção da gestação. Em humanos, um número substancial de linfócitos T maternos cruza a placenta para residir nos linfonodos fetais. Isso induz os linfócitos Treg que suprimem a imunidade antimaterna.

As galectinas regulam as respostas imunológicas por se ligarem a carboidratos na superfície celular (glicanas). Uma subfamília dessas galectinas é especificamente expressa na placenta de primatas, especialmente no sinciotrofoblasto que é a camada placentária que tem contato com as células fetais. Essas galectinas específicas induzem a apoptose de linfócitos T. Assim, elas funcionam como um agente imunossupressor local que reduz o perigo de ataques por meio do sistema imunológico materno no feto.

Embora os mecanismos descritos anteriormente minimizem a sensibilização materna

pelas células alogênicas do feto, linfócitos T citotóxicos e anticorpos desenvolvem-se durante a gestação. Sabe-se que a fêmea grávida pode montar uma resposta imunológica contra o feto. Por exemplo, na égua prenhe, células placentárias invadem a parede uterina para formar estruturas chamadas de cálices endometriais. Estes, por sua vez, estimulam uma forte resposta imunológica contra antígenos paternos de MHC por volta de 60 dias de gestação. Assim, os cálices são cercados por grandes números de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, macrófagos e plasmócitos. Isso acaba por levar à degeneração dos cálices endometriais por volta de 120 dias de gestação. Apesar dessas respostas, a gestação não é afetada. É possível que estas sejam respostas Th2 dominadas pela produção de IL-10, a qual não ameaça a gestação, ao contrário das respostas Th1, que podem levar à rejeição fetal.

Aproximadamente 90% das éguas prenhas produzem anticorpos contra as moléculas do MHC de classe I do potro. Anticorpos similares desenvolvem-se em ovelhas ou vacas multíparas. Em algumas linhagens de camundongos, até 95% das fêmeas prenhas sintetizam anticorpos contra as moléculas do MHC fetais. Aproximadamente 40% das mulheres secretam anticorpos contra essas moléculas antes de darem à luz. A presença de tais anticorpos não afeta a progressão da gestação. Pelo contrário, a resposta imune materna pode, na verdade, estimular a função placentária. Dessa forma, em camundongos, as placenta híbridas são maiores do que as de animais isogênicos, e as fêmeas tolerantes aos antígenos paternos apresentam placenta menores do que as intolerantes. Outros estudos mostram que, em mães sensibilizadas com as moléculas do MHC paternas, a sobrevida dos fetos é maior. Isso pode ser devido ao efeito estimulador da IL-3 e ao fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF) dos linfócitos T maternos sobre o crescimento do trofoblasto. É interessante notar que, em bovinos, há clara associação entre a retenção da placenta e o haplótipo do MHC de classe I. A compatibilidade do MHC de classe I entre a mãe e seu filhote aumenta o risco de retenção de placenta, sem que a compatibilidade do MHC de classe II influencie essa retenção. Existe a hipótese de que a expulsão da placenta após o nascimento seja devida, ao menos em parte, a uma resposta ao aloenxerto.

Alguns anticorpos sintetizados pela mãe contra os antígenos fetais podem recobrir as células da placenta, impedindo sua destruição pelos linfócitos T maternos. Esses anticorpos bloqueadores podem ser removidos da placenta; além disso, demonstrou-se que podem suprimir outras reações imunológicas contra os antígenos paternos, como a rejeição de enxertos. A ausência desses anticorpos bloqueadores é responsável por alguns casos de abortos recorrentes em mulheres. Ainda assim, foi também demonstrado que camundongos totalmente imunodeficientes podem ter gestações normais. O CD55 (DAF) é incorporado ao trofoblasto na interface materno-fetal e também o protege do ataque mediado por componentes do sistema complemento.

O feto não é totalmente dependente dos mecanismos maternos para sua proteção. A placenta é uma fonte de muitos fatores imunossupressores, incluindo estradiol e progesterona e, possivelmente, também a gonadotrofina coriônica. Algumas isoformas da α-fetoproteína, a principal e mais abundante proteína encontrada no soro fetal, são imunorreguladoras. Além disso, algumas glicoproteínas associadas à gestação, incluindo

a α_2 -macroglobulina, α -fetoproteína e os interferons placentários, apresentam propriedades imunossupressoras. Em mamíferos, alguns interferons especiais (o IFN- ω em humanos, equinos e cães; o IFN- τ em ruminantes, e o IFN- γ e o IFN- δ em suínos), derivados do trofoblasto embrionário, atuam como proteínas sinalizadoras entre o embrião e a mãe durante o início do desenvolvimento. Esses interferons podem também inibir a ativação de linfócitos. O fluido amniótico é rico em fosfolipídios imunossupressores.

Apesar dessa discussão prévia, se as diferenças antigênicas entre a mãe e seu feto forem muito grandes, a gestação poderá não chegar a termo. Estudos a respeito das hibridizações xenogênicas de duas diferentes espécies de camundongos mostram que os embriões desenvolvem-se até a metade da gestação, quando são atacados e destruídos pelos linfócitos maternos. Da mesma forma, os embriões de burros transferidos a éguas são destruídos por um grande número de linfócitos maternos.

A imunossupressão branda é uma característica consistente do final da gestação e do início do período pós-parto. As fêmeas prenhas podem possuir pequenas deficiências na reatividade imunológica mediada por células a antígenos não fetais. Em vacas leiteiras, no período periparto, há depressão na função neutrofílica e redução da citotoxicidade dos linfócitos T e da síntese de citocinas. Essa supressão parece ser mediada por linfócitos T CD8 $^+$. Em éguas, as respostas dos linfócitos sanguíneos a mitógenos diminuem entre a 4^a semana antes do parto e a 5^a semana após o nascimento do potro. Em suínos, a atividade das células NK diminui ao final da gestação, alcançando seu ponto mais baixo 2 a 3 semanas após o parto. As ovelhas, no final da gestação, podem apresentar redução nas concentrações de imunoglobulinas de algumas classes, como a IgG1. Isso pode ser devido a alterações na função dos linfócitos T auxiliares ou, o que é mais plausível, ao desvio da IgG1 para a glândula mamária, a fim de produzir colostro. Essa supressão pode ser significativa em animais acometidos por parasitoses, nos quais a resposta imune mal consegue conter o patógeno. Da mesma forma, a imunossupressão pode permitir o aumento da população de ácaros do gênero *Demodex*, em cadelas gestantes ou em lactação, e auxiliar a transmissão desses parasitas aos filhotes.

O parto pode ser considerado mediado em partes por uma resposta inflamatória estéril, seguida da invasão uterina por grandes números de leucócitos, especialmente macrófagos, neutrófilos e linfócitos T, mais tarde na gestação. Essas células, por sua vez, secretam uma gama de citocinas, proteases (especialmente collagenases), protanoides e quimiocinas. Essas citocinas estimulam células estromais uterinas que amplificam o processo; e a colagenase remodela o colágeno, enfraquecendo a membrana fetal, afrouxando a cérvix e aumentando a contratilidade do miométrio, resultando na expulsão do feto. Após o parto, o útero involui, uma vez que a maioria dos leucócitos vai embora ou é destruída.

Resistência a Tumores

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Tumores como Aloenxertos

Antígenos Tumorais

Imunidade aos Tumores

Inflamação e Tumores

Defesas Celulares

Células *Natural Killer*

Linfócitos T Citotóxicos

Imunidade Mediada por Macrófagos

Imunidade Mediada por Anticorpos

Defeitos na Imunidade Dirigida Contra as Células Tumorais

Imunossupressão

Expressão do Ligante de CD95

Células Reguladoras

Células Supressoras de Origem Mieloide

Anticorpos Bloqueadores

Seleção das Células Tumorais

Imunoterapia Antitumoral

Imunoterapia Ativa

Imunoterapia Passiva

Terapia com Citocinas

Terapia com Linfócitos T

Terapia com Anticorpos

Imunoprevenção

Alguns Tumores Específicos

Sarcomas Associados ao Sítio de Injeção

Sarcoma Venéreo Transmissível

Doença Facial do Demônio-da-Tasmânia

Papilomas

Sarcoide Equino

Carcinoma de Células Escamosas Ocular

Melanoma Suíno

Tumores Linfoides

Linfossarcoma Bovino

Linfomas em Outras Espécies

Tumores Linfoides Aviários

Pontos Principais

- As células tumorais podem ser antigenicamente diferentes das células normais do organismo. Por causa disso, elas podem desencadear respostas imunes. Essa resposta imune, porém, pode não ser muito potente.
- Dada a possível ocorrência de mutações durante o desenvolvimento das células tumorais, estas podem ser selecionadas por sua falta de antigenicidade.
- O mecanismo mais importante de destruição dos tumores espontâneos provavelmente envolve a morte mediada pelas células *natural killer* (NK). As células NK reconhecem e atacam as células-alvo que falham em expressar moléculas do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe I.
- Em algumas ocasiões, linfócitos T citotóxicos, macrófagos ativados e anticorpos também podem atacar as células tumorais.
- O fracasso da imunidade antitumoral não envolve apenas a seleção das células neoplásicas, mas também linfócitos T reguladores e anticorpos bloqueadores.
- É, comprovadamente, muito difícil instituir terapias antitumorais eficazes e consistentes. A imunoterapia antitumoral satisfatória pode envolver a administração de citocinas ou anticorpos ou, ainda, a imunização ativa, com vacinas contra抗ígenos tumorais.
- Muitos tumores são profundamente imunossupressores.

As funções celulares normais dependem da cuidadosa regulação da divisão celular. É essencial que as células se dividam apenas se e quando necessário. Infelizmente, devido a mutações desencadeadas por substâncias químicas, radiação ou infecções virais, as células podem, às vezes, libertar-se das restrições que regulam a divisão celular. Uma célula que se prolifera de maneira descontrolada dará origem a um clone em crescimento que pode, por fim, tornar-se um tumor ou uma neoplasia. Se essas células permanecerem juntas em um único sítio, o tumor será considerado benigno. Os tumores benignos, de maneira geral, podem ser removidos cirurgicamente. Em alguns casos, porém, as células

tumorais se separam da massa neoplásica principal e são carreadas pelo sangue ou pela linfa para locais distantes, onde se alojam e continuam a crescer. Essa forma de tumor é considerada maligna. Os tumores secundários que surgem nesses sítios distantes são chamados de metástases. O tratamento dos tumores malignos pode ser muito difícil, já que é impossível remover cirurgicamente todas as metástases. Os tumores malignos são subdivididos de acordo com seu tecido de origem. Os tumores que surgem de células epiteliais são denominados carcinomas; os que se originam de células mesenquimais, como musculares, linfoïdes ou do tecido conjuntivo, são chamados de sarcomas. A leucemia é um tumor derivado de células-tronco hematopoiéticas.

A diferença essencial entre uma célula normal e uma célula tumoral é o descontrole do crescimento celular decorrente de mutações múltiplas. Essas mutações podem também levar à expressão de proteínas anormais na superfície das células tumorais.

Tumores como Aloenxertos

Quando os transplantes de órgãos se tornaram um procedimento comum, em decorrência da criação de potentes drogas imunossupressoras, descobriu-se que certos pacientes, cujos enxertos sobreviviam por longos períodos após a cirurgia, eram, muitas vezes, mais suscetíveis ao desenvolvimento de alguns cânceres do que indivíduos não imunossuprimidos. Observou-se também que alguns pacientes acometidos por imunodeficiências apresentavam maior tendência de desenvolver certos tumores malignos. Foi sugerido, portanto, que o sistema imunológico poderia ser responsável pela prevenção do câncer. A teoria da vigilância imunológica surgiu a partir dessa hipótese. Segundo essa teoria, o organismo constantemente produz células neoplásicas que, em indivíduos saudáveis, são rapidamente reconhecidas e eliminadas pelo sistema imune. Assim, o câncer conseguiria progredir se as células tumorais, de alguma forma, conseguissem impedir seu reconhecimento pelos linfócitos T.

A teoria da vigilância imunológica rapidamente apresentou problemas. Os cânceres humanos comuns, como os de pulmão ou mama, não se desenvolvem com maior frequência em indivíduos imunodeficientes. Da mesma maneira, camundongos *nude* (*nu/nu*), embora deficientes em linfócitos T, não são mais suscetíveis do que camundongos normais a tumores quimicamente induzidos ou espontâneos ([Capítulo 37](#)). Por fim, tornou-se claro que muitos抗ígenos tumorais induzem tolerância da mesma maneira que os autoantígenos normais. Assim, a maioria das evidências experimentais apoia a ideia de que o sistema imunológico pode não distinguir as células tumorais das normais e saudáveis.

Apesar disso, há algumas situações em que o sistema imunológico parece reconhecer e destruir as células tumorais. Algumas linhagens de camundongos imunodeficientes, que são indivíduos mais “deficientes” do que os camundongos *nude*, por exemplo, apresentam maior prevalência de cânceres espontâneos. (Nos camundongos *nude*, há persistência de parte das funções dos linfócitos T e B, e as defesas inatas são intactas.) Entre elas, estão os camundongos *knockout* para o gene ativador da recombinase (RAG), que não produzem linfócitos T e B funcionais, e os camundongos que não expressam o

transdutor de sinal e ativador de transcrição 1 (STAT-1), que, por não serem responsivos ao interferon gama (IFN- γ), não são capazes de montar respostas imunes inatas ou adquiridas. Os camundongos RAG-*knockout* apresentam uma incidência muito maior de tumores espontâneos no epitélio intestinal, enquanto os animais RAG/STAT-1-*knockout* desenvolvem cânceres mamários.

Por isso, talvez seja mais apropriado pensar no sistema imunológico como um “imunoeditor” de tumores. Assim, em algumas circunstâncias, o sistema imune pode, de fato, eliminar as células. Se, porém, as células tumorais forem capazes de escapar da destruição, poderão sobreviver indefinidamente ou ser selecionadas pelas respostas imunológicas do hospedeiro, produzindo novas populações celulares. Eventualmente, porém, algumas dessas variantes tumorais podem escapar completamente do controle do sistema imunológico e se multiplicar, dando origem a um câncer passível de detecção clínica.

Se um tumor metastático não invadir os órgãos linfoides, ele poderá escapar da vigilância tumoral. A eliminação das células tumorais pelos mecanismos imunológicos é, provavelmente, determinada, em parte, pela inflamação que causam. Dessa maneira, se um tumor em metástase não invadir os órgãos linfoides, poderá escapar à vigilância imunológica. Por outro lado, os tumores que invadem os linfonodos podem ser divididos em tipos imunogênicos fortes e fracos. Os tumores fortemente imunogênicos desencadeiam potentes respostas mediadas por linfócitos T após seu processamento por células dendríticas. Os tumores fracamente imunogênicos tendem a crescer como nódulos isolados, que podem não ser processados de forma suficiente para desencadear respostas imunes. Esses tumores são os mais comuns em humanos. É possível que as células tumorais que desencadeiam a inflamação nos tecidos estimulem a ativação das células dendríticas e o processamento de antígeno. Por outro lado, os tumores que não desencadeiam processos inflamatórios podem ser simplesmente ignorados pelo sistema imune. Alternativamente, é possível que os antígenos do tumor possam ser tolerados pelo sistema imune. Para que a terapia antitumoral seja eficaz, esses dois estados devem ser diferenciados.

A maioria dos seres humanos que desenvolve cânceres “espontâneos” apresenta sistemas imunológicos normais. Por outro lado, os indivíduos imunossuprimidos, como os receptores de transplantes ou os acometidos pela AIDS, desenvolvem uma gama de tumores muito diferente do que a encontrada na população saudável. Esses pacientes são mais suscetíveis apenas aos tumores causados por vírus, como o sarcoma de Kaposi. Os indivíduos imunossuprimidos apresentam maior incidência de tumores comuns, como os de mama, pulmão ou cólon, do que a população geral.

Embora a hipótese da vigilância imunológica tenha sido drasticamente modificada, é claro que, em algumas circunstâncias, o sistema imune pode destruir as células tumorais; além disso, essa resposta pode ser aumentada para proteger o indivíduo de alguns cânceres. Porém, há uma grande diferença entre as potentes e eficazes respostas imunes desencadeadas por enxertos de órgãos não próprios e as respostas muito mais fracas estimuladas por antígenos associados aos tumores.

O resultado da interação entre uma célula tumoral e o sistema imune pode, assim, ter

um de três resultados: primeiro, a eliminação do tumor; segundo, equilíbrio, à medida que as células mais imunogênicas vão sendo destruídas, enquanto as células menos imunogênicas sobrevivem (imunoedição); ou terceiro, o tumor escapa, e nenhuma célula tumoral é afetada por qualquer resposta imune que possa desencadear.

Antígenos Tumorais

Células tumorais desenvolvem-se espontaneamente como resultado de múltiplas mutações em genes reguladores. Essas mutações podem gerar moléculas que são exclusivas das células tumorais (antígenos específicos do tumor) ou, mais comumente, moléculas anormais ou incomuns (antígenos associados ao tumor). Para diferenciar as células normais das células neoplásicas, os linfócitos T do hospedeiro devem reconhecer os antígenos tumorais. Foram identificados cinco tipos principais de antígenos tumorais. O primeiro tipo é composto por antígenos de diferenciação associados a estágios específicos do desenvolvimento de uma população celular. Algumas células tumorais, por exemplo, podem expressar os produtos de genes de desenvolvimento, que são desligados nas células adultas e que são normalmente expressos somente no início da vida de um indivíduo. Essas proteínas são chamadas de antígenos oncofetais. Exemplos incluem tumores do trato gastrointestinal, que produzem uma glicoproteína denominada antígeno carcinoembrionário (CEA, também chamado CD66e), normalmente encontrada apenas no intestino fetal. A presença de quantidades detectáveis de CEA no soro pode, portanto, indicar a existência de um adenocarcinoma no cólon ou no reto. A α -fetoproteína produzida pelas células do hepatoma é normalmente encontrada apenas no fígado fetal. Da mesma forma, o carcinoma de células escamosas pode possuir antígenos que costumam ser restritos ao fígado e à pele do feto. Esses antígenos oncofetais são, em geral, pouco imunogênicos e não levam ao estabelecimento de imunidade protetora. Porém, sua detecção no sangue pode ser útil no diagnóstico e no monitoramento da progressão do tumor.

Em segundo lugar, existem formas mutantes das proteínas celulares normais. As células do melanoma, por exemplo, podem expressar produtos de oncogenes mutantes em suas superfícies ([Fig. 33-1](#)). Alguns antígenos tumorais são reconhecidos por serem anormalmente glicosilados. Os tumores quimicamente induzidos podem expressar antígenos mutantes em suas superfícies; esses antígenos são encontrados apenas no tumor e não na substância indutora ([Fig. 33-2](#)). Uma vez que as substâncias carcinogênicas podem produzir diversas mutações, um único composto químico, quando administrado a animais diferentes, pode induzir o desenvolvimento de tumores antigenicamente diferentes. Mesmo dentro de uma única massa neoplásica induzida por uma dada substância química, podem existir subpopulações de células antigenicamente distintas. Por causa disso, a imunidade a um tumor quimicamente induzido não previne o crescimento de um segundo tumor causado pela mesma substância.

Antígenos de diferenciação

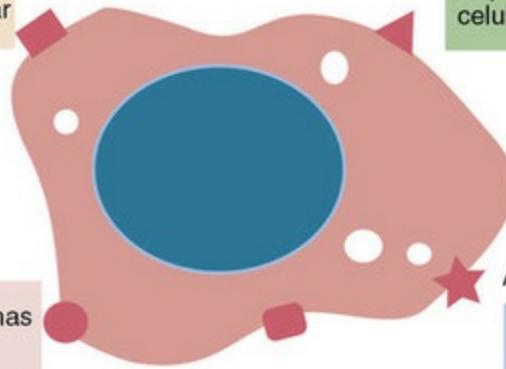
Quantidades excessivas de proteínas normais

Proteínas associadas a estágios específicos de diferenciação celular

Superprodução de produtos celulares normais

Proteínas mutadas

Formas alteradas de proteínas celulares normais



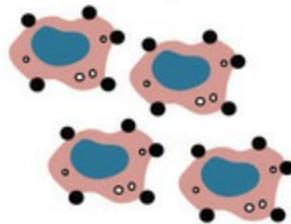
Antígenos tumorigênicos/testículo

Proteínas de função desconhecida

FIGURA 33-1 Um pouco da grande variedade de novos抗ígenos que podem aparecer na superfície das células tumorais e provocar uma resposta imune.

Vírus oncogênicos Carcinogênese química

Transformação maligna



Antígenos novos diferentes

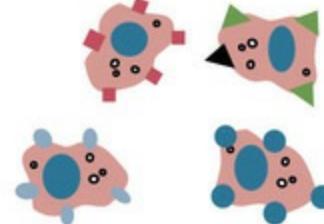


FIGURA 33-2 Apesar de os vírus oncogênicos induzirem células tumorais com抗ígenos novos idênticos, a carcinogênese química induz células tumorais com uma grande variedade de novos抗ígenos.

Terceiro, proteínas normais são produzidas em grandes quantidades. Um bom exemplo é a produção do antígeno prostático específico (PSA) pelos carcinomas de próstata que acometem seres humanos. O PSA é uma protease exclusivamente produzida pelo epitélio da próstata. Os maiores níveis dessa proteína indicam a excessiva atividade do órgão. Uma causa desse aumento é o crescimento de um carcinoma.

O quarto tipo é composto por抗ígenos câncer/testículo (CT), um grupo de抗ígenos expresso somente nos testículos, e várias neoplasias malignas. Sua função é desconhecida.

Quinto, tumores induzidos por vírus que tendem a ganhar novos抗ígenos

característicos dos patógenos indutores ou de outros retrovírus endógenos. Esses抗ígenos, embora codificados por um genoma viral, não são parte de um vírion. Exemplos incluem os抗ígenos FOCMA, encontrados nas células linfoides neoplásicas de gatos infectados pelo vírus da leucemia felina, e os抗ígenos específicos da doença de Marek, encontrados nas células tumorais de galinhas acometidas por essa enfermidade. (Tanto a leucemia felina quanto a doença de Marek são tumores de linfócitos T induzidos por vírus e de ocorrência natural.)

Imunidade aos Tumores

Se as células tumorais expressam抗ígenos diferentes das células normais, por que não são consideradas estranhas e são atacadas pelo sistema imunológico? A principal causa desse fenômeno parece ser a apresentação inapropriada das moléculas estranhas às células do sistema imunológico, principalmente aos linfócitos T citotóxicos. Ainda assim, às vezes, as células tumorais podem ser atacadas por NK, linfócitos T citotóxicos, macrófagos ativados ou anticorpos (Fig. 33-3). É provável que, dentre essas células, as mais importantes sejam as células NK.

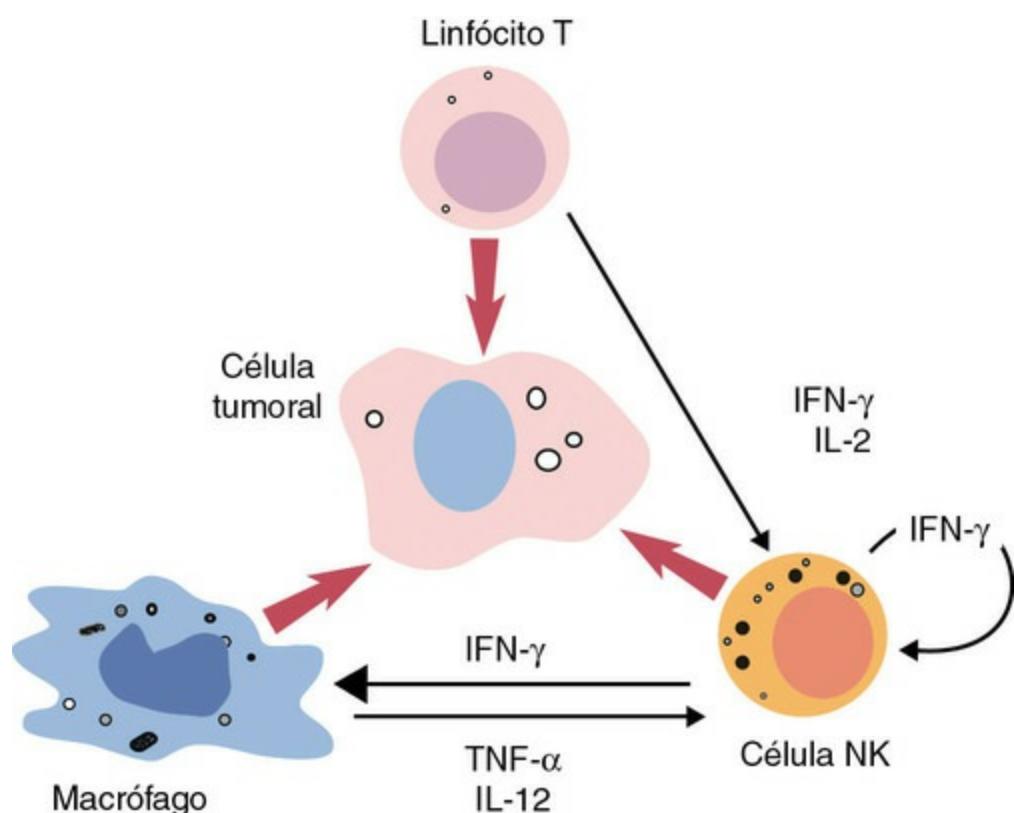


FIGURA 33-3 Os três principais tipos celulares que participam da destruição de células tumorais e o papel do interferon na estimulação dessa atividade.

Inflamação e Tumores

O microambiente do tumor tem um importante papel na determinação do comportamento de um tumor. As células tumorais comunicam-se extensivamente com as

células vizinhas. Entre essas células, as mais importantes são os fibroblastos e as células inflamatórias. Como resultado, a eliminação de células tumorais por mecanismos imunes é determinada, em parte, pela presença de inflamação. As doenças inflamatórias aumentam o risco do desenvolvimento de diversos tipos de câncer. Assim, o uso de drogas anti-inflamatórias não esteroidais diminui a suscetibilidade a tumores (Fig. 33-4). Mutações em oncogenes como *ras* e *myc* estão intimamente ligadas às vias inflamatórias. Citocinas inflamatórias, quimiocinas e células estão presentes no microambiente de tumores jovens. O bloqueio de mediadores inflamatórios, fatores de transcrição chave ou células inflamatórias diminuem a incidência e a disseminação do câncer. Ao contrário, a transferência adotiva de células inflamatórias pode promover o desenvolvimento do tumor. Mais da metade da massa tumoral pode consistir de células de sustentação, incluindo fibroblastos, macrófagos e células endoteliais vasculares. Os tumores não podem se disseminar ou metastatizar sem o auxílio dessas células. O processo pelo qual essas células estromais são recrutadas está estreitamente relacionado com a inflamação. Citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), e macrófagos são, muitas vezes, necessários para o desenvolvimento e a disseminação do tumor.

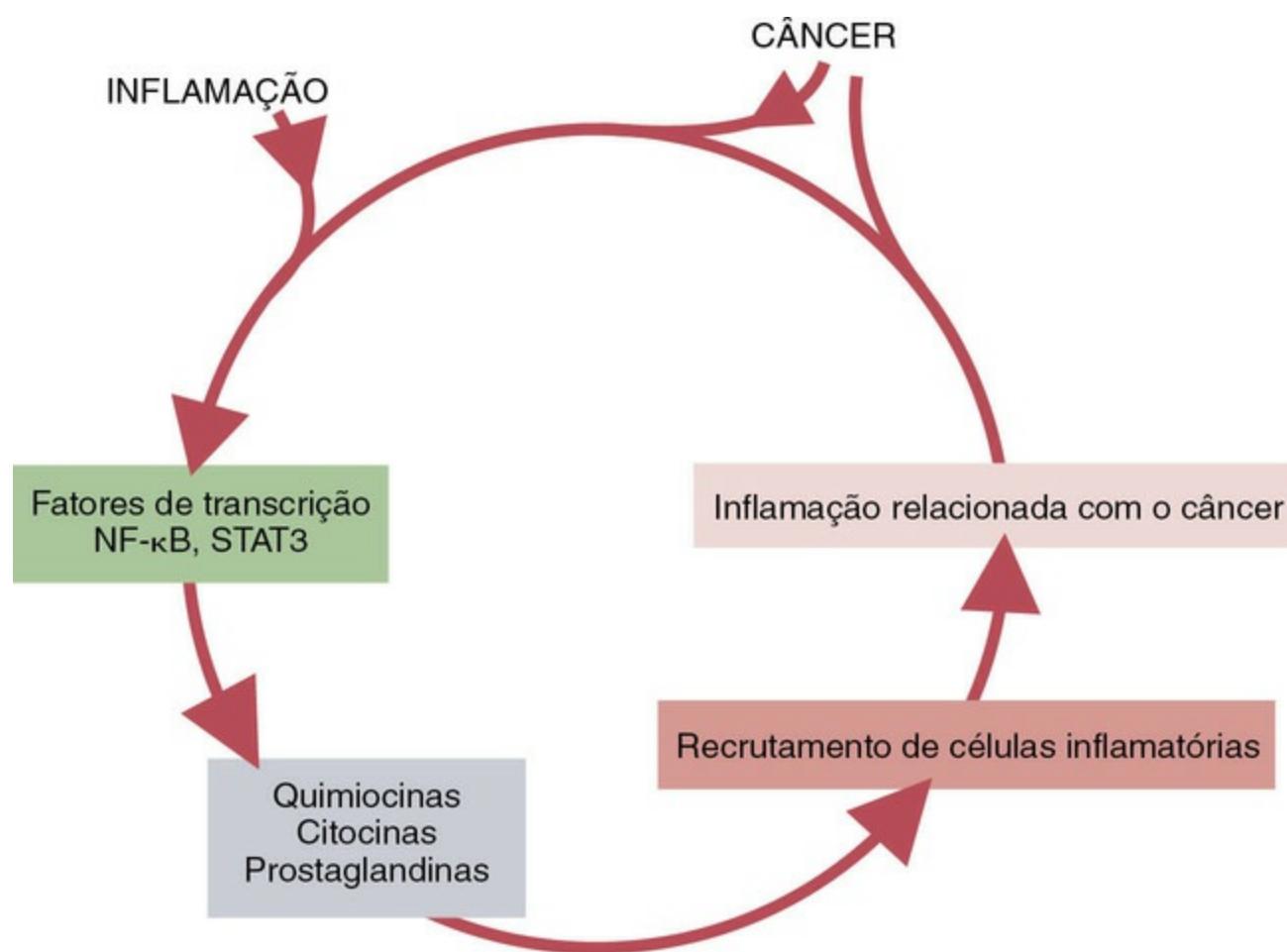


FIGURA 33-4 Os mecanismos da inflamação também promovem a formação do tumor.

O câncer e a inflamação estão ligados por duas vias. A via intrínseca é ativada por mutações que levam à neoplasia. Entre essas mutações, podem-se destacar a ativação de diversos oncogenes, os rearranjos cromossômicos ou a inativação de genes supressores

tumorais. Células transformadas dessa maneira geram fatores de transcrição, produzem mediadores inflamatórios e criam um microambiente inflamatório ao redor das células tumorais. A via extrínseca envolve o desenvolvimento de inflamação por doenças inflamatórias ou infecciosas. Ligantes de TLRs ou interleucina-1 β (IL-1 β) geram fatores de transcrição como o fator nuclear transcracional capa-beta (NF- κ B) por meio da ativação da via da MyD88. Esses fatores de transcrição podem ser gerados não apenas por células inflamatórias, mas também por qualquer célula tumoral ou estromal da vizinhança. O NF- κ B é um importante promotor do tumor endógeno. Ele estimula a produção de citocinas inflamatórias e promove a sobrevivência do tumor, reduzindo a expressão do gene antiapoptótico *bcl-2* ([Capítulo 18](#)).

As células tumorais exploram sinais do microambiente. Células estromais como fibroblastos, macrófagos e células endoteliais podem gerar IL-6, uma citocina que promove o crescimento do tumor e a angiogênese. Células inflamatórias como macrófagos, mastócitos e linfócitos infiltrantes do tumor podem promover o crescimento tumoral por meio da remodelagem de tecidos, estimulação da angiogênese e supressão de respostas imunes. Essa polarização pode resultar da atividade de linfócitos T reguladores (Treg) dentro do tumor, secretando TGF- β e IL-10.

Defesas Celulares

Células *Natural Killer*

As células NK são tema do [Capítulo 19](#). Estas células respondem a células anormais ou estressadas, sem a necessidade de ativação prévia e pertencem ao sistema imune inato. Elas possuem dois tipos principais de receptores: receptores inibidores, que são capazes de reconhecer a presença de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I na superfície de uma célula-alvo e, ao fazê-lo, ficam impedidas de eliminar seus alvos; e receptores ativadores, que podem reconhecer a presença de certas proteínas induzidas pelo estresse nas superfícies celulares e, como resultado, são ativadas e eliminam as células-alvo. Assim, as células NK eliminam efetivamente dois tipos de alvos celulares: células que falham em expressar moléculas do MHC de classe I e células que expressam certas proteínas relacionadas ao estresse. Ambas as condições podem ser comumente aplicadas às células tumorais. Finalmente, as células NK desenvolvem um papel crucial na destruição de tumores.

Linfócitos T Citotóxicos

Peptídeos produtos de genes mutados ou proteínas celulares expressas anormalmente podem ser expressos e apresentados aos linfócitos T. Como resultado disso, linfócitos de alguns animais portadores de tumor podem eliminar células tumorais cultivadas *in vitro*. Uma proteína reguladora da mitose chamada ciclina B1, por exemplo, é pouco expressa em células normais, entretanto, expressa em grandes quantidades por diversos tumores, onde pode estimular a citotoxicidade mediada por linfócitos T.

Imunidade Mediada por Macrófagos

Em alguns sistemas experimentais, os macrófagos podem exercer atividades antitumorais. Nos macrófagos M1, ativados pela exposição ao IFN- γ , essas ações são bastante evidentes. Esses macrófagos M1 secretam moléculas citotóxicas, incluindo potentes oxidantes. A ativação inespecífica dos macrófagos, por bacilos Calmette-Guérin (BCG) ou *Propionebacterium acnes*, leva à produção aumentada de IL-1 ou TNF- α e à subsequente ativação de linfócitos T auxiliares e de células NK. A IL-1 apresenta efeito citostático em alguns tumores; além disso, o TNF- α pode exercer potente atividade antitumoral. Infelizmente, os tumores malignos podem inibir a ativação dos macrófagos, e os macrófagos de animais acometidos por neoplasias podem apresentar o fenótipo M2.

Imunidade Mediada por Anticorpos

Os anticorpos contra células tumorais são encontrados em muitos animais acometidos por neoplasias; por exemplo, cerca de 50% dos soros de cães com linfossarcomas contêm anticorpos antitumorais. Esses anticorpos podem, juntamente com o sistema complemento, lisar células tumorais livres presentes na corrente sanguínea. Os anticorpos não são eficazes na destruição de células de tumores sólidos.

Defeitos na Imunidade Dirigida Contra as Células Tumorais

O fato de que os tumores são prontamente induzidos e a ocorrência relativamente comum das neoplasias testemunham a insuficiência dos mecanismos imunológicos protetores. Estudos conduzidos em animais acometidos por tumores têm indicado a existência de diversos mecanismos pelos quais o sistema imune falha em rejeitar as neoplasias.

Imunossupressão

Comumente observa-se que animais acometidos por tumores são imunossuprimidos. Essa supressão é mais claramente verificada em animais com tumores linfoides; assim, os tumores de linfócitos B tendem a suprimir a formação de anticorpos, enquanto os tumores originários de linfócitos T suprimem as respostas imunes mediadas por células e a atividade das células NK. Os mecanismos de imunossupressão podem incluir defeitos no reconhecimento de抗ígenos, na coestimulação e na produção de citocinas. A imunossupressão em animais acometidos por tumores quimicamente induzidos parece ser devida, em parte, à produção de moléculas imunossuppressoras, como as prostaglandinas, pelas células tumorais ou por macrófagos associados à neoplasia. A presença de células tumorais em crescimento ativo representa um grande sorvedouro de proteínas em um animal. Essa perda proteica também pode ser imunossupressora.

Algumas moléculas derivadas do tumor podem redirecionar as atividades macrofágicas, promovendo o crescimento do tumor. As citocinas IL-4, IL-6, IL-10, TGF- β e o fator estimulador de colônias de macrófagos, além da prostaglandina E₂, sintetizados

pelo tumor, podem desativar os macrófagos ou suprimir a ativação dessas células e as respostas Th1. O TGF- β pode converter células efetoras antitumorais em células Treg. Muitos tumores produzem indolamina 2,3-dioxigenase (IDO), um potente agente imunossupressor e supressor das funções das células NK ([Capítulo 20](#)).

As células tumorais podem suprimir a produção de citocinas pelos macrófagos e burlar a citotoxicidade mediada por essas células. Os tumores também podem escapar das respostas mediadas pelos linfócitos T, devido à falha no desencadeamento da inflamação e de outras respostas inatas. A sinalização induzida por interferon é prejudicada em linfócitos T e B de muitos pacientes com câncer. Uma vez que os tumores tenham imunossuprimido efetivamente o hospedeiro, eles entram na fase de escape, momento em que seu crescimento é descontrolado.

O fenótipo dos linfócitos tem sido avaliado em cães saudáveis e portadores de tumores. Além de possuírem contagens de leucócitos maiores do que cães saudáveis, animais portadores de tumores tendem a possuir números reduzidos de linfócitos T CD4 e CD8. Essa diminuição nos números das células T fica mais evidente conforme a doença progride. Cães portadores de tumores podem, inclusive, apresentar níveis aumentados de IL-6 e α_1 -glicoproteína ácida no plasma quando comparados com animais saudáveis.

Expressão do Ligante de CD95

O ligante de CD95 (CD95L) é normalmente expresso pelos linfócitos T citotóxicos e pelas células NK. Quando se liga ao receptor de morte CD95 nas células-alvo, desencadeia a apoptose. O CD95L também foi, no entanto, detectado em algumas células T e NK leucêmicas, nas células do adenocarcinoma de cólon, nos melanomas e em carcinomas hepatocelulares. Visto que os linfócitos T citotóxicos também podem expressar CD95, é possível que a citotoxicidade possa atuar ao contrário, e que essas células tumorais CD95L+ possam destruir os linfócitos T. Ao mesmo tempo, essas células tumorais podem regular negativamente sua própria expressão de CD95, tornando-se resistentes à citotoxicidade mediada por células. É interessante notar que a droga antitumoral doxorrubicina aumenta a expressão de CD95 e CD95L nas células neoplásicas e pode permitir que essas moléculas interajam com os linfócitos T, fazendo essas se destruírem por apoptose. Algumas células tumorais, como as do carcinoma pulmonar, podem secretar receptores falsos para o CD95L. Esses receptores ligam-se ao CD95L e bloqueiam sua interação com o CD95. Dessa maneira, as células tumorais, que podem regular negativamente o CD95 ao mesmo tempo em que regulam positivamente sua expressão de receptores falsos, podem ser resistentes às células citotóxicas.

Células Reguladoras

Grande parte da imunossupressão observada nos indivíduos acometidos por tumores pode ser devida às atividades das populações de células reguladoras. Essas células supressoras podem ser linfócitos Treg CD4+, linfócitos Th2 secretores de IL-10, macrófagos M2 ou mesmo linfócitos B. A maior atividade das células supressoras pode ser detectada em humanos com sarcomas osteogênicos, timomas, mielomas e doença de

Hodgkin, bem como em muitos animais acometidos por neoplasias. Os linfócitos Treg FoxP3+ CD4+ podem ser encontrados em maior número no sangue e nos linfonodos que drenam o tumor em cães com câncer. Em cães saudáveis, as células FoxP3+ compõem cerca de 5% dos linfócitos T no sangue e 10% dos linfócitos T nos linfonodos. Em cães acometidos por tumores, no entanto, essas células podem ser mais de 7,5% dos linfócitos T no sangue e 17% nos linfonodos drenantes. Cães com osteossarcomas demonstraram possuir elevados números de células Treg (CD4+, CD25+) e poucas células CD8 no sangue, nos linfonodos e nos tumores. A taxa CD8/Treg estava significativamente diminuída em cães portadores de tumores, e os animais com a maior diminuição tinham um tempo de sobrevivência diminuído. Os números de Tregs no sangue também foram avaliados em cães com carcinomas. As taxas CD8/Treg estão diminuídas em cães com linfomas de células T, o que implica que os animais portadores de tumores podem estar sendo imunossuprimidos pelas Tregs e que a inibição da atividade das Tregs pode promover a imunidade antitumoral.

Células Supressoras de Origem Mieloide

As células supressoras de origem mieloide (MDSC) são células mieloides imaturas que normalmente geram macrófagos e células dendríticas. Elas inibem as respostas dos linfócitos T pelo bloqueio do receptor das células T (TCR) por meio da secreção de peroxinitrito. O peroxinitrito provoca a adição de nitrato ao TCR e, com isso, inativa esses receptores. As MDSCs também produzem arginase, que prejudica a função dos linfócitos T, reduzindo a expressão de CD3ζ. O fator vascular de crescimento endotelial (VEGF) promove a produção de MDSCs, bloqueando a maturação de células dendríticas. A IL-1β também promove a produção de MDSCs. As MDSCs também podem provocar imunossupressão, promovendo a troca das células M1 para M2.

Anticorpos Bloqueadores

Embora as células tumorais possam ser antigênicas e estimular o estabelecimento de respostas imunes protetoras mediadas por células, os anticorpos podem exercer o efeito oposto. Dessa forma, o soro de animais acometidos por tumores pode fazer as neoplasias de outros animais crescerem ainda mais depressa – um fenômeno chamado exacerbação. Esse soro também pode inibir a citotoxicidade mediada pelos linfócitos T. Muitos tumores liberam grandes quantidades de抗ígenos de superfície na corrente sanguínea, que podem se ligar aos linfócitos T citotóxicos, saturando os receptores de抗ígenos dessas células e bloqueando sua habilidade de se ligar às células-alvo. Alternativamente, anticorpos bloqueadores podem ser produzidos. Esses anticorpos antitumorais, não ativadores do sistema complemento, podem se ligar a抗ígenos tumorais e mascará-los, protegendo as células neoplásicas do ataque de linfócitos T citotóxicos. De forma geral, a presença ou a ausência desses fatores bloqueadores é bem correlacionada com o estado de progressão do tumor.

Seleção das Células Tumorais

As células tumorais não costumam se tornar malignas em uma única etapa. Em vez disso, elas se tornam malignas após um longo período, deixando de ser benignas em um processo chamado progressão tumoral. Esse processo ocorre por meio de uma série de mutações que ligam e desligam genes. Essas mutações não necessariamente alteram a imunogenicidade das células tumorais ou, quando o fazem, isso ocorre de maneira lenta. A imunogenicidade pode não se modificar até que as células se tornem, irreversivelmente, malignas. Assim, há dois mecanismos de seleção pelos quais as células tumorais podem escapar das respostas imunes do hospedeiro e, dessa forma, aumentar sua sobrevivência. Um é a “entrada furtiva”, o processo pelo qual as células malignas podem não desencadear respostas imunológicas até que o tumor atinja um tamanho que impeça seu controle pelo hospedeiro. Isso é demonstrado em alguns modelos experimentais, nos quais pequenos, e não grandes, números de células tumorais podem crescer após serem inoculados por via subcutânea. É possível que essas células não atinjam os linfonodos e não desencadeiem respostas imunes até que a carga tumoral seja grande demais para ser controlada. Mesmo um tumor muito pequeno pode conter enormes quantidades de células. Um tumor de 10 mm, por exemplo, pode conter cerca de 10^9 células. O segundo mecanismo reflete o fato de que as células tumorais que sofreram mutações e se tornaram antigenicamente diferentes do hospedeiro induzem respostas imunológicas muito potentes e podem ser eliminadas sem causar doença. As células tumorais sobreviventes devem, portanto, ser selecionadas pela sua falta de antigenicidade e sua inabilidade de estimular uma resposta imune. Nesse sentido, portanto, os tumores que acabam por se desenvolver, por definição, já suplantaram o sistema imunológico.

A administração de um carcinógeno potente em roedores resultará no desenvolvimento de tumores letais em muitos deles. Alguns animais, entretanto, sobreviverão. Esses animais possuem tumores dormentes sobre o controle do sistema imune. Uma terapia imunossupressora subsequente pode ativar esses tumores dormentes. O controle dos tumores dormentes é mediado pelos linfócitos Th1.

Imunoterapia Antitumoral

A imunoterapia pode ser ativa ou passiva. Na imunoterapia ativa, o sistema imunológico do próprio paciente é estimulado a responder ao tumor. Na imunoterapia passiva, células imunes ou seus produtos são administrados.

Imunoterapia Ativa

Três abordagens gerais têm sido usadas na tentativa de eliminar o tumor ou modificar seu crescimento por meio da imunoterapia ([Quadro 33-1](#)). A mais simples é estimular o sistema imune de maneira não específica ([Fig. 33-5](#)). Quaisquer melhorias nas habilidades imunológicas do animal tenderão a aumentar sua resistência aos tumores, embora se espere a ocorrência de cura apenas quando a massa neoplásica é pequena ou cirurgicamente removida. O imunoestimulante mais amplamente utilizado é a cepa

atenuada de *Mycobacterium bovis* (BCG). Esse microrganismo ativa macrófagos e estimula a liberação de citocinas, promovendo as respostas mediadas por linfócitos T. O BCG pode ser sistematicamente administrado ou injetado diretamente na massa neoplásica. A maioria dos resultados positivos obtidos com o uso de BCG foi observada em pacientes humanos acometidos por melanomas ou tumores de bexiga. A injeção direta de BCG nas metástases de melanomas cutâneos pode levar à completa regressão não apenas das lesões que receberam o estimulante, mas também, ocasionalmente, das metástases cutâneas não inoculadas. As metástases viscerais, no entanto, não costumam ser afetadas. O BCG aumenta a sobrevida ou a extensão da regressão de algumas leucemias, e sua aplicação intravesicular direta, em humanos acometidos por cânceres de bexiga, leva a taxas de regressão completa ou parcial de até 70%. Porém, o BCG pode causar graves lesões nos sítios de inoculação e, ocasionalmente, hipersensibilidade sistêmica. Outros imunoestimulantes que têm sido empregados na imunoterapia antitumoral incluem o *P. acnes*, o levamisol e diversas vacinas bacterianas mistas.

Quadro 33- 1 Algumas Abordagens da Imunoterapia

Antitumoral

Estimulação Imune Inespecífica

Produtos microbianos (p. ex., bacilo Calmette-Guérin, *Propionibacterium acnes*, glucanas fúngicas, levamisol)

Carboidratos complexos (glicanos)

Citocinas (interferons, fator de necrose tumoral, interleucina-2, interleucina-4)

Matadores ativados por linfocinas (células *natural killer*, linfócitos T, linfócitos infiltrantes do tumor)

Imunização Passiva

Anticorpos monoclonais contra抗ígenos tumorais (sozinhos ou conjugados com toxinas)

Imunização Ativa

Células tumorais modificadas quimicamente

Vacinas de DNA contra抗ígenos relacionados em outras espécies

Vacinações contra vírus oncogênicos (leucemia felina, doença de Marek)

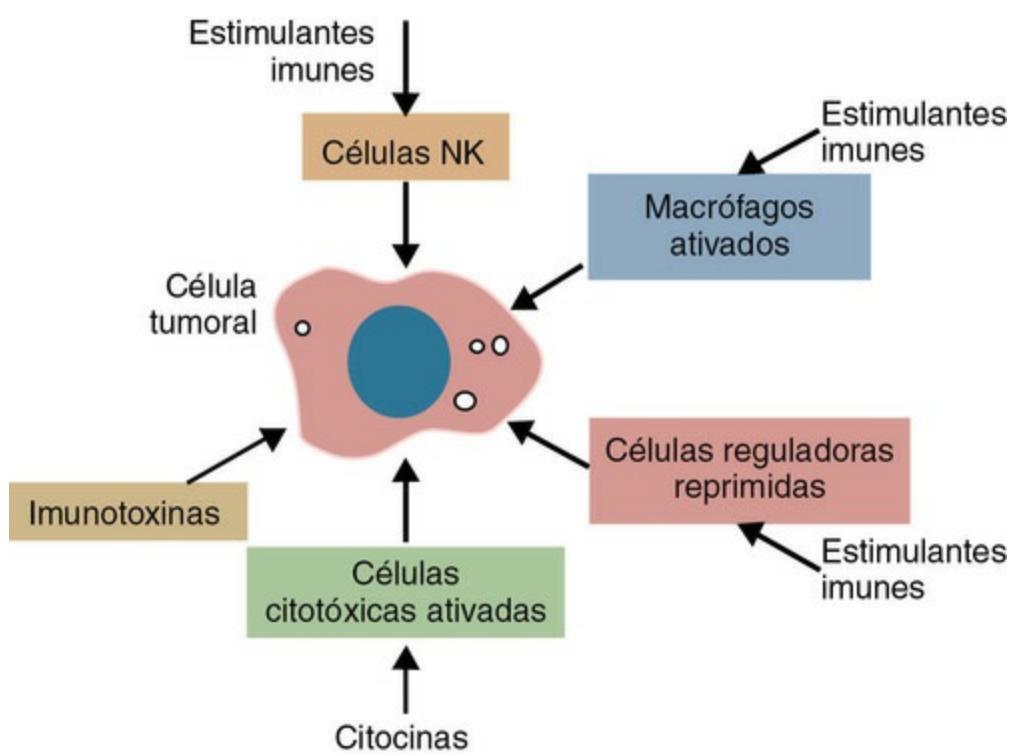


FIGURA 33-5 Algumas das vias pelas quais o sistema imune pode ser estimulado para montar uma resposta protetora contra tumores.

Muitos pesquisadores têm também estudado os efeitos da vacinação do paciente com células ou antígenos tumorais. Essa abordagem tem sido mais eficaz em humanos acometidos pelo melanoma, nos quais diversas preparações antigênicas estão sendo clinicamente testadas. Uma vez que muitos tumores podem escapar das respostas imunes, é comum tratar o tumor na tentativa de aumentar sua antigenicidade. Para tanto, células irradiadas, tratadas com neuraminidase ou glutaraldeído, têm sido usadas nas vacinas antitumorais experimentais.

Imunoterapia Passiva

Terapia com Citocinas

O tratamento de pacientes humanos acometidos pelo câncer com citocinas isoladas foi testado diversas vezes, mas o sucesso dessas abordagens terapêuticas é limitado. Os interferons, por exemplo, apenas são eficazes contra certos tipos de tumores. Assim, de 70% a 90% dos pacientes com tricoleucemia tratados com IFN- α apresentam remissão completa ou parcial do tumor. As atividades antitumorais do TNF- α são sinérgicas às dos interferons. Por outro lado, a administração de IL-2 a pacientes com melanomas ou câncer de células renais induz remissões parciais ou completas em 15% a 20% dos casos.

Uma grande dificuldade encontrada na terapia com citocinas é sua toxicidade. Quando administrado em doses farmacológicas, por exemplo, o TNF- α produz sinais clínicos similares aos induzidos pela endotoxina. A IL-2 é também extremamente tóxica. Em baixas doses, essa citocina induz febre, calafrios, náusea e ganho de peso, assim como uma síndrome de extravasamento capilar que leva a um extenso edema pulmonar. A IL-2 também produz anemia, trombocitopenia e eosinofilia. Os pacientes podem apresentar erupções cutâneas altamente pruriginosas, alterações neuropsiquiátricas e anomalias

endócrinas. Assim, a IL-2 é uma proteína perigosa, com empregabilidade limitada quando usada de forma isolada. Ensaios preliminares mostraram que a IL-4 apresenta efeitos tóxicos similares. Ainda assim, é importante notar que a aplicação local de IL-2 pode produzir efeitos benéficos. Doses relativamente baixas de IL-2 recombinante humana, por exemplo, quando injetadas localmente em papilomas ou carcinomas vulvares em bovinos, induzem a remissão em 83% dos animais tratados. Algumas remissões completas foram observadas. A terapia com IL-2 levou a uma taxa de remissão completa em 63% dos bovinos acometidos por carcinoma de células escamosas ocular.

Terapia com Linfócitos T

Linfócitos autólogos cultivados e expandidos na presença de IL-2 por 4 dias desenvolvem propriedades citotóxicas. A inoculação dessas células ativadas, chamadas células *killer* ativadas por linfocina (LAKs), em camundongos com tumores pulmonares experimentais, pode levar à remissão do câncer. Resultados animadores têm sido obtidos com a administração combinada de células LAK e IL-2 a pacientes com câncer.

Cerca de 40% das células LAK do sangue são células NK; o restante é composto por linfócitos T. As células NK ativadas são, principalmente, CD3+, CD16+ e CD56+. Essas células liberam LAK-1, uma proteína citotóxica, como sua molécula efetora. A formação de células LAK foi induzida em cães e gatos (Fig. 33-6). Os sobrenadantes celulares ricos em IL-2, derivados de linfócitos sanguíneos felinos estimulados com concanavalina A, destroem as células tumorais transformadas pelo vírus da leucemia felina. A IL-2 recombinante humana estimula a atividade citotóxica dos linfócitos sanguíneos de cães.

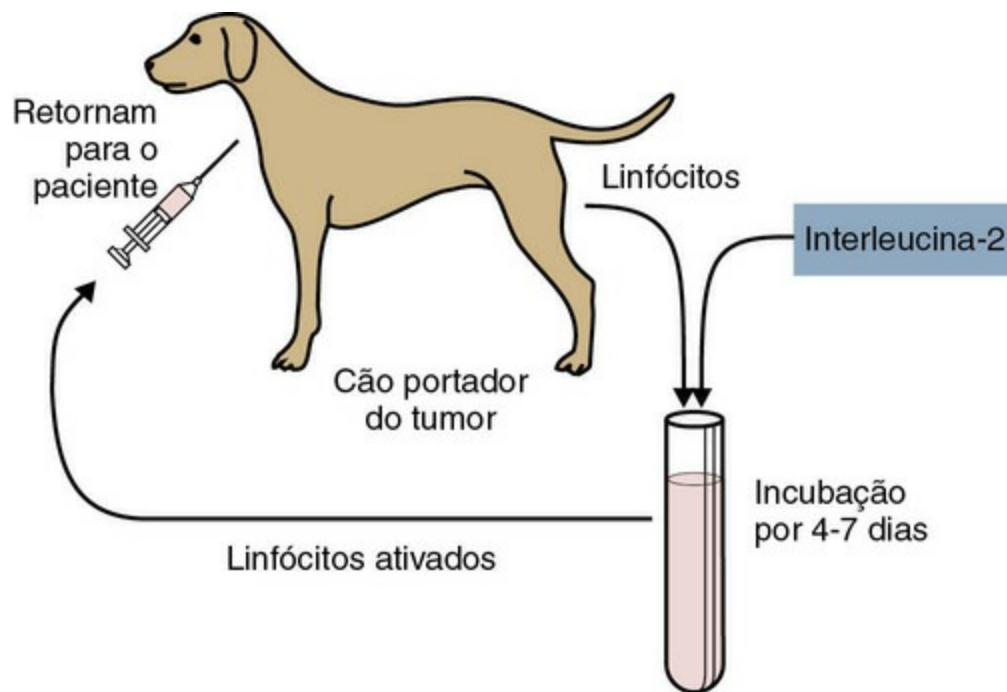


FIGURA 33-6 A produção de células LAK por meio da incubação de linfócitos sanguíneos na presença de IL-2 por 4-7 dias.

Na tentativa de se obter resultados ainda melhores em humanos, linfócitos encontrados no interior de tumores cirurgicamente removidos foram cultivados na

presença de IL-2, por 4 a 6 semanas, para que seu número aumentasse de forma significativa. Esses linfócitos apenas reconhecem seus tumores de origem e neles se infiltram. Readministrados aos doadores, em associação à IL-2, promovem remissões em cerca de 1/3 dos pacientes. Os resultados mais encorajadores foram obtidos em pacientes com melanomas ou acometidos por cânceres colorretais ou renais. Infelizmente, o ambiente de quimiocinas dentro de muitos tumores faz essas células serem predominantemente de fenótipo Th2. As respostas inflamatórias resultantes podem, portanto, em vez de inibir, promover o crescimento do tumor.

Sucesso limitado tem sido alcançado no tratamento de melanomas em cavalos cinzentos por imunoterapia. A administração de um plasmídeo expressando IL-13 diretamente em metástases, por exemplo, produziu regressão significativa em 60% dos casos e parece ser segura. Em cães portadores de melanomas, plasmídeos contendo o DNA codificante para o gene suicida timidina cinase de herpes-vírus foram capazes de sensibilizar as células transfetadas ao ganciclovir. (O ganciclovir é uma potente droga usada no tratamento de herpesvíroses). O tratamento induziu regressão substancial. Uma terapia semelhante, dada em associação a uma vacina de tumor autólogo morto por via subcutânea, parece funcionar bem em equinos.

Terapia com Anticorpos

Apesar do risco de exacerbação associado aos anticorpos, alguns resultados positivos foram obtidos quando anticorpos monoclonais foram usados na terapia antitumoral. Os anticorpos monoclonais podem ser usados para destruir tumores quando administrados isoladamente ou ligados a drogas altamente citotóxicas ou radioisótopos potentes, que são, então, carreados diretamente às células tumorais. Um anticorpo monoclonal contra linfócitos T de cães (CL/MAb231) apresentou resultados encorajadores no tratamento de linfomas nessa espécie. Esse anticorpo aumentou a expectativa de vida após dois ciclos de quimioterapia com L-asparaginase/vincristina/ciclofosfamida/doxorrubicina, que levaram à remissão do linfoma. O anticorpo monoclonal foi dado por 5 dias, iniciando-se 3 semanas após a conclusão da quimioterapia.

Imunoprevenção

Diferentemente das metodologias anteriormente descritas, com as quais os resultados obtidos são, na maioria dos casos, apenas razoáveis, existem técnicas eficazes de vacinação contra tumores induzidos por vírus. Essas técnicas incluem vacinas efetivas contra抗ígenos virais de hepatite B e papilomavírus, que causam carcinoma hepatocelular e câncer cervical, respectivamente. A principal vacina na medicina veterinária é a vacina contra a leucemia felina em gatos. Essas vacinas geralmente contêm altas concentrações dos principais抗ígenos virais, e a imunidade é quase totalmente dirigida às glicoproteínas do patógeno. Outra importante vacina é a dirigida contra a doença de Marek, um tumor de linfócitos T que acomete galinhas e é causado por um herpesvírus. A resposta imune provocada por essa vacina possui dois componentes. Primeiramente, as respostas humorais e mediadas por células atuam diretamente sobre

os vírus, reduzindo a quantidade de patógenos disponível para infectar as células. Em segundo lugar, há o estabelecimento de uma resposta imunológica direcionada contra os抗ígenos codificados pelo vírus expressos na superfície das células tumorais. Essas respostas antivirais e antitumorais atuam sinergicamente na proteção das aves.

Uma vacina projetada para aumentar a sobrevida no melanoma canino recorrente foi aprovada pelo Departamento de Agricultura dos Estados Unidos. Essa vacina é composta por um plasmídeo de expressão de *Escherichia coli* desenhado para expressar o gene humano da tirosinase e é administrada por via transdérmica com um aparelho sem agulha. O plasmídeo contém um promotor de citomegalovírus e um marcador seletivo de resistência à canamicina. Os cães vacinados montam uma resposta imune contra a tirosinase xenogeneica. A tirosinase é uma glicoproteína do melanossoma essencial para a síntese de melanina. A resposta imunológica à tirosinase induz a formação de anticorpos e a estimulação de linfócitos T citotóxicos contra as células do melanoma, e essa resposta impede a recidiva do tumor. A sobrevida média após a administração dessa vacina foi maior que 500 dias. Em animais não vacinados, a sobrevida foi de 280 dias.

Alguns Tumores Específicos

Sarcomas Associados ao Sítio de Injeção

A maior parte das reações locais a vacinas injetáveis em felinos resolve-se rápida e completamente. Em alguns gatos, entretanto, alguns tumores podem se desenvolver nesses sítios de injeção alguns meses ou anos após a vacinação ([Fig. 33-7](#)). As células dos sarcomas associados ao sítio de injeção possuem grandes núcleos irregulares, muitas vezes pleomórficos e com altos índices mitóticos. Agregados de linfócitos e macrófagos podem circundar o tumor. Esses macrófagos podem ter o citoplasma espumoso contendo um material granular azulado. Os tumores são, principalmente, fibrossarcomas, histiocitomas malignos e osteossarcomas. Formas menos comuns incluem rabdomiossarcomas, hemangiossarcomas, condrossarcomas, lipossarcomas e linfossarcomas. Esses tumores são altamente invasivos, e até 24% deles podem ocasionar metástases distantes. O sucesso do tratamento requer a combinação de excisões cirúrgicas radicais e terapias adjuntas, incluindo radiação, imunoterapia (como tratamento com IL-2) e quimioterapia, mas, ainda assim, recidivas são comuns.

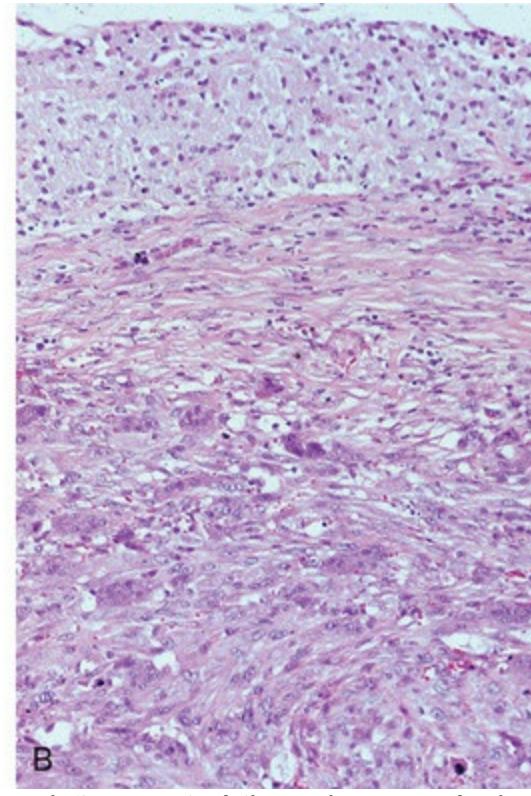


FIGURA 33-7 **A**, Sarcoma pós-vacinal em gato. Note sua posição característica sobre a escápula, onde a vacina foi administrada subcutaneamente. **B**, Corte histológico de sarcoma pós-vacinal. Esse é um fibrossarcoma mostrando longos tratos entrelaçados de células fusiformes. (Coloração H&E) (Cortesia do Dr. M.J. Hendrick)

Estudos epidemiológicos têm associado o desenvolvimento desses sarcomas à vacinação. Assim, esses tumores foram notados pela primeira vez após a introdução de potentes vacinas felinas inativadas com adjuvantes, como aquelas dirigidas contra raiva e leucemia felina. Gatos portadores de sarcomas no local em que as vacinas são comumente aplicadas foram comparados com gatos que desenvolveram sarcomas em locais diferentes dos sítios de injeção de vacinas. Os animais que receberam a vacina FeLV estavam 5,5 vezes mais propensos a desenvolver um sarcoma no local da injeção do que animais que não tinham recebido a vacina. O risco tornou-se 2 vezes maior nos animais que receberam a vacinação contra raiva. Porém, o risco não foi muito alto. Calcula-se que de 1 a 3,6 sarcomas desenvolvam-se num total de 10.000 vacinações administradas contra FeLV e raiva. O risco também aumenta com o número de doses da vacina que foram administradas. Ocorre um aumento de cerca de 50% após a primeira dose, 127% após a segunda dose e 175% após 3 ou 4 vacinações. Os sarcomas associados à vacinação tendem a ocorrer em animais jovens e tendem a ser também maiores e mais agressivos que os sarcomas que surgem em outros locais. Eles formam metástases em 25% a 70% dos casos. Em um estudo, sarcomas associados ao local da injeção desenvolveram-se, em média, 26 meses após a vacinação contra raiva e 11 meses após a vacinação contra FeLV. Pesquisas globais feitas pela internet sugeriram uma prevalência ligeiramente inferior dos sarcomas (0,63 sarcomas/10.000 gatos ou 0,32 sarcomas/10.000 doses de todas as vacinas ou, ainda, um sarcoma em 31.000 doses administradas). Deve-se salientar, entretanto, que a chance do desenvolvimento de um sarcoma é consideravelmente menor do que os riscos das doenças incorridos em animais não

vacinados. Sarcomas semelhantes aos relacionados com o sítio de injeção têm sido reportados em furões, cães e equinos.

A patogênese desses sarcomas ainda é incerta, mas tem sido assumido que a carcinogênese acontece ao longo de múltiplos passos, associados à inflamação prolongada e ao dano tecidual. Os potentes adjuvantes encontrados nas vacinas mais modernas resultam em uma proteção que dura por diversos anos. Além disso, esses produtos são administrados por rotas subcutâneas mais convenientes. Como resultado disso, os adjuvantes podem permanecer no local da injeção por um longo período. O desenvolvimento de tumores também tem sido associado ao uso de vacinas sem adjuvantes e até mesmo à injeção de outras substâncias (que não vacinas), incluindo antibióticos de longa duração ou esteroides, bem como à presença de material de sutura persistente, compressas cirúrgicas retidas ou microchips implantados. Não existe nenhuma evidência de que o vírus do sarcoma felino, o vírus da imunodeficiência felina ou o vírus da leucemia felina possa causar esses tumores.

Irritações prolongadas podem aumentar o estado de ativação das células envolvidas na inflamação e no reparo tecidual. O processo de reparo envolve a produção de células-tronco que podem se diferenciar para repor as células perdidas. Essas células-tronco são de vida longa e, por isso, têm muitas oportunidades para acumular mutações. As vias de sinalização podem ser ativadas nas células-tronco e promoverão autorregeneração celular. A irritação crônica prolongada pode levar ao aumento de células-tronco no local e à possibilidade de alguma sofrer mutação. Durante a inflamação crônica, os macrófagos secretam fatores de crescimento e fatores angiogênicos que favorecerão o crescimento celular. Esses fatores aumentam a atividade do NF- κ B nos tecidos afetados. Os oxidantes liberados pelos macrófagos ativados podem agir como carcinógenos, especialmente em células que se dividem rapidamente. Embora os mecanismos ainda sejam desconhecidos, o NF- κ B promove transformação maligna e metástases e pode, ainda, promover a formação do tumor, inibindo a apoptose das células pré-malignas.

Os fibroblastos são estimulados para proliferar nos sítios de inflamação crônica e durante a cicatrização. Em alguns desses fibroblastos, o oncogene *sis* pode ser ativado, enquanto em outros existem mutações no gene codificante para o fator supressor de tumor *p53*. O oncogene *sis* codifica o receptor para o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), e tem sido mostrado que sarcomas associados à vacinação podem expressar tanto PDGF quanto seu receptor. Em contrapartida, tumores não associados à vacinação e linfócitos normais de gatos são negativos para PDGF. Tem sido sugerido, então, que linfócitos presentes nos sarcomas associados a vacinações secretam PDGF, que, por sua vez, funciona como fator de crescimento para os fibroblastos. Essa combinação de anormalidades pode resultar na perda do controle do crescimento celular de fibroblastos envolvidos nos processos inflamatórios crônicos.

O gene supressor de tumor *p53* codifica uma proteína nuclear que regula o ciclo celular. A *p53* selvagem aumenta em resposta ao dano celular. Isso previne que a célula avance no ciclo celular e permite o reparo do DNA antes que a célula se divida. Se a célula está severamente comprometida, a *p53* desencadeia a apoptose e previne que o dano celular seja transmitido às próximas gerações. Células danificadas, em que o *p53* é

ausente ou mutado, podem continuar a sofrer divisão celular, dando origem a células anormais e possivelmente malignas. Até 60% dos sarcomas associados ao sítio de injeção podem expressar o *p53* mutado.

A IL-23 é uma citocina produzida por células dendríticas ativadas e células fagocíticas. Ela atua nos linfócitos T, promovendo as respostas inflamatórias Th17, regulando positivamente algumas metaloproteases inflamatórias e estimulando a angiogênese. Entretanto, ela também diminui a infiltração de linfócitos T CD8. Reduzindo a infiltração dos linfócitos T, a IL-23 pode permitir o crescimento das células tumorais. Animais deficientes em IL-23 mostraram resistência aumentada à carcinogênese química e ao crescimento de células tumorais transplantadas.

Apesar do que foi exposto anteriormente, não existe nenhuma evidência de que a injeção de produtos menos irritantes possa diminuir a incidência de sarcomas. Nenhuma marca específica de vacina, fabricante ou produtos associados a vacinas foi relacionada com o aumento na prevalência de sarcomas.

A fim de diminuir os riscos de desenvolver tumores nos sítios de vacinação, tem sido recomendado que as vacinas sejam administradas em locais padronizados em felinos. Um exemplo disso é a recomendação recorrente de que a vacina contra raiva seja aplicada no membro pélvico direito e que a vacina contra FeLV seja aplicada no membro pélvico esquerdo. As vacinas devem ser administradas tão distantes quanto possível para permitir a amputação, caso seja necessário. O local de vacinação e o produto utilizado devem ser registrados para cada vacina, com o intuito de ajudar na avaliação de fatores de risco.

Sarcoma Venéreo Transmissível

O sarcoma venéreo transmissível é uma neoplasia transmitida entre cães durante a cópula, por meio do transplante de células tumorais. (Com efeito, as células tumorais são agentes patogênicos.) Para colonizar um novo hospedeiro, essas células devem ser capazes de se estabelecer em hospedeiros alógénicos. Isso nem sempre ocorre de maneira satisfatória e, após uma fase inicial de crescimento, o tumor acaba por regredir e é eliminado. Ainda assim, metástases letais ocorrem em animais imunossuprimidos. Quando crescem de forma agressiva, essas células tumorais não conseguem expressar β_2 -microglobulina e, em decorrência disso, os抗ígenos do MHC classe I não são montados na superfície das células. Os cães expostos, independentemente de desenvolverem neoplasias progressivas ou não, produzem anticorpos contra as células tumorais, embora o soro de cães com tumores em regressão seja mais eficaz na inibição do crescimento do tumor. Na fase regressiva, entre 30% e 40% das células expressam moléculas do MHC classes I e II. Os cães cujos tumores regredem também desenvolvem linfócitos T citotóxicos. Se os cães receptores forem imunossuprimidos, a tendência de crescimento maligno será maior. Essas células tumorais parecem secretar um fator citotóxico que destrói os linfócitos B. A análise genética dessas células sugere que elas se originaram de lobos ou de uma raça de cães do leste da Ásia entre 200 e 2.300 anos atrás.

Doença Facial do Demônio-da-Tasmânia

O demônio-da-tasmânia (*Sarcophilus harrisii*), um marsupial carnívoro, está à beira da extinção devido à doença facial do demônio-da-tasmânia. Esse é um tumor transmissível que pode ser disseminado por meio de mordidas. Os tumores são encontrados, principalmente, na cabeça e no pescoço, e acredita-se que sejam de origem neuroendócrina. Os animais morrem dentro de 3 a 6 meses após adquirirem o tumor e parecem não desenvolver uma resposta imune contra esse aloenxerto. A doença dizimou até 90% de algumas populações desses animais. Embora o demônio-da-tasmânia possua um sistema imune funcional, ele não rejeita o tumor porque possui uma diversidade limitada do MHC e, por isso, falha em reconhecer as células tumorais como estranhas. As células tumorais expressam genes funcionais do MHC de classes I e II; entretanto, os linfócitos T desses animais não respondem em culturas mistas de linfócitos ([Capítulo 32](#)). Assim, não existe barreira de histocompatibilidade para o crescimento do tumor.

Papilomas

As verrugas são neoplasias autolimitantes de células epidérmicas induzidas por papilomavírus. O vírus invade as células epidérmicas da camada basal; essas células, porém, não expressam antígenos virais. Devido à ausência de expressão de antígenos virais nessa área, onde o suprimento sanguíneo é bom, as células não são atacadas por linfócitos. Conforme as células infectadas se distanciam da membrana basal em direção à superfície da pele, também se afastam dos vasos sanguíneos; assim, as chances de ataque imunológico são minimizadas. Quantidades crescentes de vírus são liberadas à medida que as células se movem em direção à superfície, uma região desprovida de anticorpos ou linfócitos. Vacinas contra as verrugas, contendo papilomavírus inativados, estão disponíveis.

Sarcoide Equino

Os sarcoïdes equinos são neoplasias fibroblásticas agressivas e localizadas, encontradas na pele em associação à infecção pelo papilomavírus bovino. Os sarcoïdes equinos são bastante sensíveis à imunoterapia. A administração de BCG nos tecidos localizados entre o tumor e a pele sadia leva à regressão do sarcoide em cerca de 2/3 dos casos. A taxa de regressão depende do tamanho do tumor (a retirada de maior parte da massa tumoral requer sua excisão cirúrgica), e tratamentos múltiplos costumam ser necessários para a cura completa. As paredes das células micobacterianas também podem ser usadas na erradicação desse tumor, com a vantagem de não tornar o animal positivo nas reações contra a tuberculina. Os sarcoïdes também são responsivos a outros imunoestimulantes, como as bactérias *P. acnes* mortas e a droga antiviral aciclovir.

Carcinoma de Células Escamosas Ocular

O carcinoma de células escamosas ocular é um tumor comum e economicamente

importante dos bovinos, que responde a diversas formas de imunoterapia. Um tratamento eficaz envolve a inoculação de um extrato fenol-salino de carcinomas alógénicos nos animais acometidos. Isso sugere que essas neoplasias possuem抗ígenos tumorais característicos. De fato, o soro de bovinos afetados pode reagir com as células tumorais (mas não com células normais) obtidas dos olhos de outros indivíduos. É interessante notar que o soro de alguns bovinos com carcinoma de células escamosas ocular também reage com as células de sarcoides equinos ou papilomas bovinos, sugerindo que essas três neoplasias podem ter uma causa comum.

Melanoma Suíno

Os suínos Sinclair portadores de melanoma fazem parte de uma linhagem de animais que desenvolve, espontaneamente, esse tipo de tumor. Muitos desses tumores são benignos e regredem de forma espontânea. Alguns, porém, são malignos e letais. A regressão do tumor, observada na maioria dos suínos acometidos, é imunomedida. Os tumores são invadidos por macrófagos, ao mesmo tempo em que são gerados linfócitos T citotóxicos, não restritos a MHC, CD4⁻, CD8⁻, γ/δ^+ . Os indivíduos que se recuperam também podem gerar anticorpos contra抗ígenos do melanoma.

Tumores Linfoides

A imunidade adaptativa requer que as células sensíveis a抗ígenos, estimuladas pela exposição a essas moléculas, respondam por meio de divisões e de sua diferenciação. Grande parte da complexidade do sistema imunológico é devida à necessidade de um rígido controle dessa resposta celular. Defeitos nesse sistema de controle podem levar à proliferação descontrolada das células linfoides e ao desenvolvimento de tumores linfoides. A teoria de vigilância foi originalmente proposta como uma função do sistema imunológico quando se observou que animais e humanos imunossuprimidos apresentavam maior incidência de tumores. Porém, as análises mostram que uma altíssima proporção desses tumores é de origem linfoide. Portanto, é provável que ao menos alguns tumores linfoides que se desenvolvem em indivíduos imunossuprimidos sejam resultantes de falhas no sistema de controle imunológico, e não de defeitos na vigilância.

As respostas imunes normais, sejam mediadas por anticorpos ou células, envolvem a rápida proliferação de linfócitos, que deve ser cuidadosamente regulada ([Capítulo 20](#)). Embora a função linfocitária descontrolada possa induzir a autoimunidade, ela pode resultar no desenvolvimento de linfomas ou linfossarcomas. Não é por acaso que os indivíduos acometidos por doenças autoimunes são mais suscetíveis do que os indivíduos saudáveis ao desenvolvimento de tumores de células linfoides.

Diversos vírus importantes estimulam a proliferação linfocitária inespecífica. Dentro deles, encontram-se o vírus da Maedi-Visna, o parvovírus da doença Aleutiana e o herpesvírus responsável pela febre catarral maligna (MCF). A MCF é uma doença linfoproliferativa fatal que acomete bovinos e ovinos e é caracterizada por linfadenopatia;

nos tecidos, há acúmulos disseminados de linfócitos. Os linfócitos provenientes de animais infectados pela MCF apresentam, *in vitro*, crescimento prolongado.

A transformação neoplásica pode ocorrer em células linfoïdes de ambos os ramos do sistema imunológico, em qualquer um dos estágios de seu processo de maturação. Desde que as células não retornem ao seu fenótipo inicial devido ao crescimento muito rápido (como na leucemia linfática aguda dos bezerros), é possível identificar as células presentes em um tumor linfoïde por meio de seus抗ígenos de superfície. A presença de imunoglobulinas na superfície celular é característica dos linfócitos B, por exemplo, enquanto a presença de CD3 ou CD2 é uma característica intrínseca dos linfócitos T.

Linfossarcoma Bovino

O linfossarcoma bovino (BLV) é uma das formas mais comuns de câncer na espécie bovina. Esse tumor ocorre de duas formas: uma enzoótica e uma esporádica. A forma enzoótica da doença é causada pelo BLV, um retrovírus delta. O BLV é transmitido por linfócitos infectados. Assim, pode ser disseminado por instrumentos contaminados, por vacinas contendo sangue ou por moscas sugadoras; os bezerros podem ser contaminados *in utero*. O alvo primário do vírus é o linfócito pré-B, embora o receptor específico para o BLV não tenha sido identificado. No início da infecção, a proporção de linfócitos B no sangue periférico aumenta antes do estabelecimento de uma significativa linfocitose. Alguns animais infectados, por fim, desenvolvem linfocitose persistente (LP) com contagens de linfócitos variando de 20.000 a 80.000 µL. Nem todos os bovinos infectados desenvolvem LP, embora 95% dos animais que a apresentam sejam infectados pelo BLV. Esses linfócitos podem ser grandes, são CD5+, expressam níveis aumentados de imunoglobulina M (IgM) e apresentam glicosilação alterada. As células, na LP, não são malignas e, ocasionalmente, podem retornar a seu estado normal. O BLV torna-se estavelmente integrado nos linfócitos B. Alguns linfócitos T podem também conter pró-vírus BLV. Cerca de 1% a 5% dos animais infectados com BLV desenvolverão linfossarcomas multicêntricos de 1-8 anos após a infecção. A suscetibilidade ao desenvolvimento do tumor difere entre as espécies. Ovinos são muito sensíveis, bovinos possuem sensibilidade intermediária, e os caprinos são os menos sensíveis. Os animais que desenvolvem esses tumores morrem entre 3 e 6 meses. Se houver o envolvimento da medula óssea, as contagens de linfócitos poderão atingir 100.000/µL.

O BLV é essencial para a transformação neoplásica, mas não para a continuação do crescimento das células tumorais. O mecanismo pelo qual o BLV leva ao desenvolvimento do tumor não é claro, já que não há rearranjo de qualquer oncogene conhecido. Um gene viral, denominado *Tax*, parece iniciar a tumorigênese. A Tax é uma proteína transativadora que pode ligar muitos genes celulares diferentes e interfere em muitas vias reguladoras, e não em uma única via fundamental. Os animais com leucose bovina clinicamente avançada podem ser imunossuprimidos, em decorrência da presença, no soro dos indivíduos, de um fator supressor ([Tabela 33-1](#)). Essa supressão é refletida por números reduzidos de linfócitos T e baixos níveis séricos de IgM. Ocasionalmente, as células neoplásicas, na leucose bovina, podem ser suficientemente

diferenciadas, podendo secretar imunoglobulinas de maneira similar à observada no mieloma. As células, na forma esporádica da leucose bovina, são predominantemente linfócitos T, mas algumas, originárias de linfócitos pré-B, também já foram observadas.

Tabela 33-1

Efeitos Imunossupressores dos Tumores Linfoides

TUMOR	TIPO CELULAR	EVIDÊNCIA DE IMUNOSSUPRESSÃO	MECANISMOS
Leucemia felina	Linfócito T	Linfopenia Maior sobrevida de enxertos cutâneos Maior suscetibilidade a infecções Ausência de respostas a mitógenos	Proteína supressora viral, p15E Células supressoras
Doença de Marek	Linfócito T	Ausência de respostas a mitógenos Diminuição da citotoxicidade mediada por células Diminuição da produção de IgG	Macrófagos supressores
Leucose linfoide aviária	Linfócito B	Maior suscetibilidade a infecções	Linfócitos supressores
Leucose bovina	Linfócito B	Diminuição da concentração sérica de IgM	Fator supressor solúvel
Mieloma	Linfócito B	Maior suscetibilidade a infecções	Fator solúvel de células tumorais <i>Feedback negativo</i>
Linfoma maligno canino	Linfócito B	Predisposição a infecções associadas a doenças autoimunes	Desconhecidos
Linfossarcoma equino	Linfócito T	Maior suscetibilidade a infecções	Tumor de células supressoras

Linfomas em Outras Espécies

Nos ovinos, os linfomas dividem-se de forma razoavelmente uniforme entre os de linfócitos T e B; cerca de 15% desses tumores são inclassificáveis (células sem caracterização). Algumas dessas neoplasias podem ser resultantes da infecção pelo BLV ([Quadro 33-2](#)). Um linfoma de linfócitos B, herdado de forma autossômica recessiva, é reconhecido em suínos. Os equinos acometidos por linfossarcomas costumam ser imunossuprimidos. Isso costuma envolver as funções dos linfócitos T, mas a atividade dos linfócitos B também pode ser prejudicada. Um caso de equino acometido por linfossarcoma com atividade de células supressoras foi descrito. O animal apresentava sinais de imunodeficiência e possuía baixos níveis de IgM. As células tumorais cresceram na presença de IL-2, apresentavam muitos marcadores de linfócitos T e não eram citotóxicas.

Quadro 33-

2

Os Linfomas Diferem Muito Entre as Raças de

Cães

Quando os tumores linfoides de cães são fenotipados, diferenças significativas são encontradas entre as distintas raças. No Wolfhound irlandês, por exemplo, 100% dos tumores linfoides originam-se de linfócitos T. Nos Golden Retrievers, 54% dos tumores linfoides originam-se a partir de linfócitos T, e os outros 46% são originários de linfócitos B. Em Cocker Spaniels, somente 6,8% são de linfócitos T, enquanto 93,2% são

originários de linfócitos B. Essas diferentes prevalências, no entanto, são compartilhadas entre raças de cães relacionados. Entre as raças "toy", por exemplo, 68% dos tumores linfoides originam-se de linfócitos T, enquanto somente 34% dos linfomas em Terrier são de linfócitos T. O sexo e a castração não influenciam essa distribuição. É provável que essas distinções na suscetibilidade dos tumores sejam resultado das principais diferenças genéticas entre as raças de cães.

Modiano JF, Breen M, Burnett RC, et al. Distinct B-cell and T-cell lymphoproliferative disease prevalence among dog breeds indicates heritable risk. *Cancer Res.* 2005; 65: 5654-61.

Em cães, as leucemias podem ser classificadas com base no tipo celular envolvido (linfoide ou mieloide), na progressão clínica e na citologia (aguda ou crônica). A leucemia linfoide crônica (CLL) é a forma mais frequentemente diagnosticada. Essa doença é caracterizada pela presença de grande número de linfócitos maduros no sangue. Os animais podem ser assintomáticos, e a progressão da doença é lenta. Cerca de 70% desses casos envolvem linfócitos T (CD3+), sendo a maioria linfócitos granulares grandes (LGL). Desses LGLs, cerca de 65% são linfócitos T α/β , e o restante é γ/δ . Os casos de CLL de linfócitos T não LGL envolvem linfócitos T α/β . Os linfócitos B malignos, identificados como CD21+ e CD79a+, são responsáveis por cerca de 30% dos casos de CLL em cães. As leucemias mieloides crônicas são extremamente raras nessa espécie.

As leucemias agudas, que são menos comuns nos cães, podem ser de origem linfoide (linfócitos B; 20%) ou mieloide (70%). O restante das leucemias agudas é difícil de classificar e é considerado indiferenciado. Muitas dessas células tumorais, sejam mieloides ou linfoideas, expressam CD34. O prognóstico dessas leucemias agudas costuma ser muito ruim.

Os linfossarcomas são responsáveis por 5% a 7% dos tumores malignos em cães. Não há evidências de que esses tumores sejam induzidos por vírus. Os linfossarcomas podem ser classificados de acordo com seu sítio aparente de origem (como multicêntrico, alimentar ou mediastinal anterior) ou, alternativamente, pelo tipo celular (como histiocítico, linfocítico, linfoblástico ou plasmocítico). As formas linfocíticas costumam se originar de linfócitos T. Em muitos casos de linfomas em cães, os indivíduos afetados produzem anticorpos contra抗ígenos tumorais na forma bruta. Esses抗ígenos não são encontrados em células linfoideas normais.

Os linfomas cutâneos de linfócitos T (micose fungoide) são comuns em cães idosos. As lesões são compostas por células CD3+. Entre elas, 80% são CD8+, e as restantes são duplo negativas. A maioria (70%) dessas células possui TCRs γ/δ , principalmente quando o tumor é restrito à epiderme.

Tumores Linfoides Aviários

A doença de Marek é um tumor originário de linfócitos T, induzido por herpesvírus. As aves acometidas por essa doença costumam ser imunossuprimidas. Assim, suas respostas humorais, a rejeição a aloenxertos e as respostas em reações de

hipersensibilidade do tipo tardio são diminuídas. Essa supressão é resultante de diversos fatores, incluindo a destruição linfoide induzida pelo vírus e o desenvolvimento de macrófagos supressores. Esses macrófagos restringem a replicação das células tumorais, mas, ao fazerem isso, suprimem a resistência das aves a outras infecções. A leucose linfoide é um tumor originário de linfócitos B. As aves afetadas normalmente apresentam respostas humorais deprimidas e menor resposta a mitógenos. Ainda assim, em alguns casos dessa doença, pode-se observar hipergamaglobulinemia.

Autoimunidade: Princípios Gerais

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Indução de Autoimunidade

Respostas imunológicas normais

Antígenos Ocultos nas Células ou em Tecidos (Antígenos Crípticos)

Antígenos Gerados por Alterações Moleculares

Edição do Receptor

Respostas Imunológicas Anormais

Falha do Controle Regulador

Autoimunidade Induzida por Infecção

Mimetismo Molecular

Propagação de Epitopos

Ativação Bystander

Microquimerismo

Fatores Predisponentes

Predisposição Genética

Predisposição Racial

Microflora intestinal

Mecanismos de Dano Tecdual em Autoimunidade

Hipersensibilidade tipo I

Hipersensibilidade tipo II

Hipersensibilidade Tipo III

Hipersensibilidade Tipo IV

Pontos Principais

- A autoimunidade é uma consequência inescapável do modo pelo qual o sistema imune

tem evoluído.

- Nem toda autoimunidade é patológica. Uma resposta autoimune normal pode ser montada contra抗ígenos adquiridos em estágios tardios da vida, contra抗ígenos intracelulares e contra抗ígenos resultantes do desenvolvimento de novas configurações moleculares.
- A maioria das doenças autoimunes resulta da falha em garantir a manutenção da tolerância contra autoantígenos.
- Pode haver uma forte predisposição genética para o desenvolvimento de autoimunidade.
- Algumas doenças autoimunes são desencadeadas por estimulação do sistema imune, como infecções virais, imunização e alguns fármacos.
- Nas doenças autoimunes, as lesões que se desenvolvem são geradas pelos mecanismos de hipersensibilidade.

As doenças autoimunes são relativamente comuns. Ocorrem em aproximadamente 5% dos seres humanos e, provavelmente, em proporção similar nos animais domésticos. A maioria representa o surgimento de clones de linfócitos “mal comportados” que são direcionados contra componentes corporais normais. O fato destes linfócitos tenderem a surgir em períodos posteriores da vida sugere que, como o câncer, provavelmente representem o resultado de múltiplas e variadas mutações. Apesar de uma única mutação não ser suficiente para permitir uma resposta autoimune, múltiplas mutações podem eventualmente permitir que linfócitos autorreativos se desenvolvam. Linfócitos, as células-chave do sistema imunológico, são estimulados a proliferar por抗ígenos. Devido à ubiquidade de microrganismos e de抗ígenos ambientais, os linfócitos encontram-se sob constante pressão para proliferar. A presença de um suprimento constante de autoantígenos é especialmente significativa. Muito da complexidade do sistema imunológico é determinado pela necessidade de manter um crescimento contínuo de linfócitos sob avaliação.

A supressão do crescimento linfocitário é controlada por múltiplos mecanismos, incluindo seleção negativa pelo timo, o requerimento de múltiplos sinais coestimulatórios, cooperação linfocitária e atividade das populações de células regulatórias. Estes mecanismos regulatórios geralmente se sobrepõem, tanto que o desenvolvimento de clones “mal comportados” autorreativos não ocorre repentinamente. Há várias mutações acumuladas, levando a alterações sutis nos padrões regulatórios e à perda do controle da proliferação de linfócitos. Considerações semelhantes se aplicam ao desenvolvimento de tumores linfoideos. Seria muito incomum o desenvolvimento de autoimunidade como resultado de uma única mutação em uma molécula importante.

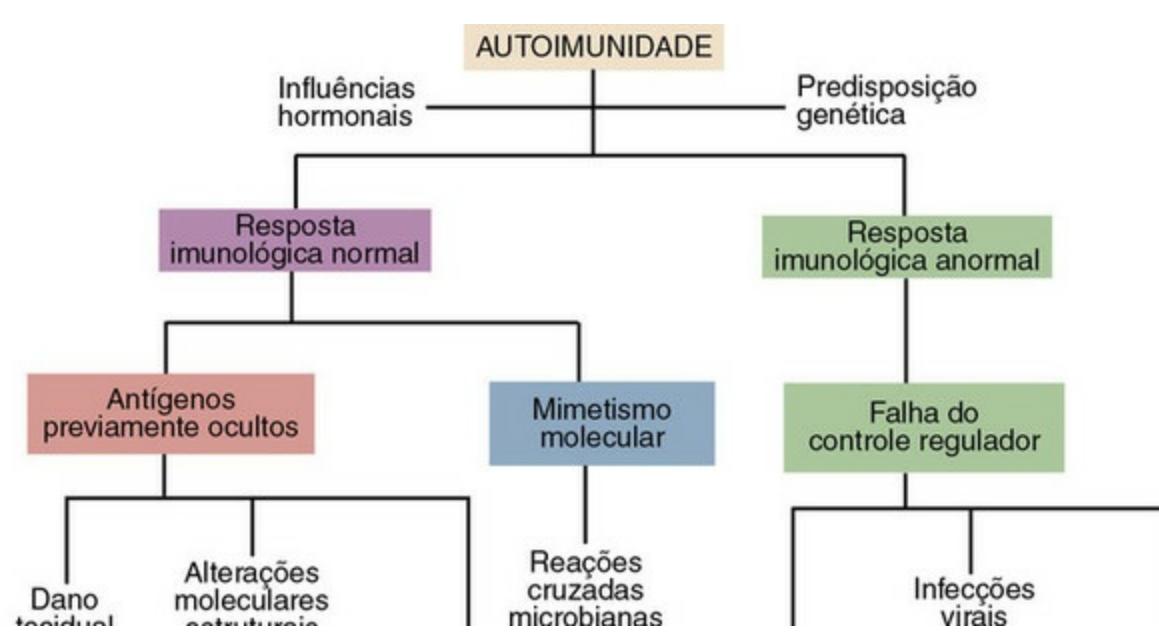
Um perigo inescapável associado à imunidade adquirida é o desenvolvimento de autoimunidade. Pela evolução de um sistema de defesa que pode reconhecer qualquer determinante抗ígenico microbiano possível, os vertebrados também desenvolveram o potencial de autodestruição. A geração aleatória de receptores de ligação de抗ígenos assegura que os linfócitos produzidos possam se ligar e responder aos autoantígenos.

Estimou-se que 20% a 50% dos receptores de linfócitos T (TCRs) e dos receptores de antígenos de linfócitos B (BCRs) gerados desta forma se ligarão com alta afinidade aos autoantígenos. Estas células autorreativas são rigorosamente suprimidas, tanto que somente poucos animais desenvolvem autoimunidade. No entanto, ainda são desconhecidas as razões pelas quais estes indivíduos desenvolvem doenças autoimunes. Muitos fatores influenciam a suscetibilidade à autoimunidade. Estes incluem sexo, idade, genética e infecções virais. Sabe-se também que o desenvolvimento de autoanticorpos é um evento relativamente comum que, por si só, não leva inevitavelmente à doença autoimune. Aliás, alguns autoanticorpos possuem função fisiológica.

Como não se sabe precisamente o que causa a doença autoimune, este capítulo revisa alguns dos muitos diferentes fatores predisponentes que têm sido identificados ou propostos, como também os mecanismos pelos quais a autoimunidade causa dano tecidual e doença. Como em outras funções imunes, tanto os linfócitos T como os linfócitos B podem mediar a autoimunidade. Assim, em algumas doenças autoimunes, o processo é mediado apenas por autoanticorpos. Em outros, o dano é desencadeado apenas por linfócitos T ou pela combinação de autoanticorpos e linfócitos T.

Indução de Autoimunidade

As doenças autoimunes parecem se desenvolver espontaneamente, e as causas predisponentes são raramente óbvias. No entanto, são classificadas em duas principais categorias: podem resultar tanto de uma resposta imune normal a um antígeno anormal ou incomum, ou podem resultar de uma resposta imune anormal a um antígeno normal (Fig. 34-1). A segunda categoria é provavelmente a mais comum. Nestes casos, ocorre falha dos mecanismos que normalmente previnem o desenvolvimento de autorreatividade de linfócitos T e B. Diversos fatores ambientais e genes contribuem para esta falha, e ela pode nem sempre ser completa. As doenças autoimunes podem resultar de uma resposta aberrante a um único antígeno específico, ou, alternativamente, decorrer de um defeito na regulação das funções de linfócitos T e B.



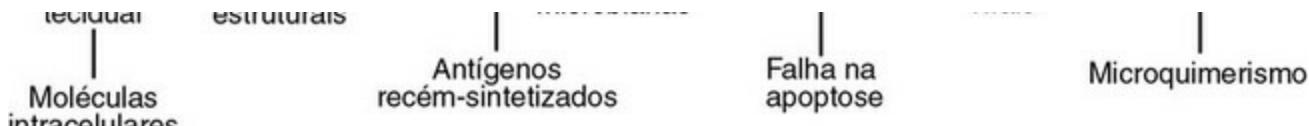


FIGURA 34-1 Esquema simplificado da patogenesia das doenças autoimunes.

Respostas imunológicas normais

Muitas respostas autoimunes simplesmente refletem em uma resposta imune normal a um antígeno que estava previamente oculto ou, alternativamente, são resultado de uma reação cruzada entre um agente infeccioso e um componente celular normal. Muitos autoanticorpos de ocorrência natural participam da homeostasia e regulação. São usualmente de baixa titulação, imunoglobulinas M de baixa afinidade (IgM) ou são anticorpos IgG direcionados contra fragmentos de proteínas, ou proteínas danificadas por oxidação ou enzimas.

Antígenos Ocultos nas Células ou em Tecidos (Antígenos Crípticos)

Muitas respostas autoimunes são desencadeadas quando linfócitos T não tolerantes encontram autoantígenos previamente ocultos. Afinal, linfócitos T somente podem tornar-se tolerantes aos autoantígenos se forem primeiramente expostos a estes抗ígenos. Existem muitos autoantígenos que não induzem tolerância porque estão ocultos dentro de células ou de tecidos.

Embora o controle do sistema imunológico requeira que a maioria das células autorreativas seja eliminada, não se deve assumir que todas as respostas autoimunes são ruins ou possam causar doença. De fato, algumas respostas autoimunes têm funções fisiológicas. Por exemplo, os eritrócitos devem ser removidos do sangue conforme chegam ao fim de seu ciclo de vida. Este processo é acompanhado por autoanticorpos. Conforme os eritrócitos envelhecem, uma proteína de transporte aniónico denominada CD233 (ou proteína banda 3) é gradualmente oxidada e um novo epitopo é exposto. Este novo epitopo é reconhecido por autoanticorpos IgG. Estes autoanticorpos se ligam aos eritrócitos velhos e desencadeiam fagocitose pelos macrófagos esplênicos. O CD233 é encontrado em muitos outros tipos celulares, e sua exposição em células velhas, com subsequente opsonização, constituem um mecanismo importante de eliminação.

Muitos autoantígenos são encontrados em locais onde eles nunca encontram linfócitos circulantes. Por exemplo, nos testículos, novos抗ígenos aparecem somente na puberdade – fato este que ocorre muito tempo depois que o sistema de linfócitos T se desenvolveu e tornou-se tolerante aos autoantígenos. Injúria aos testículos pode permitir que proteínas dos tecidos danificados alcancem a circulação sanguínea, encontrem células sensíveis aos autoantígenos e estimulem autoimunidade. Os抗ígenos ocultos também podem ser encontrados dentro das células. Por exemplo, após um ataque cardíaco, autoanticorpos podem ser produzidos contra as mitocôndrias das células musculares cardíacas. Em cães com hepatite crônica, os animais desenvolvem anticorpos

contra proteínas de membrana dos hepatócitos. Em doenças em que os danos teciduais são amplos, como na tripanossomíase ou na tuberculose, autoanticorpos a muitos抗ígenos teciduais diferentes podem ser detectados no soro.

Antígenos Gerados por Alterações Moleculares

A produção de alguns autoanticorpos pode ser desencadeada pelo desenvolvimento de epitopos completamente novos em proteínas normais. Dois exemplos de autoanticorpos gerados desta forma são os fatores reumatóides (RFs) e as imunoconglutininas (IKs, da derivação alemã).

Os RFs são autoanticorpos dirigidos contra outras imunoglobulinas. Quando um anticorpo se liga a um抗ígeno, o formato da molécula de imunoglobulina se altera de tal forma que novos epitopos são expostos em sua região Fc. Estes novos epitopos podem estimular a formação de RF, os quais são produzidos em doenças em que grandes quantidades de imunocomplexos são geradas. Dentre elas inclui-se a doença autoimune das articulações denominada artrite reumatoide e uma doença chamada lúpus eritematoso sistêmico (SLE), nas quais os linfócitos B respondem a muitos autoantígenos diferentes.

Os IKs são autoanticorpos dirigidos contra componentes do sistema complemento C2, C4 e, especialmente, C3. Os epitopos que estimulam a formação de IK são expostos quando estes componentes do complemento são ativados. O nível sérico de IKs reflete a quantidade de ativação do complemento; assim, por um lado, é uma mensuração da estimulação抗igenica à qual o animal está sujeito. Os níveis de IK são indicadores inespecíficos da prevalência de doenças infecciosas dentro de uma população animal. Seu papel fisiológico é incerto, mas eles podem aumentar a opsonização mediada pelo complemento.

Edição do Receptor

Os receptores de抗ígeno de células B e T são gerados por rearranjo gênico aleatório. Este processo inevitavelmente resulta na geração de receptores de抗ígeno não funcionais e autorreativos. Rearranjos nos segmentos gênicos do receptor continuarão mesmo após um receptor completo ser formado. Assim, se um linfócito B imaturo produz um receptor que se liga a um autoantígeno, o desenvolvimento subsequente do linfócito B é bloqueado, enquanto a cadeia leve de seu receptor continua sofrendo recombinação. Este é um processo ativo direcionado pelo autoantígeno. Esta substituição de uma cadeia leve por outra leva a mudanças na especificidade do receptor e, eventualmente, torna a célula não mais autorreativa. A edição de receptores ocorre somente em linfócitos B imaturos. Linfócitos B maduros, que se ligam aos autoantígenos, não sofrem edição do receptor, mas são induzidos a sofrer apoptose.

Respostas Imunológicas Anormais

Falha do Controle Regulador

Embora a autoimunidade possa ser deflagrada por epitopos ocultos, para a doença autoimune se desenvolver, é necessária uma resposta sustentada. Isto pode ocorrer por uma falha nos mecanismos de controle normais do sistema imunológico e pode ser demonstrado de maneira simples, por meio da injeção de eritrócitos de ratos em camundongos. Após a injeção, os camundongos não somente produzem anticorpos contra as células de ratos, mas também desenvolvem uma resposta autoimune transitória e autolimitante aos seus próprios eritrócitos. Esta resposta autoimune é rapidamente controlada pelas células reguladoras e dura somente alguns poucos dias. No entanto, se a atividade das células reguladoras nestes camundongos é prejudicada, como ocorre em camundongos New Zealand Black (NZB), por exemplo, então estes autoanticorpos serão mantidos, ocasionando destruição de eritrócitos e anemia.

É comum encontrar doenças autoimunes associadas a tumores linfoides. Por exemplo, a miastenia grave, uma doença autoimune envolvendo a junção neuromuscular, é comumente associada à presença de carcinoma tímico. No homem, há um aumento de 4 vezes na incidência de artrite reumatoide em pacientes com tumores linfoides malignos, e há evidência para uma associação similar em outros mamíferos. Uma vez que muitos tumores linfoides resultam de uma falha nos mecanismos de controle imunológico, pode também ocorrer uma falha simultânea na autotolerância. Alternativamente, alguns tumores podem representar o desenvolvimento de clones de células impedidas de produzir autoanticorpos. Também é possível que alguns tumores linfoides possam se desenvolver como resultado da estimulação prolongada do sistema imunológico por autoantígenos.

Potencialmente perigosos, linfócitos autorreativos são normalmente destruídos no timo por apoptose disparada pelo CD95 (Fas) ([Capítulo 18](#)). Defeitos no CD95 ou em seu ligante, CD154 (CD95L) causam autoimunidade por permitir que linfócitos T anormais sobrevivam e causem doença. Isto é bem demonstrado na cepa lpr de camundongos. Estes animais possuem uma mutação em seu gene CD95 que altera a estrutura de seu domínio intracelular e bloqueia seu funcionamento. Uma mutação (denominada gld) no CD95L apresenta efeito similar. Ambos os camundongos lpr e gld desenvolvem lesões autoimunes múltiplas acompanhadas de linfoproliferação. Alguns investigadores têm sugerido que a mutação no CD95 pode contribuir para a patogenesia do lúpus em outros mamíferos. O gene AIRE (autoimune regulador) permite que múltiplos autoantígenos sejam expressos nas células epiteliais tímicas. Linfócitos T que respondem a estes autoantígenos são destruídos. Assim, as pessoas com o gene AIRE defeituoso desenvolvem autoimunidade contra múltiplos órgãos endócrinos, contra a pele e outros tecidos.

Autoimunidade Induzida por Infecção

As doenças autoimunes são desencadeadas por diversos fatores ambientais, sendo que agentes infecciosos são os mais importantes causadores. Entretanto, estes não podem ser

responsabilizados por todo o processo autoimune, uma vez que as infecções são muito comuns e as doenças autoimunes são razoavelmente raras. Por exemplo, camundongos infectados com certos reovírus desenvolvem uma doença autoimune poliendócrina caracterizada por diabetes *melito* e retardo no crescimento. Estes camundongos infectados desenvolvem autoanticorpos contra a glândula hipófise, o pâncreas, a mucosa gástrica, núcleo, glucagon, hormônio do crescimento e insulina. De modo semelhante, em camundongos NZB, a infecção persistente por um tipo de retrovírus tipo C leva à produção de autoanticorpos contra ácidos nucleicos e eritrócitos. Bactérias como *Streptococcus pyogenes*, *Borrelia burgdorferi* e *Leptospira interrogans* podem desencadear doença cardíaca autoimune, artrite e uveíte, respectivamente. O protozoário *Trypanosoma cruzi* desencadeia uma cardiomiopatia autoimune.

A situação com doença autoimune espontânea é menos clara. Diversas tentativas foram realizadas para se isolar vírus de pacientes com doença autoimune, porém os resultados foram diversos. Por exemplo, lúpus eritematoso sistêmico em cães e no homem tem sido associado tanto com um retrovírus tipo C quanto com infecção por paramixovírus. Pequenas quantidades do genoma do vírus *Epstein-Barr* podem ser observadas em glândulas salivares de pessoas com síndrome de *Sjögren*. Além do mais, evidências epidemiológicas apontam para uma participação de vírus em doenças como esclerose múltipla, artrite reumatoide e diabetes melito insulinodependente, em crianças.

Como a indução de autoimunidade por meio dos vírus ainda é incerta, outros três mecanismos são conhecidos: mimetismo molecular, propagação do epitopo e ativação *bystander*.

Mimetismo Molecular

A autoimunidade pode resultar do mimetismo molecular, um termo utilizado para descrever o compartilhamento de epitopos entre um agente infeccioso ou parasitário e um autoantígeno (Fig. 34-2). Células B podem ser estimuladas por um epitopo estranho que tenha reação cruzada com um autoantígeno. No entanto, eles somente responderão a este epitopo se receberem auxílio de linfócitos T. Se os linfócitos T auxiliares (Th) reconhecerem os epitopos microbianos como estranhos, eles podem desencadear uma resposta que permita aos linfócitos B autorreativos produzirem autoanticorpos. Uma vez que a resposta de linfócitos B é disparada desta forma, o agente infeccioso pode ser removido enquanto a resposta autoimune continua – um processo de “batida-e-fuga”.

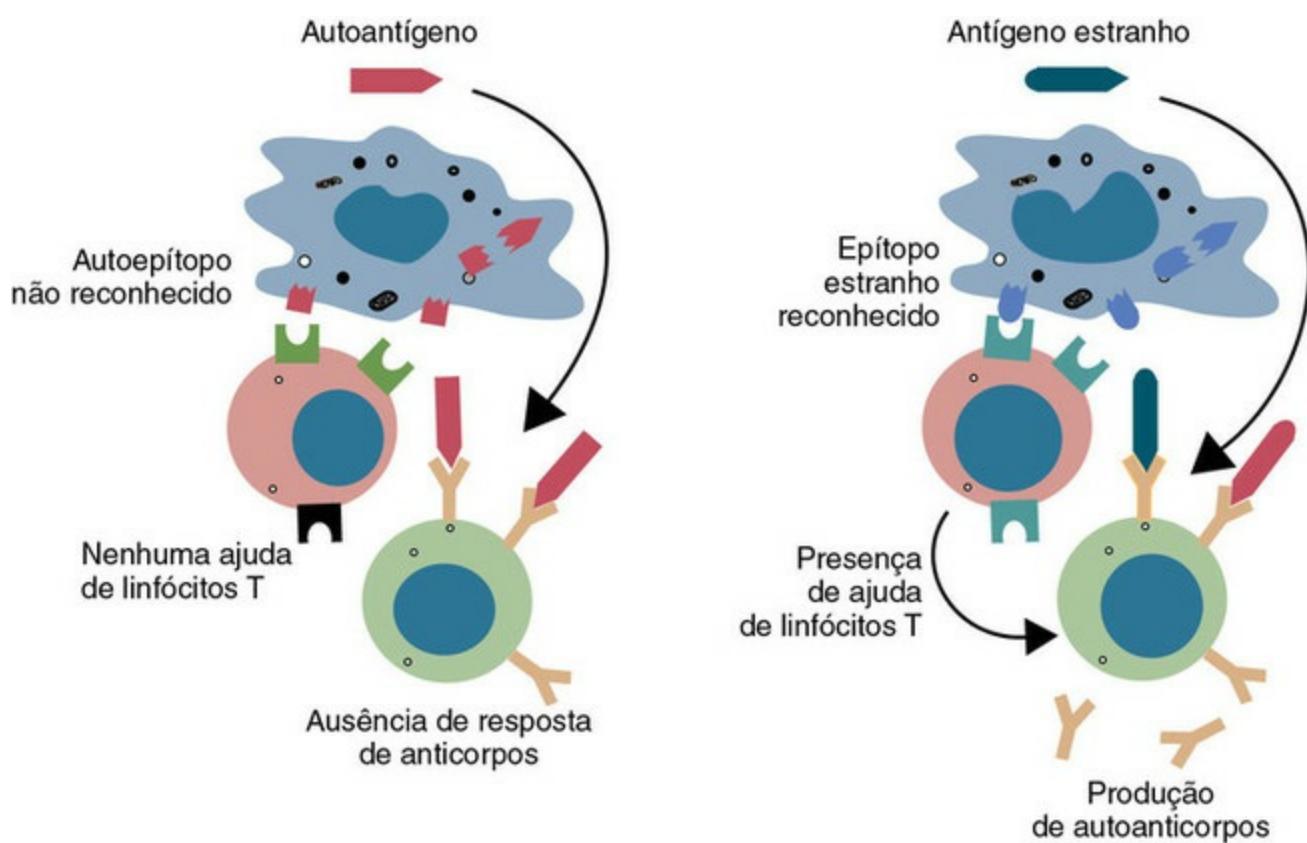


FIGURA 34-2 Reações cruzadas com抗ígenos estranhos podem ser suficientes para desencadear uma população de linfócitos T auxiliares que promoverá uma resposta autoimune pelos linfócitos B. Um efeito auxiliar desencadeado por um抗ígeno estranho pode inadvertidamente permitir a ocorrência de uma resposta autoimune.

Muitos exemplos de mimetismo molecular são atualmente conhecidos. Por exemplo, o parasita *Trypanosoma cruzi* contém抗ígenos que fazem reação cruzada com neurônios e musculatura cardíaca de mamíferos. Indivíduos infectados com *T. cruzi* produzem autoanticorpos que causam doença cardíaca e do sistema nervoso. O mimetismo molecular pode também causar as lesões cardíacas da febre reumática em crianças. Anticorpos contra a proteína M da parede celular de estreptococos do grupo A fazem reação cruzada com miosina cardíaca. Crianças infectadas com certas cepas de estreptococos do grupo A produzem anticorpos antimiocárdio e assim desenvolvem doença cardíaca. Algumas cepas de estreptococos podem causar glomerulonefrite aguda em crianças como resultado da produção de anticorpos que fazem reação cruzada com a membrana basal glomerular. Outros exemplos de mimetismo molecular que podem ser significativos incluem a DNA polimerase do vírus *Epstein-Barr*, que faz reação cruzada com a proteína básica de mielina e pode estar envolvida na indução da esclerose múltipla, e a proteína VP2 do capsídeo do poliovírus, que faz reação cruzada com o receptor de acetilcolina e pode induzir miastenia grave.

A integrina CD11a/18 (LFA-1) compartilha um determinante抗ígenico com a proteína de superfície externa do agente da doença de *Lyme*, *Borrelia burgdorferi*. Os pacientes infectados com este organismo montam uma resposta imune inicial que pode então tornar-se uma resposta autoimune. Em aproximadamente 10% dos pacientes com artrite por doença de *Lyme*, os antibióticos falham na resolução desta, sugerindo que, uma vez deflagrado, o processo autoimune pode ocorrer mesmo na ausência da bactéria.

Anticorpos contra proteínas de choque térmico microbianas são encontrados no soro

de seres humanos e de ratos com artrite reumatoide, espondilite anquilosante e SLE. A injeção de *Mycobacterium tuberculosis* mortos em adjuvante completo de Freund pode causar artrite em ratos, e linfócitos T destes animais podem transferir artrite a receptores singênicos saudáveis. Estes linfócitos T respondem a HSP 60, uma proteína de choque térmico micobacteriana ([Capítulo 25](#)). O mimetismo molecular entre a HSP 60 microbiana e de mamíferos pode ser importante na artrite reumatoide porque as proteínas de choque térmico são altamente conservadas, e linfócitos T de pacientes com artrite reumatoide são também dirigidos contra a HSP 60.

Espondilite anquilosante é uma artrite autoimune humana que afeta as articulações periféricas, sacroilíacas e a coluna vertebral. Os pacientes também desenvolvem uveíte anterior aguda (inflamação da íris e de estruturas adjacentes no olho). Mais de 95% das pessoas com espondilite anquilosante possuem o alelo HLA-B27 do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe I, enquanto na população normal a prevalência deste alelo é menor que 8%. Acredita-se que a doença resulte do mimetismo molecular entre a região hipervariável do HLA-B27 e os抗ígenos encontrados em *Klebsiella pneumoniae* e outras bactérias relacionadas. *K. pneumoniae* é encontrada mais frequentemente que o normal no intestino de pacientes com espondilite anquilosante e uveíte ativas, e em pacientes com níveis séricos elevados de IgA contra Klebsiella. A inserção do B27 em camundongos e subsequente infecção destes animais com *K. pneumoniae* causam uma espondilite aguda.

Alelos semelhantes ao HLA-B27 foram clonados de bonobos, gorilas, *Rhesus* e *cinomolgus*, e a espondilite anquilosante associada ao HLA-B27 foi descrita em gorilas. De fato, até 20% dos gorilas selvagens podem ter espondilite, e a doença também foi descrita em gibões, babuínos e *Rhesus*.

Na pneumonia enzoótica suína causada pelo *Mycoplasma hyopneumoniae*, os anticorpos contra o micoplasma fazem reação cruzada com os pulmões suíños, e na pleuropneumonia contagiosa bovina há reação cruzada entre抗ígenos do *Mycoplasma mycoides* e os pulmões bovinos. Não se sabe em qual extensão estes autoanticorpos contribuem para a patogenesia destas doenças. Existe uma relação mais clara entre a infecção causada por *Leptospira interrogans* e o desenvolvimento de oftalmia periódica, principal causa da cegueira em cavalos ([Capítulo 35](#)).

Alguns superantígenos microbianos também podem deflagrar autoimunidade. O superantígeno enterotoxina B de estafilococos ativa os mesmos linfócitos T que reagem com mielina e induz a uma encefalite autoimune. Sugere-se que superantígenos bacterianos possam deflagrar artrite reumatoide porque a população de linfócitos T nas articulações afetadas é rica em células contendo certos domínios V do TCR. Os superantígenos são os únicos agentes conhecidos capazes de alterar a expressão gênica da região V.

Propagação de Epitópos

Em alguns casos, a autoimunidade parece surgir de uma resposta imunológica normal contra um抗ígeno estranho que, subsequentemente, se expande para incluir autoantígenos. Quando uma resposta autoimune é iniciada, é primeiramente direcionada

contra um epitopo simples do antígeno causador. Entretanto, conforme o processo evolui, as respostas celulares T e B diversificam e respostas começam a ser direcionadas contra epitopos adicionais. No início, existirão outros epitopos na mesma proteína. Eventualmente, as respostas podem se propagar para epitopos em outros autoantígenos. A propagação de epitopos foi demonstrada em doenças autoimunes como tireotoxicose e diabetes e pode justificar algumas das dificuldades encontradas no controle destas doenças.

Ativação Bystander

Quando os vírus causam dano tecidual, antígenos previamente ocultos podem ser liberados. Estes antígenos podem ativar linfócitos próximos ("bystanders") que não estavam envolvidos na resposta antiviral. Além do mais, linfócitos T podem, em resposta a um antígeno, produzir uma mistura de citocinas como os fatores de necrose tumorais (TNFs) e óxido nítrico, resultando em morte de células próximas e ativação de resposta autoimune. Os vírus podem induzir uma resposta inflamatória que resulta em liberação de múltiplas citocinas. Patógenos podem causar proliferação linfocitária inapropriada por ação sobre PRRs que geram moléculas coestimulatórias e mediadores pró-inflamatórios. Estas citocinas podem ativar linfócitos T anteriormente inativos. Como resultado, os linfócitos T podem atacar autoantígenos anteriormente ignorados. Evidências sugerem que a diabetes induzida pelo vírus *Coxsackie* é mediada em grande parte por ativação "bystander" (Fig. 34-3). Infecção prolongada por alguns vírus podem induzir autoimunidade como resultado de ativação crônica de respostas imunológicas. Deste modo, uma ativação prolongada de linfócitos B policlonais pode resultar no surgimento eventual de clones autorreativos.

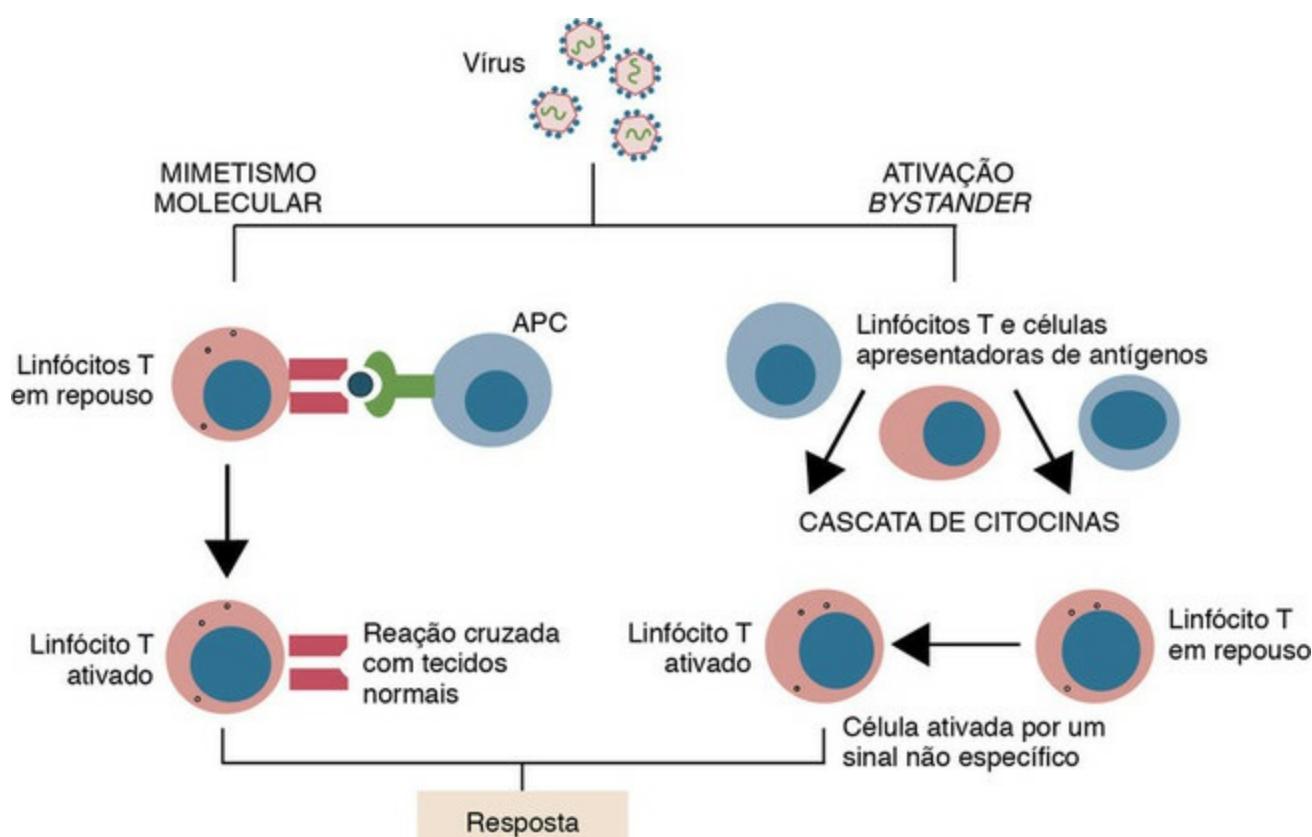


FIGURA 34-3 Os vírus podem deflagrar uma resposta autoimune tanto por mimetismo molecular como pela ativação *bystander*.

Microquimerismo

Durante a gestação, as mães e seus fetos podem trocar algumas células. Algumas destas células fetais podem persistir no corpo materno por muitos anos após a gestação. Por sua vez, as células maternas podem sobreviver por muitos anos em seus descendentes. Estas células são aceitas por um sistema imune tolerante. O processo é chamado de microquimerismo fetal e sugere-se que estas células persistentes podem ser a causa de algumas doenças autoimunes. Em mulheres com esclerodermia autoimune, é possível encontrar linfócitos T e B, células *natural killer* (NK), como também monócitos fetais em seu sangue. Nestas pacientes, sugere-se que a esclerodermia é uma forma de doença do enxerto *versus* hospedeiro. A transferência de células maternas ao feto também pode causar autoimunidade. Por exemplo, pequenos números de células maternas podem ser detectadas no sangue de muitos meninos com a doença dermatomiosite autoimune. Em todos estes casos, o número de células estranhas persistentes é tão pequeno que estas não podem ser a única causa de doença autoimune.

Fatores Predisponentes

Predisposição Genética

Embora os vírus ou outros agentes infecciosos possam desencadear respostas autoimunes, é claro que nem todos os indivíduos infectados desenvolvem esse tipo de doença. Isto ocorre porque fatores genéticos são os determinantes de suscetibilidade à doença. A análise genética de camundongos identificou, no mínimo, 25 genes que contribuem para a autoimunidade se forem perdidos ou superexpressados. Estes genes incluem aqueles que codificam para citocinas, receptores de citocinas, coestimuladores, moléculas que regulam a apoptose, moléculas que regulam a depuração de抗ígenos e membros das cascadas sinalizadoras de citocinas ou抗ígenos. Algumas doenças resultam de um defeito em um único gene, como as mutações lpr ou gld. Seus produtos gênicos possuem papel-chave na destruição de linfócitos T autorreativos. Na sua ausência, ocorrem a proliferação excessiva de linfócitos T e a autoimunidade. Outros defeitos decorrem de deficiências hereditárias do complemento. Mais comumente, o papel dos genes no processo é complexo. Desta maneira, os genes influenciam a gravidade da doença e nenhum gene específico é necessário ou suficiente para a expressão da doença. Mesmo que um animal tenha um painel completo de alelos de suscetibilidade em múltiplos *loci*, a apresentação da doença evidente pode depender da carga genética do animal. Esta complexidade genética provavelmente também contribui para diferentes apresentações da doença, pois pode ser determinada por diferentes painéis de genes que contribuem para o problema. A análise genética é também complicada porque genes suscetíveis podem ou não interagir entre si. A vulnerabilidade

de um órgão-alvo ao dano autoimune pode também ter um componente hereditário.

Os genes que predominantemente estão associados com doenças autoimunes são aqueles do MHC. As moléculas do MHC regulam a apresentação de epitopos processados. Assim, em teoria, eles determinam resistência ou suscetibilidade a muitas doenças. Na prática, há forte seleção contra genes que predispõem à maior suscetibilidade a agentes infecciosos, de modo que os genes do MHC têm sido selecionados para uma forte resposta à maioria dos patógenos infecciosos comuns. Em contraste, as doenças autoimunes em animais velhos em período de pós-reprodução não oferecem uma desvantagem seletiva e predisposições ligadas ao MHC tem sido identificadas. Estudos na população humana têm demonstrado que quase todas as doenças autoimunes estão ligadas a múltiplos *loci* MHC. Presumivelmente, o autoantígeno apropriadamente processado e apresentado em uma molécula de MHC é um pré-requisito essencial para qualquer doença autoimune. Assim, a estrutura da fenda de encaixe para o antígeno no MHC determina se um autoantígeno específico deflagrará uma resposta autoimune. Alguns alelos do MHC parecem proteger contra a autoimunidade, e qualquer predisposição à autoimunidade pode ser resultado do efeito global de genes protetores e predisponentes. Além do mais, muitas doenças autoimunes estão associadas a múltiplos alelos do MHC. Por exemplo, em humanos, a combinação de HLA-A1, -B8 e -DR3 está associada a maior risco para diabetes tipo 1, miastenia grave e SLE.

Predisposição Racial

Os cães foram submetidos a dois gargalos evolutivos. O primeiro ocorreu quando foram domesticados, cerca de 20.000 anos atrás. O segundo ocorreu aproximadamente a 20 anos atrás, quando a maior parte das raças de cães atuais foi criada. O desenvolvimento de raças específicas resultou em uma seleção agressiva para comportamento e traços estruturais. Este tipo de criação, no entanto, inadvertidamente selecionou mutações nas populações fundadas. Conforme os cães foram criados, reduziu-se a heterogeneidade genética, então, muitos deles tiveram reduzida a resistência a grupos específicos de doenças.

As três principais classes de doenças imunologicamente mediadas (autoimunidade, imunodeficiência e atopia) tendem a ser encontradas mais comumente em algumas raças de cães. Assim, os Old English Sheepdog são predispostos a desenvolver doenças sanguíneas autoimunes. Certas doenças autoimunes como a poliartrite nodosa e o hipotireoidismo possuem associações familiares. Muitos cães domésticos, especialmente aqueles de raças raras, apresentam polimorfismo restrito do MHC que pode aumentar a suscetibilidade a doenças autoimunes. Em cães, há graves associações reconhecidas entre autoimunidade e alelos do MHC. Diabetes melito é associada a DLA-A3, -A7, -A10 e -B14; produção de anticorpos antinuclear é associada a DLA-12; SLE é associada a DLA-A7 e poliartrite autoimune é associada a certos alelos C4.

As raças têm sido desenvolvidas como o resultado de seleção fenotípica agressiva, muitas vezes resultando em endocruzamentos e falta de diversidade genética. Isto tem

tido dois efeitos. Primeiro, tem permitido a expressão de genes autossômicos recessivos deletérios, conforme observado no aumento da prevalência de síndromes de imunodeficiência e outros distúrbios imunológicos. Segundo, houve perda do polimorfismo do MHC. Por exemplo, o DRB1*04 é encontrado na maioria dos Boxers, DRB1*2401 pode estar restrito aos Akitas, DRB1*01 predomina em West Highland White Terriers, DQA*0203 está restrito aos Dobermans, há alta incidência de DQA*0102 em Irish Wolfhound e Chow-chows e DRB1*0101 é comum em Irish Setters. Estes haplótipos limitados determinam que os cães destas raças respondam a uma gama limitada de抗ígenos, reduzindo assim sua resistência a agentes infecciosos. Tais cães também serão mais suscetíveis a doenças autoimunes. O aumento da incidência de doenças imunológicas vista em cães é largamente atribuída ao descuido nas práticas de acasalamento.

Linhagens isogênicas de outros animais têm sido produzidas e estão associadas ao desenvolvimento espontâneo de doenças autoimunes. Por exemplo, galinhas da cepa desenvolvem tireoidite autoimune. Camundongos isogênicos NZB desenvolvem espontaneamente uma síndrome que possui uma surpreendente semelhança com o SLE ([Capítulo 36](#)). Estes camundongos desenvolvem glomerulonefrite por deposição de imunocomplexos. Eles apresentam hipergamaglobulinemia, baixos níveis de complemento e desenvolvem anemia hemolítica autoimune. Alguns também desenvolvem tumores linfoides. Os camundongos NZB produzem autoanticorpos contra抗ígenos nucleares, eritrócitos e linfócitos T, e seus linfócitos B sofrem ativação policlonal. Os camundongos New Zealand White (NZW) são fenotipicamente normais, mas o cruzamento F1 entre camundongos NZW e NZB resulta em uma síndrome semelhante ao lúpus muito mais severa. Nestes animais, a doença renal é severa e está associada a altos títulos de anticorpos a ácidos nucleicos. Estudos sobre a herdabilidade desses traços em camundongos sugerem que ela é controlada por um pequeno número de genes principais não associados e uma grande variedade de genes secundários.

Microflora intestinal

A microflora intestinal influencia o desenvolvimento de tolerância imunológica e, por esta causa, pode também afetar o desenvolvimento de doença autoimune ([Capítulo 22](#)). Por exemplo, camundongos tratados com antibioticoterapia via oral para redução da microflora intestinal desenvolvem encefalomielite alérgica experimental (EAE) menos severa do que os animais controle. Em contraste, camundongos que receberam antibióticos via intraperitoneal desenvolveram EAE cuja severidade foi similar à observada em camundongos não tratados. A proteção contra EAE foi associada à redução na produção de citocinas pró-inflamatórias, produção aumentada de interleucina-10 (IL-10) e IL-13, e atividade aprimorada do linfócito T regulador. Observou-se resultado similar em artrite autoimune experimental em que a doença foi muito mais suave em camundongos livres de patógenos específicos. Neste caso, o mecanismo foi identificado como redução da produção de IL-17 na lâmina própria intestinal. Estes camundongos reduziram a atividade Th17 e, assim, a inflamação. Se o intestino destes camundongos é

colonizado por uma única espécie de bactéria, a produção de IL-17 é restaurada, a produção de anticorpos se inicia e a artrite se desenvolve rapidamente. Um efeito oposto foi observado do desenvolvimento de diabetes tipo 1 em camundongos NOD. Neste caso, camundongos livres de patógenos específicos apresentaram uma doença mais severa do que camundongos convencionais.

Mecanismos de Dano Tecidual em Autoimunidade

Doença autoimune ocorre quando tecidos são danificados por linfócitos T autorreativos ou anticorpos. Este dano é resultado de reações de hipersensibilidade. Entretanto, múltiplos mecanismos estão envolvidos em qualquer destas doenças e isto pode variar com o tempo.

Hipersensibilidade tipo I

Em bovinos, a alergia ao leite é uma doença autoimune em que o leite (alfacaseína), normalmente encontrado somente no úbere, ganha acesso à circulação sanguínea e estimula uma resposta imune. Isto ocorre quando a ordenha é atrasada e a pressão intramamária força as proteínas do leite em direção à circulação. Por razões desconhecidas, isto deflagra uma resposta Th2 e autoanticorpos IgE são produzidos. Como resultado, as vacas afetadas podem desenvolver anafilaxia aguda ([Capítulo 28](#)). Uma condição semelhante é observada ocasionalmente em outros mamíferos domésticos, como as éguas. Apesar de anticorpos em proteínas do leite serem comumente encontrados no soro humano após o desmame rápido, no homem, a reação de hipersensibilidade tipo I não é uma sequela comum.

Hipersensibilidade tipo II

Autoanticorpos podem causar lise celular com o auxílio do complemento ou de células citotóxicas. Anemia hemolítica autoimune pode se desenvolver se os anticorpos são dirigidos contra os eritrócitos; se os anticorpos forem dirigidos contra as plaquetas, pode ocorrer trombocitopenia; e se os anticorpos atingirem as células da tireoide, isto resultará em tireoidite. Em uma forma deste processo em seres humanos, autoanticorpos contra os receptores do hormônio tireoestimulante (TSH) nas células tireoidianas estimulam a atividade da tireoide, em vez de destruí-la. Os receptores de superfície celular são alvos comuns de ataque autoimune. Além do receptor de TSH, autoanticorpos atacam o receptor de acetilcolina na miastenia grave e os receptores de insulina em algumas formas de diabetes. Autoanticorpos aos receptores β -adrenérgicos ([Capítulo 28](#)) têm sido detectados em alguns pacientes com asma. Com o bloqueio dos receptores beta, estes autoanticorpos tornam as vias aéreas altamente irritáveis, e os indivíduos afetados desenvolvem quadros severos de asma.

Hipersensibilidade Tipo III

Os autoanticorpos formam imunocomplexos com os auto-antígenos, e estes complexos podem causar inflamação. Isto é mais significativo no lúpus eritematoso sistêmico, uma doença em que muitos autoanticorpos diferentes são produzidos. Imunocomplexos depositados nos glomérulos provocam glomerulonefrite membranoproliferativa ([Capítulo 30](#)). De forma semelhante, na artrite reumatoide, imunocomplexos são depositados nas articulações e contribuem para a resposta inflamatória local.

Hipersensibilidade Tipo IV

Muitas lesões em doenças autoimunes são infiltradas com células mononucleares e uma resposta Th1 provavelmente contribui para a patogenesia destas doenças. Linfócitos T citotóxicos causam desmielinização na encefalite alérgica experimental e na esclerose múltipla humana. Diabetes melito insulinodependente pode decorrer de uma resposta mediada por células, uma vez que as ilhotas pancreáticas afetadas podem ser infiltradas por linfócitos, e os linfócitos dos indivíduos diabéticos podem ser citotóxicos às células das ilhotas pancreáticas *in vitro*. Embora os linfócitos T citotóxicos possam destruir células diretamente, citocinas também podem causar dano tecidual. Por exemplo, TNF- α liberados por estas células aumenta a regulação de moléculas de adesão celular, incluindo selectinas, facilitando a migração de neutrófilos para as lesões.

Doenças Autoimunes Órgão-específicas

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Doenças endócrinas autoimunes

Tireoidite Linfocítica

Hipertireoidismo

Paratireoidite Linfocítica

Diabetes Melito Insulinodependente

Pancreatite Linfocítica Atrófica

Adrenalite Autoimune

Doenças neurológicas autoimunes

Polineurite Equina

Polineurite Canina

Meningite-arterite Responsiva a Corticosteroides

Meningoencefalite Necrosante

Mielopatia Degenerativa

Degeneração Cerebelar

Doenças oftalmológicas autoimunes

Uveíte Recorrente Equina

Síndrome Uveodermatológica

Doenças reprodutivas autoimunes

Doenças dermatológicas autoimunes

Doenças do Folículo Piloso

Alopecia Areata

Doenças Bolhosas

Doenças da Membrana Basal da Pele

Penfigoide Bolhoso

Dermatose por IgA Linear

Epidermólise Bolhosa Adquirida

Policondrite Recorrente

Nefrite autoimune

Anemia hemolítica imunomediada

Diagnóstico

Supressão Imunológica da Hematopoiese

Trombocitopenia autoimune

Doenças musculares autoimunes

Miastenia Grave

Polimiosite

Miosite Mastigatória Autoimune

Cardiomiopatia Canina

Hepatite crônica ativa

Pontos principais

- Os mamíferos domésticos são acometidos por uma ampla gama de doenças autoimunes. Qualquer órgão ou tecido é uma vítima potencial de ataque autoimune.
- As doenças autoimunes mais comuns nos mamíferos domésticos afetam o sistema endócrino, a pele e os eritrócitos.
- O tratamento das doenças autoimunes geralmente envolve a supressão da lesão inflamatória destrutiva, pela administração de corticosteroides. A terapia pode ser complementada com drogas imunossupressoras.

As doenças autoimunes que afetam principalmente um único órgão ou tecido presumidamente resultam de uma resposta anormal a um pequeno número de autoantígenos, e não necessariamente refletem um descontrole significativo do sistema imunológico como um todo. É provável que todos os órgãos do organismo sejam potencialmente suscetíveis a esta forma de ataque imunológico. Entretanto, doenças autoimunes direcionadas contra órgãos do sistema endócrino, pele, sangue e sistema nervoso tendem a ser mais comumente afetadas. Muito depende da espécie e raça de um animal, assim como da idade.

Doenças Endócrinas Autoimunes

Embora os animais domésticos desenvolvam doenças endócrinas autoimunes, estas afecções são diferentes daquelas que afetam os seres humanos, medida em que estes tendem a apresentar um único distúrbio, em vez de envolver múltiplos órgãos endócrinos. Ocionalmente, um cão pode ser acometido por duas ou mais doenças

endócrinas autoimunes simultaneamente (síndrome poliglandular autoimune), mas isto é raro.

Tireoidite Linfocítica

Cães, homens e frangos são acometidos por tireoidite autoimune resultante da produção de autoanticorpos contra tireoglobulina ou peroxidase tireoidiana. Estes anticorpos também podem reagir contra a tri-iodotironina (T_3) ou a tiroxina (T_4). Os cães afetados podem apresentar reações cutâneas de hipersensibilidade tardia ao extrato de tireoide injetado por via intradérmica, sugerindo a participação de mecanismos mediados por células nesta doença. Diversas raças de cães são predispostas à tireoidite e animais aparentados aos acometidos podem apresentar anticorpos antitireoidianos, embora sejam clinicamente normais. Uma forma familiar de hipotireoidismo foi documentada em Beagles e Dogues Alemães. Os cães de raças mais suscetíveis, como os Dobermans, tendem a desenvolver a doença quando jovens, enquanto animais de raças menos suscetíveis tendem a desenvolvê-la mais velhos. Infelizmente, quando a doença é diagnosticada, o cão já pode ter se reproduzido. As tireoides afetadas apresentam infiltrados compostos por plasmócitos e linfócitos, e a formação de centros germinativos pode ocorrer (Fig. 35-1). Os linfócitos invasores provavelmente causam destruição das células epiteliais por meio de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) e de citotoxicidade mediada por linfócitos T.

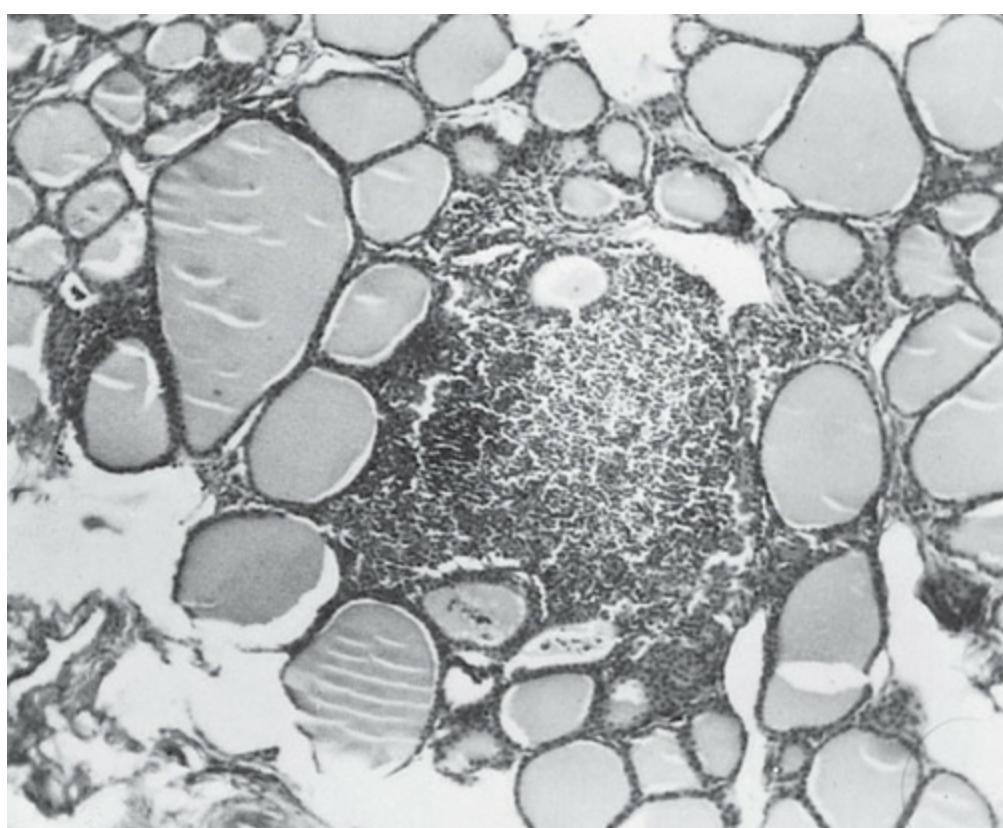


FIGURA 35-1 Um nódulo linfocítico na tireoide de um cão acometido por tireoidite autoimune. Aumento original 100X. (De uma amostra cedida pelo Dr. B.N. Wilkie.)

Em cães, os sinais clínicos surgem quando cerca de 75% da tireoide foi destruída. Estes sinais são os mesmos do hipotireoidismo: os animais são obesos, letárgicos e apresentam áreas de alopecia. Os problemas mais comuns são pelame seco, áspido e opaco; descamação; hipotricose; repilação lenta; mixedema e piodermitite. Outros sinais incluem miopatia, hiperlipidemia, hipotermia, anestro, galactorreia, diarreia ou constipação e polineuropatia. Exames da função tireoidiana, como a pesquisa de T₃ e T₄ plasmáticas por radioimunoensaio, confirmam apenas a existência de hipotireoidismo. O teste de resposta ao hormônio estimulador da tireoide (TSH) é mais útil, já que pode confirmar a inabilidade da tireoide afetada de responder ao TSH (os níveis plasmáticos de T₄ são mensurados antes e depois da injeção de TSH). Para confirmar a tireoidite autoimune, a biópsia deve demonstrar um infiltrado linfocítico característico. Os anticorpos antitireoide devem ser detectados no soro, usando ensaios imunossorbentes ligados à enzima (ELISA), imunoblots ou ensaios de fluorescência indireta ([Capítulo 41](#)). Há uma pequena correlação entre os títulos de anticorpos antitireoide e a gravidade da doença. O tratamento dos animais afetados inclui terapia de reposição com levotiroxina sódica (T₄ sintética). A melhora deve ser observada entre 4 e 6 semanas. A doença não tem cura e o sucesso do tratamento depende da eficácia da terapia de reposição.

Uma tireoidite autoimune também ocorre na linhagem OS (obesa) de galinhas Leghorn brancas. O tecido tireoidiano destas aves é densamente infiltrado por linfócitos e plasmócitos. Os autoanticorpos são dirigidos contra a tireoglobulina e as aves acometidas apresentam hipotireoidismo. Os animais também sintetizam anticorpos contra as glândulas suprarrenais, o pâncreas exócrino e as células pró-ventriculares. Timectomia neonatal previne o aparecimento das lesões.

Hipertireoidismo

O hipertireoidismo é uma doença de gatos idosos. A presença de autoanticorpos contra a peroxidase tireoidiana foi demonstrada em quase 1/3 dos casos de hipertireoidismo felino e cerca de 10% destes indivíduos também apresentam anticorpos antinucleares. Infiltrado linfocítico é também observado em aproximadamente 1/3 dos casos, e é possível que estes casos sejam imunologicamente mediados.

Paratireoidite Linfocítica

Os cães e os gatos desenvolvem hipoparatireoidismo autoimune. Os animais afetados geralmente apresentam um histórico de doença neurológica ou neuromuscular, principalmente convulsões. Os indivíduos acometidos apresentam hipocalcemia profunda e os níveis séricos de paratormônio são bastante reduzidos. O tecido paratireoidiano normal é substituído por um extenso infiltrado de linfócitos, com poucos plasmócitos. Uma vez controlada a tetania hipocalcêmica, estes animais podem ser tratados, por via oral, com vitamina D e cálcio. Seria lógico administrar terapia imunossupressora.

Diabetes Melito Insulinodependente

Em humanos, o diabetes melito insulinodependente (IDDM) é uma doença autoimune mediada por autoanticorpos contra uma enzima encontrada nas células das ilhotas pancreáticas, denominada ácido glutâmico descarboxilase. Alguns casos de IDDM em cães podem também ser imunologicamente mediados. A doença, na espécie canina, é associada à atrofia das ilhotas pancreáticas e à perda de células β . Em alguns indivíduos, as ilhotas apresentam infiltrados linfocíticos. Experimentalmente, as células mononucleares circulantes de cães diabéticos suprimiram a produção de insulina em culturas de células das ilhotas de camundongos. O soro de cães com IDDM lisam estas células das ilhotas na presença de componentes do sistema complemento (Fig. 35-2). Quando soros de cães foram testados, em ensaios de imunofluorescência, quanto à presença de anticorpos contra células b cultivadas, 9 de 23 indivíduos diabéticos apresentaram reações fortemente positivas e mais 3 apresentaram reações fracas. Somente um dos 15 cães normais obteve uma resposta positiva. Desta forma, as células citotóxicas ou os anticorpos, ou ambos, podem ser responsáveis pela destruição das células b em cães. Uma predisposição familiar à IDDM foi observada em Samoiedas. Genes que podem influenciar o desenvolvimento de diabetes melito canino incluem aqueles relacionados à citocina regulatória interferon- γ (IFN- γ), interleucina-12 (IL-12), IL-14 e IL-10. Estes genes foram avaliados para polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNPs) em diferentes raças de cães. Associações significativas foram observadas para IL-4 em Collies, Terriers Cairn e Schnauzers, e para IL-10 em Cavaliers Spaniel. Isto sugere que genes para citocinas que influenciam o balanço Th1/Th2 determinam suscetibilidade a diabetes. Portanto, se o diabetes autoimune for diagnosticado, o tratamento deve incluir agentes imunossupressores, como a prednisolona, a ciclofosfamida ou a azatioprina. Em Samoiedas, observou-se uma predisposição familiar à IDDM.

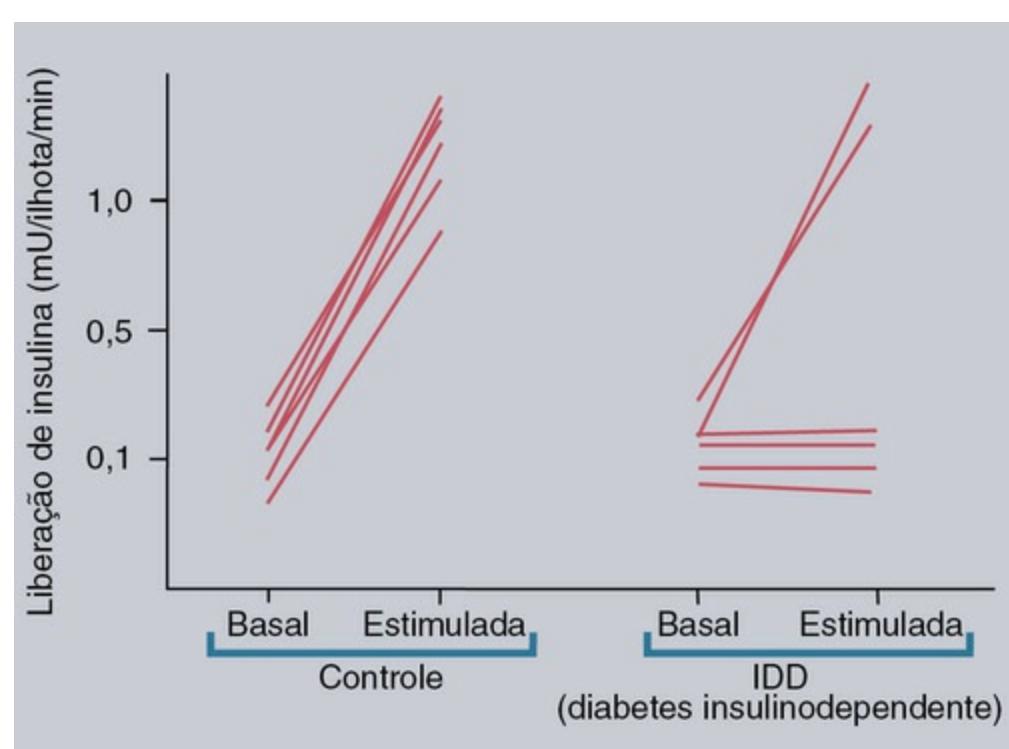


FIGURA 35-2 Liberação de insulina por ilhotas incubadas *in vitro* na presença de soros de 6 cães controles ou portadores de diabetes melito insulinodependente e de componentes do sistema complemento. dos 6 soros de cães diabéticos, 4 inibiram a liberação de insulina pelas ilhotas cultivadas. (De Sai P, Debray-Sachs M, Jondet A, et al: Anti-beta-cell immunity in insulinopenic diabetic dogs, *Diabetes* 33:135-140, 1984.)

Camundongos não obesos (NOD) desenvolvem IDDM espontâneo associado à infiltração das células das ilhotas pancreáticas por linfócitos. Esta doença lembra o diabetes humano tipo 1. O desenvolvimento de diabetes em camundongos NOD é influenciado pela sua microbiota. Deste modo, os camundongos NOD de linhagens livres de patógenos que não possuem a proteína MyD88 (MyD88 é uma molécula adaptadora para receptores inatos como os receptores do tipo *toll* [TLRs]) não desenvolvem diabetes, enquanto camundongos NOD MyD88⁻ de linhagens totalmente livres de germes desenvolvem. Se micróbios comensais conhecidos são fornecidos a estes camundongos de linhagens livres de germes, o diabetes será menos severo. Do mesmo modo, micróbios comensais provenientes do intestino de camundongos NOD MyD88⁻ de linhagens livres de patógenos atenuam a doença, quando fornecidos a camundongos de linhagens livres de germes. De alguma maneira, a interação da microbiota intestinal com o sistema imune inato modifica a predisposição destes camundongos a desenvolver diabetes.

Pacientes humanos com IDDM tipo 1 apresentam anticorpos circulantes contra a isoforma de 67 kDa do ácido glutâmico descarboxilase (GAD65) e/ou contra o antígeno-2 de insulinoma (IA-2). Alguns cães diabéticos também apresentam tais autoanticorpos. Assim, 4 de 30 cães diabéticos possuíam autoanticorpos à GAD65, enquanto 3 cães possuíam autoanticorpos ao IA-2. Dois cães possuíam autoanticorpos a ambos os抗ígenos.

O diabetes melito é raro em bovinos. Os animais acometidos apresentam ilhotas pancreáticas atrofiadas e em número reduzido, com perda parcial ou completa de células b. Linfócitos comumente infiltram as ilhotas remanescentes.

Pancreatite Linfocítica Atrófica

A causa mais comum de uma deficiência pancreática exócrina em cães é a atrofia associada a um infiltrado linfocítico. Esta enfermidade é predominantemente observada em Pastores Alemães e Collies de pelo longo. Os linfócitos infiltrantes são principalmente CD4+ e CD8+. Os linfócitos CD8⁺ são associados às áreas de necrose pancreática. Alguns destes cães apresentam baixos níveis de anticorpos contra as células acinares do pâncreas; assim, esta pode ser uma doença autoimune.

Adrenalite Autoimune

Os cães podem sofrer de destruição da córtex suprarrenal mediada por linfócitos. Os animais afetados apresentam apatia, pulso fraco, bradicardia, dor abdominal, vômito, diarreia, desidratação e hipotermia. Devido à grande perda de sódio e cloreto, os indivíduos desenvolvem hipovolemia e acidose, levando a choque circulatório,

hipercalemia e arritmias cardíacas. Os níveis de corticosteroide sanguíneo são baixos nestes animais. A doença tem sido observada em associação ao hipotireoidismo.

Doenças Neurológicas Autoimunes

Uma doença cerebral autoimune, conhecida como encefalomielite alérgica experimental, pode ser induzida por meio de imunização dos animais com tecido cerebral emulsificado em adjuvante completo de Freund. Após algumas semanas, os cães ou gatos desenvolvem encefalite focal e mielite, possivelmente acompanhada de paralisia. As lesões cerebrais consistem de vasculite focal, infiltrado de células mononucleares, desmielinização perivascular e dano axonal. No soro destes animais, podem ser detectados anticorpos contra os tecidos cerebrais, embora a lesão em si seja causada por uma resposta mediada por células.

Uma encefalite similar ocorria em humanos após a administração da vacina antirrábica contendo tecido cerebral. Por esta razão, o uso de tecido cerebral de indivíduos adultos na produção de vacinas antirrábicas foi interrompido; atualmente, utiliza-se tecido cerebral de camundongos lactentes, ainda não mielinizado. A leucoencefalopatia desmielinizante pós-cinomose também pode ter origem autoimune, embora a síntese de anticorpos antimielinas pareça ser uma resposta comum aos danos teciduais no sistema nervoso central, independentemente de sua causa.

Polineurite Equina

A polineurite equina (neurite da cauda equina) é uma doença rara, que afeta os nervos sacrais e coccígeos. Os cavalos acometidos apresentam hiperestesia seguida por paralisia progressiva da cauda, do reto e da vesícula urinária, além de anestesia localizada nesta mesma região. A doença também pode estar associada à paralisia dos nervos facial e trigêmeo. Embora o envolvimento sacral e lombar seja usualmente bilateral, o acometimento do nervo cranial costuma ser unilateral. Uma inflamação granulomatosa crônica se desenvolve na região das raízes nervosas extradurais. Os nervos afetados apresentam-se espessados e pálidos. Apresentam também perda de axônios mielinizados; infiltração por macrófagos, linfócitos, células gigantes e plasmócitos e deposição de material fibroso no perineuro. Em casos graves, os troncos nervosos podem ser quase totalmente destruídos. Os cavalos acometidos possuem anticorpos circulantes contra uma proteína mielínica periférica chamada P2. A P2 pode induzir neurite experimental alérgica em roedores (veja adiante). Embora a polineurite equina possa ser uma doença autoimune, o adenovírus equino-1 foi isolado das lesões apresentadas pelos indivíduos afetados; assim, a causa desta enfermidade é complexa. Devido ao grave dano nervoso, a terapia imunossupressora ou anti-inflamatória raramente é eficaz. Neurite da cauda equina também foi relatada em um cão, que apresentou flacidez da cauda e incompetência no esvaziamento urinário. As raízes nervosas de sua cauda equina e dos nervos lombares estavam infiltrados por linfócitos T e B.

Polineurite Canina

A polineurite canina, também chamada de “paralisia do *Coonhound*”, afeta cães mordidos ou arranhados por guaxinins. Esta doença se apresenta como uma paralisia ascendente flácida simétrica, com disfunção sensorial média. O membro mordido costuma ser afetado primeiro, mas a doença é progressiva e piora entre 10 e 12 dias após a mordedura. Nos casos graves, o cão pode desenvolver quadriplegia flácida e perder a habilidade de engolir, latir ou respirar. A doença é, porém, autolimitante e, se a respiração não tiver sido prejudicada, o prognóstico é bom. Os cães costumam se recuperar completamente. Os nervos acometidos apresentam desmielinização e degeneração axonal com infiltrado de macrófagos. Uma polineurite aguda similar à paralisia do *Coonhound* foi também descrita após a vacinação de cães contra a raiva ou outras vacinas.

A paralisia do *Coonhound* e a polineurite pós-vacinal são semelhantes à síndrome de Guillain-Barré, que acomete seres humanos. Esta síndrome pode suceder uma infecção do trato respiratório superior, uma doença gastrointestinal ou mesmo vacinação. É mediada por autoanticorpos contra glicolipídeos dos nervos periféricos. O tratamento desta doença inclui a plasmaférese e a administração de imunoglobulinas intravenosas (IVIG). Os veterinários, tradicionalmente, administraram corticosteroides aos cães acometidos por polineurite, mas a eficácia destas drogas é incerta.

A utilização do tecido do nervo ciático na imunização experimental de cães leva ao desenvolvimento de neurite alérgica experimental. Após um período de latência de 6 a 14 dias, os animais desenvolvem polineurite ascendente e paralisia gradual ([Fig. 35-3](#)). A doença é causada por desmielinização dos nervos periféricos resultante de um ataque autoimune.

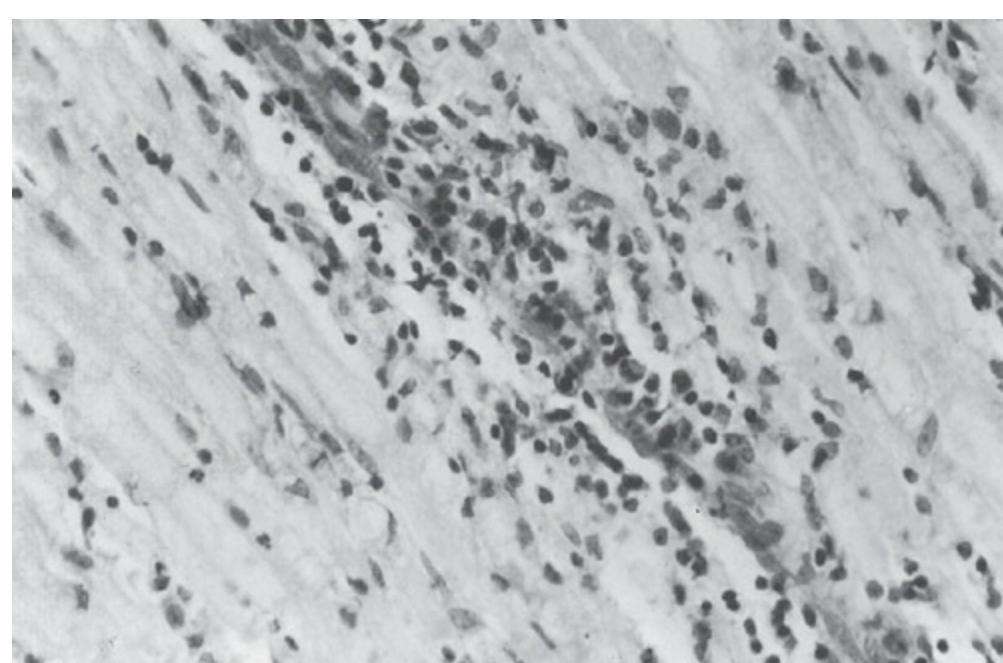


FIGURA 35-3 Corte histológico de nervo ciático de rato demonstrando um infiltrado de células mononucleares. Esta é uma lesão de neurite alérgica experimental produzida por inoculação do nervo ciático de rato em adjuvante completo de Freund. Aumento original 400X. (Cortesia do Dr. B.N. Wilkie.)

Meningite-arterite Responsiva a Corticosteroides

A meningite-arterite responsiva a esteroides (SRMA) é caracterizada por uma inflamação estéril das artérias menígeas e por meningite cervical. Duas formas diferentes da doença são reconhecidas. Na forma aguda, os cães acometidos apresentam anorexia, febre, claudicação e apatia, seguidas por rigidez espinal progressiva; hiperestesia ao longo da coluna vertebral; dor generalizada cervical ou espinal; ataxia; convulsões e alterações comportamentais. O curso típico da doença consiste em episódios severos com remissões livres de sintomas. A forma crônica, menos comum, se desenvolve após reincidência da doença aguda ou após tratamento inadequado. Sintomas neurológicos adicionais compatíveis com lesões cerebrais e da medula espinal podem se desenvolver, como paresia ou ataxia. Estes indivíduos podem apresentar poliartrite imunomediada concomitante. O prognóstico em cães jovens é de reservado a bom, uma vez que uma terapia imunossupressiva e anti-inflamatória agressiva leva a uma melhora clínica rápida, com o emprego de prednisolona ou prednisona. Com a remissão da doença, a dose do esteroide deve ser gradualmente reduzida à mínima necessária para prevenir recidivas. O tratamento pode ser interrompido 6 meses após o estado clínico, assim como os parâmetros sanguíneos e a avaliação do líquido cefalorraquidiano (CSF) terem voltado ao normal. Pode não ser possível interromper completamente o tratamento em casos crônicos, embora azatioprina seja eficaz em tais casos. Cães de grande porte, como Boxers, Weimaraners e Bernese Mountain Dogs, são comumente afetados, embora a doença também tenha sido documentada em Beagles. Cães com menos de 2 anos de idade são mais comumente afetados.

Em casos agudos de SRMA, o CSF contém níveis elevados de IgA e CXCL8, além de neutrófilos maduros. Os títulos de IgA sérica e de proteínas de fase aguda (proteína C reativa e α_2 -macroglobulina) também são elevados. A análise dos linfócitos de um paciente indica que a produção de IL-2 e de IFN- γ está diminuída, enquanto a produção de IL-4 por Th2 está aumentada e provavelmente é responsável pelo aumento da produção de IgA. Cerca de 30% destes cães são positivos para pesquisa celular de lúpus eritematoso (LE), embora não apresentem atividade detectável de anticorpos antinucleares ([Capítulo 36](#)). Em casos crônicos, há predomínio de células mononucleares no CSF. À necropsia, as artérias menígeas espinais apresentam degeneração fibrinoide, necrose da íntima ou da média, hialinização e infiltrados compostos por linfócitos, plasmócitos, macrófagos e poucos neutrófilos ([Fig. 35-4](#)). A luz dos vasos sanguíneos pode ser completamente obliterada; a ruptura e a trombose dos vasos inflamados podem levar a hemorragia, compressão e infarto.

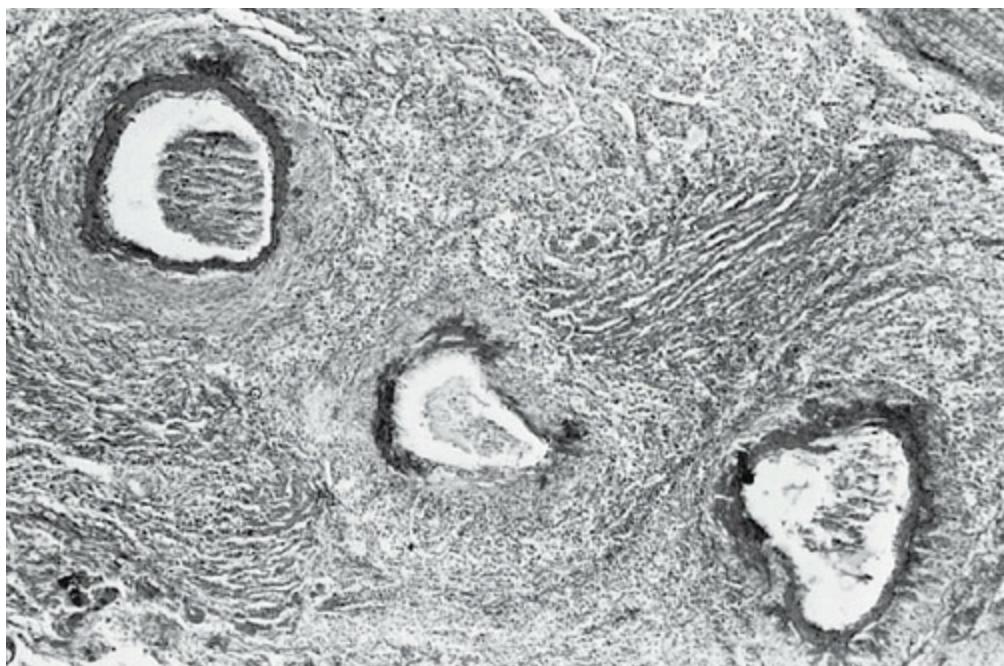


FIGURA 35-4 Artérias menígeas de um cão acometido por arterite meníngea. Observe a periarterite com necrose fibrinoide. Aumento original 125X. (De Harcourt RA: Polyarteritis in a colony of beagles, *Vet Rec* 102:519-522, 1978.)

A vasculite imunomediada costuma estar associada à deposição de imunocomplexos e à infiltração de neutrófilos nas paredes dos vasos sanguíneos. Porém, na meningite previamente descrita, o infiltrado celular pode não conter neutrófilos. Não foram detectados depósitos de imunoglobulinas nas lesões dos Beagles acometidos, embora diversos plasmócitos contendo IgG tenham sido encontrados nas leptomeninges e nas paredes dos vasos afetados.

Meningoencefalite Necrosante

Três doenças inflamatórias comuns do sistema nervoso central de cães são conhecidas. Estas doenças podem ter uma causa imunológica. A meningoencefalite necrosante canina (NME) é uma doença inflamatória de etiologia desconhecida que foi descrita em diversas raças de porte pequeno como Pugs (fêmeas jovens), Malteses, Pequineses e Chihuahuas. As lesões necróticas são multifocais e assimétricas, restritas às matérias cinza e branca do cérebro, e são acompanhadas por uma meningite severa. Há predominância de macrófagos nas lesões, mas tanto linfócitos T como células dendríticas estão presentes nas lesões, enquanto linfócitos B ficam restritos às meninges. Cães com NME apresentam autoanticorpos contra a proteína ácida fibrilar glial, mas o seu significado é desconhecido. Em pelo menos um caso, um cão afetado apresentou glomerulonefrite concomitante com depósito de IgG na membrana basal linear delgada, sugerindo a presença de anticorpos antimembrana basal.

Uma doença similar foi relatada em Yorkshire Terriers e Bulldogs Franceses. Chamada leucoencefalite necrosante (NLE), é caracterizada pela presença de múltiplos focos necróticos na matéria branca do prosencéfalo e do tronco cerebral. Estes focos são caracterizados por cavitações, necrose, desmielinização e infiltrado perivasicular. As células primárias infiltradas são linfócitos T. Alguns pesquisadores consideram NLE

como uma variante da NME.

Uma terceira forma da encefalite não supurativa canina é a meningoencefalite granulomatosa (GME). Esta doença é comum e pode ser responsável por 1/4 das doenças do sistema nervoso em cães. GME é caracterizada pela formação de granulomas multifocais no cerebelo e tronco cerebral. Há predominância de linfócitos T nas lesões. GME pode se apresentar de forma disseminada, focal ou ocular. O prognóstico é ruim, embora a imunossupressão agressiva com corticosteroides possa ser benéfica.

Mielopatia Degenerativa

Os cães afetados demonstram ataxia progressiva que afeta os membros posteriores até que não possam mais andar. Alterações nos membros anteriores ocorrem ao final, sendo que os cães evoluem para óbito em 6 a 12 meses após o início da doença. À necropsia, estes cães apresentam mielopatia degenerativa com desmielinização generalizada e perda de axônios na região toracolombar. A causa da doença não é conhecida, mas alguns pesquisadores acreditam que a doença seja imunomedida. Os cães afetados possuem imunocomplexos circulantes, respostas linfocitárias a mitógenos diminuídas e depósitos de IgG e C3 nas lesões e nos tecidos normais adjacentes. Cães das raças Boxer e Terranova afetados por miopatias inflamatórias apresentam autoanticorpos circulantes contra抗ígenos sarcolemais. Não está claro se estes autoanticorpos são a causa ou o efeito da miopatia. Entretanto, a detecção destes anticorpos pode representar um teste diagnóstico útil.

Degeneração Cerebelar

A degeneração cerebelar foi observada em filhotes da raça Coton de Tulear. Esta doença foi associada à depleção da camada celular granulosa e ativação das células da microglia causadas pela destruição das células granulares por linfócitos T.

Doenças Oftalmológicas Autoimunes

Uveíte Recorrente Equina

A causa mais comum de cegueira em cavalos é a uveíte recorrente equina (ou oftalmia periódica). Os animais apresentam episódios recorrentes de uveíte, retinite e vasculite. Em casos agudos, há o desenvolvimento de blefaroespasmo, lacrimejamento e fotofobia. Cada episódio se torna progressivamente mais grave e, de forma gradual, se dissemina para outros tecidos oculares, até causar cegueira completa. As lesões oculares são infiltradas por linfócitos Th1 e neutrófilos, com extensa deposição de fibrina e C3. O principal autoantígeno implicado nesta doença é a proteína de ligação a retinoide do interfotorreceptor, com subsequente disseminação do epitopo atingindo a proteína S. Os cavalos afetados também apresentam anticorpos circulantes contra Leptospira interrogans. O título destes anticorpos tende a aumentar durante o episódio de uveíte e diminui com a remissão da doença. Se os animais forem imunizados com um extrato de

córnea equina ou certos sorovariantes de *L. interrogans* mortas, podem desenvolver opacidade córnea em 10 dias, quando os anticorpos são detectados na corrente sanguínea. Existe uma identidade antigênica parcial entre as córneas equinas e estes sorovariantes de *L. interrogans* e, em alguns casos, pode haver mimetismo molecular com *L. interrogans*. Outros casos podem decorrer de infecção por *Borrelia burgdorferi* ou por parasitismo pelo nematoide *Onchocerca cervicalis*. A terapia sistêmica e tópica com corticosteroides é necessária para manter a inflamação sob controle, embora usualmente haja recidiva da doença. Resultados encorajadores foram obtidos com implantes¹ de ciclosporina de liberação lenta.

Síndrome Uveodermatológica

A síndrome uveodermatológica é uma doença de ocorrência esporádica em cães. Uma doença similar, a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, acomete seres humanos. Os cães afetados desenvolvem uveíte e despigmentação cutânea, com embranquecimento dos pelos (poliose) e da pele (vitiligo). As lesões oculares ocorrem primeiro. Assim, a maioria dos animais apresenta cegueira súbita ou uveíte crônica. As lesões iniciais variam de uma grave pan-uveíte a uma uveíte anterior bilateral. Alguns cães podem apresentar descolamento de retina e pode haver despigmentação progressiva da retina e da íris. A despigmentação dos pelos e da pele surge gradualmente após o aparecimento das lesões oculares. Alguns casos podem manifestar despigmentação generalizada, acometendo pálpebras, plano nasal, lábios, escroto e coxins podais (Fig. 35-5). Estas áreas despigmentadas podem evoluir para úlceras ou crostas.

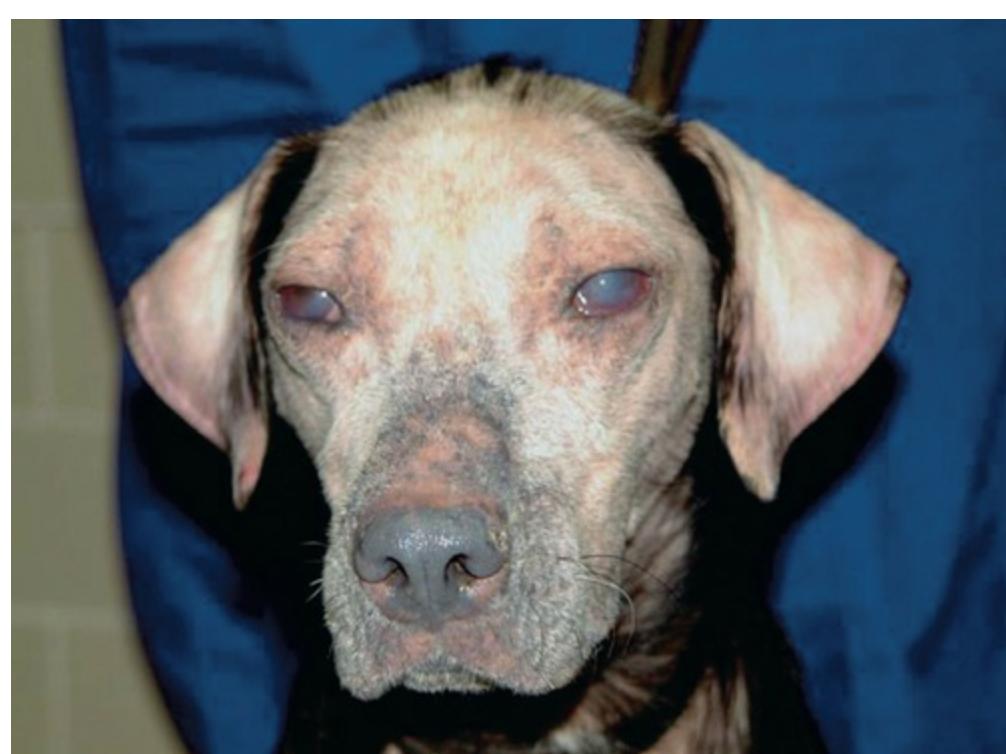


FIGURA 35-5 Um caso de síndrome uveodermatológica. Observe a opacificação ocular, a alopecia e a despigmentação do plano nasal. (Cortesia dos Drs. Robert Kennis, Joan Dziezec e Larry Wadsworth.)

Ao exame histológico, nota-se infiltração difusa da úvea por linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Muitos destes macrófagos contêm melanina fagocitada. As lesões cutâneas consistem em infiltração por células mononucleares (macrófagos, células gigantes, linfócitos e plasmócitos) na junção dermoepidérmica ([Fig. 35-6](#)). A quantidade de melanina presente na epiderme e nos folículos pilosos é bastante reduzida. Em humanos, acredita-se que a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada seja resultante de uma resposta autoimune contra os melanócitos. Em cães, não foram observadas anomalias imunológicas consistentes.

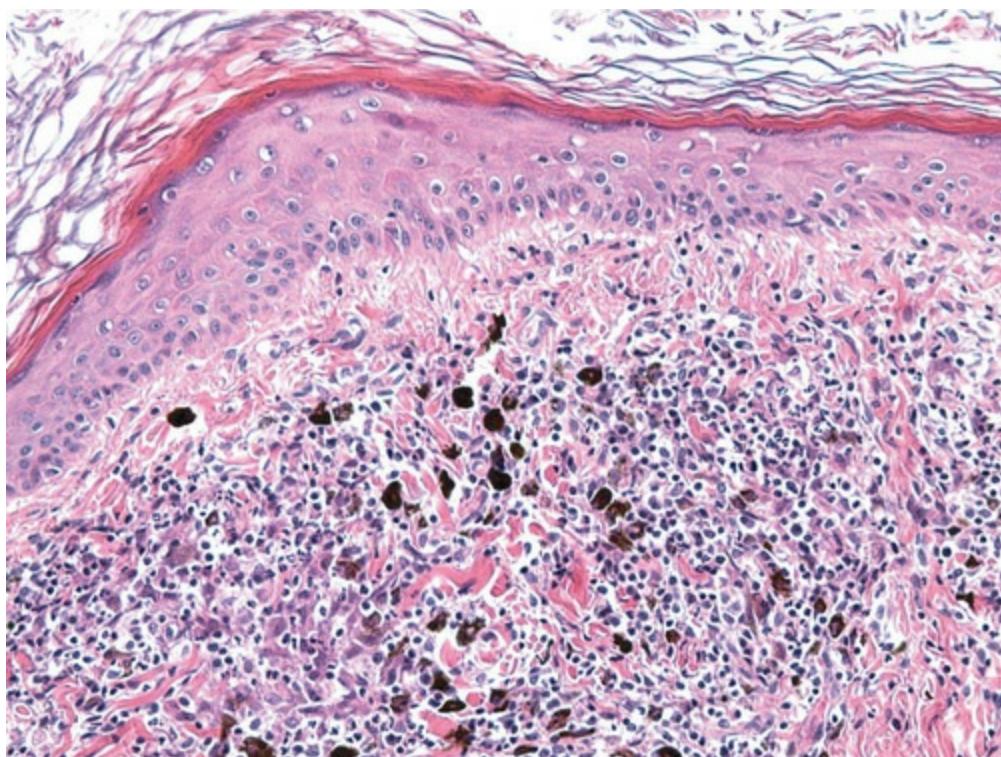


FIGURA 35-6 Corte histológico de pele de um caso de síndrome uveodermatológica. Observe o extenso infiltrado linfocítico associado aos melanócitos cutâneos. A destruição destes melanócitos leva à despigmentação. (Cortesia da Dra. Joanne Mansell.)

O tratamento das lesões oculares com glicocorticoides tópicos e das lesões cutâneas com corticosteroides sistêmicos é eficaz, embora a doença possa recidivar quando a terapia for interrompida. Azatioprina pode ser administrada caso os corticosteroides sejam insuficientes para interromper a progressão da doença.

Doenças Reprojetivas Autoimunes

Se os testículos forem lesionados, liberando抗ígenos ocultos, uma resposta autoimune poderá exacerbar a orquite. Experimentalmente, a orquite autoimune pode ser induzida em animais do sexo masculino pela inoculação de extratos testiculares emulsificados em adjuvante completo de Freund. Autoanticorpos antiespermatozoides também podem ser detectados no soro de alguns animais após lesões testiculares ou obstruções prolongadas dos ductos seminíferos. Os cães infectados por *Brucella canis*, por exemplo, apresentam epididimite crônica e se tornam sensibilizados pelos抗ígenos espermáticos

transportados à circulação após sua fagocitose por macrófagos. Estes抗ígenos espermáticos estimulam a síntese de autoanticorpos das classes IgG ou IgA. Os autoanticorpos podem aglutinar e imobilizar os espermatozoides, causando infertilidade.

Em garanhões e touros, os autoanticorpos antiespermatozoides podem estar associados à fertilidade reduzida ou à infertilidade. Em certas linhagens de visons negros, entre 20% e 30% dos machos mais velhos são inférteis devido à presença de altos títulos de anticorpos antiespermatozoides. Estes animais apresentam orquite monocítica, com depósitos de imunocomplexos ao longo da lámina basal dos túbulos seminíferos.

Os dermatologistas reconhecem uma dermatite autoimune, nos quais cadelas não castradas desenvolvem reações de hipersensibilidade à progesterona ou ao estrógeno endógenos. A doença é caracterizada por prurido intenso bilateral simétrico, eritema e erupção papular. O desenvolvimento destas lesões costuma coincidir com a fase de estro ou com pseudociese. O tratamento com corticosteroides pode ser pouco eficaz, mas a testosterona pode auxiliar.

Recentemente, houve um aumento no interesse por vacinas estimuladoras da produção. Estas vacinas costumam interferir na produção normal de hormônios ou no comportamento reprodutivo, por induzir uma resposta autoimune. Desta forma, uma vacina projetada para neutralizar a síntese do hormônio liberador de gonadotrofina efetivamente diminui os níveis de testosterona. Seu uso leva à melhora da qualidade da carne, ao crescimento mais rápido e à redução do comportamento agressivo. Esta vacina também é usada para castrar suínos machos e bloquear a produção de esteroides associados ao odor sexual de porcos não castrados, cheiro desagradável presente na carne de porcos não castrados. Em cavalos, uma vacina similar pode ser usada para controlar o estro e alterações comportamentais relacionadas. Vacinas similares podem ser usadas como contraceptivos ou para tratar hiperplasia benigna da próstata, em cães. Assim, em cães imunizados com o hormônio luteinizante (LH) ovino ou bovino, os autoanticorpos sintetizados podem neutralizar o LH do próprio indivíduo. De modo semelhante, é possível produzir autoanticorpos que neutralizam o hormônio liberador de LH. Deste modo, o ciclo reprodutivo é interrompido nas fêmeas e, nos machos, ocorre atrofia testicular, epididímica e prostática. Outras vacinas imunocontraceptivas experimentais foram desenvolvidas contra prostaglandina $F_{2\alpha}$, esteroides reprodutivos, o receptor de LH e a proteína da zona pelúcida.

Ovinos imunizados com poliandroalbumina (tioéster de androstenediona-7-carboxietil conjugado à albumina sérica humana) produzem cerca de 23% mais cordeiros do que animais não tratados. As ovelhas recebem duas doses desta vacina antes do parto. Acredita-se que a vacina induza a síntese de autoanticorpos que reduzem os níveis séricos de androstenediona.

Doenças Dermatológicas Autoimunes

Diversas doenças dermatológicas autoimunes são conhecidas. Estas doenças podem afetar os folículos pilosos, os queratinócitos basais ou a membrana basal da pele. As enfermidades que afetam os folículos pilosos podem levar à alopecia, enquanto as que

acometem os queratinócitos ou as membranas basais costumam ser caracterizadas pela separação de células da pele e o consequente desenvolvimento de bolhas ou vesículas ([Fig. 35-7](#)). Em decorrência disso, os dermatologistas utilizam os termos pênfigo ou penfigoide para descrevê-las, já que *pemphix*, em grego, significa bolha.

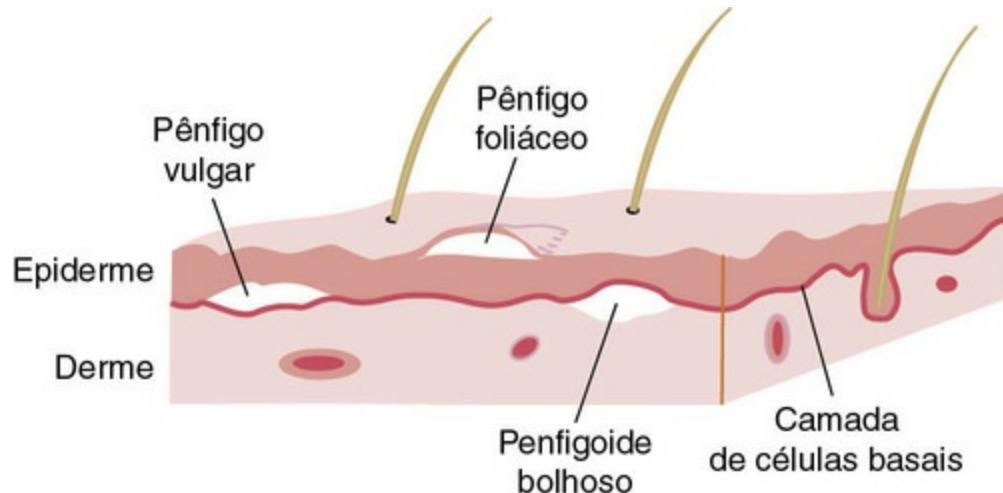


FIGURA 35-7 Histologia diferencial das doenças cutâneas autoimunes. Observe a localização das vesículas em relação à epiderme.

Doenças do Folículo Piloso

Alopecia Areata

É uma doença autoimune caracterizada pela perda inflamatória de pelos. Esta doença foi documentada em humanos, outros primatas, cães, gatos, equinos e bovinos. Em cães, esta enfermidade é rara. A alopecia se inicia localmente, em geral na cabeça, mas pode se disseminar e acometer o corpo todo. Esta alopecia costuma ser simétrica. Os folículos pilosos são infiltrados por linfócitos T CD4+ e CD8+ e células de Langerhans. Anticorpos IgG, dirigidos contra os folículos pilosos inferiores, podem ser detectados. C3 e IgM também podem estar presentes. Os alvos deste ataque imunológico não são conhecidos, mas este ataque pode ser dirigido contra uma proteína chamada trico-hialina, localizada na bainha interna da raiz dos folículos pilosos. A alopecia areata responde ao tratamento com corticosteroides, embora possa haver também repilamento espontâneo. Outras doenças autoimunes que levam à perda de pelos incluem a pseudopelada. Esta doença difere da alopecia areata quanto à localização: precisa do infiltrado inflamatório dentro dos folículos pilosos. Da mesma forma, alguns casos de pênfigo vulgar (veja adiante) podem ser restritos aos folículos pilosos.

Doenças Bolhosas

As doenças bolhosas fazem parte de um grupo de enfermidades cutâneas descritas em humanos, cães, equinos e gatos. Estas doenças são conhecidas como complexo do pênfigo e são classificadas de acordo com a localização das lesões na epiderme. Algumas lesões

se desenvolvem nas porções mais profundas da epiderme. A forma mais grave (embora muito rara) desta doença, por exemplo, é chamada de pênfigo vulgar. As bolhas, que são reações da doença, se desenvolvem na pele, ao redor das junções mucocutâneas, principalmente nas narinas, lábios, olhos, prepúcio e ânus, além da língua e da face interna dos pavilhões auriculares. Estas bolhas se rompem rapidamente, deixando áreas desnudas e exsudativas que podem ser acometidas por infecções secundárias. O exame histológico das bolhas intactas demonstra a separação das células da pele (acantólise) na região suprabasal da epiderme inferior (Fig. 35-8). A acantólise é resultante do ataque de autoanticorpos dirigidos contra as estruturas que mantêm as células epiteliais agrupadas, os desmossomos. No caso do pênfigo vulgar, o antígeno é uma proteína chamada desmogleína-3. A combinação entre os anticorpos e a desmogleína-3 ativa o proto-oncogene c-myc e leva à hiperproliferação queratinocítica. Em decorrência disso, as células acima da lesão proliferam e deixam de expressar proteínas de adesão, o que permite que os queratinócitos se separem uns dos outros. Por fim, isto leva à acantólise e à formação de bolhas.

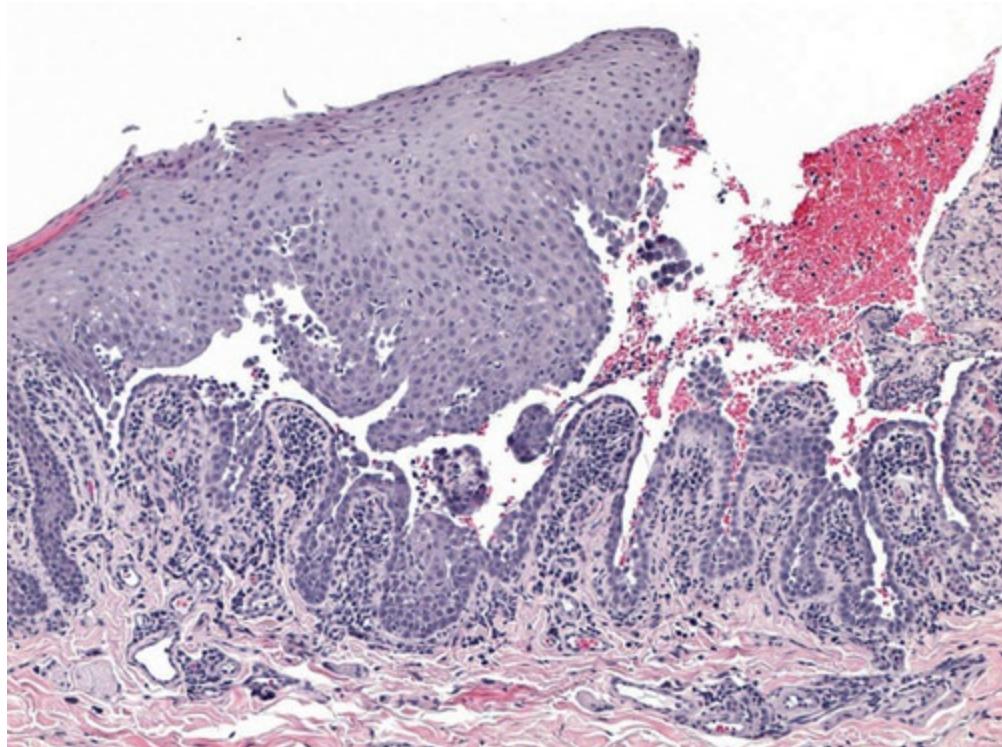


FIGURA 35-8 Corte histológico de uma lesão oral de pênfigo vulgar em um cão. Observe a formação de fenda na base da epiderme, acompanhada por um extenso infiltrado inflamatório. (Cortesia da Dra. Joanne Mansell.)

O pênfigo foliáceo é uma doença vesicular, na qual as lesões se desenvolvem na porção superficial da epiderme. Por causa disso, a doença é mais branda e muito mais comum do que o pênfigo vulgar. O pênfigo foliáceo foi descrito em humanos, cães, gatos, caprinos e equinos. As bolhas não são restritas às junções mucocutâneas ou ao plano nasal. Ao exame histológico, observa-se que a formação de bolhas ocorre superficialmente na região subcórnea. Estas bolhas são muito frágeis, rompem-se facilmente e, portanto, não costumam ser persistentes. Em humanos e em alguns cães, a

desmogleína-1, uma proteína de adesão celular encontrada nos desmossomos das células escamosas, foi identificada como o autoantígeno. Em outros cães, a IgG4 parece aderir a diferentes抗ígenos desmossomais queratocíticos. Alguns casos de pênfigo foliáceo em cães se desenvolvem após o uso de antibióticos como trimetoprim-sulfadiazina, oxacilina, cefalexina e ampicilina. Estes casos são resultantes da ligação de grupos tiol, presentes nos fármacos, às membranas celulares.

Uma variante mais suave do pênfigo foliáceo é o pênfigo eritematoso. Nesta doença, as lesões tendem a ser restritas à face e às orelhas e são muito similares às do lúpus eritematoso sistêmico (SLE). Na verdade, alguns cães acometidos pelo pênfigo eritematoso podem apresentar anticorpos antinucleares no soro. O pênfigo pustular pan-epidérmico (pênfigo vegetante) é outra forma rara e suave de pênfigo foliáceo na qual, durante a cicatrização, há proliferação papilomatosa da base das bolhas.

Uma quinta forma de pênfigo, chamada pênfigo paraneoplásico, é observada em humanos e foi documentada em um cão. Esta doença está associada a tumores sólidos ou linfoides. O pênfigo paraneoplásico é similar ao pênfigo vulgar, mas diversos autoanticorpos contra抗ígenos cutâneos são encontrados.

O exame direto por imunofluorescência das lesões do pênfigo revela depósitos de imunoglobulinas no cimento intercelular, em um típico padrão de "tela de galinheiro" (Fig. 35-9).

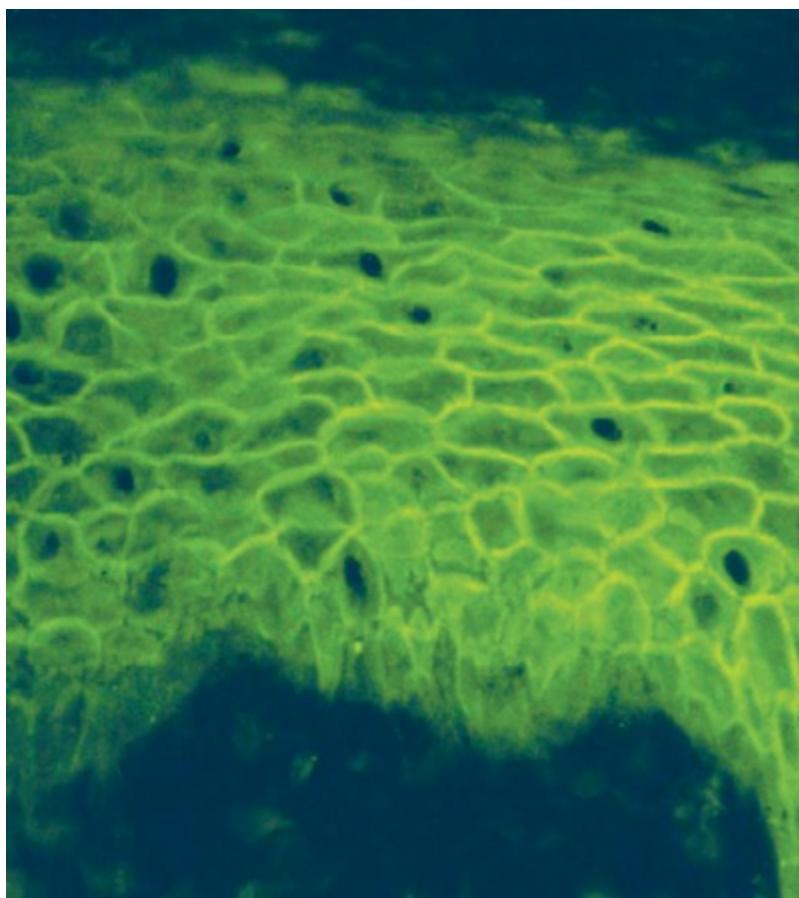


FIGURA 35-9 Imunofluorescência direta de um corte de pele de um cão sadio incubado com soro de um cão acometido por pênfigo vulgar. O cimento intercelular encontra-se corado. (Cortesia do Dr. K. Credille.)

É importante diferenciar as formas de pênfigo por razões prognósticas. O prognóstico do pênfigo vulgar é ruim: o tratamento tende a não ser eficaz e as lesões são persistentes. Por outro lado, o pênfigo foliáceo é mais brando e os resultados terapêuticos são mais satisfatórios. O tratamento do pênfigo envolve, principalmente, o uso de corticosteroides. Nos casos refratários, podem ser utilizados azatioprina, ciclofosfamida, clorambucil, ciclosporina e sais de ouro, como a aurotioglicose. Como em outras doenças autoimunes, frequentemente há recidivas após a interrupção do tratamento.

Doenças da Membrana Basal da Pele

Um segundo grupo de doenças bolhosas está associado ao desenvolvimento de autoanticorpos contra componentes da membrana basal da pele. Como resultado, os cães afetados desenvolvem bolhas subepidérmicas. Diversas destas enfermidades foram identificadas em cães e outros animais domésticos. Entre elas, incluem-se o penfigoide bolhoso, a dermatose por IgA linear e a epidermólise bolhosa adquirida.

Penfigoide Bolhoso

É uma doença rara de pele, semelhante ao pênfigo vulgar. Cães das raças Collie, Pastor de Shetland e Doberman parecem ser mais predispostos a esta doença, que também foi descrita em humanos, suínos, equinos e felinos. Várias vesículas se desenvolvem ao redor das junções mucocutâneas, na virilha e nas axilas. Porém, esta doença é diferente do pênfigo vulgar, uma vez que as bolhas se formam na subepiderme (e, portanto, apresentam menor probabilidade de ruptura). As vesículas tendem a ser preenchidas por fibrina, além de células mononucleares ou eosinófilos, e cicatrizam espontaneamente ([Fig. 35-10](#)). O penfigoide bolhoso é decorrente do desenvolvimento de autoanticorpos contra o colágeno tipo XVII. Esta molécula é um componente dos hemidesmossomos, as estruturas que ligam os queratinócitos basais à membrana basal ([Fig. 35-11](#)). A presença de IgG na membrana basal pode ser demonstrada por imunofluorescência, que revela uma intensa coloração linear. O prognóstico do penfigoide bolhoso é geralmente ruim, mas os animais acometidos por formas mais brandas da doença podem se recuperar após tratamento com corticosteroides. Frequentemente, a terapia deve ser agressiva e realizada com altas doses de prednisolona, suplementada, se necessário, com ciclofosfamida, azatioprina e clorambucil. Alguns cães podem desenvolver uma doença semelhante ao penfigoide bolhoso em resposta a autoanticorpos dirigidos contra a laminina-5, uma proteína da membrana basal.

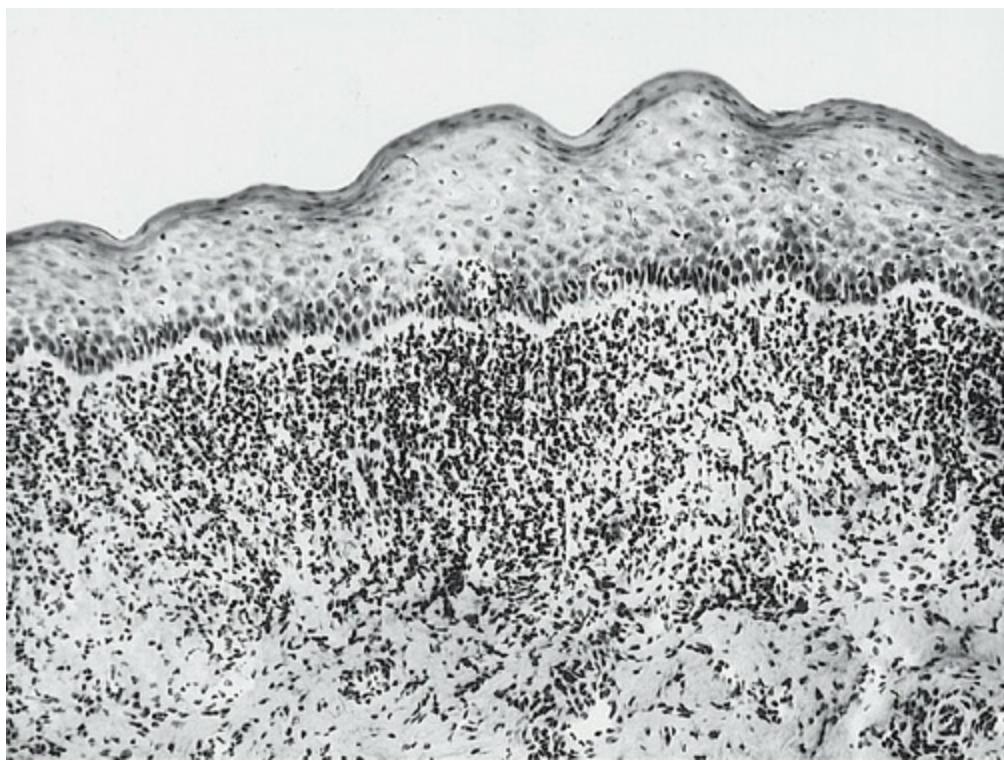


FIGURA 35-10 Corte histológico de uma lesão oral de penigoide bolhoso em um cão. Observe que a fenda é formada abaixo da epiderme. Células inflamatórias são encontradas na derme superficial e, em menor quantidade, no epitélio. (De Bennett D, Lauder IM, Kirkham D, McQueen A: Bullous autoimmune skin disease in the dog: [1] *Vet Rec* 106:497, 1980.)

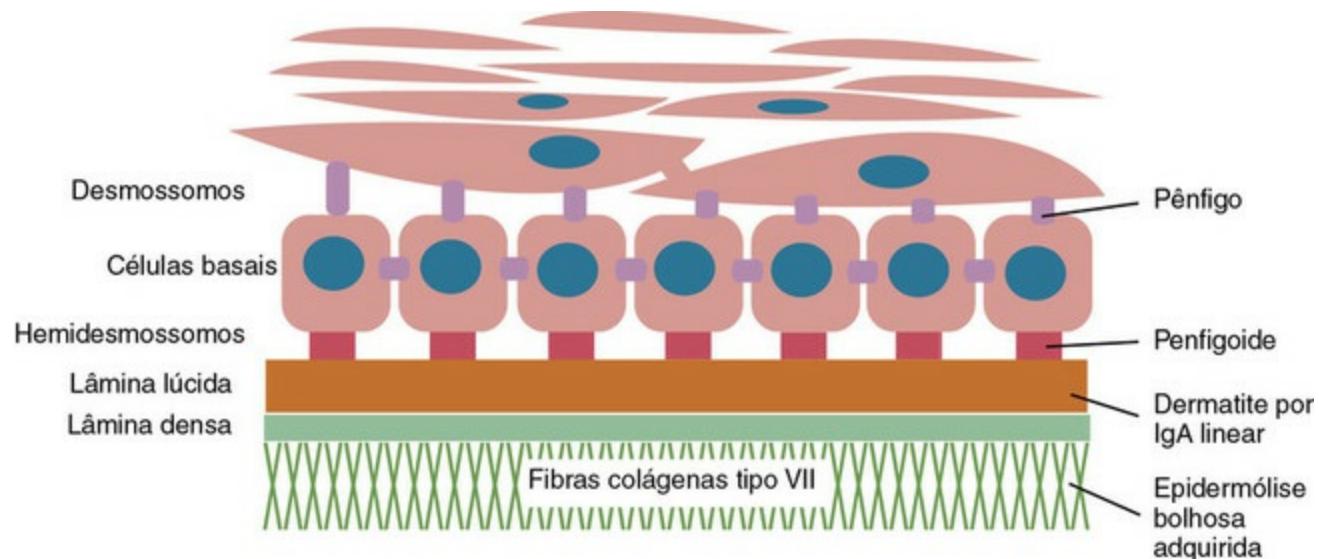


FIGURA 35-11 As estruturas da pele demonstrando os principais componentes estruturais que podem atuar como autoantígenos.

Dermatose por IgA Linear

Outro grupo de doenças dermatológicas é caracterizado pela deposição de IgA na lâmina lúcida da membrana basal da pele. Uma destas enfermidades, a dermatite herpetiforme, foi documentada em um cão da raça Beagle, já a dermatose por IgA linear foi relatada em cães da raça Dachshund. Em ambas as doenças, são observadas lesões pruriginosas pustulares e papulares semelhantes às da piôdermite, com vesículas subepidérmicas

contendo eosinófilos. O autoantígeno alvo foi identificado como sendo uma forma extracelular processada de colágeno XVII. O fármaco dapsona vem sendo recomendado como o tratamento específico destas afecções.

Epidermólise Bolhosa Adquirida

É uma doença cutânea generalizada, caracterizada por extensa formação de vesículas e lesões ulcerativas. Foi identificada em cães da raça Dogue Alemão. As vesículas são originárias das áreas eritematosas da pele e rapidamente progridem para formação de úlceras. Há urticária generalizada, ulceração oral e, por fim, crostas cutâneas. Uma variante localizada da doença foi observada em cães Pointers Alemães de pelo curto. A derme e a epiderme se separam e os neutrófilos se acumulam na derme superficial. O infiltrado neutrofílico pode acabar causando a formação de microabscessos. Alterações secundárias incluem ulceração, necrose e infecção bacteriana. Os animais acometidos desenvolvem autoanticorpos IgA e IgG contra as fibrilas de ancoragem da porção inferior da membrana basal (lâmina densa). Estes autoanticorpos são específicos para o colágeno tipo VII e são muito diferentes daqueles responsáveis pelo penfigoide bolhoso. A terapia imunossupressora pode ser eficaz, embora a infecção bacteriana secundária possa causar complicações.

Um subconjunto adicional das doenças caninas bolhosas sub- epidérmicas são resultantes da produção de autoanticorpos IgG contra outro componente da membrana basal, a laminina-332. Nestes casos, as vesículas e as ulcerações cutâneas estão associadas à vesiculação epidérmica microscópica.

Policondrite Recorrente

Uma doença envolvendo a autoimunidade contra a cartilagem tipo II foi descrita em humanos e gatos. Os animais apresentam torção bilateral dos pavilhões auriculares e alterações oculares. A cartilagem é infiltrada por plasmócitos e linfócitos. Uma otite similar, proliferativa e necrosante em filhotes de gatos está associada a linfócitos T CD3+ encontrados bem próximos a queratinócitos apoptóticos, sugerindo que haja correlação com alguma forma de citotoxicidade mediada por linfócitos T. Aplicação local de tacrolimo na forma de creme leva à resolução das lesões em algumas semanas.

Nefrite Autoimune

Os equinos podem desenvolver autoanticorpos contra as membranas basais dos glomérulos, que podem provocar glomerulonefrite e insuficiência renal. Os estudos por imunofluorescência dos rins afetados demonstram que a membrana basal é uniformemente recoberta por um depósito plano e linear de imunoglobulina. Os autoanticorpos podem provocar a proliferação das células epiteliais glomerulares e a formação de crescentes epiteliais. Uma encefalite necrosante, associada à glomerulonefrite causada por anticorpos antimembrana basal glomerular, foi observada em um cão da raça West Highland White Terrier.

Anemia Hemolítica Imunomediada

Autoanticorpos contra抗ígenos de eritrócitos provocam a destruição destas células e são causadores das anemias hemolíticas imunomediadas (IMHA). Estas anemias hemolíticas são bem conhecidas em humanos e cães e foram documentadas em bovinos, equinos, gatos, camundongos, coelhos e guaxinins.

Os cães afetados encontram-se anêmicos. A palidez de mucosas, a fraqueza e a letargia são acompanhadas por febre, icterícia e hepatoesplenomegalia. A anemia pode estar associada a taquicardia, anorexia, vômito ou diarreia. Os sinais clínicos são dependentes da velocidade da progressão da doença, sua gravidade e o mecanismo de destruição dos eritrócitos. Esta destruição pode resultar da hemólise intravascular (destruição na corrente sanguínea) mediada pelo sistema complemento ou, de forma muito mais comum, pela remoção dos eritrócitos recobertos por anticorpos por macrófagos no baço e no fígado (hemólise extravascular) ([Fig. 35-12](#)). Em cães, a doença ocorre, com maior frequência, em fêmeas e em cães castrados. A idade média do aparecimento da doença ocorre por volta dos 4 a 5 anos. Parece haver uma predisposição genética à IMHA em cães Cockers Spaniels e em Schnauzers Miniaturas. As causas de IMHA são desconhecidas, embora alguns casos possam ser atribuídos a alterações nos抗ígenos de superfície dos eritrócitos induzidas por vírus ou medicamentos. Em cães, os autoanticorpos são dirigidos, principalmente, contra as glicoforinas eritrocitárias, a espestrina (uma proteína do citoesqueleto) e o CD233 (banda 3), uma proteína de membrana trocadora de ânions. Cerca de 1/3 dos casos de IMHA está associado a outras anomalias imunológicas, como o lúpus eritematoso sistêmico ([Capítulo 36](#)) ou a trombocitopenia autoimune, ou ainda, a tumores linfoides ou outros tumores. O aparecimento desta doença pode estar associado a estresses óbvios como vacinação ([Capítulo 24](#)), anaplasmosse, doenças virais ou desequilíbrios hormonais, como a prenhez ou a piometra.

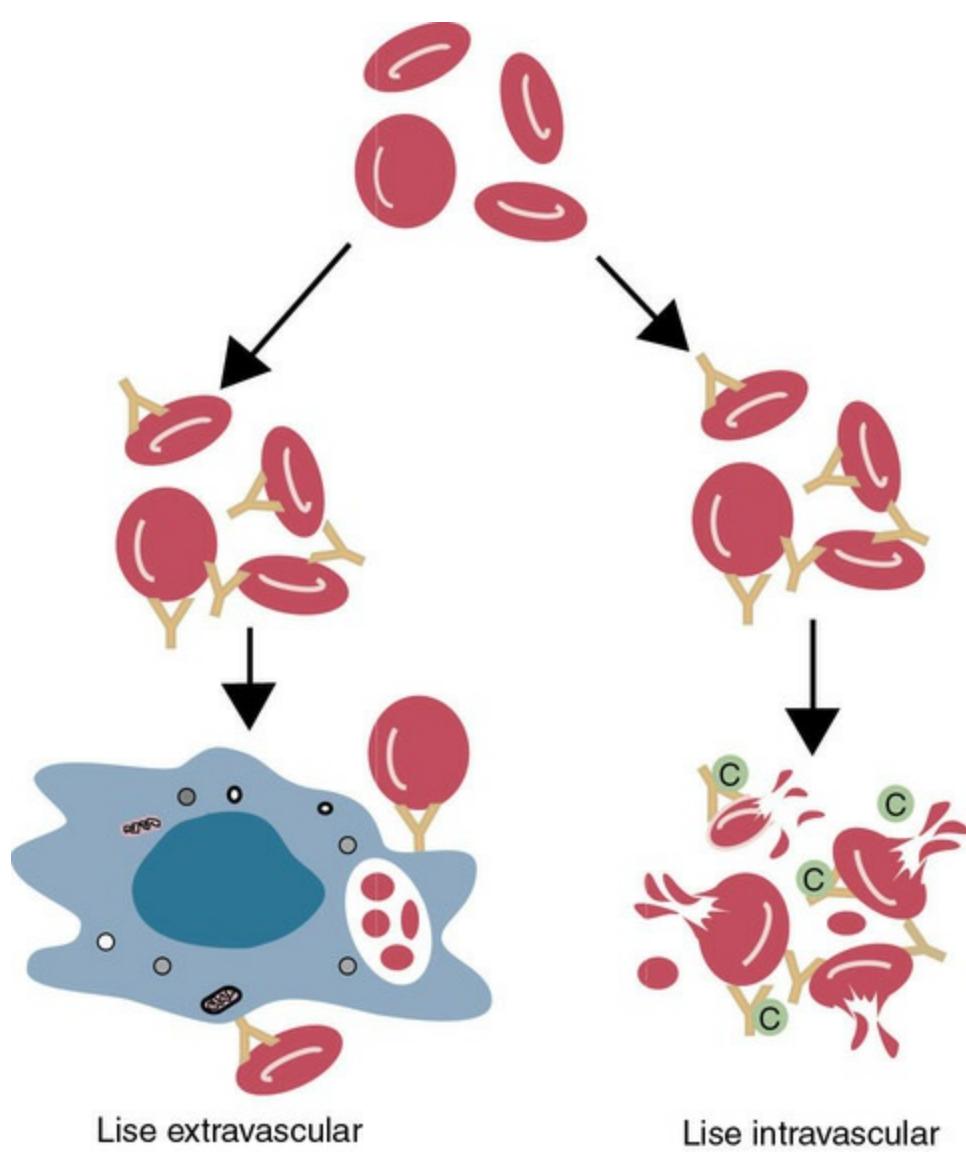


FIGURA 35-12 Diferenças básicas entre hemólise intravascular e hemólise extravascular.

Em cães, as IMHAs são classificadas de acordo com a classe de anticorpo envolvida, a temperatura ideal na qual os anticorpos reagem e a natureza do processo hemolítico ([Tabela 35-1](#)).

Tabela 35-1

Classificação das Anemias Hemolíticas Imunomediadas

CLASSE	ANTICORPO PREDOMINANTE	ATIVIDADE	TEMPERATURA ÓTIMA (°C)	SÍTIO DE REMOÇÃO DE ERITRÓCITOS	EFEITO CLÍNICO
I	G >> M	Aglutinina	37	Baço	Aglutinação intravascular
II	M	Hemolisina	37	Fígado	Hemólise intravascular
III	G	Incompleta	37	Baço	Anemia
IV	M	Aglutinina	4	Fígado	Cianose e infarto das extremidades
V	M	Incompleta	4	Fígado	Anemia

Classe I: causada por autoanticorpos que aglutinam os eritrócitos à temperatura corporal. A aglutinação pode ser observada quando uma gota de sangue é colocada em

uma lâmina de vidro. Anticorpos IgG e IgM estão envolvidos. Uma vez que a IgG não ativa o sistema complemento de forma eficiente, os eritrócitos são destruídos principalmente por fagocitose no baço. Em casos muito graves ao esfregaço sanguíneo, pode ser observada a fagocitose dos eritrócitos por neutrófilos e monócitos.

Classe II: os anticorpos IgM ativam o sistema complemento e destroem os eritrócitos por meio da hemólise intravascular. Isto causa hemoglobinemia, hemoglobinúria, icterícia e uma anemia bastante grave. As células de Kupffer no fígado ou macrófagos nos linfonodos removem preferencialmente os eritrócitos recobertos por componentes do sistema complemento, assim, estes animais apresentam hepatomegalia e linfadenopatia.

Classe III: a maioria dos casos de IMHA em cães e gatos é mediada por anticorpos IgG1 e IgG4, que se ligam aos eritrócitos a 37 °C, mas não ativam o sistema complemento nem aglutinam estas células. Os anticorpos IgG podem formar apenas pontes curtas (de 15 a 25 nm) entre os eritrócitos. Em decorrência disso, estes anticorpos não conseguem neutralizar o potencial zeta dos eritrócitos e não causam a aglutinação direta. (Em contraste, os anticorpos IgM formam pontes longas [de 30 a 50 nm] e, assim, podem aglutinar as células, apesar de seus potenciais zeta). Os eritrócitos acometidos são opsonizados e removidos por macrófagos esplênicos. A esplenomegalia é uma característica consistente da IMHA classe III.

Classe IV: alguns anticorpos IgM não conseguem, à temperatura corpórea, aglutinar os eritrócitos, mas podem fazê-lo quando o sangue é resfriado. Estes anticorpos são chamados “aglutininas frias”. As aglutininas frias podem ser detectadas apenas por meio do resfriamento do sangue entre 10 °C e 4 °C; a estas temperaturas, ocorre a aglutinação, que é revertida pelo reaquecimento. O sangue que circula pelas extremidades do organismo (cauda, dedos, pavilhões auriculares etc.) dos animais acometidos pode ficar frio a ponto de permitir a ocorrência de hemaglutinação nos capilares. Isto pode levar a estase vascular, bloqueio da circulação, isquemia tecidual e, por fim, necrose. Os indivíduos afetados podem, portanto, apresentar lesões necróticas nas extremidades, sendo que a anemia pode não ser um achado significativo. Esta forma de IMHA é mais grave durante o inverno.

Classe V: esta forma de IMHA é mediada por anticorpos IgM, que se ligam aos eritrócitos quando são resfriados a 4 °C, mas não os aglutinam. Estes anticorpos podem ser identificados apenas por meio de um teste de antiglobulina realizado em baixa temperatura. Tais imunoglobulinas não induzem necrose nas extremidades, mas podem ativar o sistema complemento e, assim, causar hemólise intravascular.

Diagnóstico

A avaliação hematológica dos animais afetados reflete uma anemia grave e uma resposta regenerativa da medula óssea. Os esfregaços sanguíneos exibem, com frequência, esferócitos, que são pequenas células arredondadas que não possuem a área central clara. Estes esferócitos são resultantes da fagocitose parcial de eritrócitos recobertos por anticorpos. O número de esferócitos no sangue é proporcional à intensidade da

destruição dos eritrócitos.

Para diagnosticar a IMHA associada à presença de anticorpos não aglutinantes ou incompletos (classes II, III e V), é necessário usar um teste de antiglobulina direto ([Capítulo 41](#)). Os eritrócitos do indivíduo acometido são coletados em anticoagulante, lavados (para remover o soro) e incubados com um soro antiglobulina. A melhor antiglobulina para este fim é uma policlonal com atividade contra a IgM, a IgG e o sistema complemento. Os eritrócitos recobertos por autoanticorpos ou componentes do sistema complemento reagem de forma cruzada e são aglutinados pela antiglobulina. Ocasionalmente, a IgM apresenta baixa afinidade por eritrócitos de modo que ela se desprende, deixando apenas o complemento na superfície das células.

É importante enfatizar que as amostras a serem utilizadas em exames imunológicos devem ser coletadas antes do início da terapia imunossupressora. também é importante notar que, nos gatos, a maioria das anemias hemolíticas antiglobulina-positivas são secundárias à infecção pelo vírus da leucemia felina ou por infecções causadas pelo *Mycoplasma haemofelis* (*Haemobartonella felis*). O prognóstico da doença é mais favorável em gatos do que em cães. O monitoramento das proteínas de fase aguda em cães com IMHA demonstraram aumento nas concentrações de proteína C reativa e da glicoproteína ácida α -1, enquanto a albumina sérica está diminuída. A resposta de fase aguda não é preditiva para sobrevivência, duração do tempo de hospitalização e número de transfusões requeridas, mas normaliza rapidamente com a estabilização da doença.

A terapia da IMHA envolve a prevenção da hemólise subsequente, o tratamento da hipóxia tecidual, a prevenção de tromboembolismo e uma agressiva terapia de suporte. A maior causa de óbitos é por tromboembolismo. A administração de altas doses de corticosteroides reduz a fagocitose dos eritrócitos pelas células mononucleares, sendo o tratamento mais eficaz para a doença mediada por IgG. Os animais tratados respondem dentro de 24 a 48 horas. Os corticosteroides são muito menos eficazes no tratamento da hemólise intravascular mediada pela IgM e pelo sistema complemento, e não induzem imunossupressão significativa nestes indivíduos. Nestes casos, o tratamento com corticosteroides pode ser suplementado com outros agentes imunossupressores, como a ciclosporina ou ciclofosfamida, embora o número de tentativas clínicas controladas, para estes fármacos sejam limitadas. A aspirina em baixas doses ou a heparina podem reduzir o risco de tromboembolismo. A esplenectomia deve ser considerada apenas quando as terapias mais conservadoras forem ineficazes. Embora a esplenectomia possa ajudar nos casos refratários de IMHA classe III, ensaios controlados não confirmaram sua eficácia.

As anemias imunomedidas agudas ocorrem em equinos após a infecção por *Streptococcus fecalis*; em ovinos após a leptospirose; em gatos com micoplasmosse (hemobartonelose); em cães por babesiose e em suínos por eperitrozoönose. Nestes casos, as aglutininas frias de isotipo IgM aglutinam os eritrócitos de animais normais da mesma espécie, quando as células são resfriadas. Anticorpos contra hemoglobina são encontrados no soro de bovinos gravemente infectados por *Arcanobacterium pyogenes*, talvez em decorrência da hemólise bacteriana.

A IMHA ocorre em equinos com linfossarcomas e melanomas. Os animais apresentam depressão, febre, esplenomegalia, icterícia e hemoglobinúria. Em alguns indivíduos,

observa-se a autoaglutinação dos eritrócitos. Estes cavalos possuem IgG em seus eritrócitos. O tratamento com dexametasona pode induzir a remissão da doença.

Altas doses de IVIG apresentam uma potente atividade anti-inflamatória e têm sido útil no tratamento de algumas doenças autoimunes tanto em seres humanos quanto em animais domésticos ([Capítulo 39](#)).

Supressão Imunológica da Hematopoiese

Em seres humanos, cães e gatos, a produção de autoanticorpos contra as células-tronco eritroides podem causar aplasia de eritrócitos; já os autoanticorpos contra células-tronco mieloides podem provocar uma neutropenia imunológica. Em cães, a aplasia dos eritrócitos foi associada à presença de IgG, que inibe a diferenciação das células-tronco eritroides. Uma neutropenia grave, persistente e imunomediada já foi observada em cães. O diagnóstico é baseado, em grande parte, na exclusão de outras causas de neutropenia, associada a uma resposta favorável à terapia com corticosteroides ou agentes imunossupressores. Estas doenças podem ser diagnosticadas apenas por meio da meticulosa análise hematológica e por demonstração de autoanticorpos, por imunofluorescência em esfregaços de medula óssea. Estes exames não são de execução fácil e não foram validados nas espécies domésticas. Os animais acometidos podem ser tratados com corticosteroides em altas doses ou por terapia imunossupressora. A aplasia de medula óssea imunomediada é rara em gatos e costuma afetar progenitores dos eritrócitos. Esta doença foi relatada também em um furão.

Trombocitopenia Autoimune

A trombocitopenia autoimune (AITP) causada por um ataque imunológico contra as plaquetas foi documentada em cavalos, cães e, mais raramente, em gatos. Os indivíduos acometidos costumam apresentar múltiplas petéquias na pele, na gengiva, em outras membranas mucosas e na conjuntiva. Podem ocorrer epistaxe, melena e hematúria. A causa predominante de óbito, nestes cães, é uma grave hemorragia gastrointestinal. Os anticorpos contra os抗ígenos plaquetários causam destruição extravascular no baço das plaquetas opsonizadas. Em decorrência disso, os indivíduos afetados apresentam contagens de plaquetas anormalmente baixas e maior tempo de sangramento. A doença é comumente observada em associação à IMHA ou ao lúpus eritematoso sistêmico (LES). A trombocitopenia observada nos indivíduos acometidos por mieloma múltiplo ou por outros tumores linfoides, com erliquiose ou leishmaniose, ou que receberam certos tratamentos medicamentosos, pode ser devida à ligação inespecífica da IgG às plaquetas. (A trombocitopenia imunomediada induzida por drogas, em humanos, está associada à administração de quinina e vancomicina.) Em cães, a idade média, quando do aparecimento desta doença, é de 6 anos. As raças predispostas são Airdales, Dobermanns, Old English Sheepdogs, Cocker Spaniels e Poodles. Os anticorpos contra as plaquetas podem ser mensurados por imunofluorescência direta em aspirados de medula óssea à procura da marcação positiva nos megacariócitos. Porém, o melhor teste para este fim é o

que mensura a liberação do fator III das plaquetas após exposição aos autoanticorpos. Isto pode ser realizado por meio da incubação de um plasma rico em plaquetas com uma fração de globulina do soro a ser testado e pela estimativa da quantidade de atividade pró-coagulante liberada. Em cerca de 75% dos casos, os anticorpos são de isotipo IgG. A maior parte dos casos de AITP em gatos é, provavelmente, secundária à infecção pelo vírus da leucemia felina.

Doses imunossupressoras de corticosteroides são empregados no tratamento da AITP. A utilização de vincristina também produz uma boa resposta clínica, uma vez que este fármaco se adere às plaquetas e mata os macrófagos quando estes fagocitam as plaquetas recobertas por anticorpos. A experiência no emprego de outras drogas como ciclosporina, ciclofosfamida, azatioprina ou leflunomida é limitada, mas alguns resultados positivos foram relatados. A esplenectomia pode auxiliar quando outras formas de tratamento falharem. A terapia para IVIG pode também ser benéfica.

Doenças Musculares Autoimunes

Miastenia Grave

A miastenia grave é uma doença dos músculos esqueléticos caracterizada por fadiga anormal e fraqueza após a realização de exercícios relativamente brandos. Esta doença ocorre no homem, em furões, cães e gatos. A miastenia grave é decorrente de falhas na transmissão dos impulsos nervosos pela placa motora do músculo estriado. Estas falhas ocorrem por deficiência de receptores de acetilcolina ([Fig. 35-13](#)). Em cães das raças Jack Russell Terrier, Springer Spaniel e Fox Terrier, ocorre uma deficiência congênita destes receptores. Esta forma congênita é, portanto, uma doença de animais jovens.

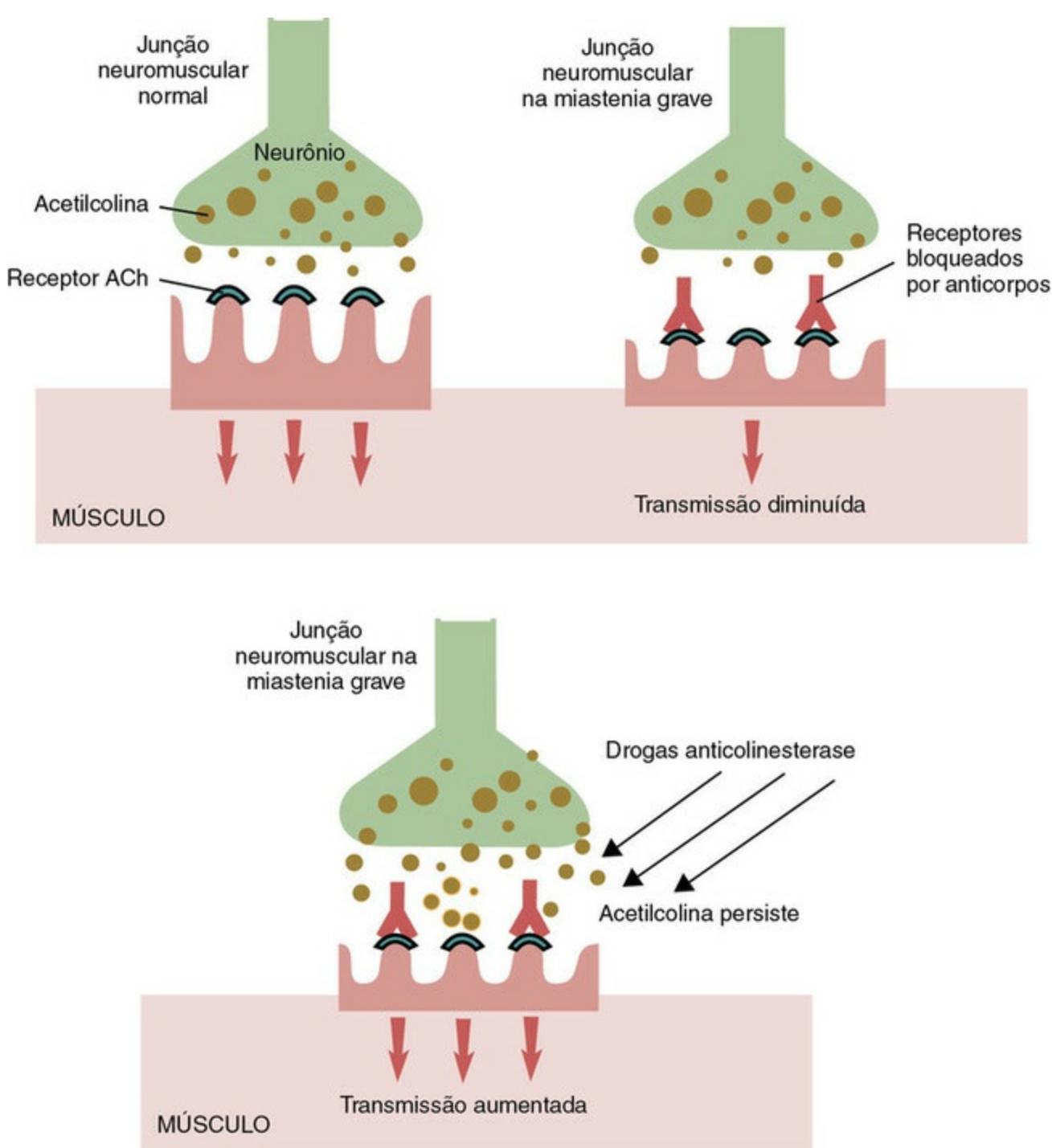


FIGURA 35-13 Patogenesia da miastenia grave. A destruição dos receptores de acetilcolina impede a eficaz transmissão neuromuscular. O bloqueio da atividade da colinesterase por drogas anticolinesterase permite que a acetilcolina se acumule e, assim, aumente a transmissão neuromuscular.

Em cães adultos, porém, a deficiência do receptor de acetilcolina é devida a autoanticorpos. Estes anticorpos IgG aceleram a degradação dos receptores, bloqueiam os sítios de ligação da acetilcolina e desencadeiam o dano mediado pelo sistema complemento. Por causa disso, o número de receptores de acetilcolina disponíveis e funcionais é significativamente reduzido. Os cães podem também sintetizar autoanticorpos contra a titina, uma proteína intracelular dos músculos, e contra o receptor de rianodina, um canal de Ca^{2+} encontrado nos músculos estriados.

Nos músculos normais, a ligação da acetilcolina a seu receptor abre um canal de sódio, produzindo um potencial localizado. Se a amplitude deste potencial for suficiente, isto

gerará um potencial de ação e estimulará a contração muscular. O potencial de uma junção neuromuscular normal é mais do que suficiente para gerar um potencial de ação muscular. Nas junções miastênicas, porém, os potenciais não conseguem desencadear potenciais de ação em muitas fibras musculares. Isto se manifesta como fraqueza muscular. Uma vez que a quantidade de acetilcolina liberada de um terminal nervoso costuma diminuir após os primeiros impulsos, a repetição dos estímulos leva ao aumento da fraqueza, já que a deficiência de transmissão afeta mais e mais junções neuromusculares.

A doença pode se desenvolver em cães de quaisquer raças, mas algumas são mais predispostas. Raças como Pastores Alemães, Golden Retrievers, Labradores e Dachshunds parecem desenvolver doenças mais graves. Os Rottweilers, aparentemente, são menos predispostos à miastenia grave. Em gatos, parece haver uma predisposição racial, afetando os Abissínios e Somalis.

Em alguns animais, pode-se observar, no timo, hiperplasia medular, formação de centros germinativos ou mesmo um carcinoma tímico; nestes casos, a timectomia cirúrgica pode levar à melhora clínica. Cerca de 3% dos cães e 20% dos gatos acometidos apresentam tumores no timo.

Os animais podem apresentar um histórico de dificuldade de deglutição e respiração, regurgitação e fraqueza muscular generalizada. A ocorrência de megaesôfago é comum. Formas clinicamente diferentes da doença podem ser identificadas. A doença é classificada como miastenia grave focal quando o animal apresenta megaesôfago e diversos graus de paralisia facial, sem fraqueza muscular nos membros posteriores. Na miastenia grave generalizada, a fraqueza muscular de membros posteriores está associada à paralisia facial e ao megaesôfago. Na miastenia grave fulminante aguda, a doença rapidamente progride para quadriplegia e dificuldade respiratória. Cerca de 60% dos casos são generalizados ou fulminantes, enquanto os restantes são focais. Sem tratamento, aproximadamente a metade dos animais acometidos pela miastenia grave evolui para óbito. Os demais indivíduos apresentam remissão espontânea da doença. Pneumonia por aspiração é a principal causa de morte em cães miastênicos.

A administração de drogas anticolinesterásicas de curta ação, como o cloreto de edrofônio (Tensilon®), leva ao rápido aumento da força muscular. A anticolinesterase, por permitir que a acetilcolina se acumule na junção neuromuscular, faz que os receptores restantes sejam estimulados de forma mais eficaz. Cães com miastenia grave transitória podem ser tratados temporariamente com anticolinesterásicos de longa ação, como o brometo de piridostigmina ou o metilsulfato de neostigmina. Os cães com doença progressiva que não demonstram sinais de remissão podem se beneficiar com terapia imunossupressora. Respostas clínicas positivas foram relatadas em cães medicados com prednisona e/ou azatioprina. Porém, o tratamento com corticosteroides pode levar à uma exacerbação transitória dos sintomas. A plasmaférese foi utilizada como terapia de curto prazo para estabilizar os pacientes antes da realização de timectomia.

Polimiosite

Uma miosite autoimune generalizada é observada em cães de grande porte, como os Pastores Alemães. A doença pode ser aguda ou ser de aparecimento gradual. Os indivíduos apresentam fraqueza muscular progressiva, não associada a exercícios. Alterações na função dos músculos da laringe levam a mudanças na vocalização. O megaesôfago pode levar à disfagia e, quando grave, pode resultar em pneumonia por aspiração. Os indivíduos afetados podem desenvolver claudicação com alternância dos membros. Estes animais podem apresentar febre e desenvolver leucocitose e eosinofilia. As biópsias exibem degeneração das fibras musculares, necrose e vacuolização; os músculos afetados podem apresentar infiltração por linfócitos e plasmócitos. Cerca de 50% dos cães afetados apresentam anticorpos antinucleares, antissarcolema, ou ambos. Corticosteroides são as drogas de escolha para o tratamento da polimiosite. Uma miosite imunomediada similar foi documentada em cavalos quartos de milha. Esta doença causa uma rápida atrofia dos músculos glúteos e epaxiais. Os músculos afetados são infiltrados por macrófagos e linfócitos CD4⁺, e, em menor número, por linfócitos CD8⁺ e linfócitos B. Esta miosite também pode ser tratada com corticosteroides.

Miosite Mastigatória Autoimune

Os cães podem desenvolver uma miosite autoimune restrita aos músculos da mastigação. O principal antígeno reconhecido nesta doença é a proteína C ligante de miosina mastigatória, encontrada apenas nas fibras dos músculos mastigatórios. Os animais acometidos apresentam dor e atrofia ou edema dos músculos mastigatórios, que dificultam a abertura (trismo) ou o fechamento da mandíbula. Também podem ser observadas lesões oculares, como conjuntivite ou exoftalmia. Ao exame microscópico, os músculos afetados apresentam lesões inflamatórias ou degenerativas, que acometem as miofibrilas M2. Uma miosite, com linfócitos e plasmócitos, é predominante e algumas lesões podem conter eosinófilos. Atrofia da miofibra, fibrose perimisial ou endomisial e necrose das fibras musculares são achados consistentes. Imunoglobulinas podem ser detectadas em biópsias dos músculos afetados. Anticorpos circulantes, contra as miofibrilas M2, foram detectados pela técnica da imunoperoxidase. Os corticosteroides, como a prednisona, são utilizados no tratamento, mas o prognóstico é reservado. Os cães da raça Cavalier King Charles Spaniel podem ser especialmente predispostos a esta doença.

Cardiomiotite Canina

Os cães da raça Cocker Inglês podem desenvolver uma cardiomiotite relacionada à presença de autoanticorpos antinucleares e antimitocondriais e níveis séricos reduzidos de IgA. Esta doença está associada a um alótipo específico de C4 (C4-4). O autoantígeno não foi identificado, mas em humanos, algumas formas de cardiomiotite ocorrem por produção de autoanticorpos dirigidos contra o translocador do nucleotídeo adenina da mitocôndria.

Hepatite Crônica Ativa

Os cães Doberman Pinschers podem desenvolver uma hepatite autoimune. Os sintomas são característicos de doença hepática, com anorexia, apatia, perda de peso, diarreia, polidipsia, poliúria, icterícia e, por fim, ascite. A doença comumente se apresenta entre 3 e 6 anos de idade, mas pode ser subclínica por muitos anos. À microscopia, observa-se um intenso processo inflamatório no fígado e formação de tecidos cicatriciais ao redor dos ramos pequenos das veias hepáticas. As lesões contêm linfócitos, plasmócitos e macrófagos. A doença acaba por causar fibrose progressiva e destruição dos hepatócitos. Cerca de metade dos cães afetados desenvolve anticorpos contra as membranas celulares dos hepatócitos. Os cães que possuem tais anticorpos apresentam doença mais grave do que os indivíduos que não os possuem. Além disso, os linfócitos de cerca de 75% dos cães acometidos respondem a proteínas de membrana hepática *in vitro*. Os hepatócitos dos animais afetados, mas não de Dobermans normais, expressam抗ígenos do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) classe II. Esta expressão de MHC está correlacionada à gravidade da doença; a administração de corticosteroides reduz a expressão de MHC e a gravidade do quadro clínico. Foi sugerido, portanto, que a doença seria resultante de um ataque mediado por células, dirigido às moléculas do MHC anormalmente expressas ou a um antígeno associado a elas.

¹Nota da RC: implante intraocular.

Doenças Imunológicas Sistêmicas

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Lúpus eritematoso sistêmico

Patogênese

Lúpus Equino

Lúpus Canino

Lúpus Felino

Diagnóstico

Tratamento

Lúpus eritematoso discoide

Síndrome de sjögren

Ceratoconjuntivite Seca

Ceratite Superficial Crônica

Poliartrite autoimune

Poliartrite Erosiva

Artrite Reumatoide

Poliartrite Não-Erosiva

Poliartrite Equina/Polissinovite

Poliartrite Canina

Poliartrite do Lúpus

Poliartrite com Polimiosite

Poliartrite Idiopática

Poliartrite Felina

Ruptura do Ligamento Cruzado

Dermatomiosite

Vasculite imune

Pontos principais

- Algumas doenças autoimunes podem resultar de um ataque imunológico em diferentes órgãos ou tecidos ao mesmo tempo. Isto provavelmente reflete em uma perda significativa de controle dos sistemas imunes inato ou adquirido.
- O lúpus eritematoso sistêmico (SLE) é uma doença autoimune complexa, caracterizada por respostas autoimunes múltiplas associadas à presença de autoanticorpos a antígenos nucleares. O lúpus pode representar muitas entidades diferentes de doença.
- Muitas formas diferentes de artrite podem também ser imunologicamente mediadas. A mais significativa delas é a doença articular erosiva denominada artrite reumatoide. Está associada ao desenvolvimento de autoanticorpos a componentes articulares, como o colágeno, e ao fator reumatoide, que é um autoanticorpo contra a imunoglobulina G (IgG).
- Existe uma significativa sobreposição clínica de muitas destas síndromes, dificultando o diagnóstico preciso.

Os animais podem sofrer de doenças inflamatórias complexas que envolvem múltiplos sistemas orgânicos. Na medicina humana, estas doenças têm sido denominadas doenças “reumáticas”, doenças do “tecido conjuntivo” ou doenças do “colágeno”, com base em ponderações antigas de sua patogênese. Estas doenças sistêmicas ou síndromes são inter-relacionadas e têm muitas sobreposições em seus aspectos clínicos ([Fig. 36-1](#)). Um aspecto comum entre elas é o fato de haver respostas inflamatórias descontroladas e extensas, e pode ser útil considerá-las como formas de “doenças autoinflamatórias” ou de autoimunidade inerente. Por causa de suas similaridades, às vezes é difícil chegar a um diagnóstico definitivo.

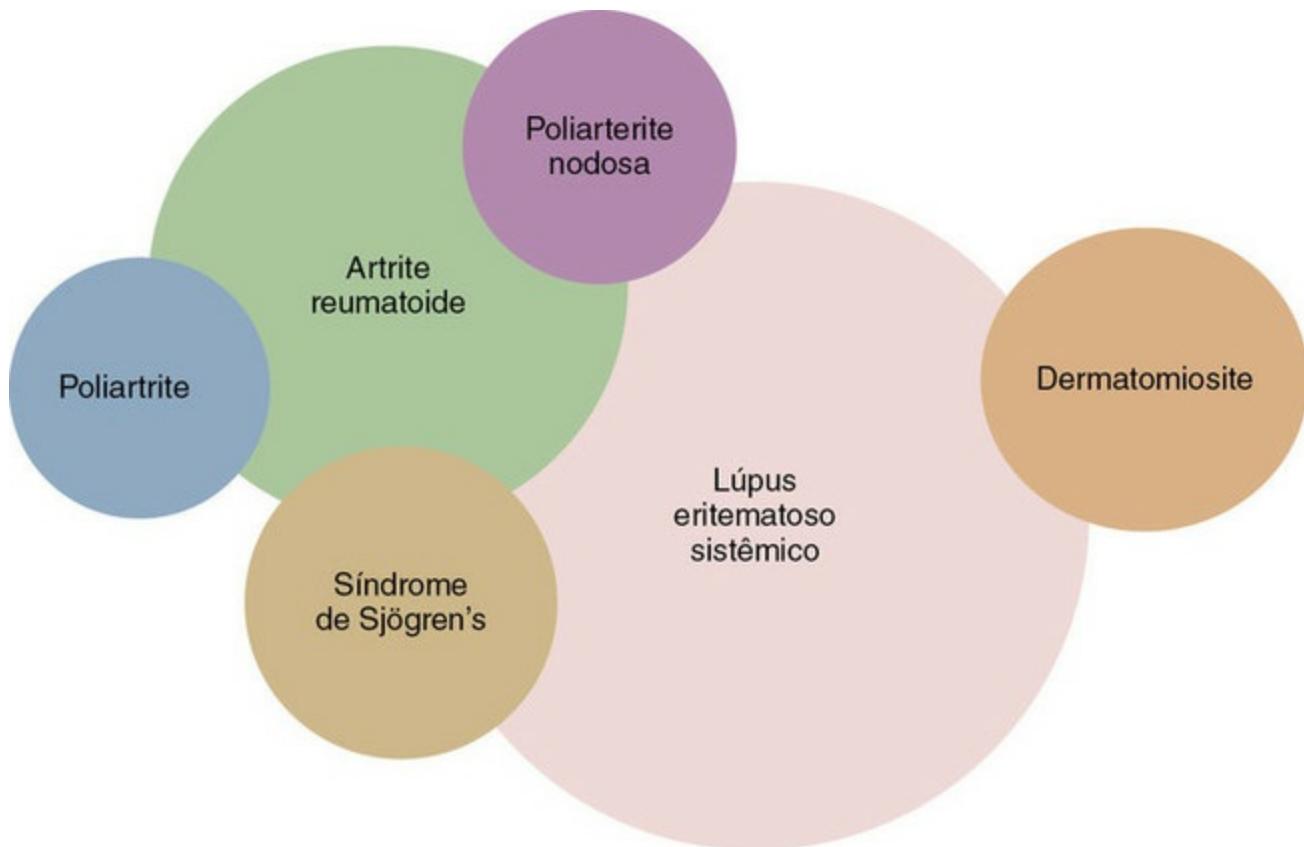


FIGURA 36-1 As inter-relações entre as doenças discutidas neste capítulo. O diagrama é um tanto simplificado, uma vez que a poliartrite pode estar associada à polimiosite.

Estas doenças autoimunes inerentes incluem lúpus eritematoso sistêmico (SLE), artrite reumatoide, formas não erosivas de artrite, vasculites, dermatomiosites e síndrome de Sjögren. Embora todas estas enfermidades apresentem alguma forma de componente autoimune adaptativo, elas não são simplesmente o resultado de destruição tecidual causada por autoanticorpos. Muitas delas estão associadas à presença de imunocomplexos e do sistema complemento nos tecidos, levando a uma inflamação crônica. Muitas parecem ser resultantes da produção inflamatória descontrolada de citocinas ou de anormalidades no sistema complemento. Os fatores desencadeantes não são conhecidos, mas algumas podem ser desencadeadas por agentes infecciosos atuando por meio de receptores do tipo *Toll* (TLRs). Todas estas doenças exibem uma significativa predisposição genética comumente associadas ao complexo de histocompatibilidade principal (MHC).

No homem, tem sido reconhecido um grande número de doenças inflamatórias hereditárias. Em muitos casos estas doenças resultam de defeitos hereditários na ativação de inflamassomas e moléculas associadas. Prognostica-se que algumas destas doenças eventualmente serão encontradas nas espécies mamíferas domésticas.

Lúpus Eritematoso Sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (SLE) é uma síndrome complexa (ou talvez doenças múltiplas) que tem sido descrita em humanos, outros primatas, camundongos, cavalos, cães e gatos (Fig. 36-2). É caracterizada por uma diversidade ampla e desorientadora de sintomas e uma grande variedade de doenças que se desenvolvem quando os sintomas

surgem repentinamente e recuam com o tempo.

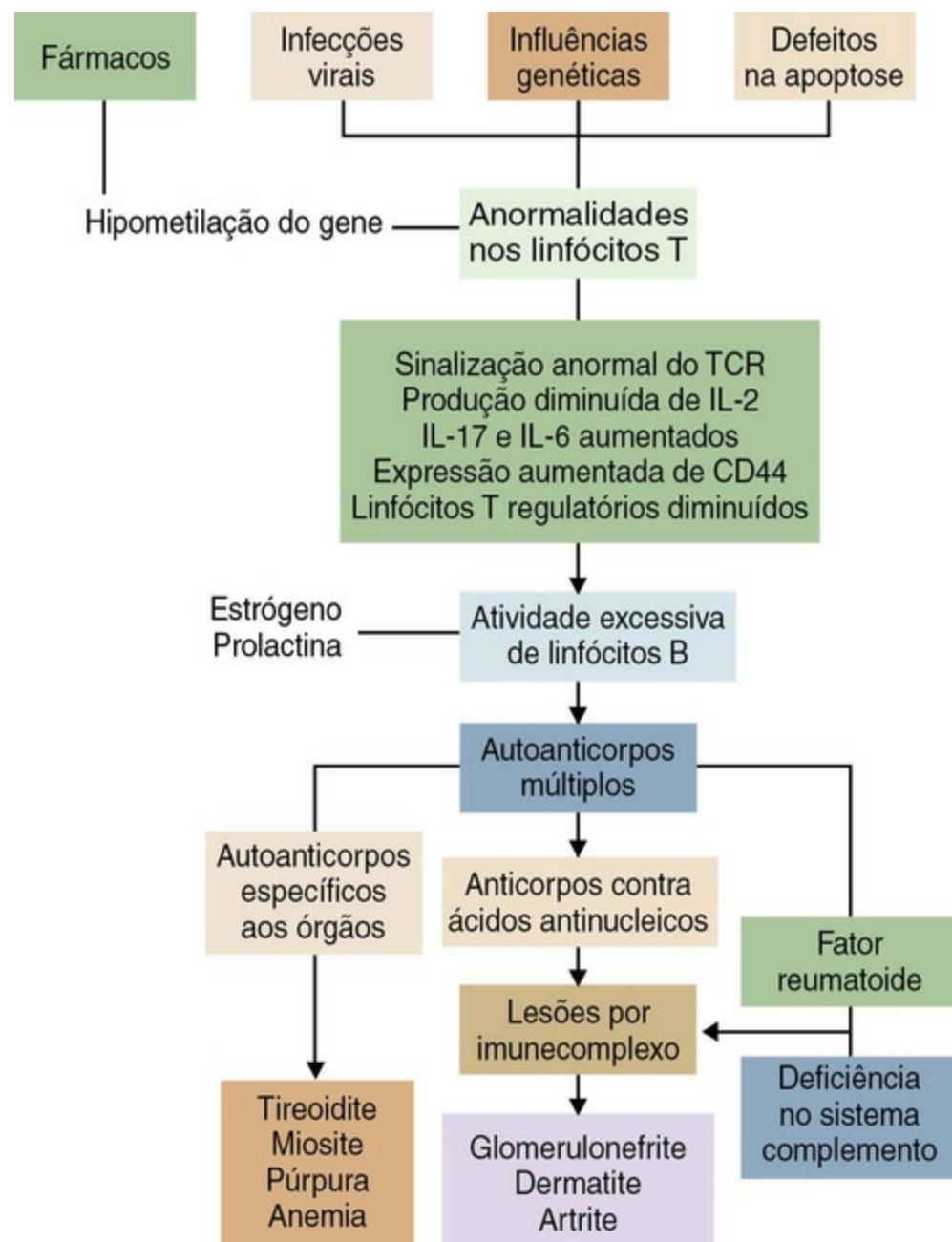


FIGURA 36-2 Diagrama mostrando a possível patogênese do lúpus eritematoso sistêmico.

Patogênese

Um aspecto consistente de todas as formas de lúpus é o desenvolvimento de autoanticorpos contra muitas estruturas nucleares diferentes, incluindo ácidos nucleicos, ribonucleoproteínas e cromatina. Estes anticorpos antinucleares (ANAs) são encontrados em 97% a 100% dos cães com lúpus quando, comparados com 16% a 20% de animais-controles saudáveis. Aproximadamente 16抗ígenos nucleares diferentes foram descritos no homem. Os cães diferem do homem no fato de que eles desenvolvem mais autoanticorpos contra proteínas nucleares, como as histonas e ribonucleoproteínas. Estes anticorpos antinucleares podem causar dano tecidual por vários mecanismos. Eles

podem combinar-se com antígenos livres para formar imunocomplexos que são depositados no glomérulo, causando glomerulonefrite membranosa ([Capítulo 30](#)). Eles podem se depositar nas paredes arteriolares, onde causam necrose fibrinóide e fibrose, ou podem se depositar na sinóvia, onde provocam artrite. Podem se ligar aos receptores Fc nas células do sistema inume, levando à ativação celular. As respostas imunes no SLE estão associadas à produção de interferon- α (IFN- α), tanto que o nível desta citocina está correlacionado à atividade da doença. IFN- α é produzido por células dendríticas plasmocitoides. Acredita-se que, no SLE, a captura de ácidos nucleicos e dos imunocomplexos mediada por FcR e por TLR ative as células dendríticas plasmocitoides. O IFN promove respostas inflamatórias, ativando macrófagos e linfócitos T autorreativos. ANAs também se ligam ao núcleo de células em degeneração, produzindo estruturas redondas ou ovais denominadas corpos de hematoxilina na pele, rins, pulmões, linfonodos, baço e coração. Na medula óssea, os núcleos opsonizados podem ser fagocitados, dando origem às células do lúpus eritematoso (LE) ([Fig. 36-3](#)).

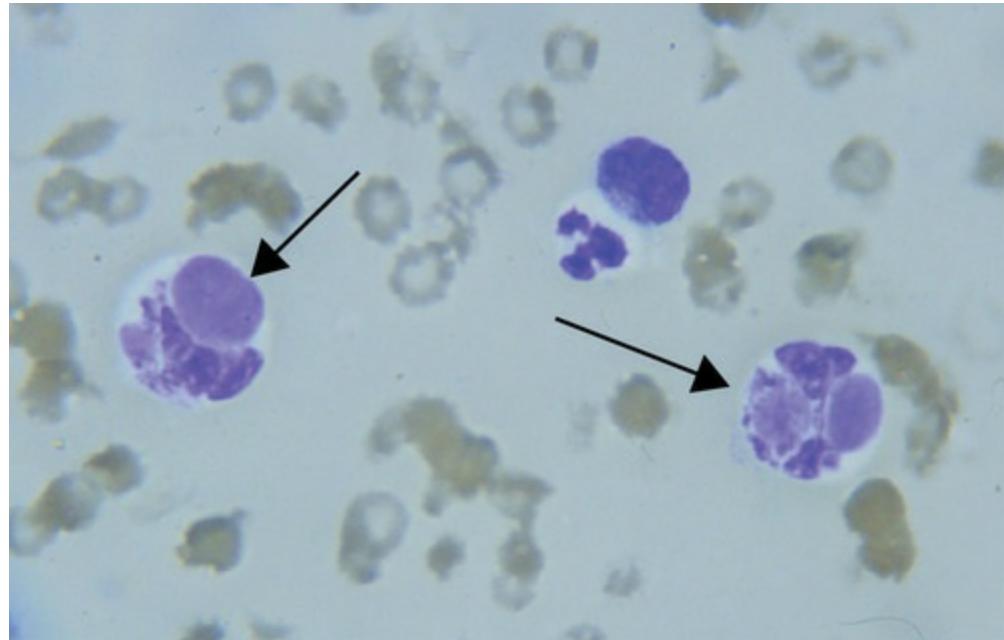


FIGURA 36-3 Duas células do lúpus eritematoso (LE) (setas) de um cão com lúpus eritematoso sistêmico (Aumento de 1.300X).

Além de produzirem anticorpos antinucleares, muitos pacientes com lúpus e doenças relacionadas desenvolvem autoanticorpos contra duas ribonucleoproteínas denominadas SSA/Ro e SSB/La. Parece haver uma diferença clínica significativa e consistente entre pacientes produzindo estes dois tipos de autoanticorpos, que foram detectados em cães.

A produção de ANAs no lúpus pode ser o resultado de muitos defeitos possíveis. Uma possibilidade é que os TLRs intracelulares, especialmente o TLR7 e TLR9, percam sua capacidade de discriminar entre o próprio DNA e o de microrganismos. Se, ao mesmo tempo, alguns linfócitos B começam a sofrer mutação somática que capacite suas imunoglobulinas de superfície a se ligarem ao próprio DNA, então todas as condições necessárias para uma resposta humoral intensa contra o DNA de mamíferos estarão presentes.

O DNA bacteriano é um potente antígeno e estimulante imune. Pelo fato de o DNA mamífero e o bacteriano possuírem uma estrutura conservada, é possível que os pacientes com lúpus possam responder à infecção bacteriana produzindo anticorpos que fazem reação cruzada com o DNA de mamíferos. Por exemplo, a cepa de camundongo NZB/NZW desenvolve espontaneamente uma síndrome semelhante ao lúpus quando imunizada com DNA bacteriano, produzindo anticorpos que fazem reação cruzada com o DNA mamífero de cadeia dupla. Estes anticorpos anti-DNA podem formar imunocomplexos e causar artrite, erupções cutâneas e doença vascular. Os imunocomplexos anticorpo-DNA podem se ligar ao TLR9 e ativar linfócitos B autorreativos pelo disparo de TLRs e de receptores de antígeno.

Em alguns pacientes com lúpus, um defeito parece estar relacionado com uma depuração prejudicada de células apoptóticas. Normalmente, as células apoptóticas são removidas por fagocitose pelos macrófagos sem causar inflamação ([Capítulo 5](#)). Os macrófagos dos pacientes com SLE, no entanto, demonstram fagocitose defeituosa das células apoptóticas, que, por seu turno, acumulam-se nos tecidos. Os fragmentos nucleares destas células podem ser absorvidos e processados por células dendríticas, desencadeando, desse modo, a formação de autoanticorpos. O defeito é mais óbvio na pele dos animais afetados, onde a radiação ultravioleta (UV) leva ao acúmulo de células apoptóticas. Os ácidos nucleicos destas células então agem como autoantígenos e disparam a formação de autoanticorpos. Estes autoanticorpos levam à deposição de imunocomplexos e ao dano tecidual. Componentes do sistema complemento medeiam a depuração eficiente das células apoptóticas, tanto que deficiências no sistema complemento estão associadas ao desenvolvimento de síndromes semelhantes ao lúpus. Embora uma característica do lúpus seja uma falha na apoptose, levando à ativação de linfócitos B autoimunes e a diversos distúrbios autoimunes, sua causa inicial ainda é obscura. Embora os ANAs sejam característicos do lúpus, muitos outros autoanticorpos são produzidos, sugerindo que os animais afetados também possam ter a função dos linfócitos B amplamente anormal. Os animais afetados mostram anormalidades na sinalização e migração de linfócitos B, superexpressão de CD154 (CD40L) e produção aumentada de interleucina-6 (IL-6) e IL-10. Alguns modelos experimentais com ratos demonstraram superexpressão de moléculas estimulatórias de linfócitos B por linfócitos T e células dendríticas. Assim, é possível que a produção de múltiplos autoanticorpos no lúpus seja o resultado combinado de apoptose defeituosa, superestimulação de linfócitos B e falha em eliminar linfócitos B autorreativos.

Os autoanticorpos produzidos contra os eritrócitos induzem anemia hemolítica. Os anticorpos contra as plaquetas induzem trombocitopenia. Os anticorpos antilinfócito podem interferir com a regulação imune. Aproximadamente 20% dos cães com lúpus produzem anticorpos contra a imunoglobulina G (RF, de *rheumatoid factor*, fator reumatoide). Anticorpos antimúsculo podem causar miosite e os anticorpos antimiocárdio podem provocar miocardite ou endocardite. Os anticorpos contra a membrana basal cutânea causam dermatite caracterizada por alterações na espessura da epiderme, infiltração focal de células mononucleares, degeneração de colágeno e deposição de imunoglobulinas na junção dermoepidérmica. Estes depósitos formam a

“banda do lúpus”, observada em muitas outras doenças cutâneas autoimunes além do lúpus (Fig. 36-4). No homem, as lesões cutâneas do lúpus são comumente restritas à ponte nasal e à área ao redor dos olhos, posto que a apoptose é exacerbada pela radiação UV da luz solar. Os resultados desta reatividade imune excessiva também são refletidos em uma gamopatia policlonal, aumento de linfonodos e baço e aumento do timo com formação de centro germinativo. Como descrito no Capítulo 7, alguns pacientes com lúpus apresentam uma deficiência do receptor do complemento CD35. Como resultado, os imunocomplexos não se ligam aos eritrócitos ou às plaquetas e, por isso, não são efetivamente removidos da circulação. Estes imunocomplexos podem então ser depositados no glomérulo ou nas articulações.

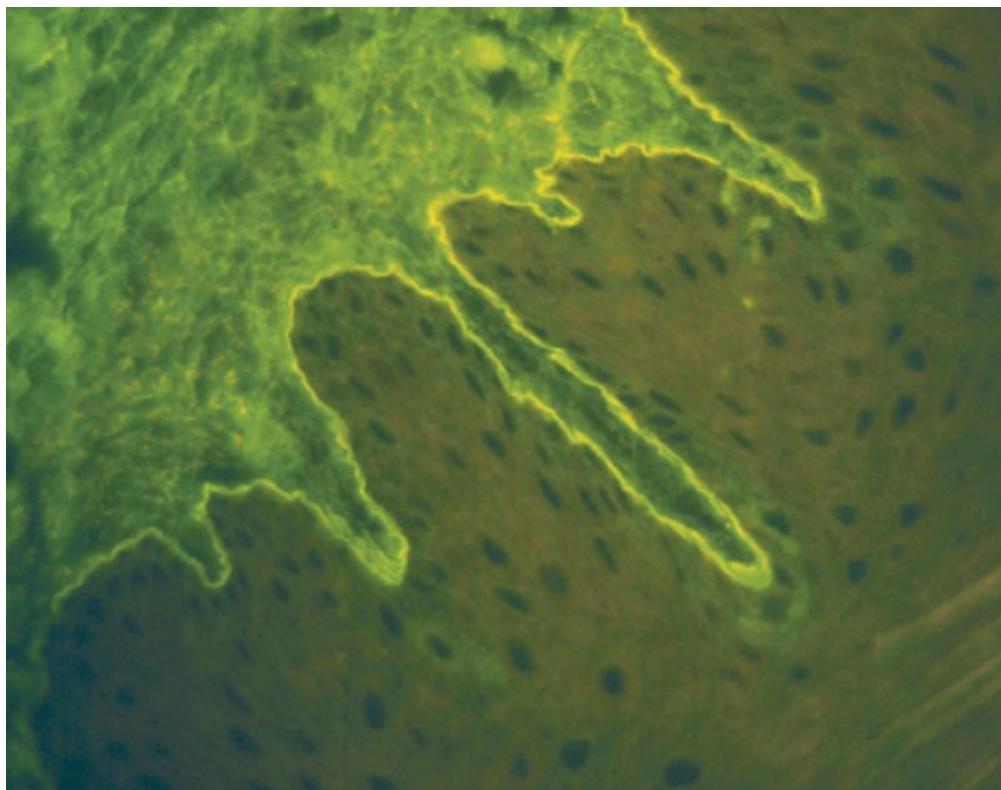


FIGURA 36-4 Uma “banda do lúpus” em um corte histológico de esôfago de macaco. A imunofluorescência indireta mostra a deposição de imunoglobulina G na membrana basal cutânea.
(Cortesia do Dr. F. Heck.)

A grande variedade de autoanticorpos produzidos no lúpus pode causar, igualmente, uma grande variedade de sintomas clínicos. Poliartrite, febre, proteinúria, anemia e doenças cutâneas são as anormalidades mais frequentes, mas também têm sido reportadas pericardite, miocardite, miosite, linfadenopatia e pneumonia.

Lúpus Equino

O lúpus equino apresenta-se como uma doença cutânea generalizada (alopecia, ulceração e crostas) acompanhada de uma anemia antiglobulina-positiva. A doença é marcante, uma vez que os cavalos podem perder quase totalmente seus pelos (Fig. 36-5). Os cavalos afetados são positivos para a presença de ANA, embora o teste celular para LE não seja confiável nesta espécie. As biópsias cutâneas demonstram degeneração da membrana

basal e deposição de imunoglobulina características do lúpus. Os animais afetados podem, também, apresentar glomerulonefrite, sinovite e linfadenopatia. O tratamento dos casos reportados tem sido insatisfatório.



FIGURA 36-5 Uma potranca com lúpus eritematoso sistêmico. Observe a alopecia e a formação de crostas generalizadas. (De Geor RJ, Clark EG, Haines DM, Napier PG: *J Am Vet Med Assoc* 197:1489, 1990.)

Lúpus Canino

O lúpus afeta cães de meia-idade (entre 2 e 12 anos de idade) e acomete mais os machos do que as fêmeas. A doença é comumente observada em Collies, Pastores Alemães, Duck Tolling Retrievers da Nova Escócia e Pastores de Shetland, mas Beagles, Setters Irlandeses, Poodles e Afghan Hounds também são afetados. O lúpus (ou sorologia positiva para o lúpus) pode ocorrer em animais aparentados, sugerindo a importância de fatores genéticos. Por exemplo, os cães que possuem o antígeno do MHC classe I DLA-A7 têm risco aumentado e aqueles que possuem o DLA-A1 e -B5 apresentam menor risco para o desenvolvimento da doença (Fig. 36-6). Quando os cães afetados pelo lúpus são acasalados, o número de descendentes afetados é maior do que pode ser creditado geneticamente, sugerindo que a doença pode ser transmitida verticalmente. Um retrovírus tipo C foi apontado como um potencial fator desencadeador de lúpus.

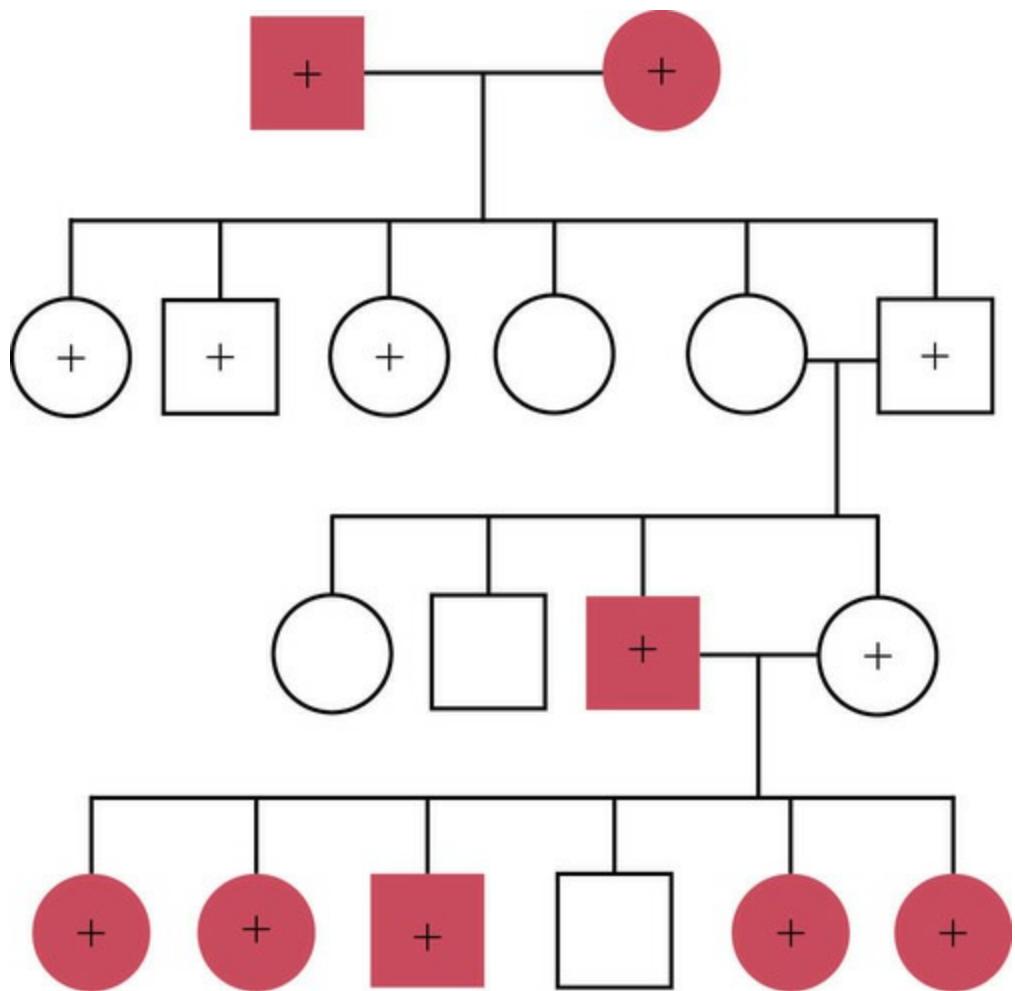


FIGURA 36-6 A hereditariedade do lúpus eritematoso sistêmico canino. Este diagrama mostra 4 gerações de uma mesma família de cães. Os quadrados (machos) e os círculos (fêmeas) coloridos indicam aqueles animais exibindo sinais clínicos de lúpus sistêmico; “+” indica animais positivos para anticorpos nucleares. (De Teichner M, Krumbacher K, Doxiadis I, et al: *Clin Immunol Immunopathol* 55:225, 1990.)

Os cães podem se apresentar com um ou mais sinais da doença. No entanto, a doença é progressiva, de modo que a gravidade das lesões e o número de órgãos envolvidos gradualmente aumentam em casos não tratados. A apresentação clínica mais característica é febre acompanhada de poliartrite não erosiva simétrica. De fato, 90% dos cães com lúpus podem desenvolver artrite em alguma fase. Outros sinais comuns apresentados incluem insuficiência renal (65%), doença cutânea (60%), linfadenopatia e/ou esplenomegalia (50%), leucopenia (20%), anemia hemolítica (13%) e trombocitopenia (4%). Os cães também podem exibir miosite (8%) ou pericardite (8%) e alterações neurológicas (1,6%). A leucopenia envolve uma perda maior de linfócitos T CD8+ com uma perda um tanto quanto menor de linfócitos T CD4+, assim a razão CD4/CD8 pode subir tão alto quanto 6, comparada com os valores normais de aproximadamente 1,7. As lesões cutâneas são muito variáveis, mas comumente se limitam às áreas expostas à luz solar. Com esta grande variedade de apresentações clínicas, não surpreende que o lúpus seja tão difícil de diagnosticar.

Algumas variantes únicas do lúpus têm sido descritas em cães. Todas são muito raras. Muitas estão associadas a raças específicas, o que sugere fortemente uma predisposição genética. Por exemplo, o lúpus vesicular sistêmico é observado em Pastores de Shetland e Rough Collies. É caracterizado por lesões cutâneas erosivas e ulcerativas vesiculares,

vesículas subepidérmicas e deposição de imunoglobulinas na junção dermoepidérmica. Os animais afetados têm anticorpos contra o colágeno tipo VII e também ANAs. A doença pode ser tratada com terapia imunossupressora agressiva.

A dermatite esfoliativa lúpica foi descrita em Pointers Alemães de pelo curto. Os cães adultos jovens desenvolvem alopecia e descamação no focinho, pavilhões auriculares e dorso. Alguns cães podem exibir sinais de dor e artrite. Outros podem desenvolver anemia e trombocitopenia. Ao exame histopatológico observa-se hiperqueratose com dermatite de interface linfocítica similar à observada no lúpus humano. IgG é depositada nas membranas basais epidérmicas e foliculares. Estes cães possuem autoanticorpos circulantes contra as membranas basais epidérmicas. Os animais afetados respondem pouco à terapia imunossupressora. Esta doença é hereditária, com caráter recessivo autossômico, cujo gene responsável é o DFP2, do cromossomo 18.

Outra doença peculiar relacionada ao lúpus foi descrita em Gordon Setters. Estes cães desenvolvem malformações onicodistróficas simétricas e perda das unhas. Como resultado, os animais afetados apresentam claudicação, desconforto severo e dor aguda. Alguns desenvolvem ANAs. Uma doença relacionada dos Gordon Setters é possivelmente a displasia folicular do pelame preto. Nesta doença, os cães começam a perder seu pelame preto sem ocorrer o crescimento normal de novos pelos. O pelame preto remanescente é curto e duro ou fino, e facilmente removível. Muitos cães afetados têm títulos positivos para o teste ANA. Estas duas doenças, ocorrendo na mesma raça e frequentemente no mesmo indivíduo, podem estar intimamente relacionadas.

Lúpus Felino

O lúpus é incomum em gatos, nos quais ele usualmente se apresenta sob a forma de anemia antiglobulina-positiva. Outras manifestações clínicas incluem febre, doença cutânea, trombocitopenia, poliartrite e insuficiência renal. O teste ANA deve ser interpretado com cuidado em gatos, pois muitos saudáveis são ANA-positivos.

Diagnóstico

Uma regra simples para o diagnóstico de lúpus pode ser estabelecida da seguinte forma: suspeite de lúpus em um animal com múltiplos distúrbios, como aqueles descritos anteriormente e que apresente um teste positivo para ANA ou um positivo para células LE ([Quadro 36-1](#)).

Quadro 36-

1

Critérios Diagnósticos para o Lúpus Eritematoso Sistêmico

Pelo menos 2 dos critérios abaixo devem estar presentes:

Lesões cutâneas características

Poliartrite

Anemia hemolítica antiglobulina-positiva

Trombocitopenia

Proteinúria

E ainda:

Teste de anticorpo antinuclear positivo

Ou

Teste para célula do lúpus eritematoso positivo

ANAs são normalmente demonstrados por imunofluorescência. Células cultivadas ou cortes congelados de fígado de rato ou camundongos em lâminas de microscopia são utilizados como fonte de antígeno. As diluições do soro do paciente são aplicadas nestas lâminas, que são incubadas e, em seguida, lavadas. A ligação do ANA ao núcleo da célula é revelada pela incubação do tecido com o antissoro marcado com fluoresceína contra imunoglobulina canina ou felina e, em seguida, novamente lavada. Uma variedade de diferentes padrões de coloração nuclear tem sido descrita no homem e suas correlações clínicas, estabelecidas. Nos animais, os padrões de coloração têm sido bem menos investigados, e seu significado é incerto. Evidências sugerem que o padrão de coloração homogênea ou coloração na borda nuclear é de grande importância diagnóstica, mas não quando a fluorescência é nucleolar (Fig. 36-7). Os cães cujos soros mostram um padrão de fluorescência salpicado tendem a ter outras doenças autoimunes que não o lúpus. Alguns cães normais, cães sob tratamento com certos medicamentos (griseofulvina, penicilina, sulfonamidas, tetraciclinas, fenitoína, procainamida) e alguns com doença hepática ou linfossarcoma, podem ter ANAs detectáveis. Os ANAs são também encontrados em proporção significativa em cães infectados por *Bartonella vinsonii* ssp. *Berkhoffi*, *Ehrlichia canis* e *Leishmania infantum*. Cães infectados com múltiplos organismos transmitidos por vetores são provavelmente ANA-positivos.

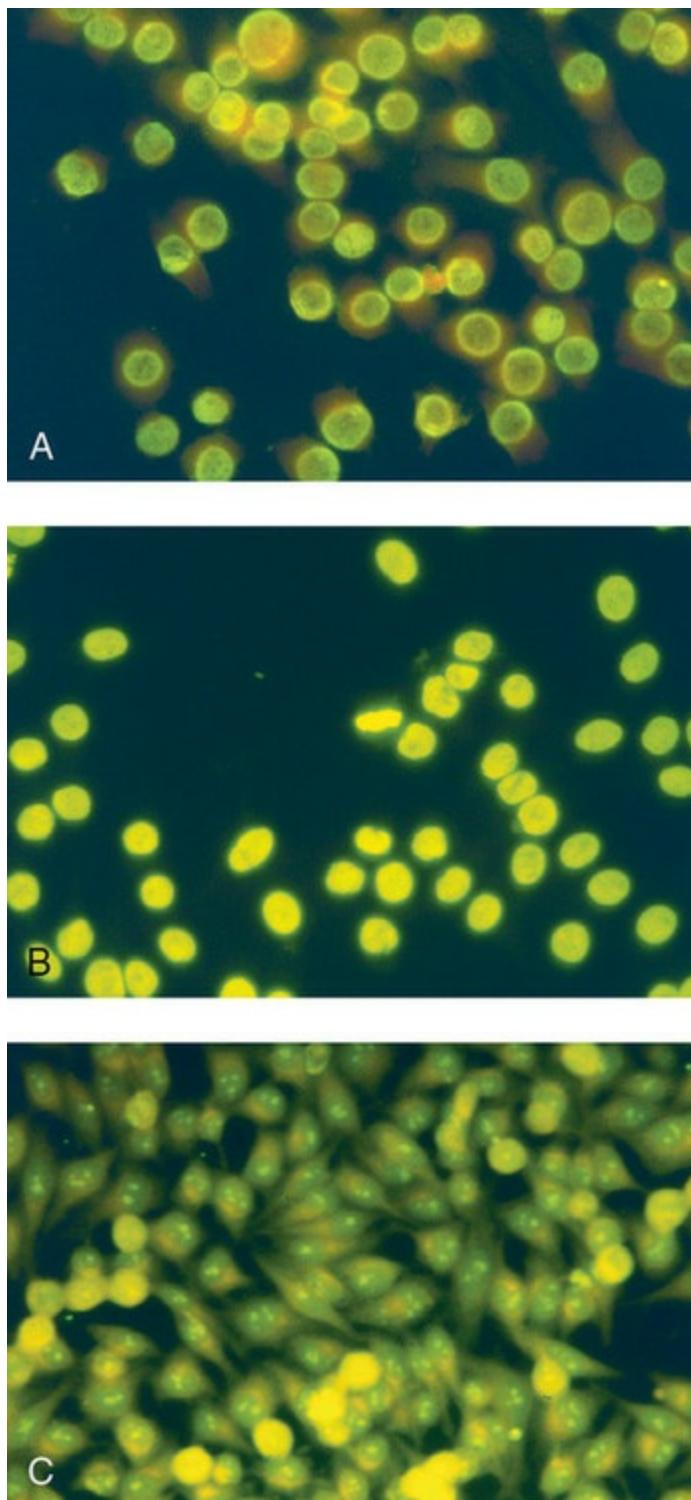


FIGURA 36-7 Três reações positivas para anticorpos antinucleares. Estas são reações por imunofluorescências indiretas, nas quais o soro canino em teste é incubado sobre as células cultivadas. Após a lavagem, o anticorpo ligado é detectado utilizando-se uma antiglobulina fluorescente. Embora a fluorescência nas “bordas” (A) tenha sido tradicionalmente considerada uma reação positiva, o padrão de coloração obtido parece depender, em grande parte, do método de fixação das células. Por esta razão, pode-se observar coloração difusa (B) ou fluorescência nucleolar (C). (Courtesy do Dr. F. C. Heck.)

Assim, ANAs inespecíficos podem ser o resultado de muitas doenças neoplásicas, inflamatórias e autoimunes diferentes. Os resultados do teste para detecção de ANA devem, portanto, ser utilizados com cautela. A administração de propiltiouracil a gatos com hipertireoidismo pode provocar o desenvolvimento de uma síndrome semelhante ao lúpus. Isto pode incluir o desenvolvimento de anemia antiglobulina-positiva, como

também reações ANA-positivas.

As células LE, conforme previamente mencionado, são neutrófilos que fagocitaram material nuclear de células apoptóticas ([Fig. 36-3](#)). Sua presença pode ser detectada na medula óssea e, ocasionalmente, em preparações do creme leucocitário de animais com lúpus. Mas, em geral, é preciso produzi-las *in vitro*. Isto pode ser feito permitindo que o sangue de um animal afetado coagule e então incubando-o a 37 °C por 2 horas. Durante este período, neutrófilos normais irão fagocitar o núcleo de qualquer célula apoptótica. Ao pressionar o sangue coagulado através de uma rede fina, o coágulo é rompido, a suspensão celular resultante é centrifugada, e o creme leucocitário é estendido em lâmina, corado e examinado. As células LE não são um aspecto diagnóstico confiável do lúpus sistêmico em animais domésticos, uma vez que existe alta incidência de resultados falsos positivos e falsos negativos.

Tratamento

O lúpus nos animais usualmente responde bem a altas doses de corticosteroides (prednisolona ou prednisona) associadas, se necessário, a ciclofosfamida, azatioprina ou clorambucil. O levamisol ([Capítulo 39](#)) também tem sido utilizado com sucesso. No entanto, medidas mais drásticas, como a plasmaférese, podem ser necessárias em casos refratários.

Lúpus Eritematoso Discoide

O lúpus eritematoso discoide é uma variante incomum e mais branda do SLE, caracterizada pela ocorrência apenas de lesões cutâneas faciais. Não há outras lesões patológicas e os testes ANA e LE são negativos. Ocorre em cães, gatos, cavalos e no homem. O lúpus discoide foi descrito em Collies e seus cruzamentos, Pastores Alemães, Huskies Siberianos e Pastores de Shetland. Eles comumente apresentam dermatite nasal com despigmentação, eritema, erosão, ulceração, descamação e crostas. Uma forma vesicular da doença foi descrita em Pastores de Shetland. Ocionalmente, as patas podem ser afetadas, e em alguns cães podem ocorrer úlceras orais. C3, IgA, IgG ou IgM podem ser detectados na membrana basal cutânea numa típica banda de lúpus. As lesões cutâneas podem ser infiltradas com plasmócitos e células mononucleares, sendo tratado com corticosteroides e o resultado do prognóstico é bom. Visto que as lesões são exacerbadas com a luz do sol, é apropriado utilizar protetores solares e encorajar os proprietários a deixar o animal protegido de exposição solar intensa.

O lúpus discoide em gatos é caracterizado por uma dermatite descamativa, crostosa, não pruriginosa, quase que totalmente confinada aos pavilhões auriculares. Pode haver um pouco de ulceração e a formação de pápulas e pústulas. A biópsia cutânea revela infiltração de células mononucleares na camada de células basais com degeneração destas células. O teste de imunofluorescência direta de cortes de pele mostra uma banda de lúpus. Os gatos afetados têm títulos negativos ou baixos para ANA e testes negativos para célula LE. O tratamento com corticosteroides é efetivo.

Síndrome de Sjögren

Nesta síndrome, o ataque autoimune sobre as glândulas salivares e lacrimais leva à conjuntiva seca (ceratoconjuntivite seca) e boca seca (xerostomia). Os animais afetados subsequentemente desenvolvem gengivite, cáries dentárias e sede excessiva. A síndrome de Sjögren é frequentemente associada a artrite reumatoide, lúpus sistêmico, polimiosite e tireoidite autoimune. Os primeiros dois casos descritos em cães foram encontrados em uma colônia mantida por pesquisadores do lúpus canino. Os cães afetados desenvolvem anticorpos contra o epitélio da membrana nictitante e, em menor grau, contra as glândulas salivares e lacrimais ou o pâncreas. Estes órgãos podem apresentar infiltrados por linfócitos e outras células mononucleares. A maioria dos animais afetados (90%) são hipergamaglobulinêmicos e têm ANAs (40%) e RFs (34%). Muitos apresentam outras lesões autoimunes como poliartrite, hipotireoidismo ou glomerulonefrite.

Ceratoconjuntivite Seca

Na ceratoconjuntivite seca, uma das doenças oftálmicas mais comuns de cães, a produção lacrimal encontra-se fortemente reduzida e os animais desenvolvem ressecamento da córnea. A abrasão resultante leva à inflamação da córnea e conjuntiva. Há descarga ocular mucoide ou mucopurulenta, como também blefarite, conjuntivite e infecções bacterianas secundárias. Ulceração da córnea pode ocorrer e progredir para perfuração, se não tratada.

A doença é diagnosticada pelo uso do teste de lágrima de Schirmer. Uma fita de papel-filtro de 5 x 30 mm é colocada no fundo do saco medioventral durante 1 minuto. O lacrimejamento normal de um cão umidece entre 14 e 24 mm do papel/min, mas nos casos de ceratoconjuntivite seca, geralmente as lágrimas umedecem menos que 10 mm e muitos umedecem menos que 5 mm. As raças com o maior risco relativo incluem Bulldogs Ingleses, West Highland White Terriers, Lhasa Apsos, Pugs, Cocker Spaniels e Pequineses. A doença pode ser tratada com o uso de lágrimas artificiais. É também lógico usar agentes imunossupressores nos casos refratários. Por exemplo, colírio à base de ciclosporina parece ser efetivo, embora leve de 2 a 3 semanas para que a melhora no lacrimejamento seja observada.

A ceratoconjuntivite seca foi registrada em um cavalo. O animal de 3 anos de idade apresentou ceratoconjuntivite seca bilateral ulcerativa e melhorou clinicamente com terapia oftálmica baseada no uso de ciclosporina. Ao exame histológico, as glândulas lacrimais apresentaram infiltração de eosinófilos com menor número de linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Embora isto sugira uma origem imunológica para a doença, deve ser pontuado que mecanismos não imunológicos, como o dano ao nervo facial, também podem resultar em ressecamento da córnea.

Ceratite Superficial Crônica

A ceratite superficial crônica é uma doença ocular comum de cães nos quais os vasos sanguíneos, linfócitos, plasmócitos e melanócitos invadem o estroma corneano

superficial. Depósitos de imunoglobulinas podem estar presentes. Eventualmente, o tecido de granulação pigmentado causa opacidade da córnea. Acredita-se que a doença seja imunomediada, embora sua causa seja desconhecida. Ela é mais prevalente em cães vivendo em altitudes altas, onde a exposição UV é maior.

Poliartrite Autoimune

Os animais podem desenvolver doenças articulares imunologicamente mediadas, sendo a maior parte associada à deposição de imunoglobulinas ou imunocomplexos nas articulações. Podem ser classificadas em dois grupos, com base na presença ou ausência de erosão articular.

Poliartrite Erosiva

Artrite Reumatoide

A poliartrite erosiva imunomediada mais importante no homem é a artrite reumatoide. É uma doença comum e incapacitante, que afeta aproximadamente 1% da população mundial. Uma doença muito similar é observada em animais domésticos, especialmente em cães, na qual não há óbvia predileção racial ou sexual. Os cães com artrite reumatoide podem apresentar-se com apatia crônica, anorexia e pirexia associadas à claudicação, que tende a ser mais severa após o repouso (p. ex., imediatamente após caminhar de manhã). A doença afeta sobretudo as articulações periféricas, que se apresentam enrijecidas e edemaciadas simetricamente. A artrite reumatoide tende a ser progressiva e eventualmente leva a deformidade e erosão articulares severas. Nos casos avançados, as articulações afetadas podem se fundir como resultado da formação de anquilose óssea. Os achados radiográficos são variáveis, mas o edema geralmente envolve apenas os tecidos moles, e pode haver rarefação subcondral, erosão da cartilagem e estreitamento do espaço articular.

Patogênese

A artrite reumatoide é uma doença inflamatória crônica. Inicia-se como uma sinovite com a presença de linfócitos na sinóvia e neutrófilos no fluido articular. Conforme a inflamação progride, a sinóvia aumenta de volume e prolifera. O crescimento proliferativo da sinóvia eventualmente se estende para a cavidade articular, onde é chamado de *pannus*. O *pannus* consiste em tecido fibroso vascular que, ao invadir a cavidade articular, libera proteases que erodem a cartilagem articular e, por último, as estruturas ósseas vizinhas. Conforme a artrite progride, o infiltrado linfocitário pode formar nódulos linfoides e centros germinativos dentro da sinóvia. Amiloidose, arterite, glomerulonefrite e hiperplasia linfoide são complicações ocasionais da artrite reumatoide ([Fig. 36-8](#)).

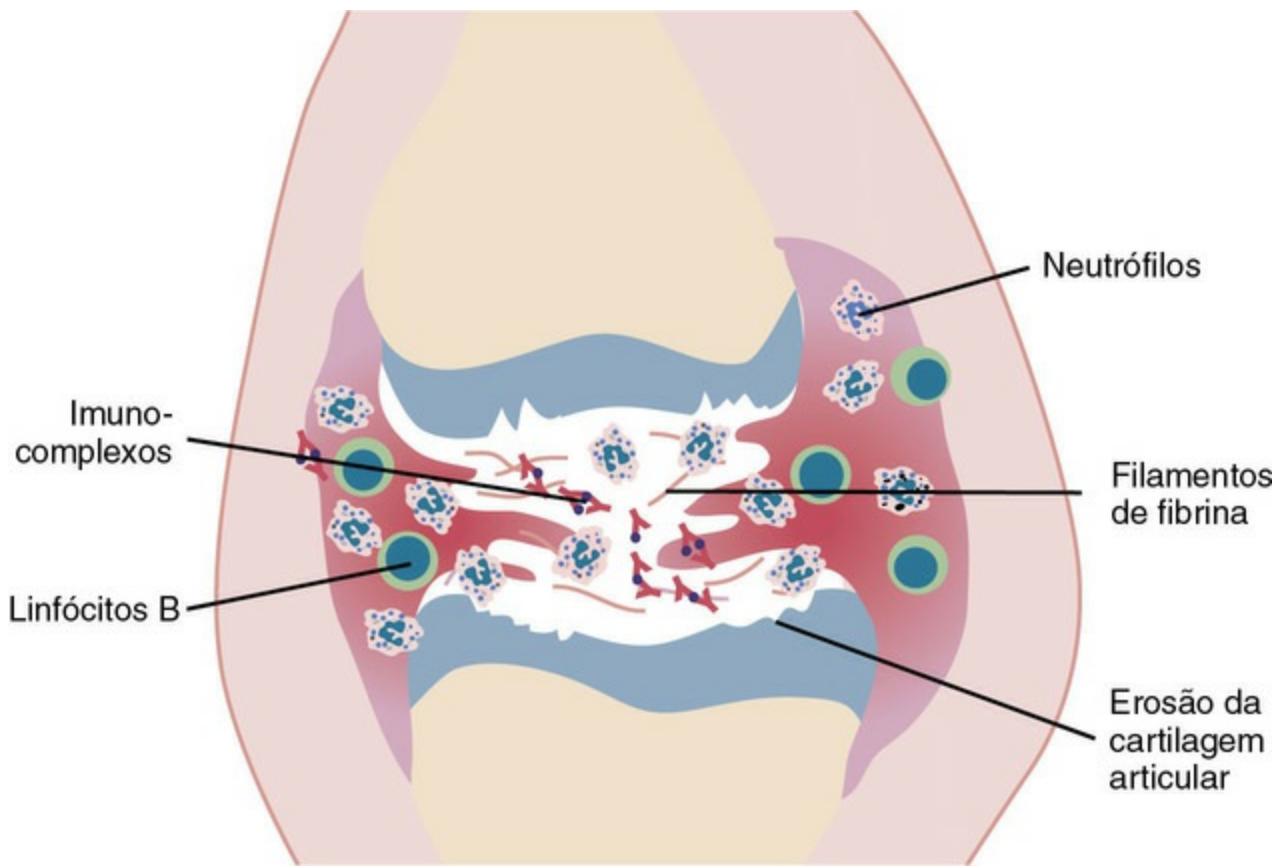


FIGURA 36-8 Um diagrama esquemático mostrando como as articulações são danificadas na artrite reumatoide.

É provável que muitos estímulos diferentes, especialmente agentes infecciosos, desencadeiem a artrite reumatoide em animais suscetíveis. Os agentes infecciosos implicados na doença humana incluem o vírus Epstein-Barr (um herpesvírus), parvovírus e micobactéria. A artrite da doença de Lyme tem muitas similaridades à artrite reumatoide. Em mamíferos domésticos, *Mycoplasma hyorhinis*, *Erysipelothrix rhusiopathiae* e *Borrelia burgdorferi* produzem artrite crônica que lembra a artrite reumatoide. Cães com artrite reumatoide apresentam anticorpos contra o vírus da cinomose canina em seus fluidos sinoviais, enquanto que naqueles com osteoartrite, os anticorpos não estão presentes. Os imunocomplexos podem ser precipitados a partir do fluido sinovial de cães com artrite reumática, e a análise destes complexos por *Western blotting* mostrou a presença de抗ígenos do vírus da cinomose canina. Assim, o vírus da cinomose canina pode estar presente nas articulações reumáticas caninas e ter um papel na patogenese da doença.

A suscetibilidade e a gravidade da artrite reumatoide em seres humanos estão principalmente associadas à expressão de certas moléculas de MHC classe II (HLA-DR). Esta suscetibilidade está associada à presença de uma sequência de 5 aminoácidos conservados localizada na fenda de ligação ao antígeno do HLA-DRB1 e conhecida como “epitopo compartilhado RA”. Presumivelmente, estas moléculas MHC podem ligar e apresentar autopeptídeos. É interessante notar que este mesmo epitopo compartilhado RA conservado é encontrado no DLA-DRB1 canino e está também associado à suscetibilidade à artrite reumatoide em algumas raças caninas. Alguns genes do MHC classe III também afetam a suscetibilidade à RA canina. Por exemplo, existe uma associação entre possuir o C4 alótipo C4-4, baixos níveis séricos de C4 e o

desenvolvimento de poliartrite autoimune. A despeito destes exemplos, estimou-se que os genes não relacionados ao MHC contribuem com 75% da suscetibilidade genética para a artrite reumatoide.

Embora a artrite reumatoide geralmente seja considerada uma doença autoimune, a identidade dos autoantígenos envolvidos é incerta. Os três autoantígenos principais que têm sido implicados são IgG, colágeno e glicosaminoglicanas ([Fig. 36-9](#)). O desenvolvimento de fatores reumatóides contra IgG é característico da artrite reumatoide. Estes RFs são dirigidos contra epitopos nos domínios C_H2 da IgG ligada ao antígeno. Eles podem pertencer a qualquer classe de imunoglobulina, inclusive IgE, embora os RFs de IgG sejam, de longe, os mais comuns. A IgG dos pacientes com artrite reumatoide é menos glicosilada do que a IgG normal, e pode ser que esta IgG anormal possa agir como um imunógeno em animais suscetíveis. Os RFs não são encontrados somente em pacientes com artrite reumatoide, mas também naqueles com SLE e outras doenças nas quais ocorre formação extensa de imunocomplexos. Os RFs são também encontrados no soro e fluido sinovial de alguns cães com osteoartrite (inclusive na doença do ligamento cruzado) ou na artrite infecciosa.

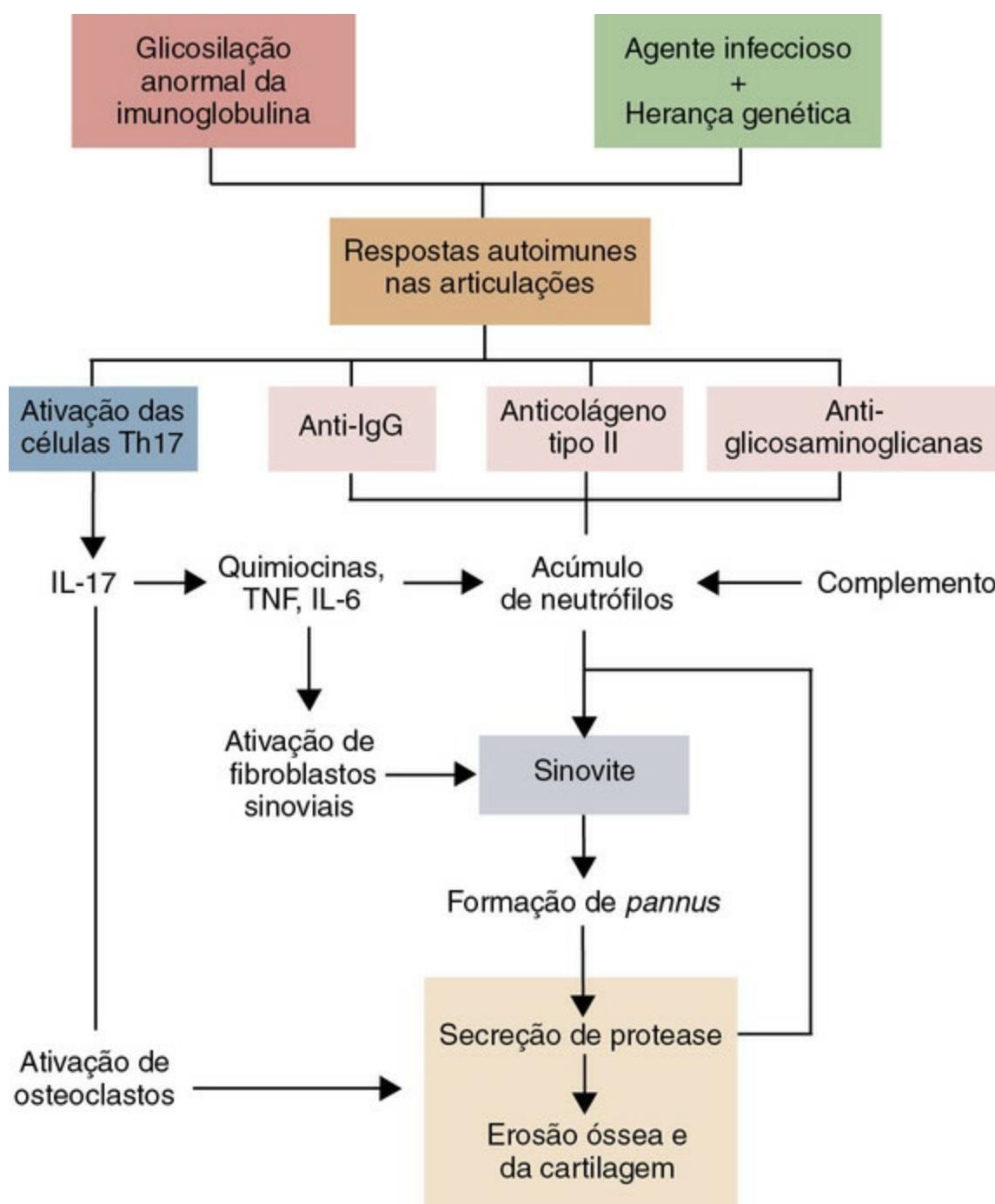


FIGURA 36-9 Um diagrama esquemático mostrando a possível patogênese da artrite reumatoide.

Os RFs podem ser detectados permitindo-se que eles aglutinem partículas recobertas com anticorpos. No homem, pérolas de látex recobertas com IgG são utilizadas para este propósito. Em cães, é mais fácil produzir soro canino antieritrócito de carneiro e cobrir eritrócitos de carneiro com este soro em uma dose subaglutinante. Após a lavagem, estes eritrócitos aglutinam quando misturados com o soro de um cão RF-positivo.

Embora os RFs sejam importantes para o diagnóstico, seu significado clínico é incerto. Os RFs são encontrados no fluido articular, onde seus títulos tendem a se correlacionar com a gravidade das lesões, e estas lesões, por si só, tendem a ser exacerbadas com a inoculação intra-articular de imunoglobulinas autólogas. Entretanto, alguns indivíduos com artrite reumatoide podem não ter RFs detectáveis, e não é incomum encontrar outros que não têm artrite, a despeito da presença de RF no soro. Assim, a mensuração de RF no cão é de especificidade duvidosa.

Outra evidência sugere que os autoanticorpos ao colágeno podem ser importantes. O colágeno tipo II é a forma predominante de colágeno na cartilagem articular e pode agir como um autoantígeno. Os autoanticorpos ao colágeno tipo II podem ser detectados no soro e no fluido sinovial de cães com artrite reumatoide, artrite infecciosa e osteoartrite. Humanos afetados desenvolvem uma resposta mediada por células aos colágenos II e III desnaturados, e cavalos com artrite não supurativa crônica, osteoartrite ou artrite traumática desenvolvem anticorpos aos colágenos I e II. Estes anticorpos, como também os imunocomplexos, podem ser encontrados no fluido sinovial de cavalos com muitas doenças articulares diferentes. Uma doença autoimune que lembra muito a artrite reumatoide se desenvolve em ratos imunizados com colágeno tipo II. As evidências de experimentos em algumas pessoas e em camundongos sugerem que os linfócitos T dirigidos contra o ácido hialurônico, a heparina e o sulfato de condroitina podem induzir artrite semelhante à artrite reumatoide.

Alguns imunologistas acreditam que a artrite reumatoide possa resultar de respostas imunes contra抗ígenos citrulinados. A citrulina é um aminoácido derivado da arginina. Acredita-se que esta conversão tenha um papel na preparação de proteínas intracelulares para a apoptose. Os抗ígenos citrulinados são expressos em articulações inflamadas. Os pacientes desenvolvem altos níveis de autoanticorpos aos抗ígenos citrulinados antes de as lesões da artrite reumatoide se desenvolverem, e estes autoanticorpos parecem ser específicos para esta doença. Eles são raramente encontrados em pessoas saudáveis ou em outras doenças. É possível, portanto, que a lesão inicial principal nesta doença envolva autoimunidade a estas proteínas modificadas.

Quaisquer que sejam os fatores iniciadores, o primeiro estágio no desenvolvimento da artrite reumatoide provavelmente envolve a ativação de células Th17 na membrana sinovial. A presença de IL-17 produzidas por estas células leva à ativação de fibroblastos sinoviais; citocinas como IL-1, IL-6, IL-22, fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) são produzidos por células estromais e endoteliais. Os níveis de IFN- γ e IL-2 são muito baixos no fluido sinovial, sugerindo que as células Th1 não sejam importantes nesta doença. As quimiocinas inflamatórias como a CCL2 (MCP-1), CCL3 (MIP-1 α) e CXCL8 (IL-8) também se acumulam. A produção associada de IL-17 com quimiocinas, C5a, leucotrieno B₄ e fator de ativação plaquetário resulta no acúmulo de grande número de neutrófilos no fluido sinovial. A fagocitose de imunocomplexos e debris teciduais leva ao escape de protease e à liberação de substâncias oxidantes. A IL-1, IL-7 e o TNF- α estimulam a degradação da cartilagem por ativação de células similares aos fibroblastos que revestem a sinovia e por estimulação da liberação de metaloproteases. As metaloproteases 2 e 9 de condrocitos e macrófagos estão aumentadas no fluido articular de cães com artrite reumatoide. Estas enzimas degradam a cartilagem articular e os ligamentos. Plaquetas ativadas podem penetrar no espaço articular e agravar o processo, produzindo mais IL-1. Mais importante, a IL-17, o TNF- α e a *High Mobility Group Box Protein 1* (HMGB-1) produzidas por linfócitos T ativam a destruição óssea por osteoclastos. Estes osteoclastos causam a erosão característica do osso periarticular. Coletivamente, estas reações levam à erosão óssea e da cartilagem e à doença articular característica.

As citocinas de macrófagos também estimulam a angiogênese sinovial. Os linfócitos circulantes chegam a estes capilares recém-formados, imigram para os tecidos e se agregam ao redor dos vasos sanguíneos. Estes linfócitos infiltrados são primariamente linfócitos T CD4⁺ ativados. A imigração de linfócitos B nos tecidos eventualmente leva à produção de RF. Os RFs formam grandes imunocomplexos e ativam o sistema complemento. Alguns destes imunocomplexos podem precipitar-se nas camadas superficiais da cartilagem articular.

O desenvolvimento progressivo da inflamação nas articulações leva inicialmente ao enrijecimento matinal. As articulações tornam-se quentes conforme o fluxo sanguíneo aumenta, mas visto que a inflamação é restrita à sinóvia, a pele raramente torna-se eritematosa. O animal pode mostrar depressão e fadiga como resultado dos efeitos sistêmicos da IL-1 e TNF- α . Se a articulação desenvolver efusões, obviamente ela estará edemaciada. Conforme a doença evolui, a sinóvia inflamada invade a cartilagem, os ligamentos e o osso, e resulta na destruição da cartilagem articular. Ocorre a proliferação das células que revestem a sinóvia, pequenos vasos sanguíneos e de fibroblastos. Grande número de macrófagos é encontrado no *pannus*, como também células não fagocíticas positivas para MHC classe II – linfócitos B positivos e células dendríticas.

Diagnóstico

O diagnóstico da artrite reumatoide em animais é geralmente baseado em critérios estabelecidos para a artrite reumatoide humana. Eles estão discriminados no [Quadro 36-2](#). A maioria destes critérios deve estar presente por, no mínimo, 6 semanas. Adicionalmente, passos devem ser dados para excluir SLE (testar para ANA) e excluir qualquer causa infecciosa para a artrite.

Quadro 36-2 Critérios para o Diagnóstico da Artrite Reumatoide Canina

- Enrijecimento ou dor articular, especialmente após períodos de inatividade
- Edema articular simétrico, especialmente se múltiplas articulações estiverem envolvidas
- Fluido sinovial estéril contendo células inflamatórias
- Teste positivo para o fator reumatoide
- Poliartrite erosiva com histologia característica

Tratamento

O tratamento da artrite reumatoide canina com drogas tende a ser insatisfatório e o prognóstico da doença é ruim a longo prazo. Drogas anti-inflamatórias não esteroidais, como aspirina, carprofeno ou etodolaco, têm sido a primeira escolha no tratamento dos casos precoces e descomplicados de artrite reumatoide, embora sua eficácia seja incerta. Os corticosteroides, como a prednisolona, devem ser reservados para casos severos e

tardios, nos quais os salicilatos foram inadequados. Injeções locais de esteroides nas articulações afetadas produzirão rápido alívio e remissão clínica. No entanto, as articulações ainda estão sujeitas ao estresse, a progressão da doença não é retardada e os corticosteroides atrasam a cicatrização e promovem degeneração articular. Seu uso pode, entretanto, permitir que o dano articular siga sem aumentar. Recentemente, sucesso tem sido alcançado em humanos pelo uso agressivo do agente imunossupressor metotrexato. Anticorpos monoclonais contra TNF- α (infliximabe), CD4, timócitos ou IL-2R também têm tido sucesso significativo na prevenção de erosão óssea em humanos, assim como a administração de receptores de TNF- α recombinante (etanercepte). A droga imunossupressora leflunomida parece ser tão efetiva quanto o metotrexato. Os agentes imunossupressores de ação lenta, como os sais de ouro aurotiomalato e a aurotioglicose de sódio, e drogas antimaláricas, como a cloroquina, também são utilizados no homem, mas são caros, os resultados têm sido erráticos e a experiência com eles em animais é limitada. (Sais de ouro inibem a liberação de HMGB1 por macrófagos ativados). Cirurgia apropriada pode melhorar a estabilidade articular e reduzir a dor.

Polartrite Não erosiva

O segundo maior grupo de artrites imunomedidas é aquele no qual a cartilagem articular não é erodida e a lesão inflamatória é largamente confinada à cápsula articular e sinóvia. Muitos destes quadros clinicamente semelhantes à artrite reumatoide podem ser diferenciados por seu caráter não erosivo.

Polartrite Equina/Polissinovite

A polartrite foi descrita em potros em associação com uma síndrome semelhante ao lúpus. Nestes casos, os potros afetados (até 3 meses de idade) apresentam múltiplas articulações edemaciadas envolvendo os quatro membros e febre persistente. Em alguns casos, outras bainhas sinoviais, incluindo bainhas e bursas de tendões, são afetadas. A efusão sinovial é estéril, mas as biópsias sinoviais mostram infiltração de linfócitos e plasmócitos com alguma deposição de imunoglobulinas. Neutrófilos são as principais células no fluido articular. Estes animais são negativos para RF, ANA e células LE. Muitos destes animais possuem uma lesão dentro do tórax, especialmente pneumonia por *Rhodococcus equi*. Esta é classificada como doença tipo 2 (veja adiante). É possível que imunocomplexos originados nos pulmões se depositem na sinóvia deflagrando a sinovite. A polartrite geralmente se resolve conforme a lesão primária é extinguida.

Um quadro de polartrite imunomediada tipo 1 também foi registrado em cavalos. Nestes casos, os animais perdem peso, desenvolvem febre intermitente e têm efusões em múltiplas articulações levando ao enrijecimento. Eles possuem sinais sistêmicos de inflamação, incluindo anemia, leucocitose, hiperfibrinogenemia e hiperglobulinemia. A efusão sinovial é estéril e imunoglobulinas estão presentes na membrana sinovial. O quadro geralmente se resolve com terapia esteroidal e imunossupressora.

Polartrite Canina

Os cães podem desenvolver outras poliartrites não erosivas distintas, que podem ser divididas em, no mínimo, três principais categorias: artrite associada com SLE, artrite associada com miosite e poliartrite idiopática. As raças predispostas à poliartrite incluem Pastores Alemães, Setters Irlandeses, Pastores de Shetland, Cocker Spaniels e Springer Spaniels. Os principais achados clínicos da poliartrite são enrijecimento, pirexia, anorexia e letargia. Leflunomida parece ser uma alternativa eficaz aos corticosteroides orais, no tratamento desta doença.

Poliartrite do Lúpus

A poliartrite é um aspecto comum do SLE. O diagnóstico está na dependência em se realizar um diagnóstico acertado de lúpus. Assim, é necessário evidenciar envolvimento sistêmico múltiplo, um título sérico significativo para ANAs e achados imunopatológicos consistentes com lúpus.

Poliartrite com Polimiosite

É uma doença caracterizada tanto por poliartrite não erosiva quanto polimiosite. Ela foi descrita em cães jovens e a maioria dos registros foi em Spaniels. Os animais apresentam marcha enrijecida e possuem articulações dolorosas, febre, letargia, fraqueza, atrofia e dor musculares. Eles são negativos para ANA e RF. A artrite é não erosiva e simétrica, envolvendo múltiplas articulações. Os animais apresentam miopatia inflamatória simétrica com mialgia, atrofia e contraturas musculares. O fluido sinovial apresenta alta contagem de leucócitos, especialmente de neutrófilos. A biópsia muscular evidencia um infiltrado celular mononuclear ou neutrofílico, ou ambos, com atrofia e degeneração das fibras musculares. A biópsia sinovial demonstra infiltração celular monocelular neutrofílica com exsudato fibrinoso. IgG, IgM e complemento estão depositados nas paredes dos vasos sinoviais. Os animais podem ser tratados com corticosteroides e agentes imunossupressores como a ciclofosfamida.

Poliartrite Idiopática

A maioria dos casos de poliartrite canina não se encaixa em nenhuma categoria descrita anteriormente. Embora estes casos sejam não erosivos e possuam as características de hipersensibilidade tipo III, sua etiologia precisa é desconhecida ([Tabela 36-1](#)). A doença tipo I é caracterizada unicamente por poliartrite. A doença tipo II é caracterizada por uma artrite reativa associada a infecções do trato respiratório ou urinário, infecções dentárias ou celulite. A doença tipo III está relacionada com a presença de gastroenterite, diarreia ou colite ulcerativa. Não está claro se esta categoria de doença é verdadeiramente distingível da doença tipo II. O tipo IV está associado com a presença de tumores, incluindo seminomas e carcinomas.

Tabela 36-1

Classificação das Poliartrites Não-Erosivas em Cães

TIPO ASSOCIAÇÕES DE DOENÇAS	
I	Poliartrite não complicada sem outras doenças associadas
II	Poliartrite associada com lesões infecciosas distantes das articulações (p. ex., infecções respiratórias ou urinárias)
III	Poliartrite associada com doença gastrointestinal
IV	Poliartrite associada com doença neoplásica distantes das articulações

De Bennett DJ: Canine idiopathic poliarthritis, *J Small Anim Pract* 28:909-928, 1987.

Um exemplo de poliartrite tipo 1 é a síndrome de poliartrite juvenil observada em Akitas entre as idades de 6 semanas e 8 meses. Estes cães têm febre alta cíclica que dura de 24 a 48 horas antes de se resolver e evidência de dor articular grave e incapacitante, com edema de tecidos moles. Ao exame radiográfico observam-se hepatoesplenomegalia e linfadenopatia. Alguns animais podem ter meningite ou meningoencefalite. Seus eritrócitos podem ser antiglobulina-positivos. O fluido sinovial não demonstra evidências de infecção, embora haja grande número de neutrófilos presentes. Os cães são usualmente negativos para RF e ANA. Análises do heredograma sugerem que a doença é hereditária. Alguns cães respondem favoravelmente ao tratamento com corticosteroides. Em casos refratários, a azatioprina pode também ser necessária.

A poliartrite idiopática tende a ser mais comum em machos caninos, e aproximadamente metade dos casos envolvem cães jovens entre 1 e 3 anos e meio. A maioria dos animais mostra sinais sistêmicos como febre, anorexia e letargia. Os animais apresentam claudicação e têm histórico de rigidez após repouso. As articulações mais comumente afetadas incluem o joelho, o cotovelo e carpos. O início da claudicação é súbito na maioria dos casos e está associado à atrofia muscular óbvia. Não há erosão articular significativa, embora sejam comuns edema periarticular de tecidos moles e efusão sinovial. Alguns casos podem ter alterações periosteais proliferativas. Todos os casos são negativos para RF e ANA. O fluido articular é estéril. As biópsias sinoviais demonstram hipertrofia com infiltração celular mononuclear e/ou neutrofílica. Depósitos de fibrina são vistos na maioria dos casos, assim como fibrose. A maioria das lesões contém IgM, IgG e depósitos de complemento, e algumas contêm plasmócitos produzindo IgA. Alguns cães afetados podem mostrar evidências de glomerulonefrite. Os animais respondem bem aos corticosteroides. O prognóstico para a poliartrite idiopática é geralmente melhor do que para as outras formas de artrites.

Poliartrite Felina

A poliartrite progressiva crônica do macho felino é caracterizada por poliartrite com osteopenia ou neoformação óssea periosteal. Também são observados erosões periarticulares e colapso eventual ou erosões subcondrais, instabilidade articular e deformidades que lembram muito aquelas da artrite reumatoide. Os gatos afetados comumente são infectados com o vírus formador de sincício (FSV) ou o vírus da leucemia felina (FeLV), ou ambos. (A incidência do FSV nestes gatos é 2 a 4 vezes mais alta, e a do FeLV é 6 a 10 vezes mais alta do que em gatos normais.) Ela é descrita aqui porque se sugere que tenha origem imunológica. Estas sugestões são baseadas na infiltração maciça

de linfócitos e plasmócitos nas articulações afetadas e na presença de uma glomerulonefrite por imunocomplexos. No entanto, os gatos afetados são RF e ANA negativos, e seus níveis de imunoglobulinas séricas tendem a ser próximos do normal. Os corticosteroides diminuem a gravidade dos sinais clínicos. A terapia combinada de corticosteroides e azatioprina ou ciclofosfamida pode induzir remissão temporária.

Ruptura do Ligamento Cruzado

Em cães, a ruptura espontânea do ligamento cruzado anterior está associada com anormalidades imunológicas. Por exemplo, a sinóvia dos cães afetados contém linfócitos B e plasmócitos positivos para IgG. Adicionalmente, a sinóvia contém numerosas células dendríticas CD1c+ e do MHC-II+, lembrando as lesões observadas na artrite reumatoide. Os ligamentos cruzados são compostos, principalmente, por colágeno tipo I. Autoanticorpos contra o colágeno tipos I e II são encontrados no fluido sinovial após a ruptura do ligamento cruzado (secundária à osteoartrite). Estes anticorpos estão extensamente ligados em imunocomplexos. É improvável que eles sejam de grande significado e provavelmente representam uma resposta secundária ao dano local. Os níveis de CXCL8 (IL-8) aumentam nas articulações antes da ruptura do ligamento cruzado, o que implica que haja inflamação prévia à ruptura.

Dermatomiosite

Uma doença familiar de cães que lembra a dermatomiosite humana tem sido descrita em Collies e Pastores de Shetland. A doença é herdada como uma condição autossômica dominante, envolvendo um *locus* no cromossomo 35, embora a expressão seja altamente variável. Os cães desenvolvem dermatite e, de forma menos óbvia, miosite. Os filhotes parecem normais ao nascimento, mas as lesões cutâneas desenvolvem-se entre 7 e 11 semanas de idade e a miosite se desenvolve entre 12 e 23 semanas. Em outros estudos, a dermatite se desenvolve aos 3 a 6 meses de idade, e a miosite foi detectada após a investigação da dermatite. A dermatite desenvolve-se primeiro na face; subsequentemente, as lesões podem se disseminar para os membros e tronco, especialmente sobre as proeminências ósseas. Estas lesões precoces são eritematosas e eventualmente levam à formação de vesículas e pústulas. Uma vez que as vesículas rompem, elas ulceram e forma-se crosta. As lesões podem ser encontradas na ponte nasal e ao redor dos olhos, e evidenciam perda de pelos e alterações na pigmentação. Pode haver aumento de linfonodos que drenam as áreas afetadas. O curso clínico e a gravidade são variáveis, mas as lesões cutâneas usualmente se resolvem ao redor de 1 ano de idade.

Doença muscular ocorre após o início da doença cutânea, mas não há correlação entre a gravidade das duas lesões. O sinal mais comum de miosite é a atrofia da musculatura temporal e do masseter. Alguns filhotes gravemente afetados podem ter dificuldade para comer como resultado da miosite e, então, seu crescimento é atrasado. Caso a musculatura do esôfago seja afetada, pode haver desenvolvimento de megaesôfago, ocorrendo pneumonia secundária por aspiração. Hiperplasia linfoide generalizada

também pode se desenvolver nestes cães. Muitos cães superam a doença e permanecem com hiperpigmentação moderada, alguma hipopigmentação e alopecia, alguma atrofia dos músculos mastigatórios. Outros cães desenvolvem uma doença progressiva com dermatite e miosite severas. Os cães com doença progressiva também podem desenvolver sinais de imunossupressão, especialmente piodermitite e septicemia, como também demodicose. À necropsia, miosite pode ser observada no esôfago e arterite na pele, musculatura e vesícula urinária.

O início e a progressão da doença estão correlacionados com o aumento de imunocomplexos circulantes e IgG sérica, mas a razão para estes aumentos é incerta. Os imunocomplexos circulantes e os níveis de IgG retornam ao normal conforme a doença se resolve, sugerindo uma associação causal. Ao exame histológico, observa-se dermatite inflamatória inespecífica. Na biópsia muscular, especialmente de músculos temporais, há acúmulo multifocal de linfócitos, plasmócitos e macrófagos, como também alguns poucos neutrófilos e eosinófilos. As miofibras estão atrofiadas e podem evidenciar fragmentação e vacuolização (Fig. 36-10). O tratamento sintomático e o emprego de corticosteroides pode ser benéfico nos casos gravemente afetados.

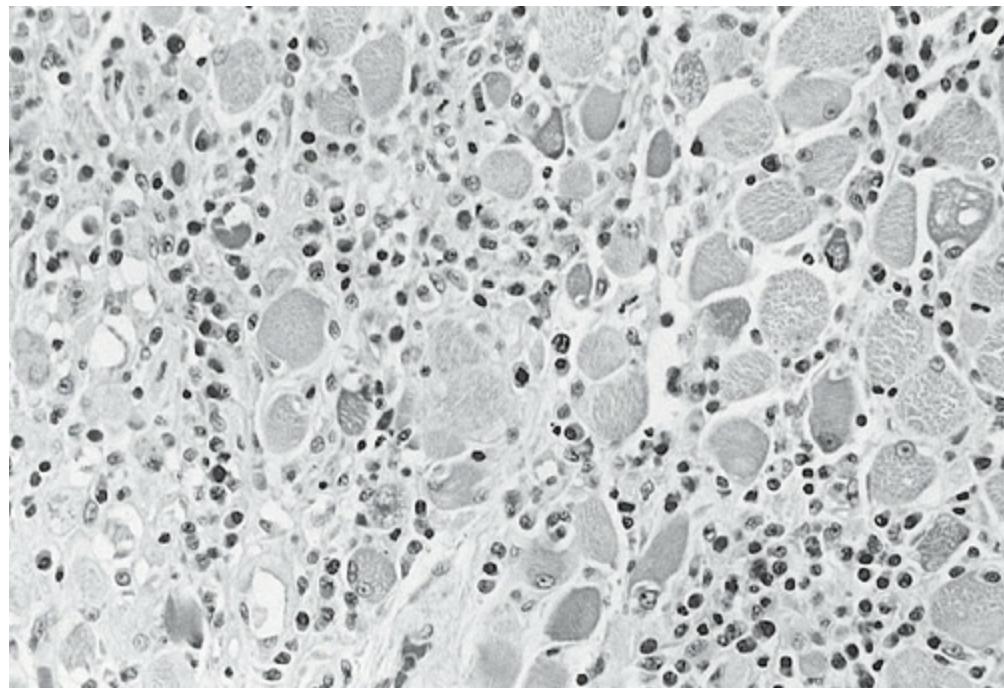


FIGURA 36-10 Corte histológico de esôfago de um cão com dermatomiosite. Observe as miofibras fragmentadas, assim como a infiltração por linfócitos, plasmócitos e macrófagos (coloração H&E, aumento de 200X). (De Hargis AM, Prieur DJ, Haupt KH, et al: *Am J Pathol* 123:480-496, 1986.)

Vasculite Imune

Algumas formas de vasculite imunomedida têm sido descritas em animais domésticos. Suas conexões precisas ainda são incertas e, como resultado, elas têm recebido diversas denominações, incluindo poliarterite juvenil canina, poliarterite nodosa e vasculite leucocitoclástica.

A poliarterite juvenil canina afeta primariamente Beagles com menos de 2 anos de idade. Os animais apresentam episódios de anorexia, febre persistente de mais de 40 °C e uma postura curvada com a cabeça abaixada e o andar tenso, indicando dor cervical severa. Os sinais clínicos podem mostrar remissões cíclicas e recidivas. Os animais têm neutrofilia e elevação das proteínas de fase aguda. Estes cães têm elevação sérica de IgM e IgA, mas níveis normais de IgG. A proporção de linfócitos B no sangue aumenta, mas os linfócitos T estão diminuídos, assim como sua resposta a mitógenos. À necropsia, há poucas lesões macroscópicas. Pode haver alguma hemorragia nos linfonodos. Ao exame histológico, há vasculite e perivasculite sistêmicas. Na doença aguda há vasculite necrosante com necrose fibrinoide e infiltrado celular inflamatório maciço envolvendo artérias de pequeno e médio calibres do coração, mediastino e medula cervical ([Fig. 36-11](#)). As imunoglobulinas são depositadas nas paredes de artérias de pequeno e médio calibres. Durante as remissões, as lesões vasculares consistem em fibrose das camadas íntima e média e perivasculite discreta, resíduo da vasculite aguda prévia. Os cães cronicamente afetados podem desenvolver amiloidose generalizada. Em vários aspectos, a doença lembra a doença de Kawasaki em crianças, a principal causa de doença cardíaca adquirida nos Estados Unidos.

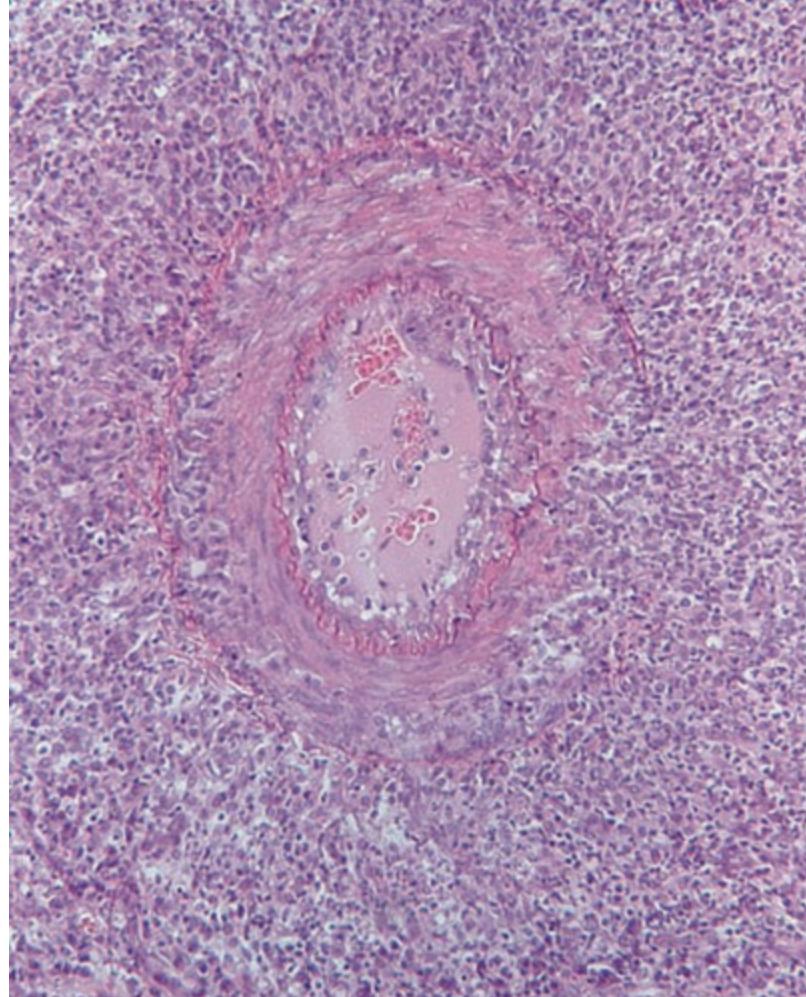


FIGURA 36-11 Uma artéria coronária extramural de um Beagle acometido por poliarterite juvenil. Esta artéria muscular de tamanho médio apresenta necrose medial, ruptura de lâminas elásticas e acúmulo perivascular severo de neutrófilos, linfócitos e macrófagos (coloração H&E). (De Snyder PW, Kazacos EA, Scott-Moncrieff JC, et al: *Vet Pathol* 32:337-345, 1995.)

A poliarterite nodosa ocorre no homem, em porcos, cães e gatos. É caracterizada por necrose focal disseminada de artérias musculares de calibres pequeno e médio. As lesões são encontradas em muitos órgãos, especialmente nos rins. Os vasos da pele raramente são envolvidos.

Ocasionalmente, lesões vasculares focais caracterizadas por infiltração de neutrófilos podem se desenvolver em pequenos vasos sanguíneos pelo corpo, mas especialmente na pele. Os cães afetados têm úlceras mucocutâneas, bolhas, edema, poliartropatia, miopatia, anorexia, febre intermitente e letargia. Embora denominada vasculite por hipersensibilidade, um antígeno estranho pode ser encontrado em somente uma pequena proporção dos casos. Por esta razão, uma melhor denominação para esta condição pode ser vasculite leucocitoclástica. A causa, ou causas, de poliarterite nodosa e vasculite por hipersensibilidade são desconhecidas. O exame histológico de ambas as doenças sugerem que elas são uma forma de reação à hipersensibilidade tipo III, talvez devido à presença de um agente infeccioso. A imunossupressão com corticosteroides, juntamente com ciclofosfamida, tem dado resultados encorajadores no tratamento da vasculite por hipersensibilidade canina. A poliarterite nodosa é usualmente detectada como um achado incidental na necropsia, embora alterações oculares possam se apresentar clinicamente, caso as artérias do olho estejam envolvidas.

Imunodeficiências Primárias

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Deficiências Hereditárias na Imunidade Inata

Síndrome de Chediak-Higashi

Anomalia de Pelger-Huët

Deficiência de Adesão Leucocitária Canina

Deficiência de Adesão Leucocitária Bovina

Neutropenia Cíclica Canina

Outros Exemplos de Deficiências da Função Neutrofílica

Deficiências Hereditárias no Sistema Imune Adaptativo

Imunodeficiências em Equinos

Imunodeficiência Combinada Severa

Bases Moleculares da Imunodeficiência Combinada Severa em Equinos

Deficiências de Imunoglobulinas

Imunodeficiência Comum Variável

Síndrome da Imunodeficiência em Potros

Incidência das Imunodeficiências

Imunodeficiências em Bovinos

Imunodeficiência Combinada Severa

Deficiência Seletiva de Imunoglobulina G2

Paraceratose Hereditária

Outras Imunodeficiências

Imunodeficiências em Cães

Imunodeficiências Combinadas

Deficiências de Imunoglobulinas

Deficiências de Linfócitos T

Imunodeficiências Não Caracterizadas

Imunodeficiências em Felinos

Hipotricose com Aplasia Tímica

Imunodeficiências em Camundongos

Camundongos *Nude*

Imunodeficiência Combinada Severa em Camundongos

Camundongos *Moth-Eaten*

Imunodeficiência Ligada ao X

Imunodeficiências em Humanos

Deficiências de Linfócitos T

Deficiências de Linfócitos B

Imunodeficiências em Aves

Pontos Principais

- Como resultado de mutações genéticas, podem ocorrer defeitos no desenvolvimento do sistema imune, causando imunodeficiências em animais recém-nascidos.
- Muitas deficiências hereditárias diferentes já foram identificadas em animais domésticos, especialmente em raças isogênicas, nas quais a heterozigosidade é reduzida.
- Defeitos na imunidade inata incluem deficiências na fagocitose, aderência leucocitária e morte intracelular, levando ao aumento da suscetibilidade a doenças bacterianas.
- Defeitos nas funções dos linfócitos T geralmente predispõem o animal a infecções virais persistentes.
- Defeitos nas funções dos linfócitos B e na produção de imunoglobulinas geralmente predispõem os animais a infecções bacterianas persistentes.
- Imunodeficiências combinadas são mais graves porque os animais acometidos ficam sem resistência a todos os agentes infecciosos.

Um defeito nos sistemas imunes inato ou adaptativo geralmente torna-se aparente quando os animais acometidos apresentam uma suscetibilidade incomum a doenças infecciosas ou parasitárias. Essas doenças podem ser causadas por organismos patogênicos ou, se o defeito for muito grave, por infecções oportunistas ocasionadas por organismos que normalmente não são capazes de causar doença. As deficiências no sistema imune podem resultar de defeitos hereditários (imunodeficiências primárias) ou podem ser resultado direto de alguma outra causa (imunodeficiências secundárias ou adquiridas). Esse capítulo descreve algumas imunodeficiências primárias encontradas em animais domésticos.

Uma característica das imunodeficiências primárias em animais domésticos é a suscetibilidade racial. Exemplos de imunodeficiências associadas à raça incluem o risco aumentado para enterite parvoviral canina em doberman pinschers e rottweilers. Cães da

raça pastor alemão podem apresentar suscetibilidade aumentada à cinomose, enquanto os cães pelados mexicanos podem apresentar deficiências nas respostas imunes mediadas por células. Deve-se observar também que a composição genética de várias raças varia geograficamente, e os problemas com uma raça específica em determinado país podem não ocorrer em outros.

Deficiências Hereditárias na Imunidade Inata

As deficiências hereditárias do sistema imune inato incluem defeitos nos vários estágios da fagocitose, bem como as deficiências no sistema complemento descritas anteriormente ([Capítulo 7](#)). Defeitos fagocíticos são bem caracterizados em animais domésticos.

Síndrome de Chediak-Higashi

A síndrome de Chediak-Higashi é uma doença hereditária de bovinos das raças hereford, preta japonesa e brangus; visons aleutianos; gatos persas azul-fumaça; tigres brancos; camundongos beige (*bg/bg*); orcas; e humanos. É uma doença autossômica recessiva resultante de uma mutação em um gene (*LYST*) que codifica uma proteína que controla a fusão da membrana lisossômica. O gene *LYST* é encontrado no cromossomo 28 bovino. Nos bovinos com síndrome de Chediak-Higashi, ocorre uma mutação de sentido trocado A:T → G:C que resulta na substituição de uma histidina por um resíduo de arginina. O defeito produz lisossomos secretores anormalmente grandes em neutrófilos, monócitos, eosinófilos e células de pigmentação ([Fig. 37-1](#)). Os grânulos neutrofílicos aumentados resultam da fusão de grânulos primários e secundários. Os grânulos leucocitários de animais acometidos são mais frágeis do que os de animais normais, rompem-se espontaneamente e causam dano tecidual, como catarata. Esses leucócitos apresentam resposta quimiotática deficiente e redução da motilidade e da morte intracelular. Os linfócitos T citotóxicos são incapazes de excretar seus lisossomos ricos em granzima.

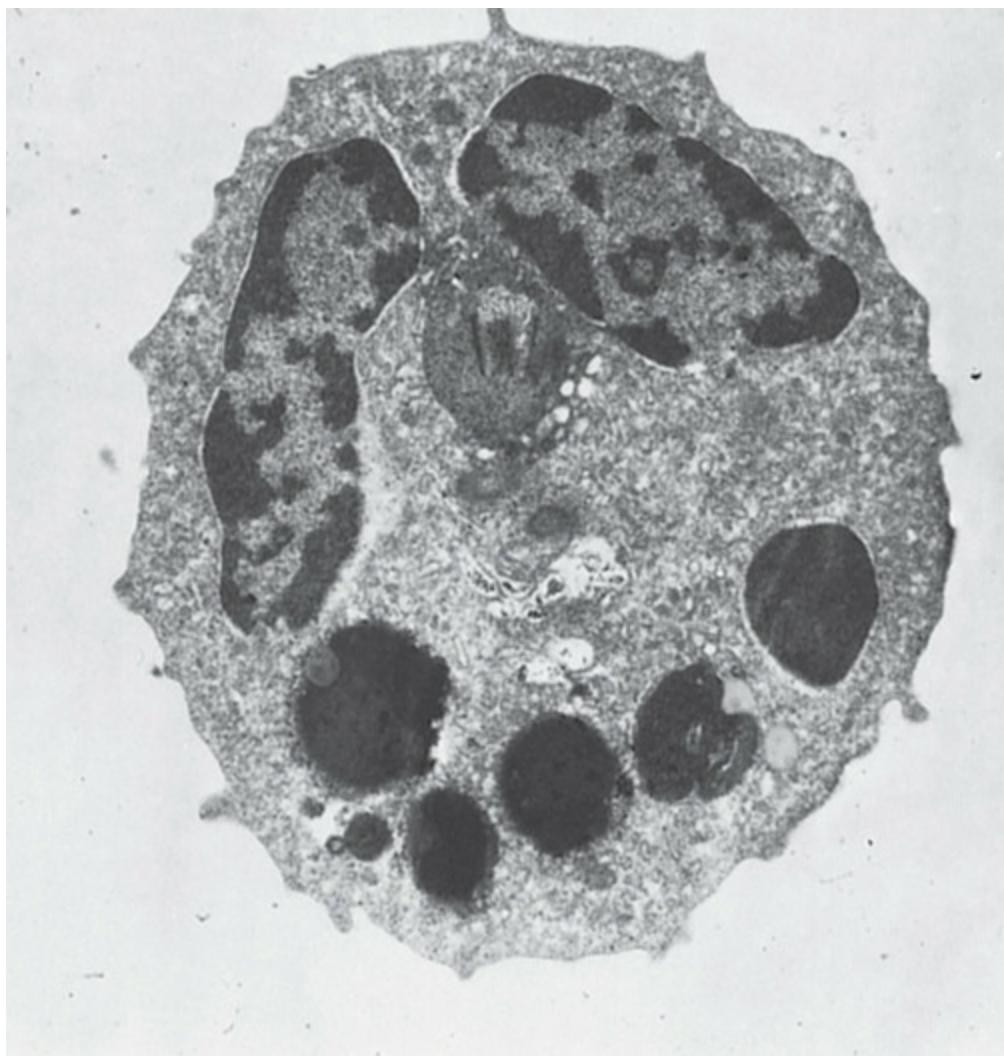


FIGURA 37-1 Neutrófilo de um bezerro com síndrome de Chediak-Higashi. A célula apresenta grânulos citoplasmáticos aumentados. (Cortesia do dr. H.W. Leopold)

Clinicamente, a síndrome é associada a múltiplas alterações. Nos pelos, os melanossomas também se fundem, causando diluição da cor da pelagem (algumas vezes evidente apenas em recém-nascidos) e íris de cor clara (pseudoalbinismo). Outras anomalias oculares incluem fotofobia e desenvolvimento de catarata. Os olhos apresentam reflexão luminosa de fundo vermelha em vez da amarelo-esverdeada normal. Devido aos defeitos nos neutrófilos, os animais acometidos podem ser mais suscetíveis a infecções respiratórias e septicemia neonatal. Algumas raças bovinas, como hereford, tendem a ser mais suscetíveis a infecções do que outras, como a preta japonesa. O gene Chediak-Higashi também afeta a função de células *natural killer* (NK) e linfócitos T citotóxicos. Como resultado, os animais acometidos podem apresentar suscetibilidade aumentada a tumores e a vírus como o da doença Aleutiana do vison. As plaquetas dos animais acometidos também apresentam lisossomos aumentados com funções anormais. Os animais acometidos tendem a sangramentos exacerbados após cirurgias e desenvolvem hematomas em locais de injeção. A morte por hemorragia aguda é comum.

A síndrome de Chediak-Higashi pode ser diagnosticada pelo exame de esfregaço sanguíneo corado para verificar a presença de grânulos aumentados nos leucócitos, ou examinando-se a haste do pelo para verificar melanossomas aumentados. O tratamento é sintomático.

Anomalia de Pelger-Huët

A anomalia de Pelger-Huët é um distúrbio hereditário caracterizado por uma falha de nucléolos de granulócitos em segmentar-se em lobos. Assim, os neutrófilos aparecem ser muito imaturos (desvio à esquerda). A anomalia é geralmente detectada quando um animal apresenta um desvio à esquerda persistente, que não pode ser compatível com sua boa saúde. Embora neutrófilos Pelger-Huët sejam muito semelhantes a bastonetes, apresentam cromatina condensada, refletindo maturidade. Em humanos, a anomalia é decorrente de uma mutação no gene que codifica para laminina B, um receptor de membrana nuclear que interage com a cromatina para determinar o formato do núcleo. A anomalia de Pelger-Huët foi descrita em humanos, cavalos da raça árabe, gatos domésticos de pelo curto e em várias raças caninas, como cocker spaniels, basenjis, boston terriers, foxhounds e coonhounds. Em foxhounds e pastores australianos, a anomalia é herdada como uma característica autossômica dominante. A anomalia de Pelger-Huët apresenta um efeito mínimo sobre a saúde dos animais. No entanto, menos filhotes são desmamados de cães acometidos do que de não acometidos. Além disso, os neutrófilos Pelger-Huët são menos eficientes em emigrar de vasos sanguíneos *in vivo*. Essa mobilidade reduzida pode ocorrer devido ao núcleo inflexível. A resposta por linfócitos B também pode ser prejudicada, pois as células normais de cães, quando expostas ao soro de cães acometidos, apresentam resposta diminuída a antígenos.

Deficiência de Adesão Leucocitária Canina

Para que os neutrófilos emigrem dos vasos sanguíneos durante a inflamação, devem primeiramente aderir ao endotélio vascular. A adesão é mediada por integrinas dos neutrófilos. Na ausência das integrinas, os neutrófilos são incapazes de se ligar às células endoteliais e emigrar para os tecidos (Fig. 37-2). Dessa forma, as bactérias podem crescer livremente nos tecidos, sem resposta dos neutrófilos. A deficiência de adesão leucocitária canina (CLAD) resulta de um defeito na integrina CD11b/CD18 (Mac-1). Nos cães deficientes para Mac-1, os neutrófilos são incapazes de responder a fatores quimiotáticos, reconhecer bactérias revestidas por complemento (Mac-1 é um receptor de complemento) ou ligar-se a células endoteliais. Os cães acometidos sofrem de infecções recorrentes, apesar de apresentarem um número muito aumentado de neutrófilos na corrente sanguínea.

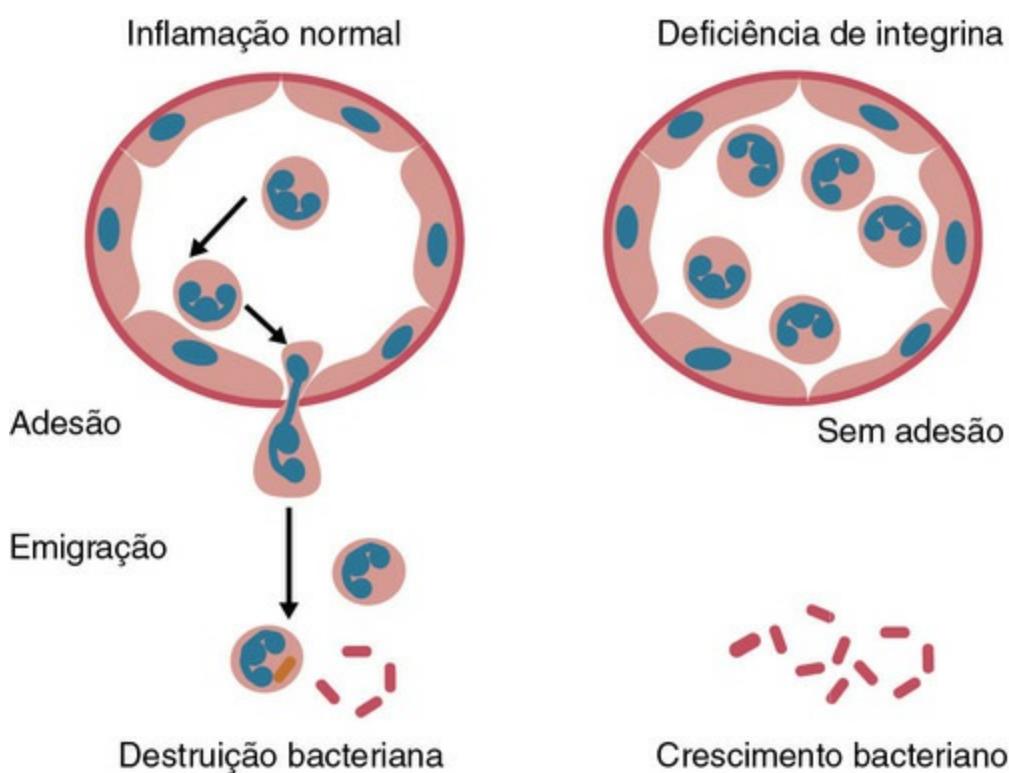


FIGURA 37-2 As integrinas são necessárias para que os neutrófilos possam aderir firmemente às paredes dos vasos sanguíneos. Isso permite a emigração de neutrófilos para sítios de invasão bacteriana. Na ausência de integrinas, a emigração de neutrófilos não ocorre e, como consequência, as bactérias invasoras podem crescer livremente nos tecidos.

A CLAD foi descrita no setter irlandês vermelho (bem como na raça relacionada setter irlandês vermelho e branco) como uma doença autossômica recessiva. Os animais acometidos morrem precocemente em decorrência de infecções bacterianas graves e recorrentes (osteomielites, onfaloflebites, gengivites), linfadenopatia, formação de pus deficiente, cicatrização lenta de feridas, perda de peso e febre. Os animais apresentam leucocitose intensa ($> 200.000/\mu\text{l}$), principalmente neutrofilia e eosinofilia. Embora esses granulócitos pareçam normais, testes funcionais revelaram defeitos nas atividades dependentes de adesão, incluindo falha na adesão a superfícies de vidro ou plásticas e a fibras de lã de náilon. Eles não conseguem ingerir partículas opsonizadas por C3b. Os granulócitos normais caninos agregam-se após a ativação com acetato de miristato de forbol, porém o mesmo não ocorre em animais com CLAD. A migração em resposta a estímulos quimiotáticos é fraca. As moléculas CD11b e CD18 não são detectadas por imunofluorescência.

A lesão resulta de uma única mutação de sentido trocado na posição 107 da cadeia β do gene CD18, que causa substituição de um resíduo de cisteína altamente conservado (Cys36) por uma serina. Como resultado, a mutação rompe uma ponte de dissulfeto no CD18 e altera sua estrutura e função. O CD11b (cadeia α) não é expresso porque ele precisa estar associado à cadeia β antes de o dímero ser expresso na superfície celular. O teste para diagnosticar a mutação da CLAD consiste na amplificação do DNA genômico por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) utilizando conjuntos de oligonucleotídeos iniciadores (*primers*) para a região que sofreu mutação. Os produtos de PCR são sequenciados para determinar a presença da mutação. Cães com CLAD têm sido tratados de modo eficaz com transplante de medula óssea de um animal normal.

compatível.

A síndrome de granulocitopatia canina era uma doença autossômica recessiva observada em cães da raça setter irlandês. Alguns pesquisadores têm sugerido que a doença seja idêntica à CLAD, mas, por ter sido descrita antes da descoberta das integrinas, isso não pode ser confirmado. Os animais afetados apresentavam lesões cutâneas supurativas, gengivites, osteomielites, pododermatites e linfadenopatia. Também apresentavam leucocitose intensa e neutrófilos morfológicamente normais, embora houvesse um desvio à esquerda persistente. Os animais acometidos apresentavam, ainda, hipergamaglobulinemia e anemia, como resultado de infecções persistentes. Os linfonodos apresentavam linfadenite difusa, supurativa e não granulomatosa, o que é incompatível com a CLAD. O exame de neutrófilos desses cães mostrou *burst* oxidativo deficiente, refletindo uma diminuição na oxidação de glicose. No entanto, essas células foram mais eficientes que as células normais em reduzir nitro azul tetrazólio, significando que O_2^- foi produzido em maior quantidade do que o normal, ou que, talvez, não tenha sido removido efetivamente. Apesar disso, essas células foram incapazes de destruir *Escherichia coli* ou *Staphylococcus aureus* opsonizados, sugerindo que apresentavam deficiência na eliminação, e não na adesão.

Uma forma de disfunção de neutrófilos canina relacionada à CLAD foi descrita como consequência da excessiva redução da expressão de $\beta 2$ -integrina. Isso ocorre em cães sem raça definida que manifestam infecções piogênicas recorrentes. Seus neutrófilos produzem quantidades significativamente reduzidas de CD18 e, portanto, $\beta 2$ -integrinas. Como resultado da expressão reduzida, as deficiências ocorrem em diversas funções dependentes da adesão de neutrófilos, incluindo a produção de superóxido.

Deficiência de Adesão Leucocitária Bovina

Uma deficiência nas integrinas foi relatada em bezerros da raça holstein. A deficiência de adesão leucocitária bovina (BLAD) é autossômica recessiva e se caracteriza por infecções bacterianas recorrentes, anorexia, ulceração oral, gengivite, periodontite, pneumonia crônica, crescimento prejudicado, cicatrização lenta de feridas, linfadenopatia periférica e neutrofilia intensa persistente. Os bezerros acometidos geralmente morrem entre 2 e 7 meses de idade. Aqueles que sobrevivem crescem lentamente e podem desenvolver amiloidose. Esses bezerros apresentam grande quantidade de neutrófilos intravasculares, mas poucos neutrófilos extravasculares, mesmo na presença de bactérias invasoras.

A BLAD é decorrente de uma mutação pontual no gene que codifica para CD18 ([Fig. 37-3](#)). Como resultado, um resíduo de ácido aspártico é substituído por uma glicina, e o CD18 produzido não é funcional. Na ausência dessa cadeia, não podem ser formadas integrinas completas. Os neutrófilos são incapazes de aderir às células do endotélio vascular e não podem emigrar dos vasos sanguíneos. Portadores saudáveis apresentam uma única cópia do gene mutado e, assim, quantidades anormalmente baixas de CD18 ([Fig. 37-4](#)). A presença do gene alterado pode ser demonstrada por meio de um teste de PCR. Dessa forma se demonstrou que um touro, Osborndale Ivanhoe, com milhares de

filhos registrados era portador do gene. Como resultado disso, o gene defeituoso espalhou-se amplamente entre os rebanhos holstein nos Estados Unidos (14% dos bois e 5,8% das vacas). Felizmente, os animais portadores podem ser rapidamente identificados e retirados de programas de acasalamento.

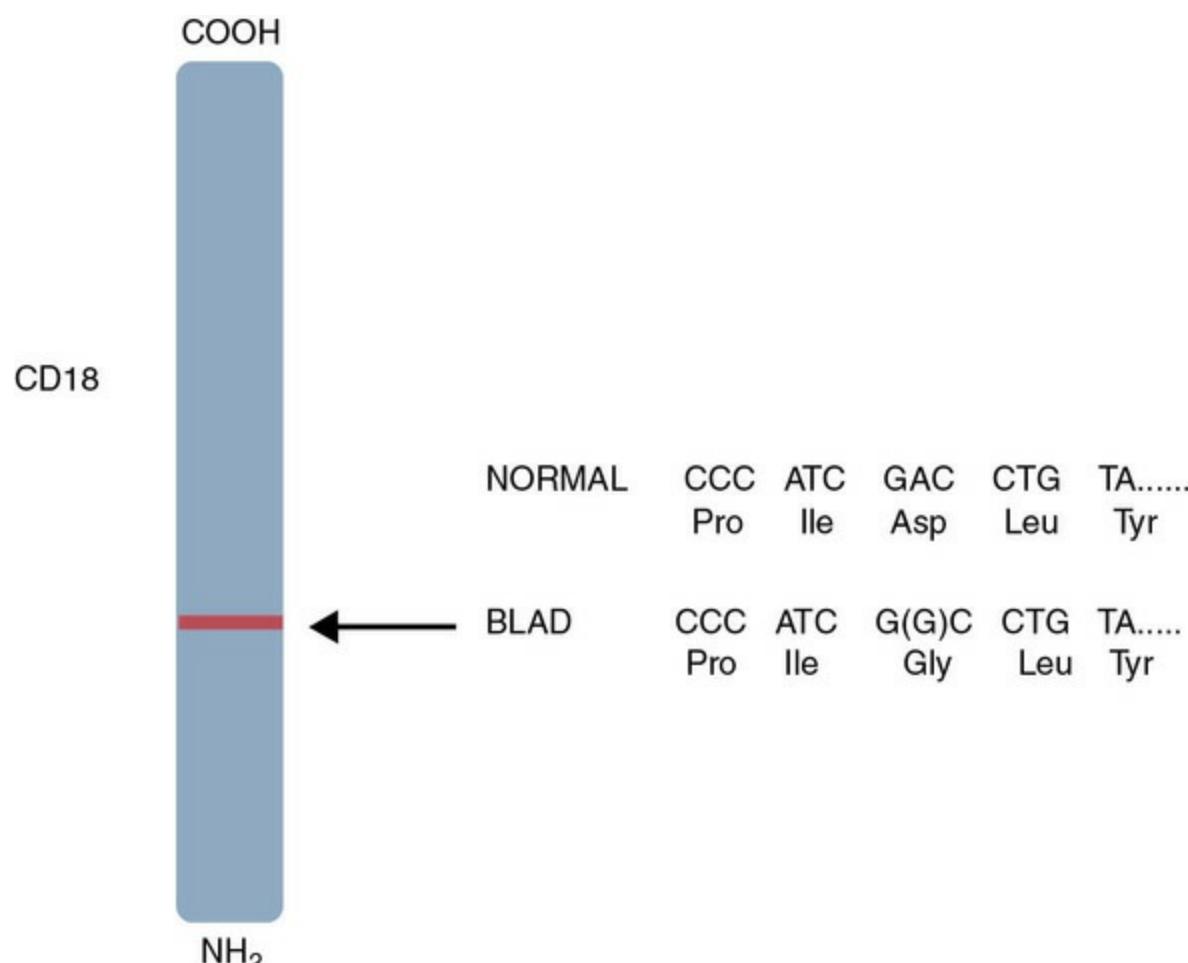


FIGURA 37-3 A mutação *BLAD*. Ela envolve a substituição de uma citosina por uma guanosina no gene para CD18. Como resultado, um resíduo ácido aspártico (A) é substituído por um resíduo glicina (G). A mutação ocorre em uma região altamente conservada da molécula CD18 e impede a formação de uma molécula biologicamente ativa.

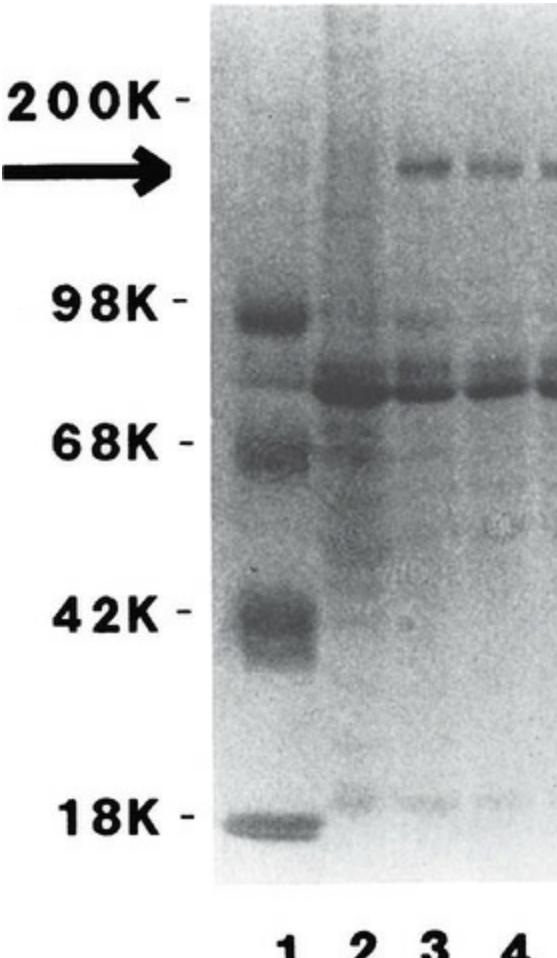


FIGURA 37-4 *Western blot* da proteína Mac-1 bovina. Um extrato foi realizado a partir de neutrófilos de um bezerro com BLAD (canaleta 2) e de neutrófilos de bezerros clinicamente normais (canaletas 3 e 4). Os extratos foram submetidos à eletroforese e transferidos para uma membrana de nitrocelulose. As bandas foram coradas para mostrar a presença de glicoproteínas. Notar que o CD18 (seta) está ausente no lisado de neutrófilos provenientes do bezerro com BLAD. A canaleta 1 mostra o padrão de peso molecular (kDa). (Kehrli ME, Schmalstieg FC, Anderson DC, et al: Molecular definition of the bovine granulocytopathy syndrome: identification of deficiency of the Mac-1 [CD11b/CD18] glycoprotein, *Am J Vet Res* 51:1826-1836, 1990.)

Pelo fato de as integrinas CD18 também serem expressas por linfócitos T atraídos aos sítios de invasão por antígenos, os bezerros com BLAD apresentam respostas de hipersensibilidade de tipo IV lentas ou fracas. Seus neutrófilos apresentam redução da resposta ao estímulo quimiotático e diminuição da produção de superóxido e da atividade da mieloperoxidase. Eles têm expressão aumentada de receptores Fc, porém apresentam ligação e expressão diminuída de C3b na superfície de neutrófilos, causando alterações na função dos receptores. Isso se reflete na grande redução da endocitose e da eliminação de *S. aureus*.

Neutropenia Cíclica Canina

A neutropenia cíclica canina (síndrome do collie cinza) é uma doença autossômica recessiva dos border collies. Os cães acometidos apresentam diluição da pigmentação da pele, lesões oculares e flutuações cíclicas regulares nos números de leucócitos. A pelagem característica é de coloração cinza-prateada, e o nariz é cinza – uma característica para diagnóstico. A perda de neutrófilos ocorre aproximadamente a cada 11

ou 12 dias e dura cerca de 3 dias. Em seguida, a contagem neutrofílica varia de normal a elevada por aproximadamente 7 dias. A neutropenia grave suprime a inflamação e aumenta a suscetibilidade a infecções bacterianas e fúngicas. (Os neutrófilos também apresentam atividade de mieloperoxidase reduzida, portanto, a doença não é totalmente resultante da deficiência de neutrófilos.) Em humanos, a doença decorre de um defeito no gene que codifica para elastase de neutrófilos, enzima encontrada nos grânulos azurófilos. Os animais afetados apresentam doença entérica grave, infecções respiratórias, infecções bucais (gengivites), doenças ósseas (artralgia) e linfadenite. Raramente sobrevivem por mais de 3 anos. A quantidade de plaquetas também é cíclica, por isso os animais acometidos podem apresentar problemas de sangramento, incluindo hemorragia gengival e epistaxe. As concentrações de imunoglobulinas aumentam em resposta ao estímulo抗原 constante, mas as concentrações de proteínas de complemento oscilam em conjunto com a neutropenia. A doença começa a se manifestar à medida que a imunidade materna diminui. Os filhotes acometidos são fracos, crescem pouco, apresentam feridas que não cicatrizam e têm elevada taxa de mortalidade. Se esses animais são mantidos vivos com terapia antibiótica agressiva, inflamações crônicas podem ocasionar amiloidose,

O tratamento envolve o uso repetido de antibióticos para controlar as infecções recorrentes. Quando se administra endotoxina repetidamente, pode ocorrer o estímulo da medula óssea e a estabilização do número de neutrófilos, reticulócitos e plaquetas. O carbonato de lítio causa efeito semelhante. Infelizmente, a endotoxina e o carbonato de lítio são tóxicos e ocorre recidiva da doença quando o tratamento é descontinuado.

Outros Exemplos de Deficiências da Função Neutrofílica

Uma deficiência hereditária na atividade bactericida de neutrófilos foi reportada em dobermans. Os cães apresentavam broncopneumonia e rinite crônica logo após o nascimento, que persistiam apesar da terapia antimicrobiana. Os neutrófilos apresentavam quimiotaxia e fagocitose aparentemente normais, porém eram incapazes de eliminar *S. aureus*. Uma vez que as células mostravam diminuição na redução do nitroazul de tetrazólio e na produção de superóxido, foi sugerida a presença de um defeito na via do burst oxidativo.

Cães jovens da raça weimaraner têm sido descritos como portadores de uma síndrome de imunodeficiência com amplo espectro de sinais clínicos, que incluem febres recorrentes, diarreia, pneumonia, piôdermite, osteomielite e estomatite. Os cães podem apresentar deficiência na função neutrofílica, conforme demonstrado pela diminuição da resposta quimioluminescente aos ésteres de forbol, implicando um defeito no mecanismo de burst oxidativo. As concentrações de imunoglobulina de classe G (IgG) podem estar significativamente mais baixas do que o normal e as concentrações de IgM e IgA, um pouco reduzidas. Os outros parâmetros imunológicos dos animais encontram-se dentro dos valores da normalidade.

Um cão da raça rottweiler de 3 anos de idade apresentou neutropenia persistente atribuída a uma deficiência do fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF). O

animal apresentou febre ocasionada por múltiplas infecções recorrentes, especialmente artrite bacteriana crônica com presença de neutropenia persistente. Um ensaio biológico mostrou que o animal não estava produzindo G-CSF. As células-tronco mieloides responderam prontamente à administração de G-CSF, sugerindo que eram funcionalmente normais. O exame da medula óssea mostrou que os precursores neutrofílicos não sofreram maturação.

Uma possível neutropenia autossômica recessiva foi descrita em border collies. A doença, conhecida como síndrome de retenção de neutrófilos, resultou em gastroenterite e osteomielite bacterianas recorrentes. Os animais apresentaram febre persistente e claudicação decorrente de lesões ósseas líticas. Eles também apresentaram hiperplasia mieloide, acúmulo denso de neutrófilos na medula e baixa ocorrência de neutrófilos na corrente sanguínea. A neutropenia aparentemente resulta de uma incapacidade dos neutrófilos de migrar da medula óssea para a corrente sanguínea, talvez ocasionada por uma deficiência de fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos. Em humanos, a doença é conhecida como mielocatexia.

Deficiências Hereditárias no Sistema Imune Adaptativo

As deficiências imunológicas hereditárias ajudam a confirmar a organização geral do sistema imune, como esquematizado na [Figura 37-5](#). Por exemplo, se tanto a resposta imune mediada por células quanto a mediada por anticorpos são deficientes, pode-se assumir que a lesão genética ocorre em um ponto anterior ao processamento celular no timo ou na bursa – isto é, um prejuízo na célula-tronco. Um defeito que ocorre apenas no desenvolvimento tímico ocasiona a incapacidade de desencadear respostas imunes mediadas por células, embora a produção de anticorpos possa ser normal. Do mesmo modo, uma resposta por anticorpos deficiente reflete prejuízo restrito aos linfócitos B.

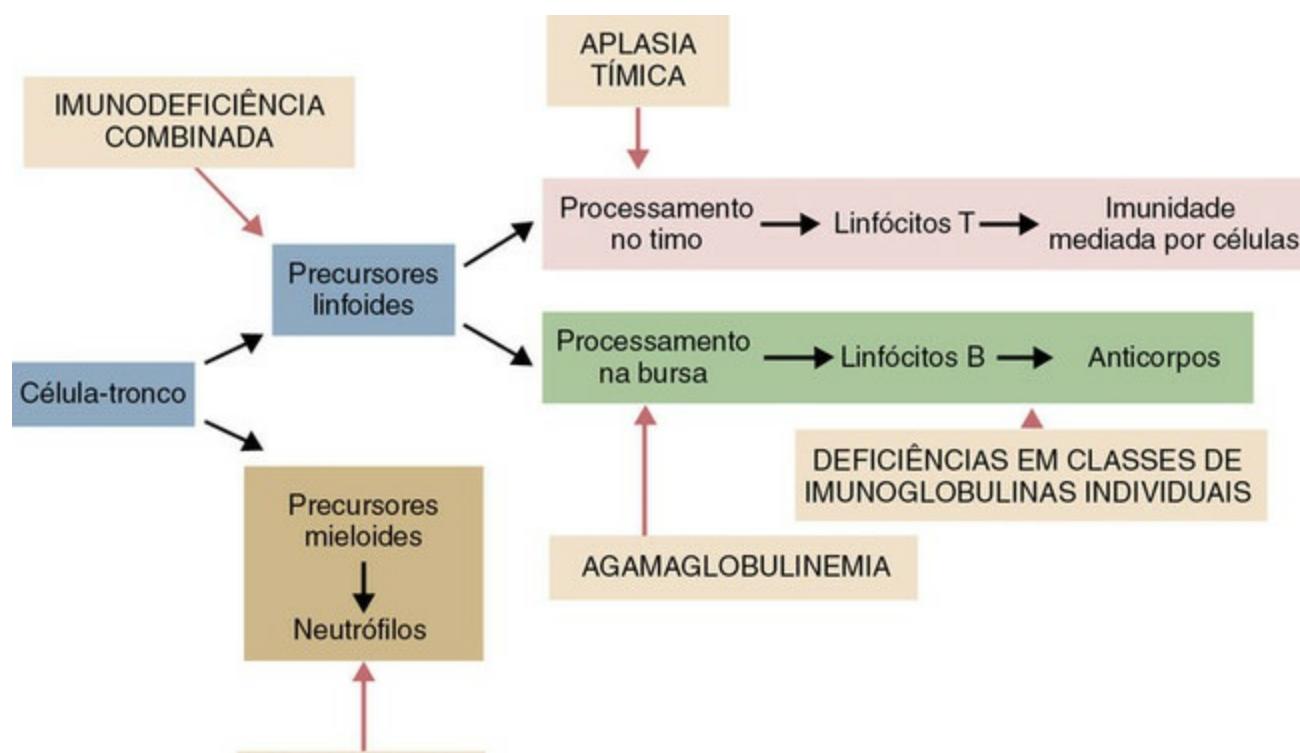


FIGURA 37-5 Pontos no sistema imune nos quais o bloqueio no desenvolvimento pode causar imunodeficiências.

Avanços recentes na genética molecular permitiram a identificação de várias novas imunodeficiências primárias em humanos. Por exemplo, pelo menos 10 diferentes mutações podem resultar em imunodeficiência combinada severa. Da mesma forma, as mutações em vários genes diferentes podem comprometer as funções dos linfócitos B e resultar em deficiências das imunoglobulinas.

Imunodeficiências em Equinos

Os cavalos estão entre os poucos animais domésticos cuja importância econômica permite uma análise completa da mortalidade neonatal. Como resultado, foi identificado um número significativo de síndromes de imunodeficiências primárias nessa espécie (Fig. 37-6).

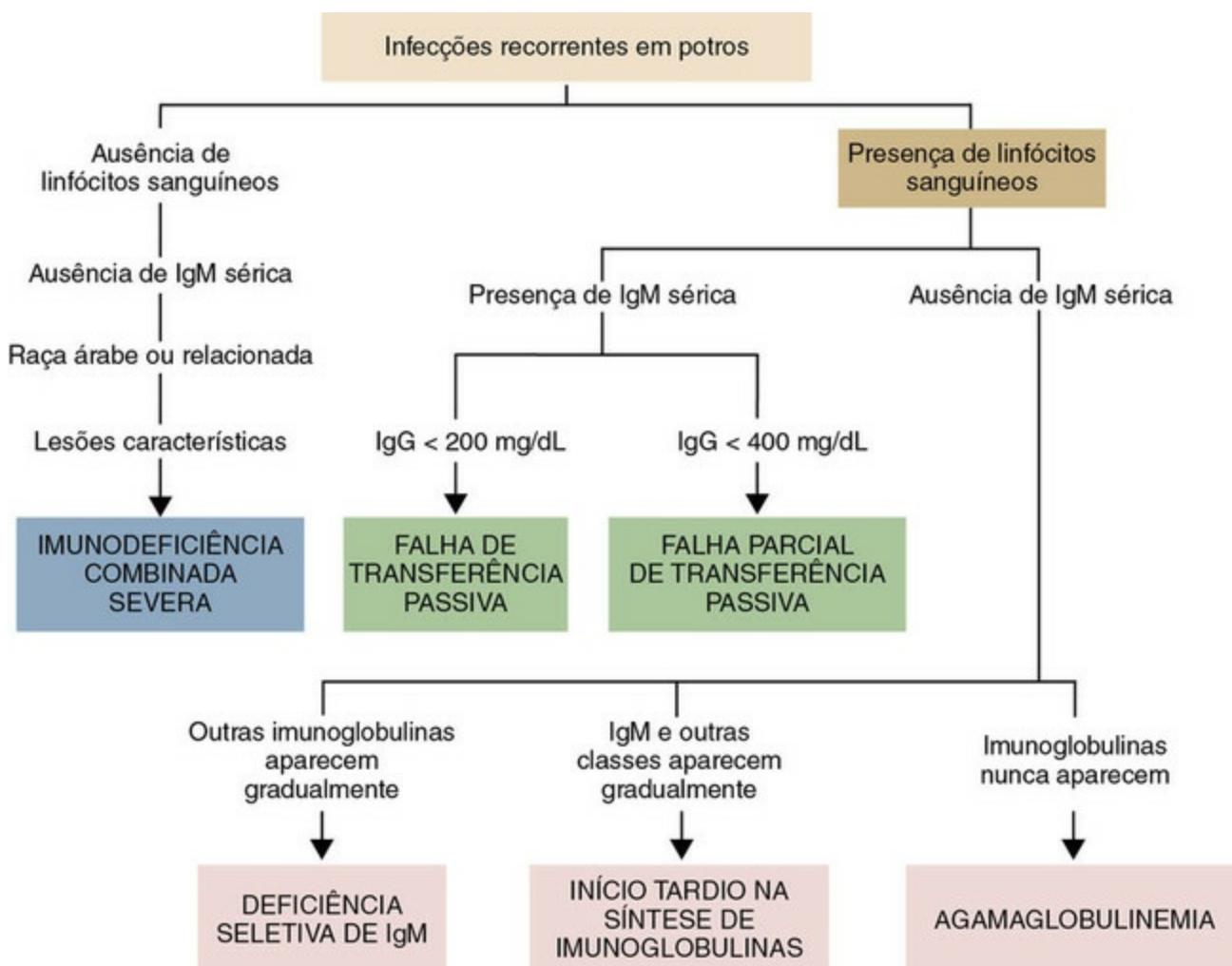


FIGURA 37-6 Diagnóstico diferencial das imunodeficiências em equinos.

Imunodeficiência Combinada Severa

A imunodeficiência congênita equina mais importante é a síndrome da imunodeficiência combinada severa (SCID). Os potros acometidos não produzem linfócitos T e B funcionais e apresentam pouquíssimos linfócitos circulantes. Quando a amamentação é bem-sucedida, eles adquirem imunoglobulinas maternas. No entanto, uma vez que elas são catabolizadas, os potros são incapazes de produzir seus próprios anticorpos e, consequentemente, tornam-se agamaglobulinêmicos. Assim, os potros acometidos nascem saudáveis, mas começam a adoecer com 2 meses de idade. O tempo exato para o início da doença depende da quantidade de anticorpos absorvida do colostro. Todos os cavalos morrem entre 4 e 6 meses, em decorrência de infecções graves causadas por uma variedade de patógenos. A broncopneumonia grave é o sinal mais predominante. Os organismos relacionados com a broncopneumonia incluem adenovírus equino, *Rhodococcus equi* e *Pneumocystis* (um patógeno fúngico oportunista). A doença manifesta-se por meio de corrimento nasal, tosse, dispneia, perda de peso e febre. Os potros acometidos também podem desenvolver enterite, onfaloflebite e várias outras infecções. *Cryptosporidium parvum* e várias bactérias diferentes foram relacionadas como causadoras da enterite.

Observou-se durante a necropsia que esses potros apresentavam baços com ausência de centros germinativos e bainhas linfoïdes periarteriolares. Seus linfonodos não apresentavam folículos linfoïdes e centros germinativos, e havia uma depleção celular no paracôrtex. Pode ser difícil identificar o timo nesses animais. É possível demonstrar a presença de células NK funcionais quando se analisam grandes quantidades de sangue. As funções dos neutrófilos e monócitos também são normais nesses potros.

A SCID é uma doença autossômica recessiva, portanto, a sua ocorrência indica que os progenitores são portadores da mutação. O diagnóstico preciso é muito importante, porque a presença da mutação reduz sobremaneira o valor econômico dos animais progenitores. Portanto, todos os casos suspeitos devem ser confirmados pelo exame pós-morte. O diagnóstico clínico de SCID necessita que pelo menos 2 dos 3 critérios a seguir sejam confirmados: 1) pouquíssimos linfócitos circulantes (geralmente abaixo de $1.000/\text{mm}^3$); 2) histologia típica de SCID – isto é, hipoplasia macroscópica dos órgãos linfoïdes primários e secundários; 3) ausência de IgM sérica antes da amamentação. (O feto normal de equino sintetiza pequenas quantidades de IgM. Assim, potros recém-nascidos normais apresentam concentrações de IgM de aproximadamente $160 \mu\text{g/ml}$. Quando amamentado, o potro obtém imunoglobulinas de todos os isótipos do colostro materno. Entretanto, a meia-vida da IgM é de apenas 6 dias, de forma que a IgM materna desaparecerá poucos dias após o nascimento. Portanto, um potro normal sempre terá um pouco de IgM sérica, enquanto o potro com SCID não a terá.)

Bases Moleculares da Imunodeficiência Combinada Severa em Equinos

Quando os receptores de抗ígenos dos linfócitos B (BCRs) e T (TCRs) são sintetizados, grandes segmentos de DNA são cortados para que os segmentos gênicos V, D e J sejam religados ([Capítulo 17](#)). Várias enzimas estão envolvidas nesse processo de recombinação. Algumas cortam as fitas de DNA e outras as unem. Os estudos de células de potros com SCID mostraram que, embora as enzimas que cortam o DNA sejam

normais, existe um defeito no complexo enzimático multicomponente que religa as extremidades cortadas. O defeito específico ocorre no gene que codifica para a subunidade catalítica de uma enzima denominada proteína quinase dependente de DNA (*DNA-PK_{cs}*) (Fig. 37-7). No gene mutante da *DNA-PK_{cs}*, a perda de 5 nucleotídeos resulta em alteração na fase de leitura, terminação prematura da cadeia peptídica e eliminação de 967 aminoácidos da porção C-terminal da molécula, incluindo todo o domínio quinase (Fig. 37-8) . *DNA-PK_{cs}* funcionais estão totalmente ausentes nos potros acometidos. Devido a essa deficiência, fitas de DNA rompidas não podem ser ligadas novamente, e os linfócitos T e B não podem formar regiões V funcionais. Na ausência de TCRs e BCRs, os potros acometidos não podem responder aos抗ígenos. As *DNA-PK_{cs}* são necessárias para religar fitas de DNA rompidas, e por isso também desempenham um papel fundamental em outros processos de reparo de DNA. Assim, as células de potros com SCID são incapazes de reparar DNA danificado por radiação (Fig. 37-9).

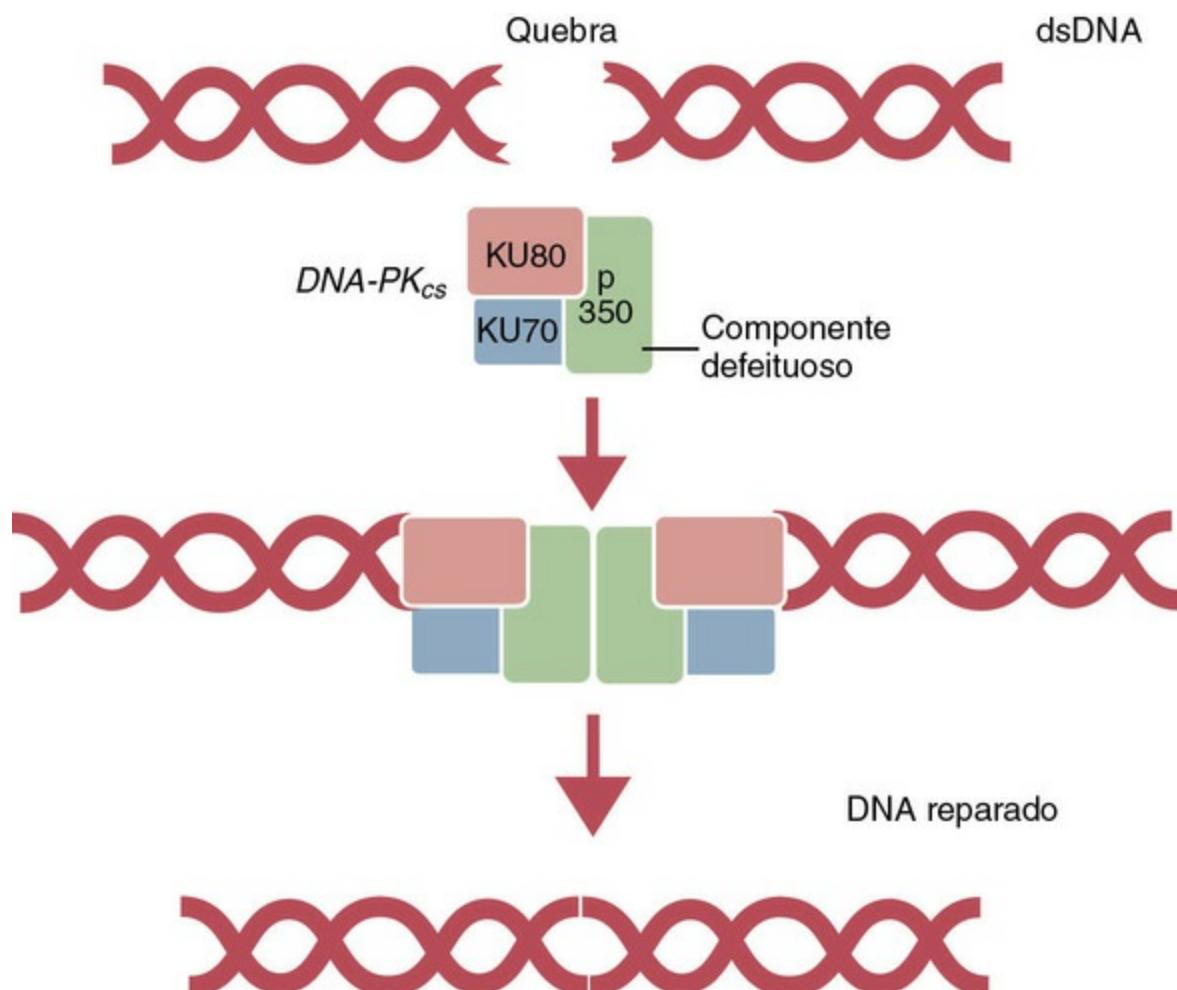


FIGURA 37-7 Defeito na proteína quinase dependente de DNA que impede o reparo do DNA em potros com SCID.

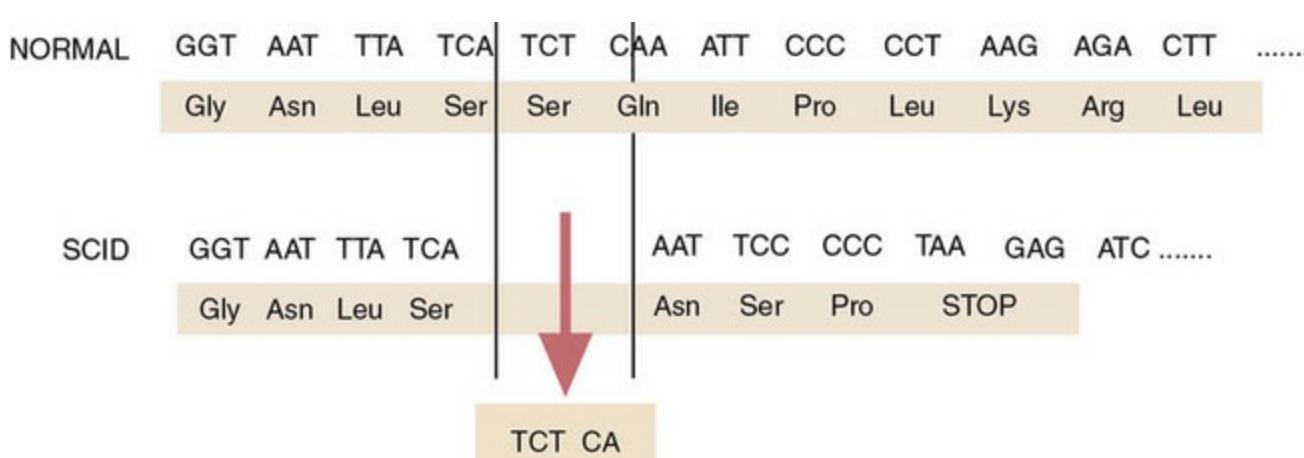


FIGURA 37-8 Deleção gênica no gene *DNA-PK* equino que ocasiona terminação prematura da molécula.

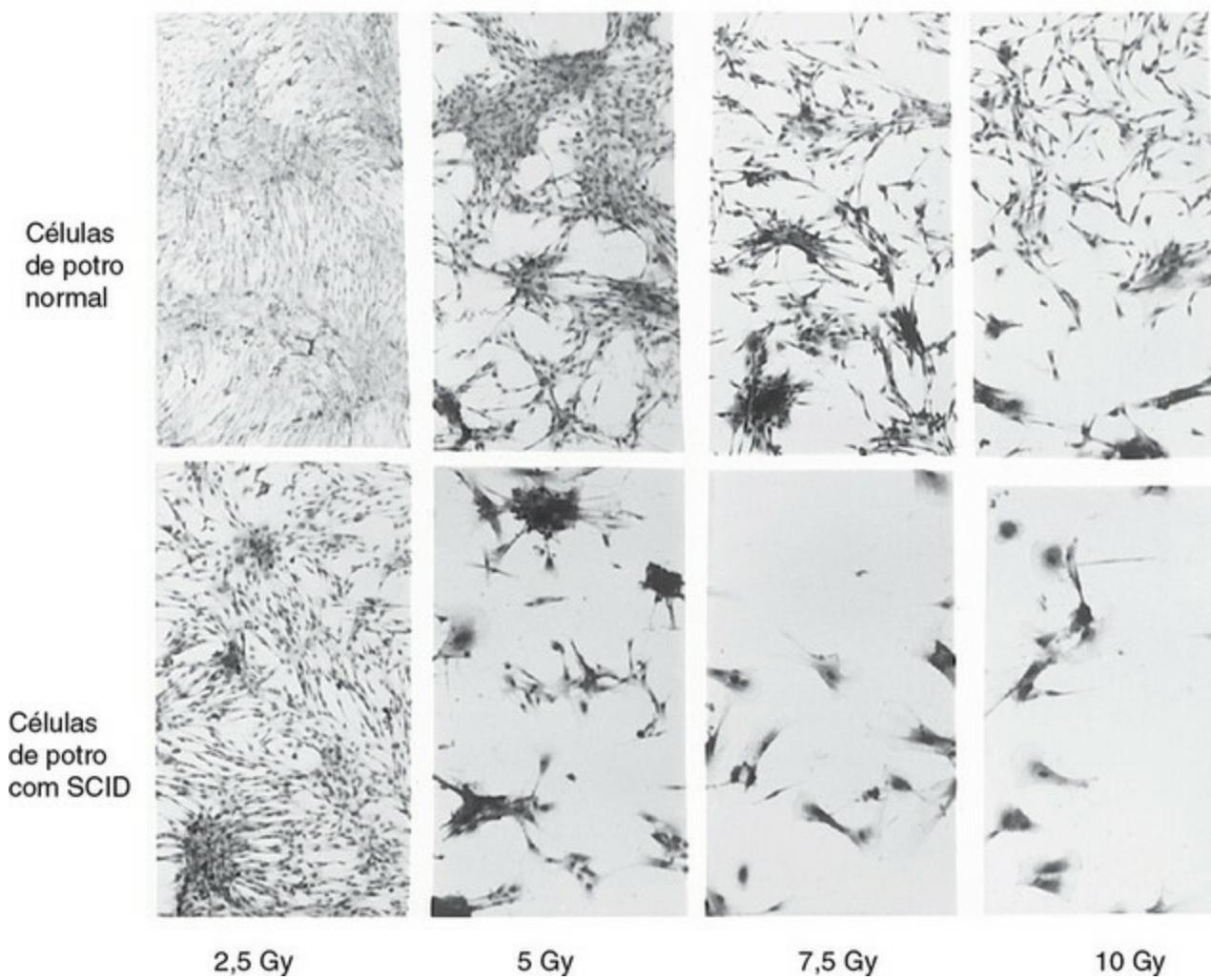


FIGURA 37-9 Efeito da radiação em fibroblastos de um potro normal e em fibroblastos de um potro com SCID. Números equivalentes de células foram expostos a quantidades variadas de radiação ionizante, conforme indicado, e cultivados em lâminas do tipo câmara. Após 5 dias, as lâminas foram fixadas, coradas e fotografadas. Notar que há muito menos células SCID sobreviventes ao tratamento, porque elas são incapazes de reparar o DNA. (Cortesia do dr. K. Meek)

A presença do gene mutante *CID* em equinos pode ser detectada por meio de PCR. Uma amostra de DNA é obtida a partir de células epiteliais equinas. Para determinar se o gene mutante está presente, um conjunto de oligonucleotídeos iniciadores (*primers*) é

desenhado para amplificar apenas o DNA contendo a deleção de 5 pares de base, e outro conjunto é desenhado para amplificar apenas o alelo normal. Esse teste demonstrou que a frequência do gene *CID* em cavalos árabes é de 8,4%. Assim, seria esperado que 0,18% dos potros árabes fossem homozigotos para a característica e, portanto, clinicamente afetados. A análise da linhagem sugere que o traço SCID foi introduzido nos Estados Unidos por um único garanhão, na década de 1920.

Deficiências de Imunoglobulinas

A agamaglobulinemia primária é uma doença rara em potros. Os animais acometidos não apresentam linfócitos B identificáveis (células com imunoglobulinas de superfície) e apresentam baixíssimas concentrações de imunoglobulinas. Os tecidos linfoideos não apresentam folículos primários, centros germinativos ou plasmócitos. Entretanto, os linfócitos sanguíneos respondem a mitógenos e produzem o fator de inibição de migração da citocina (MIF). A inoculação intradérmica de fito-hemaglutinina induz uma típica reação de hipersensibilidade tardia de tipo IV. Os potros acometidos sofrem infecções bacterianas recorrentes, mas podem sobreviver por 17 a 18 meses. Deve-se suspeitar da doença em potros com contagem normal de linfócitos que não apresentem IgM e IgG. A doença pode ser confirmada verificando-se a resposta normal de linfócitos T a mitógenos e a ausência de linfócitos B.

Foram descritas deficiências seletivas de IgM em potros. As concentrações séricas de IgM nesses animais estão pelo menos dois desvios padrão abaixo do valor normal, porém as concentrações de IgG e IgA e o número de linfócitos B são normais. Na maioria dos casos, os potros apresentam septicemia ou infecções recorrentes do trato respiratório, frequentemente envolvendo *Klebsiella pneumoniae* ou *R. equi*, e morrem com cerca de 10 meses de idade. Alguns potros acometidos vivem por mais tempo e respondem à terapia, mas não crescem, apresentam infecções respiratórias recorrentes e morrem com cerca de 24 meses de idade. A maioria dos potros acometidos pertence às raças árabe e quarto de milha, sugerindo que a doença possa ter base genética. Deficiências de IgM também têm sido descritas em cavalos adultos com mais de 2 anos de idade. Em muitos casos, esses cavalos apresentam uma neoplasia linforreticular.

Um único caso de deficiência de IgG foi descrito, em um potro de 3 meses de idade com salmonelose. O animal apresentava IgA e IgM normais, mas não possuía centros germinativos, folículos linfoideos, folículos esplênicos ou bainhas linfoideas periarteriolares. A concentração de IgG sérica era extremamente baixa.

Alguns potros apresentam hipogamaglobulinemia transitória entre 2 e 3 meses de idade em decorrência do início tardio da síntese de imunoglobulinas. Esses animais podem apresentar infecções recorrentes durante o período em que as concentrações de imunoglobulinas estão baixas. Os números de linfócitos e a responsividade continuam normais durante essa fase.

Imunodeficiência Comum Variável

A imunodeficiência comum variável é a segunda síndrome de imunodeficiência primária mais comum em humanos (após a deficiência seletiva de IgA). Constitui um grupo heterogêneo de doenças esporádicas, todas caracterizadas pela incapacidade dos linfócitos B de produzir anticorpos. Portanto, a base genética da doença é variável. Na maioria dos casos, a deficiência dos linfócitos B é secundária a defeitos na função dos linfócitos T CD4⁺. As mutações em genes que codificam para receptores do fator de necrose tumoral (TNFRs) e outras moléculas coestimuladoras também resultam em perda de função dos linfócitos T auxiliares. Ao contrário de outras imunodeficiências primárias, a maioria dos casos é diagnosticada em adultos.

Casos de imunodeficiência comum variável foram descritos em cavalos e, embora sejam semelhantes às imunodeficiências primárias quanto à sua natureza esporádica e gravidade, geralmente ocorrem em animais com mais de 3 anos de idade. Tipicamente, os cavalos apresentam infecções recorrentes não responsivas ao tratamento clínico. A meningite bacteriana pode ser uma característica frequente. O soro contém apenas traços de IgG e IgM, IgG3 indetectável e baixíssimas concentrações de IgA. Em alguns casos podem ocorrer deficiências de subclasses individuais de IgG, enquanto os níveis de IgA mantêm-se normais. O número de linfócitos T é normal, porém os linfócitos B são indetectáveis e não respondem ao lipopolissacarídeo mitógeno dos linfócitos B. Na necropsia observa-se ausência de linfócitos B nos órgãos linfoideos, sangue ou medula óssea. Alguns cavalos podem apresentar doença hepática grave, uma característica também observada em humanos. Suspeita-se que esses indivíduos tenham um defeito importante que somente é expresso quando o sistema imune é estressado por infecções. Outros casos incluem cavalos entre 2 e 5 anos de idade com deficiência seletiva de IgM. Muitos desenvolvem linfossarcoma simultaneamente, e evidências limitadas sugerem que apresentam função excessiva dos linfócitos T reguladores.

Síndrome da Imunodeficiência em Potros

Essa síndrome de imunodeficiência primária foi primeiramente descrita em pôneis das raças fell e dales, altamente isogênicas. Ela se apresenta como uma imunodeficiência dos linfócitos B acompanhada por anemia profunda. Os potros acometidos parecem normais ao nascimento, porém não sobrevivem. O hematócrito e número de linfócitos B diminuem dentro de 4 a 12 semanas até o desenvolvimento da doença clínica. Os animais acometidos não apresentam centros germinativos e plasmócitos. O número de linfócitos B se reduz a menos de 10% da concentração normal, e as concentrações de imunoglobulinas séricas caem rapidamente após o catabolismo dos anticorpos maternos. A perda de imunoglobulinas coincide com o desenvolvimento da doença clínica. O número de linfócitos T permanece dentro do intervalo normal. Os animais desenvolvem doença respiratória grave causada por patógenos oportunistas, como adenovírus, e diarreia causada por *Cryptosporidium*. Ao mesmo tempo, desenvolvem uma anemia profunda, progressiva e não regenerativa que, isolada, pode ser suficiente para causar o óbito. Inevitavelmente os potros morrem ou são sacrificados entre 1 e 3 meses de idade.

A síndrome é herdada como uma doença autossômica recessiva. Ela resulta de uma

mutação no gene que codifica para uma proteína denominada cotransportador de sódio e mioinositol (*SLC5A3*). (A mutação altera um único aminoácido de prolina para leucina.) Essa proteína controla a regulação osmótica celular e é necessária para a sobrevivência de células linfoides e a eritropoiese. Devido ao fato de a mutação poder ocorrer em qualquer raça de cavalo, o nome original, síndrome da imunodeficiência em pôneis fell, foi alterado para síndrome da imunodeficiência em potros. Um exame baseado em PCR pode ser utilizado para determinar se um potro carrega o gene mutante. Portadores heterozigotos podem ser identificados e criados de forma que tenham uma prole saudável.

Incidência das Imunodeficiências

A imunodeficiência mais importante em potros não é hereditária e resulta de uma falha em absorver suficientemente anticorpos do colostro materno ([Capítulo 21](#)). A falha na transferência passiva pode acometer até 10% dos potros. A SCID ocorre em 2% a 3% dos potros da raça árabe e é 10 vezes mais comum do que a deficiência seletiva de IgM. Por sua vez, a deficiência seletiva de IgM é 10 vezes mais comum do que a agamaglobulinemia.

Imunodeficiências em Bovinos

Imunodeficiência Combinada Severa

Uma imunodeficiência combinada foi descrita em bezerros da raça angus. O animal estava aparentemente normal ao nascimento e foi amamentado normalmente. Tornou-se doente aos 6 meses de idade, quando desenvolveu pneumonia e diarreia. O animal estava linfopênico e gravemente hipogamaglobulinêmico. As concentrações de IgM e IgA eram indetectáveis e o animal apresentava baixas quantidades de IgG, que acreditava serem anticorpos maternos. O animal morreu após 1 semana com candidíase sistêmica. Ele apresentava timo hipoplásico com células epiteliais e ausência de timócitos. Os linfonodos eram indetectáveis e o baço era hipoplásico, com ausência de linfócitos em suas bainhas linfoides periarteriolares. A síndrome assemelhava-se muito à SCID de equinos.

Deficiência Seletiva de Imunoglobulina G2

A deficiência de IgG2 foi reportada em bovinos da raça dinamarquesa vermelha. Cerca de 1% a 2% dos animais da raça são completamente deficientes para a subclasse IgG2 das imunoglobulinas e, como resultado, apresentam suscetibilidade aumentada a pneumonia e mastite gangrenosa. Até 15% dos animais podem apresentar baixas concentrações de IgG2 sem causar nenhuma doença aparente.

Paraceratose Hereditária

Certos bovinos das raças frísia e dinamarquesa malhada de preto são portadores de um traço autossômico recessivo causador de hipoplasia tímica e linfocítica (traço A-46). Os bezerros acometidos nascem saudáveis, mas com 4 a 8 semanas começam a sofrer de infecções cutâneas graves. Quando não tratados, morrem em poucas semanas, e nenhum sobrevive por mais de 4 meses. Os bezerros acometidos apresentam exantema, perda de pelo nas pernas e paraceratose ao redor da boca e dos olhos. Ocorre depleção de linfócitos no tecido linfoide associado ao trato gastrointestinal (GALT) e atrofia de timo, baço e linfonodos. Os animais apresentam deficiência dos linfócitos T e fraca imunidade mediada por células, mas resposta normal por anticorpos. Portanto, eles desencadeiam uma resposta normal de anticorpos ao toxoide tetânico, mas respondem fracamente ao dinitroclorobenzeno ou à tuberculina, que induzem reações mediadas por células. Os bezerros recuperam a habilidade de estabelecer uma resposta normal mediada por células quando são tratados com doses orais de óxido de zinco ou sulfato de zinco. Quando a suplementação com zinco é suspensa, os animais recaem em poucas semanas. Especula-se que esses animais apresentem capacidade reduzida de absorver zinco no intestino. O zinco é um componente essencial para o hormônio tímico timulina ([Capítulo 12](#)) e, por isso, é necessário para a resposta normal pelos linfócitos T.

Outras Imunodeficiências

Uma hipogamaglobulinemia transitória associada ao atraso do início da síntese de imunoglobulinas foi descrita em bezerros da raça simental. Também foi descrito em bezerros um caso de aplasia tímica com ausência de pelos. Essas doenças provavelmente são semelhantes à mutação *nude* observada em camundongos e gatos (discutida adiante).

Imunodeficiências em Cães

Imunodeficiências Combinadas

Uma imunodeficiência combinada severa resultante de um defeito na subunidade catalítica da proteína quinase dependente de DNA (DNA-PKcs) foi identificada em jack russell terriers. Doze de 32 filhotes de um casal de terriers morreram de infecções oportunistas entre 8 e 14 semanas de vida. Esses animais apresentaram um fenótipo de SCID com linfopenia, agamaglobulinemia e aplasias tímica e linfoide. A doença aparentemente é herdada como uma condição autossômica recessiva. É resultante de uma mutação pontual que gera um códon de terminação e a interrupção prematura da cadeia peptídica de 517 aminoácidos antes da região C-terminal normal. Os cães acometidos apresentaram expressão fortemente diminuída de DNA-PK_{cs}. Assim como na SCID em equinos, o defeito bloqueia o processamento (*splicing*) do gene durante a recombinação V(D)J no TCR e nas regiões variáveis da imunoglobulina. A frequência de portadores do gene é de 1,1%.

Uma SCID ligada ao X foi descrita em basset hounds e welsh corgi cardigans. A doença é caracterizada por crescimento prejudicado, suscetibilidade aumentada a

infecções e ausência de linfonodos. Clinicamente, os animais são saudáveis imediatamente após o nascimento, em função da presença de anticorpos maternos. No entanto, em cerca de 6 a 8 semanas, à medida que os anticorpos maternos decaem, o animal começa a desenvolver infecções. Primeiramente ocorrem infecções leves, como a piodermitite superficial e a otite média. Posteriormente, elas se tornam mais severas e os animais não tratados morrem de pneumonia grave, enterite ou sepse por volta dos 4 meses de idade. Infecções comuns incluem cinomose canina, infecções estafilocócicas generalizadas, infecções parvovirais ou adenovirais e criptosporidiose. É interessante destacar que não foi descrita pneumonia causada por *Pneumocystis* nesses cães. Essa imunodeficiência é um distúrbio ligado ao X, uma vez que o cruzamento de uma fêmea portadora com um macho normal resulta em uma ninhada na qual aproximadamente metade dos machos é acometida e todas as fêmeas são fenotipicamente normais.

Quando examinados, esses cães são linfopênicos ($\sim 1.000/\mu\text{l}$). Entretanto, a relação CD4/CD8 é de aproximadamente 15:1, em comparação com 1,7:1 nos cães normais. Isso indica uma queda no número de linfócitos T CD8⁺. O número absoluto de linfócitos T é menor do que 20% do valor normal. Os cães apresentam quantidades normais de linfócitos B. Os poucos linfócitos presentes no sangue não respondem a mitógenos. Os filhotes apresentam concentrações normais de IgM, porém pouca ou nenhuma presença de IgG e IgA. Esses cães não produzem anticorpos contra抗ígenos como o toxoide tetânico.

Na necropsia, observa-se que o timo dos cães acometidos pesa aproximadamente 10% do valor normal e não possui córtex definido ([Fig. 37-10](#)). Os linfonodos e as tonsilas são muito pequenos e displásicos e podem ser de difícil localização. Quando presentes, os linfonodos são desorganizados e possuem linfócitos pequenos e em pouca quantidade. O baço contém grandes nódulos periarteriolares linfoïdes com poucos linfócitos pequenos e poucos plasmócitos. A medula óssea é aparentemente normal nesses animais. Aproximadamente 40% dos timócitos são CD4⁻ e CD8⁻, em comparação com 16% nos cães normais.

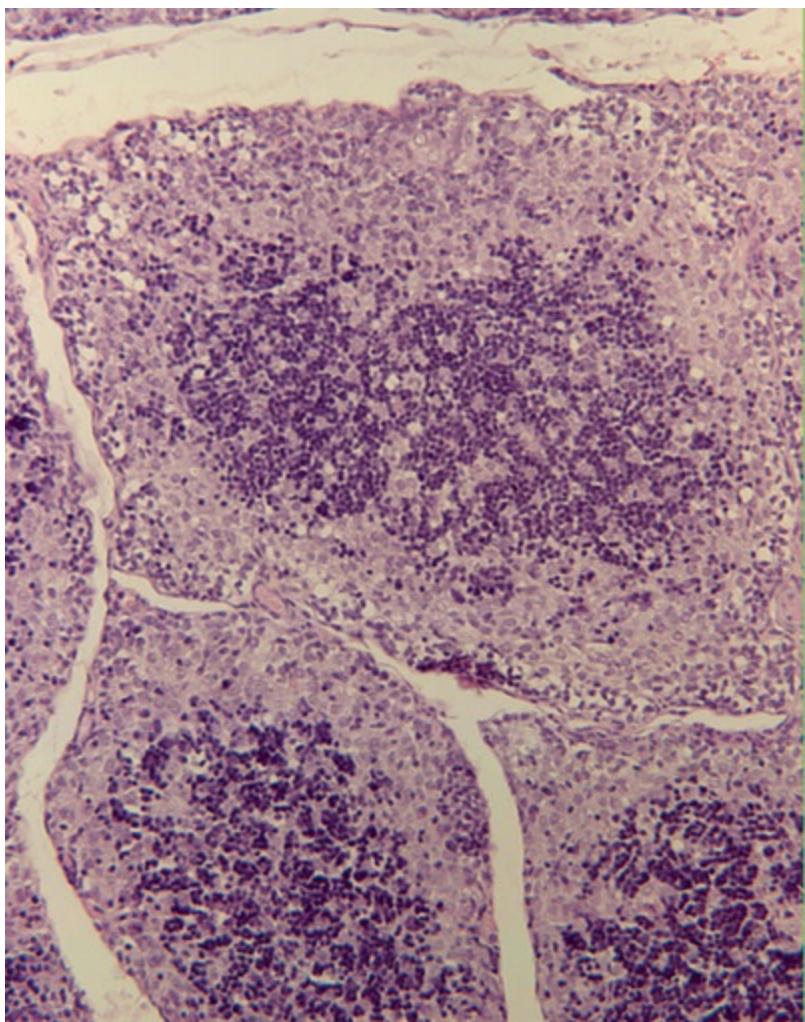


FIGURA 37-10 Fotomicrografia do timo de um basset hound com imunodeficiência ligada ao X. Notar a ausência de córtex definido e os focos espalhados de linfócitos corados em escuro (Corante H&E). (Snyder PW, Kazacos EA, Felsburg PJ: Histologic characterization of the thymus in canine X-linked severe combined immunodeficiency, *Clin Immunol Immunopathol* 67:55-67, 1993.)

A doença resulta de uma mutação no gene que codifica para a cadeia γ do receptor da interleucina-2 ($IL-2R\gamma$). A mesma cadeia também é componente dos receptores de IL-4, IL-7, IL-9 e IL-15, e foi designada como cadeia γ comum (γ_c). Os basset hounds acometidos apresentam perda de 4 bases no gene γ_c , o que causa alteração na fase de leitura. Como resultado, ocorre a geração de um códon de terminação. Assim, em vez de uma proteína completa, apenas um peptídeo pequeno é produzido e nenhuma proteína funcional é sintetizada. Uma segunda mutação SCID foi descrita em welsh corgi cardigans. Nesses animais, um único resíduo citosina é inserido no gene γ_c , gerando um códon de terminação antes do domínio transmembrana que resulta na falha da síntese da cadeia completa (Fig. 37-11). Dessa forma, o peptídeo não é expresso na superfície celular. Em ambos os casos, a mutação não interfere na produção de IL-2, porém os linfócitos desses animais não respondem a IL-2. Linfócitos T maduros não se desenvolvem na ausência da cadeia γ_c .

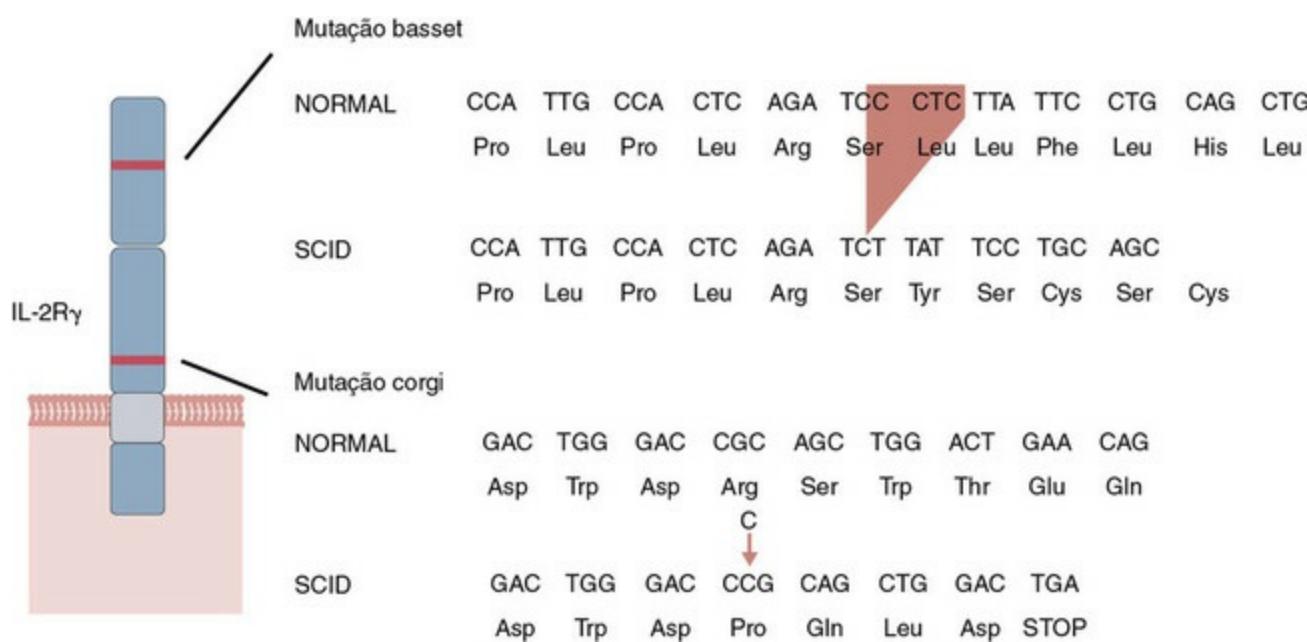


FIGURA 37-11 As duas mutações descritas no gene *IL-2R γ* para a SCID canina ligada ao X. Na mutação corgi, a inserção de um único resíduo citosina no gene origina um códon de terminação e a interrupção prematura da cadeia peptídica. Na mutação basset, a deleção de 4 bases causa uma mutação que altera a fase de leitura e também resulta na geração de um códon de terminação (não mostrado). (Dados de Henthorn PS, Somberg RL, Fimiani VM, et al: IL-2R gamma gene microdeletion demonstrates that canine X-linked severe combined immunodeficiency is a homologue of the human disease, *Genomics* 23:69-74, 1994; e de Somberg RL, Pullen RP, Casal ML, et al: A single nucleotide insertion in the canine interleukin-2 receptor gamma chain results in X-linked severe combined immunodeficiency disease, *Vet Immunol Immunopathol* 47:203-214, 1995.)

Experimentalmente, cães acometidos podem ser “curados” com transplante de medula óssea. A reconstituição com medula óssea normal resulta no aparecimento de linfócitos T do doador normal e em uma mistura quimérica que varia entre 30% e 50% de linfócitos B do doador. É interessante destacar que os cães com SCID mantidos vivos por aloenxertos de células-tronco começam a envelhecer prematuramente a partir dos 2 ou 3 anos. Eles desenvolvem má absorção intestinal e tumores de células neurais. Provavelmente, a ausência de $DNA-PK_{cs}$ impede a reparação de outras células, conduzindo a um envelhecimento precoce.

Deficiências de Imunoglobulinas

Uma deficiência seletiva de IgM foi descrita em dois doberman pinschers aparentados. Um animal era assintomático, enquanto o outro apresentava corrimento nasal mucopurulento e broncopneumonia. Os dois apresentavam concentrações aumentadas de IgA, baixas de IgG e muito baixas de IgM. Eles apresentaram apenas corrimento nasal crônico, de forma que o significado clínico da deficiência é duvidoso.

Deficiências seletivas de IgA foram observadas em várias raças caninas, porém os animais da raça pastor alemão são especialmente predispostos a uma variedade de distúrbios infecciosos que incluem micose, furunculose anal, piôdermite profunda e aumento de crescimento de bactérias no intestino delgado. Isso sugere que eles podem apresentar deficiências na imunidade das mucosas. Em concordância com essa afirmação, observou-se que pastores alemães no Reino Unido apresentam concentrações normais de IgM e IgG, porém níveis significativamente reduzidos de IgA (~ 80 mg/dl,

enquanto cães do grupo controle apresentam 170 mg/dl). Do mesmo modo, os cães dessa raça apresentam concentrações significativamente baixas de IgA em suas lágrimas quando comparados com os de outras raças. Eles apresentam números normais de plasmócitos produtores de IgA, sugerindo que a deficiência possa decorrer de defeitos na síntese ou secreção de IgA. Pastores alemães apresentam concentrações significativamente reduzidas de IgA nas fezes em relação à mediana e em comparação com cães controle de outras raças. Vários apresentam concentrações de IgA abaixo do limite de confiança de 95% da população controle, e alguns apresentam IgA fecal indetectável. Os níveis de IgG fecal e albumina tendem a ser mais altos do que nos controles.

Foram descritos filhotes de shar-pei com tosse recorrente, corrimento nasal, conjuntivite e pneumonia, assim como com sarna demodécica e infecções causadas por *Microsporum canis*. Esses animais apresentavam deficiência seletiva de IgA (< 15 mg/dl). Da mesma forma, foram encontradas concentrações anormalmente baixas de IgA em uma elevada porcentagem de cães shar-pei clinicamente normais. Uma alta prevalência de doença atópica é observada nesses cães, característica também observada em humanos com deficiência de IgA.

Uma deficiência primária de IgA foi descrita em uma colônia isogênica de beagles. A colônia apresentava histórico de parainfluenza e tosse dos canis causada por *Bordetella bronchiseptica*. Mesmo após a vacinação, os animais continuaram sofrendo infecções respiratórias recorrentes e otite. A imunoelétroforese e a imunodifusão radial mostraram que os cães acometidos apresentavam concentrações séricas normais de IgG e IgM e pouquíssima IgA (< 5 mg/dl). Os cães progenitores eram fenotipicamente normais e tinham baixas concentrações de IgA. Quatro cães acometidos apresentavam anticorpos circulantes anti-IgA. A contagem de linfócitos T e B e as respostas linfocíticas a mitógenos e ao toxoide tetânico eram normais. Eles apresentavam números normais de plasmócitos secretores de IgG e IgM, mas nenhum plasmócito secretor de IgA. Quando dois animais acometidos foram cruzados, 4 de 5 filhotes nasceram com deficiência para IgA. A doença não estava relacionada ao sexo.

Uma hipogamaglobulinemia transitória foi observada em dois animais de uma ninhada de spitz que sofreram infecções recorrentes do trato respiratório superior entre 8 e 16 semanas de vida. Os cães apresentavam números de linfócitos T e resposta a mitógenos normais. A concentração de imunoglobulinas era baixa, assim como os títulos de anticorpos contra抗ígenos de vacinas após 16 semanas. Esses filhotes responderam muito fracamente ao toxoide tetânico quando ele foi administrado, aos 4 meses. Entretanto, aos 6 meses, as imunoglobulinas atingiram concentrações normais e os filhotes recuperaram a saúde. Acredita-se que esses filhotes sofreram um atraso no início da síntese de imunoglobulinas. O tratamento dos sintomas é suficiente para sustentá-los até o sistema imune tornar-se funcional.

Cães da raça cavalier king charles spaniel com pneumonia causada por *Pneumocystis* apresentaram concentrações de IgG significativamente menores (mediana de 3,2 mg/ml) do que cães controle de mesmas idade e raça (mediana de 8,5 mg/ml). As concentrações de IgM, ao contrário, foram significativamente maiores nos cães acometidos. As

concentrações de IgA estavam dentro dos valores normais. As contagens de linfócitos nos cães acometidos eram normais ou elevadas. É muito provável que se tratasse de uma síndrome de deficiência de IgG.

Pneumonia causada por *Pneumocystis* foi observada repetidas vezes em dachshunds miniatura jovens. Os cães acometidos geralmente têm menos de 1 ano de idade e parecem ser imunodeficientes. A eletroforese sérica mostra uma redução pronunciada de IgM, IgG e IgA. Além disso, a resposta dos linfócitos aos mitógenos fito-hemaglutinina e pokeweed¹ é fortemente diminuída. Também ocorre redução do número de linfócitos B. A pneumonia causada por *Pneumocystis* responde a terapia agressiva, porém os animais raramente melhoram e morrem jovens.

Deficiências de Linfócitos T

Uma família de weimaraners isogênicos foi descrita por apresentar imunodeficiência e nanismo. Os animais aparentavam ser normais ao nascimento, porém com 6 a 7 semanas desenvolveram uma síndrome debilitante caracterizada por emagrecimento e letargia. Os filhotes sofreram infecções recorrentes que acabaram levando-os à morte. A necropsia mostrou timos atrofiados, com córtex ausente. Esses animais apresentavam concentrações normais de imunoglobulinas, atividade de linfócitos T auxiliares preservada e órgãos linfoideos secundários aparentemente normais. Seus linfócitos não respondiam a mitógenos. O tratamento com hormônio do crescimento resultou em regeneração do córtex tímico e melhoria clínica drástica. Entretanto, o hormônio do crescimento não restaurou a resposta linfocitária a mitógenos. A doença quase certamente resulta de uma deficiência no hormônio do crescimento ocasionada por lesão no hipotálamo e confirma que o timo necessita de hormônio do crescimento para exercer suas funções.

Cães da raça bull terrier podem ser acometidos por acrodermatite letal, uma síndrome de imunodeficiência complexa associada a retardo do crescimento, lesões de pele (acrodermatite, piôdermite crônica, paroníquia), diarreia, pneumonia recorrente e comportamento anormal. Os filhotes são fracos ao nascimento e não mamam bem. Alguns apresentam pigmentação mais clara do que seus irmãos. Quando desmamados, demonstram dificuldade para se alimentar e não crescem. Pequenas lesões com crostas desenvolvem-se entre os dedos, e uma dermatite pustular desenvolve-se ao redor dos olhos e da boca entre 6 e 10 semanas de vida. As lesões tornam-se uma piôdermite grave. Fungos como *Malassezia* e *Candida* foram isolados a partir das lesões. A diarreia surge no início da doença, e infecções do trato respiratório são comuns. Os filhotes tornam-se deprimidos e apáticos e morrem com cerca de 15 meses de idade, com sobrevida média de 7 meses. Eles apresentam neutrofilia, concentrações normais de IgG e IgM – mas IgA em concentrações significativamente baixas – e hipercolesterolemia. Os níveis de zinco plasmático são anormalmente baixos. Eles apresentaram respostas linfocitárias reduzidas a mitógenos. A necropsia mostrou perda grave de linfócitos T, de forma que os filhotes não apresentavam timo, e os linfonodos e o baço eram muito pequenos. A doença é hereditária e autossômica recessiva, e os progenitores dos filhotes acometidos

podem ser rastreados até um ancestral em comum. Devido à similaridade com o traço A-46 de bovinos, os cães foram tratados com zinco oral (discutido anteriormente). Doses muito altas resultaram em alguma melhoria clínica, embora isso não tenha podido ser comprovado.

A piodermitite de pastores alemães, como o próprio nome diz, é uma doença crônica de pele que ocorre em cães pastores alemães de meia-idade, associada a infecções por estafilococos coagulase positiva. Esses casos não respondem bem à antibioticoterapia e parecem refletir alguma forma de defeito genético ou imunológico subjacente. Embora os cães acometidos pareçam desenvolver respostas humorais normais, alguns estudos mostraram redução da resposta linfocitária a mitógenos, desequilíbrio nas subpopulações de linfócitos (linfócitos CD4 diminuídos, linfócitos CD8 aumentados) e um declínio na concentração de linfócitos B CD21⁺. (O receptor de complemento CD21 exerce função na ativação de linfócitos B.) Quando os números de linfócitos T CD3⁺ e linfócitos B foram examinados na pele de cães normais e de cães com piodermitite, verificou-se que as quantidades de linfócitos B eram semelhantes, mas o número de linfócitos T infiltrados nas lesões dos cães pastores alemães era significativamente reduzido. Estudos de função de linfócitos T nesses animais também demonstraram um defeito funcional, sugerindo que disfunções em linfócitos T podem desempenhar um papel na patogênese da piodermitite nessa raça.

Imunodeficiências Não Caracterizadas

A literatura veterinária apresenta várias descrições de cães com infecções graves recorrentes causadas por organismos que normalmente não são considerados de alta patogenicidade. Prototecose foi diagnosticada em cães. Um terço dos casos ocorre em collies, sugerindo uma predisposição genética. Weimaraners são incomumente suscetíveis a infecções bacterianas sistêmicas. Pastores alemães são suscetíveis a infecções sistêmicas generalizadas causadas por *Aspergillus*, enquanto algumas famílias de rottweilers e dobermans são incomumente suscetíveis a infecções causadas por parvovírus. Nenhuma dessas infecções foi comprovada como decorrente de imunodeficiências primárias, e todas necessitam de investigações mais aprofundadas.

Imunodeficiências em Felinos

Hipotricose com Aplasia Tímica

O camundongo *nude* há muito tempo é utilizado como um importante modelo de imunodeficiência em camundongos. Os *nudes* são uma linhagem de camundongos sem pelos que não desenvolvem timo funcional. Essa doença foi descrita em ratos, cobaias e bezerros. Uma mutação semelhante foi descrita em filhotes de gatos da raça sagrado da birmânia que nasceram sem nenhum pelo no corpo ([Fig. 37-12](#)). A necropsia mostrou ausência de timo e depleção de linfócitos no paracôrte de linfonodos, baço e placas de Peyer. Os animais eram efetivamente deficientes em linfócitos T. A análise do heredograma sugere que a doença seja hereditária e autossômica recessiva.



FIGURA 37-12 Filhotes nascidos com uma forma autossômica recessiva de hipotricose congênita com aplasia tímica – gatinhos *nude*. (Casal ML, Straumann U, Sigg C, et al: Congenital hypotrichosis with thymic aplasia in nine Birman kittens, *J Am Anim Hosp Assoc* 30:600-602, 1994. Cortesia do dr. M.J. Casal.)

Imunodeficiências em Camundongos Camundongos *Nude*

O camundongo *nude* é o mais conhecido modelo murino de imunodeficiência. Ele pertence a uma linhagem de animais sem pelos na qual as células epiteliais tímicas não são funcionais, em decorrência de um defeito no gene para um fator de transcrição conhecido como FoxN1. (Mutações semelhantes foram observadas em ratos, cobaias, bezerros e gatos.) Devido ao fato de as células epiteliais tímicas não serem funcionais, o timo primitivo no camundongo *nude* desenvolve-se como cistos com paredes de células epiteliais imaturas que não produzem linfócitos T maduros. Os animais possuem um número limitado de linfócitos T e B imaturos, de modo que poucos linfócitos podem ser encontrados no sangue periférico. O enxerto de timo normal, que restaura a função das células epiteliais, permite que os linfócitos T de camundongos *nude* amadureçam e desenvolvam competência imunológica. Os camundongos *nude* são deficientes em gerar respostas imunes convencionais mediadas por células, conforme demonstrado pela sobrevida prolongada do enxerto e pela ausência de resposta de linfócitos T a mitógenos. As concentrações de IgG e IgA também estão diminuídas, supostamente como resultado da perda de linfócitos T auxiliares.

Embora o camundongo *nude* apresente suscetibilidade aumentada para o desenvolvimento de tumores induzidos por vírus, os animais não desenvolvem mais tumores espontâneos do que o normal. Por muitos anos, essa observação foi a maior objeção à teoria da vigilância imunológica, pois os linfócitos T destroem tumores e os animais com deficiência em linfócitos T deveriam apresentar incidência aumentada de tumores. Entretanto, os camundongos *nude* têm números normais de células NK, que

podem protegê-los na ausência de linfócitos T.

Imunodeficiência Combinada Severa em Camundongos

Os camundongos com SCID apresentam números muito baixos de linfócitos T e B. O desenvolvimento de linfócitos B é interrompido antes de acontecer a expressão de imunoglobulinas citoplasmáticas ou de membrana. O desenvolvimento de linfócitos T também cessa em um estágio inicial, e os linfócitos que chegam à corrente sanguínea são CD4⁻ e CD8⁻. Os animais não possuem imunoglobulinas e são incapazes de desencadear respostas imunes mediadas por células. Camundongos com SCID sobrevivem relativamente bem por cerca de 1 ano em locais livres de patógenos específicos, entretanto eventualmente acabam morrendo de pneumonia causada por *Pneumocystis*. Os defeitos em camundongos com SCID são decorrentes de uma incapacidade de rearranjar corretamente os genes da região V de TCRs e BCRs. Foram identificadas várias mutações diferentes nas enzimas que ligam o DNA. Como resultado, as células não podem produzir receptores funcionais e são produzidos linfócitos T e B não funcionais. Assim como ocorre em cavalos com SCID, as mutações SCID em camundongos também aumentam a sensibilidade a radiações ionizantes, pois os animais são incapazes de reparar danos no DNA. Cerca de 15% dos camundongos com SCID são “normais”: têm baixas concentrações de imunoglobulinas de heterogeneidade limitada e podem rejeitar aloenxertos. As células apresentadoras de抗ígenos, eritroides, mieloides e NK são normais nos camundongos com SCID.

Camundongos Moth-Eaten

Os camundongos *moth-eaten* apresentam linfócitos T deficientes, porém produzem quantidades excessivas de imunoglobulinas e desenvolvem doenças autoimunes. O nome “*moth-eaten*”² é utilizado devido à aparência dos camundongos. Poucos dias após o nascimento, neutrófilos invadem os folículos pilosos e causam perda desigual de pigmento. Esses animais não apresentam linfócitos T citotóxicos e células NK. Os camundongos *me/me* têm vida curta e geralmente morrem em decorrência de dano pulmonar. O timo involui muito mais cedo, e a migração de pré-timócitos para o timo é prejudicada. A hiperatividade de linfócitos B aparentemente é causada pela produção excessiva de algumas citocinas que estimulam essas células.

Imunodeficiência Ligada ao X

Os camundongos com imunodeficiência ligada ao X (*XID*) apresentam uma deficiência recessiva ligada ao X em linfócitos B, de modo que são incapazes de responder a certos抗ígenos polissacarídeos T-independentes. Esses animais não apresentam certas subpopulações de linfócitos B. Os camundongos *bg/nu/xid* são gravemente imunossuprimidos, pois não possuem linfócitos T e B e células NK. Os camundongos *bg/nu/xid* levemente irradiados aceitam xenoenxertos de medula óssea humana.

Imunodeficiências em Humanos

Várias síndromes de imunodeficiências diferentes foram descritas em humanos. Acredita-se que os pesquisadores também identifiquem a maioria dessas síndromes em animais domésticos.

A síndrome de deficiência fagocítica mais importante em humanos é a doença granulomatosa crônica. Ela ainda não foi descrita em animais domésticos, embora certamente ocorra nesses animais. Crianças com doença granulomatosa crônica apresentam infecções recorrentes caracterizadas pelo desenvolvimento de um granuloma séptico em linfonodos, pulmões, ossos e pele. Os neutrófilos das crianças são menos eficientes em destruir organismos como estafilococos e coliformes do que as células normais. O defeito ocorre em um dos subcomponentes do complexo NADPH oxidase (NOX).

As crianças podem sofrer várias formas diferentes de imunodeficiências combinadas (CIDs). A mais grave delas é a disgenesia reticular, que resulta de um defeito no desenvolvimento de células-tronco mieloides e linfoïdes. Outras imunodeficiências combinadas resultam de defeitos no desenvolvimento de células-tronco linfoïdes T e B. Alguns desses casos de CID são decorrentes de uma deficiência da enzima adenosina desaminase. Em outros casos, ocorre um defeito nos genes que codificam para os receptores de IL-2 ou IL-7, para as proteínas do gene ativador de recombinase, para CD25, para a cadeia CD3 γ , ou para moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I ou II. O transplante de células-tronco é o tratamento padrão para todas essas doenças.

Deficiências de Linfócitos T

A síndrome de DiGeorge resulta de uma falha no desenvolvimento da 3^a e da 4^a bolsas tímicas. Como consequência, não ocorre o desenvolvimento do tecido epitelial tímico, e poucas células ocupam as áreas T-dependentes nos tecidos linfoïdes secundários. As crianças acometidas não apresentam linfócitos T funcionais, sendo incapazes de desenvolver uma reação de hipersensibilidade tardia ou rejeitar aloenxertos. A importância dos linfócitos T na proteção contra vírus é destacada pelo fato de que as crianças com síndrome de DiGeorge geralmente morrem de infecções virais, mas são resistentes a bactérias.

Deficiências de Linfócitos B

Entre as deficiências de linfócitos B, a mais grave é a agamaglobulinemia de Bruton, uma doença recessiva ligada ao X que afeta o estágio inicial do desenvolvimento de linfócitos B. As crianças acometidas não possuem nenhuma das classes de imunoglobulina. Elas sofrem infecções bacterianas recorrentes por pneumococos, estafilococos e estreptococos, mas geralmente são resistentes a infecções causadas por vírus, fungos ou protozoários. A doença é resultante de uma mutação em um receptor tirosina quinase. Deficiências hereditárias em classes de imunoglobulinas individuais também foram

descritas em humanos. Existem várias possíveis combinações de deficiências em IgG, IgM, IgA e IgE, e a tendência de nomeá-las com designações específicas causa confusões. Uma das imunodeficiências mais importantes é a síndrome de Wiskott-Aldrich. Nessa doença, uma deficiência seletiva de IgM é associada a infecções múltiplas, eczema e trombocitopenia. Outra síndrome é a ataxia-telangiectasia, na qual as concentrações séricas de IgA e IgE são extremamente baixas ou inexistentes e ocorrem alterações cutânea e cerebelar. As crianças acometidas, com ausência de um sistema imune de superfície eficiente, apresentam infecções bacterianas recorrentes do trato respiratório. A ataxia-telangiectasia resulta de um defeito nos mecanismos de reparo do DNA. Em outra doença, conhecida como síndrome de imunodeficiência com hiper-IgM, um defeito no CD40 ligante causa defeito nos estágios finais do desenvolvimento de linfócitos B e falha na troca de isotipo, de forma que os indivíduos acometidos apresentam concentrações aumentadas de IgM mas concentrações muito baixas (ou inexistentes) de IgG e IgA. Os pacientes sofrem de infecções respiratórias recorrentes. A imunodeficiência primária humana mais comum é uma deficiência de IgA que afeta um em cada 600 caucasianos. Alguns desses indivíduos são assintomáticos, outros sofrem de infecções respiratórias e gastrointestinais com maior frequência. O defeito genético parece estar relacionado ao MHC.

Imunodeficiências em Aves

Aves da linhagem hipotireoídica OS apresentam deficiência seletiva de IgA. Aves da linhagem UCD 140 têm uma deficiência seletiva de IgG denominada disgamaglobulinemia hereditária. Essas aves apresentam concentrações normais de imunoglobulinas por cerca de 50 dias após a eclosão. Em seguida, a IgG diminui e a IgM e a IgA aumentam. Além da hipogamaglobulinemia, as aves da linhagem UCD 140 desenvolvem lesões por imunocomplexos, e o que tem sido sugerido é que elas sejam causadas por um vírus transmitido verticalmente.

¹Nota da RC: Derivado da planta *Phytolacca americana*.

²Nota da RC: Literalmente, a expressão “moth-eaten” significa “comido por traças”. Aqui, se refere à aparência da pelagem “em retalhos” ou “roída” que esses animais apresentam.

Defeitos Imunológicos Secundários

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Imunossupressão Induzida por Vírus

Infecções por Retrovírus em Primatas

 Retrovírus Símio de Tipo D

Infecções por Retrovírus em Felinos

 Leucemia Felina

 FOCMA

 Transmissão

 Patogênese

 Tumores

 Imunossupressão

 FeLV-AIDS

 Imunidade

 Diagnóstico

 Vírus da Imunodeficiência Felina

 Transmissão

 Patogênese

 Imunossupressão

 Imunidade e Diagnóstico

 Tratamento

Infecções por Retrovírus em Bovinos

 Vírus da Imunodeficiência Bovina

Infecções por Retrovírus em Cães

Infecções por Circovírus

Síndrome da Imunodeficiência Juvenil em Lhamas

Outras Causas de Imunodeficiências Secundárias

 Infecções Microbianas e Parasitárias

 Imunossupressão Induzida por Toxina

 Desnutrição e Imunidade

Tecido Adiposo

Exercícios e Imunidade

Imunodeficiência Pós-traumática

Idade e Imunidade

Imunidade Inata

Órgãos Linfoides

Respostas de Linfócitos B

Respostas de Linfócitos T

Outras Imunodeficiências Secundárias

Pontos Principais

- As imunodeficiências causadas por danos no sistema imune (imunodeficiências secundárias) não são incomuns em animais domésticos.
- As causas mais importantes de imunossupressão são infecções virais. Para sobreviver dentro de um hospedeiro, os vírus podem causar uma profunda imunodeficiência, infectando e destruindo os linfócitos ou tornando-os cancerosos.
- Outras causas importantes de imunodeficiências incluem estresse, tanto físico quanto mental, algumas toxinas ambientais, má nutrição (tanto fome quanto obesidade) e idade avançada.

O sistema imune, como qualquer sistema do corpo, está sujeito à destruição e à disfunção em decorrência do ataque de agentes patogênicos e ambientais. Entre esses agentes, os mais importantes são os microrganismos, especialmente os vírus, as toxinas, os estresses de vários tipos, a idade avançada e a má nutrição.

Imunossupressão Induzida por Vírus

Os vírus que afetam o sistema imune podem ser divididos entre os que acometem os tecidos linfoides primários e os que acometem os tecidos linfoides secundários. Ambos os tipos de vírus podem causar imunodeficiências profundas. Em aves, por exemplo, o vírus da doença infecciosa da bursa (IBDV) destrói os linfócitos na bursa de Fabricius. O IBDV não é completamente específico para as células da bursa, destruindo também células no baço e no timo. Esses tecidos geralmente se recuperam, enquanto a bursa atrofia. A imunossupressão resultante, como se pode prever, é mais evidente em aves jovens infectadas imediatamente após a eclosão, no momento em que a bursa está ativamente engajada na geração de linfócitos B.

Um dos mais importantes vírus animais que destroem órgãos linfoides secundários é o da cinomose canina. O vírus da cinomose canina, embora possa se multiplicar em muitos tipos celulares diferentes, tem uma predileção por linfócitos, epitélio e tecido nervoso. Seu receptor celular primário é o CD150, expresso em linfócitos T e B ativados. O vírus da cinomose se espalha a partir do sítio inicial de invasão, nas tonsilas e linfonodos brônquicos, para a corrente sanguínea, onde mata linfócitos T e B e causa linfopenia. Subsequentemente, ele invade órgãos linfoides secundários, como baço, linfonodos, tecidos linfoides mucosos e medula óssea, onde destrói mais células. O vírus também invade e destrói o timo. O “escape” das células infectadas desses órgãos linfoides permite ao vírus alcançar o tecido epitelial e o cérebro. O vírus da cinomose canina desencadeia a apoptose de linfócitos e macrófagos e provoca imunossupressão profunda. Ele também suprime a produção de interleucina-1 (IL-1) e IL-2, enquanto estimula a liberação de prostaglandinas pelos macrófagos. Como resultado, as respostas de linfócitos aos mitógenos se deprimem, os níveis de imunoglobulinas caem e a rejeição ao aloenxerto de pele é suprimida. Essa imunossupressão é responsável, em grande parte, pelos sinais clínicos da cinomose. Muitos cães com cinomose, por exemplo, desenvolvem pneumonia causada por *Pneumocystis*. (*Pneumocystis* é um fungo que acomete os pulmões. Ele não causa doença em animais imunocompetentes, mas induz uma pneumonia grave em animais com a função imune suprimida. Na verdade, o desenvolvimento de pneumonia causada por *Pneumocystis* é evidência de uma imunodeficiência significativa.) Se cães livres de germes forem infectados pelo vírus da cinomose virulenta, eles desenvolvem uma doença relativamente branda, presumivelmente porque não pode ocorrer uma infecção secundária.

A perda de linfócitos é comum nas infecções virais, uma vez que a sobrevivência e a persistência virais podem necessitar de imunossupressão (Fig. 38-1). Assim, ocorre linfopenia na panleucopenia felina, na infecção canina por parvovírus 2, na leucemia felina e na febre suína africana. O vírus da diarreia viral bovina (BVDV) causa destruição dos linfócitos B e T nos linfonodos, baço, timo e placas de Peyer. Como na cinomose canina, os linfócitos B sobreviventes falham em produzir imunoglobulinas e respondem fracamente aos mitógenos. A destruição viral das placas de Peyer causa ulceração intestinal e ocasiona invasão bacteriana secundária. Tanto os bovinos persistentemente infectados quanto os bovinos normais infectados com BVDV citopatogênico apresentam função neutrofílica diminuída, e a eliminação bacteriana no sangue é prejudicada. Um vírus relacionado, o vírus da doença da fronteira, infecta preferencialmente linfócitos T CD8⁺ e interfere nas suas funções citotóxicas e imunorreguladoras.

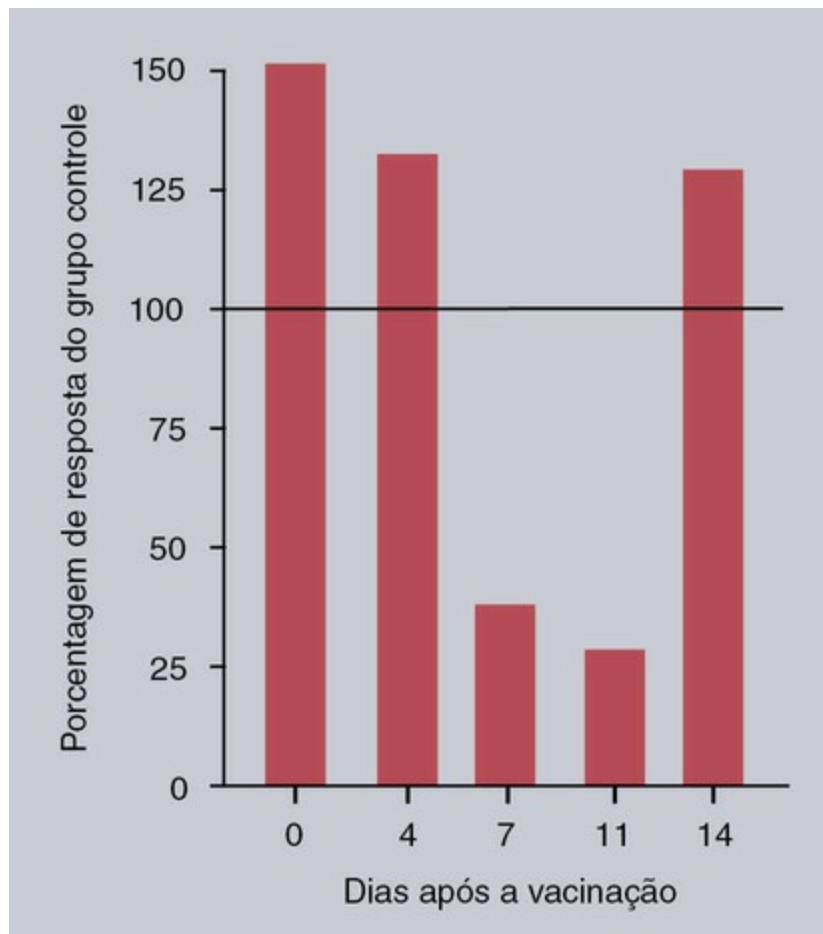


FIGURA 38-1 Efeito imunossupressor dos vírus. Efeito da administração de uma vacina polivalente (contendo vírus da cinomose canina, adenovírus canino, parainfluenza canina, parvovírus canino 2 e leptospira) na resposta de linfócitos de filhotes de cães ao mitógeno fito-hemaglutinina. Os níveis dos controles foram de 100%. (Redesenhado de Phillips TR, Jensen JL, Rubino MJ, et al: Effects of vaccines on the canine immune system, *Can J Vet Res* 53:154-160, 1989.)

Os herpesvírus também são imunossupressores. O herpesvírus 1 equino causa redução dos números de linfócitos T e diminui as respostas mediadas por células em potros. O herpesvírus 1 bovino (BHV-1) também causa redução dos linfócitos T e da resposta dos linfócitos T aos mitógenos. Embora o BHV-1 estimule os macrófagos alveolares bovinos a expressar quantidades aumentadas do MHC de classe II e promova a fagocitose mediada por anticorpos, ele também diminui a citotoxicidade mediada por macrófagos e a síntese de IL-1. Os vírus da parainfluenza 3 e da rinotraqueíte infecciosa bovina são conhecidos por interferir na função dos macrófagos alveolares. Eles inibem a fusão de lisossomos com fagossomos e abrem caminho para infecções secundárias causadas por *Mannheimia haemolytica* em bezerros estressados. O vírus da síndrome respiratória e reprodutiva suína (PRRS) causa destruição de macrófagos alveolares e predispõe os animais acometidos a uma pneumonia enzoótica grave. Ele também destrói as células dendríticas, característica que pode explicar a capacidade do vírus da PRRS de persistir nos porcos por mais de 6 meses.

O efeito de alguns vírus no sistema imune pode ser relativamente complexo ou anômalo. Na Maedi-Visna, doença neurológica de ovinos causada por um retrovírus, as respostas imunes mediadas por células, como a rejeição a enxertos, estão ausentes, enquanto as respostas dos linfócitos B estão aumentadas (Capítulo 26). Alguns vírus leucêmicos podem ser seletivamente imunossupressivos, de modo que a depressão da

resposta da imunoglobulina G (IgG) é maior que a da resposta de IgM. Na anemia infecciosa equina, a redução da resposta de IgG3 se dá de forma variável, enquanto a síntese de outras classes de imunoglobulinas permanece inalterada.

Os resultados da destruição tecidual linfoide induzida por vírus são facilmente observados. Os animais são linfopênicos e seus linfócitos possuem resposta reduzida aos mitógenos. As respostas à fito-hemaglutinina, por exemplo, são diminuídas na influenza, no sarampo, na cinomose canina, na doença de Marek, na doença de Newcastle, na leucemia felina, na diarreia viral bovina e na coriomeningite linfocítica. A destruição dos tecidos linfoides também pode resultar em hipogamaglobulinemia ou resposta reduzida a抗ígenos. A atrofia tímica e a linfopenia são manifestações comuns de muitas infecções virais, e antes de diagnosticar qualquer síndrome de imunodeficiência primária, passos rigorosos devem ser realizados para excluir a possibilidade de que ela seja, na verdade, secundária a uma infecção viral.

Infecções por Retrovírus em Primatas

Mais de 40 lentivírus foram isolados de primatas, especialmente espécies africanas. Esses vírus da imunodeficiência símia incluem SIV_{mac}, isolado do macaco Rhesus (*Macaca mulatta*) em laboratório; SIV_{agm}, do macaco verde africano (*Chlorocebus sabaeus*); SIV_{sm}, do *Cercopithecus atys*; SIV_{mnd}, do mandril (*Mandrillus sphinx*); e, mais importante, SIV_{cpz}, do chimpanzé (*Pan troglodytes*). O SIV_{cpz} é o ancestral do HIV-1, enquanto o SIV_{sm} é o ancestral do HIV-2. Todos esses vírus isolados invadem seletivamente linfócitos T CD4⁺. Quando o SIV_{mac} infecta macacos Rhesus e outras espécies asiáticas, ele estimula uma forte mas ineficiente resposta imune. A replicação viral continua e causa uma síndrome de imunodeficiência similar à AIDS humana. Acredita-se que a infecção seja transmitida sexualmente. A progressão clínica da doença é lenta, mas os animais desenvolvem linfadenopatia, grave perda de peso, diarreia crônica, linfomas, lesões neurológicas e infecções oportunistas causadas por organismos como *Pneumocystis*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Candida albicans* e *Cryptosporidium parvum*. Os macacos são imunossuprimidos em decorrência da depleção de linfócitos T CD4⁺, macrófagos e células dendríticas. Os vírus invadem tanto linfócitos T quanto macrófagos por meio de dois receptores celulares, CD4 e receptores para quimiocinas CCR5 e CXCR4. Aproximadamente 25% dos animais infectados não geram uma resposta significativa ao SIV e morrem dentro de 3 a 5 meses em decorrência de uma severa encefalite por SIV. Os macacos que geram uma resposta imune geralmente morrem 1 a 3 anos após a infecção. A remissão espontânea não ocorre. Os outros SIVs causam uma viremia persistente, mas raramente resultam na doença em primatas africanos. Isso acontece porque eles rapidamente desenvolvem uma resposta anti-inflamatória que previne ativação crônica de linfócitos T e apoptose.

Retrovírus Síbio de Tipo D

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) se desenvolve em primatas infectados

com algum dos diversos retrovírus símios de tipo D endógenos (SRVs). Esses vírus, muito mais comuns que os lentivírus, são transmitidos por mordidas. A transmissão vertical raramente ocorre. Os SRVs possuem um tropismo tecidual muito mais amplo que os SIVs e, além de linfócitos e macrófagos, também podem infectar fibroblastos, células epiteliais e sistema nervoso central. Os SRVs destroem os linfócitos T e B, levando à morte por infecções oportunistas. A síndrome é associada a uma profunda redução dos níveis séricos de IgG e IgM e linfopenia grave. A função monocítica é normal, mas os linfócitos sobreviventes não respondem aos mitógenos. Os macacos acometidos também são profundamente neutropênicos. Na necropsia, os macacos apresentam linfadenopatia generalizada, hepatomegalia e esplenomegalia. Há perda de linfócitos das áreas T-dependentes dos órgãos linfoideos secundários. As áreas de linfócitos B mostram hiperplasia inicial nos folículos secundários, seguida por perda desses folículos, e ausência de plasmócitos. Essas alterações histológicas são muito similares àquelas observadas na AIDS em humanos. Em muitos casos, agentes normalmente inócuos, como *Pneumocystis*, citomegalovírus, *C. parvum* e *C. albicans*, causam infecção. Alguns macacos acometidos desenvolvem tumores como fibrossarcomas. Aproximadamente metade dos animais infectados desenvolve anticorpos neutralizantes e sobrevive à doença. Os outros morrem de septicemia ou diarreia.

Infecções por Retrovírus em Felinos

Leucemia Felina

O vírus da leucemia felina (FeLV) é um retrovírus oncogênico que pode causar tanto doença proliferativa quanto doença degenerativa em gatos (Fig. 38-2). Três variantes virais de ocorrência natural são identificadas com base na estrutura da sua proteína gp70. O FeLV-A é a variante predominante transmitida naturalmente. Ela está presente em todos os gatos infectados por FeLV. As outras variantes são encontradas apenas em associação com o FeLV-A. Quando o FeLV-A se combina com sequências retrovirais endógenas (sequências estavelmente integradas com o genoma do gato e normalmente nunca expressas, mas geneticamente transmitidas), o FeLV-B é formado. O FeLV-B é encontrado em aproximadamente 50% dos gatos virêmicos e demonstra maior propensão para causar tumores que o FeLV-A. O FeLV-C é encontrado em aproximadamente 1% a 2% dos gatos infectados e surge a partir de uma mutação no gene do envelope do FeLV-A. Ele é muito mais supressivo para a medula óssea que o FeLV-A.

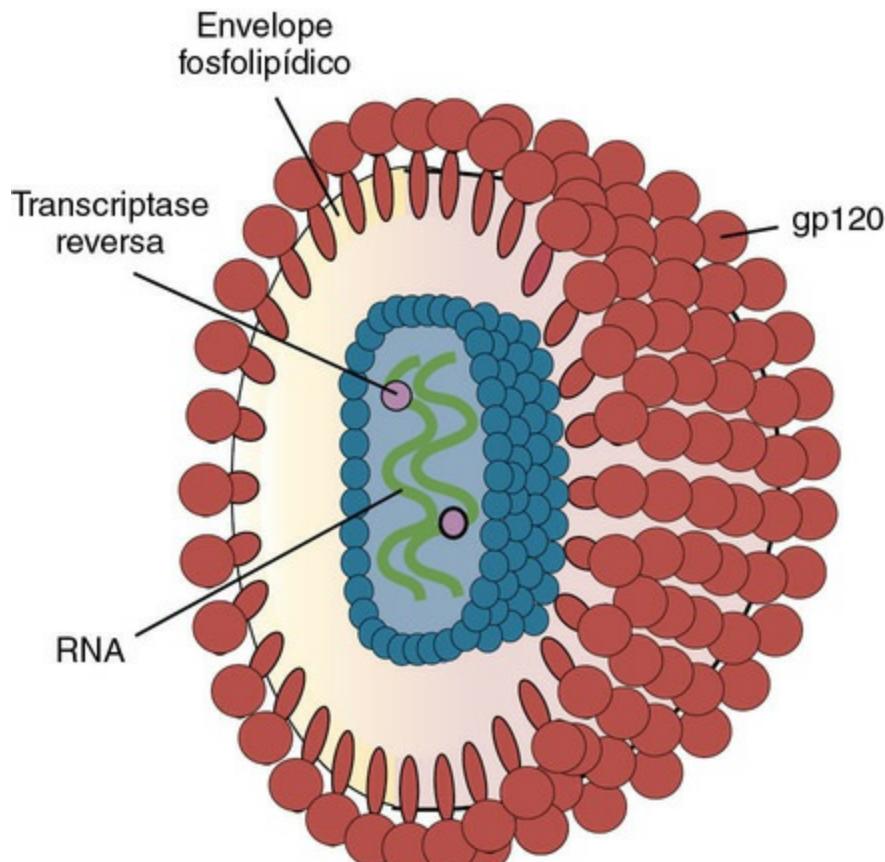


FIGURA 38-2 Estrutura de um retrovírus típico, como o vírus da leucemia felina ou o lentivírus felino.

FOCMA

Uma única proteína de superfície, chamada de antígeno de membrana celular do oncornavírus felino (FOCMA), é expressa em células infectadas pelo FeLV. Ela é codificada por genes retrovirais endógenos dentro do genoma felino. Não é expressa em células normais, mas bastante expressa em células infectadas pelo FeLV-A. Originalmente, acreditava-se que a presença de FOCMA na membrana celular identificava a célula como célula tumoral induzida pelo FeLV. Entre os gatos que falham em produzir anticorpos neutralizantes do FeLV e permanecem virêmicos, cerca de 80% desenvolvem atividade antitumoral por produzirem anticorpos contra FOCMA. Gatos que produzem anticorpos contra FOCMA geralmente conseguem destruir células tumorais induzidas por vírus. Infelizmente, os anticorpos contra FOCMA não conferem proteção contra as doenças degenerativas induzidas pelo FeLV, e os gatos virêmicos que falham em produzir anticorpos anti-FOCMA são completamente suscetíveis a todas as síndromes FeLV, incluindo linfossarcoma. Algumas células de linfossarcomas felinos podem expressar FOCMA na ausência de evidência de infecção por FeLV.

Transmissão

O FeLV é lançado nas secreções salivares e nasais e, assim, é transmitido entre gatos por lamberduras. Em exposições naturais ao FeLV, aproximadamente 70% dos gatos tornam-se infectados, mas os 30% restantes não. Entre os gatos infectados, aproximadamente 60% tornam-se imunes, e 40% tornam-se virêmicos. Entre os gatos virêmicos, 10% curam-

se espontaneamente, enquanto os 90% restantes permanecem infectados por toda a vida. Entre os animais persistentemente virêmicos, aproximadamente 15% têm uma vida saudável normal, mas o restante dos animais morre dentro de 3 a 5 anos a partir da doença por FeLV. Os tumores linfoides desenvolvem-se em 15% a 20% dos gatos infectados por FeLV. Os gatos com viremia persistente possuem meia-vida de 1 ano.

Patogênese

Uma vez que o FeLV infecta um gato, o vírus cresce inicialmente nos tecidos linfoides da faringe e das tonsilas. Isso é seguido por uma viremia transitória, à medida que o vírus se espalha pelo corpo todo e infecta os outros órgãos linfoides. Uma linfopenia moderada ocorre 1 a 2 semanas após a infecção. Essa linfopenia tem duração variável, mas é mais duradoura em gatos jovens do que em adultos. Também há uma neutropenia variável. Os anticorpos desenvolvem-se entre 7 e 42 dias após o início da infecção, e os vírus são eliminados entre 28 e 42 dias. O vírus pode ser encontrado no timo no primeiro dia da infecção, no sangue entre 2 e 145 dias e nos órgãos linfoides entre 3 e 28 dias. A presença tanto de anticorpos quanto de vírus resulta na produção de imunocomplexos e no desenvolvimento de glomerulonefrite membranoproliferativa. Alguns gatos podem deixar de ser virêmicos, mas permanecem com infecção latente. Nos animais com infecção latente, o vírus persiste na medula óssea, mas não existe vírus no sangue, e anticorpos neutralizantes do vírus estão presentes. O tratamento com esteroides ou a cultura de células da medula óssea *in vitro* permitem a reexpressão produtiva do vírus. O estresse (p. ex., aglomeração ou transporte) pode causar a reincidência de viremia em 5% a 10% dos gatos. A presença de anticorpos neutralizantes não está bem relacionada com o estado da doença, e o desafio de gatos recuperados pode não provocar uma resposta secundária de anticorpos. A infecção pré-natal ou precoce de filhotes de gato pelo FeLV também pode resultar em viremia persistente.

Tumores

Os gatos provavelmente têm a maior prevalência de tumores linfoides entre quaisquer mamíferos domésticos. A maioria desses tumores linfoides é causada pelo FeLV. Eles incluem linfossarcomas, sarcoma de células reticulares, eritroleucemia e leucemia granulocítica. O linfossarcoma causado pelo FeLV geralmente é originário de linfócitos T, embora o FeLV cresça em muitos tipos celulares e não se restrinja aos tecidos linfoides. Alguns linfomas FeLV no intestino podem ser originários de linfócitos B. Quando os tumores se desenvolvem em gatos infectados pelo FeLV, nem todos eles accusam a presença do vírus. A proporção de tumores positivos para os vírus varia de 100% das leucemias mieloides a 30% dos linfomas alimentares. Em gatos jovens, os tumores induzidos pelo FeLV são principalmente originários de linfócitos T. Em gatos mais velhos, eles tendem a se originar tanto de linfócitos T quanto de linfócitos B.

Imunossupressão

Defeitos em Linfócitos T

O FeLV desenvolve variantes com tropismo pelos linfócitos T como resultado de mutações em seus envelopes gênicos. Essas variantes de imunodeficiências se replicam em altos números nos linfócitos T. Elas entram nos linfócitos T pela ligação a dois receptores. Um deles é uma proteína transportadora de fosfato (Pit1). O outro receptor é uma proteína nova de superfície celular chamada FeLIX (do inglês *FeLV infectivity X-essory*). A linfopenia em gatos infectados pelo FeLV é devida à perda de linfócitos T CD4⁺. O número de linfócitos T CD8⁺ também pode cair em estágios iniciais da doença, de forma que a relação CD4/CD8 pode permanecer dentro dos limites normais. (A relação CD4/CD8 em gatos normais varia entre 0,4 e 3,5 aproximadamente, com um valor médio por volta de 1,9.) O número de linfócitos T acaba voltando ao normal, e a relação CD4/CD8, então, diminui. O número de linfócitos B também pode ser reduzido, mas isso depende da severidade das infecções secundárias. Os filhotes de gato infectados pelo FeLV desenvolvem uma síndrome de perda de peso associada a atrofia tímica e infecções recorrentes. Dependendo da severidade das infecções secundárias, isso pode estar associado tanto à atrofia quanto à hiperplasia linfocíticas. Em gatos sem infecção secundária, a atrofia linfocítica está associada à perda de células de áreas paracorticiais dos linfonodos. Alterações no baço são menos acentuadas, mas podem resultar na redução de toda a polpa branca. Como resultado da perda de linfócitos T, os gatos infectados pelo FeLV têm depressão da imunidade mediada por células. Essa depressão provavelmente é devida aos efeitos da p15e, a proteína do envelope imunossupressora do FeLV, a qual é produzida em grandes quantidades por células moribundas. A p15e suprime a resposta dos gatos à proteína FOCMA, suprime as respostas de linfócitos T a mitógenos e bloqueia as respostas de linfócitos T à IL-2. Como resultado, os gatos infectados pelo FeLV podem tolerar aloenxertos de pele por um período cerca de 2 vezes mais longo do que gatos normais (*24 versus 12 dias*). Os leucócitos de gatos infectados produzem significativamente menos IL-2 do que os leucócitos de gatos normais. Esse declínio é especialmente acentuado em gatos com leucemia ou linfossarcoma de origem tímica. Essa imunossupressão também predispõe os gatos virêmicos a doenças secundárias como peritonite infecciosa felina, micoplasmose, toxoplasmose, septicemia e infecções fúngicas. As células-tronco da medula óssea também são inibidas por p15e, impedindo a produção de células eritroides e causando uma anemia não regenerativa.

Defeitos em Linfócitos B

Em contraste com a severa disfunção de linfócitos T, as atividades de linfócitos B em gatos infectados pelo FeLV são apenas levemente comprometidas. Podem ocorrer fracas respostas a baixas doses de antígeno, bem como redução da produção de IgM, mas os níveis séricos de IgG permanecem normais. Uma vez que a função dos linfócitos e a produção de anticorpos estão relativamente normais em gatos cronicamente infectados, os anticorpos contra os vírus são produzidos em grandes quantidades. Esses anticorpos combinam-se com vírions circulantes ou proteínas solúveis para formar imunocomplexos. Os imunocomplexos são depositados no glomérulo renal e causam uma severa glomerulonefrite mesangioliferativa, levando a hipoproteinemia, edema, uremia e morte. Os抗ígenos virais ligados a eritrócitos também podem causar uma

anemia hemolítica positiva para antiglobulina. Os imunocomplexos também ativam a via clássica do sistema complemento. Como resultado, o complemento será consumido e gatos com o FeLV podem apresentar níveis muito baixos de componentes do complemento. Essa perda pode reduzir a resistência a tumores, uma vez que o soro de gatos normais infundido em gatos leucêmicos pode causar regressão tumoral.

FeLV-AIDS

Durante uma infecção natural pelo FeLV, uma forma altamente imunossupressora do vírus pode se desenvolver. Com o nome de FeLV-AIDS, isso causa uma imunodeficiência fatal em quase 100% dos gatos infectados. O isolado consiste de duas populações virais. Uma delas, denominada 61E, é replicativo-competente, mas não induz imunodeficiência por si só. A outra, 61C, é replicativo-deficiente, mas quando inoculada junto com a 61E, induz uma síndrome de imunodeficiência fatal.

A síndrome de imunodeficiência é caracterizada por perda de peso progressiva e hiperplasia linfoide, seguindo-se severa depleção linfoide, diarreia crônica e infecções oportunistas. O início da doença é precedido pela incapacidade de responder aos抗ígenos T-independent. Precocemente, 9 semanas após a infecção, os linfócitos T CD4⁺ produzem baixos níveis de citocinas estimuladoras de linfócitos B. Isso é seguido por um decréscimo acentuado nos linfócitos T CD4⁺, enquanto os números de linfócitos T CD8⁺ e B permanecem normais. O defeito clínico na FeLV-AIDS é a incapacidade de gerar respostas de anticorpos, embora a função *in vitro* de linfócitos B pareça ser normal. A imunodeficiência é associada a mutações na sequência de 34 aminoácidos na porção C-terminal da gp70 viral. A mutação altera a conformação das glicoproteínas de superfície e previne o vírus do bloqueio da infecção por vírions adicionais, levando à subsequente morte da célula.

Imunidade

Cerca de 40% dos gatos infectados pelo FeLV não geram uma resposta imunológica adequada contra o vírus e tornam-se persistentemente infectados. Os gatos com infecção persistente permanecem virêmicos. Os 60% de gatos infectados restantes geram uma forte resposta imunológica. Esses gatos desenvolvem anticorpos neutralizantes do vírus contra a principal glicoproteína do envelope, a gp70. Os gatos imunes também desenvolvem linfócitos T citotóxicos vírus-específicos para os抗ígenos virais gag/pro. Isso evita a invasão da célula pelo vírus, e esses gatos tornam-se fortemente imunes. Os anticorpos contra抗ígenos que não a gp70 também podem desempenhar um papel na imunidade.

Três tipos de vacinas eficientes estão atualmente disponíveis contra o FeLV. Um dos tipos contém o sobrenadante de linhagens celulares persistentemente infectadas pelo FeLV. Esse fluido contém várias das principais proteínas antigenicas do FeLV. O segundo tipo de vacina contra o FeLV consiste em vírions inteiros inativados de culturas teciduais, os quais são geralmente administrados com um poderoso adjuvante. O terceiro tipo de vacina é um produto recombinante que utiliza o vírus canaripox como vetor e pode ser

administrado sem adjuvante. A ampla vacinação reduziu significativamente a prevalência dessa doença nos Estados Unidos. As vacinas parecem diferir na sua capacidade de evitar infecções latentes, embora sejam efetivas na prevenção do desenvolvimento de doença clínica.

Diagnóstico

A introdução de técnicas sensíveis de diagnóstico molecular em substituição a ensaios sorológicos mudou nossa visão das infecções persistentes causadas pelo FeLV. Os ensaios de reação em cadeia da polimerase (PCR) em tempo real ou por transcriptase reversa são muito mais sensíveis e específicos do que isolamento do vírus, detecção do antígeno ou imunofluorescência. Esses testes mostraram que muitos gatos podem ter DNA de FeLV integrado em suas células mas nunca desenvolver antigenemia. As vacinas podem ser capazes de prevenir o desenvolvimento de doença clínica, mas não a integração pró-viral. Essas infecções latentes podem persistir por anos, e doença ou viremia se desenvolve ocasionalmente. Por outro lado, esse DNA viral integrado também pode ser necessário para a proteção de longo prazo. Outros gatos podem ter tanto ácidos nucleicos virais quanto antigenemia detectáveis (p. ex., infecções ativas). A antigenemia do FeLV pode ser detectada por um ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) de captura de antígeno, pela técnica da membrana de filtro ou pela imunocromatografia rápida de sangue ou soro. O teste de imunofluorescência direta em um esfregaço, com a utilização de anticorpos contra antígenos de grupos específicos, pode detectar o antígeno associado à célula ([Fig. 38-3](#)). Métodos de ensaio alternativos incluem o teste de saliva ou lágrimas usando material coletado com cotonete ou tiras de papel-filtro.

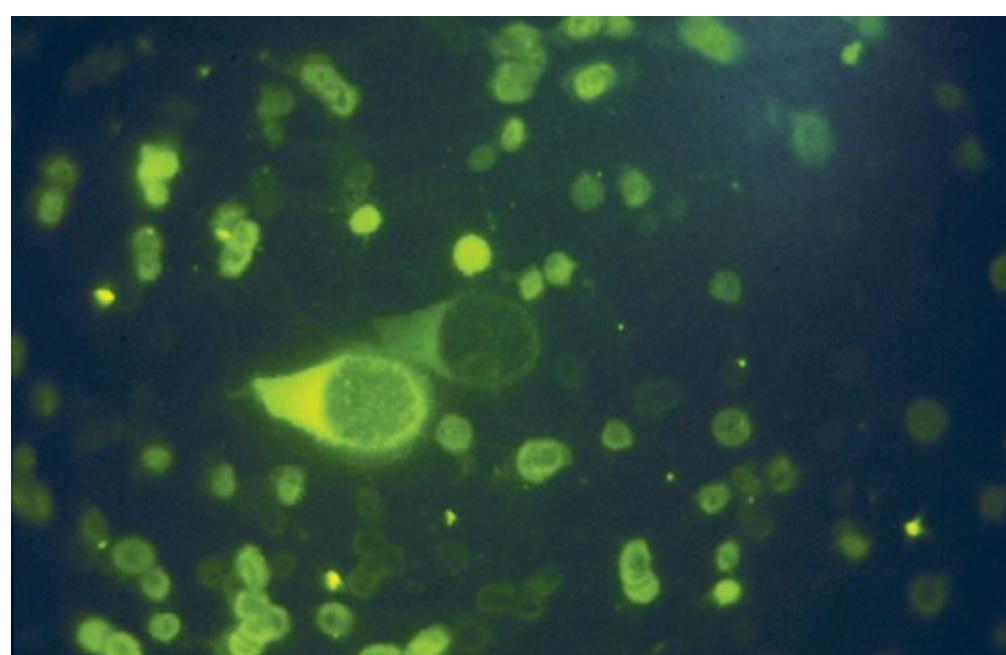


FIGURA 38-3 Ensaio de imunofluorescência indireta positiva para FeLV em esfregaço de sangue periférico. (Cortesia do Dr. F.C. Heck)

Vírus da Imunodeficiência Felina

O vírus da imunodeficiência felina (FIV) foi originalmente isolado de gatos com imunodeficiência clínica. O vírus é composto por RNA de fita simples, envelopado, e pertence ao subgrupo lentivírus dos retrovírus. Ele foi diferenciado do FeLV (um retrovírus γ) pelos requisitos bioquímicos da sua transcriptase reversa (a transcriptase reversa do FIV requer magnésio, enquanto a do FeLV requer manganês). O FIV é relacionado com o HIV, o vírus causador da AIDS (Fig. 38-4). O FeLV e o FIV são vírus distintos, e os anticorpos produzidos contra um não reagem contra o outro. No entanto, entre 12% e 33% dos gatos infectados pelo FIV também podem ser infectados pelo FeLV, uma mistura imunossupressora especialmente potente. Foram identificados pelo menos 5 subtipos genéticos diferentes do FIV. As variações dos subtipos podem contribuir para as diferenças na patogenicidade, no tropismo tecidual e na doença clínica.

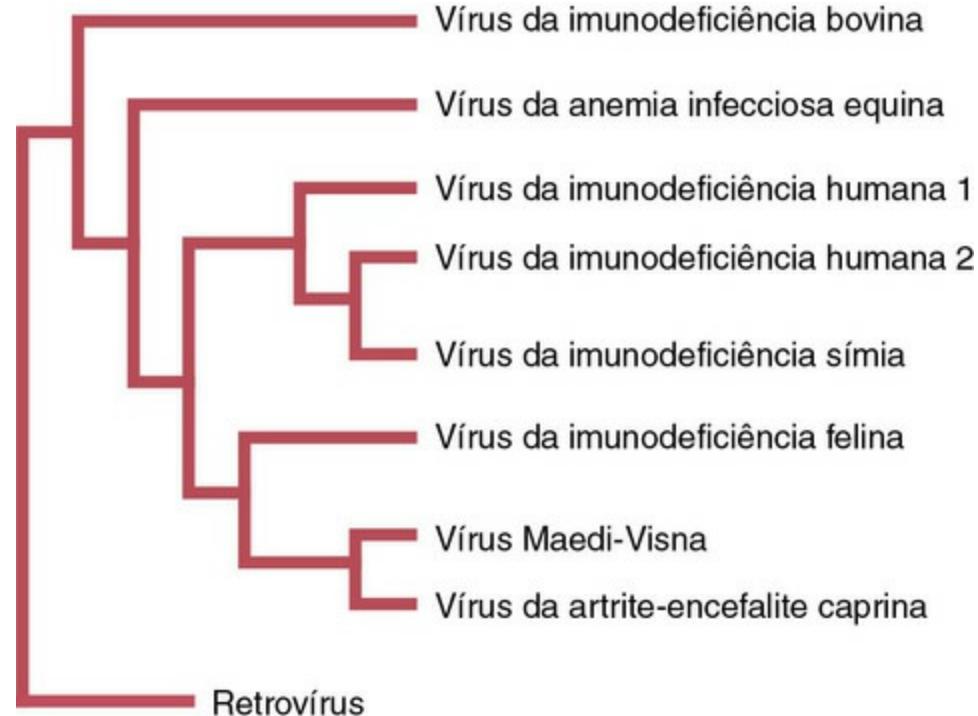


FIGURA 38-4 Dendrograma mostrando a relação entre os principais lentivírus.

Transmissão

O FIV é propagado por gatos machos territoriais por meio de mordidas agressivas. Em consequência, ocorre predominantemente em gatos machos adultos que passam muito tempo na rua. A exposição oral é uma potencial rota de infecção em filhotes que estão sendo amamentados, e mães cronicamente infectadas transmitem o vírus para mais da metade dos filhotes no útero. Os filhotes não infectados de mães cronicamente infectadas apresentam viabilidade neonatal reduzida. O FIV também pode ser sexualmente transmissível. A infecção é pouco disseminada em domicílios onde os gatos vivem juntos de maneira não agressiva, compartilhando vasilhas de comida e água e com o hábito de se lamberem mutuamente. Nos Estados Unidos, 1% a 3% dos gatos saudáveis

normais e 10% a 15% dos gatos cronicamente doentes estão infectados com o FIV. Em outros países, como o Japão, a proporção de infecção pode chegar a 44%.

Patogênese

A infecção experimental com o FIV é caracterizada por quatro estágios clínicos distintos. A fase aguda dura várias semanas. Os gatos infectados desenvolvem febre cerca de 3 a 10 semanas após a exposição ao FIV. O vírus é transportado para os linfonodos locais, onde se replica nos linfócitos T. Ele então se espalha para os outros linfonodos pelo corpo. O FIV pode ser isolado de gatos infectados já entre 10 e 14 dias após a infecção. A viremia aumenta até o 21º dia, com novo pico entre 7 e 8 semanas, e então declina. A gravidade da doença varia de nenhum sinal clínico até linfadenopatia generalizada e hiperplasia linfoide. Os gatos podem apresentar febre, anorexia, desidratação e diarreia com pneumonite moderada, conjuntivite e nefrite. Eles podem desenvolver uma linfopenia branda e uma neutropenia grave ao mesmo tempo. A linfopenia é decorrente da perda de linfócitos T CD4⁺. Os gatos raramente morrem nesse estágio, a menos que também estejam infectados com o FeLV, caso em que morrem por panleucopenia. Os anticorpos contra o FIV desenvolvem-se de 2 a 6 semanas após a infecção e persistem durante toda a infecção. A maioria dos gatos se recupera do estágio agudo e parece clinicamente saudável.

O estágio assintomático ou latente pode durar mais de 10 anos e é mais longo em gatos jovens do que em gatos velhos. Os gatos parecem saudáveis durante esse estágio, mas o número de linfócitos T CD4⁺ declina progressivamente. Os linfonodos apresentam hipoplasia gradual, levando a aplasia. Os gatos também podem desenvolver supressão da medula óssea, incluindo leucopenia e anemia. Assim, esse estágio é marcado pelo comprometimento progressivo da função imune, mas pode levar muitos anos antes que os sinais de imunodeficiência severa e os sinais semelhantes aos da AIDS se manifestem.

O início gradual da linfadenopatia generalizada progressiva marca o terceiro estágio da doença. Isso pode durar de meses a anos e está associado a vagos sinais de debilidade, como febre recorrente, falta de apetite, perda de peso, estomatite crônica, artrite e alterações comportamentais. Os linfonodos desenvolvem hiperplasia folicular. Como resultado da evolução da imunodeficiência, os gatos podem desenvolver infecções secundárias, mas não oportunistas. Essas infecções são principalmente infecções bacterianas que acometem a cavidade oral, a pele e o trato gastrointestinal. Os gatos apresentam alguma perda de peso (< 20%), anemia, linfopenia e neutropenia.

O estágio final é uma doença grave semelhante à AIDS, que dura poucos meses até a morte do gato. Os animais têm perda de peso maior que 20%. Os tecidos linfoides secundários apresentam involução folicular. Por causa da imunodeficiência severa, desenvolvem-se infecções oportunistas, que podem incluir o herpesvírus felino de tipo 1, o poxvírus de roedor, a raiva induzida por vacina, o FeLV, as infecções por estafilococos, as infecções anaeróbias, a tuberculose (*M. avium-intracellulare*), o *Cryptococcus*, a toxoplasmose, a sarna e os vermes intestinais e cardíacos. Os animais têm anemia, linfopenia e neutropenia. Também ocorrem tumores malignos e doenças neurológicas e oculares. Nos gatos naturalmente infectados, os achados clínicos são altamente variáveis

devido à ampla variedade de potenciais infecções secundárias. Esses achados podem incluir febre crônica, doenças da cavidade oral (periodontite, gengivite, estomatite) levando a inapetência ou dor ao se alimentar, doenças do trato respiratório superior, enterite crônica levando a diarreia persistente, e conjuntivite. Alguns gatos podem sofrer de cistite, doenças cutâneas crônicas, anorexia, letargia, aborto ou problemas reprodutivos, vômitos, anemia, leucopenia, linfossarcoma e doenças mieloproliferativas. Sinais neurológicos têm sido descritos nos gatos infectados pelo FIV, e demonstrou-se que o vírus infecta o sistema nervoso central. Metade dos gatos infectados pelo FIV apresenta disfunções neurológicas, conforme demonstrado por comportamento anormal, convulsões, ataxia, paralisia e nistagmo. O FIV é associado à desmielinização na coluna dorsal da medula espinal, vacuolização da bainha de mielina nas raízes dos nervos espinais e infiltrações perivascular e perineuronal de células mononucleares. Lesões oculares, especialmente uveíte anterior, conjuntivite e glaucoma, também foram observadas.

Imunossupressão

O FIV pode se replicar em linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, linfócitos B, megacariócitos, células neuronais e macrófagos. Algumas cepas se replicam bem apenas em linfócitos, enquanto outras podem se replicar bem tanto em linfócitos quanto em macrófagos. Algumas cepas do FIV também podem crescer em fibroblastos *in vitro*. Os linfócitos são o alvo primário da infecção pelo FIV. Contudo, à medida que a infecção persists, o vírus afeta cada vez mais os macrófagos. Em gatos com doença clínica com altas cargas virais, os macrófagos são os principais sítios de replicação viral. Os gatos infectados pelo FIV possuem poucos neutrófilos, baixa proporção de linfócitos T e alta proporção de linfócitos B quando comparados com os animais não infectados.

O FIV se liga especificamente ao CD134 expresso em uma subpopulação de linfócitos T CD4⁺. Essa ligação, em conjunto com a ligação ao receptor α de quimiocinas CXCR4 (CD184), é necessária para o FIV infectar as células. A glicoproteína CD134 é regulada positivamente em linfócitos T CD4⁺ ativados, mas não em linfócitos T CD8⁺ ativados.

A maioria dos gatos naturalmente infectados possui uma perda crítica de linfócitos T CD4⁺ ([Fig. 38-5](#)). Essa perda é resultante de destruição das células infectadas, decréscimo da produção e apoptose prematura. Os linfócitos CD4 sobreviventes podem apresentar respostas reduzidas a mitógenos. Os gatos com o FIV podem apresentar alteração no padrão de produção de citocinas para o perfil Th1. Eles também podem mostrar aumento de linfócitos T CD8⁺. Como consequência, a relação CD4/CD8 em gatos infectados pelo FIV pode cair de um valor normal de aproximadamente 2 para menos de 1. O FIV ativa cronicamente linfócitos T reguladores (Treg) CD4⁺ e CD25⁺, os quais contribuem também para o efeito imunossupressor, pela regulação negativa da produção de IL-12 e pela inibição da proliferação de linfócitos T CD4⁺. Os gatos acometidos mostram redução da produção de IL-2 e IL-12, bem como aumento da produção de IL-10. Assim, o aumento da razão IL-10/IL-12 é especialmente imunossupressor.

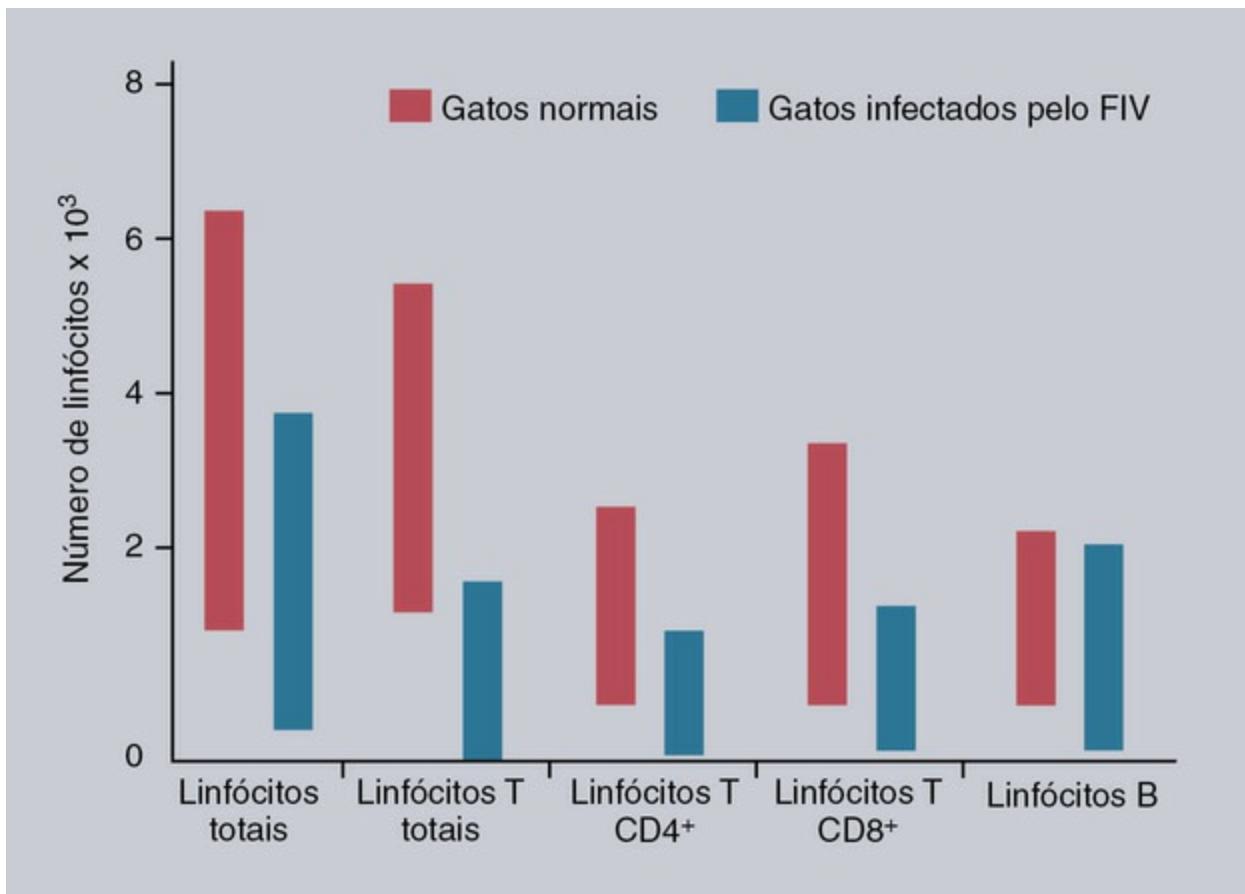


FIGURA 38-5 Número de células em diferentes populações linfocíticas (T totais, CD4, CD8, linfócitos B) em 11 gatos normais e 11 gatos infectados com o vírus da imunodeficiência felina. (Novotney C, English RV, Housman J, et al: Lymphocyte population changes in cats naturally infected with feline immunodeficiency virus, AIDS 4:1213-1218, 1990.)

A linfopenia que se desenvolve em ambas as infecções, por FeLV ou FIV, é decorrente da perda de linfócitos T (Fig. 38-6). Os linfócitos T CD4⁺ estão diminuídos em ambas as infecções, mas a diminuição é muito mais acentuada em animais infectados pelo FIV. Os gatos infectados pelo FIV apresentam uma rápida diminuição dos números de linfócitos T, enquanto os linfócitos B permanecem inalterados. Os linfócitos T CD8⁺ se recuperam, mas os linfócitos T CD4⁺, não. Em 6 meses de infecção pelo FIV, há um decréscimo mensurável dos linfócitos T CD4⁺. A resposta a antígenos timo-dependentes e timo-independentes permanece inicialmente inalterada. Entretanto, 2 a 3 anos após o início da infecção, o decréscimo nos linfócitos T CD4⁺ continua, e a resposta a antígenos timo-dependentes é profundamente deprimida, enquanto a resposta a antígenos timo-independentes não se altera. Outras alterações incluem a redução das respostas de linfócitos T a mitógenos e IL-2 e a redução da produção de IL-2. Os gatos acometidos podem regular positivamente a transcrição de IL-10, o que também contribui para sua imunodeficiência. Os gatos infectados pelo FIV podem apresentar números normais de linfócitos T CD8⁺ e linfócitos B e níveis normais de IgM e IgA. De fato, mais de 25% dos gatos infectados pelo FIV podem ser hipogamaglobulinêmicos em decorrência da ativação policlonal de linfócitos B. Os gatos acometidos também podem apresentar imunocomplexos no seu sangue e depositados nos glomérulos renais.

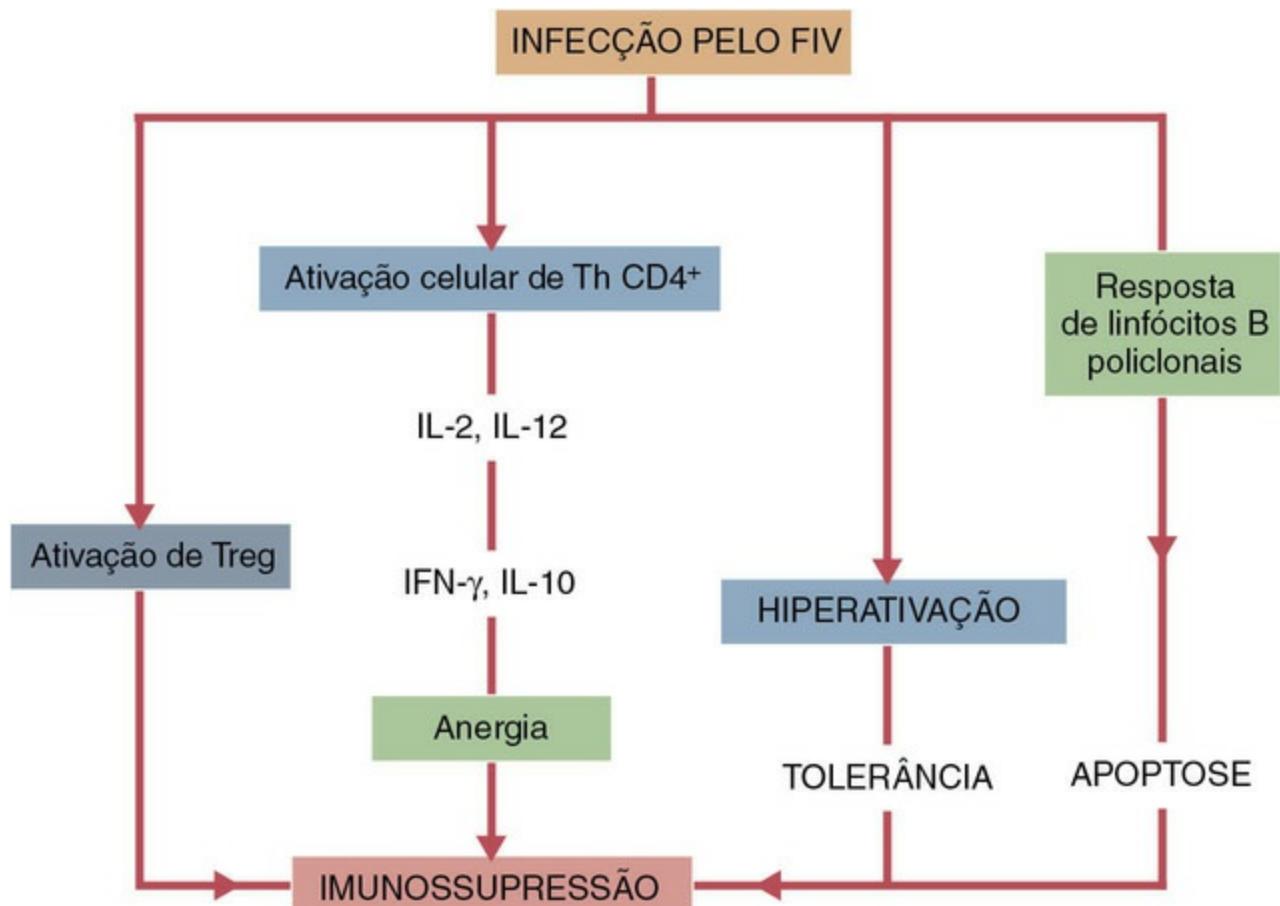


FIGURA 38-6 Principais vias imunossupressoras ativadas nas infecções pelo FIV.

O FIV infecta linfócitos T pela primeira ligação ao CD134. Mas, quando o soro de gatos infectados pelo FIV é analisado, 63% expressam autoanticorpos contra o CD134. Esses anticorpos anti-CD134 bloqueiam efetivamente a infecção pelo FIV *ex vivo*. Esses autoanticorpos se ligam ao epitopo críptico no CD134, que é exposto apenas quando o FIV se liga ao CD134. Os autoanticorpos deslocam a glicoproteína viral e previnem a infecção. A presença de anticorpos contra o CD134 está correlacionada a baixas cargas virais e a um melhor estado de saúde de gatos infectados pelo FIV.

Imunidade e Diagnóstico

Os sintomas clínicos não são suficientemente confiáveis para o diagnóstico da infecção pelo FIV. Dessa forma, a infecção é diagnosticada por meio dos anticorpos presentes no soro por ELISA ou imunocromatografia e deve ser confirmada por *Western blotting* ou PCR. Os anticorpos aparecem precocemente, 2 semanas após a infecção, e a maioria dos gatos é positiva com 60 dias. Esses anticorpos persistem por toda a vida do animal, embora possam se tornar indetectáveis na doença terminal. Os anticorpos maternos persistem nas primeiras 8 a 12 semanas de vida na maioria dos filhotes de gatos nascidos de mães positivas para o FIV, independentemente de os filhotes estarem infectados. Alguns podem permanecer soropositivos por mais de 16 semanas. Esses anticorpos proporcionam proteção, e os filhotes que recebem altos níveis de anticorpos por mães vacinadas ou infectadas são protegidos.

Uma vez infectado pelo FIV, um gato pode permanecer infectado por toda a vida. Entretanto, a regressão viral pode ocorrer em filhotes infectados verticalmente por suas

mães. Com 3 a 4 meses de idade, esses filhotes podem não ter mais anticorpos e vírus detectáveis no sangue, embora o vírus persista em baixos níveis na medula óssea e nos linfonodos e possa ser detectado por PCR.

As glicoproteínas do envelope estimulam uma forte imunidade humoral e mediada por células nos gatos. Foram obtidos bons resultados utilizando-se o FIV inteiro inativado e certas vacinas de DNA. Uma vacina adjuvante inativada contra os subtipos A e D do FIV está disponível comercialmente.

Tratamento

O tratamento da infecção pelo FIV é sintomático e envolve o uso de antibióticos para controlar as infecções bacterianas, fluidoterapia e, possivelmente, suplementos alimentares. O AZT (zidovudina) é o único fármaco conhecido que possui efeito antiviral em gatos clinicamente acometidos. Ele parece melhorar a saúde dos gatos acometidos e aumentar tanto a sobrevida quanto a qualidade de vida. Infelizmente, cepas do FIV resistentes ao AZT podem se desenvolver, e os fármacos parecem ter um benefício limitado nos gatos clinicamente doentes. Resultados encorajadores também foram obtidos com o uso de aloenxertos de medula óssea em associação com terapia antiviral.

Infecções por Retrovírus em Bovinos

Vírus da Imunodeficiência Bovina

O vírus da imunodeficiência bovina (BIV) é um lentivírus originalmente isolado de uma vaca com linfossarcoma. O animal infectado pelo BIV apresentou hiperplasia dos linfonodos, linfocitose, lesões no sistema nervoso central, perda de peso e fraqueza. Quando usado para infectar bezerros, o BIV apresenta patogenicidade limitada. Os animais desenvolvem linfocitose transitória, linfadenopatia e meningoencefalite não supurativa. A infecção pelo BIV também pode ocasionar alterações menores na resposta de linfócitos a mitógenos e pode suprimir algumas funções neutrofílicas, como a citotoxicidade celular dependente de anticorpos, vários meses após a infecção. O BIV também pode infectar ovinos. Nessas espécies, a infecção experimental é associada ao aumento dos linfócitos T CD2⁺ e CD4⁺, bem como da relação CD4/CD8, entre 6 e 8 meses após a inoculação. As ovelhas não apresentam sinais de doença até aproximadamente 1 ano após a inoculação e aparentemente têm função imune normal. O BIV também pode causar infecção crônica em coelhos, ocasionando esplenomegalia e linfadenopatia.

A doença de Jembrana é uma infecção lentiviral que ocorre no gado balinês (*Bos javanicus*). Ela causa uma intensa linfoproliferação nos linfonodos e no baço desses bovinos. Os animais que se recuperam são completamente imunes.

Infecções por Retrovírus em Cães

Diversos retrovírus diferentes têm sido isolados de cães. Alguns foram classificados como lentivírus, embora não tenha sido estabelecida a existência de um "vírus da

imunodeficiência canina". Por exemplo, um lentivírus foi isolado das células mononucleares da leucemia de um pastor alemão em Israel. Esse vírus parece não estar intimamente relacionado aos outros lentivírus principais. Quando inoculado em beagles recém-nascidos, ele causa pronunciada linfadenopatia.

Outro retrovírus foi isolado de um cão nos Estados Unidos. Esse animal tinha anemia, neutropenia, linfopenia e trombocitopenia, bem como uma diminuição das respostas imunes humorais mediadas por linfócitos T. Na necropsia, o cão apresentou depleção dos órgãos linfoides e hipoplasia da medula óssea. Ele ainda apresentava infiltrados de plasmócitos em muitos órgãos, bem como múltiplas infecções secundárias. Esse retrovírus era de tipo C e possuía um gene relacionado ao gene da polimerase do vírus da leucemia bovina. Também é interessante notar que esse animal havia recebido diversas transfusões sanguíneas, uma rota de infecção bem conhecida para o HIV.

Um lentivírus também foi isolado de um cão com gastroenterite hemorrágica. Esse animal apresentou linfopenia e agamaglobulinemia com hipoplasia linfoide e da medula óssea. O vírus podia crescer nos linfócitos e timócitos caninos e apresentava uma transcriptase reversa dependente de magnésio. O vírus estava presente na medula óssea, no intestino e nos linfonodos. Isso causou uma redução na síntese de IL-2 e na resposta a essa interleucina, e se mostrou citotóxico para os linfócitos.

Infecções por Circovírus

Os circovírus são vírus de DNA pequenos e não envelopados que têm propensão a danificar os tecidos linfoides. Eles incluem o agente da anemia em aves, que infecta os hemocitoblastos na medula óssea e os precursores dos linfócitos T no timo; o vírus da doença do bico e penas, que pode causar atrofia linfoide em psitacídeos; e o circovírus suíno de tipo 2 (PCV2), que é associado à síndrome multissistêmica do definhamento pós-desmame dos suínos (PMWS). A PMWS é uma síndrome de imunodeficiência adquirida que se caracteriza por fraqueza, linfadenopatia e doenças respiratórias, com palidez ocasional, icterícia e diarreia. Alguns leitões acometidos apresentam profunda depleção linfocítica, envolvendo inicialmente os linfócitos CD4⁺, CD8⁺ e os linfócitos T duplo-positivos. As áreas de linfócitos T nas tonsilas e nos linfonodos estão depletadas, e não há folículos no córtex. Alguns porcos desenvolvem linfadenite necrosante em consequência da hiperplasia das suas vênulas de endotélio alto, levando a trombose e necrose. Os linfócitos B positivos para IgM também estão reduzidos na maioria dos casos crônicos. A depleção linfoide está diretamente relacionada à carga viral nos órgãos linfoides. Os leitões infectados sofrem de diversas infecções secundárias e oportunistas. Embora o PCV2 seja o agente causador mais provável, é difícil reproduzir a doença de maneira consistente, e outros fatores, inclusive ambientais, outros agentes infecciosos e, possivelmente, estimulação imune também estão envolvidos.

Síndrome da Imunodeficiência Juvenil em Lhamas

Uma severa síndrome de imunodeficiência foi identificada em lhamas jovens. Ela não foi

observada em outros camelídeos da América do Sul. Essa doença não é decorrente de falhas na transferência passiva, pois a mediana da idade de início varia de 2 a 30 meses. A maioria dos animais acometidos é clinicamente normal e cresce bem até o desmame. Os sinais iniciais incluem falha no crescimento, perda de peso e repetidas infecções oportunistas múltiplas causadas por uma variedade de bactérias, fungos e protozoários. As infecções do trato respiratório são comuns. A infecção por *Pneumocystis* tem sido registrada em alguns animais. Os animais têm números de linfócitos variando de baixos a normais baixos. Eles apresentam diminuição das respostas de linfócitos a mitógenos como a fito-hemaglutinina, a concanavalina A e a proteína A de estafilococos. Biópsias de amostras de linfonodos mostram depleção acentuada de linfócitos T nas áreas paracorticais, e os folículos primários nas áreas de linfócitos B são pequenos e não possuem centros germinativos. Os animais também apresentam baixos níveis de IgG sérica e respondem muito fracamente a vacinas com *Clostridium perfringens*. Assim, as respostas de linfócitos B e T estão diminuídas. A causa dessa síndrome é desconhecida. Alguns pesquisadores têm detectado atividade de transcriptase reversa em tecidos e observado partículas por microscopia eletrônica que são compatíveis com infecção retroviral. Contudo, a ocorrência consistente dessa doença em lhamas jovens sugere que ela possa ser hereditária. Embora o tratamento seja encorajador, o prognóstico a longo prazo é ruim para esses animais.

Outras Causas de Imunodeficiências Secundárias Infecções Microbianas e Parasitárias

A imunossupressão geralmente acompanha infestação por *Toxoplasma* ou tripanossomas, helmintos como *Trichinella spiralis*, artrópodes como *Demodex*, bactérias como *M. haemolytica*, actinobacilos e alguns estreptococos ([Capítulos 25 a 27](#)).

Imunossupressão Induzida por Toxina

Muitas toxinas ambientais, como bifenilos policlorados, bifenilos polibromatos, dieldrina, iodo, chumbo, cádmio, mercúrio metilado e DDT, são imunossupressoras. Tanto CdCl_2 quanto HgCl_2 inibem a fagocitose pelos leucócitos bovinos em concentrações muito baixas. Altas concentrações são necessárias para inibir a função das células *natural killer* (NK) e a proliferação celular.

As micotoxinas são importantes imunossupressores em bovinos ou aves alimentados por grãos com fungos. As mais prevalentes entre elas são derivadas de espécies *Fusarium*. Essas incluem o tricoteceno (toxina T-2 e desoxinivalenol) e as fumonisinas. A administração de desoxinivalenol a porcas prenhas resulta em baixo nível de IgA no colostro e redução de IgA e IgG nos leitões 12 a 48 horas após a primeira amamentação. No gado leiteiro, desoxinivalenol causa imunossupressão, maior suscetibilidade a mastite e alta contagem de células somáticas no leite. A toxina T-2 deprime as respostas de linfócitos de bezerros a mitógenos e diminui a migração quimiotática de neutrófilos.

A toxina T-2 também reduz os níveis de IgM, IgA e C3 em bovinos. Os tricotecenos também são imunossupressores nos porcos e nas aves. A fumonisina B1 inibe a divisão dos linfócitos T e B nos leitões, aumenta a produção de interferon γ (IFN- γ), enquanto suprime a produção de IL-4, e aumenta a suscetibilidade às infecções por *Escherichia coli*. As aflatoxinas das espécies *Aspergillus* aumentam a suscetibilidade das aves a *Salmonella*, em decorrência da diminuição da fagocitose. Elas aumentam a suscetibilidade do gado leiteiro à mastite, diminuem o crescimento de filhotes de suínos e reduzem as respostas imunes ao *Mycoplasma*. A imunossupressão induzida por toxina pode ser especialmente importante em carnívoros selvagens situados no topo da cadeia alimentar. Um bom exemplo disso pode ser observado em focas que se alimentam de peixes em ambientes contaminados. Esses animais apresentam redução das respostas a vacinas, comprometimento das respostas mitogênicas, diminuição das respostas de hipersensibilidade tardia e redução dos números de células NK. Essa imunossupressão pode diminuir a resistência desses animais ao *Morbillivirus* focídeo.

Desnutrição e Imunidade

Há muito tempo foi demonstrado que fome e doenças estão intimamente relacionadas, e tendemos a assumir que a desnutrição leva ao aumento da suscetibilidade a infecções. Os efeitos da desnutrição nas funções imunes, entretanto, são complexos, especialmente pelo fato de a má nutrição incluir não somente as deficiências, mas também os excessos ou o desequilíbrio de nutrientes individuais ([Quadro 38-1](#)).

Quadro 38-

1

Microbiota Intestinal e Obesidade

A microbiota intestinal exerce uma profunda influência nos muitos processos metabólicos pelo corpo, e foi sugerido que ela também influencia a obesidade. Os camundongos deficientes em TLR5, por exemplo, tornam-se obesos. Se esses camundongos são tratados com anticorpos para eliminar a microbiota intestinal, a obesidade não se desenvolve. Quando bactérias intestinais foram transferidas para os camundongos que tiveram a microbiota depleta, a síndrome da obesidade se desenvolveu. Outros estudos mostraram que a diversidade da microbiota intestinal e suas vias metabólicas são consistentemente diferentes em seres humanos e camundongos obesos e magros. Embora originalmente se acreditasse que a microbiota intestinal fosse “mais eficiente” em indivíduos obesos, acredita-se agora que produtos da microbiota influenciem o sistema imune por meio dos receptores de reconhecimento padrão nas células da imunidade inata para promover inflamação e deposição de tecido adiposo. Isso também explica por que os antibióticos na alimentação dos animais atuam como promotores do crescimento. Talvez a obesidade seja contagiosa!

Em geral, as deficiências nutricionais graves reduzem a função dos linfócitos T, prejudicando dessa forma as respostas imunes mediadas por células, ao mesmo tempo em que pouparam a função dos linfócitos B e a imunidade humoral. Assim, a inanição rapidamente induz atrofia tímica, bem como redução dos níveis dos hormônios tímicos. O número de linfócitos T circulantes cai e as células são perdidas nas áreas de linfócitos T dos órgãos linfoides secundários. As reações de hipersensibilidade tardia são reduzidas, a rejeição a aloenxertos é tardia, e a produção de IFN- γ é prejudicada. Alguns estudos sugeriram que a inanição proteica suprime seletivamente as respostas Th2, como a produção de IL-4 e IgE, levando ao aumento da suscetibilidade à invasão parasitária.

Tecido Adiposo

O tecido adiposo foi considerado por muito tempo um tecido em repouso, no qual as reservas de gordura eram armazenadas até que fossem necessárias. Está cada vez mais claro, no entanto, que o tecido adiposo desempenha um importante papel tanto na imunidade inata quanto na adaptativa. Os dois tipos celulares principais encontrados no tecido adiposo são os adipócitos e os macrófagos. Ambos produzem múltiplas citocinas. Os adipócitos, por exemplo, produzem duas citocinas principais (também chamadas de adipocinas): a leptina e a adiponectina.

A leptina é uma proteína de 16 KDa que se liga a receptores no hipotálamo e suprime o apetite. A quantidade de leptina no sangue é proporcional à quantidade de gordura no corpo. Quanto mais gordo um animal, portanto, mais leptina é produzida, e o apetite é suprimido na mesma medida. Inversamente, a restrição calórica e a perda de peso levam à perda de adipócitos, à queda dos níveis de leptina e ao aumento do apetite ([Fig. 38-7](#)). Em cães, ocorrem diferenças específicas entre raças nos níveis de leptina. A importância disso é desconhecida. Em gatos, os níveis de leptina aumentam após a castração, o que provavelmente reflete o ganho de peso comumente observado nesses animais. Em cavalos, os níveis de leptina no colostro são de 2 a 3 vezes maiores que no sangue e, portanto, tem sido sugerido que a leptina pode ser necessária para o desenvolvimento intestinal. A leptina é um potente ativador de macrófagos. Ela aumenta o desenvolvimento e a ativação das células NK. A leptina também aumenta a produção por linfócitos Th1 de IFN- γ , fator de necrose tumoral α (TNF- α) e da própria leptina, gerando assim uma alça de *feedback* autócrino.

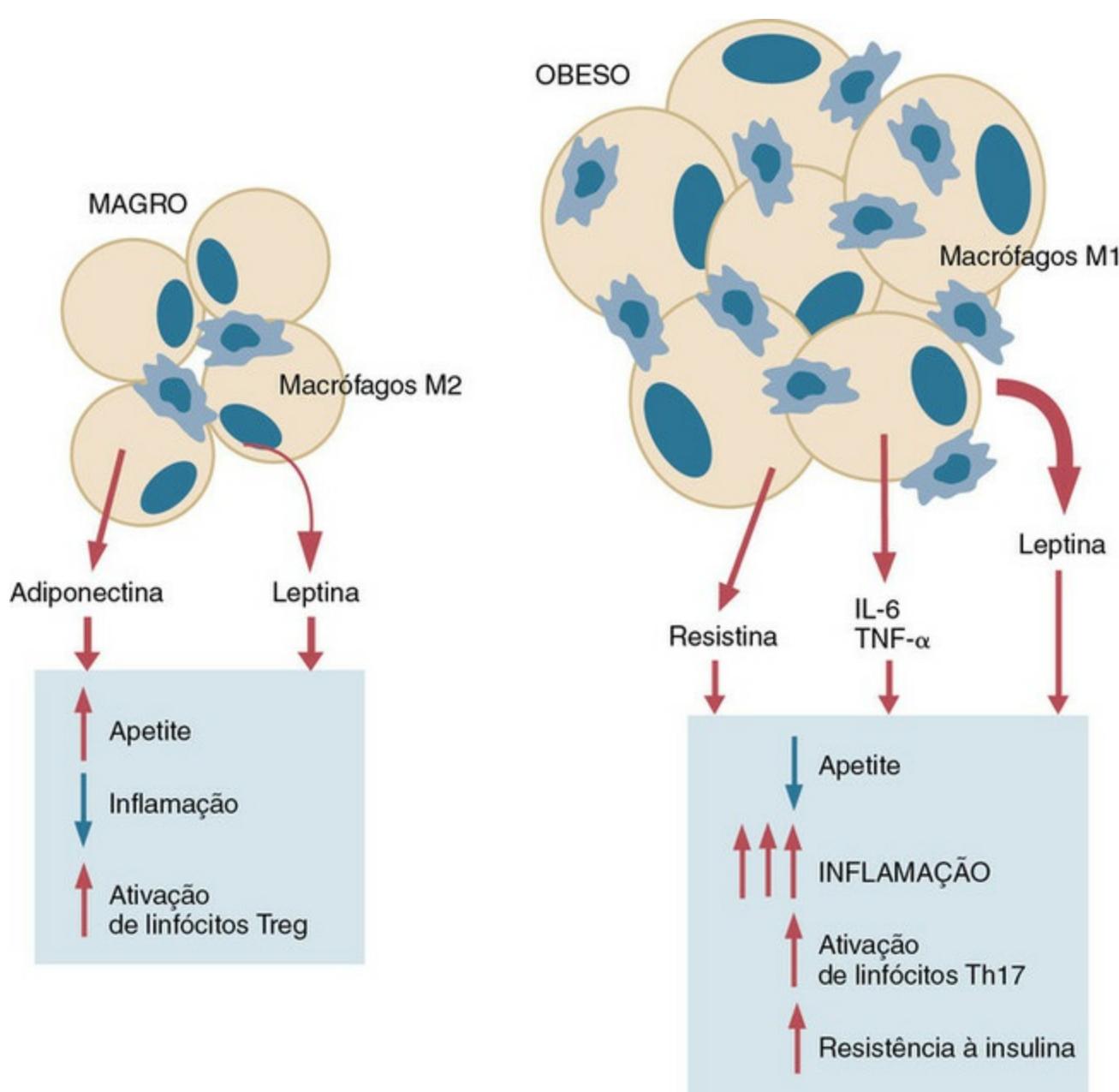


FIGURA 38-7 O tecido adiposo obeso é rico em macrófagos classicamente ativados (M1), que, em associação com grandes quantidades de leptina, geram citocinas pró-inflamatórias, causando aumento da inflamação pelo corpo. O tecido adiposo magro, em contraste, contém pequeno número de macrófagos alternativamente ativados (M2) e produz pouca leptina, tendendo a suprimir as reações inflamatórias. A adiponectina contribui para esse efeito anti-inflamatório, enquanto a resistina é pró-inflamatória.

A adiponectina é uma adipocina que neutraliza as atividades da leptina. Sua concentração é inversamente proporcional ao peso corporal, e ela tem uma forte atividade anti-inflamatória. Em animais magros, ela reduz a produção de IL-8, IFN- γ , IL-6 e TNF- α , enquanto aumenta a produção de IL-1RA e IL-10. A adiponectina também regula a glicose e o metabolismo dos ácidos graxos. Na obesidade, a produção de adiponectina cai, e os macrófagos do tecido adiposo produzem então uma citocina chamada resistina, que aumenta a resistência à insulina, levando ao diabetes.

O tecido adiposo em humanos magros contém aproximadamente 10% de macrófagos, enquanto em humanos obesos pode conter 50%. A leptina ativa macrófagos e células dendríticas. Ela aumenta a produção de TNF- α , IL-6 e IL-1 nessas células e regula positivamente a expressão do MHC de classe II. A produção aumentada de IL-6 por

macrófagos associados ao tecido adiposo promove respostas mediadas por Th17. Os macrófagos abundantes no tecido adiposo de indivíduos obesos são macrófagos classicamente ativados (M1), que liberam múltiplas citocinas pró-inflamatórias. Essas citocinas diminuem a sensibilidade de outras células à insulina. Indivíduos magros e com pouca gordura, por sua vez, têm números reduzidos de macrófagos alternativamente ativados (M2). Essas células são ativadas por IL-4 e IL-13. A principal fonte dessas citocinas são os eosinófilos. (Uma vez que os eosinófilos são ativados por vermes parasitas, é interessante especular se a perda de peso observada em animais parasitados pode ser mediada por eosinófilos).

Em animais magros, cujos níveis de leptina são baixos, a ativação de macrófagos é suprimida, as respostas inflamatórias são reduzidas e há um desvio do padrão de respostas de Th1 para Th2, enquanto os linfócitos Treg se elevam. Em animais obesos, entretanto, a generalizada ativação clássica de macrófagos predispõe a doenças inflamatórias como aterosclerose, artrite e autoimunidade, bem como o câncer. Existe uma clara associação entre obesidade e inflamação. Dados o aumento da obesidade em animais de estimação e alguns efeitos do rápido crescimento em animais destinados à alimentação, os veterinários deveriam ser bem aconselhados a levar essa associação em consideração.

A inanição severa tem pouco efeito nas funções dos linfócitos B. As áreas de linfócitos B nos tecidos linfoideos e o número de linfócitos B circulantes permanecem inalterados. As imunoglobulinas séricas de todas as classes podem permanecer normais ou mesmo aumentar. Os níveis da IgA secretora normalmente diminuem, mas a IgE secretora pode se elevar, sugerindo anormalidades na imunorregulação. A inanição, entretanto, resulta na diminuição dos componentes do sistema complemento e prejudica a quimiotaxia de neutrófilos e macrófagos, o *burst* oxidativo, a liberação de enzimas lisossomais e a atividade microbicida.

Diversos oligoelementos são necessários para um ótimo funcionamento do sistema imune. Os mais importantes são o zinco, o cobre, o selênio e o ferro. A deficiência em qualquer um desses elementos é imunossupressora. O zinco é especialmente importante para o adequado funcionamento do sistema imune, uma vez que atua como mensageiro na sinalização iônica, promovendo a ativação do linfócito T. Os porcos deficientes em zinco apresentam diminuição do peso do timo e depressão da atividade do linfócito T citotóxico, do linfócito B e das células NK. Eles têm produção reduzida de anticorpos contra os抗ígenos T-dependentes. Se os animais gestantes forem privados de zinco, seus filhotes serão imunossuprimidos. As células fagocíticas de animais deficientes em zinco apresentam redução da ingestão de microrganismos e da quimiotaxia. A suplementação moderada de zinco pode promover imunidade. A deficiência em cobre também é imunossupressora. Ela reduz os níveis de neutrófilos e a função celular, por diminuir a produção de superóxido. Essa deficiência também reduz a resposta dos linfócitos aos mitógenos, diminui os níveis de linfócitos T, B e células NK e aumenta a liberação de histamina pelos mastócitos. A deficiência em selênio diminui a função da maioria das células imunes, reduzindo a atividade neutrofílica, as respostas de linfócitos T e células NK e a produção de IgM. A suplementação de selênio regula positivamente a

expressão de IL-2R e previne dano oxidativo nas células imunes. A deficiência em ferro é imunossupressora para as respostas imunes mediadas por células. Entretanto, os efeitos dessa deficiência na resistência a infecções podem ser complexos, uma vez que muitos patógenos necessitam de ferro para se replicar. A deficiência em magnésio diminui os níveis de imunoglobulinas.

Três vitaminas, A, D e E, são críticas para uma adequada função imune. A deficiência em vitamina A reduz a proliferação de linfócitos, a atividade das células NK e a produção de citocinas e imunoglobulinas (Fig. 38-8). Alguns metabólitos da vitamina A, como o ácido retinoico, aumentam a proliferação de linfócitos T e a citotoxicidade. O ácido retinoico é especialmente importante na promoção da diferenciação de Th2 no intestino e no *homing* de linfócitos B positivos para IgA para as superfícies mucosas. O ácido retinoico também mantém os níveis de Treg na mucosa do intestino e, assim, sustenta a tolerância a抗ígenos alimentares (Capítulo 22).

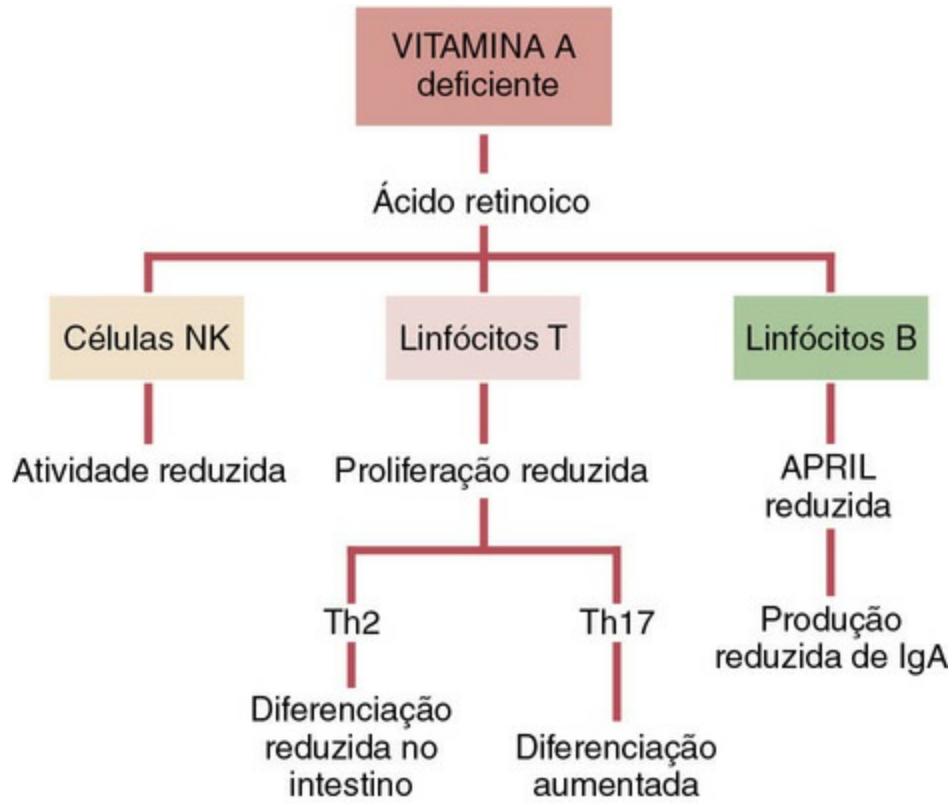


FIGURA 38-8 Funções da vitamina A e seu metabólito, o ácido retinoico, na imunidade.

A vitamina E é o principal antioxidante das membranas celulares e é importante na regulação dos antioxidantes produzidos pelas células fagocíticas. A deficiência em vitamina E diminui os níveis de imunoglobulinas, por meio do seu efeito nos linfócitos Treg, e diminui as respostas dos linfócitos aos mitógenos. Animais deficientes em vitamina E também mostram expressão reduzida de IL-2 e do receptor de transferrina e diminuição da função fagocítica. A vitamina E é uma das poucas vitaminas cuja suplementação mostrou aumentar as respostas imunes e a resistência a doenças. A importância da vitamina E para o funcionamento apropriado do sistema imune tem sido observada em uma população isogênica de burros cujos filhotes morreram por infecções bacterianas devastadoras com 3 a 5 meses de idade. Estudos revelaram que esses filhotes

eram agamaglobulinêmicos, mas eles também não tinham vitamina E sérica detectável. A suplementação com injeção de vitamina E promoveu melhora clínica imediata em um filhote acometido, e em 2 meses os níveis de imunoglobulinas estavam dentro dos limites normais. Foi sugerido que os filhotes de burro acometidos eram deficientes em uma proteína transportadora de vitamina E, o que impedia a absorção de vitamina E por esses animais. Todos os filhotes subsequentes desse rebanho receberam suplementação de vitamina E e permaneceram saudáveis.

Quando uma bactéria como *Mycobacterium tuberculosis* interage com o receptor do tipo Toll 1 (TLR1) ou com o TLR2 nos macrófagos, ela regula positivamente muitos genes diferentes e aumenta sua atividade microbiana. O receptor da vitamina D é um dos genes ativados em humanos pela sinalização via TLR1/2 (Fig. 38-9). Esse receptor está presente na maioria das células do sistema imune, incluindo neutrófilos, macrófagos e linfócitos T. A ligação da vitamina D ao seu receptor nos linfócitos T regula negativamente a expressão de IFN- γ e IL-2 e promove as respostas de Th2. Essa ligação também promove a diferenciação de linfócitos Treg na pele. A ligação ao receptor em macrófagos, ao contrário, promove sua ativação e a produção de catelicidina e defensina β 2. Não é coincidência que a resistência à tuberculose esteja diretamente relacionada aos níveis séricos de vitamina D e que humanos com deficiência em vitamina D apresentem resistência significativamente reduzida a essa infecção. Foi sugerido que camundongos utilizam mais óxido nítrico do que vitamina D como intermediário na sinalização inata, porque eles são noturnos, enquanto os seres humanos adquirem vitamina D a partir da incidência da luz do sol na pele exposta. Ainda não está claro se ocorrem mecanismos semelhantes em animais domésticos.

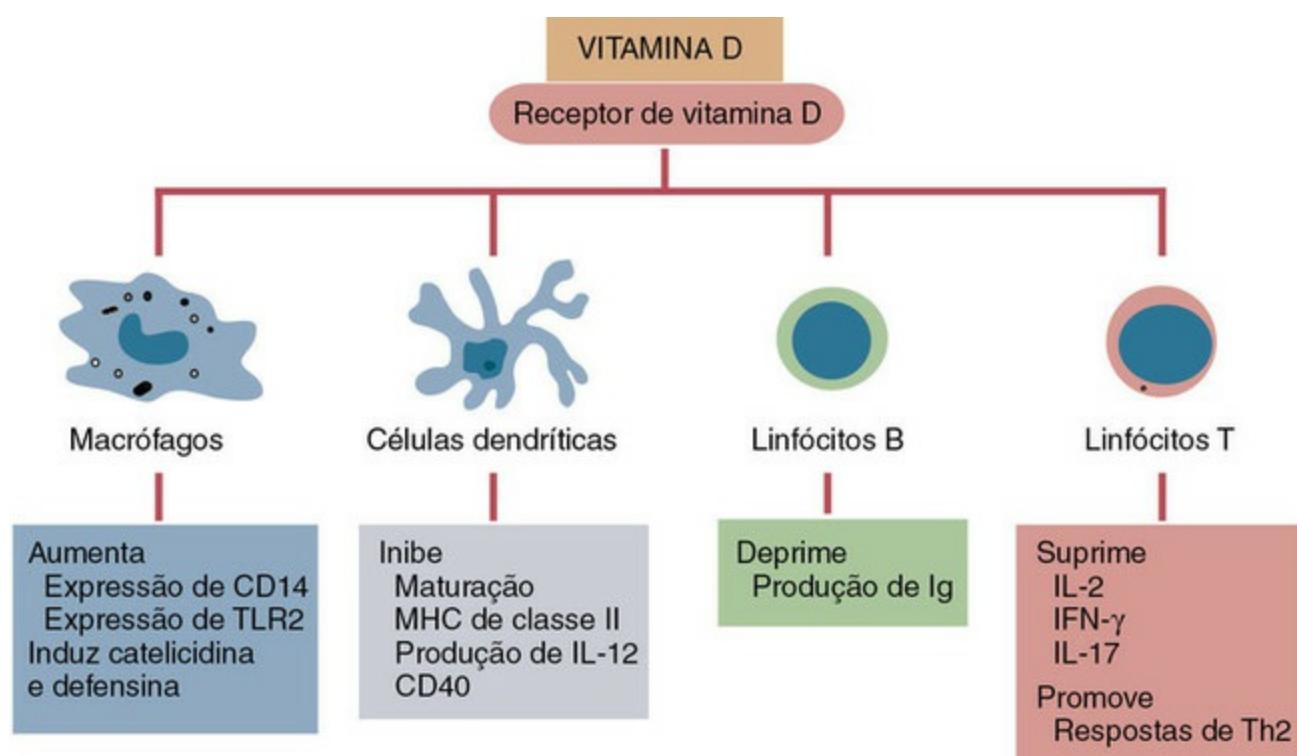


FIGURA 38-9 Importância da vitamina D na imunidade. Notar que a vitamina D é um potente estimulador da imunidade inata, por aumentar a produção de peptídeos antimicrobianos. É, entretanto, um tanto imunossupressora das respostas imunes adaptativas.

Em felinos, a deficiência em taurinas pode resultar em neutropenia, embora o número de células mononucleares possa aumentar. Os neutrófilos de felinos deficientes em taurina apresentam uma diminuição na atividade do *burst* oxidativo e da fagocitose. Embora esses gatos possam apresentar hipergamaglobulinemia, existe uma regressão dos centros germinativos, sugerindo perda de atividade dos linfócitos B.

Os efeitos da desnutrição podem se refletir na alteração da resistência a doenças infecciosas. Uma vez que bactérias podem sobreviver e se multiplicar nos tecidos corporais apesar da desnutrição do hospedeiro, a inanição geralmente aumenta a gravidade de doenças infecciosas bacterianas, como a pneumonia. Os vírus, ao contrário, geralmente necessitam de células hospedeiras saudáveis para se desenvolver. A desnutrição, por gerar células hospedeiras pouco saudáveis, pode aumentar a resistência aos vírus. O excesso de alimentação também pode influenciar a suscetibilidade a vírus. Os cães com sobre peso, por exemplo, apresentam aumento da suscetibilidade à cinomose canina e ao adenovírus canino de tipo 1.

Exercícios e Imunidade

Exercícios regulares moderados estimulam a função imune. Um aumento das respostas de anticorpos, por exemplo, é observado em camundongos que fazem exercícios moderados quando comparados aos camundongos controle que não realizam atividade física. O exercício também eleva a contagem de neutrófilos sanguíneos, aumenta a atividade das células NK, promove a resposta dos linfócitos aos mitógenos e aumenta os níveis sanguíneos de IL-1, IL-6 e TNF- α . Embora exercícios moderados sejam bons para a função imune, exercícios de alta intensidade, exercícios exaustivos prolongados ou treinamento excessivo podem ocasionar imunodeficiência funcional. Em cavalos, os linfócitos sanguíneos apresentam uma diminuição da resposta proliferativa por até 16 horas após uma corrida. Exercícios vigorosos em animais fora de forma podem ser especialmente estressantes. Cavalos despreparados submetidos a exercícios extenuantes apresentam níveis esteroidais significativamente aumentados, o que implica uma proliferação reduzida dos seus linfócitos em resposta a mitógenos e a antígenos do vírus influenza e uma redução da resposta quimiotática neutrofílica e da quimioluminescência (medida de atividade do *burst* oxidativo) ([Fig. 38-10](#)). Esses animais apresentam um declínio na relação CD4/CD8, assim como uma diminuição tanto no número quanto na atividade das células NK. A idade do animal pode moderar o efeito do exercício nas respostas imunes. Os exercícios extenuantes, por exemplo, reduzem de maneira significativa a resposta linfoproliferativa em cavalos jovens, mas exercem muito menos efeitos em animais mais velhos. Essa resistência dos cavalos mais velhos à imunossupressão induzida pelo exercício pode resultar da produção reduzida de esteroides.

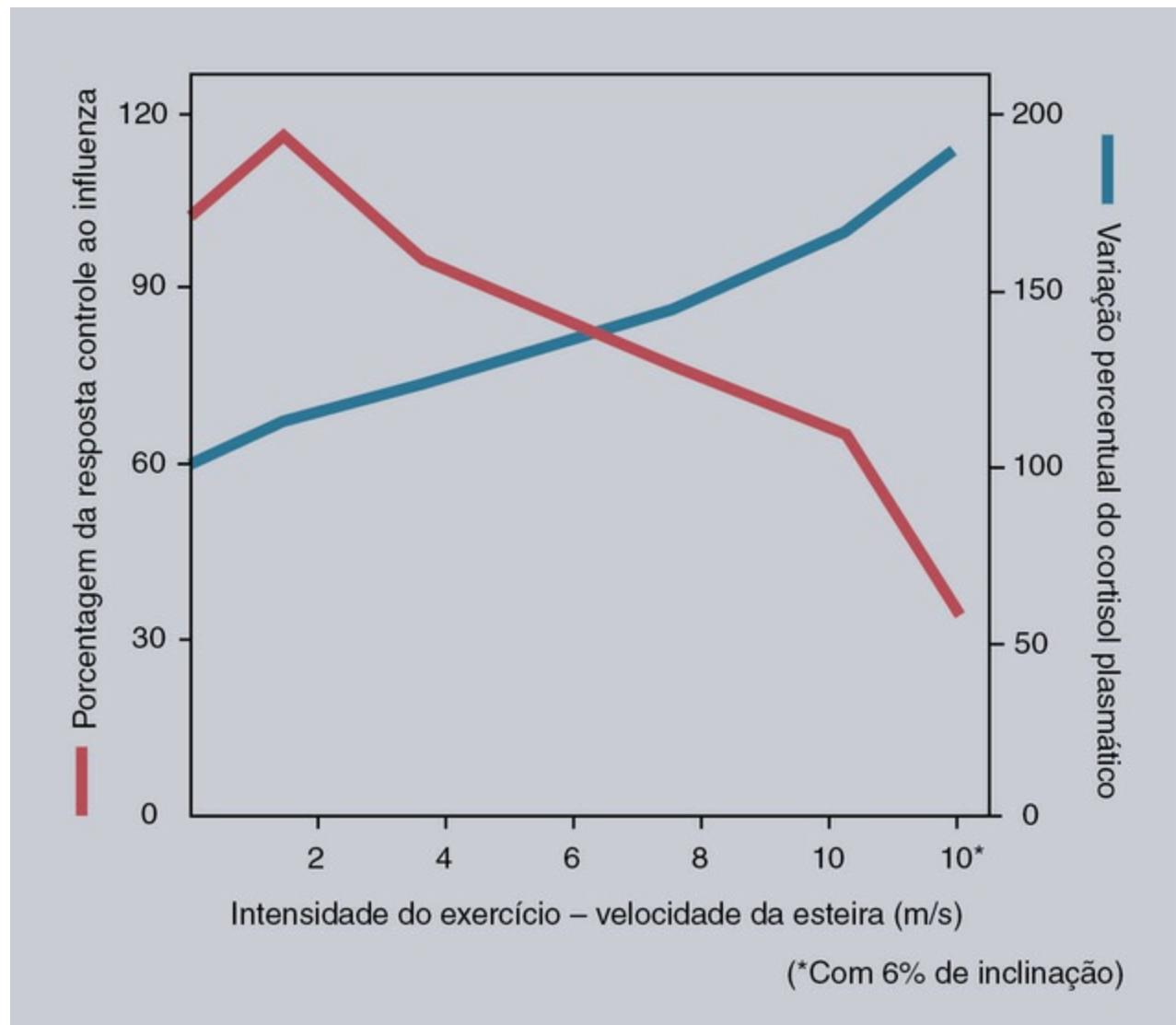


FIGURA 38-10 Embora uma quantidade moderada de exercício seja boa para o sistema imune, o exercício excessivo causa um estresse severo que pode ser imunossupressor. Neste exemplo, 6 cavalos puro-sangue foram submetidos a exercício em esteira com desafios de várias intensidades (velocidade e inclinação). As amostras de sangue foram testadas para níveis de cortisol plasmático por radioimunoensaio, e a proliferação de linfócitos específica para o vírus da influenza foi medida pela incorporação de timidina. Existe uma clara relação entre intensidade do exercício, resposta ao estresse e responsividade imunológica. (Dados gentilmente cedidos pelos drs. S.G. Kamerling, P.A. Melrose, D.D. French e D.W. Horohov)

Os efeitos complexos do exercício extremo no sistema imune são bem observados em cães que disputam corridas de trenó de longa duração. A proporção de cães com baixa globulina total foi significativamente mais alta logo após a corrida do que antes dela. Em alguns desses cães, os níveis permanecem baixos por 4 meses após a corrida. A IgG também foi menor depois do que antes da corrida. Do mesmo modo, a IgM e a IgE séricas foram maiores antes da corrida, embora a IgA tenha sido maior após a corrida. Essas alterações nas imunoglobulinas podem afetar bastante a resistência a doenças infecciosas.

O estresse por transporte é uma predisposição bem conhecida ao desenvolvimento de doenças respiratórias em cavalos. A elevação prolongada da cabeça é a principal causa de comprometimento das defesas respiratórias em cavalos transportados. Quando a cabeça é mantida erguida, a remoção (*clearance*) mucociliar é significativamente reduzida. Após um período, a elevação permite o acúmulo de bactérias, partículas e exsudato

inflamatório na traqueia. Após 24 horas de elevação da cabeça, uma inflamação pulmonar significativa se desenvolve. Após 12 horas de movimentação livre da cabeça, a inflamação é reduzida a níveis normais. Tem sido relatado que, em bezerros, o estresse por transporte aumenta a contagem de leucócitos e neutrófilos e a atividade das células NK e reduz os números de linfócitos T.

Imunodeficiência Pós-traumática

Os animais traumatizados ou queimados normalmente morrem de sepse resultante de imunodeficiência. Isso se deve, sobretudo, à produção de grandes quantidades de IL-10 e outras citocinas imunossupressoras pelos macrófagos. Os corticosteroides, as prostaglandinas de tecidos lesionados e uma pequena proteína chamada peptídeo ativo supressor, que aparece no soro após a queimadura, possuem propriedades imunossupressoras. A deficiência se desenvolve dentro de minutos ou horas e melhora à medida que os ferimentos cicatrizam. Ela compromete a função de linfócitos T, macrófagos e neutrófilos, mas a função dos linfócitos B parece ser normal. Dessa forma, as reações de hipersensibilidade tardia, a rejeição a aloenxertos e as respostas de anticorpos T-dependentes são prejudicadas. A produção de IL-2 e IL-2R é reduzida. Os indivíduos com lesões têm aumento de linfócitos CD8⁺, o que sugere que a função celular reguladora possa estar aumentada. Os macrófagos perdem a capacidade de apresentar抗ígenos, uma vez que eles expressam níveis reduzidos de moléculas de MHC classe II. A fagocitose de macrófagos e neutrófilos e a atividade do *burst* oxidativo são comprometidas. Embora as cirurgias possam resultar em alguma supressão da resposta linfocítica a mitógenos, evidências sugerem que cirurgias de rotina não apresentam efeito significativo na resposta de animais saudáveis à vacinação.

Idade e Imunidade

Imunidade Inata

As respostas imunes inata, humoral e mediada por células declinam com o avanço da idade, um fenômeno denominado imunosenescênciia ([Fig. 38-11](#)). Os neutrófilos e os macrófagos de idosos, por exemplo, apresentam comprometimento da capacidade de produzir *burst* oxidativo e oxidantes nitrogenados. Como resultado, essas células são menos capazes do que as células de um jovem de destruir as bactérias ingeridas. Os números de macrófagos declinam com o envelhecimento animal e expressam baixos níveis de TLRs. Quando estimulados com ligantes de TLR conhecidos, eles secretam quantidades reduzidas de IL-6 e TNF- α . Os macrófagos envelhecidos mostram respostas reduzidas a agentes ativadores, como o IFN- γ . Os beagles velhos (> 8 anos de idade) apresentam diminuição da fagocitose de neutrófilos (declínio de 39% na sua capacidade de matar *Lactococcus lactis*). Em comparação com cães mais velhos, os cães jovens (< 1 ano de idade) mostraram níveis significativamente mais altos de RNA mensageiro para IL-8R, selectina L e enzima conversora de IL-1 β .

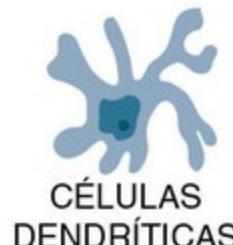
SEM ALTERAÇÃO

REDUÇÃO

Números
Atividade fagocítica



Apresentação
de抗ígenos



Citotoxicidade



Número de células



Burst oxidativo
Quimiotaxia

Fagocitose
Burst oxidativo
Quimiotaxia
Produção de citocinas
Expressão de MHC

Células de Langerhans
Produção de óxido nítrico
Estimulação dos linfócitos B
Número de células

Produção de citocinas
Resposta a citocinas
Número de células
Atividade lítica

Número de células
Proliferação

FIGURA 38-11 Alterações no sistema imune que ocorrem com o envelhecimento.

Células dendríticas de indivíduos idosos são menos eficientes na apresentação antigenica. Sua reduzida capacidade de apresentar抗ígenos aos linfócitos T resulta de alterações na expressão de抗ígenos de superfície e na produção de citocinas. Sua reduzida capacidade de estimular os linfócitos B é devida à ligação reduzida a imunocomplexos. As células NK de indivíduos idosos são menos eficientes em destruir células tumorais. Em idosos, esses defeitos da imunidade inata podem ser mais pronunciados que os defeitos da imunidade adaptativa. Assim, pode haver um *link* entre a inflamação de baixo grau em idosos e as síndromes geriátricas, como a fragilidade da velhice, um fenômeno chamado *inflammaging*. Esse estado inflamatório de baixo grau foi identificado em cavalos idosos, nos quais ele pode se dever a uma disfunção da hipófise intermediária (PPID) secundária a neurodegeneração no hipotálamo. Os cavalos idosos com PPID têm aumento dos níveis sanguíneos de IL-8. As células mononucleares do sangue periférico de cavalos idosos obesos produzem mais citocinas inflamatórias do

que as de cavalos idosos magros. A redução do peso corporal e da gordura em cavalos idosos reduz sobremaneira a porcentagem de linfócitos e monócitos positivos para IFN- γ e TNF- α e os níveis séricos de TNF- α . O inverso ocorre quando o peso e a gordura aumentam. Assim, a obesidade relacionada à idade desempenha um papel nas alterações das respostas inflamatórias observadas em animais mais velhos.

Órgãos Linfoides

O envelhecimento está associado com desregulação progressiva e mudanças estruturais em órgãos linfoides primários e secundários. A involução tímica é a mais óbvia dessas alterações. As placas de Peyer involuem após a maturação sexual em cães. Os cães idosos apresentam uma redução da polpa branca no baço. As alterações nos linfonodos variam dependendo da sua localização, mas incluem atrofia cortical e fibrose medular. Os gatos entre 10 e 14 anos de idade apresentaram menor contagem de leucócitos, linfócitos e eosinófilos do que os gatos entre 2 e 5 anos. Os números absolutos de linfócitos B, T e células NK também foram menores em animais mais velhos. A IgA e a IgM séricas, entretanto, foram mais altas no grupo idoso. Não houve diferenças na atividade do complemento ou nas respostas de fase aguda. Em labradores, os números absolutos de leucócitos, linfócitos, monócitos, granulócitos e linfócitos CD3 $^{+}$, CD4 $^{+}$, CD8 $^{+}$ e CD21 $^{+}$ diminuem significativamente com o aumento da idade.

Respostas de Linfócitos B

A medula óssea permanece relativamente inalterada na velhice, e uma medula óssea velha pode reconstituir o corpo tão bem quanto uma nova. Se linfócitos B velhos forem misturados com linfócitos T jovens, a resposta é relativamente normal. Se o oposto for realizado (ou seja, misturar linfócitos B novos com linfócitos T velhos), os linfócitos B respondem fracamente. As mutações somáticas na região V dos genes das imunoglobulinas cessam em animais velhos, de forma que a afinidade dos anticorpos tende a ser mais baixa que em animais jovens. No entanto, a concentração de imunoglobulinas não é reduzida em animais velhos. Cães idosos apresentam uma pequena redução da resposta humoral, mas cavalos idosos têm respostas de anticorpos reduzidas à vacinação por influenza.

Respostas de Linfócitos T

O maior impacto que o envelhecimento tem no sistema imune é a redução das respostas mediadas por células com a idade. As porcentagens relativas de linfócitos e células CD4 $^{+}$ diminuem, enquanto as porcentagens de granulócitos e células CD8 $^{+}$ aumentam. Em consequência, ocorre um declínio na relação CD4/CD8. Há uma involução tímica significativa, levando a um declínio dos números de linfócitos T CD4 $^{+}$ e da exportação de células do timo. Além disso, a população de linfócitos nos idosos passa de não experimentada para uma população celular de memória. Os linfócitos T de animais idosos perdem sua capacidade de progresso por meio do ciclo celular. Como resultado, os eventos iniciais das respostas de linfócitos T aos抗ígenos, como a ativação de

proteína quinase C e o aumento do cálcio intracelular, são comprometidos. Mesmo após a expressão de receptores para IL-2 e a exposição a essa citocina, os linfócitos T velhos não respondem eficientemente aos antígenos. Os linfócitos T de cães e cavalos idosos apresentam uma diminuição das respostas aos mitógenos. Análises mostram que alguns linfócitos T velhos continuam a produzir quantidades normais de IL-2, mas muitos, não. Assim, populações de linfócitos T velhos são uma mistura de células totalmente funcionais com células comprometidas. Em cavalos idosos (> 20 anos), há uma diminuição significativa na proporção de linfócitos T CD8 $^{+}$ e um aumento na relação CD4/CD8 em comparação com animais jovens. Os cavalos com mais de 20 anos de idade têm uma resposta linfocítica reduzida aos mitógenos, e essa deficiência não pode ser superada pela exposição adicional à IL-2.

O envelhecimento provoca aumento da suscetibilidade a certas infecções causadas por vírus, incluindo o herpesvírus. Em camundongos idosos, esse aumento da suscetibilidade resulta da excessiva produção de IL-17 por células NK. Isso, por sua vez, leva a um aumento do recrutamento de neutrófilos e aumenta o dano tecidual. Esses camundongos também mostram uma coincidente diminuição da produção de IFN- γ , a qual leva a uma falha do controle de replicação viral. A maior produção de IL-17 e a menor síntese de IFN- γ levam ao aumento da letalidade por herpesvírus em camundongos idosos. Um desequilíbrio semelhante poderia muito bem ocorrer em outros mamíferos idosos.

Embora animais idosos possam gerar respostas primárias mais fracas a vacinas, suas respostas de memória tendem a permanecer inalteradas. Os animais idosos geralmente apresentam níveis de anticorpos protetores persistentes e respondem com elevação dos títulos após reforço. Com novos抗ígenos, é diferente. Um estudo recente com cães que receberam vacina antirrábica pela primeira vez mostrou redução significativa nos títulos de anticorpos e um correspondente aumento na falha da vacina em animais idosos ([Capítulo 24](#)).

Foi demonstrado que uma dieta de baixo teor calórico prolonga significativamente a vida de cães. Uma possível razão para esse prolongamento da vida é a prevenção da imunossenescênci. Uma restrição calórica prolongada em cães retardou os declínios relacionados à idade nas respostas linfoproliferativas, nos números absolutos de linfócitos e nos subtipos T CD4 e CD8. Isso pode resultar dos baixos níveis de leptina em circulação. A restrição calórica parece não ter efeito na atividade fagocítica de neutrófilos, na produção de anticorpos e na atividade de células NK.

Apesar dos comentários anteriores, animais jovens podem apresentar menor resistência a alguns invasores do que animais adultos. Isso parece ser especialmente importante em ovinos. Durante seu 1º ano de vida, os cordeiros são mais suscetíveis que os carneiros adultos a doenças infecciosas e parasitárias. Os ovinos idosos tendem a ter maior resistência aos parasitas internos, como *Haemonchus*, *Trichostrongylus* e *Ostertagia*. Os ovinos com menos de 1 ano de idade são mais suscetíveis do que os animais adultos a doenças virais como a língua azul e o ectima contagioso. Cordeiros entre 4 e 8 meses de idade têm menor proporção de linfócitos T CD4 $^{+}$ no sangue do que ovelhas adultas. Os linfócitos de ovelhas jovens produzem menos IFN- γ do que os de ovelhas adultas. Os

ovinos idosos produzem mais anticorpos contra o lipopolissacarídeo de *Brucella abortus* e respondem de maneira mais intensa ao sensibilizante de contato dinitroclorobenzeno. Contudo, o grupo adulto e o jovem não diferem nos números de linfócitos B ou linfócitos T WC1⁺ e geram respostas comparáveis para o toxoide diftérico e o tétano. Essa imunodeficiência leve em cordeiros presumivelmente reflete a imaturidade do sistema imunológico durante o 1º ano de vida.

Outras Imunodeficiências Secundárias

As imunodeficiências podem resultar de uma ampla variedade de injúrias ao corpo. A síntese de imunoglobulinas, por exemplo, é geralmente reduzida em indivíduos com perda de proteína absoluta (pacientes com síndrome nefrótica, alta carga parasitária, tumor, queimaduras graves ou trauma). O estresse também pode resultar em imunodeficiências. É possível, por exemplo, provocar uma síndrome de imunodeficiência combinada ao resfriar filhotes recém-nascidos de cães por 5 a 10 dias. Estressores diversos, como desmame precoce, privação de sono, anestesia geral, transporte prolongado e ambientes muito cheios, são imunossupressores eficientes. A destruição física dos tecidos linfoides pode resultar em imunodeficiências. Por exemplo, a perda de tecido linfoide resultando em imunossupressão pode ocorrer em animais portadores de tumor, especialmente se o tumor for de origem linfoide (Fig. 38-12). Cavalos adultos com diarreia crônica são imunossuprimidos como reflexo da redução de IgA e das respostas linfocíticas aos mitógenos. Algumas doenças endócrinas, como tireotoxicose e diabetes melito, também podem resultar em imunossupressão.

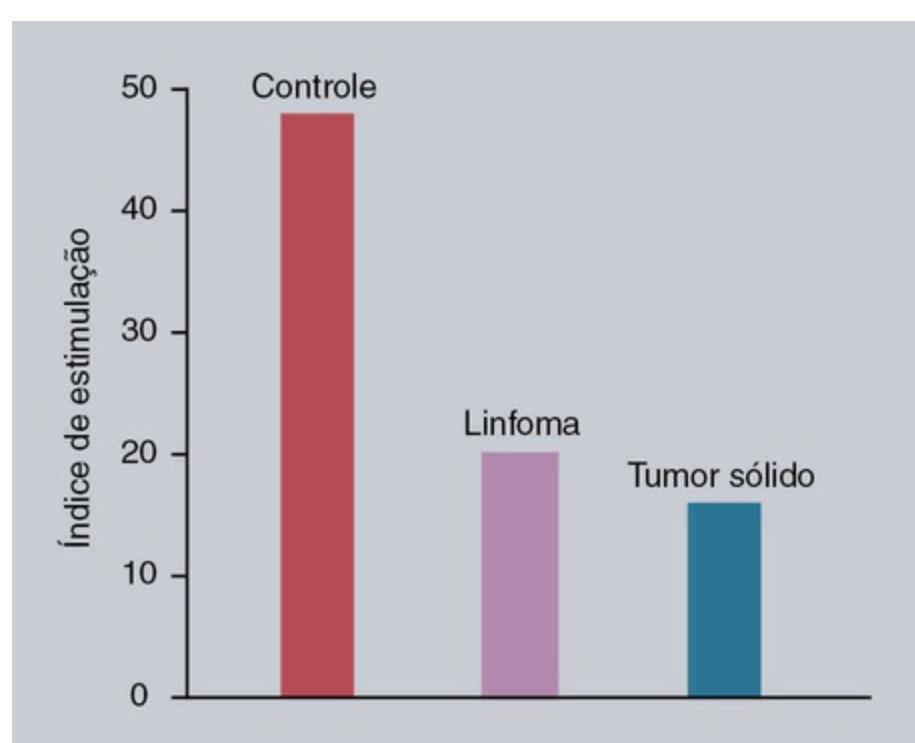


FIGURA 38-12 Imunossupressão em cães com linfomas ou tumores sólidos em comparação com cães controle normais. O índice de estimulação é uma medida da resposta dos linfócitos à lectina mitogênica fito-hemaglutinina. (Dados obtidos de Weiden PL, Storb R, Kolb HJ, et al: Immune reactivity in dogs with spontaneous malignancy, *J Natl Cancer Inst* 53:1049-1056, 1974.)

Drogas e Outros Agentes que Afetam o Sistema Imune

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Supressão do Sistema Imune

Imunossupressão Inespecífica

 Radiação

 Corticosteroides

 Drogas Citotóxicas

 Agentes Alquilantes

 Antagonistas do Ácido Fólico

 Inibidores da Síntese de DNA

Imunossupressão Seletiva

 Inibidores de Calcineurina

 Alvo dos Inibidores do Tipo Rapamicina

 Inibidores da Inosina Monofosfato Desidrogenase

 Leflunamida

 Depleção de Linfócitos

 Terapia de Imunoglobulina Intravenosa

Estimulação do Sistema Imune

 Bactéria e Produtos Bacterianos

 Carboidratos Complexos

 Drogas Imunoestimuladoras

 Vitaminas

 Citocinas

Pontos Principais

- Há muitas drogas que podem suprimir as respostas imunes. As mais amplamente utilizadas são os corticosteroides. Eles previnem a ativação de NF- κ B e bloqueiam muitas funções imunes.
- As drogas imunossupressoras utilizadas para prevenir a rejeição a aloenxertos ou tratar doenças autoimunes podem ser inibidores inespecíficos da divisão celular ou bloquear especificamente a ativação de linfócitos T por interferir com a transdução de sinal.
- As drogas empregadas para estimular o sistema imune comumente incluem moléculas microbianas que ativam os receptores do tipo *Toll* (TLRs) de maneira não específica.
- A terapia com citocinas pode, eventualmente, ser utilizada em medicina veterinária, mas a toxicidade e o custo dessas moléculas têm impedido, até agora, o uso clínico generalizado.

Existem muitas situações clínicas nas quais é desejável estimular ou suprimir o sistema imune adaptativo e muitas drogas e técnicas estão disponíveis para isso. De fato, essa área da imunologia é uma disciplina independente chamada imunofarmacologia.

Supressão do Sistema Imune

Os métodos existentes para inibição das respostas imunes adaptativas podem ser classificados em dois grupos principais. As técnicas mais antigas geralmente envolvem a administração de tratamento que, por inibir toda a divisão celular, reduz a resposta de linfócitos T e B a抗ígenos. Essa abordagem é bruta e perigosa, uma vez que outras células de rápida proliferação, como as do epitélio intestinal e da medula óssea, também podem ser gravemente danificadas com consequências desastrosas. Recentemente, foi comprovado ser possível eliminar seletivamente os linfócitos T respondeiros pelo uso de antissoros específicos, anticorpos monoclonais ou drogas imunossupressoras altamente seletivas.

Imunossupressão Inespecífica

Radiação

A radiação é imunossupressora porque previne a divisão celular. Ela afeta as células por diversos mecanismos diferentes. O mais simples é por meio dos raios ionizantes, que atingem uma molécula única e essencial, como o DNA, no interior da célula. A perda de apenas um nucleotídeo resulta em uma mutação permanente de um gene, com efeitos potencialmente letais na progênie da célula afetada. A radiação também produz ionização da água e a formação de radicais livres de oxigênio e hidroxila altamente reativos no interior da célula. Os radicais de hidroxila reagem com o oxigênio dissolvido para formar peróxidos tóxicos que destroem o DNA e inibem a divisão celular. Embora a radiação seja de alguma utilidade no prolongamento da sobrevida do enxerto em animais experimentais, especialmente em roedores de laboratório, a quantidade de radiação

necessária para um prolongamento eficiente da sobrevida do enxerto em cães é tão alta que é letal.

Corticosteroides

Os corticosteroides estão entre os agentes imunossupressores e anti-inflamatórios mais comumente utilizados. Seus efeitos, entretanto, diferem entre as espécies. Os mamíferos podem ser classificados como sensíveis ou resistentes aos corticosteroides, dependendo da facilidade com que eles podem ter os linfócitos depletados. Os roedores de laboratório e seres humanos são muito mais sensíveis aos efeitos imunossupressores de corticosteroides que os principais animais domésticos, e deve-se tomar cuidado para não extrapolar os resultados obtidos em animais de laboratório para outras espécies.

Os efeitos dos corticosteroides na função celular possuem uma via em comum ([Fig. 39-1](#)). Os corticosteroides são diretamente absorvidos nas células, nas quais se ligam a receptores no citosol. Os complexos receptor-corticosteroide são, então, transportados para o núcleo, no qual estimulam a síntese de I κ B α , o inibidor do fator nuclear kappa-beta (NF- κ B). Na célula em repouso, o NF- κ B está inativo, uma vez que seu sítio de ligação nuclear está coberto pelo I κ B α . Quando um linfócito é estimulado, as duas moléculas se dissociam, o I κ B α é degradado por proteassomas e o NF- κ B liberado transloca-se para o núcleo e ativa genes envolvidos na inflamação e na imunidade. Os corticosteroides, entretanto, estimulam a produção excessiva de I κ B α . Esse excesso continua a bloquear os processos mediados por NF- κ B, incluindo a síntese de citocina e as respostas de linfócitos T. Como resultado, os corticosteroides suprimem ambos os processos, imunológicos e inflamatórios.

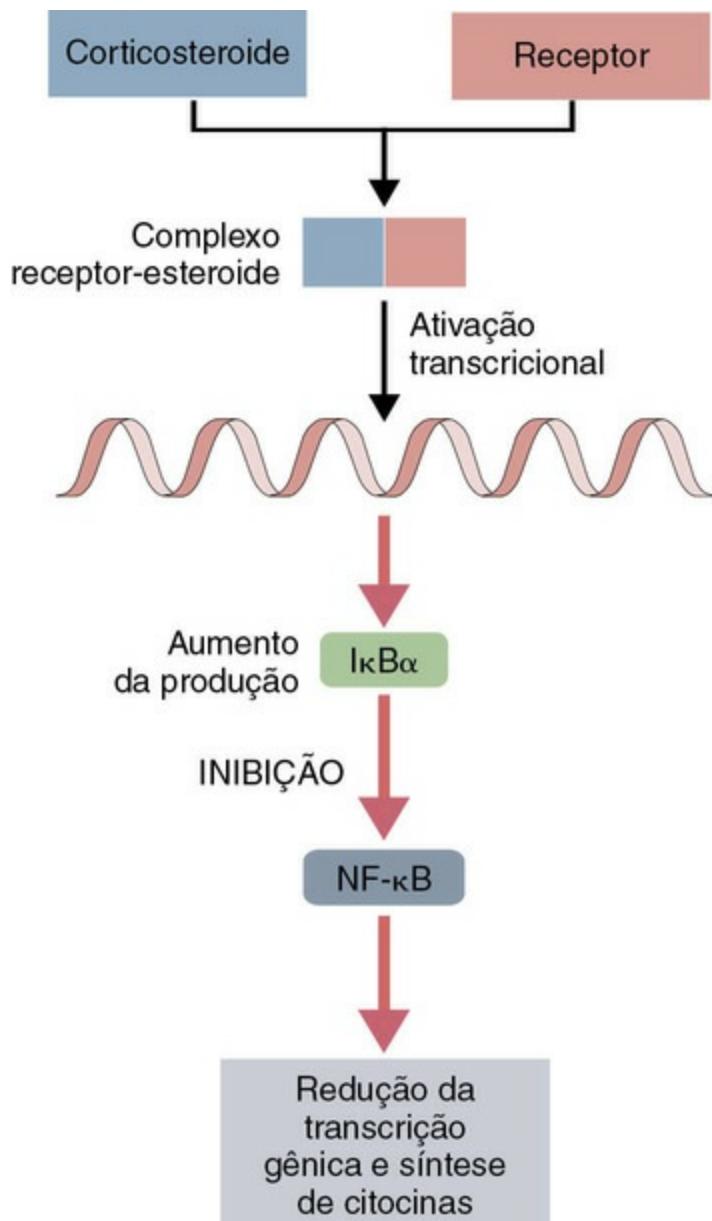


FIGURA 39-1 Diagrama ilustrativo mostrando o modo de ação dos corticosteroides. Normalmente, a transdução do sinal e a síntese de citocinas ocorrem quando o fator de transcrição NF-κB se dissocia do seu inibidor IκBα. O IκBα é rapidamente degradado. Os corticosteroides estimulam a síntese de quantidades excessivas de IκBα, que se liga ao NF-κB e continua a prevenir sua ativação.

Os corticosteroides influenciam a imunidade em 4 áreas ([Quadro 39-1](#)): eles afetam a produção e a circulação de leucócitos, influenciam os mecanismos efetores dos linfócitos, modulam as atividades de mediadores inflamatórios e modificam o metabolismo de proteínas, carboidratos e gorduras.

Quadro 39-

1

Efeitos dos Corticosteroides no Sistema

Imunológico

Neutrófilos

Neutrofilia

Diminuição da quimiotaxia

Diminuição da marginação

Diminuição da fagocitose

Diminuição da ADCC

Diminuição da atividade bactericida

Estabilização de membranas

Inibição da fosfolipase A₂

Macrófagos

Diminuição da quimiotaxia

Diminuição da fagocitose

Diminuição da atividade bactericida

Diminuição da produção de IL-1 e IL-6

Diminuição do processamento antigênico

Linfócitos

Diminuição da proliferação

Diminuição das respostas de linfócitos T

Comprometimento da citotoxicidade mediada por linfócito T

Diminuição da produção de IL-2

Diminuição da produção de linfocinas

Imunoglobulinas

Decréscimo mínimo

Sistema complemento

Nenhum efeito

Os efeitos dos corticosteroides nos leucócitos variam entre as espécies. Em equinos e bovinos, o número de eosinófilos, basófilos e linfócitos circulantes cai em poucas horas da administração de corticosteroides, em consequência do sequestro na medula óssea. O número de neutrófilos, por outro lado, aumenta por causa da diminuição da aderência ao endotélio vascular e reduzida migração para os tecidos inflamados. A quimiotaxia de neutrófilos, monócitos e eosinófilos é suprimida por corticosteroides, mas a migração aleatória de neutrófilos aumenta. Os corticosteroides suprimem as capacidades citotóxicas e fagocíticas dos neutrófilos em algumas espécies, mas em outras, como equinos e caprinos, não exercem efeitos sobre a fagocitose. A produção de prostaglandinas e citocinas, como a interleucina 1 (IL-1), por macrófagos, bem como o processamento de antígeno, é reduzido em algumas espécies.

Os corticosteroides causam a apoptose de timócito e, assim, induzem a atrofia tímica. Também suprimem a capacidade dos linfócitos T de produzirem citocinas. A exceção mais importante é a IL-2, que não é regulada pelo NF-κB ([Capítulo 8](#)). A proliferação de linfócitos em resposta a células estranhas é suprimida, sugerindo que há uma interferência no reconhecimento de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe II. Os corticosteroides também bloqueiam a produção de linfotoxina. As células *natural killer* (NK) e algumas reações de citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) podem ser refratárias ao

tratamento, embora em bovinos os corticosteroides possam aumentar os níveis séricos de interferon (IFN). Os efeitos dos corticosteroides nas respostas de anticorpos são variáveis e dependem do tempo e da dose. Em geral, os linfócitos B tendem a ser resistentes aos corticosteroides e, geralmente, são necessárias doses enormes para inibir a síntese de anticorpos. É interessante notar, entretanto, que nos cavalos as doses moderadas de dexametasona suprimem as respostas de IgG1 e IgG4, enquanto não possuem efeito aparente nas respostas de IgG3. Os corticosteroides também regulam positivamente a expressão de CD121b. Este é um receptor *decoy* (falso) que pode se ligar à IL-1 ativa, mas não irá transduzir o sinal, bloqueando efetivamente a atividade da IL-1.

Os corticosteroides sintéticos suprimem a inflamação aguda e inibem o aumento na permeabilidade vascular e na vasodilatação. Como consequência, previnem a formação do edema e a deposição de fibrina. Ao mesmo tempo, bloqueiam a migração dos leucócitos dos capilares. Também inibem a liberação de enzimas lisossomais e prejudicam o processamento antigenico pelos macrófagos. Os corticosteroides podem ainda inibir a fosfolipase e, assim, prevenir a produção de leucotrienos e prostaglandinas. Nos estágios finais da inflamação, inibem a proliferação capilar e fibroblástica (talvez por bloquear a produção da IL-1) e aumentam a quebra de colágeno. Como resultado, os corticosteroides retardam a cicatrização de feridas e fraturas.

Quando a terapia com corticosteroides sistêmica é iniciada, os agentes geralmente selecionados para o tratamento de animais pequenos são a prednisolona e a metilprednisolona, enquanto a betametasona e a dexametasona são comumente empregadas na prática em animais de grande porte. Os gatos podem precisar de doses mais altas que cachorros para adquirir uma resposta clínica significativa. Uma vez que a resposta foi induzida, a dose dos corticosteroides pode ser gradualmente reduzida, aumentando-se o intervalo entre as doses e, depois, diminuindo-se a quantidade administrada. Esse tratamento não está livre de riscos, uma vez que tem potencial para suprimir o eixo hipófise-adrenal e induzir a síndrome de Cushing. Por suprimir a inflamação e a fagocitose, os corticosteroides podem tornar os animais altamente suscetíveis à infecção.

Drogas Citotóxicas

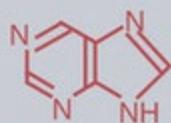
As drogas citotóxicas inibem a divisão celular pelo bloqueio da síntese e da atividade dos ácidos nucleicos. As principais drogas citotóxicas frequentemente utilizadas são os agentes alquilantes, os antagonistas do ácido fólico e os inibidores da síntese de DNA.

Agentes Alquilantes

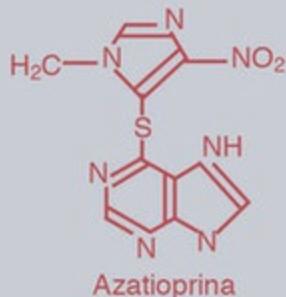
Os agentes alquilantes fazem ligações cruzadas com as hélices de DNA, impedindo sua separação e bloqueando, assim, a divisão celular. O mais importante é a ciclofosfamida ([Fig. 39-2](#)), que é tóxica para células em repouso e em divisão, especialmente para aquelas imunocompetentes em divisão. Ela impede ambas as respostas de linfócitos T e B, em especial, a resposta imune primária. Bloqueia a divisão celular induzida por mitógeno e antígeno e a produção de IFN- γ , além de impedir a renovação dos receptores de

antígenos no linfócito B. No início da terapia, a ciclofosfamida tende a destruir mais linfócitos B que linfócitos T. Na terapia de longa duração, afeta ambas as populações celulares. Também suprime a função dos macrófagos. A ciclofosfamida pode ser administrada oralmente ou por via parenteral e é inativa até ser biotransformada no fígado. Tem meia-vida de aproximadamente 6 horas e é largamente excretada pelo rim. É interessante notar que os corticosteroides aumentam o metabolismo da ciclofosfamida e, assim, reduzem sua potência. O principal efeito tóxico da ciclofosfamida é a supressão da medula óssea, levando à leucopenia com predisposição à infecção. Outros efeitos adversos incluem trombocitopenia, anemia e danos na bexiga. A ciclofosfamida pode ser benéfica no tratamento de neoplasia linfoide e no tratamento de doenças cutâneas imunomediadas, embora sua toxicidade potencial sugira que alternativas menos tóxicas devam ser consideradas primeiro.

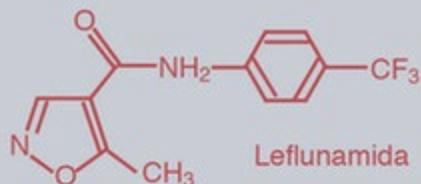
Inibidores da biossíntese de nucleotídeos



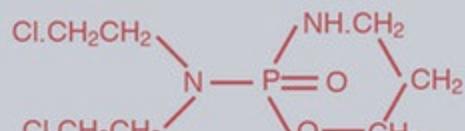
Estrutura da purina



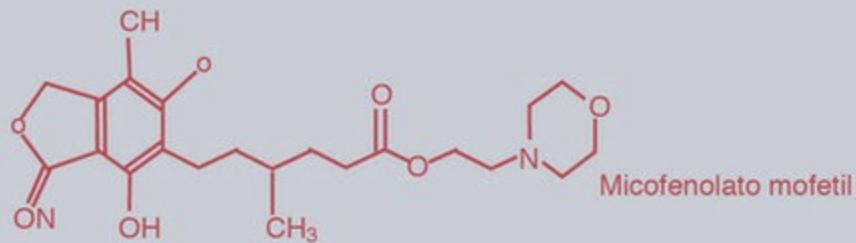
Azatioprina



Leflunamida



Ciclofosfamida



Micofenolato mofetil

CORTICOSTEROIDES



Acetato de prednisolona

FIGURA 39-2 Estrutura de algumas drogas imunossupressoras geralmente empregadas e os compostos normais com os quais elas competem. A ciclofosfamida atua pela ligação cruzada a cadeias de DNA.

Antagonistas do Ácido Fólico

O metotrexato é um antagonista do ácido fólico que se liga ao di-hidrofolato redutase e bloqueia a síntese de tetraidrofolato, inibindo a síntese dos nucleotídeos de timidina e purina. Como consequência, pode suprimir a formação de anticorpos. Seus efeitos colaterais são similares àqueles causados pela ciclofosfamida. É amplamente utilizado para o tratamento da artrite reumatoide em humanos.

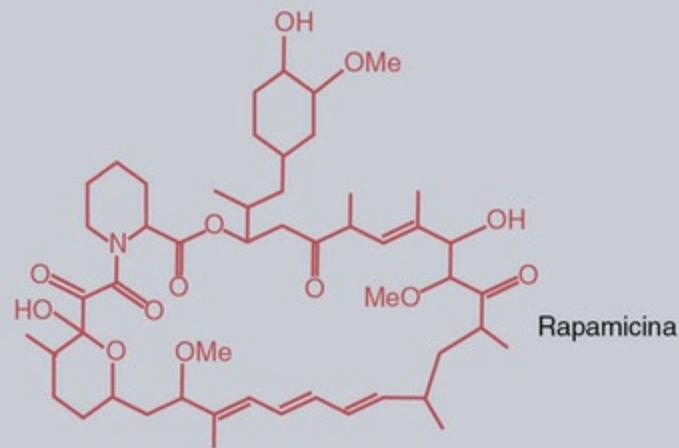
Inibidores da Síntese de DNA

A azatioprina é um análogo de nucleosídeo que suprime a ativação e a mitose de linfócitos. É metabolizada no fígado para 6-mercaptopurina, a qual inibe a síntese de DNA e RNA. Os linfócitos T e B são especialmente suscetíveis a esse efeito. Ela pode suprimir ambas as respostas de anticorpos, primária e secundária, se administrada após exposição ao antígeno. A azatioprina possui uma atividade anti-inflamatória significativa, uma vez que inibe a produção de macrófagos. Não possui efeito na produção de citocinas ou imunoglobulinas por linfócitos, mas tende a suprimir as respostas mediadas por linfócitos T em maior extensão que as respostas de linfócitos B. Seus principais efeitos tóxicos incluem a depressão da medula óssea, afetando os linfócitos mais que as plaquetas ou os eritrócitos, a pancreatite aguda e a gastroenterite. A azatioprina é útil no controle da rejeição a aloenxertos. É preferida por muitos clínicos para o tratamento de doenças cutâneas imunomedidas, por causa da combinação de suas atividades anti-inflamatória e imunossupressora. É comumente utilizada em associação a corticosteroides. Se a azatioprina for usada em cães, a função medular deve ser monitorada e, se for necessário, a dose deve ser reduzida. Existem variações no metabolismo da azatioprina em cães relacionadas com raças, que podem afetar sua eficiência e toxicidade.

Imunossupressão Seletiva Inibidores de Calcineurina

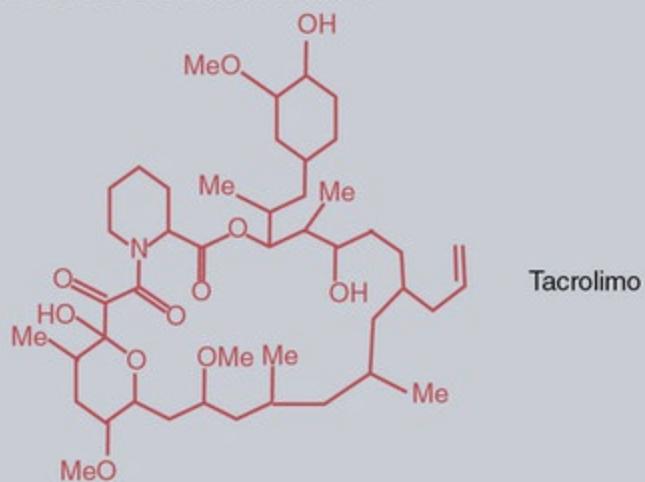
Talvez o passo mais importante no desenvolvimento de uma rotina bem-sucedida de aloenxertos de órgãos tenha sido o desenvolvimento de agentes imunossupressores muito potentes, mas seletivos. Destes, a ciclosporina tem sido, de longe, a mais bem-sucedida. A ciclosporina é um polipeptídeo imunossupressor derivado de um fungo do solo, *o Tolypocladium inflatum*. Esse fungo produz diversas formas naturais de ciclosporina, das quais a mais importante é a ciclosporina A, um peptídeo circular de 11 aminoácidos ([Fig. 39-3](#)). Como consequência, a ciclosporina possui duas superfícies distintas que permitem a ela se ligar a duas proteínas simultaneamente. Quando ela entra no citosol do linfócito T, uma superfície se liga a um receptor intracelular chamado citofilina, enquanto a outra se liga e bloqueia o transmissor intracelular calcineurina, uma fosfatase de serina/treonina ([Fig. 39-4](#)). A ciclosporina, portanto, inibe a transdução de sinal e bloqueia a produção de IL-2 e IFN- γ pelos linfócitos T. O efeito primário do tratamento com ciclosporina é, portanto, o bloqueio das respostas de Th1. Ela possui efeitos supressores indiretos em macrófagos, linfócitos B, células NK, neutrófilos, eosinófilos e mastócitos.

Inibidor de mTOR

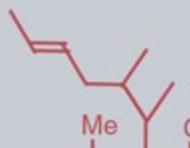


Rapamicina

INIBIDORES DE CALCINEURINA



Tacrolimo



Ciclosporina

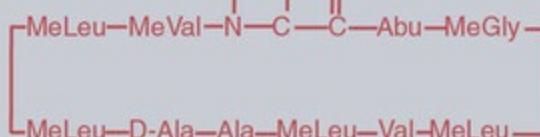


FIGURA 39-3 Estrutura das drogas imunossupressoras rapamicina, tacrolimo e ciclosporina. *Abu*, ácido aminobutírico.

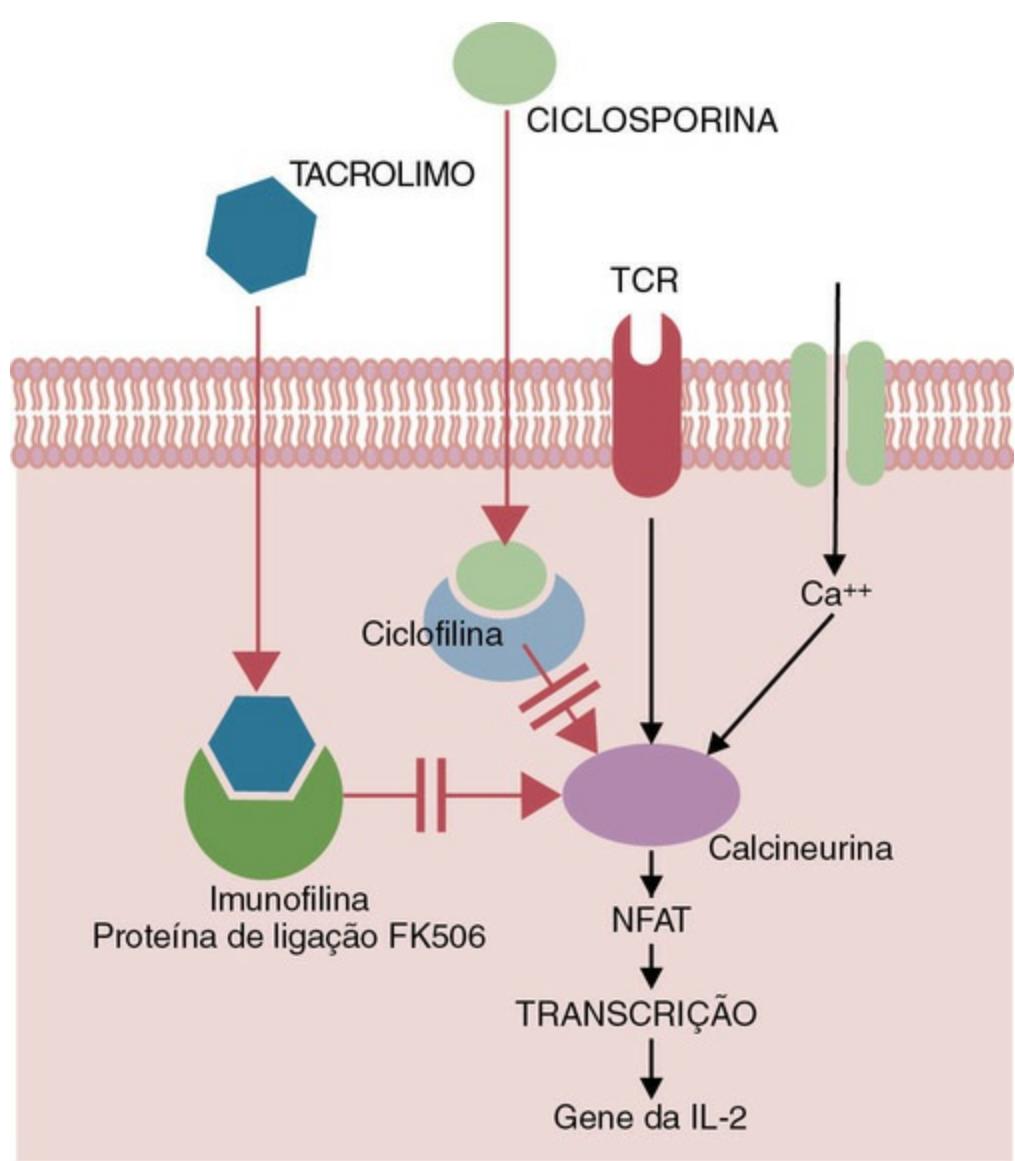


FIGURA 39-4 Modo de ação da ciclosporina e do tacrolimo. Ambos previnem a ativação da sinalização da molécula de calcineurina. Como consequência, o fator de transcrição NFAT é inibido e a ativação de genes, como aqueles para produção de IL-2, é bloqueada.

Uma vez que a ciclosporina inibe a produção de IFN- γ por linfócitos T ativados, ela previne a indução do MHC de classe I nos aloenxertos. Como os corticosteroides possuem efeito similar, a combinação de corticosteroides e ciclosporina é especialmente potente e pode aumentar a sobrevivência de aloenxertos, enquanto deixa outras funções imunes intactas. Ela possui, portanto, uma vantagem significativa sobre outros imunossupressores mais antigos. O uso da ciclosporina fez do transplante tecidual um procedimento de rotina bem-sucedido e seguro. Em gatos que receberam aloenxertos de doadores não aparentados de grupo sanguíneo compatível e foram tratados com ciclosporina e prednisolona, a média da sobrevida foi superior a 12 meses. A ciclosporina também inibe diversas reações de hipersensibilidade. Ela é tão eficaz quanto os corticosteroides no tratamento da dermatite atópica canina. É útil em uma variedade de doenças dermatológicas mediadas imunologicamente e parece ter ampla margem de segurança em cães. O principal efeito adverso descrito é a gastroenterite.

O tacrolimo é um antibiótico macrolídeo que atua como agente bloqueador da calcineurina de maneira similar à ciclosporina (Fig. 39-4). Ele inibe a produção de diversas citocinas cruciais, incluindo IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IFN- γ e fator de necrose

tumoral alfa (TNF- α). O tacrolimo é muito mais potente que a ciclosporina em inibir as respostas de linfócitos T e B. Ele também é superior à ciclosporina em prevenir ou reverter a rejeição a aloenxertos e xenoenxertos em humanos e pode prevenir a doença vascular do enxerto ([Capítulo 32](#)). Infelizmente, ele causa grave toxicidade intestinal em cães, resultando em ulceração, vasculite, anorexia e vômito. O tacrolimo tópico tem sido utilizado com sucesso para tratar dermatite atópica, lúpus eritematoso discoide e pênfigo eritematoso em cães.

Alvo dos Inibidores do Tipo Rapamicina

O antibiótico macrolídeo rapamicina (sirolimo) e a molécula relacionada everolimo inibem especificamente uma serina quinase multifuncional conhecida como alvo mamífero de rapamicina (mTOR). O mTOR desempenha papel crítico na regulação da ativação do linfócito T pela integração dos sinais recebidos do antígeno específico, dos receptores coestimuladores e das citocinas e direciona a diferenciação do linfócito em efetor, regulador ou vias de memória ([Fig. 39-5](#)). O mTOR também atua em macrófagos e células dendríticas (DCs) que não estão dividindo para orquestrar muitas de suas atividades pela associação a MyD88, pela ativação de fatores reguladores de IFN e pela inibição de caspase 1. A rapamicina atua em macrófagos e DCs, aumentando a produção de IL-12 e óxido nítrico, mas inibindo IL-10. Isso, por sua vez, promove inflamação mediada por Th1 ou Th17. A rapamicina inibe a proliferação de linfócitos B e T pelo bloqueio dos sinais estimuladores de IL-2, IL-4 e IL-6. Ela aumenta a produção de linfócitos T reguladores (Treg) e promove tolerância. Atua sinergisticamente com inibidores da calcineurina e é muito superior à ciclosporina na prevenção ou na reversão da rejeição de aloenxertos ou xenoenxertos em humanos. Por bloquear a proliferação de células endoteliais e fibroblásticas, a rapamicina pode prevenir a doença vascular do enxerto ([Capítulo 32](#)), embora também iniba a cicatrização de feridas. Quando administrada em camundongos velhos, a rapamicina aumenta significativamente sua vida útil. Acredita-se que atue como um mimético da restrição dietética. Infelizmente, ela também induz grave toxicidade intestinal em cães, causando ulceração, vasculite, anorexia e vômito.

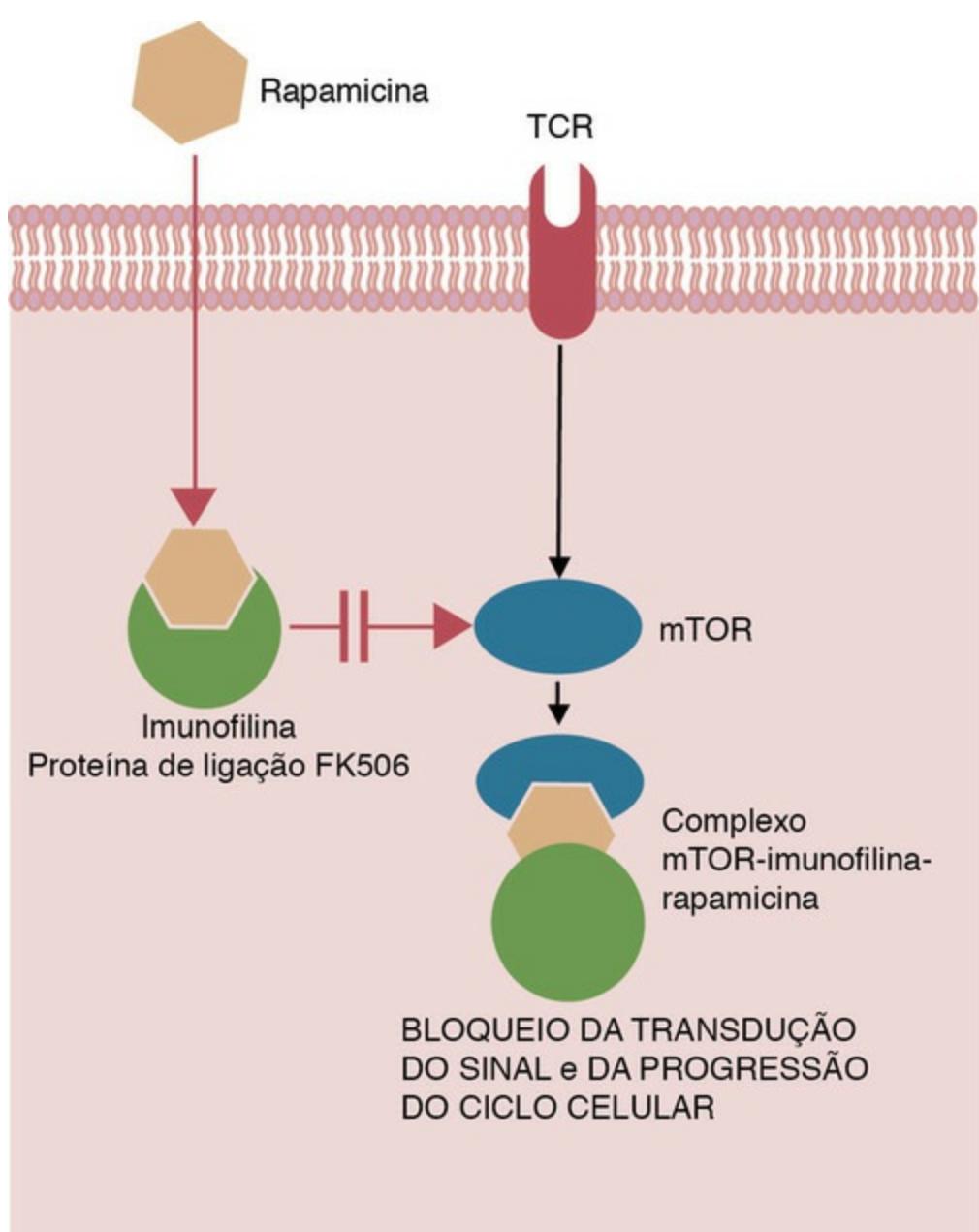


FIGURA 39-5 Modo de ação da rapamicina. Essa droga bloqueia a ativação do alvo mamífero da rapamicina, apropriadamente chamado mTOR. Como consequência, numerosas funções celulares são bloqueadas, incluindo a via de ativação gênica e a progressão do ciclo celular.

Inibidores da Inosina Monofosfato Desidrogenase

O micofenolato mofetil prolonga sobremaneira a sobrevivência de aloenxerto em cães, mas é fortemente tóxico para o trato gastrointestinal canino. Atua de modo seletivo em linfócitos ativados, uma vez que inibe preferencialmente a enzima inositol monofosfato desidrogenase da via das purinas, encontrada em linfócitos ativados, mas não nos linfócitos em repouso. Isso leva à redução da produção de monofosfato de guanosina e previne a síntese de DNA. Ele bloqueia, portanto, a proliferação de ambos os linfócitos, B e T, a diferenciação dos linfócitos T, a formação de anticorpos e a maturação de DCs. Quando administrado com ciclosporina, o micofenolato mofetil previne a rejeição a aloenxerto renal entre cães sem raça definida não aparentados. Tem sido descrito como eficaz no controle de doenças autoimunes caninas, como trombocitopenia e anemia hemolítica imunomediadas, meningoencefalite, polimiosite e pênfigo foliáceo, bem como

Leflunamida

A leflunamida é um agente anti-inflamatório que inibe a síntese de pirimidina. Ela pode induzir a produção de linfócitos Treg. Tem sido utilizada na prevenção de rejeição a aloenxertos em cães e aplicada em diversas doenças caninas inflamatórias e autoimunes, especialmente em casos refratários ao tratamento com corticosteroide ou nos quais os corticosteroides são contraindicados.

Depleção de Linfócitos

Devido aos muitos efeitos colaterais adversos das drogas citotóxicas inespecíficas (não menos importante entre estes é a predisposição aumentada à infecção), tem sido realizado um esforço considerável para encontrar procedimentos imunossupressores alternativos mais específicos. Uma técnica simples que depleta amplamente os linfócitos T é a administração de antissoro específico para linfócitos T. O soro antilinfocítico (ALS) suprime as respostas imunes mediadas por células e deixa a resposta imune humoral relativamente intacta. Na prática, o ALS é de eficiência variável e causa severos efeitos colaterais. O camundongo tratado com ALS demonstrou aceitar xenoenxertos de ratos, enquanto o uso clínico de ALS em humanos não foi universalmente aceito. Um antissoro com alvo específico é o anti-CD3 monoclonal. Ele é direcionado apenas contra linfócitos T e é eficaz na reversão da rejeição a aloenxertos em humanos. Um anticorpo monoclonal ainda mais específico é o anti-CD25. Este se liga à cadeia α do receptor de IL-2 e impede a ativação do linfócito. O anti-CD25 auxilia na prevenção da rejeição ao aloenxerto renal e, uma vez que não causa depleção do linfócito T, possui menos efeitos colaterais e conduz a menos infecções oportunistas que o ALS.

Os anticorpos monoclonais contra CD4 e CD8 caninos têm sido utilizados no controle da rejeição a aloenxertos renais em cães. Eles são muito eficientes, mesmo nos transplantes entre cães mestiços altamente variados. Ambos, anti-CD4 e anti-CD8 devem ser utilizados juntos e seu efeito imunossupressor dura aproximadamente 10 dias. (Os cães desenvolvem anticorpos neutralizantes contra esses anticorpos monoclonais.) Eles são especialmente eficazes na combinação com ciclosporina.

Em algumas doenças, especialmente nas decorrentes do excesso de função imune, pode ser benéfico neutralizar a excessiva atividade das citocinas utilizando anticorpos monoclonais. Assim, é possível usar anticorpos neutralizantes contra uma citocina ou seu receptor. O anticorpo anticitocina mais bem-sucedido, empregado em humanos, é direcionado contra o TNF- α (infliximabe) e é utilizado para suprimir a inflamação em artrite reumatoide e doença de Crohn.

Terapia de Imunoglobulina Intravenosa

Embora a reposição de imunoglobulina seja apropriada para animais com deficiência de

anticorpos, a terapia de imunoglobulina intravenosa (IVIG) é imunossupressora. A IVIG humana é utilizada para tratar doença inflamatória e autoimune em animais domésticos. Essa é uma preparação de IgG agrupada derivada de grande número de doadores saudáveis. Administrada por via intravenosa, seus efeitos benéficos são mediados por IgG com ácido siálico na região Fc. A remoção do ácido siálico reduz seus efeitos anti-inflamatórios. Ele parece se ligar e bloquear tanto receptores específicos para ácido siálico nos macrófagos reguladores quanto algumas formas de receptor Fc nos macrófagos efetores e DCs. Isso, então, inibe as atividades de autoanticorpos. Também pode funcionar, em parte, pelo bloqueio de FcRn e acelerar a degradação de autoanticorpos ([Capítulo 35](#)). Foi mostrado que a administração de IVIG aumenta a produção do fator transformador do crescimento beta (TGF- β) e de IL-10 por linfócitos Treg. Em cães, ele pode atuar pela saturação dos receptores Fc nos monócitos. A IVIG também pode interferir na apoptose mediada por FAS.

Quando administrada a cães, a IVIG causa trombocitopenia branda, leucopenia, aumento de proteína plasmática total e dos produtos de degradação da fibrina, complexos de antitrombina-trombina e proteína C-reativa. Na realidade, aumenta a coagulação sanguínea e algumas respostas inflamatórias. Também se liga a monócitos e linfócitos caninos (CD4, CD8 e B) e parece inibir fagocitose de monócitos mediada por anticorpo. A IVIG tem sido utilizada com sucesso para tratar doenças autoimunes, como trombocitopenia e anemia hemolítica imunomediadas e pênfigo, bem como reações cutâneas severas em cães, como eritema multiforme e síndrome de Stevens-Johnson. A maioria dos autores relata respostas clínicas positivas com reações adversas mínimas ([Quadro 39-2](#)).

Quadro 39-

2

Ácidos Graxos Imunossupressores

A inflamação é mediada por muitas moléculas diferentes, incluindo lipídios, como os leucotrienos e as prostaglandinas. Determinados ácidos graxos poli-insaturados dietéticos, especialmente os ácidos ômega 3 e 6, são os precursores desses prostanoïdes e podem regular sua produção. Os ácidos graxos ômega 6, como o ácido araquidônico, tende a ser pró-inflamatório, enquanto os ácidos graxos ômega 3, como o ácido eicosapentaenoico e o ácido docosapentaenoico, tendem a possuir efeitos anti-inflamatórios, uma vez que suprimem a produção de eicosanoides. Os ácidos graxos ômega 3 também promovem a produção de resolvinas e protectinas. Essas moléculas suprimem a sinalização de NF- κ B e inibem a produção de citocinas inflamatórias, como IL-1 e TNF- β . Eles tendem a ser imunossupressores, suprimindo linfócitos B, T totais e Th na pele de gatos. Eles não parecem influenciar as populações de células NK e Tc, as respostas de IL-2, a hipersensibilidade tardia ou os níveis de imunoglobulinas. A ingestão de óleos contendo ácidos graxos ômega 3, como óleo de peixe, de prímula da noite e de linhaça, podem reduzir as respostas inflamatórias cutâneas e ter um benefício clínico significativo no tratamento de doenças de pele alérgicas.

Estimulação do Sistema Imune

Há muitas situações na medicina veterinária em que é desejável elevar a imunidade inata ou adaptativa, por exemplo, o aumento da resistência a infecções e o tratamento de doenças imunossupressoras. Os imunoestimuladores variam de acordo com sua origem, seu modo de ação e a maneira pela qual são usados. Ao contrário dos adjuvantes, os imunoestimuladores não precisam ser administrados juntamente com um antígeno para aumentar a resposta imune.

Bactéria e Produtos Bacterianos

Ampla variedade de bactérias tem sido empregada como imunoestimuladores. Elas geralmente atuam como fonte de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e estimulam um ou mais receptores do tipo *Toll* (TLRs). Como resultado, elas ativam macrófagos e DCs e estimulam a síntese de citocinas. O mais potente desses estimuladores da síntese de citocinas é o bacilo de Calmette-Guérin (BCG), uma cepa da vacina viva atenuada de *Mycobacterium bovis*. O BCG geralmente aumenta as respostas mediadas por linfócitos B e T, a fagocitose, a rejeição a aloenxertos e a resistência à infecção. Infelizmente, todo BCG induz uma hipersensibilidade à tuberculina nos animais tratados e não é, portanto, aceitável para uso em animais de produção. Para prevenir a sensibilização, têm sido desenvolvidas frações purificadas da parede celular do BCG. Isso tem sido utilizado para tratar sarcoides equinos e carcinoma ocular de células escamosas. Também são benéficas no tratamento de infecções do trato respiratório superior em equinos. Diversos constituintes ativos têm sido identificados. Um deles é o dimicolato trealose, que promove imunidade não específica contra diversas infecções bacterianas e pode provocar regressão de alguns tumores experimentais. Outro é o dipeptídeo muramil (MDP), um glicopeptídeo micobacteriano simples que aumenta a produção de anticorpo, estimula a ativação policlonal de linfócitos e ativa macrófagos. Pelo MDP ser rapidamente excretado na urina, sua atividade biológica é aumentada pela incorporação nos lipossomos. A polimerização e a conjugação com glicopeptídeos ou抗ígenos sintéticos também pode aumentar os efeitos imunoestimuladores do MDP. O MDP prolonga o tempo de sobrevivência e diminui metástases em cães com osteossarcomas.

As corinebactérias anaeróbicas mortas, como a *Propionibacterium acnes*, também promove a formação de anticorpo. Essas bactérias são fagocitadas por macrófagos e presumivelmente estimulam a síntese de citocinas por meio dos TLRs. *P. acnes* possui uma atividade complexa, uma vez que estimula os macrófagos e a resposta de anticorpos a抗ígenos timo-dependentes, mas possui um efeito variável na resposta a抗ígenos timo-independentes. *P. acnes* morta mostrou-se benéfica no tratamento de piodermite estafilocócica, melanoma oral maligno em cães, leucemia felina e doença respiratória em equinos. Outros componentes bacterianos, como as paredes celulares estafilocócicas (especialmente o lisado de fago estafilocócico), alguns componentes dos estreptococos e de *Bordetella pertussis*, *Brucella abortus*, *Bacillus subtilis* e *Klebsiella pneumoniae* possuem

atividade imunoestimuladora.

Os nucleotídeos CpG não metilados podem se ligar ao receptor TLR9 de DCs e macrófagos, ativar as células apresentadoras de抗ígenos e desencadear uma potente resposta de citocinas Th1. Quando administrados com抗ígenos, esses nucleotídeos atuam como potentes adjuvantes. Quando administrados sozinhos, podem atuar como imunoestimuladores e aumentar bastante a imunidade inata.

Carboidratos Complexos

Certos carboidratos complexos derivados de leveduras – denominados zimosam, glicanas, poliglicose aminada e lentinanas – também podem ativar macrófagos. Eles podem funcionar como adjuvantes e potencializar a resistência aos agentes infecciosos. Peixes como truta, salmão e bagre parecem responder especialmente melhor a esses imunoestimuladores quando incorporados na dieta. Como consequência, a imunoestimulação por carboidratos complexos, especialmente por glicanas, é rotineira em aquicultura.

Drogas Imunoestimuladoras

O levamisol, um anti-helmíntico de amplo espectro, funciona de maneira similar ao hormônio tímico timopoiética ([Capítulo 12](#)), ou seja, estimula a diferenciação do linfócito T e a resposta dos linfócitos T aos抗ígenos. O levamisol aumenta a blastogênese linfocítica bovina sob concentrações subótimas de mitógenos, aumenta a produção de interferon e a atividade de taxa fracional de remoção (FcR) em macrófagos bovinos. Também eleva, provavelmente, a citotoxicidade mediada por células, a produção de linfocinas e a função de células supressoras. O levamisol estimula as atividades fagocíticas de macrófagos e neutrófilos. Promove a ativação e a maturação de DCs. Seus efeitos são maiores em animais com depressão da função dos linfócitos T; possui pouco ou nenhum efeito no sistema imune de animais saudáveis. O levamisol pode, portanto, ser auxiliar no tratamento de infecções crônicas e doenças neoplásicas, mas pode exacerbar a doença causada por função excessiva de linfócitos T.

Vitaminas

Algumas vitaminas, mais notavelmente A, D e E, desempenham papel fundamental na regulação da imunidade.

Os metabólitos da vitamina A, especialmente o ácido retinoico, aumentam a citotoxicidade e a proliferação de linfócitos T por estimular a produção de IL-2. Reciprocamente, camundongos deficientes de vitamina A apresentam defeito na atividade dos linfócitos T auxiliares (*helper*). O ácido retinoico pode inibir a proliferação e a apoptose de linfócitos B e aumentar a apresentação antigenica e a maturação das DCs. Os metabólitos da vitamina A podem modular o balanço entre Th1/Th2, bem como a diferenciação de linfócitos Treg e Th17. O ácido retinoico também regula a capacidade

dos linfócitos T e B de *homing* para o intestino, e a deficiência de vitamina A é associada ao comprometimento das respostas imunes gastrointestinais e ao aumento da suscetibilidade das doenças respiratórias e gastrointestinais. A suplementação por vitamina A reduz a diarreia em crianças desnutridas.

A vitamina D, como descrito anteriormente ([Capítulo 25](#)), também desempenha papel-chave na imunidade. A forma mais importante, a vitamina D₃, é sintetizada na pele, no fígado, nos rins e nos tecidos linfoides. Os macrófagos e as DCs necessitam de vitamina D para a produção de catelicidina, um peptídeo antimicrobiano. O receptor de vitamina D é regulado positivamente pela IL-15 estimulada pela ativação do receptor de antígeno de linfócitos T (TCR).

A vitamina E e o selênio afetam as respostas imunes e a resistência a doenças em aves domésticas, suínos e animais de laboratório. A deficiência de vitamina E (acetato de [d]-α-tocoferol) resulta em imunossupressão e reduzida resistência à doença. Por outro lado, a suplementação das dietas com vitamina E pode aumentar determinadas respostas imunes e levar ao aumento da resistência à doença. As respostas de linfócitos ao mitógeno *pokeweed* são maiores em suínos com altos níveis de vitamina E. A suplementação de vitamina E dada a vacas por várias semanas antes do parto previne o declínio da função neutrofílica e da função macrofágica que normalmente ocorrem no período imediatamente posterior ao parto. A vitamina E promove a proliferação dos linfócitos B; o efeito é mais marcante na resposta imune primária. Pode atuar como adjuvante quando administrada com vacina de *Brucella ovis*, toxoide clostrídio e vacina de *Escherichia coli* J5. Em alguns casos, esse aumento na produção de anticorpo pode levar ao aumento da resistência à doença. A vitamina E pode reduzir a diminuição da função imune associada à idade pela ação direta nos linfócitos T e pela supressão da produção de prostaglandina E₂ por macrófagos. A vitamina E suplementar pode aumentar a imunidade em alguns animais e indivíduos idosos.

Citocinas

Uma vez que as citocinas purificadas, produzidas por técnicas de DNA recombinante, são hoje comercializadas, muitos investigadores têm estudado sua utilidade no tratamento de doenças. Pela administração de citocinas, tem-se assumido que a quantidade dessas moléculas no animal normal é limitada pela frequência e que a administração de material adicional na forma purificada irá, de alguma forma, promover resistência a doenças ou cicatrização. Isso também pressupõe que, pela administração de uma única citocina nova, não serão desencadeados mecanismos que regularão sua atividade ou mesmo que neutralizarão seus efeitos. Nenhuma dessas suposições pode ser válida. As principais citocinas (IL-1, IL-2, IL-12, fatores estimuladores de colônia e IFNs) foram todas testadas em animais *in vivo*. Infelizmente, a administração de citocinas purificadas geralmente tem mínimos efeitos nos processos patológicos e foi acompanhada por efeitos adversos significativos.

Teoricamente, a administração de interferon deveria inibir a replicação viral, bem como estimular algumas funções celulares, como a atividade neutrofílica, promovendo,

assim, a resistência à doença. Isso se mostrou uma simplificação exagerada. Altas doses de interferon são muito tóxicas e causam febre severa, mal-estar e perda de apetite. Os interferons inibem a hematopoiese e causam trombocitopenia e granulocitopenia. Também podem causar toxicidade hepática, renal e neurológica. Além disso, os IFNs parecem ser agentes antivirais relativamente fracos.

O IFN- α recombinante humano (rHuIFN- α) tem sido utilizado para tratar rinopneumonite causada pelo herpesvírus bovino 1 (BHV-1) e diarreia induzida por rotavírus em bezerros. Os interferons recombinantes bovinos (rBoIFN- α ou rBoIFN- γ) também têm sido utilizados para tratar BHV-1, *Mannheimia hemolytica*, *Histophilus somni*, estomatite vesicular, mastite coliforme, brucelose e salmonelose em bezerros e gastroenterite transmissível em leitões. O IFN- γ recombinante suíno tem sido usado nas infecções por *Actinobacillus pleuropneumoniae* em porcos. O IFN- α porcino (PoIFN- α) é um adjuvante poderoso para vacinas da febre aftosa em suínos. Ambos os IFN- α , humano e bovino, têm sido utilizados no tratamento da leucemia felina. O IFN- ω recombinante felino tem sido testado no vírus da leucemia felina e nas infecções por vírus da imunodeficiência felina. Em quase todos os casos, altas doses de IFN para o tratamento de doenças infecciosas produziram algumas respostas positivas. Essas respostas, entretanto, não foram marcantes e o tratamento pode apresentar efeitos colaterais tóxicos, como febre, inapetência e mal-estar.

A IL-2 recombinante foi administrada em porcos ao mesmo tempo em que eles foram vacinados contra *A. pleuropneumoniae* ou pseudorraiva e em bezerros vacinados contra BHV-1. Embora aumente a imunidade, a IL-2 é muito tóxica. Ela causa efeitos colaterais severos, incluindo mal-estar, síndrome do extravasamento capilar, diarreia e febre ([Capítulo 33](#)). É interessante notar, entretanto, que doses relativamente baixas de rHuIL-2, quando injetadas diretamente em papilomas ou carcinomas da vulva de bovinos, induzem uma resposta positiva em mais de 80% dos casos, e algumas regressões completas foram observadas.

Em adição aos ensaios descritos anteriormente, estudos têm sido conduzidos utilizando-se IL-1 e fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF). A rBoIL-1 β é um adjuvante eficiente em algumas vacinas experimentais. A rBoGM-CSF aumenta as funções neutrofílicas. Resultados encorajadores têm sido obtidos utilizando-se IL-12 para promover a função dos linfócitos Th1. Apesar disso, os ensaios clínicos que empregam proteínas purificadas, em geral, têm apresentado resultados desapontadores.

Evolução do Sistema Imunológico

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Imunidade em Invertebrados

Barreiras Físicas

Imunidade Inata

Fagocitose

Sistema Ativador de Profenoloxidase (proPO)

Peptídeos Antimicrobianos

RNA de Interferência

Imunidade Adaptativa

Rejeição a Enxertos

Imunidade em Vertebrados

Imunidade em Ciclóstomos

“Big Bang” Imunológico

Imunidade em Peixes Mandibulados

Imunidade Inata

Imunidade Adaptativa

Imunoglobulinas

Imunidade Mediada por Células

Imunidade em Anfíbios

Anfíbios Urodelos

Anfíbios Anuros

Imunidade em Répteis

Imunidade em Aves

Moléculas do Complexo de Histocompatibilidade Principal das Aves

Classes de Imunoglobulinas

Imunoglobulina Y

Imunoglobulina M

Imunoglobulina A

Geração da Diversidade de Anticorpos

Pontos Principais

- Os invertebrados dependem exclusivamente dos mecanismos da imunidade inata para se proteger dos agentes microbianos.
- Os peixes sem mandíbula dependem principalmente da imunidade inata, embora também possuam um notável sistema complexo e diversificado de receptores de ligação a抗ígenos.
- Os peixes cartilaginosos são os primeiros vertebrados a utilizar um sistema imune adaptativo.
- Propõe-se que o aparecimento da imunidade adaptativa tenha sido relativamente repentino durante o processo evolutivo, com a incorporação de um transposon microbiano contendo genes de recombinase pelo genoma dos peixes.
- Os peixes mandibulados e os vertebrados mais desenvolvidos possuem sistemas imunes mediados por anticorpos e por células, embora os detalhes sejam diferentes entre as espécies.
- A principal imunoglobulina das aves é denominada IgY, porque difere estruturalmente da IgG dos mamíferos.

A despeito de sua complexidade ou história evolutiva, todos os animais são capazes de se defender dos microrganismos invasores que podem causar doença ou morte. Invertebrados e vertebrados possuem defesas imunes inatas desencadeadas por "sinais de perigo", tais como dano tecidual ou invasão microbiana. O sistema imune adaptativo mamífero, no entanto, evoluiu apenas após o surgimento dos peixes sem mandíbula ou ciclóstomos. Assim, os mecanismos imunes adaptativos, tais como a produção de anticorpos ou os linfócitos responsivos a抗ígenos, somente são encontrados nos vertebrados avançados.

Os diversos subsistemas do sistema imune inato evoluíram em diferentes estágios da filogenia em resposta às ameaças impostas por vários patógenos. A importância relativa dos diferentes subsistemas pode ter mudado com base em necessidades específicas ou alterações anatômicas e fisiológicas. A contribuição relativa desses subsistemas em qualquer espécie provavelmente reflete a mistura ótima que evoluiu para conferir

proteção máxima àquela espécie. Componentes específicos do sistema imune inato podem, portanto, ser bastante variáveis entre as espécies, ou mesmo dentro de uma mesma classe de organismos. As alterações na utilização desse subsistema inato claramente ocorreram em diferentes estágios da filogenia. As células *natural killer* (NK), os interferons (IFNs) do tipo I e determinados leucócitos especializados, como eosinófilos e basófilos, ocorrem apenas em vertebrados. Da mesma maneira, subsistemas que dependem de vasculatura intacta não funcionam em invertebrados cujo sistema circulatório é aberto.

Imunidade em Invertebrados

Os invertebrados são classificados de acordo com a presença de cavidade corpórea ou celoma (Fig. 40-1). Os acelomados incluem as esponjas e os celenterados (água-vivas e anêmonas-do-mar). Os celomados desenvolveram-se em duas linhas principais. Uma linha inclui os anelídeos, moluscos e artrópodes, coletivamente denominados protostomas. A outra linha, incluindo os equinodermos, protocordados e cordados, é denominada deuterostomas. Os vertebrados evoluíram a partir de ancestrais semelhantes aos deuterostomas. Os invertebrados dependem exclusivamente das barreiras físicas e das defesas imunes inatas para remover os invasores microbianos.

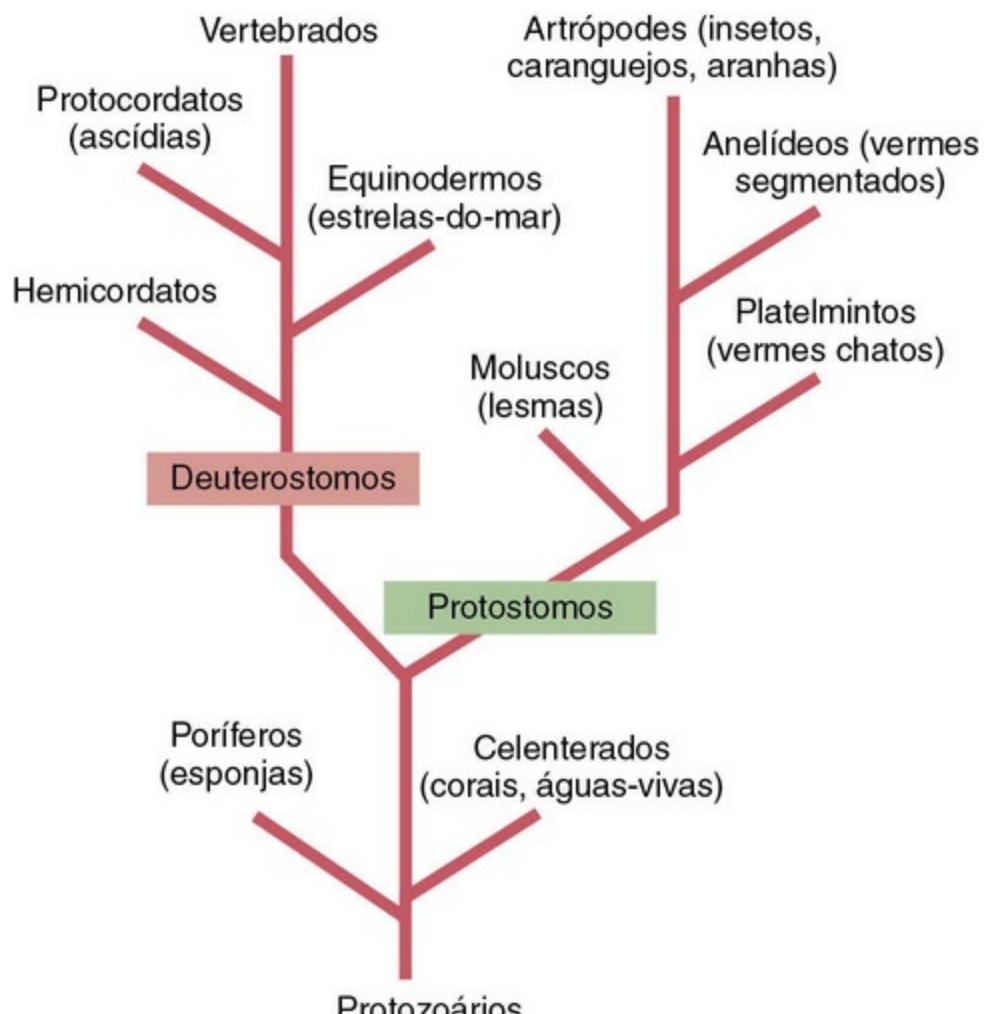


FIGURA 40-1 Árvore filogenética mostrando as principais divisões dos invertebrados.

Barreiras Físicas

As barreiras físicas são mais evidentes nos artrópodes. Dessa forma, os exoesqueletos quitinosos podem proteger os artrópodes de todo tipo de ataque. O caranguejo-ferradura (*Limulus polyphemus*) não somente possui exoesqueleto rígido, como também pode proteger a si mesmo das bactérias na água poluída por meio da secreção de uma glicoproteína especializada pelos poros de sua carapaça. Ao entrar em contato com as endotoxinas, essa glicoproteína coagula, vedando os poros e imobilizando qualquer bactéria invasora. Da mesma forma, caso a bactéria chegue à hemolinfa do caranguejo-ferradura, os lipopolissacarídeos (LPS) ativam fatores de coagulação, resultando na formação de um coágulo local que captura os invasores. Outros invertebrados, como os celenterados, os anelídeos, os moluscos e os equinodermos, secretam massas de muco viscoso quando são atacados, imobilizando, assim, possíveis invasores. Este muco pode conter peptídeos antimicrobianos.

Imunidade Inata

Os invertebrados utilizam três principais subsistemas de defesa inata: fagocitose por células do sangue ou células da cavidade corpórea; cascatas de proteases que levam à coagulação dos fluidos, à formação de melanina e à opsonização; e a produção de uma ampla variedade de peptídeos antimicrobianos. Sua primeira resposta de defesa é utilizar rapidamente células fagocíticas. Tais células podem ser altamente eficientes, matando mais de 99% das bactérias invasoras. Algumas bactérias sobreviventes, no entanto, são um pouco mais resistentes às células fagocíticas. Essas sobreviventes induzem o segundo estágio da resposta, a produção de potentes peptídeos antibacterianos que destroem esses microrganismos e asseguram que nenhum sobreviva e possa se tornar resistente.

Fagocitose

Em 1884, o biólogo russo Elie Mechnikov descobriu a fagocitose ao examinar larvas de estrelas-do-mar. Mechnikov demonstrou que células móveis atacavam espinhos de rosa introduzidos no celoma dessas larvas. Desde então, a fagocitose mostrou ser um mecanismo de defesa universal dentro do reino animal. Diversos tipos de fagócitos são reconhecidos nos invertebrados celomados e são encontrados no sangue (hemócitos) e na cavidade corpórea (celomócitos). Essas células se comportam como os fagócitos dos mamíferos e são responsáveis por quimiotaxia, adesão, ingestão e digestão. Esses fagócitos contêm proteases e, em alguns invertebrados, como os moluscos, produzem potentes oxidantes. Alguns fagócitos podem se agrigar e ocluir feridas, impedindo sangramentos. Invasores que não podem ser controlados por células fagocitárias podem ser isolados em nódulos celulares, similares aos granulomas dos vertebrados.

Os invertebrados podem produzir moléculas semelhantes às citocinas. Uma dessas moléculas, que é semelhante à interleucina-1, pode ativar fagócitos e estimular a

fagocitose. A estimulação de hemócitos de moluscos por LPS pode induzir a liberação de proteínas similares ao TNF, à IL-6 ou à IL-1. Proteínas de adesão de superfície celular, tais como as integrinas, são encontradas em artrópodes como a *Drosophila* ou os crustáceos de água doce (superfamílias Astacoidea e Parastacoidea). Tais proteínas podem promover a desgranulação dos hemócitos e a ativação do sistema profenoloxidase.

Sistema Ativador de Profenoloxidase (proPO)

Este sistema, encontrado na hemolinfa de artrópodes, é constituído por múltiplas enzimas que, quando ativadas, geram uma cascata de proteases ocasionando a produção do pigmento polimérico de melanina inerte (Fig. 40-2). Esse sistema é ativado pela interação entre LPS, peptidoglicanos e glicanas provenientes de bactérias ou fungos com os hemócitos. A ativação também ocorre por meio de proteases cuticulares e da hemolinfa. O sistema proPO gera fenoloxidase, uma enzima viscosa que se liga a superfícies estranhas. Essa enzima age sobre a tirosina e a dopamina para gerar melanina e depositá-la ao redor dos locais inflamados. O polímero de melanina é depositado nos tecidos adjacentes aos invasores para formar uma barreira impermeável, que bloqueia a entrada de nutrientes. Agentes oxidantes e outras moléculas antimicrobianas são também geradas durante a síntese de melanina.

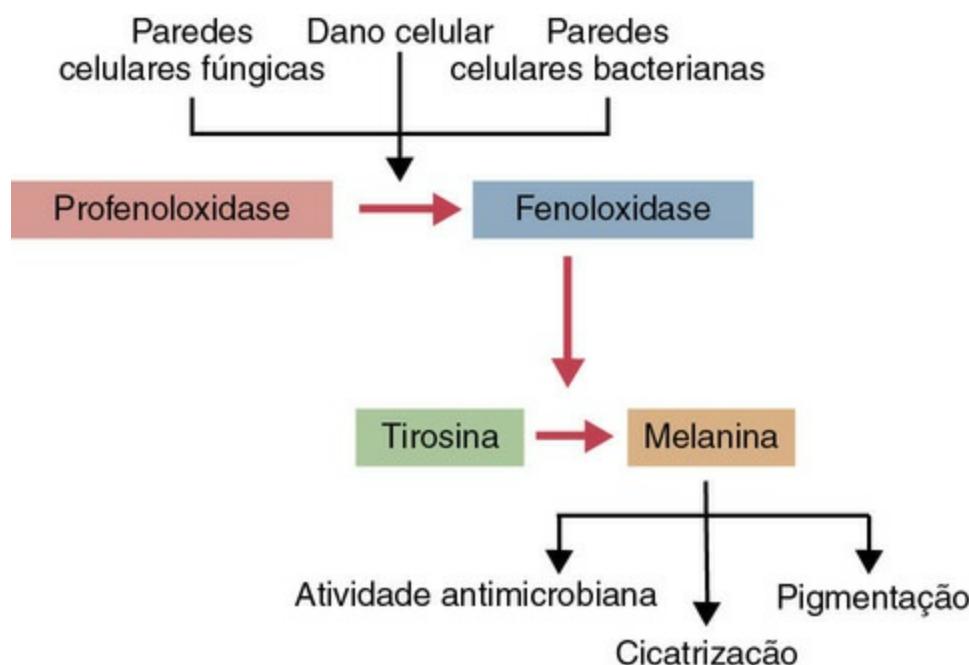


FIGURA 40-2 A via da profenoloxidase é um sistema de cascata enzimática encontrada em muitos invertebrados, nos quais desempenha importante papel defensivo.

Peptídeos Antimicrobianos

Quando bactérias infectam insetos, seus padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) são reconhecidos por receptores do tipo Toll (TLRs) e outros receptores. Devido à sua dependência da imunidade inata, os invertebrados evoluíram diversos receptores

de reconhecimento de padrão. Nos ouriços-do-mar (*Strongylocentrotus purpuratus*), por exemplo, há 222 diferentes genes TLR e mais de 200 genes similares a NOD. Os TLRs foram identificados até mesmo nos invertebrados menos desenvolvidos, como as esponjas. Diferentemente dos mamíferos, em que os TLRs reconhecem diretamente os patógenos, o *toll* da *Drosophila* é ativado por uma proteína ligante (denominada *spätzle*) gerada após o reconhecimento do patógeno.

Devido à ativação dessas vias, as células dos artrópodes produzem diversos peptídeos antimicrobianos, que são produzidos principalmente na gordura corpórea (o equivalente funcional do fígado de mamíferos), embora alguns possam ser sintetizados localmente, na superfície corpórea. Os peptídeos surgem cerca de 2 horas após a invasão bacteriana e alcançam níveis máximos em 24 horas. Em alguns insetos, a atividade é de curta duração e desaparece em poucos dias; em outros, pode permanecer por muitos meses. Cerca de 400 peptídeos antimicrobianos diferentes, incluindo as defensinas, foram identificados em invertebrados. Os invertebrados também geram lectinas, que podem se ligar a carboidratos microbianos, tais como LPS, glicanas, mananas e ácido siálico. Estas incluem as lectinas do tipo C e as pentraxinas e são, portanto, análogas às proteínas de fase aguda dos mamíferos. Essas lectinas dos invertebrados atuam como opsoninas e estimulam a ativação do sistema da profenoloxidase. Os insetos também produzem a enzima antibacteriana lisozima.

O sistema complemento é antigo, e alguns de seus componentes apareceram bem antes do surgimento dos vertebrados. Duas proteínas semelhantes aos componentes C3 e Bf do sistema complemento foram rastreadas até os celenterados. É provável que o C3 ancestral fosse ativado proteoliticamente pelo Bf e, então, formasse uma ponte covalente tioéster com moléculas estranhas. Quando os cordados surgiram, há cerca de 900 milhões de anos, moléculas como a MBL e as MASPs foram recrutadas para o sistema complemento para estabelecer a via das lectinas. Proteínas homólogas à MBL, ficolinas, MASPs, C3, C2/fator B e um receptor para C3 foram identificados nos ascídios (*sea squirts*). Dessa forma, os invertebrados possuem tanto a via alternativa quanto a via das lectinas. Uma vez ativado por essas vias, o sistema complemento dos invertebrados pode opsonizar os micróbios invasores.

RNA de Interferência

A via intracelular do RNA de interferência (RNAi) é um sistema de silenciamento de genes que parece ter evoluído para impedir que os vírus se replicassem dentro das células infectadas. É especialmente importante como um sistema de defesa nos invertebrados (Fig. 40-3). O RNA ocorre normalmente na forma de fita simples (ss). Longos segmentos de RNA de dupla fita (dsRNA) não estão presentes em células eucarióticas saudáveis, mas são observados caso a célula seja infectada por um vírus RNA. Quando uma célula infectada por vírus produz dsRNA, esta molécula é rapidamente degradada por uma enzima chamada *dicer* em muitos fragmentos curtos. Esses fragmentos, ou pequenos RNAs de interferência (siRNAs), são, então, estabilizados por um complexo proteico denominado complexo de silenciamento induzido por RNA (RISC). Metade desses siRNAs é complementar aos RNAs

mensageiros (mRNAs) virais e, assim, se liga a eles. Após a captura dos mRNAs virais pela ligação aos complexos RISC, essas moléculas são rapidamente degradadas e a replicação viral é efetivamente bloqueada.

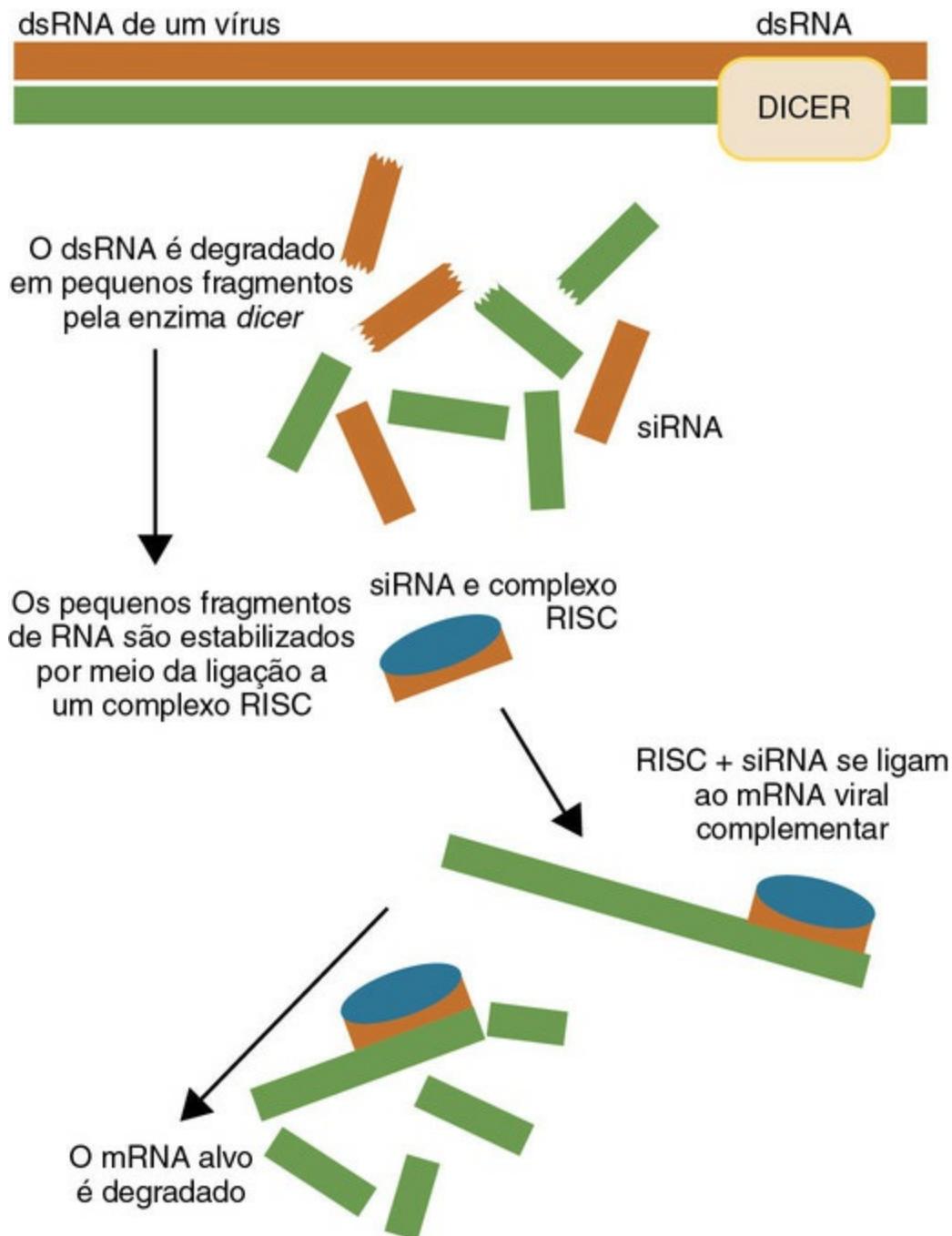


FIGURA 40-3 O mecanismo do RNA de interferência, um importante mecanismo de defesa nos invertebrados (e nas plantas). O RNA de fita dupla não deve estar no citoplasma celular normal, saudável. Sua presença indica que um RNA viral está infectando a célula. Este dsRNA é degradado por uma enzima denominada *dicer* em pequenos fragmentos (pequenos RNA de interferência). Os pequenos fragmentos são então estabilizados por um conjunto de proteínas, denominado complexo RISC. Metade desses fragmentos de siRNA é complementar aos RNA mensageiros virais dentro da célula. Assim, se ligam especificamente ao mRNA que, desse modo, é degradado.

Imunidade Adaptativa

Os invertebrados não fabricam anticorpos. A habilidade de montar respostas imunes

adaptativas surgiu com os vertebrados mandibulados. Contudo, proteínas da superfamília das imunoglobulinas foram detectadas em artrópodes, equinodermos e moluscos, bem como nos protocordados. Algumas dessas proteínas podem se ligar especificamente a moléculas estranhas. Nos insetos, há uma proteína pertencente à superfamília das imunoglobulinas denominada Dscam, que pode ser bastante diversificada por processamento (*splicing*) alternativo. As isoformas de Dscam estão expressas nos tecidos imunes e são secretadas como proteínas solúveis na hemolinfa. As espécies de *Drosophila* podem expressar mais de 18.000 isoformas dessa molécula. Os hemócitos expressam de 14 a 50 formas de Dscam, que podem se ligar às bactérias e estimular sua fagocitose. Não se sabe como o autorreconhecimento é evitado na Dscam.

Rejeição a Enxertos

Os invertebrados podem rejeitar alo e xenoenxertos. Por exemplo, a rejeição ao aloenxerto mediado por células ocorre em esponjas, celenterados, anelídeos e equinodermos. Quando duas colônias idênticas de esponjas são colocadas lado a lado para crescer em contato uma com a outra, não ocorre reação. Se, entretanto, esponjas de duas colônias diferentes forem colocadas para crescer em contato, ocorre destruição local de tecido ao longo da área de contato, com cada esponja tentando destruir a outra.

Os anelídeos, como as minhocas, também podem rejeitar alo e xenoenxertos. A rejeição aos xenoenxertos (de outras espécies de minhocas) leva cerca de 20 dias. Células invadem o enxerto e o tecido enxertado fica branco, inchado, torna-se edematoso e, por fim, morre. Se o verme receptor for enxertado com um segundo pedaço de pele do mesmo doador, o segundo enxerto é rejeitado mais rapidamente que o primeiro. Essa habilidade de rejeitar rapidamente o segundo enxerto pode ser transferida adotivamente por celomócitos de animais sensibilizados.

Imunidade em Vertebrados

Há 7 classes de vertebrados vivos: os peixes não mandibulados, os peixes cartilaginosos, os peixes ósseos, os anfíbios, os répteis, as aves e os mamíferos ([Fig. 40-4](#)).

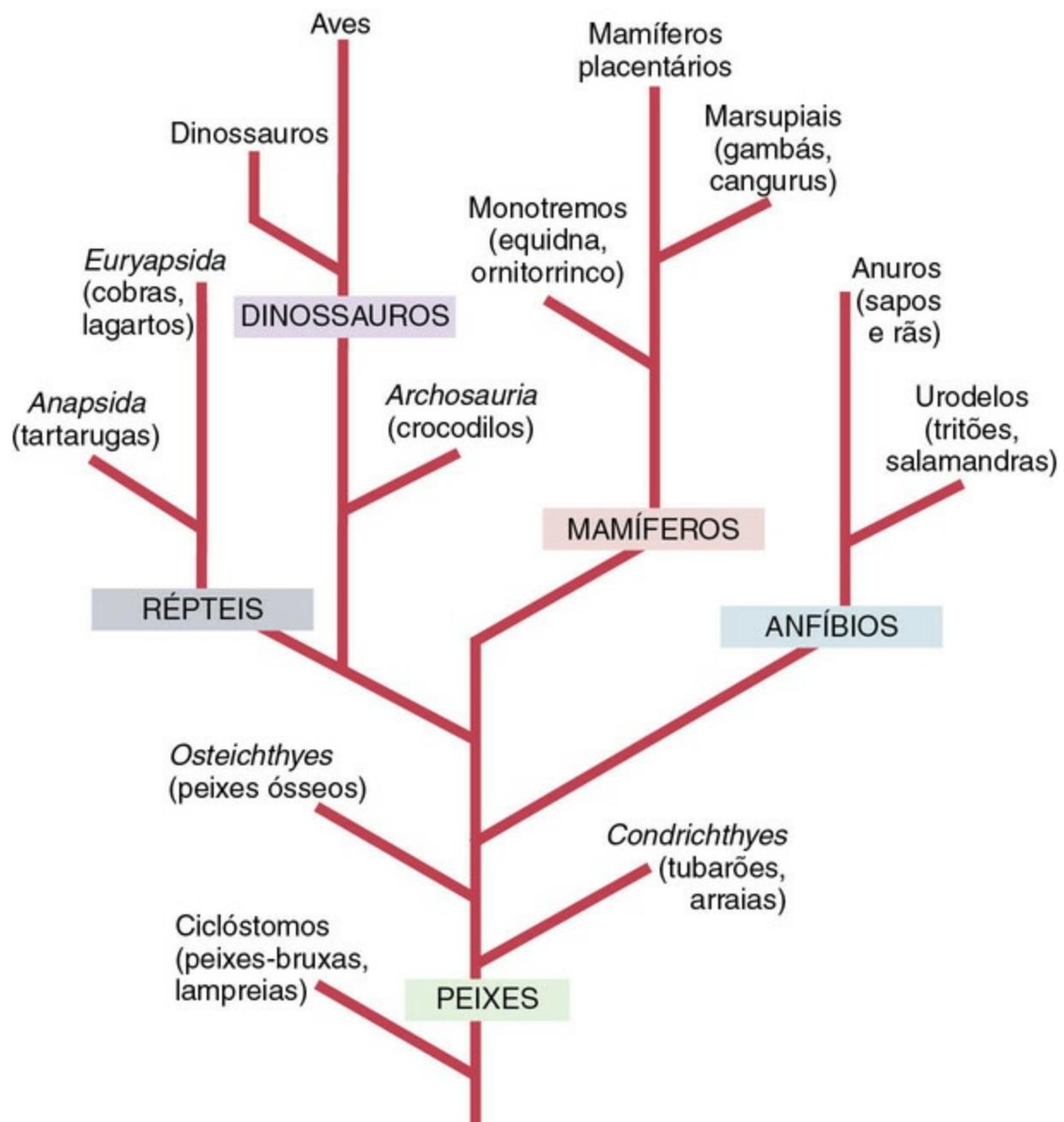


FIGURA 40-4 Árvore filogenética simplificada mostrando as principais relações entre os vertebrados.

Os peixes surgiram cerca de 450 milhões de anos atrás, bem antes dos mamíferos. O peixe vivo menos desenvolvido pertence à classe *Agnatha*, dos peixes não mandibulados ou ciclóstomos, tais como a lampreia e a feiticeira. Os *Chondrichthyes* são consideravelmente mais complexos que os ciclóstomos. São peixes com esqueleto cartilaginoso e incluem as arraias e os tubarões (os elasmobrânquios). Os peixes mais complexos são os peixes ósseos da classe *Osteichthyes*, que inclui a imensa maioria dos peixes modernos, os teleósteos. Por terem evoluído há muito tempo, os peixes são mais diversos que os mamíferos, e há grandes diferenças entre os sistemas imunes de cada classe.

Existem duas ordens principais de anfíbios: a menos evoluída *Urodea*, que inclui os anfíbios de corpo alongado, com cauda, tais como as salamandras e os tritões; e a *Anura*, uma ordem avançada e sem cauda que inclui os sapos e as rãs. Essas duas ordens também apresentam diferenças significativas quanto às suas capacidades imunológicas.

Hoje há três subclasses de répteis: a *Anapsida*, que inclui as tartarugas; a *Lepidosauria*, composta por lagartos e cobras; e *Archosauria*, que inclui os crocodilos e os jacarés.

Os dinossauros eram bastante diferentes dos verdadeiros répteis para possuírem sua própria classe, a *Dinosauria*. Embora a maioria dos dinossauros tenha desaparecido há 65 milhões de anos, ao final do período cretáceo, seus descendentes modernos são as aves. Ao contrário dos répteis, as aves são (e os dinossauros eram) endotérmicos, ou seja, de sangue quente. Em consequência disso, as aves compartilham com os mamíferos todos os benefícios provenientes da eficiência fisiológica e bioquímica bastante aumentada.

Os mamíferos se dividem em três ordens: *Prototheria*, composta por monotremos, ou mamíferos que põem ovos, tais como o ornitorrinco e as equidnas; *Metatheria*, composta pelos marsupiais ou mamíferos com bolsa, tais como o gambá e os cangurus; e os eutérios (*Eutheria*), ou mamíferos placentários. Os marsupiais e os eutérios são os mais estreitamente parentados. Os dois grupos divergiram há cerca de 172 milhões de anos. A maior parte deste livro é dedicada à imunologia dos mamíferos da ordem *Eutheria*.

Imunidade em Ciclóstomos

Os mais primitivos dentre os vertebrados vivos são os ciclóstomos, os peixes sem mandíbula, como as lampreias e as feiticeiras. Esses peixes fabricam diversos tipos de proteínas que podem se ligar às bactérias e estimular a fagocitose por leucócitos. Algumas dessas proteínas são semelhantes àquelas do sistema complemento. Suas sequências de aminoácidos lembram os componentes C3, C4 e C5 e contêm uma ponte tioéster oculta. As lampreias possuem um ortólogo do C1q mamífero que age como uma lectina. Os ciclóstomos possuem tanto a via alternativa quanto a via das lectinas, mas não os componentes líticos do sistema complemento. O sistema complemento das lampreias promove, então, mais fagocitose do que lise. O C3 da lampreia tem características do ancestral comum de C3 e C4 e seu fator B é similar ao ancestral comum do fator B e C2.

Os ciclóstomos apresentam dois tipos de leucócitos sanguíneos. Uma população é semelhante aos monócitos, enquanto a outra se assemelha aos linfócitos. Por não possuírem as recombinases adequadas, os ciclóstomos não sintetizam anticorpos ou receptores de linfócitos T (TCRs). Em vez disso, montam uma forma diferente de resposta humoral adaptativa por meio da utilização de uma população de receptores variáveis de linfócitos (VLRs) não relacionados às imunoglobulinas. Existem dois tipos principais de VLR: o VLRA é encontrado apenas nas superfícies celulares e o VLRB é secretado e ligado à célula.

Os ciclóstomos geram uma enorme diversidade de VLRs por meio de rearranjos do DNA, a partir de um processo semelhante à conversão gênica. Isto envolve a inserção de números variáveis de módulos ricos em leucina em um gene incompleto de VLR na linhagem germinativa. Esses módulos são obtidos a partir de grandes bibliotecas localizadas ao final de cada gene de VLR e são inseridos no meio deste para gerar um gene funcional. Assim, o sítio de ligação desses VLRs é recoberto por aminoácidos hipervariáveis, positivamente selecionados. Calcula-se que os ciclóstomos sejam capazes de montar 10^{14} receptores únicos dessa maneira. Também parece que cada linfócito da

lampreia expressa um VLR específico, sugerindo a existência de uma seleção clonal nesse sistema. Os dois tipos de VLR provavelmente estão ancorados na membrana do linfócito, mas o VLRB pode ser liberado após o estímulo抗原. Os estimulantes de linfócitos T aumentam mais a produção de VLRA do que a de VLRB.

A produção de VLRs representa, portanto, um mecanismo muito diferente daquele envolvido na diversidade das imunoglobulinas e dos TLRs, que surgiu mais ou menos ao mesmo tempo (cerca de 450 milhões de anos atrás). Isto serve, novamente, para enfatizar os benefícios de um sistema imune adaptativo baseado em linfócitos capazes de combater patógenos intra e extracelulares. A maioria dos vertebrados avançados desenvolveu linfócitos T e B. Os peixes não mandibulados desenvolveram VLRA e VLRB.

O peixe feiticeira mantido sob boas condições, em um ambiente quente, pode rejeitar aloenxertos cutâneos. Os enxertos primários levam cerca de 72 dias a 18 °C para ser rejeitados; os enxertos secundários são rejeitados em cerca de 28 dias. É provável que esta rejeição se deva aos mecanismos inatos.

“Big Bang” Imunológico

O sistema imune adaptativo depende da existência de dois sistemas-chave de receptores de antígenos, o TCR e o receptor de linfócitos B (BCR). Os dois necessitam do rearranjo dos segmentos gênicos V, D e J para formar receptores funcionais de ligação ao antígeno. Os invertebrados e os ciclóstomos não podem rearranjar esses genes, mas os peixes cartilaginosos e ósseos podem. Em algum momento durante os 100 milhões de anos entre a divergência entre os vertebrados não mandibulados e os mandibulados e o aparecimento dos peixes cartilaginosos e ósseos, há cerca de 450 milhões de anos, surgiu a maquinaria enzimática necessária para a recombinação dos segmentos gênicos V. O mecanismo deste aparecimento repentino não é conhecido. Foi sugerido, no entanto, que um transpon carregando os precursores dos genes ativadores de recombinases *RAG-1* e *RAG-2* ou, mais provavelmente, uma integrase bacteriana, foi inserido em um gene semelhante ao V da superfamília das imunoglobulinas na linhagem germinativa dos primeiros vertebrados mandibulados (Fig. 40-5). Assim, o gene da imunoglobulina poderia ser expresso somente após o processamento mediado pelas enzimas RAG. Desta forma, surgiu, em um importante salto evolucionário, a habilidade de geração de sítios de ligação ao antígeno e imunoglobulinas funcionais. Isto permitiu aos animais, pela primeira vez, responder especificamente aos antígenos previamente encontrados. As vantagens desse novo sistema “melhorado” foram tais que, agora, é considerado uma característica de todos os vertebrados mandibulados. Isso não resultou, obviamente, no descarte das defesas imunes inatas. As lectinas, o sistema complemento e as células NK continuam sendo componentes essenciais da imunidade dos vertebrados. Também é importante ressaltar que a imunidade adaptativa não confere invencibilidade aos agentes infecciosos. A imunidade adaptativa simplesmente dificultou a vida dos micróbios e conferiu maior vantagem seletiva aos animais com tais defesas. A vantagem seletiva da imunidade adaptativa, porém veio com custos, como a possibilidade de desenvolvimento de doenças autoimunes.

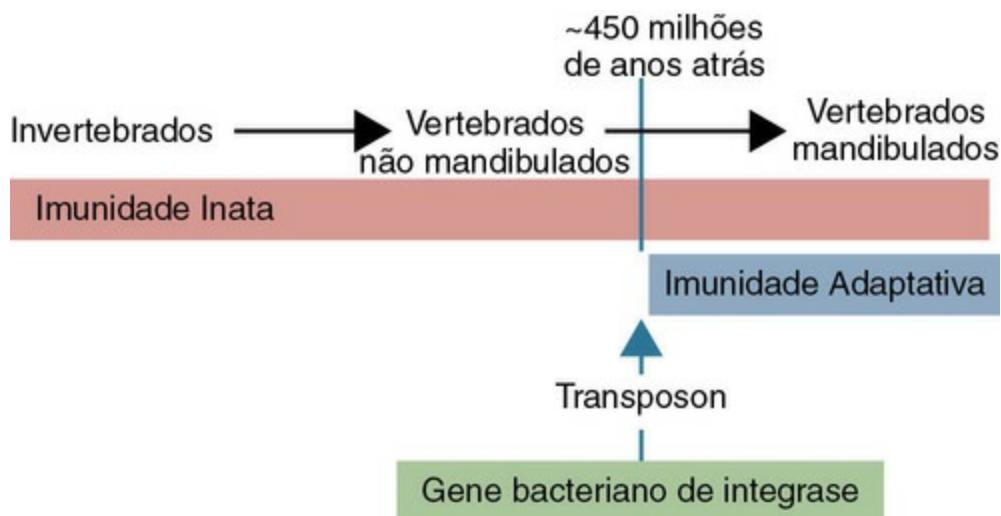


FIGURA 40-5 A imunidade inata é uma característica de todos os animais, tanto vertebrados como invertebrados. A imunidade adaptativa, por outro lado, é encontrada apenas nos vertebrados mandibulados, ou seja, os animais mais evoluídos que os peixes não mandibulados. Foi sugerido que a habilidade de montar respostas imunes adquiridas se deve à transferência de um gene de integrase bacteriana para a linhagem germinativa de um vertebrado, por meio de um transpon.

Imunidade em Peixes Mandibulados

Imunidade Inata

Os peixes empregam subsistemas inatos, como TLRs, que são similares àqueles encontrados em mamíferos. Há seis principais famílias de TLRs nos vertebrados e, em cada uma, estas moléculas reconhecem uma classe geral de PAMPs. As funções e especificidades de ligação de cada família TLR pouco mudaram durante a evolução dos vertebrados (os micróbios não mudaram e, assim, tampouco os TLRs). Os ortólogos de TLR 14, TLR 21, TLR 22 e TLR 23 observados em peixes não foram encontrados em mamíferos. Os peixes são resistentes aos efeitos tóxicos do LPS, uma vez que seu TLR4 não reconhece essa molécula. Os peixes são, constantemente expostos a vírus aquáticos e devem se defender conforme adequado. A estimulação do sistema IFN de tipo I pelo TLRs é importante para a imunidade inata desses animais.

Nas respostas inflamatórias dos peixes, os granulócitos são as primeiras células a chegar e seus números atingem o pico em cerca de 12 a 24 horas. A seguir, há uma onda de macrófagos e, talvez, linfócitos. Os granulócitos são atraídos por produtos microbianos e mediadores solúveis tissulares. A resposta tende a ser prolongada e os números de macrófagos são máximos em 2 a 7 dias. Nos peixes, os granulócitos são originários do rim anterior e os macrófagos se desenvolvem a partir dos monócitos do sangue. Os macrófagos de peixes são encontrados em muitos sítios, principalmente o mesentério, o elipsoide esplênico, o rim e o átrio cardíaco.

Os neutrófilos dos teleósteos são similares em morfologia e, provavelmente, em função aos neutrófilos dos mamíferos e são observados com frequência nas lesões inflamatórias. Esses neutrófilos são fagocíticos e seus números aumentam em resposta a infecções. Eles possuem a maior parte das enzimas dos neutrófilos dos mamíferos. Foi sugerido que, em algumas espécies, os neutrófilos podem executar suas funções bactericidas mais

extracelularmente que intracelularmente. A liberação de oxidantes pelos neutrófilos nos sítios inflamatórios pode causar grave lesão tecidual. A gordura do peixe é altamente insaturada, graças à adaptação a baixas temperaturas. As gorduras poli-insaturadas são propensas à oxidação e os radicais livres podem, portanto, oxidar os tecidos lipídicos. Os peixes, então, requerem um poderoso meio para regular esta resposta. O pigmento marrom melanina pode capturar os radicais livres, e as células que contêm esse pigmento são comuns nos tecidos linfoides da maioria dos peixes ósseos, bem como nas lesões inflamatórias. É provável que a melanina proteja os tecidos contra os oxidantes produzidos pelas células fagocitárias.

Tanto os peixes ósseos quanto os cartilaginosos podem produzir lisozima, lectinas, defensinas, proteínas do sistema complemento e proteínas de fase aguda. A lisozima está presente nas ovas dos peixes e pode proteger os embriões em desenvolvimento. A lisozima dos peixes é muito mais reativa que a enzima dos mamíferos e é ativa contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Entre as proteínas de fase aguda dos peixes estão a proteína C reativa, o amiloide sérico A e o amiloide sérico P. Entretanto, seu alcance é muito menor do que em mamíferos. Uma lectina ligante de manose foi identificada em espécies como o salmão do Atlântico. Células citotóxicas naturais semelhantes às células NK dos mamíferos foram descritas nos peixes ósseos, e são produzidas no rim anterior. Peptídeos antimicrobianos denominados piscidinas são encontrados em mastócitos e células fagocíticas de peixes ósseos. A microscopia eletrônica sugere que esses peptídeos podem entrar em fagossomos e provavelmente atuam na morte de invasores intra e extracelulares.

Os peixes cartilaginosos e ósseos possuem todas as três vias de ativação do sistema complemento: a via clássica, a via alternativa e a via das lectinas. As duplicações gênicas necessárias para o desenvolvimento da via clássica surgiram antes do aparecimento dos peixes cartilaginosos. A via lítica dos peixes gera um complexo terminal do sistema complemento similar àquele formado em mamíferos, embora funcione em temperatura ideal mais baixa ($\sim 25^{\circ}\text{C}$). Ao contrário de outros vertebrados, nos quais o C3 é codificado por uma cópia única do gene, o C3 dos peixes ósseos é produzido em múltiplas isoformas funcionais. Por exemplo, a truta arco-íris tem 4 isoformas de C3, a carpa tem 8 e o goraz tem 5. Tais isoformas são diferentes em estrutura e habilidade de ligação a diferentes superfícies ativadoras. Foi sugerido que esse polimorfismo do sistema complemento pode permitir uma destruição mais eficiente de diferentes microrganismos invasores. Como observado nos mamíferos, o C3 é um componente do sistema complemento encontrado em altas concentrações no soro dos peixes. As proteínas reguladoras semelhantes à proteína ligante de C4 e ao fator H foram identificadas no robalo-da-areia.

Imunidade Adaptativa

Os peixes cartilaginosos e ósseos podem montar respostas imunes adaptativas e possuem um conjunto completo de órgãos linfoides, à exceção da medula óssea (Fig. 40-6). Esses animais possuem timo, localizado logo acima da faringe, originário dos primeiros arcos branquiais. Nos peixes imaturos, pequenos poros seguem da faringe

para o timo, sugerindo que este pode ser diretamente estimulado por antígenos da água circundante. Nesses animais, a timectomia pode prolongar a sobrevida de aloenxertos e reduzir as respostas anticórpicas. Anticorpos e células ligantes de antígenos podem ser detectados no timo durante a resposta imune, sugerindo que esse órgão contém células semelhantes aos linfócitos T e B. Apesar de o timo poder diminuir de volume em resposta a hormônios ou às estações do ano, a involução devido à idade é inconsistente e o órgão pode ser encontrado em muitos peixes mais velhos.

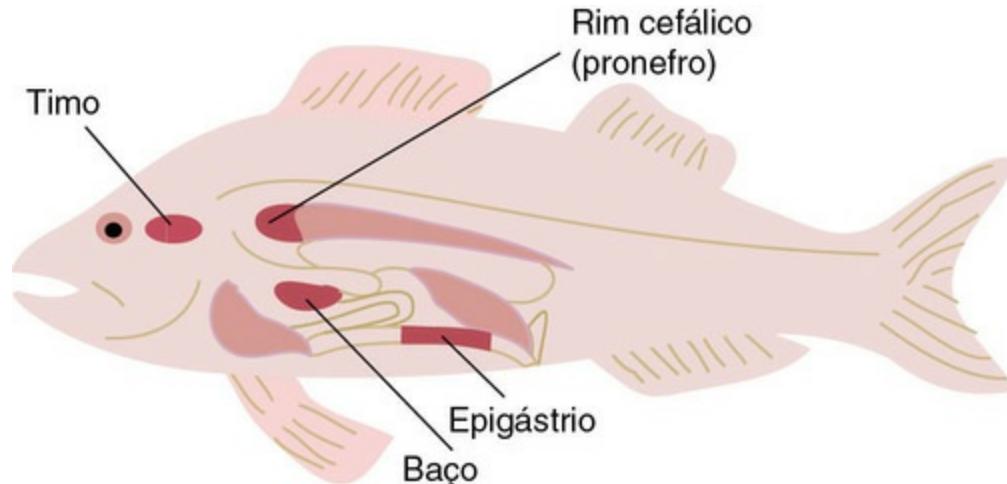


FIGURA 40-6 Órgãos linfoideos de um peixe ósseo.

Os rins dos peixes se diferenciam em duas seções. O opistonéfron, ou rim posterior, é um órgão excretor que tem as mesmas funções do rim dos mamíferos. Em contraste, o pronéfron, ou rim anterior, é um órgão linfoide que contém células produtoras de anticorpos e fagócitos. O pronéfron desempenha uma função análoga à da medula óssea e à dos linfonodos. Os peixes possuem baço, com estrutura e localização similares àquelas observadas nos mamíferos.

Agregados de linfócitos são proeminentes no trato intestinal dos peixes. Além disso, estruturas linfomieloides que parecem produzir granulócitos são observadas na submucosa do esôfago (órgão de Leydig) e nas gônadas (órgão epigonal) dos tubarões. Algumas espécies possuem os dois órgãos, mas outras podem ter apenas um. Nos peixes cartilaginosos, o órgão epigonal e o órgão de Leydig expressam proteínas RAG, bem como TdT e outros fatores de transcrição específicos de linfócitos B, e aparecem ser órgãos linfoideos primários. O órgão epigonal parece funcionar, da mesma forma que a medula óssea dos mamíferos, como uma fonte de linfócitos B durante a vida.

Os peixes possuem agregados de macrófagos que contêm pigmentos como a melanina e a hemossiderina. Estes centros de melanomacrófagos são encontrados no baço, no fígado e nos rins. Os antígenos podem persistir nesses centros por longos períodos e parecem ser precursores dos centros germinativos encontrados nos vertebrados mais evoluídos.

Os peixes possuem linfócitos verdadeiros que se assemelham àqueles dos mamíferos. Linfócitos B podem ser encontrados no timo, rim anterior, baço, órgão de Leydig e sangue, e suas imunoglobulinas de superfície atuam como receptores de antígeno. Estes

linfócitos B podem amadurecer e se tornar plasmócitos. No entanto, ao contrário dos linfócitos B dos mamíferos, os linfócitos B dos teleósteos podem fagocitar partículas, gerar fagolisossomos e destruir micróbios ingeridos. Esses achados indicam que os linfócitos B podem ter evoluído de uma célula fagocitária ancestral e podem ser responsáveis pelas aparentes similaridades entre macrófagos e células B1 dos mamíferos. Linfócitos T auxiliares e T citotóxicos podem ser detectados em peixes.

Imunoglobulinas

Os peixes cartilaginosos, como os tubarões, são os vertebrados menos evoluídos que possuem sistema imune adaptativo. Como outras espécies, estes animais produzem diversos isótipos de imunoglobulinas.

As cadeias leves dos vertebrados podem ser classificadas em um de quatro “clãs” ancestrais que se originaram antes do surgimento dos peixes cartilaginosos: um restrito aos elasmobrânquios, denominado braço σ ; um em todos os grupos, à exceção dos peixes ósseos, chamado σ -cart; um em todos os grupos, com exceção das aves (κ); e um em todos os grupos, exceto nos peixes ósseos (λ). Desde que apareceram, há 450 milhões de anos, todos mantiveram identidades separadas, sugerindo a existência de uma base funcional para essas diferenças.

As imunoglobulinas são encontradas desde os peixes cartilaginosos, uma vez que estes animais possuem os genes ativadores de recombinação *RAG-1* e *RAG-2*. A maneira pela qual essas moléculas de imunoglobulinas são codificadas pelos genes das cadeias leve e pesada e as estruturas dos segmentos gênicos V, J e C são similares às observadas nos mamíferos. Contudo, tais moléculas diferem das dos mamíferos quanto à organização dos segmentos gênicos da imunoglobulina dentro do genoma. Por exemplo, os tubarões e outros peixes elasmobrânquios apresentam os genes das imunoglobulinas agrupados, nos quais os segmentos V, D, J e C formam agrupamentos que se duplicam muitas vezes. Logo:

-VDJC—VDJC—VDJC—VDJC—VDJC—

Existem 200 a 500 destes agrupamentos de VDJC nos tubarões; cada agrupamento tem cerca de 16 quilobases (kb) de tamanho. Cerca de metade desses agrupamentos parece ser funcional (esse arranjo é, de alguma forma, similar ao observado nos genes *TRA* e *TRB* nos mamíferos). Os peixes teleósteos, por outro lado, apresentam arranjo gênico da cadeia pesada da imunoglobulina semelhante ao dos mamíferos (o padrão translocon), com múltiplos genes *VH* dispostos dessa forma:

-V-V-V-V-V-D-D-J-J-J-C—

Os genes da cadeia leve dos teleósteos, no entanto, são arranjados pelo padrão de agrupamentos de modo que, por exemplo, no bagre, as cadeias pesadas são dispostas no

padrão translocon e os genes da cadeia leve seguem o padrão de agrupamentos. As imunoglobulinas dos tubarões mostram evidências de hipermutação somática.

A IgM é a mais antiga das classes de imunoglobulinas e é encontrada em peixes ósseos e cartilaginosos (Fig. 40-7). Os peixes cartilaginosos geralmente possuem tanto a IgM pentamérica como a monomérica no soro. Os peixes ósseos apresentam IgM tetramérica e monomérica. Essas diferentes formas podem compensar a perda de IgG. Recentemente, vários outros isótipos de imunoglobulina foram identificados nos elasmobrâquios. Dentre tais isótipos, estão o IgNAR (do inglês, *new antigen receptor*, novo receptor de antígeno) no tubarão-lixa, IgW no tubarão-de-chifre, IgR na arraia e IgT na truta. Outros isótipos de imunoglobulina espécie-específicos são IgZ no paulistinha (*Danio rerio*), IgH no baiacu (Tetraodontidae) e IgM-IgZ quimérica na carpa comum.

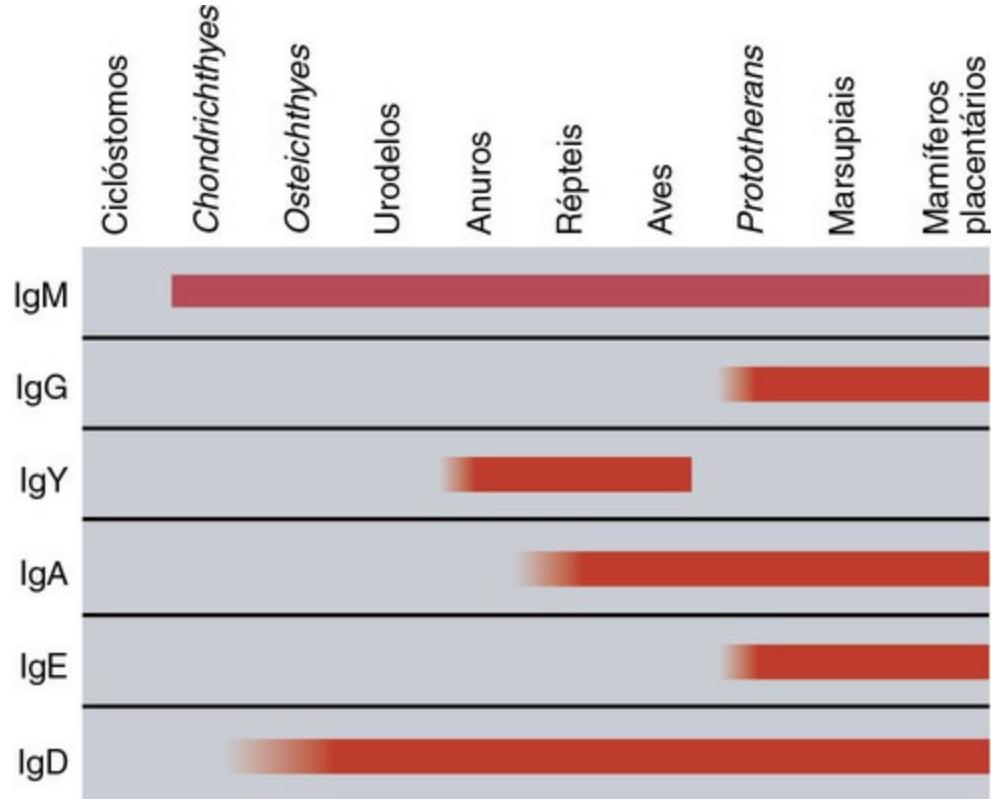


FIGURA 40-7 Evolução das principais classes de imunoglobulinas.

A IgNAR é composta apenas por cadeias pesadas, sem cadeias leves associadas. Assim, os抗ígenos se ligam a um único domínio variável de cadeia pesada de forma similar à observada nas imunoglobulinas de camelos. A cadeia pesada da IgW é ortóloga à IgD. Essa cadeia pesada é encontrada em duas formas: a convencional, e uma curta e truncada, similar à forma truncada da IgY das aves. Os segmentos gênicos de IgT estão localizados acima dos genes da IgM, em uma disposição muito incomum. Como esperado, a IgT é produzida logo no início da vida da truta em desenvolvimento. A IgD foi identificada em bagres, halibutes (*Hippoglossus* spp.), salmões e bacalhaus. Esta IgD apresenta algumas similaridades com a encontrada em mamíferos, incluindo a coexpressão com IgM na superfície dos linfócitos B devido ao processamento (*splicing*) alternativo.

Uma característica incomum da imunidade dos elasmobrânquios é a existência de genes de imunoglobulina rearranjados na linhagem germinativa. Estes genes parecem atuar logo no início do desenvolvimento, mas tendem a ser silenciados mais tarde, quando são substituídos por genes rearranjados. No tubarão-lixa (*Ginglymostoma cirratum*) neonato, a imunoglobulina predominante é codificada por um gene rearranjado da linhagem germinativa. As respostas humorais dos peixes são caracterizadas pela predominância de IgM e respostas secundárias relativamente baixas. Os anticorpos de peixes, na presença de soro normal como fonte de complemento, podem lisar as células-alvo e são eficientes na aglutinação. Não há evidências de que os anticorpos dos peixes possam funcionar como opsoninas, nem foram detectados receptores Fc nas células fagocitárias. As paredes dos vasos sanguíneos dos peixes são permeáveis à IgM. Dessa forma, os anticorpos são encontrados na maior parte dos fluidos teciduais (plasma, linfa e muco cutâneo). A transferência de anticorpos de fêmeas imunizadas para seus ovos foi descrita em uma espécie de linguado (*Pleuronectidae*).

Nem todos os抗ígenos são eficientes imunógenos nos peixes. Os抗ígenos proteicos solúveis são pouco imunogênicos, diferentemente dos抗ígenos particulados, como bactérias ou eritrócitos estranhos, que são bastante imunogênicos. Muitos peixes cartilaginosos sofrem efeitos sazonais na produção de anticorpos, ou seja, sob condições constantes de luz e temperatura, as respostas imunes são mais fracas no inverno do que no verão. As interações sociais também podem influenciar as respostas imunes: peixes mantidos em altas densidades populacionais apresentam imunossupressão. ([Quadro 40-1](#)).

Quadro 40-

1

Autoimunidade Induzida por Vacina em Peixes

As vacinas com adjuvantes oleosos são amplamente empregadas na aquacultura para a prevenção de infecções. Em algumas circunstâncias, a administração dessas vacinas a salmões do Atlântico criados em cativeiro pode resultar na ativação policlonal de linfócitos B, na produção de múltiplos autoanticorpos e no desenvolvimento de glomerulopatia membranoproliferativa e espondilite. Os autoanticorpos são direcionados contra抗ígenos nucleares e citoplasmáticos, imunoglobulinas (fatores reumatóides), ssDNA, cromatina, tiroglobulina, eritrócitos e ferritina. Estas não são reações inespecíficas; em vez disso, cada peixe desenvolve seu próprio padrão de autorreatividade, com diferentes níveis de resposta contra cada autoantígeno. As lesões renais observadas indicam a presença de reações mediadas por imunocomplexos. Essas reações induzidas por vacina podem influenciar o uso contínuo de adjuvantes oleosos nas vacinas para salmões.

Koppang EO, Bjerkås I, Haugavoll E, et al. Vaccination-induced systemic autoimmunity in farmed Atlantic salmon, *J Immunol* 181: 4807-14, 2008.

Imunidade Mediada por Células

A aquisição da atividade de recombinase capacitou os peixes a gerar TCRs rearranjados e homólogos. A estrutura completa destes TCRs é semelhante à observada nos mamíferos. Os genes TCR da linhagem germinativa não são rearranjados e estão organizados segundo o padrão de agrupamentos. Os peixes possuem os genes do complexo de histocompatibilidade principal (MHC) de classe I e II, mas tais genes não foram encontrados em agnatas ou invertebrados (os genes de MHC de classe III, por outro lado, foram encontrados nos cordados primitivos). A estrutura básica de cada molécula de MHC foi conservada, da mesma forma que a organização dos *loci* dos genes classe I e classe II, embora estes *loci* estejam em cromossomos diferentes nos peixes teleósteos ([Quadro 40-2](#)).

Quadro 40-

2

O Curioso Caso do Bacalhau

O sistema imunológico do bacalhau do Atlântico (*Gadus morhua*) é muito estranho: não apresenta moléculas de MHC de classe II nem a cadeia invariante chaperone (II). Além disso, o gene de CD4, a proteína ligante de MHC II dos linfócitos T, é um pseudogene truncado. Assim, o bacalhau é incapaz de processar e apresentar抗ígenos bacterianos e parasitários a seus linfócitos T da maneira convencional. Apesar disso, o bacalhau não parece ser mais suscetível a doenças infecciosas em seu habitat natural de águas frias. O bacalhau deve, portanto, compensar de alguma forma a ausência da via mediada pelo MHC de classe II. Isto foi conseguido por meio da grande expansão em número e complexidade de seus genes de MHC de classe I. Além disso, o bacalhau apresenta uma extensa população de famílias de TLR, dependendo muito dos TLRs, principalmente do TLR9, para detectar o DNA bacteriano. O bacalhau do Atlântico também apresenta altíssimos níveis séricos de IgM e muitos neutrófilos em sua corrente sanguínea.

Star B, et al. The genome sequence of Atlantic cod reveals a unique immune system. *Nature*. 2011; 407: 277-10.

Os peixes cartilaginosos lentamente rejeitam aloenxertos de escamas, ao passo que os peixes ósseos os rejeitam de forma muito mais rápida. Transplantes repetidos levam à rejeição acelerada. Os aloenxertos rejeitados são infiltrados por linfócitos e apresentam destruição dos vasos sanguíneos e das células pigmentadas. Como em todos os ectotermos, a rejeição ao enxerto é mais lenta em temperaturas mais baixas. Muitas citocinas foram identificadas nos peixes, incluindo IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF- α , TGF- β , IFN- β e IFN- γ .

Imunidade em Anfíbios

Durante a evolução dos vertebrados, seus sistemas imunológicos sofreram um aumento progressivo em sua complexidade ([Fig. 40-8](#)). Isso é bem observado nos anfíbios, onde há diferenças marcantes entre os urodelos menos complexos (anfíbios de cauda, como os

tritões e as salamandras) e os anuros, muito mais evoluídos, como os sapos e as rãs. Além disso, os anfíbios passam por uma metamorfose complexa ao amadurecerem de girinos à forma adulta, o que tem efeitos significativos sobre o desenvolvimento do sistema imune.

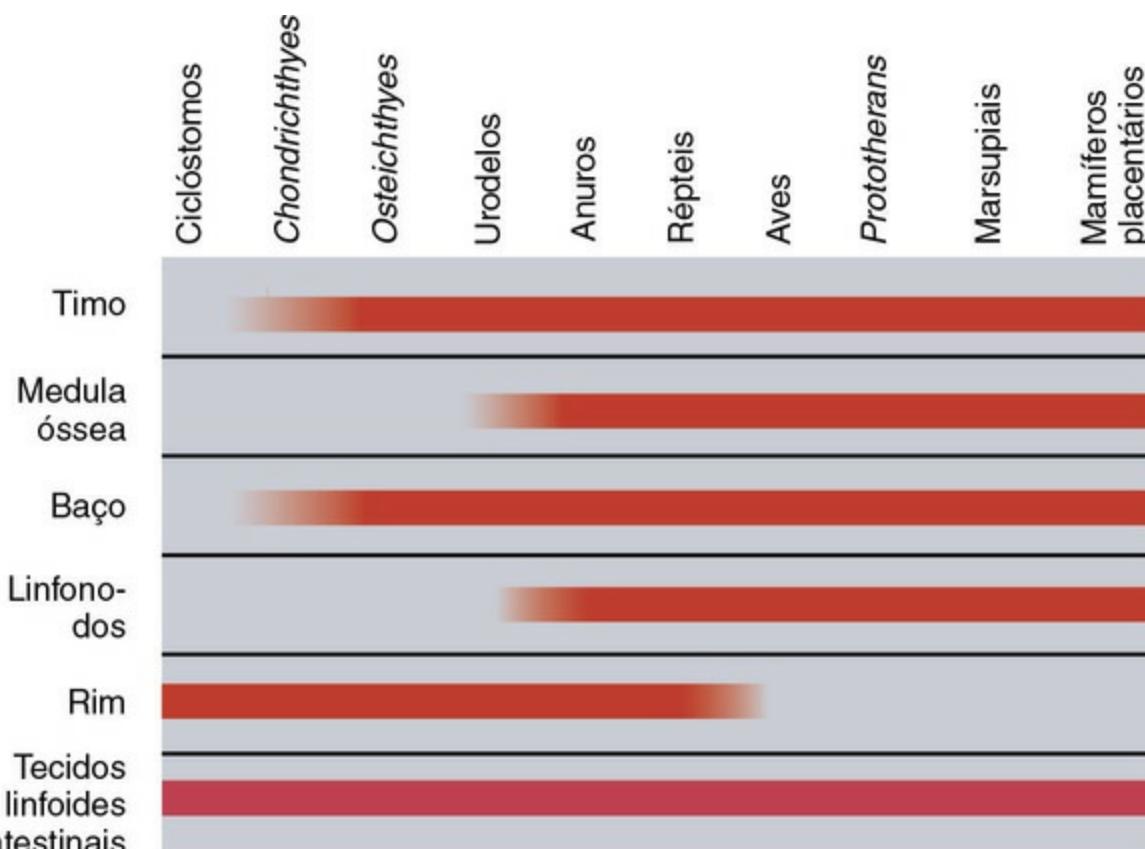


FIGURA 40-8 Evolução dos principais órgãos linfoideos nos vertebrados.

Uma característica notável da imunidade inata anfíbia é a presença de muitos peptídeos antimicrobianos potentes na pele. Os anfíbios também possuem um sistema complemento que, apesar de similar ao dos mamíferos, é mais eficiente a 16 °C.

Anfíbios Urodelos

Os urodelos geralmente não possuem medula óssea, embora algumas salamandras possam apresentar uma pequena quantidade de tecido linfoide no interior de seus ossos longos. O timo desses animais se desenvolve lentamente, aparecendo apenas na 7^a semana de vida. A timectomia retarda ou bloqueia a rejeição de aloenxertos cutâneos, os rins retêm sua função linfoide, como nos peixes e as células-tronco surgem das áreas intertubulares dos rins, tanto em urodelos como nos anuros. No baço, as polpas vermelha e branca não estão separadas.

Os urodelos produzem uma IgM monomérica e podem montar boas, porém lentas, respostas anticórpicas contra抗ígenos bacterianos. Esses animais não respondem a抗ígenos proteicos solúveis, como albumina sérica ou ferritina. Outros isótipos de imunoglobulinas encontrados em urodelos são a IgY e a IgP.

Um aloenxerto cutâneo leva cerca de 28 a 42 dias para ser rejeitado nos anfíbios

urodelos. O aloenxerto parece saudável por cerca de 3 semanas e, então, é lentamente rejeitado. A rejeição do transplante é prontamente visível, já que a destruição das células de pigmento deixa a pele branca. Uma segunda rejeição leva cerca de 8 a 20 dias no tritão, e a memória aloimune dura pelo menos 90 dias.

Anfíbios Anuros

Ao contrário dos urodelos, os anuros (sapos e rãs) possuem medula óssea completamente funcional. O timo surge a partir da segunda bolsa faríngea e involui por volta de 1 ano de idade. Também involui durante a metamorfose do girino para o estágio adulto, regenerando-se rapidamente. O timo situa-se imediatamente abaixo da pele, posterior à orelha média, e apresenta separação distinta entre o córtex externo e a medula central. O córtex tímico é repleto de linfócitos em proliferação. A medula contém poucos linfócitos, mas há presença de corpúsculos tímicos. As imunoglobulinas podem ser encontradas em cerca de 80% desses timócitos. A timectomia larval nos sapos reduz a resposta a hemácias estranhas, mas a resposta a LPS bacterianos não é afetada, sugerindo que essa resposta é T-independente. A timectomia retarda, mas não impede completamente, a rejeição ao aloenxerto nos sapos. Nas rãs e nos sapos, pela primeira vez, células da camada limítrofe separam a polpa vermelha e a polpa branca periarteriolar do baço. Em alguns anfíbios anuros, observam-se estruturas que lembram os linfonodos. Esses protolinfonodos consistem em uma massa de linfócitos ao redor dos sinusoides sanguíneos. Assim, filtram mais sangue que linfa. Os agregados linfoides nodulares não parecem estar presentes no intestino de urodelos, mas são observados nos anuros.

As larvas de anuros, como os girinos do sapo-boi, apresentam órgãos linfomieloides na região branquial, denominados corpúsculos da cavidade ventral. Os sinusoides desses órgãos estão revestidos por macrófagos, que efetivamente removem do sangue os抗ígenos particulados injetados. A remoção desses órgãos torna os girinos incapazes de produzir anticorpos contra抗ígenos solúveis. Tais órgãos linfomieloides desaparecem na metamorfose. Os linfócitos são encontrados em grandes números na região subcapsular do fígado de peixes, anfíbios e répteis. Esse acúmulo de linfócitos ocorre próximo aos sinusoides sanguíneos e tais linfócitos podem ter a função de células-tronco.

Tanto os adultos quanto as larvas dos anfíbios possuem linfócitos B e T. Esses linfócitos provavelmente se originam dos corpúsculos da cavidade ventral ou do fígado. Cerca de 80% dos linfócitos circulantes carregam IgM de superfície. As rãs possuem células similares às NK e às células T citotóxicas.

Os anfíbios anuros têm até 5 isótipos de imunoglobulinas e são os vertebrados menos evoluídos a apresentar troca de isótipos. Sua IgM consiste em pentâmeros ou hexâmeros (no *Xenopus*) e uma ou duas moléculas de IgY de baixo peso molecular com uma cadeia pesada γ de 66 kDa e IgX com uma cadeia pesada χ de 64 kDa. A IgX é uma classe de imunoglobulina bastante diferente, não encontrada em outros vertebrados ([Fig. 40-9](#)). As imunoglobulinas do *Xenopus* também possuem dois tipos de cadeia leve (talvez homólogas às cadeias κ e λ). Os anfíbios anuros possuem imunoglobulinas secretadas na

bile e no intestino (mas não no muco cutâneo). Essas imunoglobulinas são IgM e IgX, mas não IgY. No axolote (*Ambystoma mexicanum*), a IgY é uma imunoglobulina secretada, encontrada em estreita associação com moléculas similares ao componente secretor. Por outro lado, no *Xenopus*, a IgY se comporta como a IgY das aves ou a IgG dos mamíferos. A diversidade dos anticorpos dos anfíbios é gerada de uma maneira semelhante à dos mamíferos.

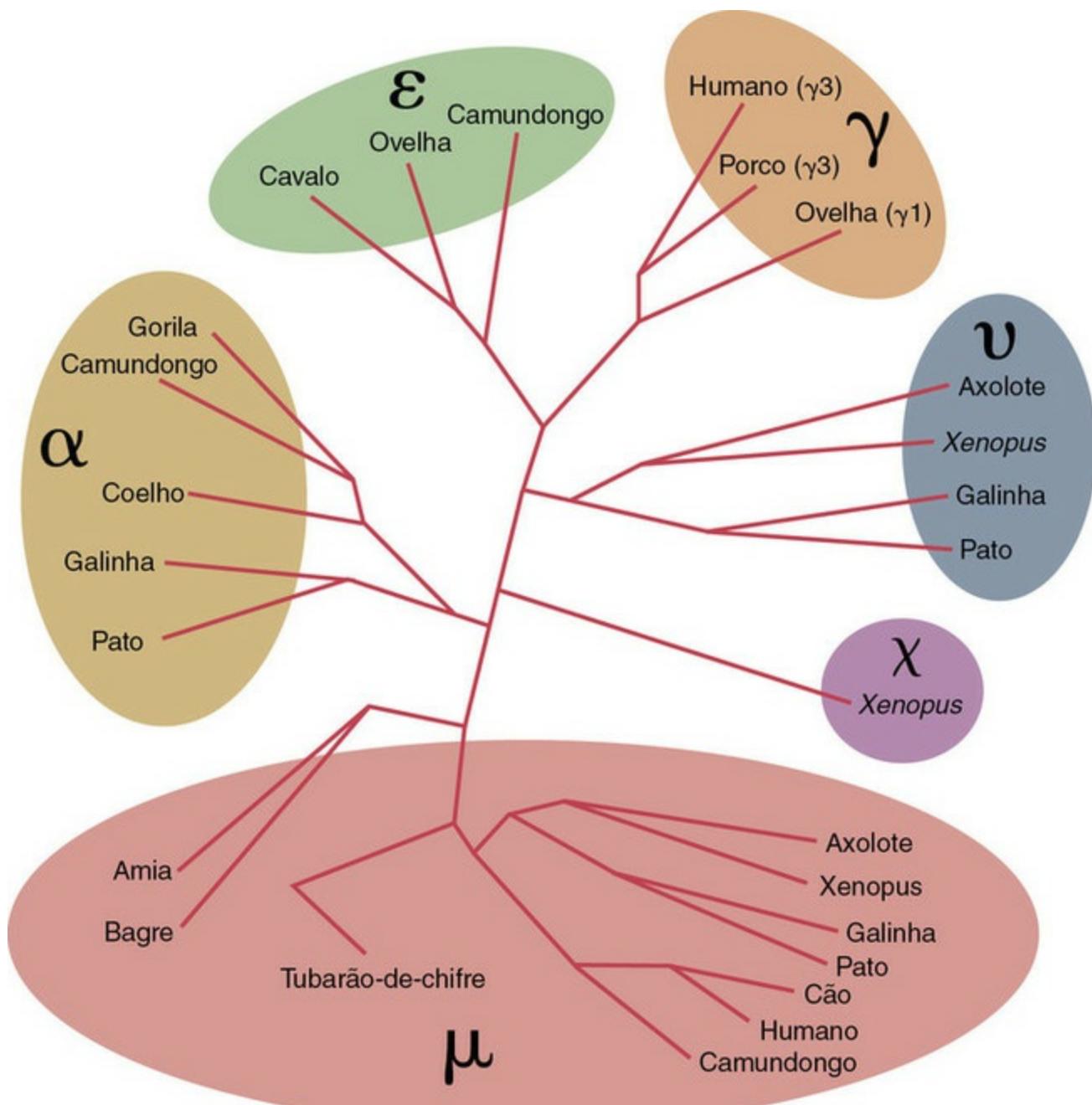


FIGURA 40-9 Relações evolutivas entre as principais cadeias pesadas das imunoglobulinas dos vertebrados. Esta é uma árvore de distância, construída por meio de alinhamento das sequências de aminoácidos de regiões constantes representativas da cadeia de IgH de vertebrados.

(Redesenhadado de Warr GW, Magor KE, Higgins DA: IgY: clues to the origins of modern antibodies, *Immunol Today* 16: 392-8, 1995.)

O gene para a cadeia pesada (δ) de IgD foi identificado no sapo *Xenopus tropicalis*, em que essa imunoglobulina é expressa na superfície das células B maduras. A localização do C δ da cadeia pesada é a mesma encontrada nos mamíferos, imediatamente 3' ao gene

da IgM. A análise da sequência, no entanto, mostra que a IgD do *Xenopus* é ortóloga à IgW encontrada somente nos peixes cartilaginosos e peixes pulmonares. Isto implica que a IgD/W esteve presente nesses ancestrais de todos os vertebrados mandibulados vivos. Ao contrário da IgM, a IgD é, estruturalmente, altamente variável. Portanto, em diferentes espécies, mostra muitas duplicações e deleções de domínios, presença de múltiplos processamentos (*splicing*) alternativos, ou mesmo a perda de um gene inteiro, como ocorre nas aves. Assim, é provável que a IgD desempenhe papéis diferentes em diferentes vertebrados. Outro isótipo, a IgF com cadeia pesada C φ , também foi identificado no *Xenopus*, sendo a única que possui uma região de dobradiça. Esse é o exemplo mais primitivo de tal estrutura. O lócus da IgH do *X. tropicalis*, portanto, tem a seguinte ordem: 5' – V_H – D_H – J_H – C μ – C δ – C χ – C ν – C φ – 3'.

Rãs imunizadas com bactérias ou eritrócitos estranhos produzem somente IgM. Os bacteriófagos ou as proteínas estranhas solúveis induzem IgM e IgY. Os抗ígenos solúveis e os bacteriófagos podem induzir a produção tanto de IgY como de IgM nos sapos adultos. A IgY leva até 1 mês para aparecer, e seus níveis são muito baixos. As larvas dos anuros produzem apenas anticorpos IgM, a menos que sejam imunizadas várias vezes, quando baixos níveis de IgY são sintetizados. Os anfíbios não montam respostas secundárias a eritrócitos e bactérias, mas há desenvolvimento de memória aos抗ígenos que estimulam respostas mediadas por IgY. Estudos de memória imunológica são complicados, já que é possível que os抗ígenos persistam na circulação por muitos meses após a inoculação. Reações similares à anafilaxia foram descritas em anfíbios e répteis.

Os anfíbios apresentam linfócitos T com TCRs funcionais, e os anuros, como as rãs-touro e os sapos, podem rejeitar aloenxertos. Uma reação primária leva cerca de 14 dias a 25 °C. O enxerto apresenta dilatação capilar, infiltração de linfócitos e desintegração das células de pigmento. O segundo aloenxerto não se torna nem mesmo vascularizado e é destruído em poucos dias. Se esses anfíbios forem mantidos no frio, o aloenxerto cutâneo pode levar mais de 200 dias para ser rejeitado. Reações de hipersensibilidade tardia foram descritas no axolote (*Ambystoma*) e no *Xenopus* em resposta à sensibilização a micobactérias.

Durante a metamorfose dos anfíbios, do estágio larval ao adulto, há uma imunossupressão temporária, demonstrada pelo retardo na rejeição ao aloenxerto. Alguns enxertos podem até mesmo ser tolerados nessa fase. Conforme os girinos se tornam rãs ou sapos, o timo se retrai e ocorre uma queda no número de células B e nos níveis de anticorpos.

O *Xenopus* apresenta MHC muito bem caracterizado, com regiões de classes I, II e III, denominadas XLA. A região de classe II contém genes para as cadeias α e β que codificam glicoproteínas transmembrânicas de 30 a 35 kDa. Acredita-se que haja 20 alelos para a classe I e 30 para a classe II. A região de classe III contém um gene para C4. É interessante notar que, embora as moléculas de MHC de classe II sejam precocemente expressas no desenvolvimento larval dos linfócitos B e do epitélio dos girinos, as moléculas de MHC de classe I não são expressas antes da metamorfose larval.

Imunidade em Répteis

O timo dos répteis se desenvolve a partir das bolsas faríngeas e é estruturalmente similar ao observado em outras classes de vertebrados. A involução do timo nesses animais por idade e estação do ano já foi relatada. O timo se retrai no inverno e aumenta no verão. O baço dos répteis normalmente apresenta uma clara separação entre as polpas vermelha e branca.

Os répteis apresentam nódulos linfomieloides que se assemelham aos linfonodos. A estrutura desses nódulos é simples, consistindo em um parênquima linfoide com fagócitos e sinusoides intercalados. Nódulos linfoideos primitivos também são encontrados ao redor da aorta, da veia cava e das veias jugulares. Os linfócitos e os plasmócitos são encontrados nos nódulos da parede intestinal dos vertebrados mais evoluídos. Algumas tartarugas e cobras apresentam agregados linfoideos que se projetam para o lúmen cloacal, denominados complexo cloacal. Esses agregados são maiores nas tartarugas adultas do que nas jovens e não são, portanto, órgãos linfoideos primários, não podendo ser considerados uma bursa primitiva. Poucos linfócitos são encontrados nos rins dos répteis.

Os répteis que foram estudados possuem IgM, IgD e IgY. A IgM das tartarugas é comparável à IgM dos mamíferos em tamanho, estrutura da cadeia e teor de carboidratos. A IgY é encontrada tanto na isoforma de tamanho total como na forma truncada (apesar de algumas tartarugas poderem ter apenas a isoforma truncada). As lagartixas-leopardo (*Eublepharis* sp.) produzem uma forma de IgA. A análise da sequência mostra que, enquanto seus domínios C_H1 e C_H2 são homólogos à IgY do *Xenopus*, seus domínios C_H3 e C_H4 são homólogos à IgM do *Xenopus*. Parece, dessa forma, que a recombinação entre os genes IgY e IgM deu origem a essa IgA. Os jacarés possuem duas formas diferentes de cadeia leve de imunoglobulina, talvez homólogas às cadeias κ e λ dos mamíferos.

Os répteis da espécie *Anolis biporcatus* expressam três isótipos de cadeias pesadas: IgM, IgD e IgY. A cadeia da IgM não apresenta cisteína em C_H1, sugerindo que as cadeias pesadas e leves deste isótipo podem não estar associadas por ligações covalentes. Como em algumas aves, duas formas de IgY são produzidas: uma de comprimento total e uma truncada. Estes lagartos não apresentam gene IgA no lócus de IgH.

Três genes de C3 são encontrados nas serpentes. Um codifica o C3 sérico funcional, enquanto os outros são expressos somente na glândula de veneno e codificam uma molécula semelhante ao C3c presente no veneno. Essa molécula forma uma C3-convertase estável na presença de fator B.

Tartarugas e lagartos imunizados com albumina sérica bovina, soro suíno ou eritrócitos podem montar respostas anticórpicas primárias e secundárias. O anticorpo produzido na resposta primária é a IgM, e na resposta secundária é a IgY. Toda resposta anticórpica dos répteis parece ser dependente de linfócitos T. As respostas secundárias e a produção de IgY não ocorrem em resposta a certos antígenos bacterianos, tais como os de *Salmonella adelaide*, *Brucella abortus* ou *Salmonella typhimurium*. O leitor pode perceber que uma situação semelhante acontece nos mamíferos, em que antígenos timo-

independentes, como o LPS de *Escherichia coli*, induzem uma prolongada resposta de IgM, bastante diferente da induzida por antígenos proteicos solúveis ([Capítulo 15](#)).

Como em outros ectotermos, a taxa de rejeição ao aloenxerto é dependente da temperatura. Tartarugas, cobras e lagartos rejeitam transplantes cutâneos alogênicos em cerca de 40 dias a 25 °C. A doença do enxerto *versus* hospedeiro pode ser induzida pela injeção de células provenientes dos pais nas tartarugas neonatas e causar a morte. A gravidade da doença depende da disparidade genética entre as tartarugas. A mortalidade, entretanto, é maior a 30 °C que a 20 °C. Outras evidências de respostas imunes mediadas por células, como as reações mistas de linfócitos e as reações de hipersensibilidade, foram demonstradas nos répteis.

Imunidade em Aves

A maioria dos estudos acerca do sistema imune aviário foi focada em galinhas. Dessa forma, as afirmações a seguir, embora verdadeiras para as galinhas, podem não necessariamente se aplicar às demais 10.000 espécies de aves. As aves divergiram da linhagem dos mamíferos por volta de 300 milhões de anos atrás, quando houve ampla oportunidade para que os sistemas imunes de mamíferos e aves evoluíssem suas principais diferenças.

A análise do genoma completo das galinhas propiciou alguns achados interessantes sobre a evolução do sistema imune nessas espécies. Por exemplo, provou-se possível identificar nas galinhas diversos genes ortólogos associados ao sistema imune que antes eram tidos como confinados aos mamíferos. Estes incluem a catelicidina, os fatores estimuladores de colônias e IL-3, IL-4, IL-7, IL-9, IL-13 e IL-26. As galinhas têm TLR-1, TLR-2, TLR-3, TLR-4, TLR-5 e TLR-7, mas não possuem TLR-8, TLR-9 ou TLR-10. Também é interessante notar que algumas famílias de genes são encontradas nas galinhas em frequência muito maior que nos humanos. Muitos desses genes atuam na imunidade e na defesa do hospedeiro. Isso inclui alguns receptores de imunoglobulinas, moléculas do MHC de classe I, receptores de células NK e antígenos de linfócitos T. O significado dessa expansão não é claro, mas pode simplesmente refletir histórias diferentes de exposição a agentes infecciosos encontrados em aves e em primatas.

Moléculas do Complexo de Histocompatibilidade Principal das Aves

Com base nos resultados obtidos em galinhas, assumiu-se que o MHC aviário é pequeno e simples. O MHC das galinhas, por exemplo, ocupa somente 92 kb, contendo apenas 19 genes, e é dividido em duas regiões independentes, designadas MHC-B e MHC-Y. As duas estão localizadas no microcromossomo 16, mas são separadas por uma região de organização nucleolar ([Fig. 40-10](#)). A região B contém três grupos de genes. O agrupamento 1, ou região B-F/B-L, contém dois genes da cadeia α da classe Ia (*B-F*), um gene para C4 e dois genes da cadeia β da classe II (*B-L*). Há um único gene da cadeia α de classe II, localizado cerca de 5 centimorgans de distância do gene da cadeia β. Dois

agrupamentos (V e VI) formam a região B-G, ou classe IV. Os produtos do gene B-G são proteínas de membrana com pesos moleculares variando de 40 a 48 kDa. Essas moléculas podem formar monômeros, homodímeros e heterodímeros e são principalmente encontradas nos eritrócitos e nos trombócitos. As moléculas relacionadas a B-G são encontradas em baixos níveis nos linfócitos, e sua função é desconhecida. A região Y é composta por dois agrupamentos, contendo dois *loci* de MHC classe I e dois *loci* de MHC classe II. Esses *loci* diferem daqueles da região B pelo fato de seus produtos não serem expressos nos eritrócitos. Os genes da região Y também regulam o reconhecimento da célula NK. O lócus B dos perus é muito similar ao das galinhas, sendo um lócus pequeno e comprimido com 34 genes em sintonia quase perfeita com aquele do MHC-B das galinhas.

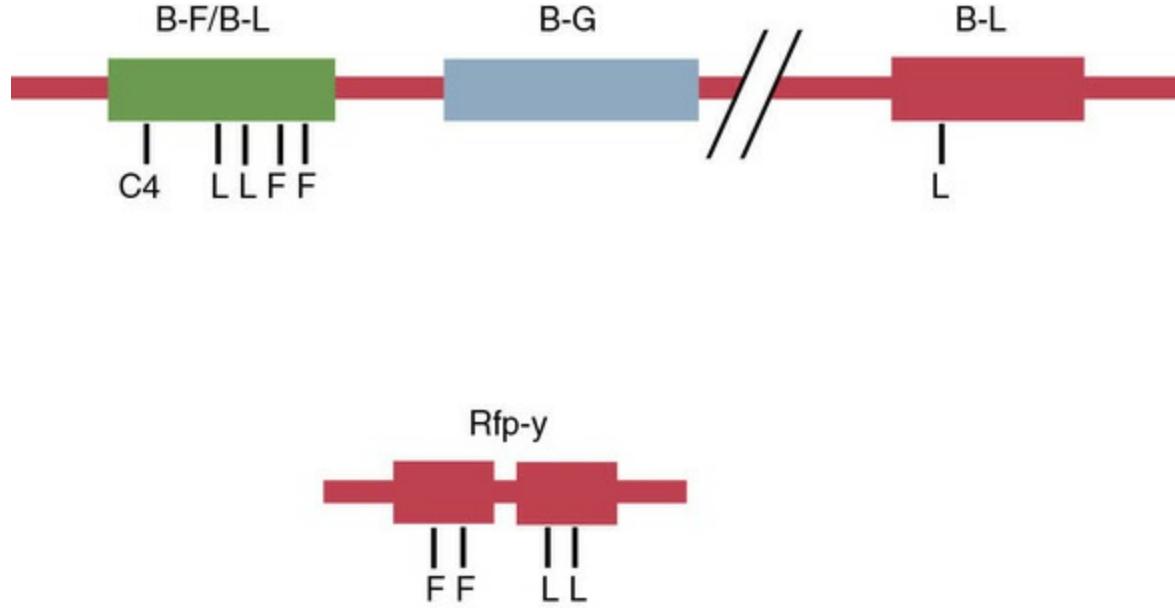


FIGURA 40-10 Estrutura da região B (em cima) e da região Y (embaixo) da galinha. Os genes F são genes classe II e os genes L são genes classe I.

Nos haplótipos das galinhas comuns, são dominantemente expressas apenas uma molécula de classe I e uma única molécula de classe II. Como os vírus contêm relativamente poucas proteínas, a suscetibilidade dependente de MHC a uma doença depende da ligação dos抗ígenos virais à molécula de MHC de classe I dominante. Assim, a posse de um haplótipo específico determina a suscetibilidade a doenças virais. Por exemplo, o haplótipo B²¹ está associado à resistência à doença de Marek, ao passo que o haplótipo B¹⁹ está associado à suscetibilidade à mesma doença. Galinhas homozigotas para B¹ geralmente apresentam alta mortalidade na idade adulta, são muito suscetíveis à doença de Marek e respondem fracamente à *Salmonella pullorum* ou à albumina sérica humana. As aves homozigotas para B⁵ são capazes de montar uma melhor resposta de anticorpos e desenvolvem lesões de menor gravidade em resposta à infecção por *Eimeria tenella* do que as aves homozigotas para B². Certos genótipos de MHC (B^{A4/A4} e B^{A12/A12}) são expressivamente super-representados nas aves que sofrem de artrite bacteriana e osteomielite causadas por *Staphylococcus aureus*.

As galinhas e os perus não são aves típicas. Os pássaros, por exemplo, apresentam

MHC complexo, com múltiplas cópias duplicadas de cada classe de genes, pseudogenes e longos íntrons, e regiões intergênicas. Até mesmo o quivi, uma ave muito primitiva, possui pelo menos cinco genes de MHC de classe II.

O timo nas aves e nos mamíferos primitivos é semelhante ao que é visto nos mamíferos eutérios. Os centros germinativos não são observados no baço dos peixes, anfíbios ou répteis. Em contrapartida, os centros germinativos dos órgãos linfoides das aves são grandes e bem definidos. Embora se considere que as aves normalmente não possuam linfonodos, elas apresentam estruturas que podem ser consideradas como seus equivalentes funcionais. Esses linfonodos aviários consistem em um seio central, que é o lúmen principal de um vaso linfático. O seio é circundado por uma bainha de tecido linfoide que contém centros germinativos (Fig. 40-11). Os linfonodos das aves não apresentam cápsula externa.

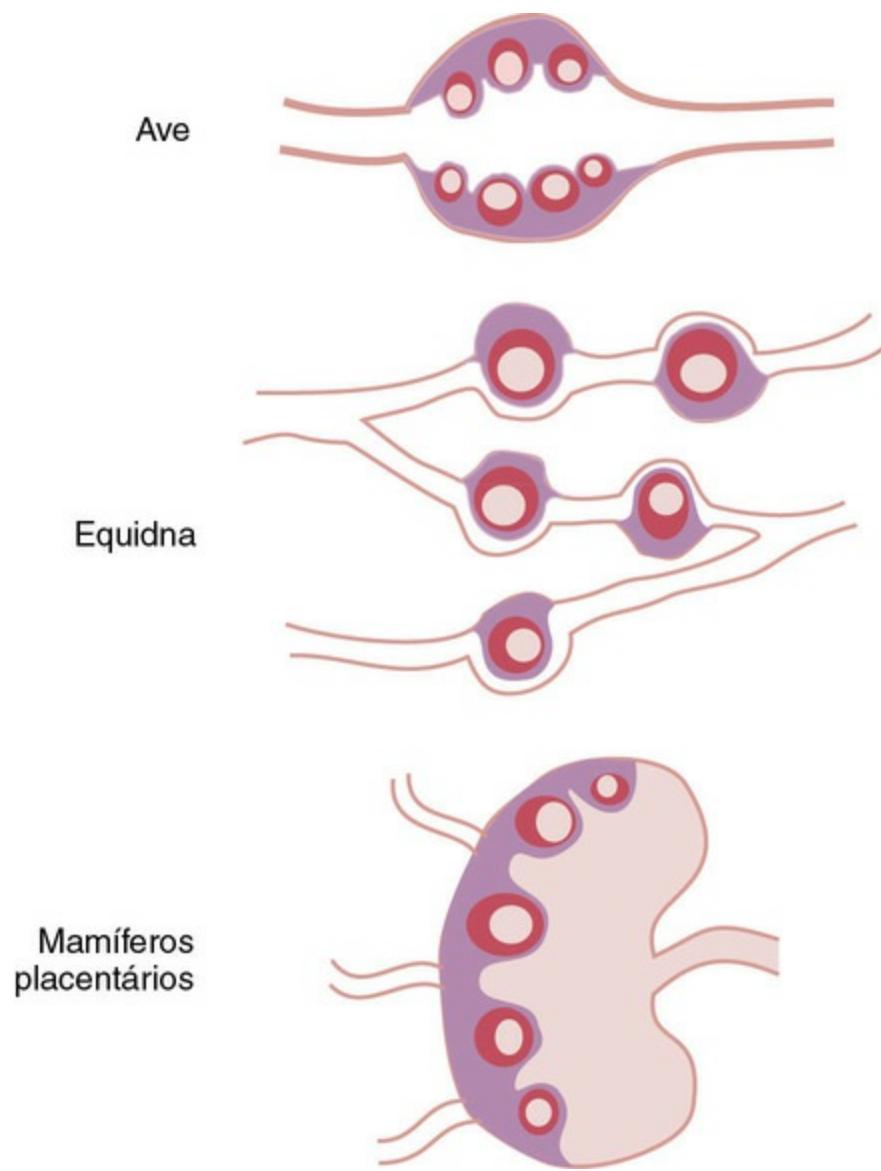


FIGURA 40-11 Estrutura dos linfonodos em aves, equidnas e mamíferos placentários.

A bursa de Fabricius foi descrita no Capítulo 12. A bursectomia resulta na perda da produção de anticorpos, embora as aves bursectomizadas possam ainda rejeitar aloenxertos cutâneos. Esses resultados foram interpretados como sugestivos de que a

bursa é um órgão linfoide primário, cuja função é servir de local para maturação e diferenciação para o sistema de células produtoras de anticorpos. A bursa, entretanto, contém algumas células T, que podem capturar抗ígenos e conduzir certa síntese de anticorpos. As aves também têm grande número de linfócitos nas tonsilas cecais e na pele.

Os linfócitos das aves se originam do saco vitelínico e migram para a bursa ou para o timo. Os linfócitos imaturos que entram no timo amadurecem sob influência de moléculas produzidas por células epiteliais tímicas, e linfócitos T com marcadores reconhecíveis emigram do timo. Os linfócitos T constituem cerca de 60% a 70% dos linfócitos sanguíneos.

As células NK das galinhas são positivas para asialo-GM₁ e podem compartilhar抗ígenos de superfície com os linfócitos T. É provável que essas NK sejam grandes linfócitos granulares. A atividade de NK é observada no timo, na bursa, no baço e no epitélio intestinal. Essas células atacam células tumorais humanas, leucose linfoide, vírus da leucemia e células infectadas pelo vírus da doença de Marek.

Classes de Imunoglobulinas

Há três classes principais de imunoglobulinas nas aves (galinhas): IgY, IgM e IgA. Ainda não se identificou nenhum gene para IgD nas aves.

Imunoglobulina Y

A principal imunoglobulina no soro das aves é denominada IgY. Embora seja um pouco semelhante à IgG dos mamíferos, apresenta diferenças moleculares que justificam uma designação diferente.

Como as imunoglobulinas dos mamíferos, a IgY consiste em duas cadeias pesadas e duas leves (Fig. 40-12). As cadeias pesadas, chamadas cadeias upsilon (γ), geralmente são constituídas de um domínio variável e quatro constantes, e a molécula completa tem cerca de 180 kDa. No entanto, algumas aves têm uma isoforma truncada que possui apenas dois domínios constantes (tendo perdido o terceiro e o quarto domínios constantes). Esta isoforma tem cerca de 120 kDa. Algumas aves, como os patos e os gansos, têm tanto a forma de tamanho total quanto a forma truncada de IgY. Outras, como as galinhas, possuem apenas moléculas de tamanho total.

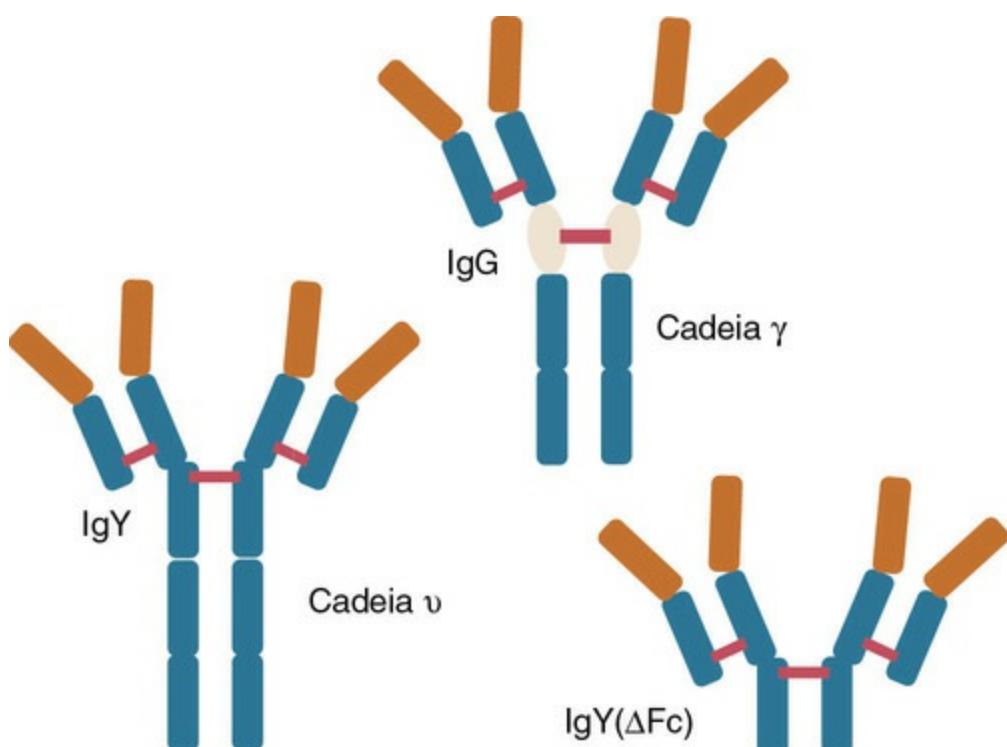


FIGURA 40-12 Estrutura da IgY e da IgY(Δ Fc) comparada à IgG dos mamíferos.

A isoforma truncada de IgY é produzida em consequência do processamento (*splicing*) alternativo do mRNA da cadeia pesada. O nome correto é, portanto, IgY(Δ Fc). Como a molécula perde a região Fc, não pode ativar o sistema complemento ou se ligar aos receptores de Fc. Sua função não é clara. Existe, no entanto, uma tendência durante a evolução à produção de imunoglobulinas de baixo peso molecular. Dessa forma, imunoglobulinas truncadas similares foram descritas em alguns peixes (IgM[Δ Fc]), algumas tartarugas e no marsupial *quokka* (uma espécie de canguru) (*Setonix brachyurus*). Essas moléculas de baixo peso molecular podem oferecer alguma vantagem seletiva. Foi sugerido, por exemplo, que tais imunoglobulinas não desencadeariam reações de hipersensibilidade que pudesse ser fatais. Evidências obtidas nos patos-reais (*Anas platyrhynchos*) sugerem que a proporção de IgY(Δ Fc) para IgY afeta a eficiência da fagocitose e determina se os complexos imunes serão fagocitados no baço ou no fígado.

As duas isoformas de IgY não apresentam região de dobradiça. Apesar de bivalentes, essas moléculas são um tanto inflexíveis e apenas causam precipitação ou aglutinação em altas concentrações de sal. Tais moléculas tendem a mostrar alguma diversidade restrita e uma limitada maturação por afinidade. Estudos acerca das inter-relações entre as imunoglobulinas dos vertebrados mostram claramente que a IgY está relacionada tanto à IgG como à IgE dos mamíferos (Fig. 40-8). De fato, a IgY pode ter surgido a partir de um precursor evolutivo dessas duas classes.

É interessante notar que as galinhas podem desenvolver anafilaxia. Os sinais da anafilaxia aguda, nas galinhas e em outras aves, são semelhantes aos observados em mamíferos, embora mais provavelmente mediados por IgY. As aves apresentam sialorreia, defecação, penas eriçadas, dispneia, convulsões, cianose, colapso e morte. O principal órgão-alvo provavelmente é o pulmão, e a morte se deve à hipotensão arterial pulmonar, dilatação cardíaca do lado direito e parada cardíaca. Os agentes farmacológicos envolvidos incluem histamina, serotonina, quininas e leucotrienos.

Imunoglobulina M

As aves produzem respostas primárias e secundárias de uma maneira semelhante aos mamíferos. A predominância da produção de IgM na resposta imune primária e de IgY na resposta secundária é menos acentuada que nos mamíferos. Uma IgM monomérica pode ser detectada nos ovos das galinhas e nos pintinhos de 1 dia. Acredita-se que ela seja derivada das secreções do oviduto da galinha.

Imunoglobulina A

A estrutura da IgA da galinha é similar à da IgA dos mamíferos. A única diferença significativa é que a IgA da galinha tem quatro domínios C da cadeia pesada, ao passo que a IgA dos mamíferos tem apenas três. A IgA sérica das galinhas existe nas duas formas, dimérica (340 kDa) e monomérica (170 kDa). A IgA intestinal está associada ao componente secretor.

Geração da Diversidade de Anticorpos

As galinhas geram diversidade de anticorpos de uma maneira bastante diferente daquela vista em mamíferos. Esses animais têm apenas um gene V funcional e um gene J para as cadeias leves e pesadas, mas têm 16 genes D diferentes. A diversidade das imunoglobulinas das galinhas é gerada, portanto, por conversão gênica. Apesar de possuírem apenas um gene V funcional, as galinhas têm um grande número de pseudogenes V que servem como doadores de sequência. Dessa forma, a diversidade dos genes V é gerada por conversão gênica. Durante a recombinação dos genes V e J, bases isoladas também são adicionadas a cada gene (adição na região N) e ocorrem junções ao acaso. As imunoglobulinas das galinhas são, ainda, diversificadas por hipermutação somática e junções imprecisas V-J.

A segunda principal diferença envolve o momento do processo. Nos mamíferos, o rearranjo dos genes das imunoglobulinas ocorre durante toda a vida do indivíduo. As galinhas, por outro lado, rearranjam seus genes das imunoglobulinas como uma única onda entre 10 e 15 dias da embriogênese, no momento em que há a expansão clonal dos linfócitos B na bursa de Fabricius. Durante esse período de 5 dias, as aves geram todas as especificidades de anticorpos que precisarão para o resto de suas vidas. Após a degeneração da bursa na puberdade, as galinhas têm que produzir anticorpos a partir da diversidade de linfócitos B gerados no início da vida. No entanto, uma vez que uma célula B madura de galinha seja estimulada pela exposição a um antígeno, pode gerar maior diversidade da região V por meio de uma nova conversão gênica. Se a conversão gênica for bloqueada em uma galinha, pode ocorrer mutação somática. De fato, espécies que fazem conversão gênica também mostram limitada mutação somática, embora o contrário não seja verdadeiro. As galinhas podem gerar cerca de 10^6 moléculas de imunoglobulinas diferentes, uma ordem de magnitude menor que a do camundongo.

Os linfócitos T das galinhas podem participar das reações de hipersensibilidade tardia, doença do enxerto *versus* hospedeiro e rejeição ao enxerto. Foram identificados homólogos aviários do TCR γ/δ (TCR-1) e do TCR α/β (TCR-2 e TCR-3). O TCR-2 e o TCR-

3 são subgrupos dos TCRs α/β que utilizam os segmentos gênicos V_β de maneira distinta. As células TCR-2 sofrem junção V-DJ por deleção gênica, enquanto as células TCR-3 sofrem junção V-DJ por inversão cromossômica. A estrutura do complexo de sinalização CD3 das aves é diferente da encontrada nos mamíferos, na medida em que contém apenas dois dímeros, $\delta/\gamma-\epsilon$ e $\zeta-\zeta$, em vez de três. Há evidências de que as galinhas possuam tanto células Th1 como Th2. Por exemplo, a IL-18 das galinhas estimula a liberação de IFN- γ pelos linfócitos T CD4+.

As aves rejeitam os aloenxertos cutâneos em cerca de 7 a 14 dias, e o exame histológico mostra infiltração maciça de linfócitos no tecido transplantado. Acredita-se que esses linfócitos sejam células T, já que a timectomia neonatal resulta em falha na rejeição a transplantes. Se as células T de galinhas forem colocadas sobre a membrana corioalantoica de embriões de pintinhos de 13 a 14 dias, as células atacarão os tecidos do pintinho. Isso resulta na formação de pústula na membrana e no aumento do baço. As células enxertadas atacam as células hematopoiéticas do receptor. Poucos dias após a eclosão, os pintinhos se tornam resistentes a essa forma de ataque do enxerto *versus* hospedeiro.

As galinhas apresentam 12 diferentes sistemas de grupos sanguíneos, com múltiplos alelos. O sistema B das hemácias é também o maior sistema de histocompatibilidade das galinhas. Uma doença hemolítica pode ser artificialmente produzida em embriões desta espécie por meio da vacinação da galinha com hemácias do galo.

Imunidade em Monotremos e Marsupiais

Os mamíferos menos evoluídos, os monotremos, tais como o ornitorrinco (*Ornithorhynchus anatinus*) e as equidnas (*Tachyglossus aculeatus*), possuem baço, timo e tecidos linfoideos associados ao intestino que são tão bem desenvolvidos quanto os de marsupiais e mamíferos eutérios. Entretanto, no lugar dos linfonodos típicos dos mamíferos, possuem estruturas linfoideas compostas por diversos nódulos linfoideos, cada qual com um centro germinativo suspenso pelos vasos sanguíneos, no interior do lúmen de um plexo linfático. Dessa forma, cada nódulo é banhado em linfa. Geralmente, há apenas um centro germinativo por nódulo. A evolução da predominância das imunoglobulinas sanguíneas IgY e IgG ocorreu provavelmente muito cedo na evolução dos mamíferos, uma vez que os monotremos não possuem IgY, mas sim IgG. Os monotremos apresentam 8 diferentes isótipos de cadeias pesadas, incluindo dois isótipos de IgG, dois isótipos de IgA, IgD, IgE, IgM e um isótipo exclusivo denominado IgO. A IgO é estruturalmente intermediária entre IgY e IgG. Embora bastante diferentes das imunoglobulinas dos marsupiais e dos eutérios, também apresentam estrutura geral semelhante às outras imunoglobulinas dos mamíferos. Todas as principais alterações estruturais que deram origem às classes de imunoglobulinas expressas nos mamíferos modernos evoluíram antes da separação dos monotremos dos marsupiais e dos mamíferos placentários e, provavelmente, logo após a separação da linhagem dos répteis, 300 milhões de anos atrás. Os monotremos, como outros mamíferos, produzem predominantemente IgM em uma resposta imune primária e IgG em uma resposta

imune secundária.

O recente sequenciamento completo do genoma do marsupial cuíca (*Monodelphis domestica*) permitiu aos pesquisadores analisar os genes do sistema imune (o imunoma) deste animal em detalhe. O imunoma da cuíca contém genes para todas as principais famílias de genes imunes. Houve substancial duplicação ou conversão gênica em receptores de leucócitos, complexos de NK, imunoglobulinas, interferons tipo I e defensinas. O genoma da cuíca também contém uma nova cadeia de TCR que é expressa no início do desenvolvimento, antes dos TCRs convencionais, e pode oferecer proteção durante os primeiros poucos dias de vida antes de o sistema imune da cuíca estar funcional. Essa cadeia de receptor, denominada TCR μ , consiste em genes V, D e J recombinados, como nos mamíferos eutérios, ou pré-juncionados, no DNA da linhagem germinativa, lembrando uma isoforma de TCR dos tubarões e podendo representar um resquício de um sistema receptor muito antigo.

Os marsupiais produzem imunoglobulinas de uma maneira semelhante à dos mamíferos eutérios. Estes animais possuem quatro isótipos de imunoglobulinas: IgM, IgG, IgE e IgA. O gambá (*Didelphis* sp.) lembra os vertebrados mais primitivos, respondendo bem aos抗ígenos particulados, tais como bactérias, mas respondendo fracamente aos抗ígenos solúveis. Quando inoculado com eritrócitos de ovelha, a resposta imune primária do gambá foi de longa duração e razoavelmente forte. A resposta secundária foi mais fraca que a primeira e permaneceu por um período muito mais curto.

Coletivamente, os mamíferos possuem um número muito grande de genes VH. Quando sequências de suas regiões estruturais conservadas são analisadas, pode-se demonstrar que se agrupam em três “clãs” principais (I, II e III). Estudos comparativos mostraram que esses três clãs existem há provavelmente mais de 400 milhões de anos. Os genes VH dos peixes são mais estreitamente relacionados ao clã III dos mamíferos, embora esses animais também possuam dois outros clãs não encontrados em mamíferos. Os genes VH de aves (galinhas), monotremos, marsupiais e alguns eutérios (coelhos e suínos) também pertencem ao clã III. Isso sugere que o clã III é o mais antigo dos clãs mamíferos. Entretanto, bovinos e ovinos também expressam apenas uma única família de genes VH e esta pertence ao clã II. Seres humanos e camundongos possuem genes VH pertencentes aos três clãs.

Filogenia dos Mamíferos

Este livro enfoca a imunidade de um pequeno grupo de mamíferos domésticos. Esses animais foram selecionados não como representativos da diversidade dos mamíferos, mas pelas características comportamentais que os levou à domesticação ou pela facilidade com a qual são mantidos em cativeiro. Examinando-se suas localizações na filogenia dos mamíferos, pode-se ver que a maioria das espécies animais domésticas são relacionadas de maneira relativamente estreita (Fig. 40-13). Mesmo os animais domésticos de estimação, como os cães e gatos, estão mais próximos das espécies animais de criação que dos primatas. Da mesma forma, os animais de laboratório tendem

a se reunir em um grupo separado. Não é surpreendente, portanto, que haja diferenças entre os sistemas imunes das espécies de interesse veterinário. Também está claro que, se o objetivo é entender o significado dessas diferenças e como elas evoluíram, deve-se examinar o sistema imune de outros mamíferos, não relacionados. Mesmo dentro dos principais herbívoros domésticos, sua filogenia demonstra porque há diferenças significativas entre seus sistemas imunes ([Fig. 40-14](#)).

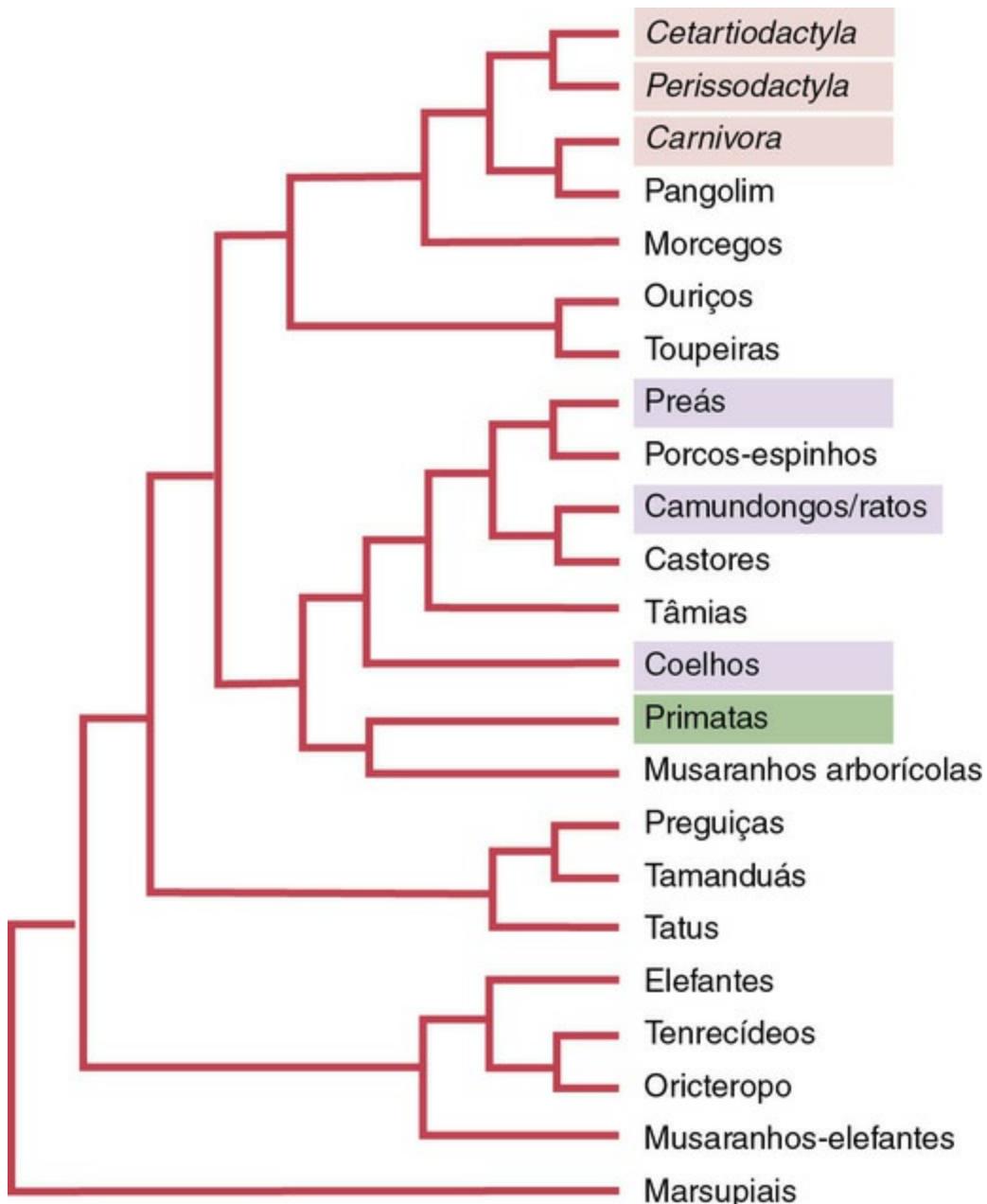


FIGURA 40-13 Filogenia mamífera atualmente aceita e baseada em análise de sequências gênicas. Observe que nenhuma das espécies animais domésticas pode ser considerada representativa dos mamíferos por inteiro.

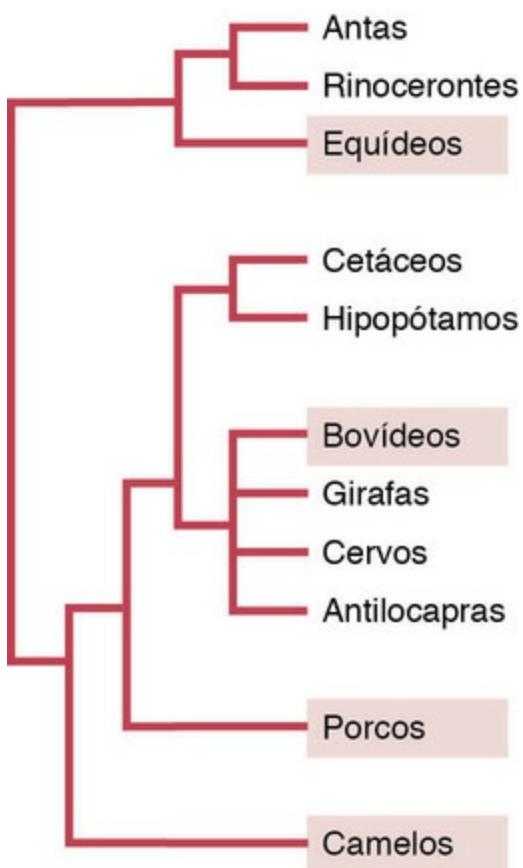


FIGURA 40-14 Filogenia molecular dos herbívoros domésticos. Restam muitos hiatos no nosso conhecimento da imunologia dessas espécies.

Febre

Os vertebrados geralmente respondem aos抗ígenos de forma mais rápida e intensa sob altas temperaturas. Inversamente, baixas temperaturas podem ser significativamente imunossupressoras nos ectotermos. Nos peixes aclimatizados em baixas temperaturas, o período necessário para obtenção de uma resposta primária (período *lag*) após a vacinação pode ser longo ou ainda pode haver uma completa ausência de resposta detectável de anticorpos. Somente determinadas fases da resposta anticórica são dependentes de temperatura. Por exemplo, as respostas imunes secundárias podem ser desencadeadas em baixas temperaturas, desde que a imunização primária tenha ocorrido em temperatura alta. Nos peixes, as células que são sensíveis às baixas temperaturas são os linfócitos T auxiliares, e esse efeito se deve à perda da fluidez da membrana da célula e da reatividade às interleucinas. A aclimatização a baixas temperaturas também pode ocorrer. Por exemplo, o peixe dourado que é aclimatizado em uma temperatura baixa pode ser capaz de sintetizar um número similar de células produtoras de anticorpos do que aqueles que permanecem em temperaturas mais quentes. A natureza do抗ígeno também é crucial pelo fato de que determinados mitógenos dependentes de linfócitos T tornam-se ineficientes a baixas temperaturas, novamente implicando que a célula-alvo é um linfócito T auxiliar. A temperatura do ambiente influencia a rejeição aos aloenxertos nos ectotermos.

Apesar de ser bem reconhecido que a maior parte dos endotermos, como os mamíferos, desenvolve febre quando infectados, é menos provável que ectotermos, como

os peixes ou répteis e mesmo os artrópodes, também desenvolvem febre em resposta à infecção. Os ectotermos são incapazes de alterar sua temperatura corpórea por mecanismos fisiológicos. Assim, não apresentam febre se forem mantidos em ambiente de temperatura constante. Se, entretanto, forem mantidos em um ambiente com áreas frias e quentes, circularão entre essas áreas e manterão sua temperatura corpórea dentro de limites bem definidos. Por exemplo, observou-se que as iguanas (*Dipsosaurus dorsalis*) normais mantêm sua temperatura entre 37 °C e 41 °C. Contudo, as iguanas infectadas pela bactéria *Aeromonas hydrophila* modificam seu comportamento de forma a passarem mais tempo em ambientes quentes (Fig. 40-15). Assim, sua temperatura varia entre 40 °C e 43 °C. Após a cura da infecção bacteriana, as iguanas retomam seu comportamento normal. Assim, induzem febre, eficientemente, graças ao seu comportamento. Um comportamento similar de febre é observado em peixes-dourados mantidos em dois tanques interconectados de temperaturas diferentes. Em resposta a uma infecção microbiana, o peixe escolhe permanecer mais tempo na água quente, aumentando eficazmente a temperatura de seu corpo. Os benefícios desse comportamento para os ectotermos são óbvios, porque, conforme foi previamente discutido, seu sistema imune funciona de forma muito mais eficiente em temperaturas mais altas. Muitos insetos também respondem a infecções bacterianas ou fúngicas pelo desenvolvimento de um comportamento de febre. Isto é, estes animais elevam sua temperatura corpórea média dispendendo mais tempo em um ambiente mais quente. É interessante notar, entretanto, que nem todos os patógenos de insetos podem estimular tal resposta e que nem todos os insetos respondem da mesma maneira. Por exemplo, a bactéria *Serratia marcescens* pode induzir febre no gafanhoto do deserto, mas não no grilo doméstico.

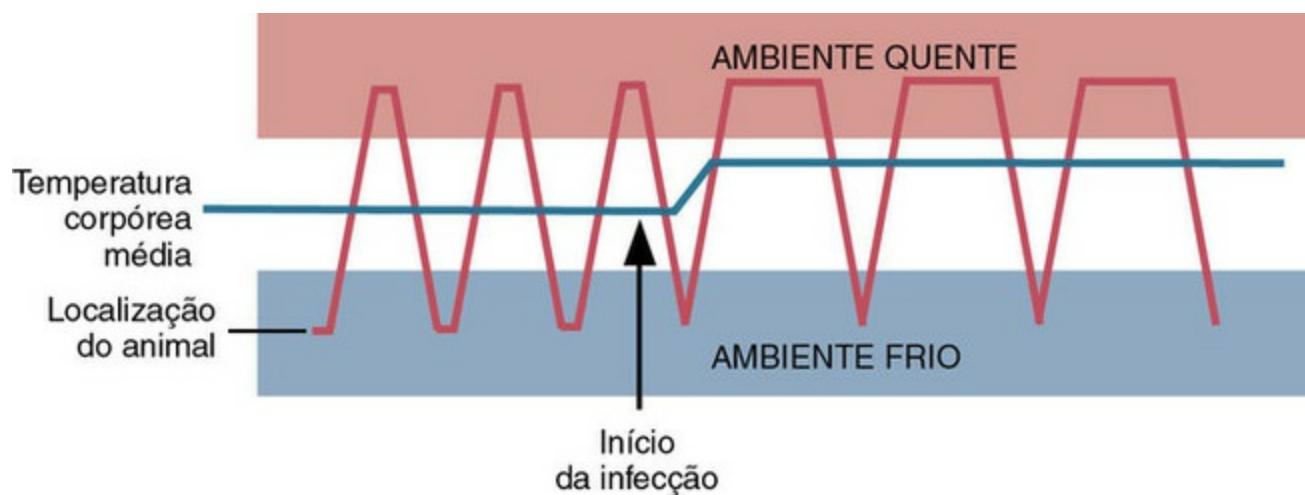


FIGURA 40-15 A febre pode ser induzida nos ectotermos por meio de modificações comportamentais. O simples fato de passar mais tempo em um ambiente mais quente eleva a temperatura média do corpo. Essa resposta comportamental ocorre em resposta à infecção microbiana.

Alguns mamíferos hibernam, mais notavelmente ursos, morcegos e alguns roedores. Durante a hibernação, os períodos de depressão metabólica, conhecidos como torpor, são intercalados por atividade transiente, o despertar. Durante o torpor, a temperatura corpórea pode cair a menos de 10 °C, o que afeta o sistema imune inato e o sistema

imune adaptativo. O torpor reduz drasticamente o número de leucócitos no sangue, os níveis de componentes do sistema complemento, a fagocitose, a produção de TNF- α e IFN- γ , a proliferação de linfócitos T e a síntese de anticorpos. Morcegos a 8 °C, por exemplo, não produzem anticorpos, mas o reaquecimento permite a recuperação da síntese dessas moléculas. Essa interrupção da resposta anticórpica nos morcegos em hibernação possibilita que esses animais sejam portadores persistentes de viroses como a raiva e aumenta o risco de infecção, como demonstrado pelo desenvolvimento da síndrome do focinho branco, uma infecção fúngica em morcegos em hibernação. Os animais em hibernação também jejuam, e isto pode ter efeitos significativos sobre a função imunológica.

Técnicas de Imunodiagnóstico

ÍNDICE DO CAPÍTULO

Reagentes Utilizados em Testes Sorológicos

Soro

Antiglobulinas

Anticorpos Monoclonais

Anticorpos Específicos

Testes de Ligação Primária

Radioimunoensaios

Radioimunoensaios para Anticorpos

Radioimunoensaios para Antígenos

Ensaios de Imunofluorescência

Testes com Anticorpos de Fluorescência Direta

Testes com Anticorpos de Fluorescência Indireta

Imunoensaios de Concentração de Partículas por Fluorescência

Ensaios Imunoenzimáticos

Ensaio Imunoadsorvente Ligado à Enzima (ELISA)

Western Blotting

Imuno-histoquímica

Dispositivos Descartáveis para Imunoensaios

Imunofiltração

Imunocromatografia

Marcadores de Anticorpos

Citometria de Fluxo

Testes de Ligação Secundária

Testes de Precipitação

Imunodifusão

Imunodifusão Radial

Imunoelétroforese e Técnicas Relacionadas

Titulação de Anticorpos

Aglutinação

Testes de Antiglobulina

Aglutinação Passiva

Hemaglutinação Viral e sua Inibição

Fixação do Complemento

Testes de Citotoxicidade

Ensaios em Sistemas Vivos

Testes de Neutralização

Testes de Proteção

Métodos Moleculares

Aplicações Diagnósticas dos Testes Imunológicos

Pontos Principais

- Os anticorpos séricos podem ser utilizados para diagnosticar uma doença infecciosa. Os anticorpos específicos também podem ser utilizados para identificar a presença de um antígeno.
- Os testes mais sensíveis e específicos são aqueles que detectam diretamente o antígeno ou anticorpo de interesse e são chamados de testes de ligação primária. Um exemplo de teste de ligação primária é o ensaio de imunoadsorção ligado à enzima (ELISA).
- Os testes de ligação secundária tendem a ser os mais facilmente realizáveis, mas são menos sensíveis do que os testes de ligação primária. Alguns exemplos de testes de ligação secundária incluem os testes de precipitação e de aglutinação.
- Os testes terciários mensuram diretamente a proteção. Normalmente, eles são complexos e, por isso, podem não ser tão úteis para testes rápidos. Um exemplo é o teste de neutralização viral.
- Os testes sorológicos são discutíveis pelo número de resultados falsos positivos (devido a sua especificidade) e pelo número de resultados falsos negativos (devido a sua sensibilidade) que podem gerar.
- De modo geral, testes de alta sensibilidade tendem a ter baixa especificidade e vice-versa.

As respostas imunes são úteis de dois modos para diagnosticar uma doença. Inicialmente, anticorpos específicos podem ser utilizados para detectar ou identificar um antígeno de interesse. Estes antígenos podem estar associados a um agente infeccioso ou constituírem, simplesmente, moléculas que necessitam ser localizadas ou mensuradas. Segundo, por meio da detecção de anticorpos específicos no soro, é possível determinar se um animal foi previamente exposto a um agente infeccioso. Isto pode estabelecer um diagnóstico ou determinar o grau de exposição da população ao agente. A mensuração das interações antígeno-anticorpo com o propósito de diagnóstico é denominada sorologia.

As técnicas sorológicas podem ser classificadas em três grandes categorias. A primeira categoria são os testes de ligação primária, que mensuram diretamente a ligação do antígeno ao anticorpo ([Tabela 41-1](#)). A segunda categoria refere-se aos testes de ligação secundária, que mensuram os resultados da interação antígeno-anticorpo *in vitro*. Estes testes, usualmente, são menos sensíveis do que os de ligação primária, mas podem ser mais fáceis de serem realizados ou exigirem tecnologias mais simples. A terceira categoria compreende os testes *in vivo*, que mensuram o real efeito protetor dos anticorpos em um animal.

Tabela 41-1

A Menor Quantidade de Proteína Detectada por Anticorpo em Testes Imunológicos

TESTES	PROTEÍNA (µg/mL)
Testes de ligação primária	
ELISA	0,0005
Radioimunoensaio competitivo	0,00005
Testes de ligação secundária	
Precipitação em gel	30
Precipitação em halo (ou anel)	18
Aglutinação bacteriana	0,05
Hemaglutinação passiva	0,01
Inibição da hemaglutinação	0,005
Fixação do complemento	0,05
Neutralização viral	0,00005
Atividade bactericida	0,00005
Neutralização antitoxina	0,06
Teste <i>in vivo</i>	
Anafilaxia cutânea passiva	0,02

Reagentes Utilizados em Testes Sorológicos

Soro

A fonte mais comum de anticorpos é o soro obtido do sangue coagulado. O soro pode

ser armazenado congelado e testado quando for conveniente. Se necessário, o soro pode ser aquecido a 56 °C por 30 minutos para destruir a atividade do complemento.

Antiglobulinas

As imunoglobulinas são antigênicas quando injetadas em animais de espécies diferentes. Por exemplo, uma imunoglobulina purificada de cão pode ser injetada em coelhos. Estes coelhos responderão com a síntese de anticorpos específicos chamados de antiglobulinas. Dependendo da pureza da imunoglobulina injetada, é possível produzir antiglobulinas não específicas que reconhecem todas as classes de imunoglobulinas ou antiglobulinas muito específicas que reconhecem uma única classe de imunoglobulina. As antiglobulinas são reagentes essenciais em muitos testes imunológicos.

Anticorpos Monoclonais

Anticorpos monoclonais derivados de hibridomas são puros e específicos, podem ser utilizados como padrões de reagentes químicos e podem ser obtidos em quantidades quase ilimitadas ([Capítulo 15](#)). Como resultado, os anticorpos monoclonais frequentemente substituem os antissoros convencionais como reagentes em testes imunodiagnósticos.

Anticorpos Específicos

Quando são detectados抗ígenos nos tecidos ou nos fluidos corpóreos, os primeiros passos envolvem o uso de um anticorpo específico contra o抗ígeno de interesse. Apesar destes anticorpos serem sempre sintetizados por meio da imunização de mamíferos, há um interesse crescente na utilização de anticorpos IgY de galinha. Os pássaros também podem reagir de modo intenso contra os抗ígenos de mamíferos. As galinhas produzem níveis elevados de anticorpos IgY, que se concentram na gema do ovo. Deste modo, é possível que seja muito mais conveniente coletar grande quantidade de anticorpos na gema do ovo do que coletar, repetidamente, o sangue dos animais. As antiglobulinas podem, assim, ser utilizadas para detectar a IgY.

Testes de Ligação Primária

Os testes de ligação primária permitem o reconhecimento do抗ígeno pelo anticorpo e os complexos imunes formados são, então, mensurados. Com o objetivo de mensurar estas reações, um dos reagentes deve estar quimicamente marcado. Radioisótopos, marcadores fluorescentes, metais coloidais e enzimas têm sido utilizados como marcadores nestes testes.

Radioimunoensaios

Os ensaios que utilizam os radioisótopos como marcadores possuem a vantagem de

serem altamente sensíveis. Por outro lado, os sistemas de detecção de isótopos são caros. Este custo, associado aos riscos da radioatividade e à necessidade de descartar o material radioativo de forma segura, tem restringido o uso de radioimunoensaios somente quando é necessário realizar ensaios altamente sensíveis.

Radioimunoensaios para Anticorpos

O teste radioalergossorbente (RAST) mensura IgE específica no soro de animais alérgicos. Nesta técnica, discos de celulose impregnados com antígeno são imersos no soro a ser testado de forma que os anticorpos se liguem ao antígeno. Após a lavagem para remoção de anticorpos não ligados, o disco é imerso em uma solução contendo antiglobulina radiomarcada (p. ex., anti-IgE). A antiglobulina somente irá se ligar na IgE se ela estiver ligada ao antígeno. A quantidade de radioatividade presente no disco está relacionada ao nível de atividade de IgE específica no soro.

Radioimunoensaios para Antígenos

Imunoensaios de competição são baseados no princípio de que o antígeno não marcado irá deslocar o antígeno radiomarcado dos imunocomplexos ([Fig. 41-1](#)). Estes testes são extremamente sensíveis e são comumente utilizados para detectar ínfimas quantidades de drogas. O antígeno (ou droga) é marcado com isótopo radioativo como o trício (H^3), o carbono 14 ou o iodo 125. Quando o antígeno radiomarcado é misturado com seu anticorpo específico, eles se ligam para formar imunocomplexos que podem precipitar-se na solução. Qualquer resquício de radioatividade no fluido do sobrenadante é devido à presença de antígeno não ligado. Se o antígeno não marcado for adicionado à mistura antes da adição do anticorpo, ele irá competir com o antígeno radioativo pelos sítios de ligação do anticorpo. Como resultado, uma quantidade de antígeno marcado não será capaz de se ligar e aumentará a quantidade de radioatividade no sobrenadante. Inicialmente, se for feita uma curva padrão com concentrações conhecidas do antígeno não marcado, a quantidade de antígeno presente na amostra a ser avaliada pode ser mensurada utilizando-se como referência esta curva padrão.

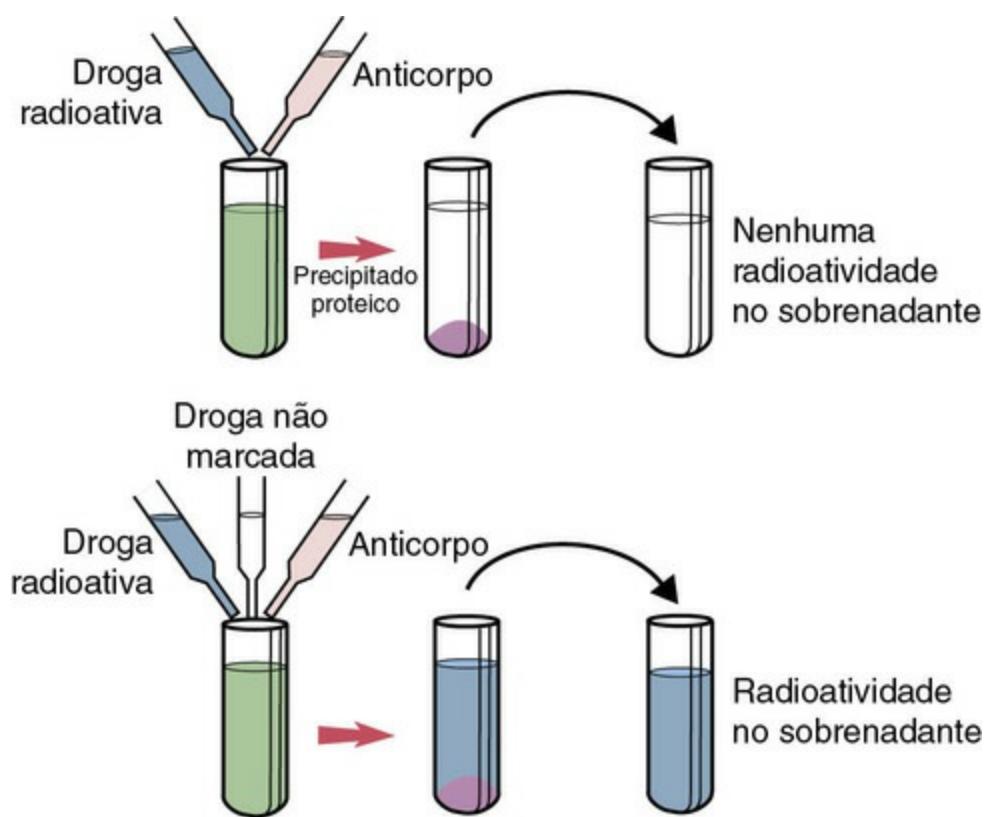


FIGURA 41-1 O princípio do radioimunoensaio competitivo. Antígenos não marcados na solução a ser testada deslocam os抗ígenos marcados ligados aos imunocomplexos. A quantidade liberada de antígeno marcado será proporcional à quantidade de antígeno não marcado adicionada.

Ensaios de Imunofluorescência

Os corantes fluorescentes são comumente empregados como marcadores em testes de ligação primária, sendo o mais importante o isotiocianato de fluoresceína (FITC). O FITC é um composto amarelo que pode ser quimicamente acoplado aos anticorpos sem afetar sua reatividade. Quando irradiado com luz ultravioleta invisível ou luz azul, a 290 e 145 nm, o FITC reemite uma luz verde visível a 525 nm. Esta fluorescência pode ser detectada em microscópio de fluorescência. Anticorpos marcados com FITC são utilizados nos testes com anticorpos com fluorescência direta e indireta.

Testes com Anticorpos de Fluorescência Direta

Os testes com anticorpos de fluorescência direta são utilizados para identificar a presença do antígeno em uma amostra de tecido. Anticorpos dirigidos contra um antígeno específico, como o de uma bactéria ou vírus, são primeiramente acoplados ao FITC. Um corte de tecido ou esfregaço contendo o organismo é fixado a uma lâmina de vidro, incubado com o antissoro marcado e, então, lavado para remover qualquer anticorpo que não se ligou (Fig. 41-2). Quando examinados sob iluminação de campo escuro, em um microscópio com uma fonte de luz ultravioleta, os anticorpos marcados que reconheceram e se ligaram aos organismos irão exibir intensa fluorescência. Este teste pode identificar a presença de uma pequena quantidade de bactérias em uma amostra. Por exemplo, este teste pode ser utilizado para detectar *M. avium* da subespécie

paratuberculosis nas fezes ou bactérias como *Dichelobacter nodosus*, *Listeria monocytogenes* ou *Clostridia* em tecidos doentes ([Fig. 41-3](#)). Este teste também pode ser empregado para detectar vírus em cultura de tecidos ou em tecidos de animais infectados. Alguns exemplos incluem a detecção do vírus da raiva no cérebro de animais infectados ou vírus da leucemia felina em leucócitos infectados ([Fig. 41-3](#)).

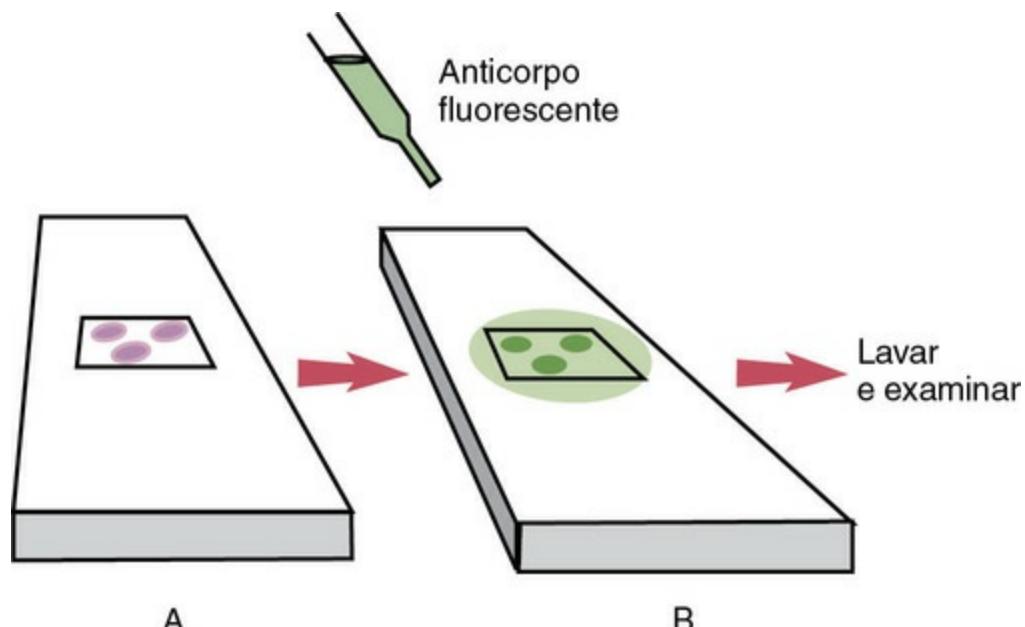


FIGURA 41-2 Ensaio de anticorpo de fluorescência direta. Esta técnica é usada para detectar抗ígenos por meio de anticorpos ligados a FITC.



FIGURA 41-3 Imunofluorescência direta de um esfregaço de *Clostridium septicum* (veja também Figuras 22-9 e 38-3). (Cortesia de John Huff).

Testes com Anticorpos de Fluorescência Indireta

Os testes com anticorpos de fluorescência indireta podem ser utilizados para mensurar anticorpos no soro ou para identificar抗ígenos específicos em tecidos ou em células em cultura. Quando os níveis de anticorpos são mensurados, o抗ígeno é utilizado como um esfregaço, um corte de tecido ou cultura celular em uma lâmina ou lamínula. Este, por sua vez, é incubado com soro suspeito de conter anticorpos contra o tal抗ígeno. O soro é lavado, deixando apenas os anticorpos específicos ligados ao抗ígeno (Fig. 41-4). Estes anticorpos ligados podem, então, ser detectados incubando o esfregaço com antiglobulina marcada com FITC. Quando a antiglobulina marcada que não se ligou é removida pela lavagem e a lâmina é examinada, a presença de fluorescência indica que o anticorpo estava presente no soro testado. A quantidade de anticorpos no soro testado pode ser estimada utilizando diluições crescentes do soro em diferentes preparações de抗ígenos.

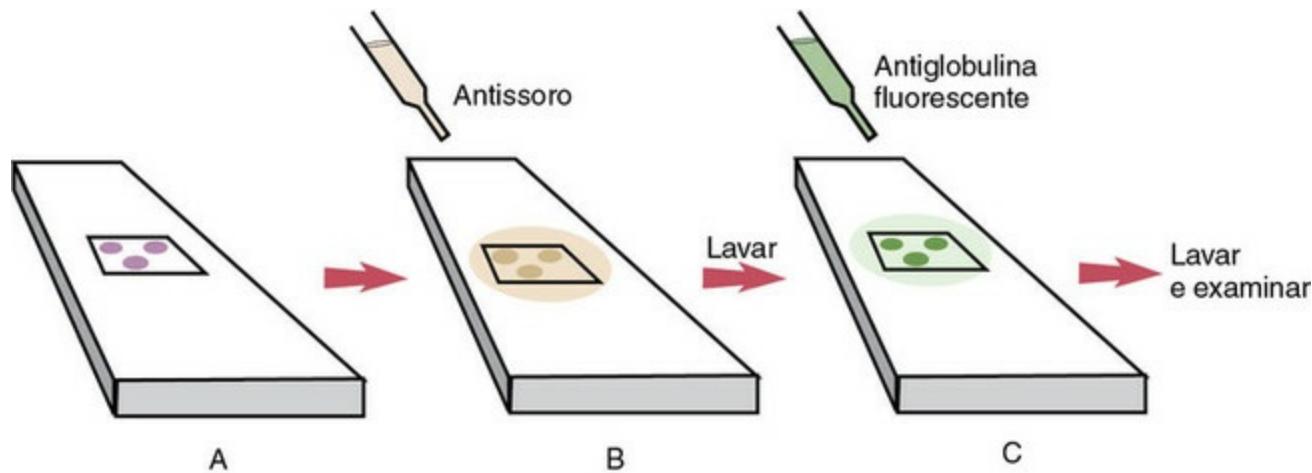


FIGURA 41-4 Teste com anticorpos de fluorescência indireta podem ser usados para detectar抗ígenos ou anticorpos. O抗ígeno, presente em uma região do esfregaço ou da cultura, irá se ligar aos anticorpos do soro. Após lavar, este anticorpo pode ser detectado utilizando uma antiglobulina lida à FITC.

Os anticorpos de fluorescência indireta possuem duas vantagens sobre a técnica de fluorescência direta. Considerando que várias moléculas de antiglobulinas marcadas irão se ligar a cada uma das moléculas de anticorpo, a fluorescência será consideravelmente mais intensa do que na fluorescência direta. De modo semelhante, utilizando antiglobulinas específicas para cada classe de imunoglobulina, a classe do anticorpo específico também pode ser determinada.

Imunoensaios de Concentração de Partículas por Fluorescência

Ensaios de imunofluorescência podem ser automatizados e quantificados por meio de imunoensaios de partículas (Fig. 41-5). Por exemplo, partículas de poliestireno submicrométricas e recobertas por抗ígenos podem ser misturadas com soro a ser testado. Após a incubação, as partículas são recuperadas por filtração a vácuo, lavadas para a remoção dos anticorpos não ligados e expostas a uma antiglobulina fluorescente.

Após filtrar novamente a suspensão e lavar para remover antiglobulinas não ligadas, a suspensão de partículas pode ser colocada em um espectrofluorímetro para mensurar a intensidade da fluorescência das partículas ligadas. Isto proporciona uma mensuração do nível de anticorpos no soro avaliado. Uma variação muito útil deste teste é o ensaio de competição utilizado como um teste rápido para anticorpos contra *Brucella abortus* em bovinos. Neste caso, partículas de poliestireno recobertas com antígenos de *Brucella* são misturadas a uma quantidade padrão de soro anti-*Brucella* fluorescente e do soro a ser testado. Se o resultado for positivo, o soro testado e não marcado impede a ligação dos anticorpos fluorescentes nas partículas. Quanto maior a quantidade de anticorpos no soro testado, maior a inibição da ligação do anticorpo fluorescente nas partículas.

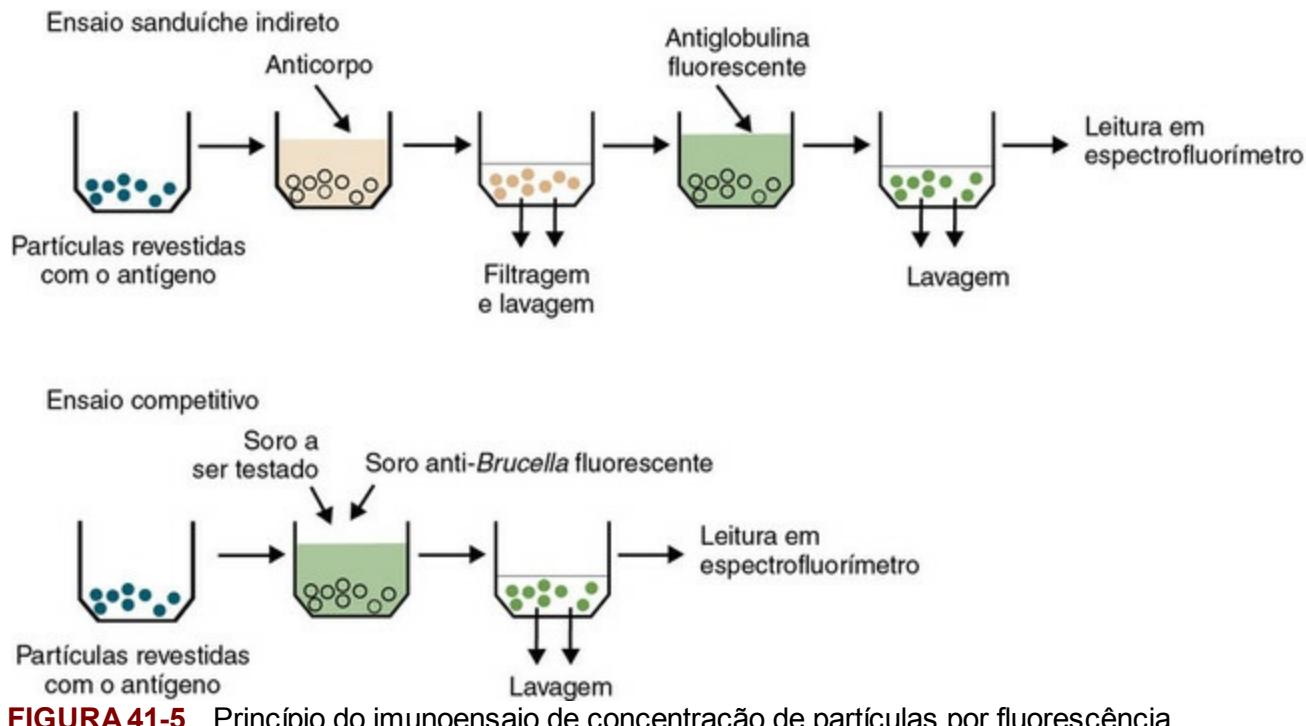


FIGURA 41-5 Princípio do imunoensaio de concentração de partículas por fluorescência.

Ensaios Imunoenzimáticos

Dentre os mais importantes imunoensaios empregados na medicina veterinária está o ensaio de ELISA. Assim como outros testes de ligação primária, o teste de ELISA pode ser utilizado para detectar e mensurar tanto anticorpos como抗原os.

Ensaio Imunoadsorvente Ligado à Enzima (ELISA)

A forma mais comum de ELISA é utilizada para detectar e mensurar anticorpos específicos. Para realizar este ensaio, placas com micropoços de poliestireno são primeiramente preenchidas com uma solução de antígeno (Fig. 41-6). As proteínas se ligam fortemente na superfície do poliestireno e, em seguida, o antígeno não ligado é removido com lavagens vigorosas. A superfície dos micropoços permanece revestida com uma camada de antígeno. Estas placas revestidas podem ser armazenadas até a sua

utilização. O soro a ser testado é adicionado aos poços. Os anticorpos presentes no soro se ligarão ao antígeno que reveste o poço. Após incubar e lavar a placa para a remoção dos anticorpos não ligados, a presença de qualquer anticorpo que tenha se ligado ao antígeno pode ser detectada adicionando uma solução contendo antiglobulina quimicamente conjugada a uma enzima. Esta antiglobulina marcada liga-se ao anticorpo e, após incubação e lavagem, pode ser detectada e mensurada por meio da adição de uma solução contendo o substrato da enzima. A utilização de uma enzima e do seu substrato tem sido empregada por garantir que um produto colorido possa ser observado no tubo. A intensidade da cor que se desenvolve é, portanto, proporcional à quantidade de antiglobulina conjugada à enzima, que também é proporcional à quantidade de anticorpo presente no soro em análise. A intensidade da cor pode ser estimada visualmente ou, preferencialmente, por espectrofotometria.

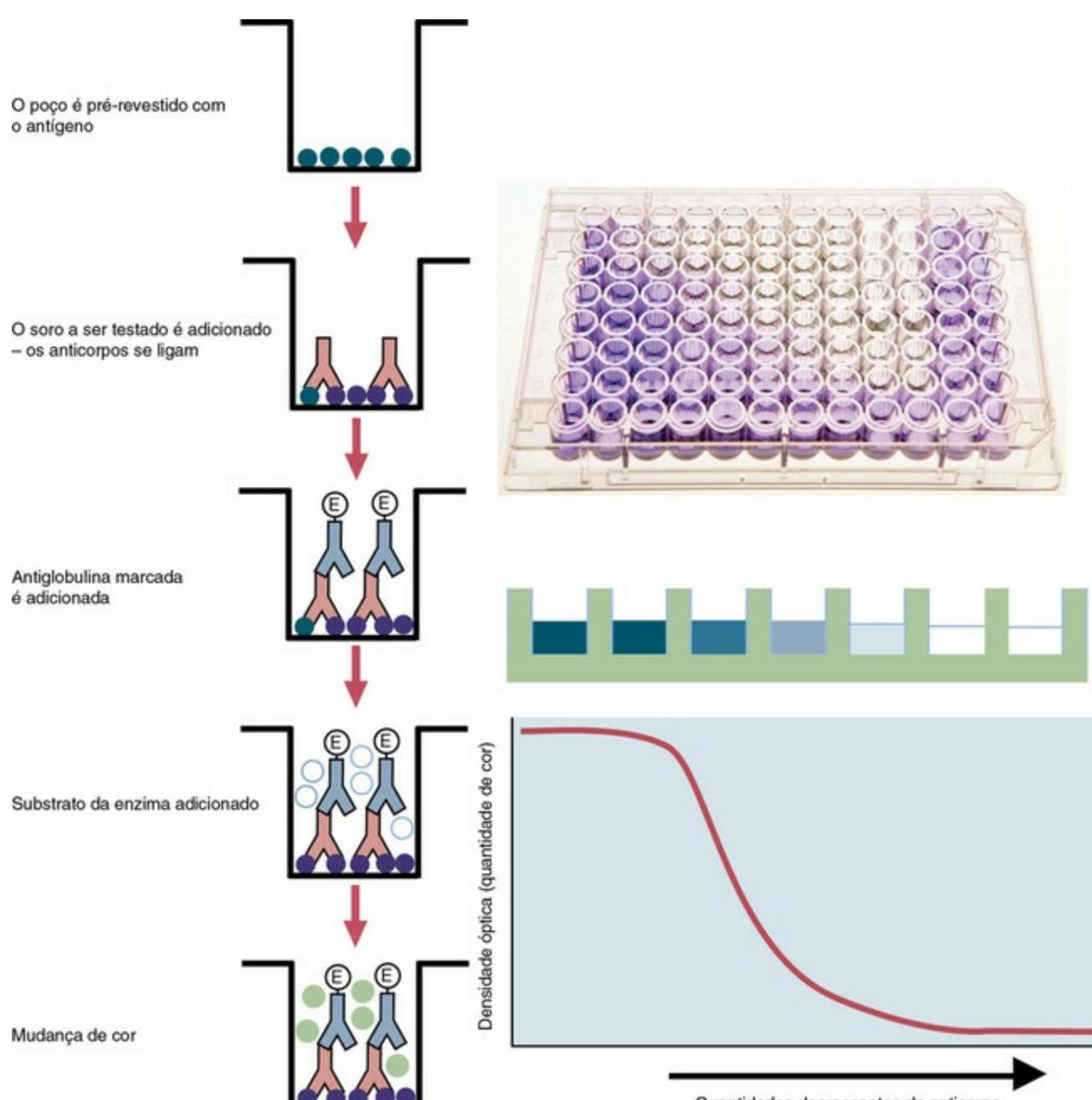


FIGURA 41-6 Técnica de ELISA indireto. O antígeno está ligado aos poços em uma placa de estireno. A presença do anticorpo ligado é detectada por meio de uma antiglobulina ligada à enzima. A adição do substrato da enzima causa uma alteração de cor proporcional à quantidade de

anticorpo ligado. Esta mudança de cor pode ser estimada visualmente ou quantificada em um leitor de ELISA (um espectrofotômetro especialmente adaptado).

Uma modificação desta técnica é o ELISA-sanduíche, que pode ser utilizado para detectar e mensurar um antígeno específico (Fig. 41-7). Os poços nas placas de poliestireno são revestidos com anticorpos específicos (anticorpos de captura) antes de realizar o teste. Para conduzir o teste, a solução de antígeno a ser analisada é adicionada a cada poço. Os抗ígenos presentes na amostra irão se ligar aos anticorpos de captura presentes nos poços. Esta etapa é seguida, após lavagem, da adição de anticorpos específicos, que também se ligam ao antígeno (chamado de anticorpos de detecção). Após lavagem para remoção dos anticorpos não ligados, são adicionados antiglobulina marcada e o substrato, como foi descrito anteriormente na técnica de fluorescência indireta (é importante que o anticorpo de captura e o anticorpo de detecção sejam de espécies diferentes e que a antiglobulina utilizada seja espécie-específica para poder reconhecer o anticorpo de detecção. Isto evitará resultados falsos positivos causados pela ligação da antiglobulina ao anticorpo de captura na ausência do antígeno). Neste ensaio, a intensidade da reação da cor está diretamente relacionada à quantidade de antígeno ligado. Como estes testes envolvem a formação de camadas de anticorpo-antígeno-anticorpo, eles são chamados de ELISA-sanduíche. Estes ensaios, tipo sanduíche, são utilizados para detectar vírus circulantes no sangue de gatos com leucemia felina.

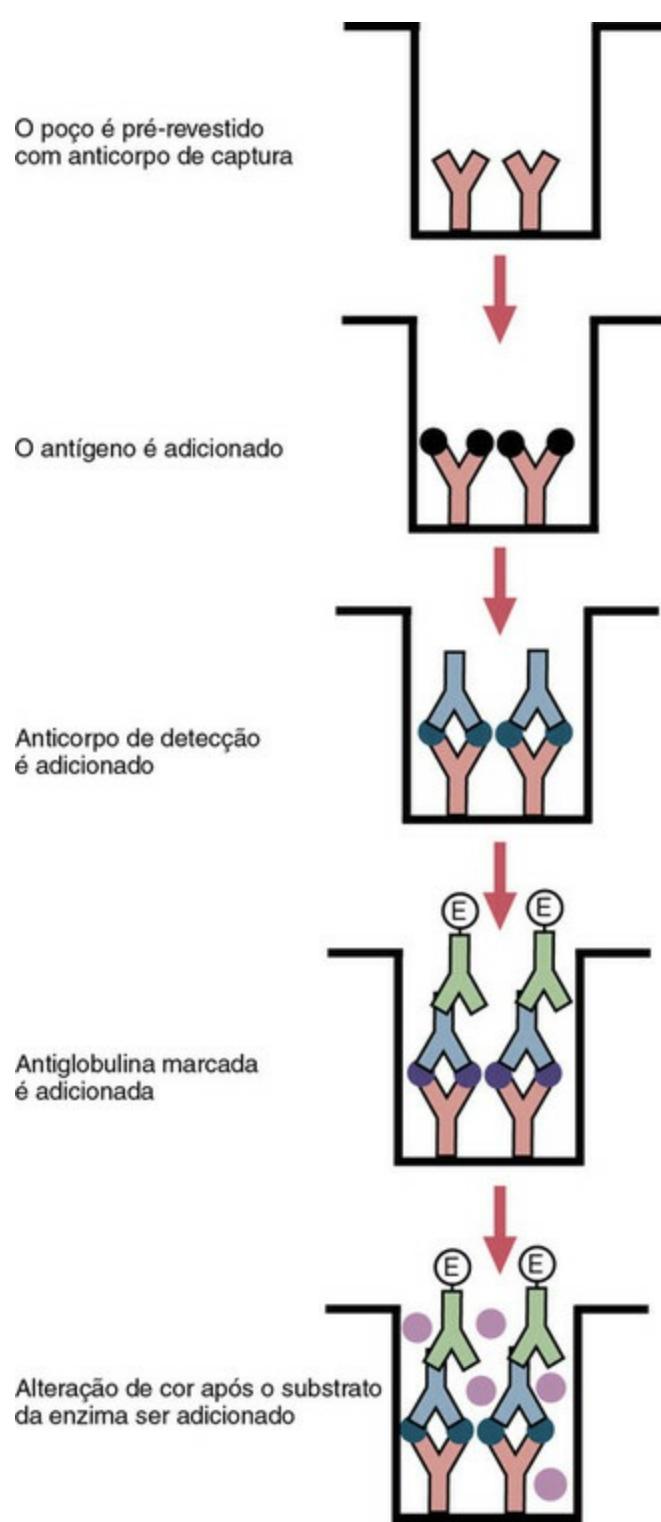
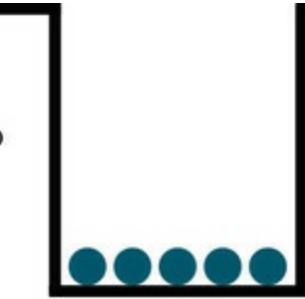


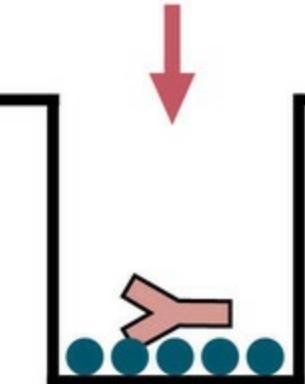
FIGURA 41-7 O ELISA-sanduíche. O antígeno é ligado à placa por meio de um anticorpo. A presença do antígeno ligado é detectada pela adição sequencial de um segundo anticorpo e uma antiglobulina ligada à enzima. A adição do substrato da enzima leva a uma alteração da cor que é proporcional à quantidade de antígeno ligado.

Outra modificação comum desta técnica é o ELISA com antígeno marcado utilizado para detectar anticorpos. Este tipo de técnica é o preferido nos *kits* de diagnóstico manufaturados. Os micropoços são previamente revestidos com o antígeno (Fig. 41-8). O soro a ser testado é adicionado aos poços e, após a lavagem da placa, é adicionado um antígeno marcado. Os抗ígenos marcados irão se ligar aos anticorpos ligados aos抗ígenos aderidos nos poços e a reação poderá ser mensurada.

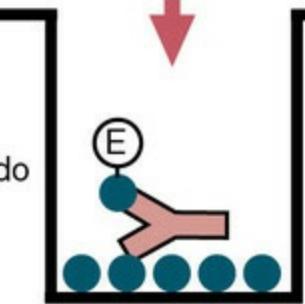
O poço é pré-revestido com antígeno



O soro a ser testado é adicionado



Antígeno ligado à enzima é adicionado



Alteração de cor após o substrato da enzima ser adicionado

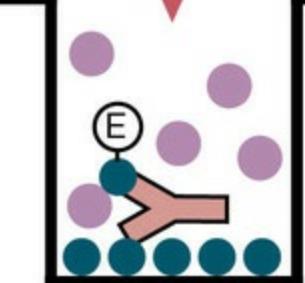


FIGURA 41-8 ELISA com antígeno marcado. O soro a ser testado é adicionado à placa revestida com o antígeno. Os anticorpos ligados são detectados por um antígeno ligado à enzima.

Um ensaio ELISA de competição pode ser utilizado para mensurar moléculas de haptenos ou抗ígenos virais (Fig. 41-9). Nesta técnica, o micropoço é revestido por um anticorpo específico antes do teste. Em uma única reação, a amostra a ser analisada e o antígeno marcado com uma enzima são colocados simultaneamente no poço, onde os抗ígenos da amostra irão competir com aqueles marcados pelos sítios de ligação dos anticorpos. A quantidade de抗ígenos marcados ligada aos anticorpos presentes nos micropoços será inversamente proporcional à concentração de抗ígeno na amostra analisada. Esta técnica é mais rápida do que as outras técnicas de ELISA. Ela pode ser feita de modo bastante sensível se o抗ígeno da amostra puder reagir com o anticorpo

antes do antígeno marcado ser adicionado.

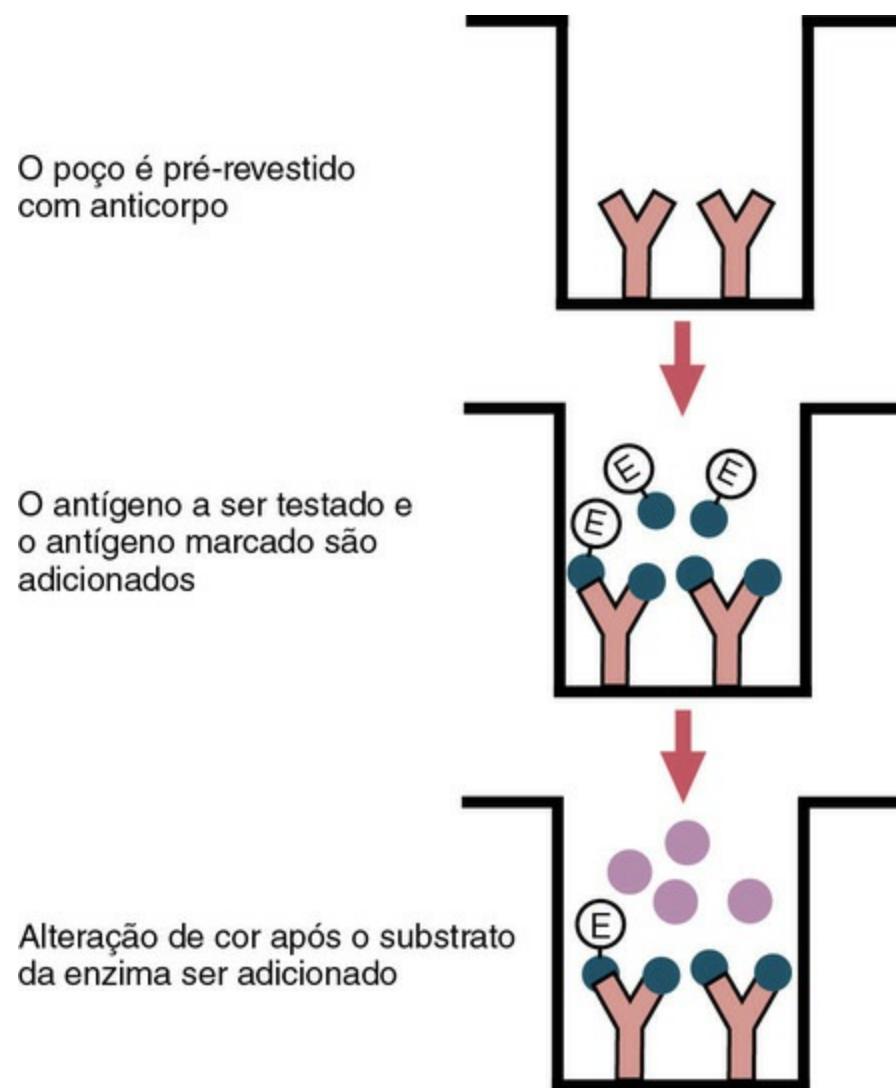


FIGURA 41-9 Ensaio ELISA competitivo. Antígenos marcados e não marcados (teste) competem pela ligação com o anticorpo. A adição do substrato da enzima leva a alteração de cor inversamente proporcional à quantidade do antígeno não marcado ligado.

Western Blotting

Uma solução para o problema de identificação de抗ígenos proteicos em uma mistura complexa é a utilização de uma técnica chamada *Western blotting*. Este é um ensaio de ligação primária composto por três etapas (Fig. 41-10). A primeira etapa envolve a eletroforese de uma mistura de proteínas em um gel, de forma que cada componente se localize em uma única banda. A segunda etapa envolve a marcação ou transferência destas bandas de proteínas para uma membrana de nitrocelulose imobilizante. Esta transferência é obtida colocando-se a membrana sobre o gel e revestindo a membrana e o gel com duas esponjas saturadas com tampão, fazendo um sanduíche. Este sanduíche de membrana e gel é amparado por pequenas e rígidas placas plásticas e colocado em um reservatório com tampão e, em seguida, uma corrente elétrica passa entre as esponjas. As bandas proteicas são transferidas do gel para a membrana sem perda da conformação.

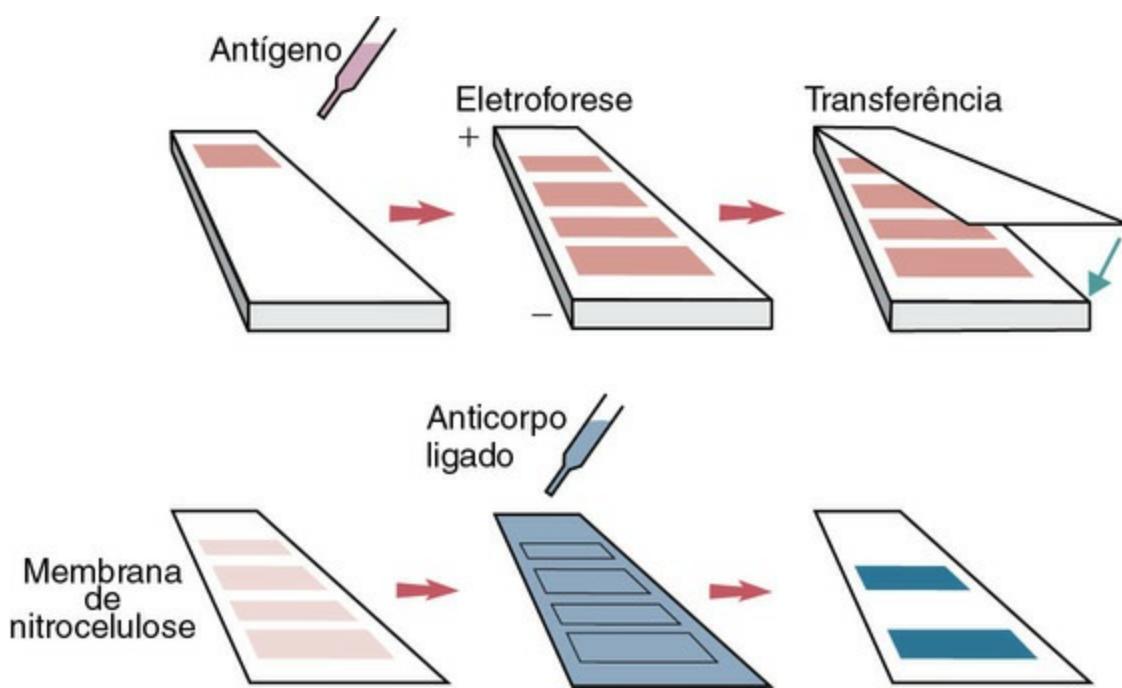


FIGURA 41-10 Técnica de *Western Blotting*. O soro é separado por eletroforese e transferido para uma membrana de nitrocelulose; as bandas do antígeno são reveladas pelo uso de um anticorpo específico e uma antiglobulina ligada a um isótopo ou a enzima. O estágio de transferência pode ser passivo ou um potencial elétrico pode ser usado para acelerar o processo de transferência.

A terceira etapa envolve a visualização dos抗ígenos transferidos utilizando um ensaio imunoenzimático ou um radioimunoensaio. Quando é empregado um ensaio imunoenzimático, a membrana é incubada, inicialmente, com um antissoro específico. Após a lavagem da membrana, é adicionada uma solução de antiglobulina marcada com enzima. Após lavagem para remoção de antiglobulinas não ligadas, é adicionado o substrato que evidencia uma cor nas bandas onde o anticorpo se ligou ao antígeno. Quando é utilizada uma antiglobulina marcada com isótopo, para se identificar a banda, deve ser feita uma autoradiografia em ambiente escuro e utilizada uma membrana fotográfica que será velada pela banda marcada. O *Western blotting* é utilizado para identificar抗ígenos importantes em microrganismos ou parasitas complexos (Fig. 41-11). Uma variação desta técnica é denominada *dot blot*. Nesta técnica, uma solução de抗ígeno é espalhada pela membrana de nitrocelulose, de forma que todas as proteínas liguem-se à membrana. A presença do抗ígeno pode ser determinada utilizando-se antissoro específico seguido por antiglobulina marcada com enzima. Após a exposição da enzima ao seu substrato, a presença de um ponto marcado representa uma resposta positiva (a utilização de lavados nasais como fonte de抗ígeno, assim como a tentativa de detectar vírus respiratórios, é denominada *snot-blot*).

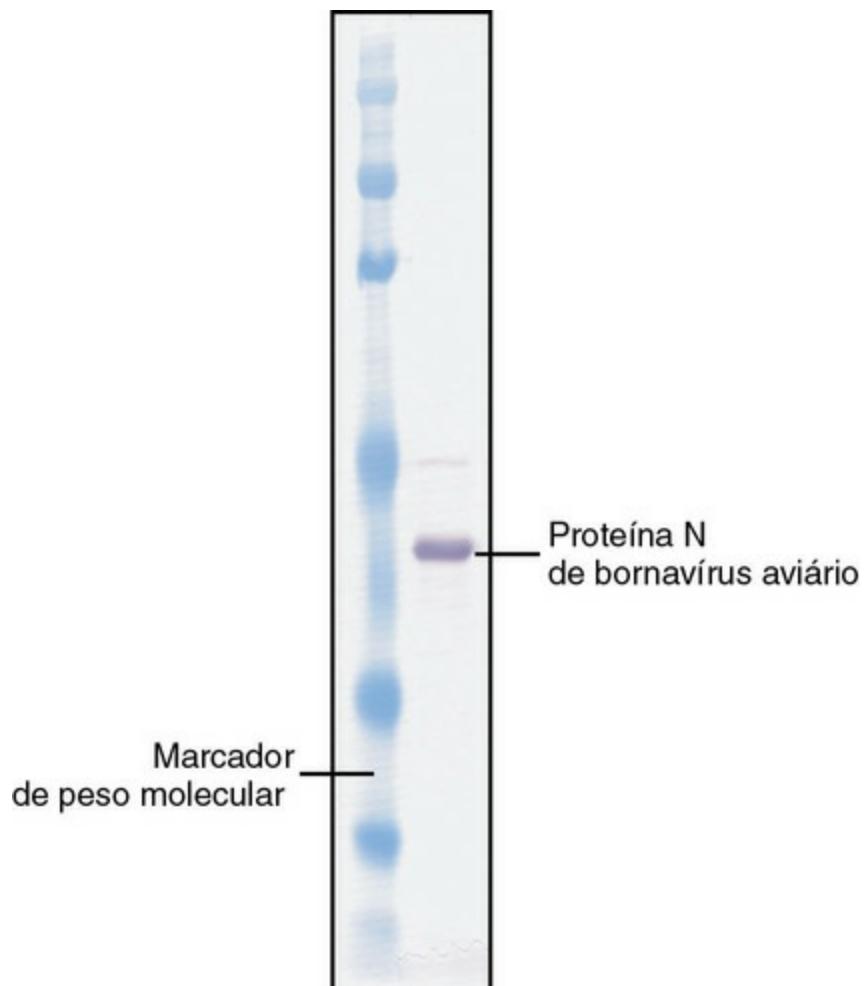


FIGURA 41-11 Ensaio de *Western Blotting*. Neste exemplo, o soro de uma pássaro foi testado para a presença de anticorpos contra a proteína N de um bornavírus aviário. As proteínas de uma cultura de bornavírus aviário foram, primeiramente, separadas por eletroforese. A seguir, o material foi transferido para uma membrana de nitrocelulose. O soro do pássaro a ser testado foi incubado com as proteínas virais e os anticorpos não ligados foram removidos por lavagem. Finalmente, a presença dos anticorpos ligados foi revelada utilizando uma antiglobulina ligada a enzima seguida pela adição do substrato da enzima. A proteína N é evidenciada como uma banda colorida com o tamanho correto. As bandas coradas do lado esquerdo são marcadores de pesos moleculares conhecidos. (Cortesia do Dr. I. Villanueva)

É possível fazer “pontos” (*dots*) com diferentes anticorpos monoclonais em uma única membrana de nitrocelulose. Os anticorpos, então, serão expostos a uma mistura complexa de抗ígenos marcados, como, por exemplo, um extrato proteico de célula, e após lavagem e revelação, as concentrações relativas dos diferentes抗ígenos podem ser visualizadas. Este teste é conhecido como *microarray* (microarranjo) para a pesquisa de anticorpos.

Os ensaios de ELISA podem ser utilizados para testar outros fluidos além do sangue. Por exemplo, amostras de saliva ou de lágrima podem ser testadas para a presença do vírus da leucemia felina. Na maioria dos casos, estas versões são simples modificações dos testes de ELISA utilizados para soro. Entretanto, em um destes testes, um cotonete (*swab*) contendo anticorpos para o vírus da leucemia felina na sua extremidade é esfregado na boca do felino. Os anticorpos presentes no *swab* são protegidos por um revestimento de açúcar que é removido através de enxágue antes do teste. Os anticorpos presentes no *swab* se ligarão a qualquer抗ígeno viral presente na saliva. O *swab* é colocado em um tubo contendo anticorpos monoclonais específicos marcados com

enzima que reconhecem os抗ígenos do vírus da leucemia felina. Após a lavagem, o *swab* é colocado em uma solução contendo o substrato da enzima e a mudança de cor é observada. Esta técnica é muito menos sensível do que analisar diretamente do sangue, mas é muito conveniente.

Imuno-histoquímica

Enzimas conjugadas a imunoglobulinas ou antiglobulinas podem ser utilizadas para localizar抗ígenos específicos em cortes de tecidos. A peroxidase é o marcador mais amplamente utilizado. Os testes são realizados de uma maneira similar aos testes de imunofluorescência. No teste com imunoperoxidase direta, uma seção de tecido é incubada com anticorpo ligado à enzima. Após a lavagem, o tecido é incubado em uma solução de substrato específico para a enzima. O anticorpo ligado à enzima é detectado por meio de uma coloração marrom no local da ligação do anticorpo (Fig. 41-12). No teste indireto, o anticorpo ligado é detectado por uma antiglobulina marcada que se liga a ele. Esta técnica possui uma vantagem significativa sobre as técnicas de imunofluorescência, pois o tecido pode ser avaliado por microscopia de luz convencional e pode ser corado de forma que as relações estruturais sejam mais facilmente visualizadas.

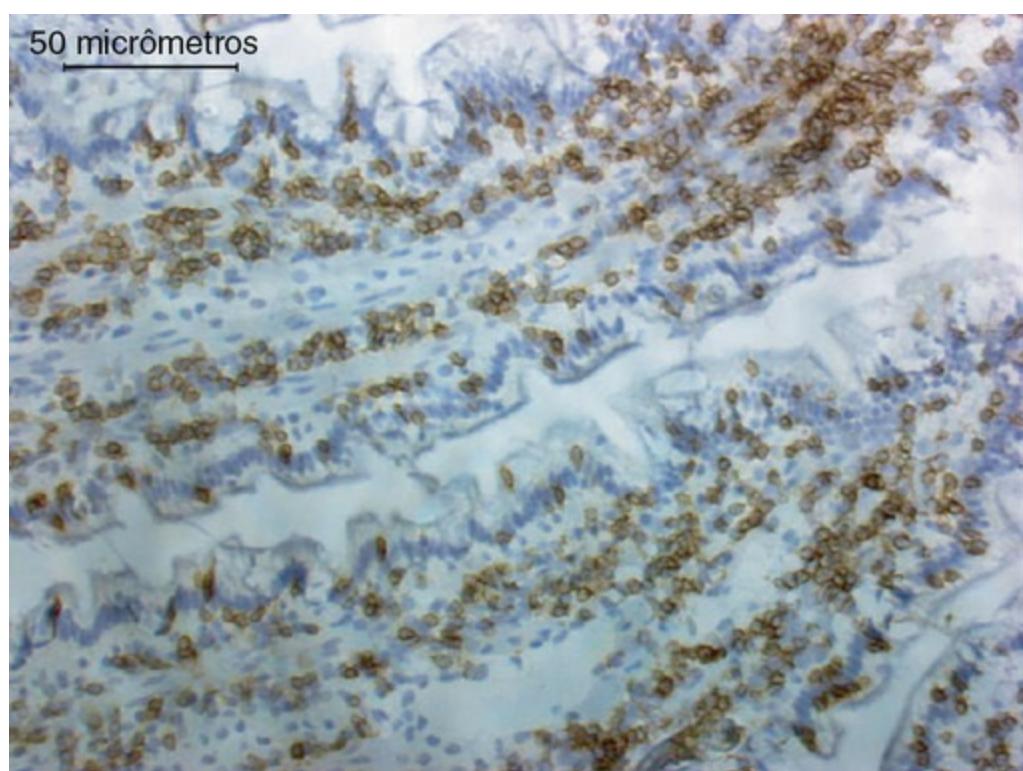


FIGURA 41-12 Técnica de imunoperoxidase mostrando a presença de células T α/β na lâmina própria e no epitélio de um duodeno canino. Células que se ligam ao anticorpo monoclonal são expostas à antiglobulina específica ligada com peroxidase. A presença da peroxidase é revelada como um depósito marrom. (De German AJ, Hall EJ, Moore PF, et al: The distribution of lymphocytes expressing alphabeta and gammadelta T-cell receptors, and the expression of mucosal addressin cell adhesion molecule-1 in the canine intestine, *J Comp Pathol* 121:249 – 263, 1999).

Nos últimos anos, estão sendo desenvolvidos imunoensaios simples que podem ser empregados na clínica e fornecer informações úteis em um período bastante curto. Estes ensaios simplesmente fornecem todos os reagentes necessários em excesso e a amostra a ser testada torna-se o ponto limitante. A maioria dos dispositivos descartáveis utiliza esta forma de ensaio porque o uso de reagentes em excesso torna desnecessária a mensuração acurada da amostra. Exemplos destes ensaios incluem a imunofiltração e a imunocromatografia.

Imunofiltração

Membranas filtrantes ou dispositivos que permitem a passagem de fluxo utilizam um anticorpo de captura immobilizado nas membranas filtrantes (Fig. 41-13). Um método simples utiliza uma membrana de náilon revestida de anticorpos. A membrana é fixada em uma base, como suporte, e acoplada a um fundo absorvente. A amostra a ser analisada, por exemplo uma amostra de sangue contendo抗ígenos, passa através da membrana revestida pelos anticorpos, seguido por volumes definidos de anticorpo marcado, de solução de lavagem e do substrato da enzima após intervalos específicos. Um resultado positivo, onde o抗ígeno se ligou, pode ser visualizado como um ponto colorido ou pelo surgimento de um sinal positivo. Neste teste, a área de sinal negativo é formada pelo material que se liga ao conjugado da enzima (ou à enzima acoplada na matriz), enquanto a outra barra vertical que forma o sinal positivo é formada pela ligação do anticorpo de captura à matriz. Uma modificação que permite o uso de sangue total inclui um sistema de diluição solubilizante do soro ou um pré-filtro para remover as células. Por causa da grande superfície de área nestas membranas, os tempos de ensaio podem ser relativamente curtos. Esta forma de teste é comumente empregada para o diagnóstico da leucemia felina, do vírus da imunodeficiência felina e de infecções por filarídeos.

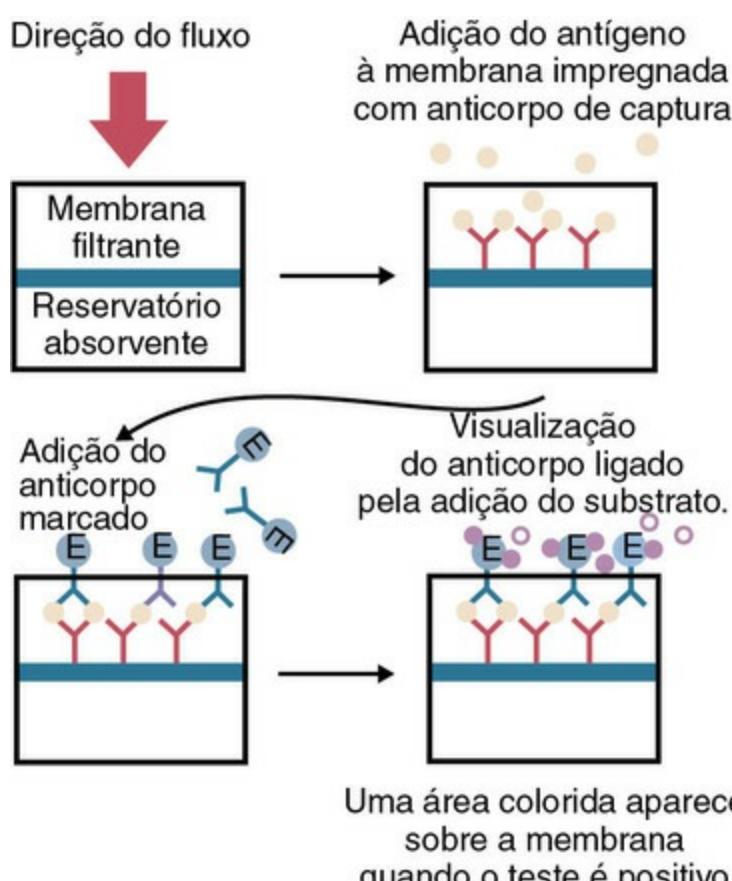


FIGURA 41-13 Técnica de imunofiltração. O anticorpo de captura é immobilizado sobre uma membrana e amostras reagentes são passadas sequencialmente através de um fluxo. O produto final marcado é visto como uma barra ou um ponto colorido. Na prática, este método é usado na forma de um *kit* montado em plástico. (Cortesia de IDEXX Laboartories, Inc.).

Imunocromatografia

Para tornar os ensaios ainda mais rápidos e fáceis de serem analisados, os ensaios de imunocromatografia estão sendo bastante empregados. Na sua forma mais simples, estes testes permitem que uma solução de antígeno (como o sangue infectado) flua por uma tira porosa. Como a solução percorre a tira, ela primeiro passa por uma zona onde encontra e solubiliza anticorpos marcados liofilizados, formando imunocomplexos. Este anticorpo pode estar marcado com ouro coloidal (cor rosa) ou com selênio coloidal (cor azul). O fluido, então, passa por uma zona de detecção contendo anticorpos immobilizados específicos para o antígeno, capturando qualquer imunocomplexo. Como resultado, uma linha rosa ou azul aparece na zona de detecção em um teste positivo (Fig. 41-14). Este simples procedimento permite que várias amostras sejam analisadas em um procedimento de uma única etapa. Uma banda de controle positivo também pode ser obtida, e o uso de um pré-filtro eficiente permite o uso de sangue total. Este ensaio é utilizado para a detecção de antígenos de filarídeos ou de antígenos de leucemia felina. Ensaios similares podem ser utilizados para detectar vírus como rota ou parvovírus e bactérias como a *Salmonela*.



FIGURA 41-14 Imunocromatografia. Uma amostra contendo抗ígenos flui através de uma fita porosa e as reações positivas são evidenciadas pelo aparecimento de uma banda colorida. (Cortesia de Heska Inc.).

Sistemas de imunocromatografia são feitos em diversos formatos. Por exemplo, a amostra contendo o antígeno de interesse pode ser aplicada em uma das pontas da tira de uma membrana porosa. Desta forma, por capilaridade, a solução é direcionada para a área do conjugado, uma zona de detecção da fase sólida e para a área de absorção. Um tampão pode ser adicionado para aumentar a velocidade do fluxo da solução com os抗ígenos. Outra maneira de realizar este ensaio é colocando-se a solução de antígeno na área que contém os anticorpos. A seguir, um tampão de lavagem é adicionado, direcionando os imunocomplexos para uma área contendo antiglobulina marcada. Os imunocomplexos são capturados neste ponto. Dessa forma, um tampão pode ser aplicado na outra extremidade da área, lavando os complexos marcados e levando-os de volta à zona de detecção, onde formam uma banda colorida. Estes testes também podem ser empregados para detecção de anticorpos utilizando misturas de抗ígenos recombinantes ligados ao substrato. O teste está disponível para o diagnóstico de tuberculose em animais.

Marcadores de Anticorpos

Apesar de radioisótopos e enzimas serem comumente utilizados como marcadores para testes de ligação primária, ambos apresentam desvantagens. Por exemplo, os isótopos radioativos podem apresentar uma meia-vida curta, são potencialmente perigosos e podem requerer dispositivos de detecção caros. As enzimas, apesar de serem estáveis e relativamente baratas, são moléculas grandes que podem inibir a atividade do anticorpo ou perder a atividade enzimática no processo de conjugação com a antiglobulina. Uma alternativa é a utilização de uma pequena molécula, a biotina, e sua proteína ligante específica, a avidina. A biotina pode se ligar a proteínas sem afetar sua atividade biológica. A avidina liga-se forte e especificamente à biotina e pode ser conjugada com enzimas.

As enzimas mais populares utilizadas nos ensaios de ELISA incluem a fosfatase alcalina, a peroxidase e a β -galactosidase. Os ensaios enzimáticos envolvendo a geração de produtos luminescentes, como a luciferase, podem ser muito mais sensíveis do que os ensaios enzimáticos convencionais, mas requerem instrumentos sofisticados para mensurar a luminescência produzida. Marcadores coloridos ligados a anticorpos têm sido utilizados em ensaios do tipo *dipstick* (vareta). Reagentes ligados à ferritina ou ouro coloidal podem ser utilizados para identificar a localização de抗ígenos em células analisadas por microscopia eletrônica pois são elétron-densos. Como descrito anteriormente, o ouro coloidal e o selênio coloidal são coloridos e podem ser utilizados como marcadores em testes simples de imunocromatografia.

Citometria de Fluxo

Devido a importância de se identificar fenótipos celulares, consideráveis esforços foram direcionados para o desenvolvimento de métodos rápidos de identificação de抗ígenos presentes na superfície celular. Atualmente, os imunofenótipos podem ser analisados com grande detalhe e com alta eficiência utilizando um citômetro de fluxo ([Fig. 41-15](#)). Neste instrumento, uma suspensão de células é bombeada através de um tubo bastante estreito, de modo que as células passem uma a uma. Um feixe de *laser* passa através do fluxo de células e os efeitos do feixe de luz sobre cada célula são mensurados. A dispersão do feixe de luz incidindo na direção da sua emissão pode ser utilizada para mensurar o tamanho da célula. A luz dispersa perpendicularmente ao passar pela célula fornece a medida da rugosidade da superfície e da complexidade interna desta célula. Uma combinação destes dois parâmetros pode ser utilizada para identificar todos os leucócitos em uma amostra de sangue.

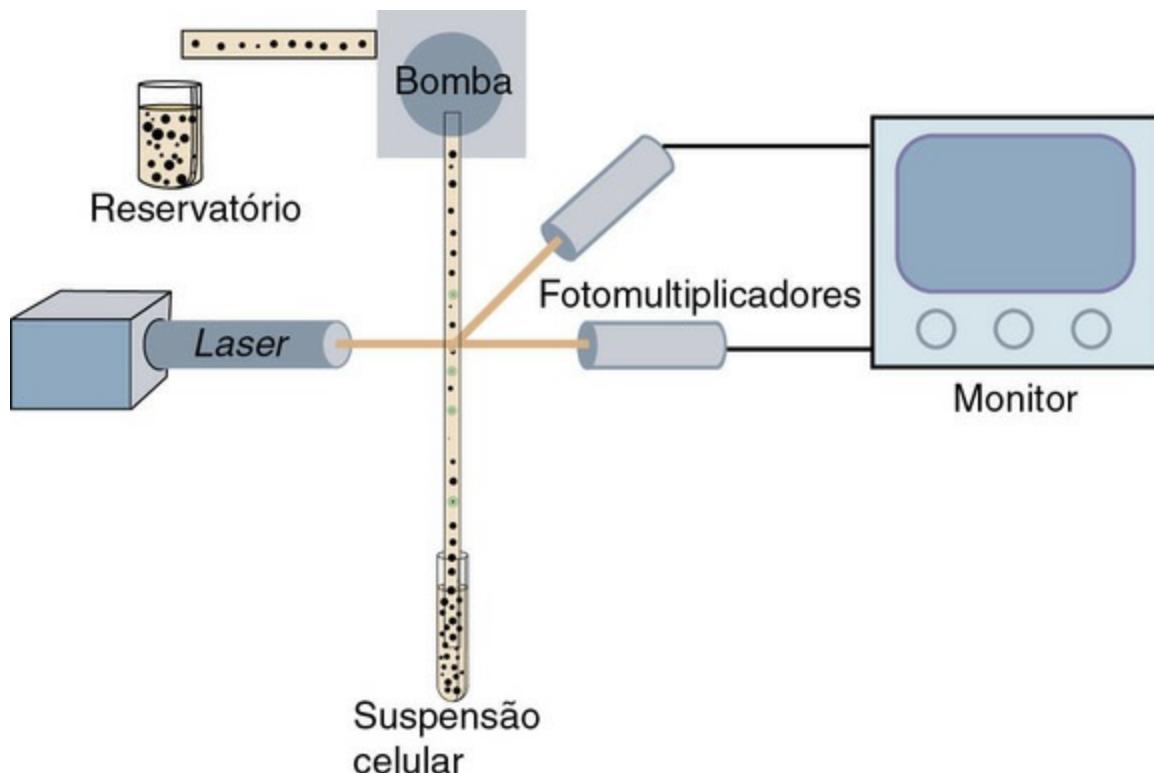


FIGURA 41-15 Uma visão simplificada do mecanismo de ação de um citômetro de fluxo.

O citômetro de fluxo pode, entretanto, ser utilizado para mensurar muito mais do que isso. Se uma suspensão de células for misturada com um anticorpo monoclonal conjugado a um corante fluorescente, o anticorpo marcado irá se ligar somente nas células que apresentam o antígeno de interesse em sua superfície. Esta subpopulação pode ser caracterizada e contada (Figs. 41-16 e 41-17). Por meio da utilização de anticorpos marcados com diferentes cores fluorescentes, pode ser analisada, simultaneamente, a expressão de vários抗ígenos presentes na superfície celular. Ainda, é possível utilizar o citômetro de fluxo para acompanhar mudanças sequenciais no imunofenótipo de populações mistas de células (Fig. 41-18).

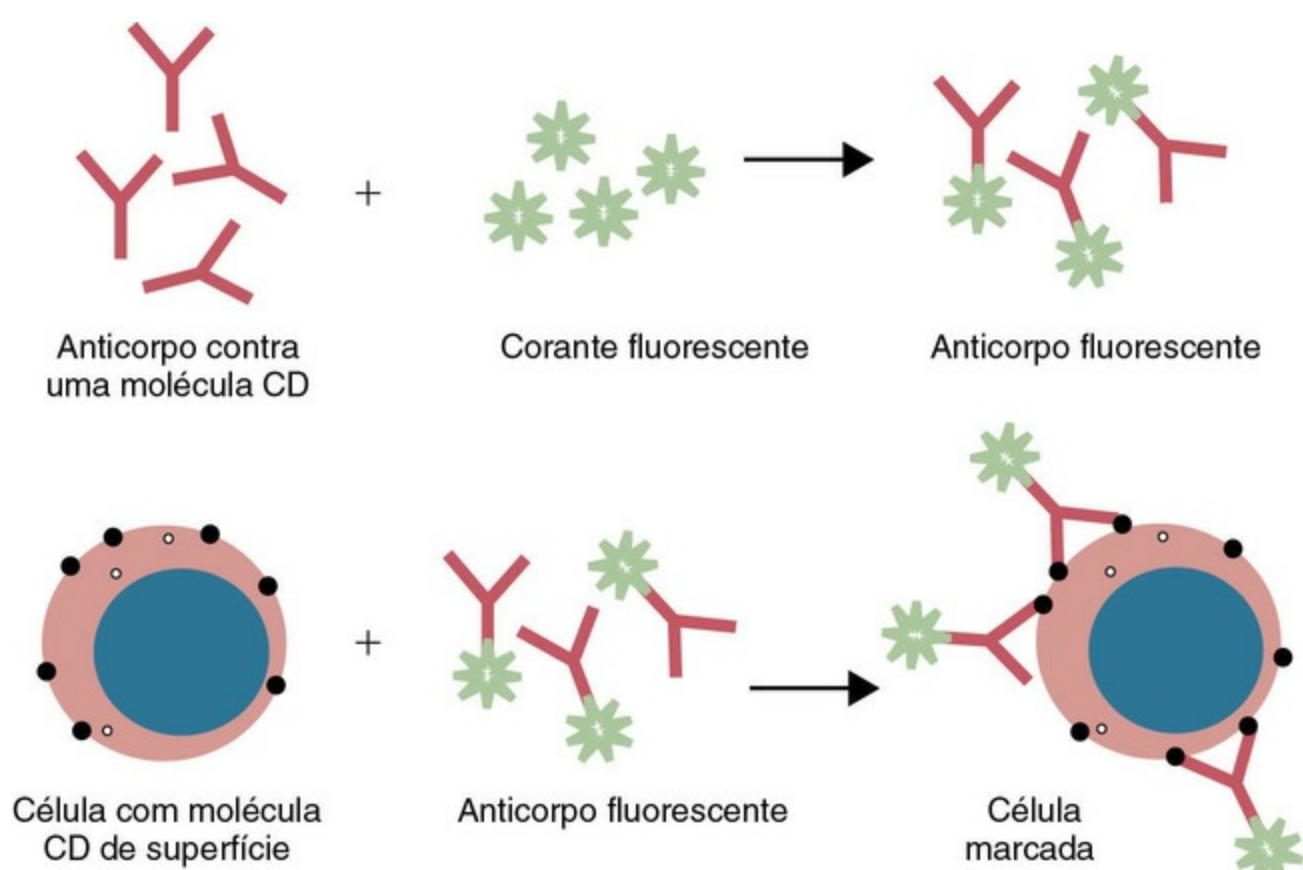


FIGURA 41-16 Como uma imunoglobulina ligada a um corante fluorescente pode ser usada para identificar uma molécula CD de superfície em um citômetro de fluxo.

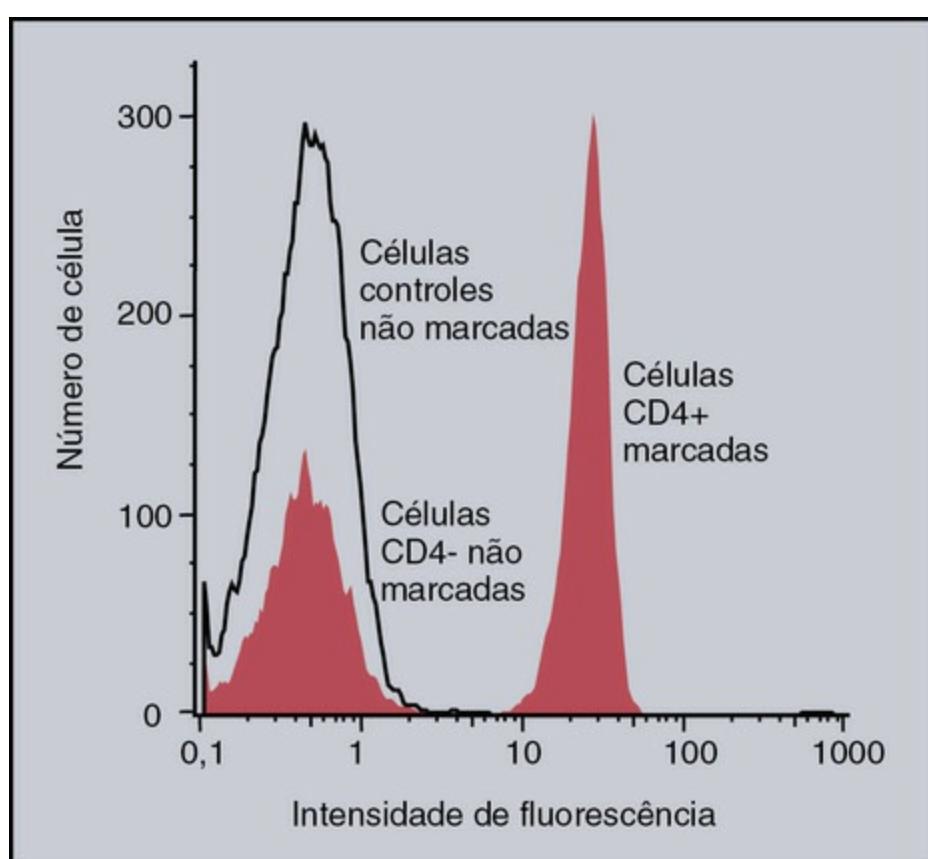


FIGURA 41-17 Uma típica leitura em citômetro de fluxo de uma população de células marcada com anti-CD4 equino. A intensidade da ligação fluorescente aumenta da esquerda para a direita. Deste modo, células controles não ligadas formam um pico a esquerda (área não sombreada). Quando a mistura de células CD4⁺ e CD4⁻ é examinada, elas formam dois picos distintos (área

sombreada). O pico da esquerda consiste de células ($CD4^-$) não marcadas. O pico da direita consiste de células ($CD4^+$) marcadas. A área sob cada pico é a mensuração do tamanho de cada subpopulação celular.

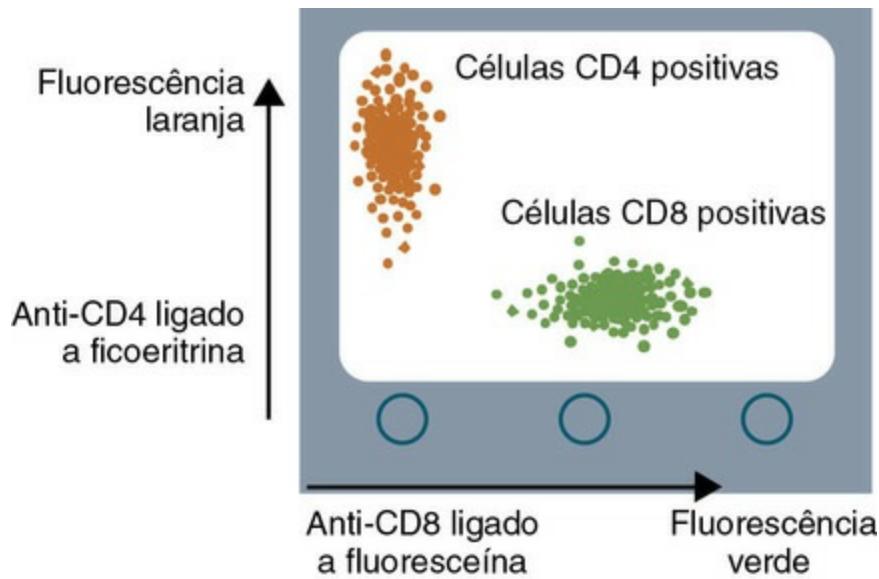


FIGURA 41-18 Padrão observado na tela de um citômetro de fluxo ao analisar populações de linfócitos marcadas com dois diferentes anticorpos conjugados à fluoróforos. Em geral, marca-se a primeira população com um corante verde e a segunda com um corante vermelho ou laranja.

Testes de Ligação Secundária

As reações entre抗ígenos e anticorpos são comumente seguidas por uma reação secundária. Se os anticorpos se conjugam com抗ígenos suspensos em uma solução, os complexos resultantes podem precipitar. Anticorpos que reconhecem抗ígenos particulados (p. ex., bactérias ou eritrócitos) podem causar agregação ou aglutinação destes. Se um anticorpo for capaz de ativar a via clássica do complemento e o抗ígeno estiver na superfície celular, pode ocorrer a lise celular. Estas reações podem ser empregadas em vários ensaios sorológicos.

Testes de Precipitação

Se uma suspensão de抗ígeno solúvel for misturada a um antissoro concentrado, a mistura torna-se turva em poucos minutos e, posteriormente, apresenta floculações. Finalmente, um precipitado deposita-se no fundo do tubo dentro de uma hora. Este precipitado é formado por complexos抗ígeno-anticorpo. Se quantidades crescentes do抗ígeno solúvel forem misturadas com uma quantidade constante de anticorpo, a quantidade do precipitado depositado é determinada pelas proporções relativas dos reagentes. Nenhum precipitado visível é formado com baixas concentrações de抗ígeno. Conforme a quantidade de抗ígenos aumenta, quantidades maiores de precipitado serão formadas, até o ponto máximo. Entretanto, adicionando-se mais抗ígeno, a quantidade de precipitado diminui gradualmente até não ser observado nenhum precipitado com

quantidades excessivas de antígeno (Fig. 41-19). Anticorpos IgG3 de equinos se comportam de maneira diferente, produzindo uma floculação distinta com uma concentração muito limitada de antígeno (Fig. 41-20).

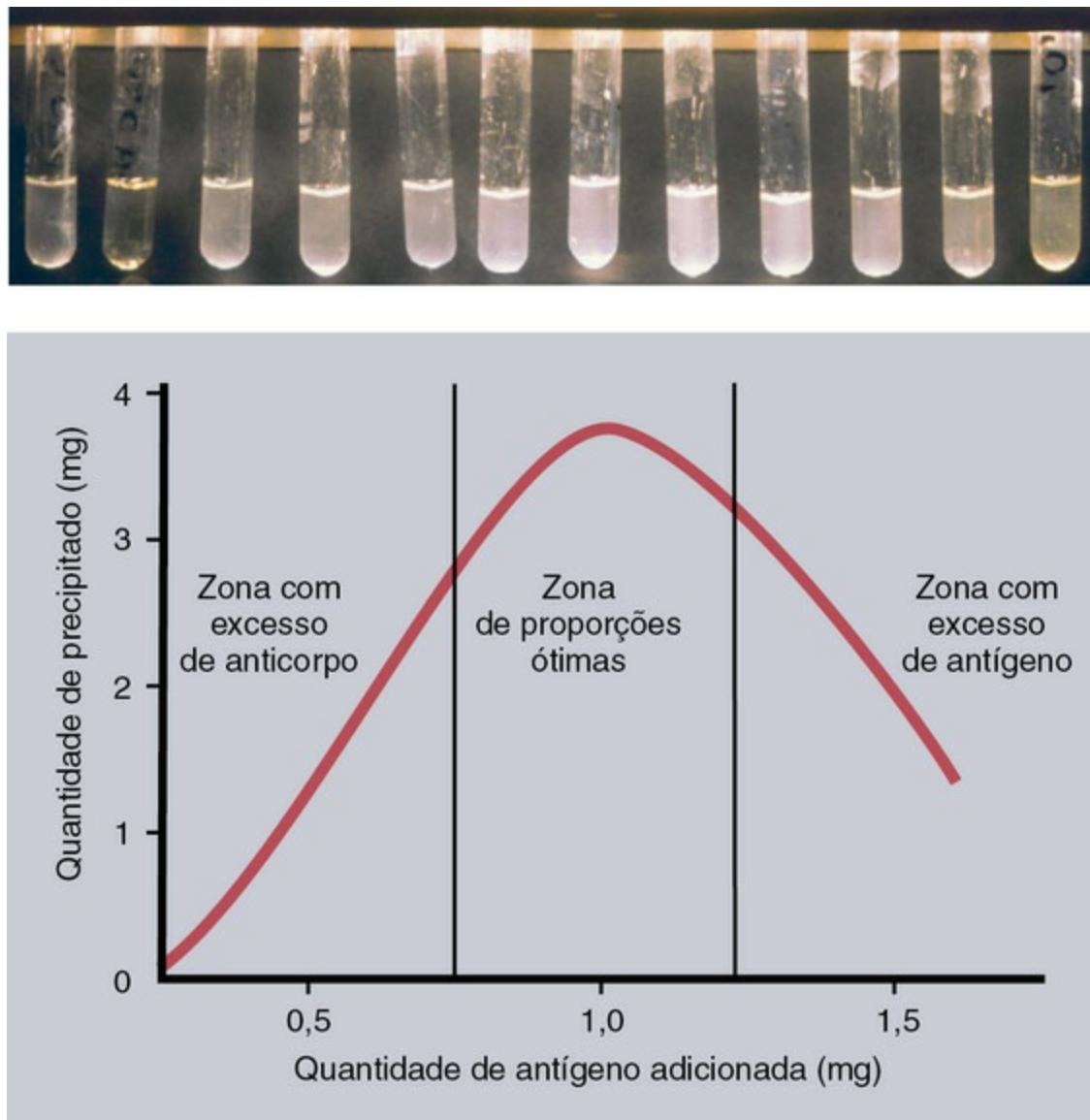


FIGURA 41-19 Efeito de quantidades crescentes de抗ígenos (soro bovino) com uma quantidade constante de anticorpos (antissoro de coelho). O tubo com a maior quantidade de precipitado é aquele que contém a proporção ótima de antígeno-anticorpo. Uma curva quantitativa de precipitação deste teste mostra este efeito graficamente.

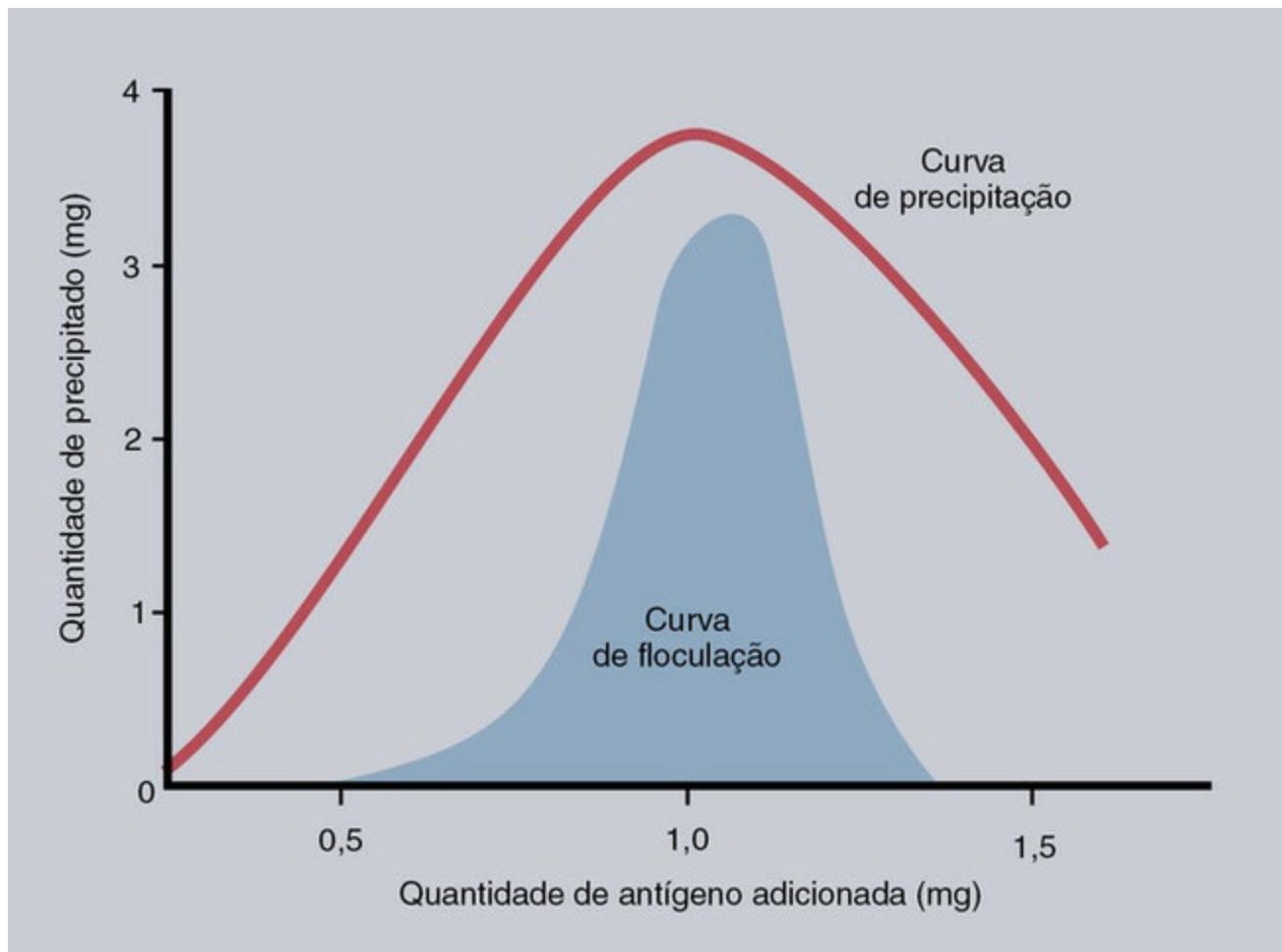


FIGURA 41-20 Curva de precipitação quantitativa para ocasiões em que soro de cavalo é usado como fonte de anticorpo. A floculação ocorre somente ao longo de uma estreita faixa de mistura de antígeno-anticorpo.

No primeiro estágio destas reações, apenas uma pequena quantidade de antígeno se complexa ao anticorpo, assim, pouco precipitado é depositado. Nos tubos onde há mais precipitação, tanto o antígeno quanto o anticorpo estão completamente complexados e nenhum deles pode ser detectado no sobrenadante. Esta fase em que há uma proporção ideal entre antígeno e anticorpo é denominada zona de equivalência. Quando o antígeno está em excesso, não se forma um precipitado, apesar de imunocomplexos solúveis estarem presentes e o antígeno livre poder ser detectado no sobrenadante.

Este padrão de resultados deve-se ao fato dos anticorpos serem bivalentes e, portanto, podem se ligar de maneira cruzada a dois epítopos por vez, mas抗ígenos complexos são, geralmente, multivalentes possuindo muitos epítopos (Fig. 41-21). Quando existe excesso de anticorpos, cada molécula de antígeno é reconhecida por várias moléculas de anticorpo, evitando a ligação cruzada e, portanto, a precipitação. Quando os reagentes estão em proporções ótimas, a relação do antígeno para o anticorpo é tal que ocorre uma maior quantidade de ligação cruzada e formação de malhas. Conforme esta malha cresce, ela se torna insolúvel e, eventualmente, precipita. Nas misturas nas quais o antígeno está em excesso, cada molécula de anticorpo liga-se a duas moléculas de antígeno. Não ocorre a ligação cruzada e, uma vez que estes complexos são pequenos e solúveis, não ocorre a precipitação. Os fagócitos mononucleares são os mais eficientes no reconhecimento e remoção dos complexos formados em concentrações ótimas e com excesso de anticorpos. Os pequenos imunocomplexos formados com excesso de antígeno não são

eficientemente removidos por células fagocíticas, mas são depositados nas paredes dos vasos e nos glomérulos, onde eles causam hipersensibilidade tipo III ([Capítulo 30](#)).

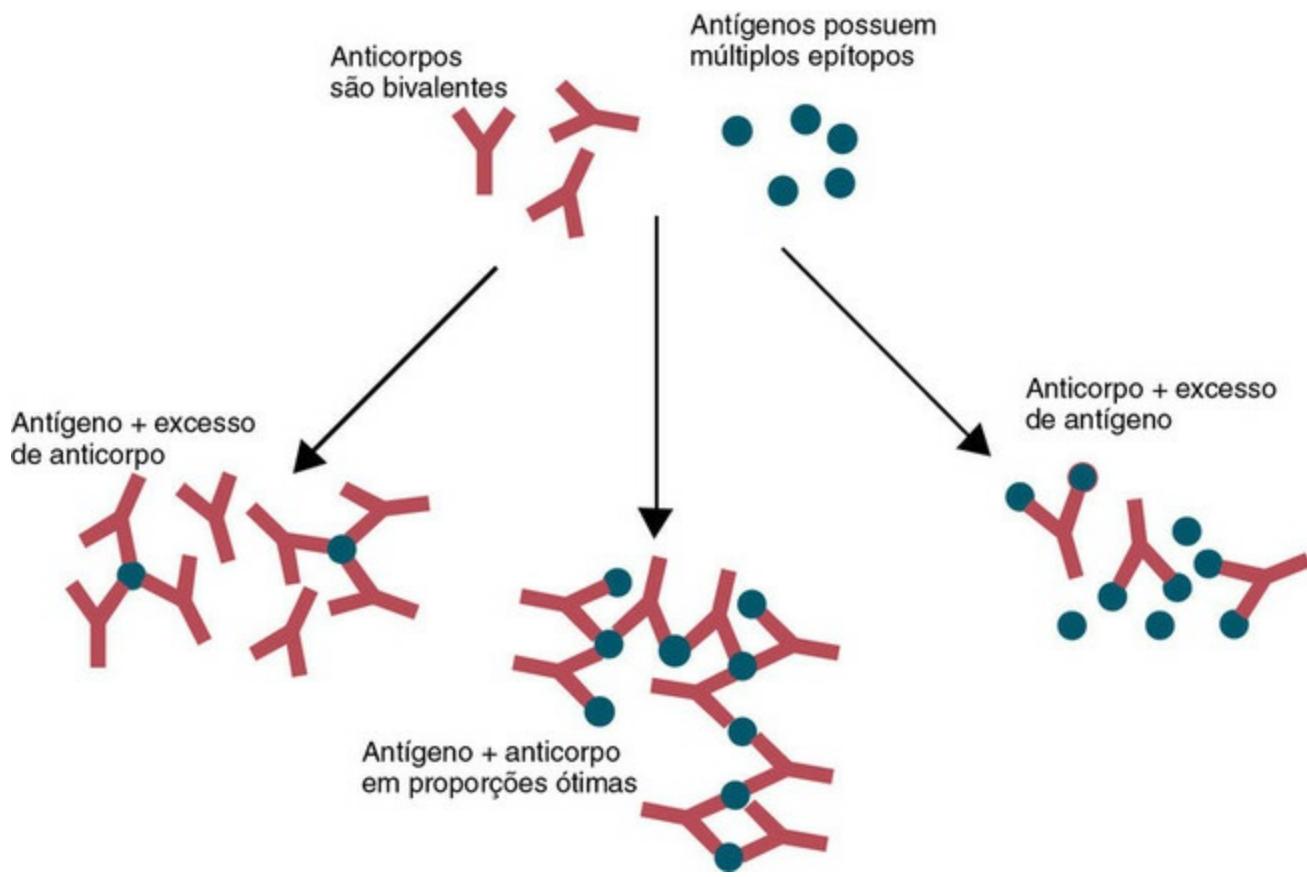


FIGURA 41-21 Mecanismo de imunoprecipitação. Quando antígeno e anticorpo estão em excesso, são formados imunocomplexos pequenos e solúveis. Contudo, em proporções ótimas, são gerados imunocomplexos grandes e insolúveis.

Imunodifusão

Um método simples para demonstrar a precipitação imune é a imunodifusão ou difusão em gel. Poços redondos, de cerca de 5 mm de diâmetro e distantes cerca de 1 cm, são cortados em uma camada de ágar claro. Um poço é preenchido com antígeno solúvel e o outro com antissoro; os reagentes se difundem radialmente. No local onde os reagentes se encontrarem em proporções ótimas, surgirá uma linha branca opaca de precipitado ([Fig. 41-22](#)).

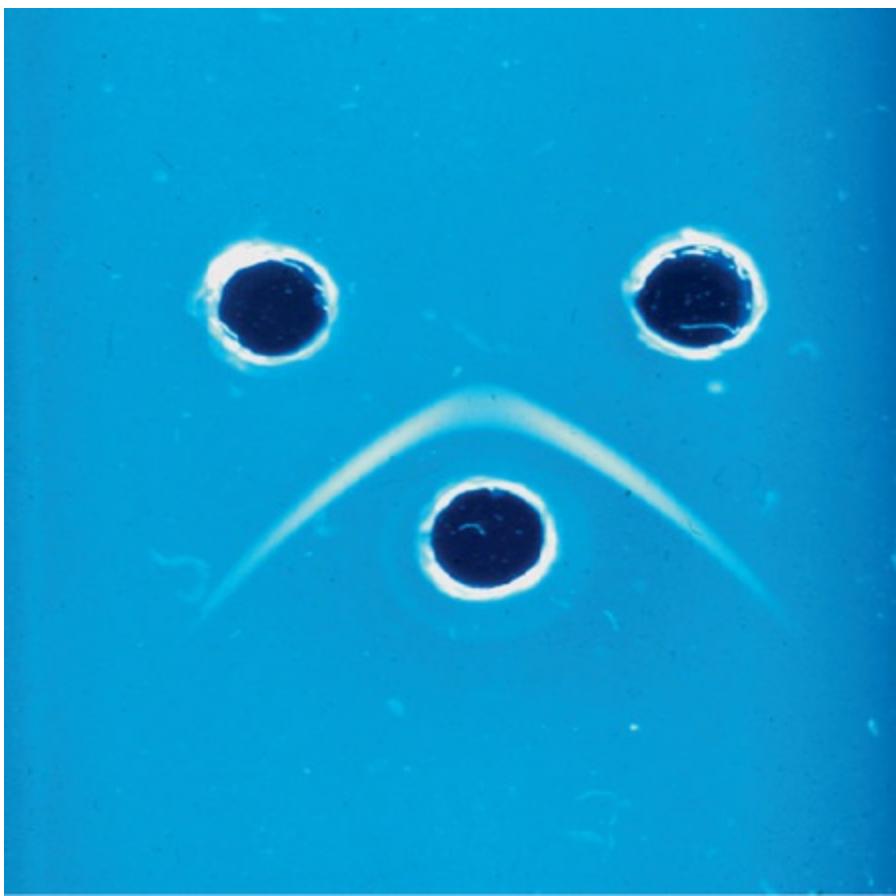
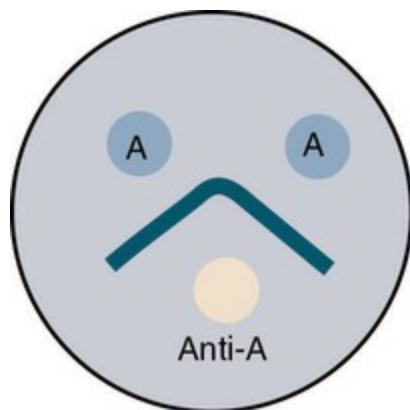
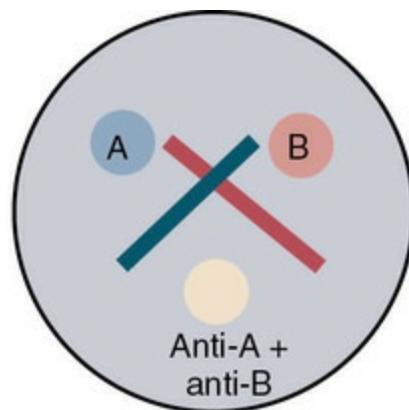


FIGURA 41-22 Precipitação em ágar-gel. O antígeno e o anticorpo se difundem a partir de seus respectivos poços e se precipitam em uma região onde proporções ótimas são obtidas. Neste exemplo, o antígeno é idêntico em ambos os poços na parte de cima. Como resultado, as linhas de precipitação se fundem para mostrar uma identidade completa.

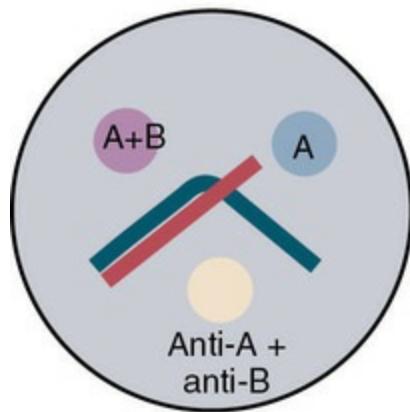
Se as soluções utilizadas contiverem vários anticorpos e抗ígenos diferentes, os componentes provavelmente não atingirão proporções ótimas na mesma posição. Consequentemente, uma linha separada de precipitado é produzida em cada grupo de interações de antígeno e anticorpo. Este teste pode ser utilizado para determinar a relação entre抗ígenos. Se forem preparados dois poços contendo抗ígenos e um com anticorpo, como mostrado nas Figs. 41-22 e 41-23, serão formadas linhas entre cada poço com antígeno e o poço com anticorpo. Se estas linhas se unirem, provavelmente os dois抗ígenos são idênticos. Se as linhas se cruzarem, os dois抗ígenos são completamente diferentes. Se as linhas se unirem havendo a formação de um esporão, existe uma identidade parcial, indicando que um抗ígeno possui epitopos que não estão presentes no outro. O teste de Coggins é um método de difusão em gel utilizado para detectar anticorpos contra o vírus da anemia infecciosa equina no soro de cavalos. Neste teste, um extrato de baço de cavalo infectado ou um抗ígeno proveniente de cultura de células reage com o soro do cavalo a ser testado em ágar-gel e surge uma linha de precipitado, que constitui uma reação positiva. Um teste similar é utilizado para identificar bovinos infectados com o vírus da leucemia bovina.



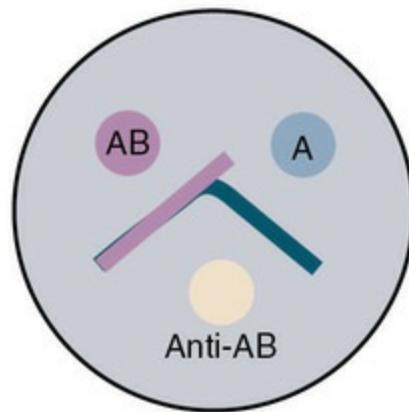
Identidade completa dos抗ígenos



Ausência de identidade entre os抗ígenos



Identidade completa e ausente observada quando A e B estão em moléculas diferentes



Identidade parcial observada quando epitopos A e B estão na mesma molécula

FIGURA 41-23 A técnica de difusão em gel para determinar a relação entre dois抗ígenos.

Imunodifusão Radial

Se uma solução de抗ígeno se difundir em um ágar onde foi incorporado um antissoro específico, será formado um halo de precipitado ao redor do poço contendo o抗ígeno. A área deste halo é proporcional à quantidade de抗ígeno no poço. Pode-se fazer uma curva padrão utilizando-se quantidades conhecidas do抗ígeno (Fig. 41-24). Soluções com concentrações desconhecidas do抗ígeno podem ser avaliadas de forma precisa comparando o diâmetro do halo da amostra desconhecida com o da curva padrão. Este teste é utilizado para mensurar os níveis de imunoglobulina sérica em potros recém-nascidos (Capítulo 21).

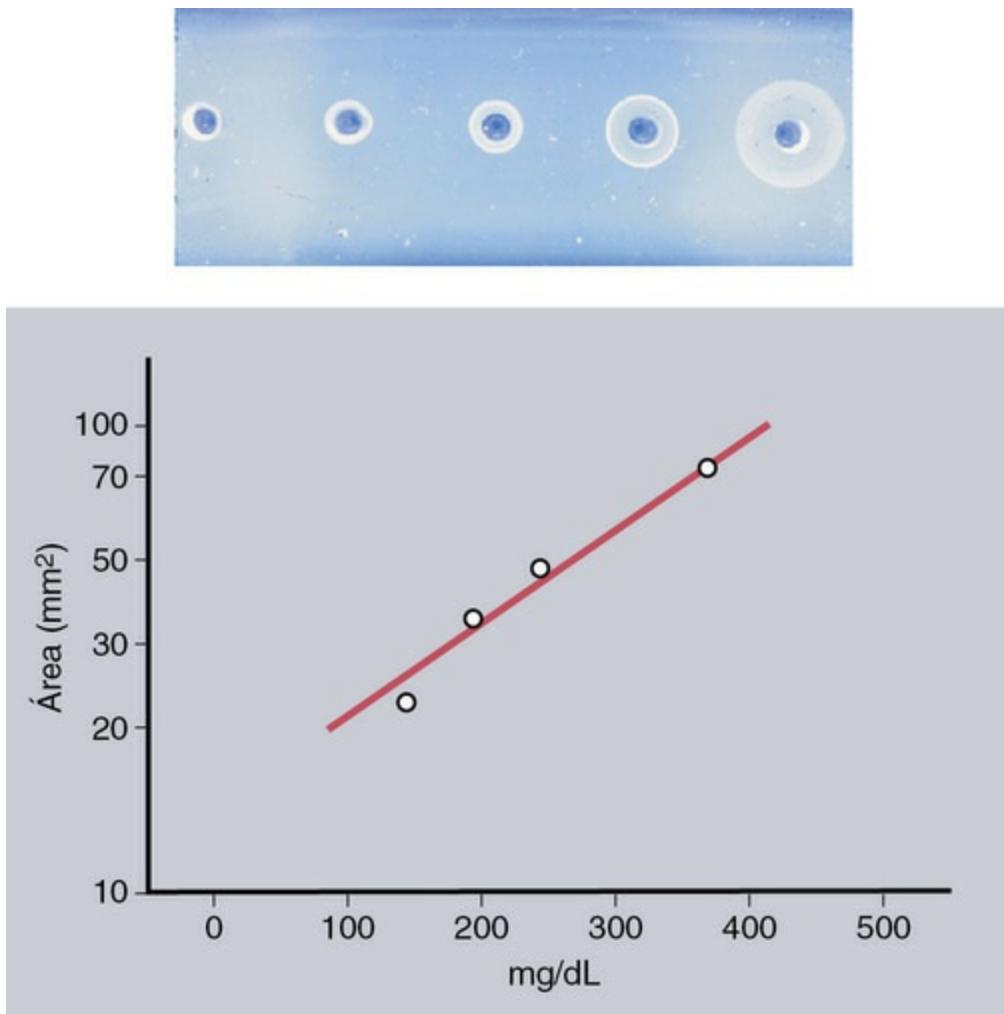


FIGURA 41-24 Ensaio de imunodifusão radial. A área de precipitação é proporcional à concentração de antígeno. Neste caso, o antissoro para IgA bovino é incorporado no ágar e é utilizado para mensurar os níveis bovinos de IgA sérica.

Imunoelétroforese e Técnicas Relacionadas

Apesar das técnicas convencionais de difusão em gel apresentarem uma linha de precipitação para cada conjunto de antígeno-anticorpo presente em uma mistura, frequentemente torna-se difícil determinar quais os componentes presentes em uma mistura complexa. Uma forma de melhorar a resolução deste sistema é separar a mistura de antígenos utilizando a eletroforese antes de realizar a imunodifusão. Esta técnica é chamada imunoelétroforese e é utilizada para identificar proteínas em fluidos corpóreos (Fig. 41-25).

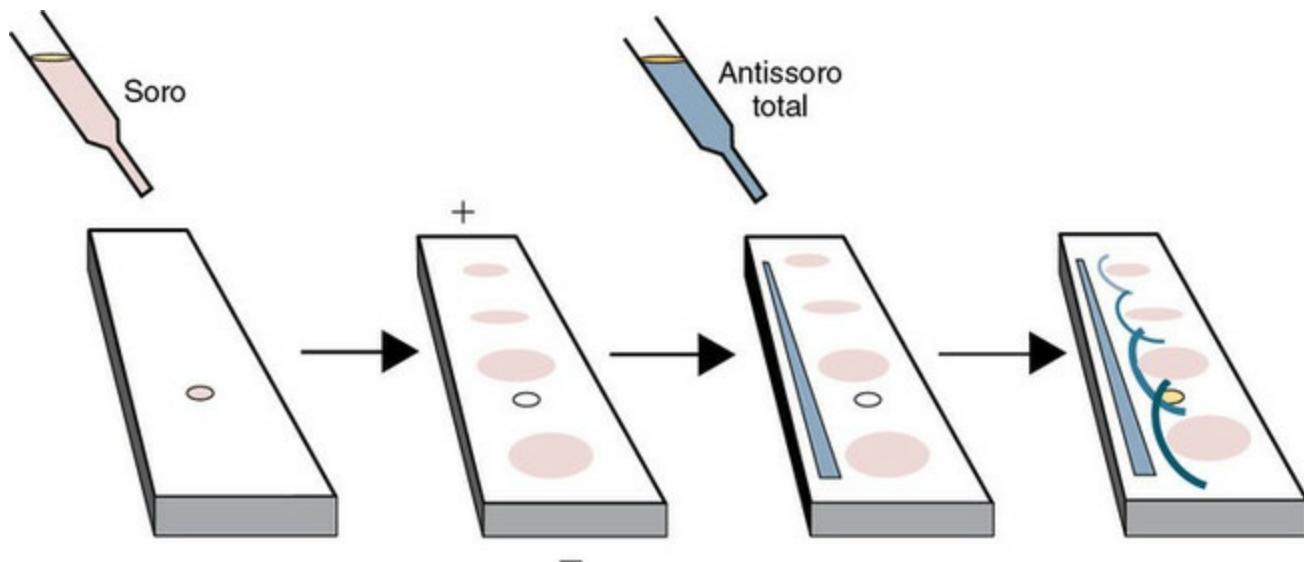


FIGURA 41-25 Técnica de imunoelétroforese (veja o texto para mais detalhes).

A imunoelétroforese envolve a elétroforese de mistura de antígenos em ágar-gel em uma única direção. Uma calha é cortada no ágar paralelamente à linha de separação das proteínas. Antissoro contra o soro total é colocado nesta calha permitindo que ocorra uma difusão lateralmente. Quando os anticorpos difundidos encontrarem os antígenos, serão formados arcos de precipitado para cada um dos constituintes da mistura de antígenos. Esta técnica pode discriminar as proteínas de 25 a 40 linhas de precipitação a partir de um soro normal (Fig. 41-26). O método tem sido utilizado para identificar a ausência de uma proteína sérica normal, como em animais com deficiência congênita de alguns componentes do complemento. Também é utilizado para detectar a presença de quantidades excessivas de um componente individual, como em animais com mieloma (Fig. 15-22).

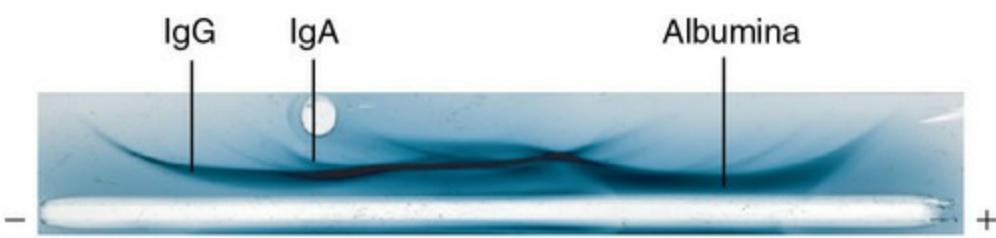


FIGURA 41-26 Imunoelétroforese do soro de porco mostrando as linhas de precipitação produzidas por algumas das principais proteínas do soro. (Veja também FIGURA 15-22)

Se, em vez do antígeno se difundir passivamente no ágar contendo antissoro, como na técnica de imunodifusão radial, ele for colocado em um ágar contendo antissoro submetido à elétroforese, o halo de precipitação ao redor de cada poço ficará deformado, apresentando a forma de um foguete. O comprimento do foguete é proporcional à quantidade de antígeno colocado em cada poço. Esta técnica é denominada *rocket electrophoresis* (elétroforese foguete).

Titulação de Anticorpos

Apesar de uma simples detecção de anticorpos ou抗原 ser suficiente para a maioria dos casos, normalmente é necessário quantificar uma reação. Uma forma de mensurar os níveis de anticorpos específicos é pela titulação. O soro a ser testado é diluído em uma série de concentrações decrescentes (Fig. 41-27). Cada diluição é testada para atividade. O inverso da maior diluição que produz uma reação positiva é chamado de título, e indica uma estimativa da quantidade de anticorpo naquele soro.

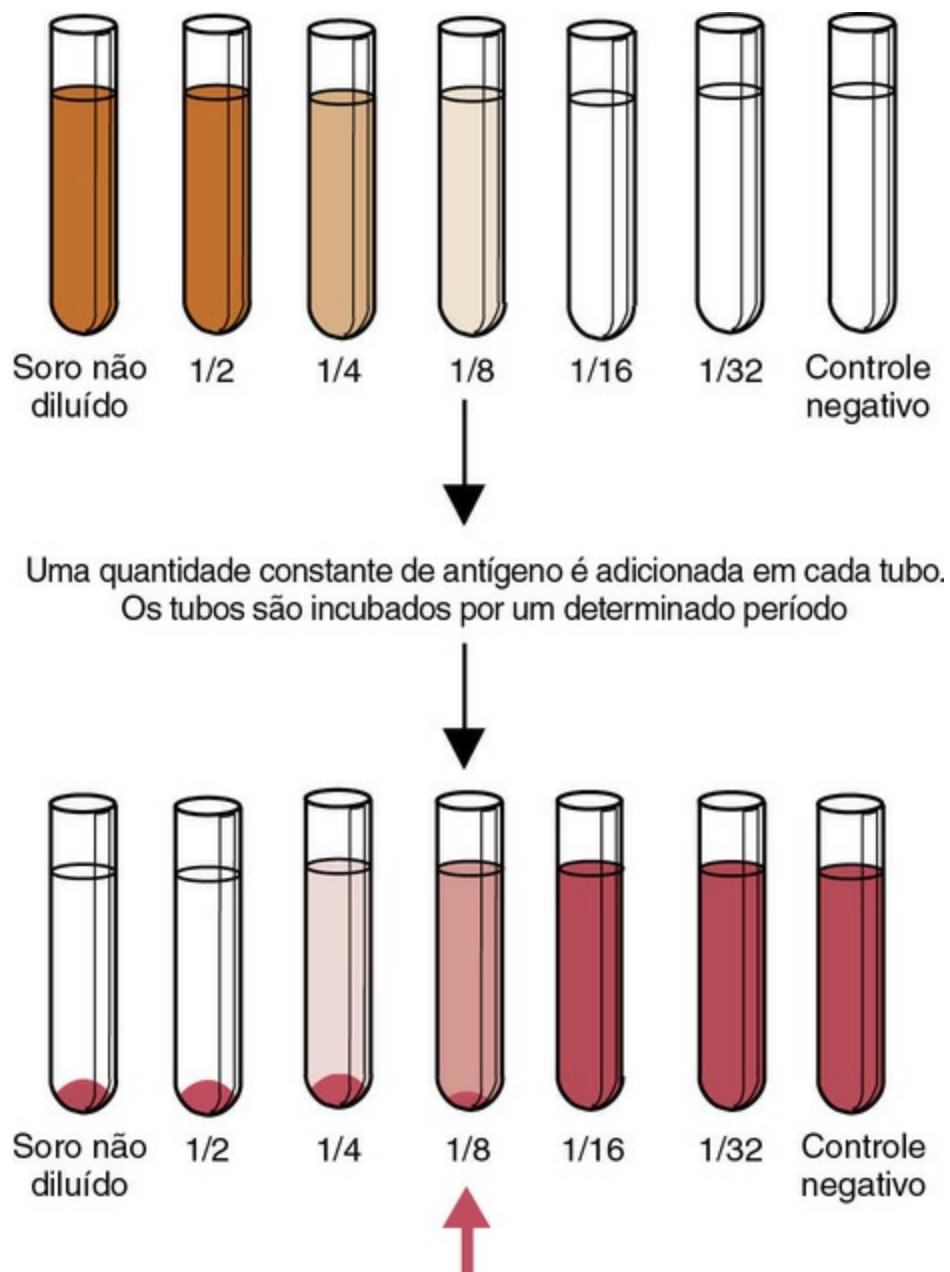


FIGURA 41-27 Princípio da titulação de anticorpo. Inicialmente, o soro é diluído em uma série de tubos. Uma quantidade constante de antígeno é adicionada em cada tubo e estes são incubados. Ao final do período de incubação, o último tubo no qual a reação ocorreu é identificado. Neste exemplo, a aglutinação ocorreu em todos os tubos até aquele com soro na diluição de 1:8. O título de aglutinação do soro é 8.

Aglutinação

Como os anticorpos são bivalentes, eles podem se ligar de forma cruzada com抗原

particulados como bactérias ou eritrócitos estranhos, resultando em coagulação ou em aglutinação. Os anticorpos diferem em sua capacidade de causar aglutinação; por exemplo, os anticorpos IgM são mais eficazes do que os anticorpos IgG ([Tabela 41-2](#)). Se for adicionado um excesso de anticorpos em uma suspensão de partículas antigênicas, então, do mesmo modo como acontece na reação de precipitação, cada partícula será ligada aos anticorpos e a aglutinação será inibida. Esta falta de reatividade de altas concentrações de anticorpos é denominada pró-zona. Outra causa de formação da pró-zona é a utilização de anticorpos que não causam aglutinação. Estes anticorpos não aglutinantes também são chamados de anticorpos incompletos. A razão para a falta de atividade aglutinante não foi completamente elucidada; uma possibilidade é que os epitopos com os quais os anticorpos reagem estejam em regiões não expostas na superfície da partícula, impedindo que a ligação cruzada ocorra. Uma alternativa é que esses anticorpos possuem movimentos restritos na sua região de dobradiça, permitindo que eles se tornem funcionalmente monovalentes ([Capítulo 29](#)).

Tabela 41-2

Papel das Classes Específicas de Imunoglobulinas em Ensaios Sorológicos

Propriedade	IgG	IgM	IgA	IgG3 Equino
Aglutinação	+	+++	+	-
Ativação do complemento	+	+++	-	-
Precipitação	+++	+	±	±
Tempo para síntese (dias)	3-7	2-5	3-7	3-7
Tempo para obter o pico de título (dias)	7-21	5-14	7-21	7-21

Testes de Antiglobulina

Se for necessário testar para a presença de anticorpos não aglutinantes na superfície de partículas como bactérias ou eritrócitos, utiliza-se, possivelmente, um teste de antiglobulina direto. As partículas lavadas podem ser misturadas com uma antiglobulina e, se os anticorpos estiverem presentes na sua superfície, irá ocorrer a aglutinação ([Fig. 41-28](#)).

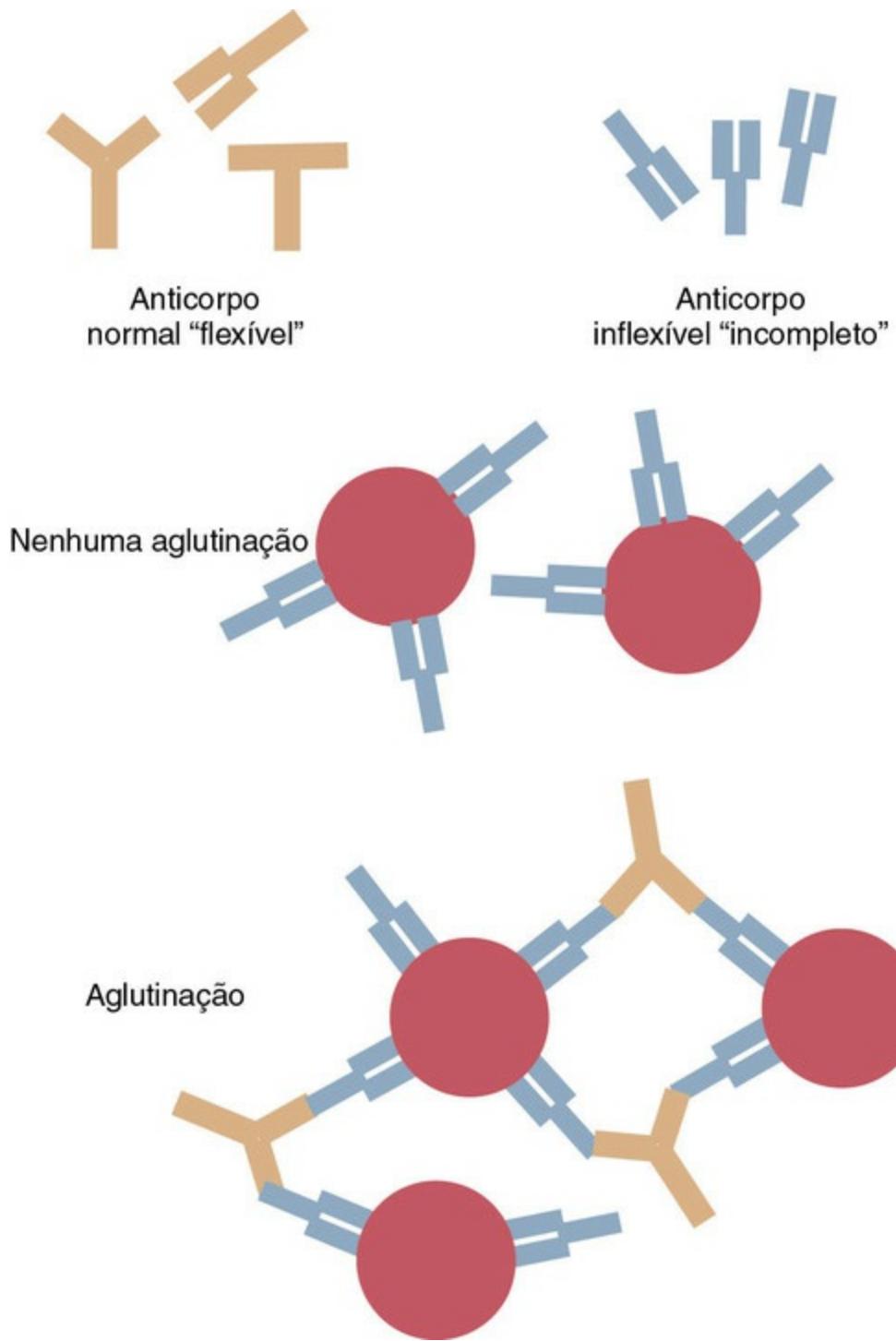


FIGURA 41-28 Teste de antiglobulina direta. A presença da antiglobulina é necessária para aglutinar as partículas revestidas com anticorpo não aglutinante.

Aglutinação Passiva

Como a aglutinação é uma técnica muito mais sensível do que a precipitação, algumas vezes, é mais útil converter um sistema de precipitação em um de aglutinação (Fig. 41-29). Isto pode ser feito conjugando quimicamente um antígeno solúvel a partículas inertes como eritrócitos, bactérias ou esferas de látex. Os eritrócitos são considerados as melhores partículas para esta finalidade e os testes que empregam eritrócitos revestidos são denominados testes de hemaglutinação passiva.

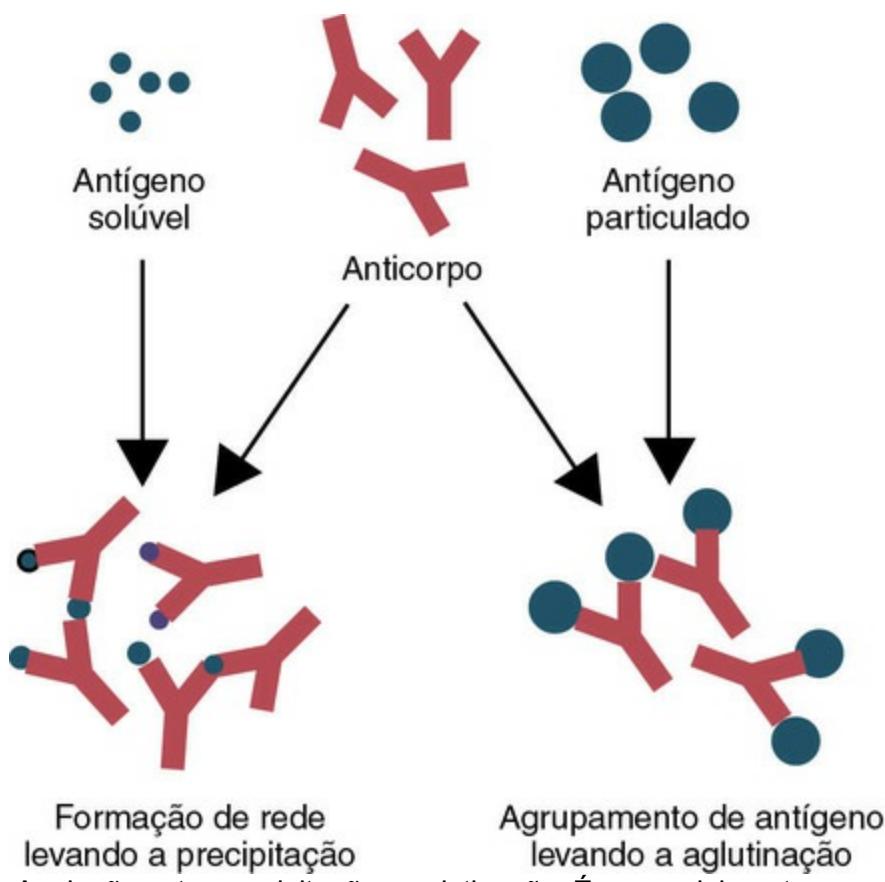


FIGURA 41-29 A relação entre precipitação e aglutinação. É essencialmente uma consequência do tamanho da partícula antigênica. Partículas grandes aglutinam. Partículas pequenas e moléculas solúveis precipitam.

Hemaglutinação Viral e Sua Inibição

Alguns vírus podem se ligar e aglutinar eritrócitos de mamíferos e aves. Esta hemaglutinação induzida por vírus pode auxiliar na caracterização de um vírus desconhecido. A inibição da hemaglutinação viral por anticorpos pode ser utilizada tanto como um método para identificar um vírus específico quanto para mensurar os níveis de anticorpos específicos no soro. Organismos hemaglutinantes incluem ortomixovírus e paramixovírus, alfavírus, flavivírus e buniavírus, assim como alguns adenovírus, reovírus, parvovírus e coronavírus. Também são incluídos alguns micoplasmas, como o *Mycoplasma gallisepticum*.

Fixação do Complemento

A ativação da via clássica do complemento por anticorpos ligados a抗ígenos resulta na geração de complexos terminais do complemento que podem romper as membranas celulares. Se os anticorpos se ligarem a eritrócitos, eles serão rompidos e ocorrerá a hemólise. Este fenômeno pode ser útil para mensurar os níveis séricos de anticorpos em um teste chamado fixação do complemento.

O complemento é um constituinte normal do soro fresco, mas o complemento proveniente do soro fresco e não aquecido de cobaias é o mais eficiente em testes hemolíticos. O soro a ser utilizado como uma fonte de complemento para aplicações

sorológicas deve ser armazenado congelado em alíquotas de pequeno volume. Uma vez descongelado, ele deve ser utilizado de imediato. Esta amostra não pode ser congelada e descongelada repetidamente.

O teste de fixação do complemento é realizado em duas etapas. Primeiramente, os抗ígenos e anticorpos (o soro a ser analisado deve ter o complemento inativado aquecendo-se a amostra a 56 °C) são misturados e incubados na presença de soro de cobaia normal como fonte de complemento. Após a mistura antígeno-anticorpo-complemento reagir, a quantidade de complemento livre que permanece na mistura é mensurada adicionando um sistema indicador que consiste em eritrócitos de ovelha recobertos por anticorpos. A lise destas células (observada com o surgimento de uma solução vermelha transparente) é um resultado negativo indicando que o complemento não foi ativado e que o anticorpo estava ausente do soro analisado ([Fig. 41-30](#)). A ausência de lise (observada como uma suspensão turva de células vermelhas) indica que o complemento foi consumido (ou fixado) e é um resultado positivo. Normalmente, titula-se o soro a ser analisado de modo que, se os anticorpos estiverem presentes naquele soro, a reação em cada tubo será gradativa, variando de nenhuma lise (positivo) para lisado (negativo). O título é a maior diluição de soro na qual não mais que 50% dos eritrócitos estejam lisados.

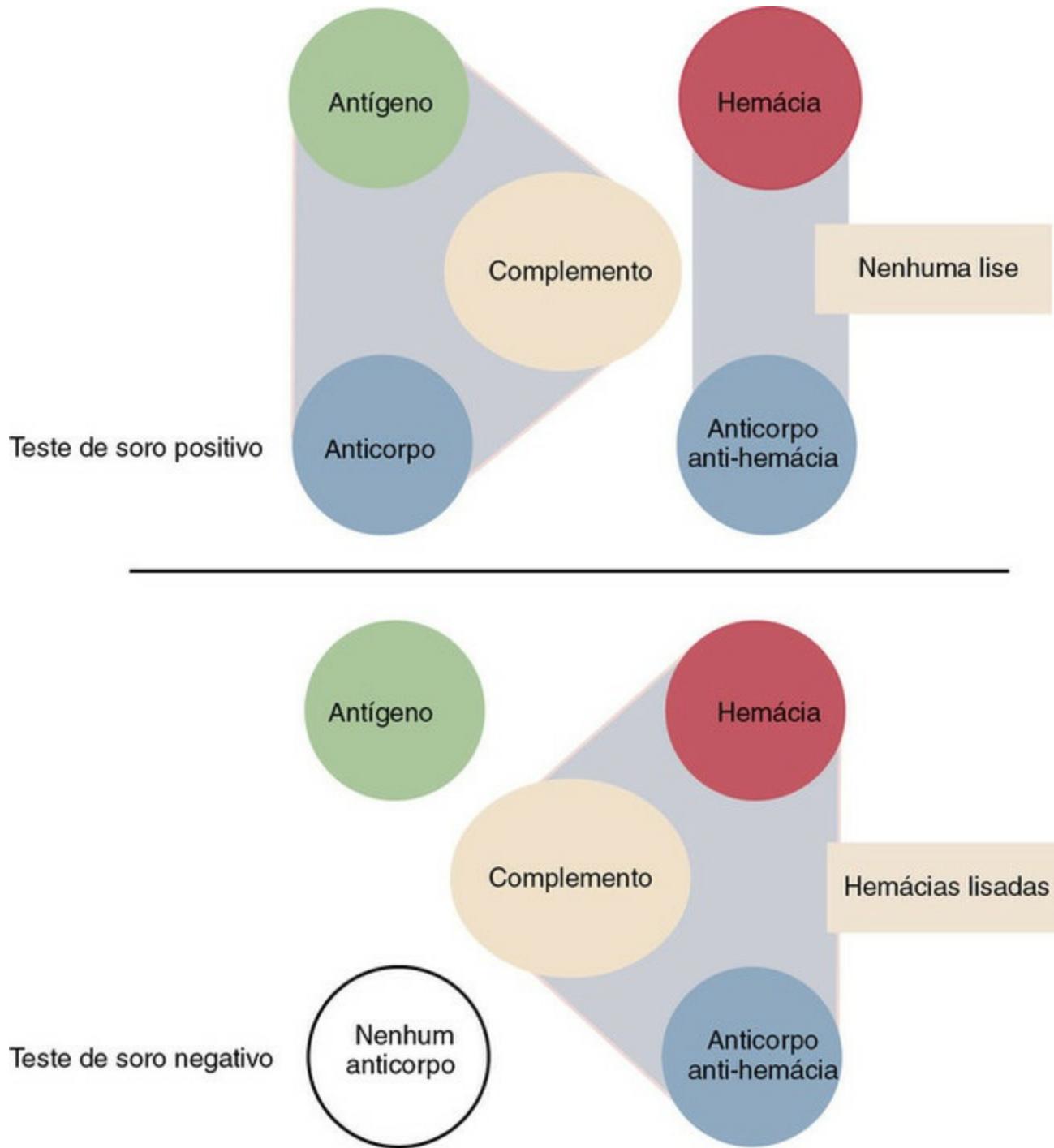


FIGURA 41-30 Princípio do teste de fixação do complemento. O complemento, se fixado por um antígeno e anticorpo, não está disponível para lisar células no sistema indicador. Na ausência de anticorpo, o complemento se mantém livre e é capaz de lisar no sistema indicador. (Modificado de Roitt I: Essential immunology. Blackwell Science, 1971, Oxford).

Testes de Citotoxicidade

O complemento pode causar dano à membrana não somente de eritrócitos como também de células nucleadas e de protozoários. Anticorpos contra抗ígenos de superfície podem ser mensurados por meio de células-alvo reagindo com anticorpos e complemento, podendo-se estimar a morte celular resultante. Esta forma de ensaio tem sido empregada com células teciduais para identificar sua expressão das moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) de classe I.

Ensaios em Sistemas Vivos

Se um organismo ou antígeno possui atividade biológica, os anticorpos podem ser mensurados por sua capacidade de neutralizar esta atividade. As atividades que são passíveis de neutralização incluem hemólise de eritrócitos, lise de células nucleadas e doenças ou morte de animais. Atividades como estas estão sujeitas a um elevado grau de variação porque os resultados tendem a sofrer alterações graduais no decorrer de amplo espectro de doses de organismos ou do antígeno. Por esta razão, normalmente os resultados obtidos de um único teste de neutralização, seja positivo ou negativo, são de pouca utilidade. Por exemplo, 0,003 mg de toxina tetânica pode matar alguns camundongos em um grupo-teste, mas será necessária uma dose cerca de cinco vezes maior para matar todos os camundongos do mesmo grupo. Além disso, se tentar fazer uma avaliação da menor dose de toxina tetânica que irá matar todos os animais em um grupo (a mínima dose letal), os resultados serão muito variáveis. Do mesmo modo, é difícil estimar com precisão a maior dose de toxina que irá falhar ao matar todos os animais do teste. O método mais preciso para mensurar os efeitos letais de uma toxina tem sido estimar a dose que irá matar 50% de um grupo de animais testados (Fig. 41-31). Na prática, normalmente não é possível chegar precisamente neste ponto de 50% por experimentação direta. Por este motivo, costuma ser necessário calcular este valor por meio da plotagem dos resultados contra a dose da toxina administrada, chegando-se, assim, a uma estimativa matemática que atinja 50%.

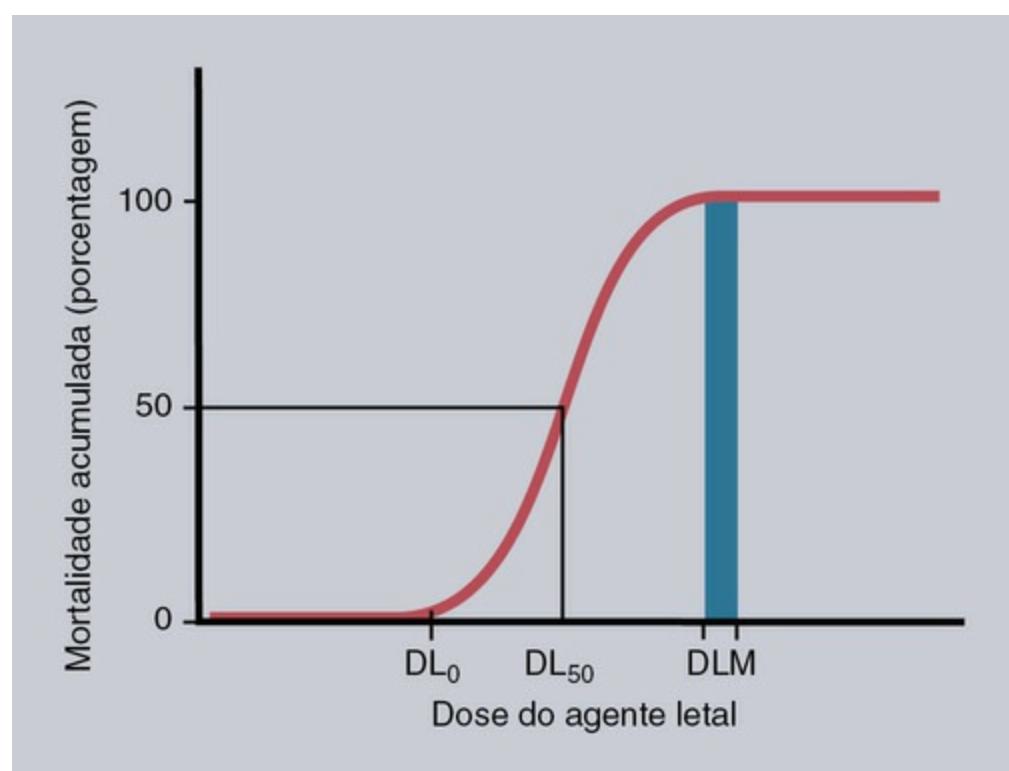


FIGURA 41-31 Curva de mortalidade acumulada mostrando como a DL_{50} fornece uma estimativa mais precisa dos efeitos letais de uma toxina do que a DL_0 ou a DLM (dose letal mínima).

No exemplo citado no parágrafo anterior, a letalidade da toxina pode ser estimada pela mensuração da dose necessária para matar 50% de um grupo de animais experimentais.

Esta dose letal é denominada DL_{50} . Similarmente, a dose de complemento que hemolisa exatamente 50% de uma suspensão de eritrócitos é denominada CH_{50} . A dose de organismos que infetam 50% dos animais é a DI_{50} ; a dose que infecta apenas 50% das culturas de tecidos é a $DICT_{50}$; e a dose protetora de antissoro ou vacina que protege 50% dos animais desafiados é a DP_{50} .

Testes de Neutralização

Os testes de neutralização estimam a capacidade do anticorpo em neutralizar a atividade biológica do antígeno quando misturados *in vitro*. Estes testes podem ser utilizados para identificar toxinas bacterianas como a α -toxina do *Clostridium perfringens* ou a α -toxina estafilocócica.

Os vírus podem ser impedidos de infectar células utilizando anticorpos específicos que reconheçam e bloqueiem os sítios críticos de ligação do vírus. Esta reação é a base dos testes de neutralização que são empregados para identificar vírus desconhecidos ou para mensurar anticorpos antivirais específicos. Os testes de neutralização são altamente específicos e extremamente sensíveis. Assim, o antissoro para o colífago T4 irá neutralizar a lise induzida pelo fago da *Escherichia coli* porque os anticorpos podem bloquear o receptor na cauda do fago, prevenindo, assim, sua ligação à bactéria. Uma única molécula de anticorpo é suficiente para causar este bloqueio e um teste de neutralização de fago pode, portanto, detectar quantidades mínimas como 0,00005 mg de anticorpo.

Testes de Proteção

Um teste de proteção é uma forma de teste de neutralização realizado inteiramente *in vivo*. As propriedades protetoras de um antissoro específico são mensuradas por meio de sua administração em diluições crescentes a um grupo de animais, que podem, então, ser desafiados com uma dose padrão do organismo patogênico ou da toxina. Apesar dos testes de proteção proporcionarem uma mensuração direta da eficácia terapêutica de um antissoro, eles também estão sujeitos a uma grande variação experimental devido a variabilidade entre os animais. Os animais diferem em sua suscetibilidade à infecção e em uma série de outros fatores, como a taxa de absorção do antissoro, o nível de atividade do sistema fagocítico mononuclear e a meia-vida da imunoglobulina administrada passivamente. Da mesma forma que os testes de neutralização, os resultados significativos podem ser obtidos somente se uma grande quantidade de animais for empregada e se a dose de desafio for cuidadosamente padronizada. É normal utilizar uma dose de organismos ou de toxina com um valor conhecido de DL_{50} ou DI_{50} . Similarmente, o efeito protetor de um antissoro pode ser expresso em DP_{50} , que é a dose necessária para proteger 50% dos animais de um grupo.

Métodos Moleculares

Apesar de, historicamente, os ensaios imunológicos serem os ensaios mais sensíveis com o propósito de diagnóstico, modernas técnicas moleculares estão mostrando serem mais sensíveis e específicas. A detecção de ácidos nucleicos provenientes de um agente infeccioso por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR) é frequentemente superior aos métodos imunológicos (Fig. 41-32). Este método é baseado na capacidade de amplificar quantidades muito pequenas de ácido nucleico de uma maneira altamente específica para que possa, posteriormente, ser facilmente detectada. Por exemplo, quantidades muito pequenas de um DNA viral podem estar presentes em uma amostra de tecido. Se este tecido for aquecido, a dupla fita do DNA irá se separar em duas fitas simples. Caso a sequência de nucleotídeos deste DNA seja conhecida, oligonucleotídeos específicos de DNA de fita simples (*primers*) podem ser adicionados na amostra de tecido, onde eles se ligarão ao DNA viral e irão atuar como molde para a síntese de uma nova fita de DNA. Estes oligonucleotídeos são selecionados para que sejam complementares no sentido 3' da sequência a ser amplificada. Assim, estes oligonucleotídeos vão se ligar à amostra de DNA – um processo chamado anelamento. Adicionando uma enzima chamada DNA polimerase, novas fitas de DNA complementares serão montadas a partir dos oligonucleotídeos. O ciclo, a partir de então, é repetido: aquecimento → anelamento do oligonucleotídeo → montagem de nova fita de DNA. Cada ciclo dobra a quantidade de DNA específico presente na amostra, então, em teoria, 30 destes ciclos devem resultar na produção de 2^{30} cópias do DNA original da amostra. Uma vez concluídos os ciclos, o produto final pode ser analisado em um gel de eletroforese e as bandas características do DNA podem ser identificadas. Se necessário, as bandas podem ser sequenciadas para garantir que foi amplificada a sequência correta de DNA.

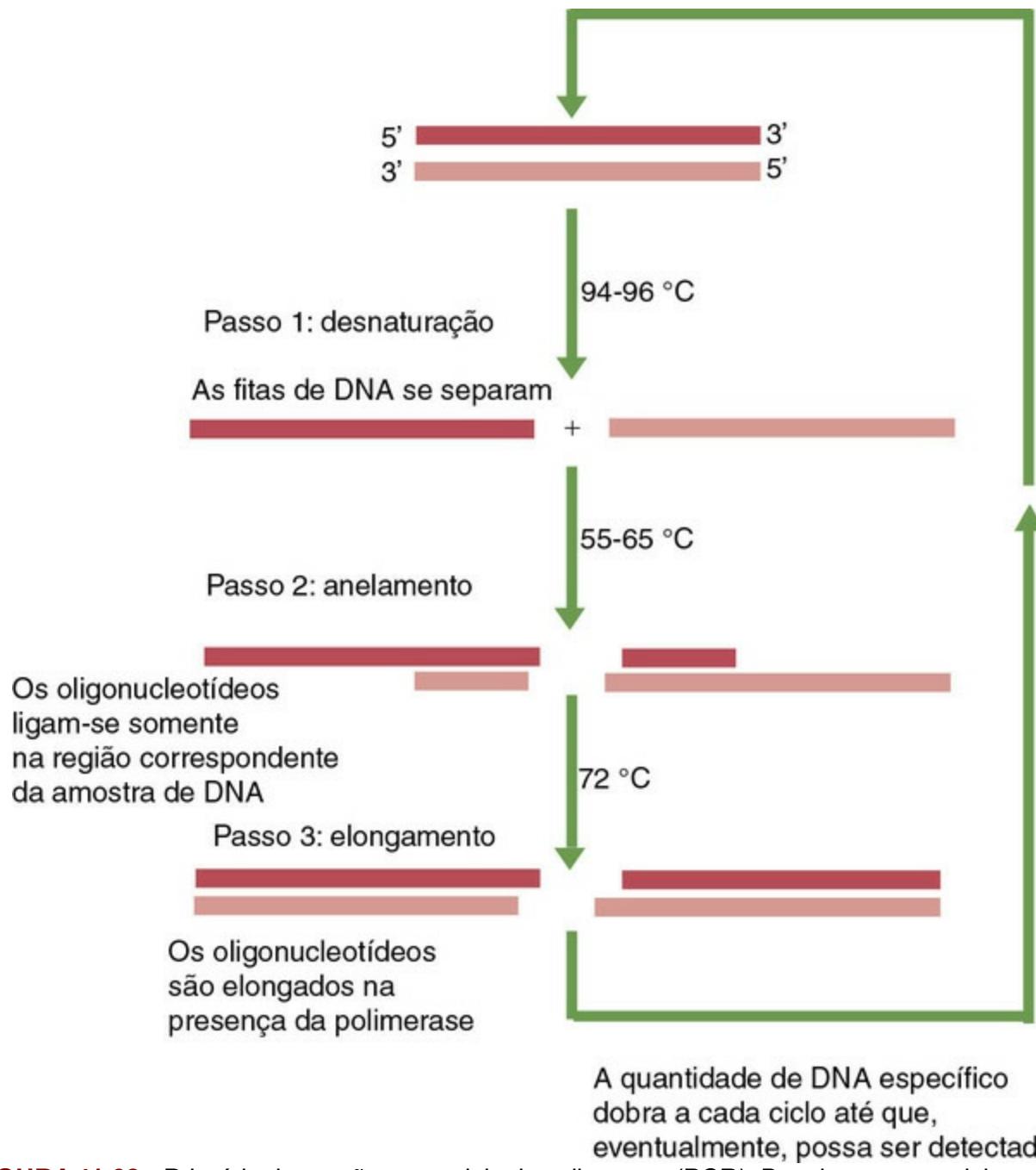


FIGURA 41-32 Princípio da reação em cadeia da polimerase (PCR). Baseia-se essencialmente na realização de um ciclo de reações repetidas, onde é possível produzir uma grande quantidade de DNA codificador de um gene de interesse. Assim, os ciclos podem ser conduzidos por mudanças repetitivas na temperatura da reação. Uma vez produzido em quantidade suficiente, este DNA pode ser detectado por eletroforese.

Como esperado, muitas variações do processo básico de PCR estão sendo desenvolvidas. Por exemplo, se o ácido nucleico de interesse é um RNA ao invés de um DNA (p. ex., a detecção de um RNA viral), pode ser realizado um ensaio de PCR de transcriptase reversa. Este processo envolve, simplesmente, uma conversão inicial do RNA viral a um DNA usando a enzima transcriptase reversa, antes de iniciar os ciclos da PCR.

A PCR em tempo real utiliza energia de transferência de ressonância fluorescente para quantificar a amplificação específica de um DNA de interesse. Conforme prosseguem os ciclos, a quantidade de fluorescência aumenta e pode ser plotada. Neste ensaio, é possível mensurar o número de cópias iniciais e ele é menos suscetível a erros de

contaminação.

Os ensaios de PCR não são úteis apenas para detectar a presença de vestígios de ácidos nucleicos virais em tecidos. Eles também podem ser utilizados para amplificar genes específicos do DNA de um animal. Por exemplo, se os oligonucleotídeos forem selecionados corretamente, eles podem ser utilizados para amplificar genes normais ou anormais. Assim, a PCR pode identificar potros com imunodeficiência combinada severa (SCID) ou gado com deficiência na aderência de leucócitos.

Aplicações Diagnósticas dos Testes Imunológicos

Obviamente, a presença de anticorpos contra um organismo específico no soro de animal indica que houve uma exposição prévia a um epitopo presente naquele organismo. Este fato, contudo, não prova que a infecção exista ou que qualquer doença concomitante esteja sendo causada efetivamente pelo organismo em questão. Por exemplo, o fato do soro da maioria dos equinos saudáveis conterem anticorpos para *Salmonella typhimurium* não prova que a maioria dos cavalos esteja sofrendo de salmonelose. A presença de anticorpos contra um organismo presente em uma única amostra de soro raramente apresenta relevância diagnóstica. Um diagnóstico só pode ser feito se pelo menos duas amostras forem coletadas com intervalo de uma a três semanas e apresentarem um aumento no título de anticorpo de pelo menos quatro vezes. Isto deve ser feito somente em conjunto com uma cuidadosa avaliação clínica.

Uma segunda característica que deve ser considerada na interpretação dos testes sorológicos é a possibilidade de erros. Geralmente, os erros técnicos são evitados pela incorporação de controles apropriados no sistema de teste. Entretanto, outros erros são comumente inevitáveis. Por exemplo, se os resultados obtidos de um teste vierem de uma população sabidamente doente e de uma população sabidamente sadia, será raro que os dados obtidos sejam perfeitamente exclusivos de cada população. Muito mais comum, é a sobreposição dos resultados fazendo que o teste não consiga distinguir, com 100% de exatidão, a população normal da doente ([Fig. 41-33](#)). Como resultado, independentemente do limiar selecionado, haverá alguns resultados corretos e outros incorretos. Há quatro tipos de resultados: verdadeiro positivo (ou simplesmente positivo), verdadeiro negativo (ou simplesmente negativo), falso positivo e falso negativo. Um teste no qual uma grande proporção dos resultados positivos é verdadeira, pode ser considerado específico, enquanto um teste que identifica corretamente um resultado negativo é considerado sensível. De modo geral, o nível de tais erros é definido pelo ponto de corte utilizado para diferenciar as reações positivas das negativas.

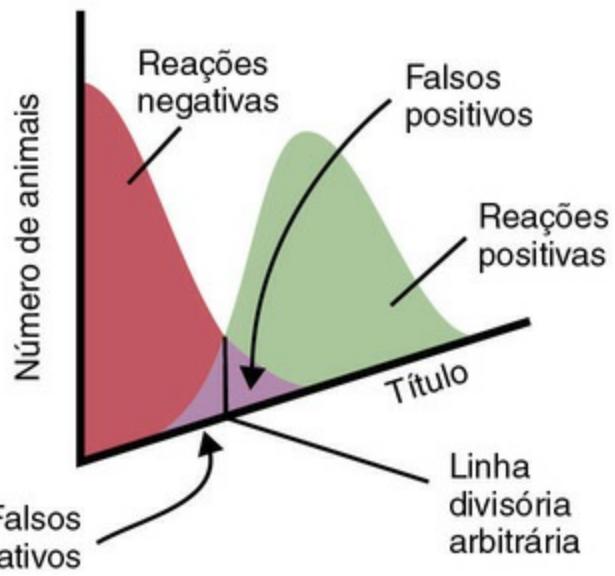
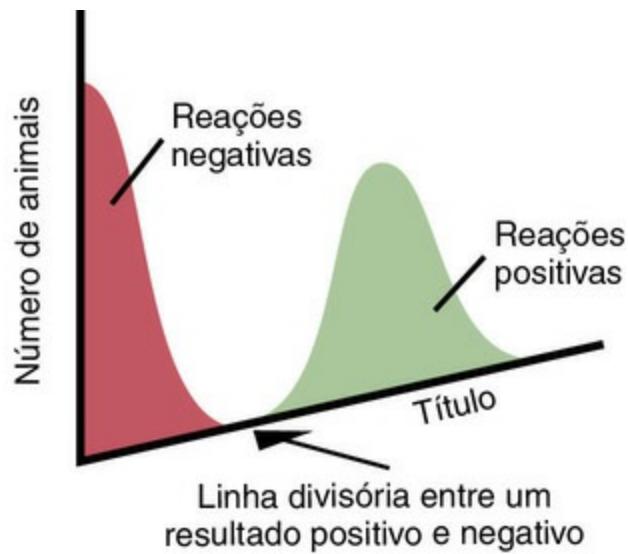


FIGURA 41-33 Diagrama esquemático representando os erros associados aos testes imunológicos. O diagrama superior representa um teste ideal no qual não há ambiguidade na interpretação dos resultados dos testes. O diagrama inferior representa um teste mais típico no qual uma linha arbitrária deve ser usada para separar os resultados positivos dos negativos. Ao mover esta linha divisória, as proporções relativas de resultados falsos positivos e falsos negativos serão alteradas.

Se os limiares forem ajustados para baixo, os critérios para um teste positivo tornam-se menos rigorosos e o número de falsos positivos vai aumentar, mas também vai diminuir o número de resultados falsos negativos. Assim, testes altamente sensíveis tendem a ser relativamente inespecíficos e testes altamente específicos são, geralmente, insensíveis.

O estabelecimento do limiar para a interpretação dos testes e, consequentemente, da sensibilidade e da especificidade deles são determinadas tanto pelas condições do teste como pela importância das reações falsas positivas e falsas negativas. Em testes ideais, é desejável que os critérios utilizados para interpretar os resultados sejam tão evidentes e precisos que cada teste seja totalmente sensível e específico. Infelizmente, tais testes ideais são incomuns.

A sensibilidade e a especificidade de qualquer teste podem ser calculadas utilizando o

número de resultados positivo (a), falso positivo (c), negativo (d) e falso negativo (b). A sensibilidade de um teste está relacionada à probabilidade de um teste ser positivo quando uma doença estiver presente (taxa de positivo) e será calculada como $a/(a+b)$. A especificidade de um teste refere-se à probabilidade do teste ser negativo quando a doença está ausente (a taxa de negativo) e será calculada como $d/(c+d)$. Por causa da natureza recíproca da sensibilidade e da especificidade (uma aumenta enquanto a outra diminui), é possível expressar graficamente estas informações utilizando uma curva ROC (característica de operação do receptor) (Fig. 41-34). Nesta técnica, a sensibilidade é plotada como função de 100 menos a especificidade de diferentes limiares. Cada ponto na curva ROC representa uma dada sensibilidade/especificidade para um valor de limiar. Um teste com discriminação perfeita terá um gráfico ROC que passa pelo canto superior esquerdo (o que representa 100% de sensibilidade e 100% de especificidade). Um investigador pode determinar o limiar ideal selecionando o ponto na curva que esteja mais próximo do canto superior esquerdo. A área sob a curva também fornece uma mensuração da eficácia do teste em distinguir duas populações em análise. Uma área de 1 representa um teste perfeito enquanto uma área de 0,5 representa um teste no qual os resultados não diferem de uma análise aleatória, tornando-o um teste inútil. A análise da curva ROC é muito útil para determinar a melhor maneira para interpretar um teste sorológico, especialmente em ensaios como o ELISA, no qual são obtidos dados quantitativos cuja significância não é prontamente evidente.

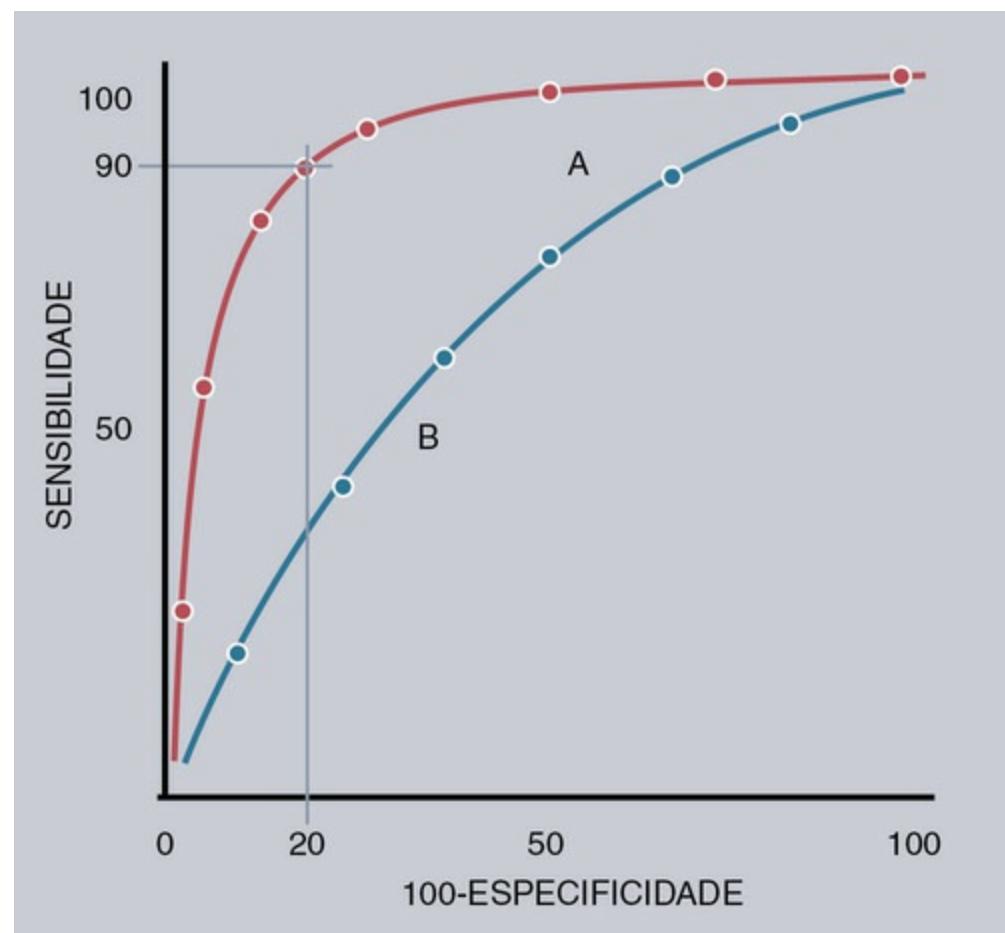


FIGURA 41-34 Uma curva ROC representa graficamente um teste de sensibilidade contra 100% especificidade para um espectro de pontos de limiar (p. ex., diferentes valores de densidade óptica em um teste de ELISA). Em um bom teste, a especificidade e a sensibilidade aproximam-se de 100% e o valor apropriado de limiar torna-se óbvio. Deste modo, no teste A, o valor apropriado de corte deve dar uma sensibilidade de 90% e uma especificidade de 80%. Infelizmente, este não é sempre o caso (B).

Como tem sido evidenciado em discussões anteriores neste capítulo, as vantagens e desvantagens de cada técnica de imunodiagnóstico variam de acordo com vários fatores, como as necessidades específicas do investigador, a natureza do antígeno utilizado e a complexidade, a sensibilidade e a especificidade de cada método. Em geral, a escolha de um teste diagnóstico representa um compromisso entre a sensibilidade, a especificidade e a complexidade dele. Esta última inclui o número de etapas envolvidas, o tempo envolvido, o grau de experiência técnica necessário, seu custo e a natureza do equipamento necessário para realizar o teste. Apesar de não ser possível determinar diretrizes precisas, normalmente o mais apropriado é utilizar o teste mais sensível e específico e que possa ser realizado de modo satisfatório, com equipamentos e assistência técnica acessíveis, com o menor custo e no período mais curto possível.

Apêndices

OUTLINE

[Apêndice 1: Lista Comentada de Algumas Moléculas CD](#)

[Apêndice 2: Algumas Citocinas](#)

[Glossário](#)

[Índice](#)

Listas Comentadas de Algumas Moléculas CD

Observação: Das 363 moléculas CD oficialmente adotadas, muitas ainda não têm função conhecida, enquanto outras não desempenham um papel significativo no sistema imunológico. A maioria é formada por glicoproteínas. A lista resume as principais características apenas daquelas moléculas CD descritas no texto.

1. Família de moléculas similares ao MHC de classe 1d que são apresentadoras de抗ígenos lipídicos e glicolipídicos. O CD1 é encontrado em timócitos, macrófagos, células dendríticas, células NK, linfócitos T e alguns linfócitos B.
2. Também denominado LFA-2, é uma molécula de adesão cujos ligantes são CD58 (em não roedores) e CD48 (apenas em roedores). É encontrado em linfócitos T e alguns linfócitos B.
3. Termo coletivo para as moléculas de transdução de sinal do TCR. Essas moléculas são encontradas apenas em linfócitos T.
4. Receptor de moléculas de MHC de classe II que desempenha um importante papel no reconhecimento do antígeno processado por linfócitos T auxiliares. É expresso por linfócitos T auxiliares, timócitos e monócitos.
5. Receptor de CD72. É encontrado em linfócitos T e em uma subpopulação de linfócitos B (B-1a) na maioria das espécies, incluindo camundongos e seres humanos, mas não em linfócitos B de ratos ou cães.
6. Glicoproteína dimérica que é um receptor de moléculas de MHC de classe I e desempenha um importante papel no reconhecimento de抗ígenos endógenos. É expresso por linfócitos T citotóxicos.
7. Glicoproteína expressa por plaquetas, linfócitos B imaturos, eosinófilos, basófilos e linfócitos T ativados.
8. Endopeptidase expressa por precursores de linfócitos T e B.
9. Também denominado LFA-1, é uma cadeia α de integrina encontrada em leucócitos. Três formas são conhecidas: 11a, 11b e 11c. O CD11 liga leucócitos ao endotélio vascular.
10. Receptor da proteína ligante de lipopolissacarídeo e, portanto, regula as atividades biológicas dessa molécula. O CD14 é encontrado em macrófagos e granulócitos.
11. Carboidrato complexo denominado Lewis-X. Sua forma sialilada, *sialil Lewis^x*, é expressa por células NK. Seu ligante é a selectina CD62. É encontrado em muitas células, principalmente granulócitos.
12. Também denominado Fc γ RIII, é um receptor de baixa afinidade para IgG e CD4. É encontrado em células NK, granulócitos e macrófagos.
13. Cadeia β 1 de integrina encontrada em todos os leucócitos. O CD18 se associa a várias formas de CD11. Uma mutação no gene CD18 é responsável pela deficiência de adesão leucocitária em bezerros.

9. Proteína que se associa a CD21 e desempenha um importante papel na regulação da resposta do linfócito B ao antígeno. É expresso em linfócitos B e seus precursores, mas não por plasmócitos. É também expresso por células dendríticas.
1. Receptor de complemento também denominado CR2. Seus diversos ligantes incluem CD23 e C3d. Regula respostas de linfócitos B em associação a CD19. O CD21 é encontrado em linfócitos B, alguns linfócitos T e células dendríticas.
 2. Também denominado sialic-2; receptor inibidor de linfócitos B.
 3. Receptor de IgE também denominado Fc ϵ RII. Em sua forma solúvel, regula a produção de IgE. Pode também regular respostas de linfócitos B por meio da ligação a CD21. É encontrado principalmente em linfócitos B maduros.
 5. Cadeia α do receptor de IL-2. O CD25 se associa à cadeia β da IL-2R (CD122). É expresso por linfócitos T ativados, linfócitos B e monócitos. A expressão de CD25 é uma característica de linfócitos T reguladores.
 8. Ligante de CD80 e CD86 que desempenha um importante papel na coestimulação de linfócitos T. É expresso por linfócitos B ativados e outras células apresentadoras de antígeno. Dá sinal estimulador para os linfócitos T, diferentemente do CD152, cujo sinal é supressor.
 9. Integrina β 1 expressa por leucócitos e plaquetas. Junto com sua cadeia α (uma das formas de CD49), liga essas células a proteínas da matriz extracelular.
1. Medeia a adesão entre as células que expressam CD31 (p.ex., leucócitos a células endoteliais) de maneira homofílica (o CD31 se liga ao CD31 na célula oposta). Regula a fagocitose de células morrendo e mortas
2. Receptor de afinidade média de IgG, também denominado Fc γ RII. Diferentes formas são expressas por macrófagos, granulócitos e linfócitos B.
3. Sialic-3, uma lectina expressa por células-tronco hematopoiéticas imaturas.
4. Também denominado sialomucina, esta glicoproteína é ligante de certas integrinas. É expresso por células endoteliais e algumas células dendríticas.
5. Receptor dos componentes C3b e C4b do sistema complemento, também denominado CR1. O CD35 é expresso por granulócitos, monócitos, linfócitos B, células NK e eritrócitos de primatas.
6. Receptor de reconhecimento de padrão que interage com diversos ligantes, principalmente lipídeos. O CD36 de linfócitos T γ/δ do intestino se liga a ácidos lipoteicos bacterianos e auxilia o desencadeamento de respostas inatas. É encontrado em diversos tipos celulares.
7. Membro da superfamília do receptor do fator de necrose tumoral. A interação com seu ligante CD40L (CD154) em linfócitos T auxiliares ativados é essencial para o desenvolvimento de uma resposta anticórica eficaz e a mudança de classe. É expresso por todas as células apresentadoras de antígeno.
1. Cadeia α de integrina expressa por plaquetas e macrófagos. O CD41 se associa a sua cadeia β (CD61) e se liga ao fibrinogênio.
 3. Também denominado sialoforina ou leucossialina, essa glicoproteína atua como uma molécula antiadesiva nos leucócitos. O CD43 é expresso por linfócitos T, assim como por granulócitos, macrófagos, células NK, plaquetas e linfócitos B ativados.

4. Receptor de ácido hialurônico que medeia a ligação de células às vênulas de endotélio alto. É expresso em grandes quantidades em linfócitos T e B, monócitos e granulócitos e muitas outras células.
5. Família de tirosina fosfatases, algumas necessárias à sinalização pelo TCR. Múltiplas isoformas de CD45 são geradas por meio do *splicing* alternativo de três exons. Essas moléculas são encontradas em todas as células de origem hematopoiética, à exceção de hemácias.
6. Também denominado cofator proteico de membrana. O CD46 é um receptor de C3b e C4b. Após a ligação, estes componentes do sistema complemento são destruídos pelo fator I. O CD46 é expresso em linfócitos T, linfócitos B, monócitos, granulócitos, células NK, plaquetas, fibroblastos, células endoteliais e células epiteliais, mas não por hemácias.
7. Glicoproteína associada à GPI que é ligante de CD2 e CD247 em roedores. É expresso por todos os linfócitos do sangue.
8. Família de cadeias α de integrina associadas à cadeia β de CD29. Essas cadeias são expressas em várias formas por leucócitos, plaquetas e células epiteliais. Tais moléculas também são denominadas antígenos muito tardios (VLAs). Seus ligantes são proteínas da matriz extracelular.
9. ICAM-3, ligante de DC-SIGN (CD209) em células dendríticas. É expresso por linfócitos T.
 1. Cadeia α de integrina encontrada em plaquetas e células endoteliais. Sua cadeia β é o CD61 e seu ligante é a vitronectina.
 2. Também denominado ICAM-1, essa glicoproteína é o ligante das integrinas CD11a/CD18 e CD11b/CD18. É expresso por uma grande variedade de células, principalmente células endoteliais vasculares.
 3. Também denominado fator acelerador do decaimento, essa glicoproteína bloqueia a montagem de C3 convertase e acelera sua desmontagem. Assim, protege células normais do ataque pelo sistema complemento. Está amplamente distribuído em muitos tipos celulares.
 4. Molécula de adesão expressa por células NK e células nervosas.
 5. Também denominado LFA-3, é uma glicoproteína encontrada na maioria das células, onde é ligante de CD2.
 6. Glicoproteína também denominada protectina, é o principal inibidor da via terminal do sistema complemento por meio de sua ligação a C8 e C9 e bloqueio da montagem do complexo terminal deste sistema. O CD59 é expresso por leucócitos, células do endotélio vascular e células epiteliais.
 7. $\beta 3$ -integrina que se associa a CD41 para ligação a proteínas da matriz extracelular. É expresso por plaquetas e macrófagos.
 8. Selectinas (S-lectinas) que se ligam a carboidratos, como CD15s (*sialil Lewis^x*) de neutrófilos. O CD62E é a E-selectina, o CD62L é a L-selectina e o CD62P é a P-selectina. Essas moléculas são expressas por plaquetas, linfócitos e células endoteliais.
 9. Também denominado Fc γ RI, esse receptor de alta afinidade de IgG desempenha um importante papel na citotoxicidade celular dependente de anticorpos. É expresso por

monócitos e granulócitos estimulados por interferon-gama.

- 6e. Também denominado antígeno carcinoembrionário, esta glicoproteína é expressa em grande quantidade por células intestinais malignas. Sua detecção é, portanto, diagnóstica de tumores malignos intestinais em seres humanos.
1. Receptor de transferrina expresso por leucócitos ativados. É necessário às células em divisão para importação de ferro. Pode também atuar como receptor seletivo de IgA.
 2. Encontrado em linfócitos B (mas não plasmócitos), o CD72 é ligante de CD5. Pode participar de uma via alternativa de ativação de linfócitos T e B.
 4. Também denominado cadeia γ ou invariante, essa proteína se associa a moléculas intracelulares de MHC de classe II. O CD74 é encontrado em todas as células positivas para MHC de classe II. Acredita-se que impeça a ligação prematura de peptídeos endógenos.
 9. CD79a é um nome alternativo para o peptídeo transdutor de sinal BCR, Ig- α , e CD79b é outro nome para Ig- β .
 0. Também denominado B7-1, é um receptor de alta afinidade de CD28 e CD152 (CTLA-4). A interação de CD80 com seus ligantes é crucial à comunicação entre linfócitos T e células apresentadoras de antígeno.
 1. Também denominado TAPA-1, o CD81 é uma proteína de superfície celular amplamente expressa que regula as respostas de linfócitos T e B. Nos linfócitos B, forma um complexo com CD19 e CD21 e participa da coestimulação de linfócitos T.
 3. Membro da superfamília da imunoglobulina usado como marcador de células dendríticas maduras. Sua função é desconhecida.
 5. Família de receptores de leucócitos similares a Ig (LIRs) que atua como receptores de moléculas de MHC de classe I. Essas moléculas são expressas por macrófagos, células dendríticas e linfócitos B.
 6. Relacionado ao CD80 e também denominado B7-2, esse receptor coestimulador é expresso por macrófagos, linfócitos B ativados e células dendríticas apresentadoras de antígeno. Seus ligantes são CD28 e CD152 (CTLA-4).
 8. Receptor de C5a encontrado em granulócitos, macrófagos e mastócitos.
 9. Receptor de IgA (Fc α RI) expresso por granulócitos, monócitos e algumas subpopulações de linfócitos T e B.
 0. Também conhecido como Thy-1, esta glicoproteína é expressa por timócitos e linfócitos T em algumas espécies. O CD90 é também expresso por algumas células cerebrais.
 1. Receptor da proteína de choque térmico. Essa proteína, expressa por macrófagos e células dendríticas, é importante no processamento intracelular dessas moléculas.
 3. Receptor de C1q. Encontrado em monócitos e neutrófilos, mas não em linfócitos. Modula a fagocitose de células apoptóticas.
 4. Receptor de células NK que se associa a NKG2D e se liga a moléculas de MHC de classe I da célula-alvo.
 5. Também conhecido como Fas, é um receptor de Fas-ligante (CD95L ou CD178) e componente da sinalização de uma importante via de morte celular. É encontrado em células mieloides e linfócitos T e desempenha um importante papel na seleção negativa de linfócitos T autorreativos.

02. Também denominado ICAM-2, é uma glicoproteína expressa por células endoteliais vasculares, linfócitos e monócitos em repouso, mas não em neutrófilos. É o ligante da integrina CD11a/CD18.
05. Receptor de TGF- β expresso por células endoteliais.
06. Também denominado VCAM-1, é uma glicoproteína expressa por células endoteliais. É o ligante de CD49d/CD29 (VLA-4).
15. Receptor de M-CSF expresso por macrófagos e seus precursores.
16. Cadeia α do receptor de GM-CSF É encontrado em granulócitos, monócitos e eosinófilos. Compartilha uma cadeia β com IL-3R e IL-5R.
17. Também denominado c-kit, é o receptor do fator de células-tronco. É uma tirosina quinase da superfamília das imunoglobulinas encontrada em células-tronco hematopoieticas.
19. Receptor de IFN- γ . É encontrado em linfócitos B, macrófagos e monócitos, fibroblastos e células endoteliais.
20. Há dois receptores de TNF (TNFR-I [CD120a] e TNFR-II [CD120b]). O TNFR-I é encontrado em maiores níveis em células epiteliais, enquanto o TNFR-II é mais expresso por células mieloides.
21. Há dois receptores de IL-1, IL-1RI e IL-1RII, expressos por timócitos, fibroblastos, queratinócitos, células endoteliais (tipo I), macrófagos e linfócitos B (tipo II).
22. Cadeia β do receptor de IL-2, expressa em linfócitos T, linfócitos B ativados, células NK e monócitos.
23. Cadeia α do receptor de IL-3.
24. Receptor de IL-4 expresso por linfócitos T e B, fibroblastos, células endoteliais e células-tronco.
25. Cadeia α do receptor de IL-5.
26. Cadeia α do receptor de IL-6, expressa em linfócitos B, plasmócitos, células epiteliais e hepatócitos.
27. Receptor de IL-7 expresso por células-tronco, linfócitos T e monócitos.
28. Receptores de IL-8 expressos por leucócitos e queratinócitos. Também denominados CXCR1 e 2.
30. Cadeia β dos receptores de IL-6 (com CD126) e IL-11. O CD130 é encontrado principalmente em linfócitos B, mas expresso em níveis menores na maioria dos leucócitos, células epiteliais, hepatócitos e fibroblastos.
31. Cadeia β comum dos receptores de IL-3 (com CD123), IL-5 (com CD125) e GM-CSF (com CD123).
32. Cadeia γ comum dos receptores de IL-2 (com CD25 e CD122), IL-4 (com CD124), IL-7 (com CD127), IL-9 (com CD129) e IL-15.
34. Membro da família dos receptores de TNF, atua como receptor de ligação celular do vírus da imunodeficiência felina.
40. Receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF).
50. Também denominado SLAM (molécula sinalizadora da ativação de linfócitos). Receptor do vírus da cinomose.
52. Também conhecido como CTLA-4, é o ligante de CD80 e CD86 e supressor da

ativação de linfócitos T. É expresso por células apresentadoras de antígeno.

54. Membro da família do TNF. Uma vez que atua como o ligante de CD40, é também denominado CD40L. Encontrado em linfócitos Th ativados, desempenha um importante papel na ativação de linfócitos T por ligação cruzada com CD40 em células apresentadoras de antígeno.

58. Receptores da família KIR de MHC de classe I, expressos por células NK.

Desempenham um importante papel na ativação de células NK em primatas e bovinos.

59. Membros da família NKG2, atuam como receptores inibidores de células NK.

66. Molécula de adesão leucocitária que atua como receptor de IL-6.

69. Siglec 1 ou sialoadesina, uma molécula de adesão similar à lectina de macrófagos.

72a. Proteína de sinalização reguladora expressa por monócitos e um subgrupo de células dendríticas.

78. Também denominado Fas-ligante (CD95-L) e membro da superfamília do fator de necrose tumoral, é uma molécula essencial na indução da morte celular por apoptose.

81-CD185. Receptores de quimiocinas CXCR1-CXCR5. O CD184 é um correceptor do vírus da imunodeficiência felina.

91-CD199. Receptores de quimiocinas CCR1-CCR9.

06. Receptor do ligante de manose encontrado em macrófagos maduros e células dendríticas imaturas.

09. DC-SIGN, encontrado em um subgrupo de células dendríticas. Essa molécula permite a ligação transiente entre linfócitos T e células dendríticas. É uma lectina de tipo C cujo ligante é ICAM-3 (CD50).

10. Cadeia α do receptor de IL-10.

12. Cadeia β do receptor de IL-12.

13. Cadeia α do receptor de IL-13 (e membro do complexo do receptor de IL-4).

15. Cadeia α do receptor de IL-15.

17. Receptor de IL-17.

18a e b. As cadeias α e β do receptor de IL-18.

30. Proteína do prón (PrP). O CD230 é uma grande proteína de membrana encontrada em neurônios. A forma anormal dessa proteína, PrPsc, é um agente transmissível que provoca encefalopatias espongiformes.

33. Proteína de membrana de eritrócitos que participa de trocas aniônicas (cloreto e bicarbonato). Também denominado proteína banda 3. Desempenha um papel importante na remoção de células velhas.

40. Moléculas do grupo sanguíneo Rhesus encontradas em seres humanos e alguns primatas.

47. Cadeia zeta (ζ) do receptor de antígeno do linfócito T.

56. APRIL, citocina estimuladora de linfócitos B sintetizada por macrófagos e células dendríticas.

57. BAFF, outra citocina estimuladora de linfócitos B, expressa por linfócitos B, macrófagos e células dendríticas. É ativa em forma ligada à célula ou como fragmento solúvel.

81-CD290. Nomenclatura CD dos receptores do tipo toll TLR1 a TLR10.

- 95. Receptor de leptina.
- 14. NKG2D, receptor de células NK das proteínas de estresse celular MICA e MICB.
- 27-CD329. Siglec-6, siglec-7 e siglec-9.
- 35. Também denominado NKp46. Membro da família KIR e importante molécula expressa por células NK.
- 60. Receptor de IL-21.

APÊNDICE 2

Algumas Citocinas

Adiponectina Glicoproteína secretada exclusivamente por adipócitos. Suprime respostas inflamatórias ao inibir o desenvolvimento e as funções de macrófagos. Regula o metabolismo de glicose e lipídios ([Capítulo 38](#)).

Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF) Glicoproteína de 20 kDa produzida por macrófagos, células endoteliais e fibroblastos que regula a maturação de progenitores de granulócitos em neutrófilos maduros. O termo *fator estimulador de colônias* se refere à sua capacidade de promover o crescimento de “colônias” de células-tronco da medula óssea em cultura de tecidos.

Fator estimulador de colônias de granulócitos e monócitos (GM-CSF) Proteína de 14 kDa produzida por linfócitos T, macrófagos, fibroblastos e células endoteliais. É o principal regulador de células-tronco de granulócitos e macrófagos. Induz fagocitose, produção de superóxido e ADCC por neutrófilos.

Proteína de alta mobilidade, box 1 (HMGB1) Proteína ligante de cromatina, de 28 kDa, que é ativamente secretada por células inflamatórias, como macrófagos, ou passivamente liberada por células necróticas. A HMGB1 atua por meio de TLRs, promovendo a liberação de citocinas por macrófagos, aumentando a inflamação. Atraí células da musculatura lisa vascular. Apresenta atividade bactericida e é um potente indutor de febre ([Capítulo 6](#)).

Interferon α Produzida com pelo menos 23 diferentes variantes, com massas moleculares entre 19 e 26 kDa. Apresenta uma região comum de sequência conservada, mas sua porção aminoterinal é altamente variável. O interferon-alfa (IFN- α) é produzido em grandes quantidades por células dendríticas plasmocitoides e em teores muito menores por linfócitos, monócitos e macrófagos. Estimula a atividade citotóxica mediada por células NK e a diferenciação de monócitos em células dendríticas, assim como a maturação e a atividade de células dendríticas. O IFN- α também participa de determinadas respostas de linfócitos T γ/δ . Apresenta, é claro, potentes atividades antivirais ([Capítulo 26](#)).

Interferon β Proteína de 20 kDa proteína sintetizada por fibroblastos e codificada por um único gene na maioria dos mamíferos. Produzida em resposta a infecções virais, apresenta propriedades similares às do IFN- α ([Capítulo 26](#)).

Interferon γ O único interferon de tipo II. É uma glicoproteína de 17 kDa produzida principalmente por linfócitos Th1 CD4+, por alguns linfócitos T CD8+ e por células NK. O IFN- γ atua sobre linfócitos B, linfócitos T, células NK e macrófagos e é o principal mediador de respostas imunes mediadas por células ([Capítulo 14](#)).

Interferon ω Proteína de 20 kDa produzida por linfócitos, monócitos e trofoblastos

humanos, equinos, suíños e de coelhos e cães. Apresenta atividade antiviral significativa.

Interferon τ Proteína de 20 kDa produzida por trofoblastos de ruminantes durante o início da gestação. Regula as respostas imunes na placenta.

Interferon δ Proteína de 19 kDa produzida por trofoblastos suíños. É provável que controle a resposta imune materna ao feto.

Interferon λ Nome coletivo dado a IL-28A, IL-28B e IL-29. Todas são proteínas 20 kDa com alguma semelhança às moléculas da família da IL-10. As três empregam sistemas receptores distintos para desencadear a defesa antiviral.

Interleucina 1 Família de citocinas produzida por macrófagos, células dendríticas, linfócitos T, linfócitos B, células *natural killer* (NK), células do endotélio vascular, fibroblastos e queratinócitos. São sintetizadas como pró-citocinas de 31 kDa, mas clivadas pela caspase-1 em peptídeos ativos de 17 kDa. As duas formas mais importantes de IL-1 atuam sobre linfócitos Th2, linfócitos B, células NK, neutrófilos, eosinófilos, células dendríticas, fibroblastos, células endoteliais e hepatócitos. A IL-1 é um mediador pró-inflamatório e estimulador de linfócito Th2 ([Capítulo 14](#)).

Interleucina 2 Glicoproteína de 15 kDa produzida por linfócitos Th1 e células NK. Seus alvos incluem outros linfócitos T, linfócitos B e células NK. A IL-2 ativa linfócitos T auxiliares e citotóxicos e células NK. A IL-2 estimula a proliferação de linfócitos T e a citotoxicidade ([Capítulo 14](#)).

Interleucina 3 Proteína de 15 kDa produzida por linfócitos T ativados, células NK, eosinófilos e mastócitos. É um fator de crescimento hematopoietico que estimula o crescimento e a maturação de células-tronco da medula óssea em eosinófilos, neutrófilos e monócitos.

Interleucina 4 Proteína de 15 kDa produzida por linfócitos Th2 ativados, mastócitos e basófilos ativados. Atua sobre linfócitos B, linfócitos T, macrófagos, células endoteliais, fibroblastos e mastócitos. A IL-4 estimula o crescimento e a diferenciação de linfócitos B ([Capítulo 14](#)).

Interleucina 5 Glicoproteína de 26 kDa produzida por linfócitos Th2 ativados, mastócitos e eosinófilos. Em seres humanos, sua principal atividade é o controle da produção de eosinófilos.

Interleucina 6 Glicoproteína de 20 a 30 kDa observada em pelo menos cinco isoformas. É produzida por macrófagos ativados, linfócitos T e B, mastócitos, células endoteliais vasculares, fibroblastos, queratinócitos e células mesangiais. É também produzida por células musculares durante o exercício. Age sobre linfócitos T, linfócitos B, hepatócitos e células do estroma da medula óssea, assim como o cérebro ([Capítulo 6](#)).

Interleucina 7 Glicoproteína de 17 kDa produzida por células do estroma da medula óssea e do timo. Regula a atividade de células-tronco linfoides. Seu papel importante, no entanto, é controlar a função linfocitária por meio da regulação da recombinação V(D)J em linfócitos T e B.

Interleucina 8 A quimiocina prototípica (CXCL8). Como outras quimiocinas, é uma proteína relativamente pequena (8,4 kDa) produzida por macrófagos e células endoteliais. A IL-8 atrai e ativa neutrófilos.

Interleucina 9 Fator de crescimento de células-tronco de 14 kDa produzido por linfócitos Th2. Promove o crescimento de linfócitos T auxiliares e mastócitos. A IL-9 também potencializa os efeitos da IL-4 sobre a produção de IgE.

Interleucina 10 Proteína homodimérica não glicosilada de 19 kDa que atua como imunossupressor e citocina anti-inflamatória e suprime a inflamação, assim como a função de linfócitos T, células NK e macrófagos. É produzida principalmente por linfócitos Th2, mas também pelas células M2, NK e algumas células dendríticas. Seus alvos são linfócitos Th1 e B, macrófagos, células NK e mastócitos ([Capítulo 20](#)).

Interleucina 11 Proteína não glicosilada de 19 kDa produzida por células do estroma da medula óssea, células epiteliais e fibroblastos. Estimula o crescimento de linfócitos B em associação a IL-6. A IL-11 também estimula a formação de megacariócitos junto à IL-3 e promove a produção de proteínas de fase aguda.

Interleucina 12 Heterodímero de 75 kDa composto por subunidades de 35 e 40 kDa (p35 e p40) ligadas por pontes de dissulfeto. É produzida por monócitos e macrófagos, células dendríticas, linfócitos B e queratinócitos. É o principal ativador de linfócitos Th1 e células NK ([Capítulo 14](#)).

Interleucina 13 Glicoproteína de 12 kDa produzida por linfócitos Th2, linfócitos T citotóxicos, mastócitos e células dendríticas. Apresenta atividades biológicas similares às da IL-4, já que atua por um receptor (CD213) que compartilha uma cadeia α com IL-4R.

Interleucina 14 Glicoproteína de 53 kDa produzida por linfócitos T e alguns linfócitos B malignos. É um fator de crescimento de linfócitos B que inibe a secreção de imunoglobulinas e expande seletivamente algumas subpopulações de linfócitos B.

Interleucina 15 Glicoproteína de 14 kDa produzida por macrófagos ativados, células dendríticas, células endoteliais e fibroblastos. Compartilha muitas atividades biológicas com a IL-2. A IL-15 atua como fator de crescimento de linfócitos T, linfócitos B e células NK. A IL-15 é essencial à maior sobrevida dos linfócitos T de memória.

Interleucina 16 Proteína de 13 kDa produzida por linfócitos T CD8 +, eosinófilos, células dendríticas e mastócitos. Seu receptor é o CD4, pelo qual a IL-16 regula o recrutamento e a ativação de linfócitos T CD4 +. Atua também sobre eosinófilos e macrófagos.

Interleucina 17 Família de pelo menos seis proteínas (IL17A a F) produzidas por linfócitos Th17 e outras células da imunidade inata. São homodímeros de 35 kDa ligados por pontes dissulfídicas. As moléculas de IL-17 estimulam a secreção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas por macrófagos e células endoteliais, levando ao recrutamento e à ativação de neutrófilos. Os membros da família da IL-17 desempenham um importante papel no desenvolvimento da inflamação aguda, nas doenças autoimunes e no câncer ([Capítulo 20](#)).

Interleucina 18 Membro da família da IL-1 que é produzida, como esta, por células apresentadoras de antígeno. É sintetizada como uma pró-proteína de 24 kDa que é clivada por caspase-1 em uma molécula ativa de 18 kDa. Ativa linfócitos Th1, promovendo a produção de IFN- γ , fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), IL-1, CD95L e diversas quimiocinas. Pode gerar *feedback* positivo, no qual a IL-18 e o IFN- γ reforçam suas respectivas atividades. A IL-18 é um potente supressor do apetite.

Interleucina 19 Proteína de 18 kDa e membro da família da IL-10 produzido por linfócitos B e monócitos ativados. É um citocina pró-inflamatória que atua sobre os monócitos, estimulando a produção de IL-1, IL-6 e TNF- α .

Interleucina 20 Proteína homodimérica de 35 kDa e membro da família da IL-10. É produzida por monócitos e queratinócitos e atua como fator de crescimento hematopoiético.

Interleucina 21 Proteína de 15 kDa produzida por linfócitos Th2 ativados e estruturalmente similar a IL-2 e IL-15. Regula a função de células NK e linfócitos T e B. Regula positivamente a produção de IL-18R e IFN- γ .

Interleucina 22 Membro da família da IL-10, com 34 kDa, produzido por linfócitos Th17 ativados e mastócitos. Induz a produção de proteínas de fase aguda no fígado. A IL-22 age sobre as células da pele e dos sistemas digestório e respiratório, aumentando a produção de diversas β -defensinas, e talvez promova a imunidade inata nestes tecidos ([Capítulo 20](#)).

Interleucina 23 Heterodímero composto por uma cadeia peptídica de 19 kDa (IL-23p19) pareada a uma cadeia IL-12p40. A IL-23 é produzida por macrófagos, células dendríticas e linfócitos T γ/δ ativados. É uma importante citocina produzida por células M1 ativadas. Estimula a secreção de IL-17 e IL-22 por linfócitos Th17, que, por sua vez, promovem a inflamação aguda mediada por neutrófilos ([Capítulo 20](#)).

Interleucina 24 Proteína dimérica de 37 kDa. É membro da família da IL-10 e produzida por monócitos ativados e linfócitos Th2. Participa da atividade antitumoral, uma vez que estimula a apoptose de muitas linhagens tumorais e estimula respostas de fase aguda em hepatócitos. Pode participar da cicatrização de feridas.

Interleucina 25 Membro da família da IL-17, produzida por linfócitos Th2 e mastócitos; também denominada IL-17E. Desempenha um importante papel na imunidade intestinal, onde promove respostas Th2 e a resistência a helmintos.

Interleucina 26 UM 37 kDa membro da família da IL-10. É produzida por linfócitos T, células de memória e células NK ativadas. Induz a proliferação de queratinócitos e linfócitos T. Sua sinalização se dá por um novo receptor, composto por IL-20R1 e IL-10R2.

Interleucina 27 Heterodímero, com uma cadeia denominada p28 ou IL-30 e outra denominada EB-13, é similar à IL-12p40. A IL-27 é expressa por monócitos ativados e células dendríticas, suprime a ativação dos três subtipos de linfócitos T auxiliares e impede a ativação de neutrófilos. Assim, desempenha importante papel regulador

(Capítulo 20).

Interleucina 28 Duas isoformas proteicas de 22 kDa, produzidas por células infectadas por vírus. São também denominadas IFN-λ2 (IL-28A) e IFN-λ3 (IL-28B). Compartilham uma estrutura tridimensional com a IL-10, mas apresentam baixa similaridade sequencial. Apresentam atividade antiviral.

Interleucina 29 (IFN-λ1) Membro de 20 kDa da família da IL-10, produzido por células infectadas por vírus. É bastante similar a IL-28A e IL-28B. Apresenta atividade antiviral.

Interleucina 30 Proteína de 28 kDa secretada por células apresentadoras de antígeno.

Forma uma subunidade de IL-27 heterodimérica. A IL-30 atua sobre linfócitos T CD4 não experimentados e apresenta forte sinergia com a IL-12 ao promover a produção de IFN-γ por linfócitos Th1.

Interleucina 31 Proteína de 15 kDa produzida por linfócitos Th2 ativados. Seu receptor é expresso por queratinócitos e induzido em monócitos por IFN-γ. É similar à IL-6 e pode participar da patogênese de alergias cutâneas.

Interleucina 32 Proteína de 15 kDa produzida por linfócitos humanos ativados, células NK e células endoteliais. Induz o desenvolvimento de monócitos em macrófagos e atua sobre macrófagos, aumentando a produção de citocinas pró-inflamatórias, TNF-α, IL-1β, IL-6 e IL-8. Apresenta significativa atividade antiviral.

Interleucina 33 Membro de 18 kDa da família da IL-1 que atua como correspondente da IL-18. A IL-33 é produzida por diversas células, incluindo macrófagos e células dendríticas. Atua pelo seu próprio receptor, estimulando a produção de IL-4, IL-5 e IL-13 por linfócitos Th2 e mastócitos. A IL-33 é, assim, uma citocina pró-alérgica e pode desencadear anafilaxia. Induz imunidade antinematódea ([Capítulo 28](#)).

Interleucina 34 Homodímero de 39 kDa expresso em diversos tecidos e no baço, fígado, coração, cérebro e pulmão. Atua pelo receptor do fator estimulador de colônias de macrófagos. Promove a viabilidade de monócitos e a formação de colônias de macrófagos na medula óssea. É produzida em grandes quantidades na polpa vermelha do baço.

Interleucina 35 Heterodímero composto por IL-12p35 e um peptídeo denominado EBI3, similar a IL-12p40. Estimula o crescimento de linfócitos Treg ao mesmo tempo em que suprime linfócitos Th17. Assim, apresenta efeito anti-inflamatório.

Interleucina 36 Mistura de três membros da família da IL-1 (IL-36α, β e γ) que empregam o mesmo complexo receptor (IL-1Rrp2 e AcP). Apresenta efeitos pró-inflamatórios. Há também uma IL-36RA.

Interleucina 37 Membro anti-inflamatório da família da IL-1. Suprime a produção de citocinas pró-inflamatórias induzida por agonistas de TLR.

Leptina Proteína de 16 kDa produzida por adipócitos. A citocina suprime o apetite por meio da sinalização de um receptor no hipotálamo. Exerce forte efeito pró-inflamatório

e promove a ativação de células dendríticas e respostas Th1 ([Capítulo 38](#)).

Fator estimulador de colônias de macrófagos (M-CSF) Glicoproteína de 80 a 100 kDa. Sua forma ativa é um dímero com pontes dissulfídicas. É um fator hematopoietico produzido por linfócitos, macrófagos, fibroblastos, células epiteliais e células endoteliais. Atua sobre células-tronco monocitárias, induzindo sua proliferação e diferenciação, e promove a citotoxicidade por macrófagos.

Fator inibidor da migração de macrófagos (MIF) Proteína de 12 kDa que se associa e forma homotriméros. É produzida por macrófagos e linfócitos T. Atua sobre os macrófagos, impedindo sua migração aleatória, daí seu nome. Também ativa linfócitos. O MIF promove a produção dos mediadores pró-inflamatórios TNF- α e IFN- γ .

Fator de crescimento transformador β (TGF- β) Pertence a uma família de pelo menos 45 proteínas de sinalização. É uma proteína de 25 kDa, composta por homodímeros ligados por pontes dissulfídicas. Há três isoformas desta proteína, que atuam pelo mesmo receptor e apresentam propriedades biológicas idênticas. Estas moléculas são produzidas por plaquetas, macrófagos ativados, neutrófilos, e linfócitos T e B e atua sobre a maioria dos tipos celulares, incluindo linfócitos T e B, células dendríticas, macrófagos, neutrófilos e fibroblastos. O TGF- β regula a divisão celular, aumenta a deposição de proteínas da matriz extracelular e é imunossupressor ([Capítulo 20](#)).

Fator de necrose tumoral α (TNF- α) Proteína de 17 kDa produzida por macrófagos, mastócitos, linfócitos T, células endoteliais, linfócitos B, adipócitos e fibroblastos. Forma um trímero com ligações não covalentes quando em solução. O TNF- α é o indutor central da inflamação ([Capítulo 3](#)).

Fator de necrose tumoral β (TNF- β) Proteína de 19 kDa produzida por linfócitos Th1 e linfócitos T CD8+ ativados. É secretada em forma solúvel ou forma um complexo com a linfoxina β na membrana do linfócito T. O TNF- β mata células tumorais e ativa neutrófilos, macrófagos, células endoteliais e linfócitos B.

Glossário

Adjuvante Qualquer substância que, quando administrada com um antígeno, potencializa a resposta imune a este antígeno.

Afinidade Força de ligação entre duas moléculas, como um antígeno e um anticorpo. É geralmente expressa como uma constante de associação (K_a).

Agamaglobulinemia Ausência de gamaglobulinas no sangue.

Aglutinação Agrupamento de抗ígenos particulados por anticorpos.

Aglutinação passiva Aglutinação de partículas inertes por anticorpos contra抗ígenos ligados à sua superfície.

Agnatha Classe de peixes sem mandíbula. Inclui os ciclóstomos, uma ordem composta por peixes-feiticeiras (subfilo *Myxini*) e lampreias (subfilo *Hyperoartia*).

Agrupamento de diferenciação (cluster of differentiation [CD]) Conjunto de anticorpos monoclonais que reconhecem uma única proteína em uma superfície celular. Um抗ígeno CD é, portanto, uma proteína definida na superfície de uma célula.

Alarminas Moléculas liberadas por tecidos mortos ou danificados que desencadeiam respostas imunes inatas, principalmente a inflamação. Ver também: *Padrões moleculares associados à lesão*.

Albumina Principal proteína sérica de 60 kDa.

Alelos Diferentes formas de um gene que ocupam o mesmo lócus polimórfico.

Alérgenos Antígenos que provocam reações alérgicas, geralmente hipersensibilidade do tipo I.

Alergia Reação de hipersensibilidade iniciada por mecanismos imunológicos específicos.

Aloenxerto Tecido transplantado entre dois animais geneticamente diferentes da mesma espécie.

Alogênicos Animais geneticamente diferentes da mesma espécie.

Alótipo Diferenças fenotípicas (antigênicas e estruturais) entre proteínas de indivíduos da mesma espécie devidas à transcrição de alelos diferentes.

Amiloide Proteína cérea, extracelular, amorfa, depositada nos tecidos de indivíduos portadores de inflamação crônica ou mieloma. É composta por proteínas fibrilares insolúveis de dobramento errôneo.

Anafilaxia Reação de hipersensibilidade grave generalizada ou sistêmica com risco de morte.

Anafilotoxinas Fragmentos de complemento que estimulam a desgranulação de mastócitos e a contração da musculatura lisa.

Análogo Órgão ou tecido que tem a mesma função que outro, mas possui origem evolutiva diferente.

Anergia Ausência de resposta a um antígeno em um animal sensibilizado. É uma forma de tolerância imunológica.

Antibiótico Substância química, geralmente obtida de microrganismos, que impede o crescimento bacteriano ou destrói bactérias. Não confundir com anticorpo.

Anticorpo Molécula de imunoglobulina sintetizada após a exposição a um antígeno e que pode se combinar especificamente com esse antígeno.

Anticorpo de bloqueio Anticorpo não citotóxico que não ativa o sistema complemento e que, ao revestir as células, pode protegê-las da destruição imunológica.

Anticorpo fluorescente Anticorpo quimicamente conjugado a um corante fluorescente.

Anticorpo heterófilo Anticorpo que reage com epitopos encontrados em uma ampla variedade de moléculas não relacionadas.

Anticorpo incompleto Anticorpo que pode se ligar a um antígeno particulado, mas é incapaz de provocar sua aglutinação.

Anticorpo materno Anticorpo de origem materna que entra na corrente sanguínea da prole por meio do transporte placentário, como nos primatas, ou por adsorção do colostro ingerido, como em outros mamíferos.

Anticorpo monoclonal Anticorpo derivado de um único clone de células e, portanto, quimicamente homogêneo.

Anticorpo natural Anticorpo sérico contra antígenos estranhos na ausência de estímulo antigênico conhecido, seja imunização ou infecção. É provável que decorra da exposição a antígenos bacterianos de reação cruzada.

Anticorpo reagínico Anticorpo da classe IgE que medeia a hipersensibilidade de tipo I.

Antigenicidade Capacidade de uma molécula de ser reconhecida por um anticorpo ou linfócito.

Antígeno Qualquer substância estranha que possa se ligar a receptores específicos nos linfócitos de modo a induzir uma resposta imune.

Antígeno endógeno Antígeno estranho sintetizado no interior das células do organismo, por exemplo, as proteínas virais recém-formadas.

Antígeno exógeno Antígeno estranho originário de uma fonte externa ao organismo, por exemplo, os antígenos bacterianos.

Antígeno K Antígeno capsular de bactérias Gram-negativas.

Antígeno O Antígeno somático de bactérias Gram-negativas.

Antígeno oncofetal Antígeno encontrado em células fetais e tumorais.

Antígeno somático Antígeno associado a corpos bacterianos.

Antígeno timo-dependente Antígeno que necessita de linfócitos T auxiliares para induzir uma resposta imune.

Antígeno timo-independente Antígeno que pode ativar linfócitos B e desencadear respostas humorais sem o auxílio de linfócitos T.

Antiglobulina Anticorpo produzido contra uma imunoglobulina, geralmente por meio da injeção da imunoglobulina em um animal de outra espécie.

Antissoro Soro que contém anticorpos específicos. Sinônimo de imunoglobulina.

Antitoxina Antissoro contra uma toxina. Usado na imunização passiva.

Anuros Ordem de anfíbios avançados, à qual pertencem rãs e sapos.

Apoptose Autodestruição controlada de uma célula. É uma forma de morte celular programada (do grego *apoptosis*, que descreve a queda das pétalas de flores ou das folhas de árvores).

Aprisionamento de linfócitos Aprisionamento de linfócitos em linfonodos durante a resposta a um antígeno.

Asma Doença causada por hipersensibilidade de tipo I e caracterizada pela diminuição do diâmetro das vias aéreas, o que dificulta a respiração (dispneia).

Atenuação Redução da virulência de um agente infeccioso.

Atopia Predisposição genética a sensibilização e produção de IgE em resposta a alérgenos de ocorrência comum no ambiente.

Autoanticorpos Anticorpos contra epitopos de tecidos normais do corpo.

Autoantígeno Componente normal do corpo que age como antígeno.

Autocura Eliminação de vermes intestinais por uma reação de hipersensibilidade de tipo I localizada no trato intestinal.

Autoenxerto Enxerto de tecido ou órgão feito entre dois sítios do mesmo animal.

Autofagia Processo de autodigestão celular por células capazes de ingerir e destruir micróbios intracelulares ou organelas danificadas.

Autoimunidade Resposta imunológica a componentes corpóreos normais.

Bacterina Preparado de bactérias mortas utilizado para imunização.

Basófilo Célula polimorfonuclear que contém grânulos com alta avidez por corantes básicos, como a hematoxilina. Os basófilos participam das reações de hipersensibilidade de tipo I.

BCG Ver *Vacina com bacilo de Calmette-Guérin (BCG)*.

Blasto Célula em divisão ativa com grandes quantidades de citoplasma.

Blastogênese Estímulo da divisão celular.

Bursectomia Remoção cirúrgica da bursa de Fabricius.

Burst ou explosão respiratória Rápido aumento na atividade metabólica das células fagocíticas durante a ingestão de partículas. Isso gera oxidantes potentes que podem destruir os microrganismos invasores.

C3 convertase Enzima que pode clivar o C3 nativo em fragmentos C3a e C3b.

Cadeia J Peptídeo curto que liga unidades das imunoglobulinas poliméricas IgM e IgA.

Camundongo nude Linhagem de camundongos mutantes que não possui timo nem pelos.

Capping Agrupamento de estruturas de superfície, como抗ígenos ou receptores, em uma pequena área da superfície da célula.

Capsídeo Capa proteica que envolve o vírus.

Carcinoma Tumor derivado de células de origem epitelial.

Carreador Macromolécula imunogênica que pode se ligar a um hapteno, tornando-o imunogênico.

Celomócito Célula fagocítica encontrada na cavidade celômica dos invertebrados.

Célula apresentadora de抗ígeno Célula que pode fagocitar, processar e apresentar抗ígenos associados às moléculas do MHC de classes I e II às células sensíveis a抗ígenos.

Célula citotóxica Célula que pode danificar ou destruir outras células.

Célula de Kupffer Macrófago que reveste os sinusoides hepáticos.

Célula de memória Linfócito formado a partir da exposição a um抗ígeno. Essas células podem gerar uma resposta maior ao抗ígeno quando comparadas aos linfócitos que não o encontraram previamente.

Célula dendrítica Célula especializada no processamento de抗ígenos. Possui longos processos citoplasmáticos (dendritos) e sua principal função é a captura e a apresentação altamente eficientes do抗ígeno.

Célula efetora Célula capaz de produzir uma resposta imune. Entre essas células, incluem-se os linfócitos T citotóxicos e as células *natural killer*.

Célula interdigitante Forma de célula dendrítica encontrada no interior dos órgãos linfoides.

Célula killer ativada por linfocina (LAK) Linfócito ativado pela exposição a citocinas, como a IL-2, *in vitro*.

Célula killer Ver Linfócito T e Célula *natural killer*.

Célula mesangial Célula muscular modificada encontrada nos glomérulos.

Célula mononuclear Leucócito com um único núcleo redondo, como os linfócitos e os macrófagos.

Célula natural killer Grande linfócito granular encontrado em indivíduos normais não sensibilizados e que pode reconhecer e destruir células anormais, como células tumorais ou infectadas por vírus.

Célula NK Célula *natural killer*.

Célula sensível a抗ígenos Célula que pode se ligar e responder a um antígeno específico.

Células de Langerhans População especializada de células dendríticas encontrada na pele. São eficazes células apresentadoras de antígeno.

Células epitelioides Macrófagos que se acumulam ao redor de um granuloma e se assemelham a células epiteliais em cortes histológicos.

Células supressoras naturais População de células encontrada em indivíduos não imunizados e que possui a capacidade de suprimir algumas respostas imunes.

Célula-tronco Célula que pode se manter de forma autônoma e dar origem a diversas linhagens celulares.

Centro germinativo Estrutura característica de vários órgãos linfoides em que os linfócitos B em rápida divisão formam uma massa esférica clara circundada por uma zona de células de coloração escura. É o local em que ocorrem as mutações somáticas e a geração das células de memória.

Cestoides Tênias parasitas.

Chondrichthyes Classe que contém os peixes cartilaginosos, incluindo tubarões, jamantas e arraias.

Choque séptico Doença grave resultante da liberação maciça de citocinas, como o fator de necrose tumoral (TNF), em decorrência de uma infecção.

Choque tóxico Doença decorrente da exposição a grandes quantidades de superantígenos estafilocócicos.

Cinina Peptídeo vasoativo produzido em tecidos lesionados ou inflamados.

Citocina Proteína secretada que medeia interações celulares e regula o crescimento e a secreção celulares. Dessa forma, as citocinas regulam vários aspectos do sistema imune.

Citólise Destrução de células por meio de processos imunológicos.

Citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) Destrução de células-alvo recobertas por anticorpos por células citotóxicas com receptores Fc de superfície.

Citotoxicidade mediada por células Morte de células-alvo induzida pelo contato com linfócitos T citotóxicos, células NK ou macrófagos. Classe Os cinco principais tipos de moléculas de imunoglobulina comuns a todos os membros de uma espécie (ver

Isótipo). Cada classe apresenta seu próprio conjunto de genes de cadeia pesada.

Clone Progênie de uma única célula.

Clonotipo Clone de linfócitos B com capacidade de ligação a um único epitopo.

Coagulação intravascular disseminada Ativação da cascata de coagulação na corrente sanguínea.

Coestimulador Molécula necessária, simultaneamente ao antígeno, à estimulação de uma célula sensível ao antígeno para o desenvolvimento da resposta imune efetiva.

Colectinas Família de lectinas que se ligam a carboidratos e cuja adesão é dependente de cálcio.

Colostro Secreção que se acumula nas glândulas mamárias nas últimas semanas de gestação. É muito rico em imunoglobulinas.

Complexo gênico Agrupamento de genes similares que ocupa uma área restrita em um cromossomo.

Complexo imune Outra denominação para o complexo antígeno-anticorpo.

Complexo principal de histocompatibilidade (MHC) Região gênica que contém os genes para as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade, bem como para alguns componentes do sistema complemento e proteínas similares.

Complexo terminal do sistema complemento Estrutura multimolecular formada pela ativação do sistema complemento. Provoca a geração de poros nas membranas de células-alvo, levando à sua lise osmótica e morte.

Componente secretório Proteína produzida pelas células epiteliais da mucosa. Funciona como receptor da IgA, protegendo-a, ao se ligar a ela, da ação de proteases no intestino.

Concanavalina A (Con A) Lectina extraída do feijão canavalino. Induz a divisão de linfócitos T.

Conglutinina Proteína bovina ligante de manose que também se liga ao C3b.

Conversão gênica Troca de blocos de DNA entre diferentes genes.

Convertase Protease que atua em uma proteína para provocar sua ativação.

CórTEX Região externa de um órgão, como o timo ou os linfonodos.

Corticosteroide Hormônio esteroide liberado pelo córtex adrenal e que provoca efeitos profundos no sistema imune. Alguns corticosteroides podem ser de origem sintética.

C-terminal Final de uma cadeia peptídica, com um grupo carboxi (COO-) livre.

Deleção clonal Eliminação de linfócitos T autorreativos no timo.

Dermatite alérgica de contato Reação inflamatória cutânea mediada por linfócitos Th1 responsivos a substâncias químicas de baixo peso molecular ligadas às células epiteliais.

Desequilíbrio de ligação Situação em que um par de genes é encontrado em uma população com uma frequência inesperadamente alta em comparação à frequência de outros genes. Isso ocorre quando dois genes estão localizados próximos um do outro, de forma que a ocorrência de recombinação é rara.

Dessensibilização Prevenção de reações alérgicas por meio do uso de injeções múltiplas do alérgeno.

Determinante antigênico Ver *Epitopo*.

Diapedese Migração de células a partir de vasos sanguíneos intactos durante a inflamação.

Difusão em gel Técnica de imunoprecipitação que envolve o encontro do antígeno com o anticorpo e sua precipitação em um gel transparente, como o ágar.

Disgamaglobulinemia Produção anormal de gamaglobulinas no sangue.

Doença autoimune Doença causada pelo ataque imunológico aos tecidos do próprio indivíduo.

Doença do enxerto *versus* hospedeiro Doença causada pelo ataque de linfócitos transplantados (geralmente na forma de aloenxerto de medula óssea) às células de um receptor histoincompatível e imunodeficiente.

Doença do soro Resposta de hipersensibilidade de tipo III à administração de soro estranho. Decorre do desenvolvimento de imunocomplexos na corrente sanguínea.

Doença hemolítica Doença decorrente da destruição de eritrócitos de um animal jovem por anticorpos de sua mãe.

Domínios Unidades estruturais distintas que formam as moléculas de proteína. Essas moléculas apresentam grande variabilidade de tamanho, estrutura e sequência.

Domínios constantes Domínios estruturais com pequena variabilidade sequencial. São encontrados em anticorpos e receptores de antígeno de linfócitos T (TCRs).

Ducto torácico Principal vaso linfático que coleta a linfa, drenando a porção inferior do corpo.

Editoramento ou processamento (*splice*) Ligação de dois segmentos de DNA ou RNA (éxons).

Eicosanoides Família de moléculas sinalizadoras lipídicas sintetizadas, em grande parte, a partir do ácido araquidônico. Entre os eicosanoides, estão as prostaglandinas e os leucotrienos, envolvidos na inflamação, na autoimunidade e nas doenças alérgicas.

Eletroforese Separação das proteínas em uma mistura complexa por meio do emprego de um potencial elétrico. As proteínas, então, migram em um substrato, como gel ou papel, em velocidade determinada por sua carga.

Eliminação imunológica Remoção de um antígeno do corpo por anticorpos circulantes e células fagocíticas.

ELISA Ensaio de imunoadsorção ligado a enzima. Teste sorológico que utiliza anticorpos ligadas a enzimas e substrato ligado a uma superfície inerte.

Endocitose Ingestão de substâncias extracelulares pelas células.

Endossomo Vesícula citoplasmática formada pela invaginação da membrana celular externa. Contém substâncias endocitadas.

Endotélio Células que formam os vasos sanguíneos e linfáticos.

Endotoxina Componente lipopolissacarídeo da parede celular de bactérias Gram-negativas.

Endurecido Firme.

Enzimas lisossômicas Mistura complexa de enzimas, muitas das quais proteases, encontrada dentro dos lisossomos.

Eosinofilia Aumento do número de eosinófilos no sangue.

Eosinófilo Leucócito polimorfonuclear contendo grânulos característicos que se coram intensamente por eosina.

Epitopo Sítio na superfície de um antígeno que é reconhecido por um receptor de antígeno. Assim, as respostas imunes são direcionadas contra epitopos específicos. Sinônimo de determinante antigênico.

Eritema Vermelhidão decorrente de uma inflamação.

Especificidade Termo que descreve a capacidade de um teste de dar reações positivas verdadeiras.

Estrutura primária Sequência de aminoácidos de uma proteína.

Estrutura secundária Forma em que a cadeia peptídica é organizada em componentes estruturais como α -hélices e folhas β -pregueadas.

Eutheria Ordem dos mamíferos placentários à qual pertencem os humanos e os mamíferos domésticos.

Exclusão alélica Expressão de apenas uma proteína alélica por uma célula de indivíduo heterozigoto que possui os genes para expressar as duas proteínas alélicas.

Exclusão imune Ausência de absorção de um antígeno das superfícies corpóreas pela imunoglobulina A.

Exocitose Exportação de material de uma célula por meio da fusão de vesículas citoplasmáticas com a membrana celular externa.

Éxon Região do gene que é expressa.

Exotoxina Toxina proteica solúvel, geralmente produzida por bactérias Gram-positivas, com efeito tóxico específico.

Fagócito Célula cuja função primordial é ingerir partículas estranhas, especialmente bactérias. Os fagócitos incluem os macrófagos e células similares, neutrófilos e

eosinófilos.

Fagocitose Capacidade de algumas células de ingerir partículas estranhas. Literalmente, “ingestão por células”.

Fagolisossomo Estrutura produzida pela fusão de um fagossomo com um lisossomo após a fagocitose.

Fagossomo Vesícula citoplasmática que contém um organismo ingerido.

Fator de crescimento Molécula que promove o crescimento celular.

Fator de necrose tumoral Citocina derivada de macrófagos e linfócitos que pode exercer efeito tóxico direto sobre células neoplásicas.

Fator de transcrição Proteína especializada que regula a atividade gênica ao se ligar à região promotora de um gene. Assim, essa proteína liga ou desliga a transcrição gênica.

Fator reumatoide Autoanticorpo contra epitopos na região Fc da imunoglobulina. Classicamente encontrado no sangue de pacientes com artrite reumatoide.

Feedback negativo Mecanismo de controle pelo qual os produtos de uma reação suprimem sua própria produção.

Fenogrupo Conjunto de alelos de grupo sanguíneo que são consistentemente herdados como grupo.

Filogenia História evolutiva de uma espécie vegetal ou animal.

Fito-hemaglutinina (PHA) Lectina derivada do feijão-vermelho. Age como mitógeno de linfócitos T.

Flora normal População microbiana composta, principalmente, por bactérias que colonizam as superfícies corporais normais. Essas bactérias exercem um papel importante na prevenção da invasão por organismos patogênicos e na regulação do desenvolvimento do sistema imunológico.

Fragmento Fab Fragmento de ligação ao antígeno de um anticorpo parcialmente digerido. É composto por cadeias leves e metades N-terminais das cadeias pesadas.

Gamaglobulina (γ -globulina) Proteína sérica que migra em direção a um catodo à eletroforese. As gamaglobulinas incluem a maioria das imunoglobulinas.

Gamopatia Aumento anormal das concentrações de gamaglobulinas.

Gamopatia monoclonal Aparecimento no soro de altas concentrações de uma imunoglobulina monoclonal. Comumente, mas nem sempre, isso está associado à presença de um mieloma.

Gamopatia policlonal Aparecimento no soro de altas concentrações de imunoglobulinas de especificidades diferentes, originadas de diversos clones.

Gene Unidade de DNA que codifica a sequência de aminoácidos de uma proteína.

Gene da resposta imune Gene do MHC de classe II. É assim chamado por regular a

capacidade de resposta de um animal a抗ígenos específicos.

Glicoformas Formas moleculares distintas de uma proteína, resultantes de diferenças na glicosilação.

Glicoproteína Proteína que contém carboidratos.

Globulina Proteína sérica precipitada na presença de uma solução com 50% de saturação de sulfato de amônio.

Glomerulonefrite Presença de lesões patológicas no glomérulo renal.

Granulócito Célula mieloide que contém grânulos citoplasmáticos proeminentes. Entre os granulócitos, estão neutrófilos, eosinófilos e basófilos.

Granulócito polimorfonuclear neutrófilo Leucócito sanguíneo com grânulos citoplasmáticos neutrofílicos e núcleo irregular lobulado.

Granuloma Lesão caracterizada por inflamação crônica com extenso infiltrado mononuclear e fibrose.

Granzimas Família de proteases encontrada nos grânulos de linfócitos T citotóxicos.

Grupos sanguíneos Antígenos encontrados na superfície das hemácias, de expressão herdada.

Haplótipo Conjunto completo de alelos similares dentro de um complexo gênico. É herdado como grupo e determina um fenótipo específico.

Hapteno Molécula pequena que não pode gerar resposta imune, a menos que primeiro se ligue a uma molécula carreadora imunogênica.

Helmintos Vermes, entre os quais muitos são parasitas e, portanto, estimulam a resposta imune.

Hemaglutinação Aglutinação das hemácias sanguíneas.

Hemócito Célula fagocítica encontrada na hemolinfa de invertebrados.

Hemolinfa Fluido que preenche as cavidades corpóreas de invertebrados, com funções análogas às do sangue.

Hemolisina Anticorpo que pode lisar eritrócitos na presença de complemento.

Heterodímero Molécula formada por duas subunidades diferentes.

Hibridoma Linhagem celular formada pela fusão de uma célula de mieloma com uma célula normal produtora de anticorpos.

Hipersensibilidade Sinais clínicos reprodutíveis iniciados pela exposição a um antígeno em dose tolerada por indivíduos normais.

Hipersensibilidade cutânea basofílica Tipo de reação de hipersensibilidade tardia na pele. Está associada a intensa infiltração basofílica.

Hipersensibilidade de tipo tardio Reação inflamatória cutânea mediada por células, assim chamada por atingir sua intensidade máxima em 24 a 48 horas.

Hipersensibilidade imediata Reação de hipersensibilidade mediada por IgE e mastócitos.

Também conhecida como hipersensibilidade de tipo I.

Hipogamaglobulinemia Baixa concentração de gamaglobulinas no sangue.

Histiocito Macrófago tecidual.

Homodímero Molécula formada por duas subunidades idênticas.

Homologia Grau de similaridade sequencial entre dois genes (sequência de nucleotídeos) ou duas proteínas (sequência de aminoácidos).

Homólogo Uma porção com estrutura, posição ou origem similar em outro órgão.

Idiotípico Epitopo localizado na região variável de uma molécula de imunoglobulina.

Imunidade Estado de resistência a uma infecção.

Imunidade adotiva Imunidade resultante da transferência de células de um animal imunizado para um receptor não imunizado.

Imunidade ativa Imunidade produzida pela administração de um antígeno, desencadeando-se, assim, uma resposta imune.

Imunidade de rebanho Imunidade conferida a uma população pela presença de indivíduos imunes.

Imunidade humorai Resposta imune mediada por anticorpos.

Imunidade inata Imunidade presente em todos os animais que não necessita ser induzida pela exposição prévia a um agente infeccioso. É mediada por proteínas codificadas pela linhagem germinativa.

Imunidade mediada por células Forma de resposta imune mediada por linfócitos T e macrófagos. Pode ser conferida a um animal por meio de transferência adotiva.

Imunização Administração de um antígeno a um indivíduo para lhe conferir imunidade.

Imunização passiva Proteção conferida a um indivíduo pela administração de um anticorpo produzido em outro indivíduo.

Imunoconglutinina Autoanticorpo contra componentes ativados do sistema complemento.

Imunodeficiência Doença em que as funções imunes são parcial ou totalmente deficientes.

Imunodeficiência combinada Deficiência nos componentes mediados por linfócitos T e B do sistema imune.

Imunodeficiência primária Doença por imunodeficiência genética.

Imunodeficiência secundária Doença por imunodeficiência resultante de causa conhecida e não genética.

Imunodifusão Outro nome para a técnica de difusão em gel.

Imunodominante Epitopo em uma molécula que provoca a resposta imune mais intensa.

Imunoelétroforese Procedimento que consiste na eletroforese em gel seguida por imunoprecipitação. É utilizada para identificar as proteínas em uma solução complexa, como o soro.

Imunoestimulante Componente, em geral de origem bacteriana, que estimula o sistema imune ao promover liberação de citocinas pelos macrófagos.

Imunofluorescência Teste imunológico que utiliza anticorpos conjugados a um corante fluorescente.

Imunogenética Parte da imunologia que trata dos efeitos diretos dos genes no sistema imune.

Imunogenicidade Capacidade de uma molécula de desencadear uma resposta imune.

Imunoglobulinas Preparado que contém anticorpos específicos contra um patógeno e é usado na imunização passiva.

Imunoparalisia Tolerância induzida por altas doses de抗ígenos.

Imunoperoxidase Teste imunológico que utiliza anticorpos quimicamente conjugados à enzima peroxidase.

Imunossupressão Inibição do sistema imune por medicamentos ou outros processos.

Índice de estimulação Medida da extensão à qual uma população celular é estimulada a se dividir. É a relação entre a captação de timidina por uma população celular estimulada e a captação de timidina por uma população não estimulada.

Infecção secundária Infecção por organismos que podem invadir somente o hospedeiro cujas defesas estão enfraquecidas ou foram destruídas por outros agentes infecciosos ou toxinas.

Inflamação Resposta do tecido à lesão. Essa resposta aumenta a defesa do tecido e inicia o reparo.

Inflamação aguda Inflamação de início recente e desenvolvimento rápido. É caracterizada pela infiltração tecidual por neutrófilos.

Inflamação crônica Inflamação persistente ou de evolução lenta. É caracterizada pela infiltração tecidual por macrófagos e fibroblastos.

Inflamassomo Complexo multiproteico que é formado em resposta à ativação de certos receptores de reconhecimento de padrão e desencadeia a síntese de citocinas inflamatórias.

Inoculação Administração de vacina por injeção ou escarificação.

Integrinas Família de proteínas de adesão encontrada na membrana celular. As integrinas interagem com ligantes na superfície de outras células e proteínas do tecido conjuntivo, como a fibronectina ou o colágeno.

Interferon Citocina que pode interferir na replicação viral. Alguns interferons

desempenham papel importante na regulação da imunidade.

Interleucina Citocina que age como fator de crescimento e diferenciação para as células do sistema imune.

Ítron Região de um gene que separa os exons e não é expressa.

Isoenxerto Enxerto entre dois animais geneticamente idênticos.

Isoformas Formas moleculares diferentes de uma proteína, geradas por processamentos diferentes de transcritos de RNA de um único gene.

Isogênico (singênico) Geneticamente idêntico.

Isótipos Proteínas bastante semelhantes resultantes de duplicação gênica. Isótipos são encontrados em todos os animais de uma espécie. As classes e subclasses de imunoglobulinas são, na realidade, isótipos.

Lectina Proteína que pode se ligar especificamente a um carboidrato. Algumas lectinas de origem vegetal podem induzir a divisão celular de linfócitos.

Leucemia Tipo de câncer em que há proliferação de leucócitos no sangue.

Leucócito Célula branca do sangue. O termo geral se refere a todas as células nucleadas do sangue.

Leucopenia Ausência de leucócitos.

Leucotrieno Mediador lipídico derivado do ácido araquidônico e responsável por potentes respostas pró-inflamatórias. Os leucotrienos são liberados pela desgranulação de mastócitos.

Ligaçāo não covalente Ligação química, por hidrogênio ou pontes hidrofóbicas, que une cadeias peptídicas de forma reversível. Exerce papel importante na ligação do antígeno a anticorpos ou receptores de antígeno dos linfócitos T.

Ligante Termo genérico para as moléculas que se ligam especificamente a um receptor.

Linfa Fluido tecidual límpido que circula nos vasos linfáticos.

Linfadenopatia Literalmente, “doença dos linfonodos”. Na prática, esse termo é utilizado para descrever linfonodos com aumento de volume.

Linfoblasto Linfócito em divisão.

Linfocina Citocina secretada pelos linfócitos.

Linfócito Pequena célula mononuclear com núcleo redondo contendo cromatina densamente empacotada. Os linfócitos são encontrados no sangue e nos tecidos linfoides. A maioria deles possui apenas uma margem fina de citoplasma. Essas células reconhecem抗ígenos estranhos por meio de receptores especializados.

Linfócito T Linfócito que passa por um período de processamento no timo e é responsável por mediar as respostas imunes celulares.

Linfócito B (célula B) Linfócito submetido a um período de maturação na bursa de

Fabricius ou seu equivalente mamífero. É o responsável pela produção de anticorpos.

Linfócitos intraepiteliais Linfócitos, principalmente T, localizados entre as células epiteliais da parede intestinal.

Linfócitos T auxiliares Subpopulação de linfócitos T que promove as respostas imunes por meio da coestimulação por citocinas e receptores coestimuladores.

Linfopenia Números anormalmente baixos de linfócitos no sangue.

Linfotoxina Citocina citotóxica secretada pelos linfócitos.

Lisossomo Organela citoplasmática encontrada nas células fagocíticas que contém uma mistura complexa de proteases potentes.

Lisozima Enzima presente nas lágrimas, na saliva e em neutrófilos. Ataca carboidratos da parede celular de bactérias Gram-positivas.

Lócus Localização de um gene em um cromossomo.

Looping out Método para excisão de um segmento de DNA interveniente (ítron) para união de dois segmentos gênicos (éxons).

Macrófago Célula fagocítica grande que contém núcleo único arredondado.

Macrófago ativado Macrófago em estado de maior atividade metabólica e funcional.

Macrófago inflamatório Macrófago parcialmente ativado, associado a invasão microbiana, dano tecidual ou inflamação.

Marsupiais Ordem que contém os mamíferos com bolsa. Inclui não apenas as formas australianas, como cangurus e coalas, mas também os gambás.

Maturação de afinidade Aumento progressivo da afinidade de um anticorpo por um antígeno durante a resposta imune devido a mutações somáticas nos genes V.

Medula Região central dos órgãos linfoideos, como o timo ou os linfonodos.

Micróglia Macrófagos residentes no cérebro.

Mieloma Tumor de plasmócitos.

Mimetismo molecular Desenvolvimento, por parasitas ou outros agentes infecciosos, de moléculas cujas estruturas são muito semelhantes às daquelas encontradas no hospedeiro. Dessa forma, os invasores podem ser capazes de escapar da destruição pelo sistema imune ou podem, talvez, desencadear autoimunidade.

Mitógeno Qualquer substância que induz a divisão celular.

Mitógeno pokeweed (PWM) Lectina derivada da planta erva-dos-cancros que estimula a divisão de linfócitos T e B.

Modulação do substrato Método de controle da atividade enzimática no sistema complemento, pelo qual a proteína não pode ser clivada por uma protease até que se ligue a outra proteína.

Molécula de histocompatibilidade Proteína de membrana celular necessária para a

apresentação de抗ígenos a uma célula sensível a抗ígeno.

Molécula do MHC Proteína codificada pelos genes localizados no complexo principal de histocompatibilidade (Ver Cap. 11)..

Molécula vasoativa Molécula que provoca alterações no fluxo sanguíneo local, como aquelas observadas durante inflamação.

Monocina Citocina secretada por macrófagos e monócitos.

Monócito Macrófago imaturo encontrado no sangue.

Monoclonal Originário de um único clone celular.

Monômero A unidade básica de uma molécula que pode ser montada utilizando-se subunidades repetidas.

Monotremos Ordem composta por mamíferos ovopositores, menos evoluídos, como os ornitorrincos e equidnas.

Morte celular programada Morte fisiológica de uma célula. Morfologicamente, essa célula apresenta apoptose.

Mudança de classe Alteração da classe de uma imunoglobulina durante resposta imune como resultado do rearranjo gênico da cadeia pesada.

Mudança de isótipo Alteração da classe de uma imunoglobulina durante resposta imune como resultado do rearranjo gênico da cadeia pesada.

Mutação pontual Mutação resultante da alteração em uma única base do gene.

Mutação somática Mutação que ocorre em células somáticas e não em células germinativas. Em imunologia, o termo se refere às extensas mutações que ocorrem nos genes V de linfócitos B durante a resposta imune.

Necrose Morte celular decorrente de causas patológicas.

Nematódeo Verme de corpo cilíndrico.

Neutralização Bloqueio da atividade de um organismo ou toxina por anticorpos.

Neutrofilia Elevação do número de neutrófilos no sangue.

Neutrófilo Granulócito polimorfonuclear neutrófilo.

Neutropenia Redução do número de neutrófilos no sangue.

N-terminal Final de cadeia peptídica com grupo amino (NH_2) livre.

Nucleocapsídeo Componente estrutural essencial de um vírus. É composto por ácido nucleico viral e seu revestimento protetor capsídeo.

Oncogene Gene cujo produto proteico desempenha importante papel na divisão celular. Assim, sua produção descontrolada leva ao crescimento celular excessivo e à formação de tumores. Os oncogenes podem ser encontrados em células normais e em vírus causadores de câncer.

Ontogenia Desenvolvimento embrionário de um órgão ou animal.

Opsonina Molécula que facilita a fagocitose ao revestir partículas estranhas.

Organismo eucariótico Organismo caracterizado por apresentar células com núcleo distinto e que contém DNA e RNA.

Organismo intracelular facultativo Organismo que pode, se necessário, crescer no interior de células.

Organismo patogênico Organismo que causa doença.

Organismo procariótico Organismo composto por células que têm seu material genético livre no citoplasma e, portanto, não possuem núcleo reconhecível.

Órgão hematopoietico Órgão em que são produzidas as células sanguíneas.

Órgão linfoide primário Órgão que é fonte de linfócitos ou é seu local de maturação.

Órgão linfoide secundário Órgão linfoide cuja função é reter antígenos estranhos e responder a eles.

Ortólogo Gene que é claramente descendente de um gene ancestral comum.

Osteichthyes Classe que contém os peixes ósseos. É formada por várias ordens de peixes, sendo a mais evoluída a dos teleósteos, como o dourado, o bagre e a truta.

Padrões moleculares associados à lesão (DAMPs) Estruturas moleculares conservadas derivadas de células e tecidos lesionados que desencadeiam a inflamação.

Padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs) Estruturas moleculares conservadas amplamente distribuídas entre os microrganismos patogênicos que desencadeiam a inflamação.

Paracôrte Região localizada entre o córtex e a medula dos linfonodos em que há predominância de linfócitos T.

Parálisia imunológica Forma de tolerância imunológica em que uma resposta imune em andamento é inibida pela presença de grandes quantidades de antígeno.

Parálogos Dois genes ou agrupamentos gênicos que, embora provavelmente descendam de um único ancestral, estão localizados em cromossomos diferentes e divergem de forma significativa.

Parasita intracelular obrigatório Organismo que obrigatoriamente precisa crescer no interior de células. Os vírus são um excelente exemplo.

Patogenesia Mecanismo da doença.

Patógeno oportunista Organismo que, embora seja incapaz de provocar doenças em um indivíduo saudável, pode invadir um indivíduo com redução das defesas imunológicas e lhe causar doenças.

Patógeno primário Organismo que pode causar doenças sem primeiramente suprimir as defesas imunológicas do indivíduo.

Perforinas Família de proteínas produzidas por linfócitos T e células NK (e o componente C9 do sistema complemento) que, quando polimerizadas, podem se inserir na membrana das células-alvo e provocar sua lise.

Período lag Intervalo entre a administração do antígeno e a primeira detecção de anticorpos.

Pinocitose Endocitose de pequenas gotas de fluido.

Pirógeno Substância que provoca febre.

Pironinofílico Corado por pironina. Esse corante liga-se preferencialmente ao RNA, de modo que a célula cujo citoplasma é corado de forma intensa pela pironina é rica em ribossomos e, portanto, provavelmente sintetiza proteínas.

Plasma Fluido límpido que forma a fase líquida do sangue.

Plasmócito Linfócito B completamente diferenciado, capaz de sintetizar e secretar grandes quantidades de anticorpos.

Pneumonia por hipersensibilidade Inflamação pulmonar causada por reação de hipersensibilidade de tipo III a um antígeno inalado no interior dos alvéolos.

Polimorfismo Diferenças estruturais congênitas entre proteínas de indivíduos alógénicos, as quais resultam da existência de múltiplos alelos alternativos em um único lócus.

Ponte dissulfídica (ou de dissulfeto) Ponte formada entre dois resíduos de cisteína em uma proteína. Pode ser intercadeia (entre duas cadeias peptídicas) ou intracadeia (entre duas partes de uma cadeia).

Ponte intercadeia Ponte entre duas cadeias peptídicas diferentes. É geralmente formada por uma ligação dissulfídica entre dois resíduos de cisteína.

Ponte intracadeia Ponte entre dois resíduos de cisteína em uma única cadeia peptídica. Como as ligações dissulfídicas são curtas, há formação de uma dobra na cadeia peptídica.

Potencialização Aumento da sobrevida de enxertos ou células tumorais induzido por alguns anticorpos.

Precipitação Agrupamento de moléculas de antígeno solúvel por anticorpos, gerando precipitado visível.

Premunição Forma de imunidade observada em algumas doenças parasitárias. É dependente da presença contínua do parasita no hospedeiro.

Prevalência Número de casos de uma doença.

Processamento de抗ígenos Série de eventos que modificam os抗ígenos para que eles se liguem às moléculas do MHC e possam ser reconhecidos pelas células sensíveis a抗ígenos.

Proporção ótima Taxa de抗ígenos e anticorpos combinados que gera os maiores

imunocomplexos.

Prostanoides Classe de mediadores lipídicos derivados do ácido araquidônico e produzidos por ação da enzima cicloxigenase. Entre os prostanoides, incluem-se as prostaglandinas, os tromboxanos e a prostaciclina.

Proteassomo Grande estrutura multienzimática complexa encontrada no citosol. Age nas proteínas celulares ubiquitinadas e as cliva em pequenos fragmentos.

Proteína de Bence-Jones Cadeia leve de imunoglobulinas encontrada na urina de pacientes portadores de mielomas. Essas cadeias são precipitadas pelo aquecimento da urina e voltam a se dissolver em altas temperaturas.

Proteína de choque térmico Proteína sintetizada pelas células em resposta a diferentes estresses fisiológicos. Funciona como chaperona e transporta as proteínas para diferentes subcompartimentos da célula.

Proteína de fase aguda Proteína sintetizada pelo fígado e outros tecidos cuja concentração sérica sobe rapidamente em resposta a inflamação aguda e dano tecidual.

Proteína de mieloma Imunoglobulina produzida e secretada pelas células de um mieloma.

Proteína G Proteína ligante de guanosina trifosfato (GTP) que age como transdutora de sinal para vários receptores de superfície celular.

Proteína integral de membrana Proteína de superfície celular que é componente integral da membrana celular, diferentemente das proteínas passivamente adsorvidas pelas superfícies celulares.

Proteína quinase Enzima que fosforila proteínas.

Proteína transportadora Proteína que liga fragmentos de抗ígenos endógenos e os leva para uma molécula do MHC de classe I recém-formada no retículo endoplasmático.

Prozona Inibição da aglutinação pela presença de altas concentrações de anticorpos.

Pseudogene Sequência de DNA que se assemelha a genes funcionais mas não pode ser transcrita.

Quimera Animal que contém células de dois ou mais indivíduos geneticamente diferentes.

Quimiocinas Família de citocinas pró-inflamatórias e quimiotáticas com uma sequência característica de quatro resíduos de cisteína. Essas moléculas regulam a migração dos leucócitos do sangue para os tecidos.

Quimiotaxia Movimento direcionado das células sob influência de um gradiente químico de concentração.

Radioimunoensaio Teste imunológico que requer o uso de um reagente marcado com isótopo.

Razão de titulação Mensuração da concentração de anticorpos específicos no soro. É determinada por meio do teste de diluições crescentes do soro quanto à atividade anticórpica.

Reação cruzada Reação de um anticorpo ou de um receptor contra um antígeno específico com um segundo antígeno. Isso ocorre porque os dois抗ígenos possuem um epitopo em comum.

Reação de Arthus Inflamação local decorrente de uma reação de hipersensibilidade de tipo III. É induzida pela injeção de um antígeno na pele de um animal imunizado.

Reação em cascata Série de reações enzimáticas consecutivas em que os produtos de uma reação catalisam uma segunda reação e assim por diante.

Reação linfocítica mista Proliferação de linfócitos induzida pelo contato com linfócitos estranhos *in vitro*.

Receptor de reconhecimento de padrão (PRRs) Receptor celular que pode reconhecer patógenos ou seus componentes solúveis, como os receptores *Toll-like*, entre outros.

Receptor Fc Receptor de superfície celular que se liga às moléculas de anticorpos especificamente por meio de suas regiões Fc.

Reconhecimento conjugado Necessidade de recebimento de dois sinais simultâneos para ativação de linfócitos.

Rede idiotípica Série de reações entre idiótipos, anti-idiótipos e antianti-idiótipos. Atua no controle das respostas imunes.

Região constante Porção das cadeias peptídicas de imunoglobulinas e TCRs composta por uma sequência relativamente constante de aminoácidos.

Região da dobradiça Região entre o primeiro e o segundo domínios constantes de algumas moléculas de imunoglobulina que permite que elas se movimentem livremente.

Região determinante de complementaridade Área no interior das regiões variáveis de anticorpos e receptores de antígeno de linfócitos T que interage com o antígeno e determina a especificidade de uma molécula nessa ligação. Sinônimo de região hipervariável.

Região estrutural Parte da região variável de imunoglobulinas e TCRs em que a sequência de aminoácidos é relativamente constante, formando, assim, uma estrutura que possibilita a construção das regiões hipervariáveis determinantes de complementaridade.

Região Fc Parte da molécula de imunoglobulina composta pelas metades C-terminais das cadeias pesadas. É responsável pela atividade biológica da molécula.

Região hipervariável Áreas nas regiões variáveis de imunoglobulinas ou TCRs nas quais ocorrem as maiores variações na sequência de aminoácidos e nas quais ocorre, portanto, a ligação com os antígenos.

Região variável Parte das cadeias peptídicas de imunoglobulinas ou TCRs em que a sequência de aminoácidos apresenta variações significativas entre as moléculas.

Resposta anamnéstica Resposta imune secundária.

Resposta de memória Resposta imune maior desencadeada pela exposição de um animal já exposto ao antígeno.

Resposta imune primária Resposta imune resultante do primeiro contato do indivíduo com um antígeno.

Resposta imune secundária Resposta imune maior observada a partir da segunda exposição a um antígeno.

Resposta secundária Resposta de um animal sensibilizado a um antígeno estranho.

Restrição pelo MHC Necessidade de reconhecimento, pelo linfócito T, de um antígeno associado a uma molécula do MHC. A restrição pelo MHC é necessária para o reconhecimento de抗ígenos por linfócitos T auxiliares e citotóxicos e para a cooperação entre linfócitos T auxiliares e linfócitos B.

Retrovírus Vírus RNA que utiliza a enzima transcriptase reversa para converter seu RNA em DNA.

Sarcoma Tumor de células de origem mesodérmica.

Segmento gênico Outro termo para éxon. Tende a ser usado exclusivamente para indicar os éxons que codificam as regiões V, D e J de imunoglobulinas e TCRs.

Segmento gênico J (joining) Curto segmento gênico localizado na porção 3' dos genes V de TCRs e imunoglobulinas. Codifica parte da região variável.

Seleção clonal Importante conceito em imunologia. Proliferação de clones de linfócitos específicos em resposta a um epitopo específico. A resposta é desencadeada por meio de receptores antígeno-específicos.

Seleção negativa Eliminação de linfócitos T que têm potencial para reagir contra抗ígenos próprios. Mecanismo essencial na prevenção da autoimunidade.

Seleção positiva Maior proliferação das células presentes no timo que podem responder ottimamente a um antígeno estranho.

Selectinas Família de proteínas de adesão de superfície celular que ligam células a glicoproteínas no endotélio vascular.

Sensibilização Desencadeamento de uma resposta imune pela exposição a um antígeno.

Sepse Resposta inflamatória sistêmica a um agente infeccioso.

Sinapse Área de contato entre células. Na sinapse, as moléculas de superfície celular são organizadas em um padrão bem definido, otimizando a sinalização entre as células.

Síndrome Grupo de sintomas que, juntos, caracterizam uma doença específica.

Singêntico (isogêntico) Geneticamente idêntico.

Sistema complemento Grupo de proteínas séricas e de superfície celular ativadas por fatores como a combinação de antígeno e anticorpo, levando à geração de cascatas enzimáticas, com diversas consequências biológicas, incluindo lise celular e opsonização.

Sistema mieloide Todos os granulócitos e seus precursores. Essas células precursoras são encontradas na medula óssea.

Sistema fagocítico mononuclear Células que pertencem à família dos macrófagos e seus precursores.

Sistema reticuloendotelial Todas as células do organismo que incorporam corantes coloidais. Muitas são macrófagos. Esse termo deve ser evitado, porque não se trata de um verdadeiro sistema orgânico.

Sítios de privilégio imunológico Locais onde enxertos não são rejeitados. Um bom exemplo é a córnea.

Soro Fluido límpido, amarelado, visível quando há coagulação do sangue e retração do coágulo.

Soroconversão Surgimento de anticorpos no sangue, indicando o início de uma infecção.

Sorologia Ciência da detecção de anticorpos.

Subclasse Diferentes isótipos de imunoglobulinas bastante similares em uma classe específica.

Subisótipo Ver *Subclasse*.

Superantígeno Molécula que, por sua capacidade de ligação a determinadas regiões variáveis do TCR, pode induzir a divisão de certos linfócitos T.

Superfamília Grupo de moléculas proteicas com estruturas similares. Os membros da superfamília de imunoglobulinas, por exemplo, apresentam domínios de imunoglobulina característicos.

Superfamília das imunoglobulinas Família de proteínas que apresentam domínios de imunoglobulina característicos.

Tempestade de citocinas Efeitos patológicos induzidos pela ativação extensa de linfócitos T, levando à produção descontrolada de diversas citocinas.

Teste cutâneo Procedimento diagnóstico de indução de uma resposta inflamatória local após inoculação intradérmica de um antígeno ou alérgeno.

Teste de antiglobulina Técnica para detecção da presença de anticorpos não aglutinantes na superfície de uma partícula.

Teste de ligação primária Ensaio sorológico que detecta diretamente a ligação antígeno-anticorpo.

Teste de ligação secundária Teste sorológico que detecta as consequências da ligação antígeno-anticorpo, como aglutinação e precipitação.

Teste de ligação terciária Teste sorológico que mede a capacidade protetora de um anticorpo em animais vivos.

Timectomia Remoção cirúrgica do timo.

Timócito Linfócito em desenvolvimento no timo.

Tipo de idiótipo Coleção de idiótopos em uma molécula de imunoglobulina.

Tirosina quinase Enzima que fosforila resíduos de tirosina nas proteínas. Desempenha papel importante na transdução de sinal.

Título Recíproca da maior diluição do soro que gera reação em um teste imunológico.

Tolerância Estado de ausência de resposta específica a um antígeno, induzido pela exposição prévia a esse antígeno.

Tolerógeno Substância que induz tolerância.

Toxoide Derivado atóxico de toxinas utilizado como antígeno.

Tradução Conversão de uma sequência de nucleotídeos de RNA em uma sequência de aminoácidos em um ribossomo.

Transcrição Conversão de uma sequência de nucleotídeos de DNA em uma sequência de nucleotídeos de RNA por pareamento de bases complementares.

Transcriptase reversa Enzima que transcreve o RNA em DNA de forma reversa. É encontrada em retrovírus, como o vírus da imunodeficiência felina (FIV).

Transdução Conversão de um sinal de uma forma para outra.

Transdução de sinal Transmissão de sinal por um receptor a uma célula, por meio de uma série de reações em cadeia.

Translocação cromossômica Forma de mutação em que porções de dois cromossomos trocam de posição.

Trematódeos Helmintos. São importantes parasitas humanos e animais.

Tuberculina Extrato do bacilo da tuberculose utilizado em teste cutâneo para o diagnóstico da tuberculose.

Tubérculo Resposta inflamatória persistente à presença de micobactérias nos tecidos.

Tumor benigno Tumor que não se dissemina a partir do seu sítio de origem.

Tumor maligno Tumor cujas células tendem a invadir tecidos normais, se fragmentar e se disseminar pelos vasos sanguíneos ou linfáticos até atingir sítios distantes.

Tunicados Invertebrados marinhos complexos que possuem cutícula externa característica e cujos estágios embrionários apresentam aspectos semelhantes aos encontrados em alguns vertebrados.

Urodelos Ordem mais primitiva de anfíbios, incluindo tritões e salamandras.

Urticária Reação cutânea inflamatória e edematosas decorrente de mecanismos alérgicos e

associada a prurido intenso.

Vacina Suspensão de organismos vivos ou inativados utilizados como antígenos para conferir imunidade.

Vacina com bacilo de Calmette-Guérin (BCG) Cepa atenuada de *Mycobacterium bovis*.

Pode ser utilizada como vacina específica ou estimulante imunológico inespecífico.

Vacina inativada Vacina que contém um agente tratado de forma a não poder se replicar no hospedeiro.

Vacina recombinante Vacina que contém um antígeno preparado por técnicas de DNA recombinante.

Vacinação Administração de antígeno (vacina) para estimular uma resposta imune protetora contra um agente infeccioso. É sinônimo de imunização.

Variação antigênica Alteração progressiva dos抗ígenos de superfície de vírus, parasitas e algumas bactérias com o objetivo de escapar à destruição.

Variolação Antigo método de proteção de um indivíduo contra a varíola, por meio da inoculação de vírus vivo da doença.

Vasculite Inflamação das paredes dos vasos sanguíneos.

Vênula de endotélio alto Vaso sanguíneo especializado, revestido por epitélio alto, encontrado no paracórtex dos linfonodos e em outros órgãos linfoides.

Via alternativa do sistema complemento Via do sistema complemento desencadeada pela ativação do C3 pela presença de uma superfície ativadora.

Via clássica do sistema complemento Via do sistema complemento desencadeada pela ativação do C1 por complexos antígeno-anticorpo.

Vigilância imunológica Conceito segundo o qual linfócitos inspecionam o corpo quanto à presença de células tumorais ou anormais e, então, as eliminam.

Vírion Partícula viral.

Virulência Capacidade de um organismo de causar doença.

Vírus oncogênico Vírus que causa câncer.

Vírus vivo modificado Vírus cuja virulência foi reduzida de forma que ele possa se replicar no hospedeiro, mas não causar doença em animais normais.

Xenoenxerto Transplante entre dois animais de espécies diferentes.

Xenoíbridoma Hibridoma formado pela fusão de plasmócitos e células de mieloma de duas espécies diferentes (p. ex., murina e bovina).

Índice

Os números das páginas seguidos por *f* indicam figuras, *t* indicam tabelas e *q* indicam quadros.

A

- Ablastinas, 312
Acantólise, 415
Ácaros, 341
Ácaros *Dermatophagoides*, 341
Acetato miristato de forbol, 438
Acetylcolina, 223
 receptores, 223, 297-298, 420
Ácido araquidônico, 27, 331
Ácido Hialurônico, 19
Ácido hipocloroso, 38, 357
Ácido imidazoleacético, 335-336
Ácido N-acetilmurâmico, 12, 17
Ácido N-acetilmuramílico, 29
Ácido retinoico, 94, 216, 244-245, 475
Ácidos graxos
 imunossupressão, 474q
 ômega, 3, 342, 474q
 ômega, 6, 342, 474q
Ácido siálico, 63-65
Ácidos lipotocoicos, 12, 17, 85
Ácidos nucleicos virais, 17
Ácido úrico, 18-19, 95, 268-269
Acrodermatite, 447-448
Actinobacillus pleuropneumoniae, 289, 363, 475
Actinobacillus suis, 19
Actinomicetos termofílicos, 357-358
Adenosina, 18-19, 330
Adenosina deaminase, 449
Adenosina trifosfato, 49
Adipocinas, 460
Adipócitos, 460-461

Adiponectina, [460-461](#)

Adjuvante completo de Freund, [270, 403-404, 411](#)

Adjuvante incompleto de Freund, [269](#)

Adjuvantes

alumínio, [268-269, 271](#)

características gerais, [214, 266-267](#)

combinado, [270-271](#)

depósito, [268-269](#)

imunoestimulatório, [269-270](#)

oleoso, [214, 270, 280](#)

particulado, [269](#)

Adjuvantes de alumínio, [266-269](#)

Adrenalina *See* Epinefrina

Adrenoceptores, [334](#)

Addressinas, [247](#)

Aeromonas hydrophila, [492](#)

Afinidade, [182, 212](#)

Aflatoxinas, [460](#)

Agamaglobulinemia, [441-443, 450](#)

Agamaglobulinemia primária, [442-443](#)

Agamaglobulinemia tipo Bruton, [450](#)

Agentes alquilantes, [262, 469-470](#)

Aglutinação, [167-169, 261, 293, 312, 347, 430, 508-510](#)

Aglutinação passiva, [509-510](#)

hemaglutinação, [509-510](#)

Aglutininas frias, [418](#)

Agrupamentos de ativação supramolecular, [142-143, 193-194](#)

Alarminas, [17-18](#)

Albumina poliândrica, [414](#)

Albumina, soro, [87, 90, 166](#)

Alérgenos ambientais, [341](#)

Alérgenos de contato, [371b](#)

Alergias, [169](#)

a artrópodes, [324-325, 342](#)

à comida, [339](#)

alça/ciclo, [328, 329f](#)

a medicamentos, [342](#)

anafilaxia, [338-339](#)

ao leite, [339-340](#)

a parasitas, [342-343](#)

a vacinas, [278-279, 342](#)

dermatite inalante, 340-342

diagnóstico, 343-344

indução, 327-328

tratamento, 344-345

Alfa-(1, 3)-galactosiltransferase, 384

Alfa-1-antiquimotripsina, 56

Alfa-1-antitripsina, 56

Alfa-1-Glicoproteína ácida, 56-57, 230

Alfa-2-macroglobulina, 56, 386, 412

Alfa-fetoproteína, 386, 389

Aloenxertos renais, 379-381

Alopecia areata, 415

Alótipos

complemento, 71

imunoglobulina, 170

Alpaca, 234

Alterações metabólicas na doença, 54

Alvo da rapamicina, 472-473

inibidores, 472-473

Alvo secretor antigênico precoce (*early secretory antigenic target*, ESAT), 365-366, 374-375

Amiloide sérico A, 28q, 56-58, 230, 482-483

Amiloide sérico P, 19, 55, 482-483

Amiloidose, 58, 60, 363, 439-440

Amiloidose reativa, 58, 60, 60f

Amiloidose transmissível, 60q

Anaculturas, 292

Anafilatoxinas, 27, 67-70, 330, 347

Anafilaxia

características básicas, 260, 334, 338t, 342

em bovinos, 338

em cães, 339

em camundongos, 334

em equinos, 338

em galinhas, 490

em gatos, 339

em ovinos, 339

em suínos, 339

Anafilaxia cutânea passiva, 318, 343, 344f

Anaplasma marginale, 291, 350

Anel de Waldeyer, 245

Anemia

autoimune, 281, 315, 406, 417-419
em infecções, 63, 455
hemolítica, 353, 383, 417-419, 426
imunodeficiência em potros, 444-445
infecção equina, 297, 305, 308, 362, 453, 484
mielomas, 162

Anemia hemolítica, 354, 383, 425

Anemia hemolítica imunomediada, 281, 315, 406, 409f
classificação, 417-418, 418t
diagnóstico, 418-419

Anergia, 212-213, 367-368

Anergia clonal, 212-213

Anfíbios

aloenxertos, 486
anafilaxia, 486
anuros, 486-487
células B, 486
células T, 486
corpos da cavidade ventral, 486
imunidade em, 485-487
imunoglobulinas, 486
MHC, 487
timo, 486
urodela, 485-486

Angiogênese, 431-432

Angiotensina, 87

Animais livres de germes, 244

Animais recém-nascidos

imunidade adaptativa, 230-231
imunidade em, 229-231
inata imunidade, 230
vacinação, 237-239

Ânion superóxido, 37-38

Anomalia de Pelger-Huët, 438

Antagonista do receptor de interleucina 1 (IL-1RA), 23-24, 79, 217, 461

Antagonistas de ácido fólico, 470

Anticorpo, citotoxicidade celular dependente de (ADCC), 196, 301, 409, 469

Anticorpos

antitumorais, 391
antivirais, 301
diversidade, 181b

estrutura, 151-152, 151f-152f

função, 6-7, 9

genes, 177

ligantes, 503

locais de produção, 125, 126f

maternos, 215, 231, 237, 274

meia-vida, 169, 237

microarranjos, 501

monoclonais, 163-164, 163f, 260, 394, 473, 495

no colostro, 231

opsoninas, 36

receptores de抗ígenos de linfócitos B, 151-153

receptores para, 133

regulação da resposta imune, 215

titulação, 508, 509f

troca de classe, 156

Anticorpos antinucleares, 306, 315, 406, 425, 427-429, 428f

Anticorpos bloqueadores, 386, 391

Anticorpos incompletos, 419, 508-509

Anticorpos maternos, 215, 225, 231-233, 235f, 237, 274

Anticorpos monoclonais

antitumor, 394

imunossupressor, 473

produção e uso, 163-164, 163f, 260

testes sorológicos usando, 495

Anticorpos naturais, 87, 347

Anticorpos no muco, 255

Antigenicidade, 87-88, 87f

Antígeno 2 do insulinoma, 410

Antígeno associado à função leucocitária 1 (LFA-1), 34, 134, 142-143, 203, 305, 378, 403

Antígeno carcinoembrônico, 389

Antígeno específico do tumor de Marek, 389-390

Antígeno FOCMA, 389-390, 454

Antígeno J, 350

Antígeno prostático específico, 389

Antígeno Rhesus, 215

Antígenos

alimentares, 252

aprisionamento, 9

autoantígenos, 86-87

bacterianos, 85

capsulares, 85, 285, 293

características básicas, 6-7, 9, 85

clonados, 263-264

crípticos, 402

de superfície celular, 85, 135, 503

endógenos, 85-86, 92, 191, 301-302

exógenos, 85-86, 92

externos, 87

grupo sanguíneo, 86-87, 90, 347, 348t

helmintos, 322

histocompatibilidade, 86

intravenosos, 48-49

lipídicos, 87

microbianos, 85-86

não microbianos, 86-87

ocultos, 402

polissacarídeos, 87

próprios, 88

proteínas, 87

recém-gerados, 402

receptores, 151-153, 157f, 169, 172, 176-178, 182-183, 425

regulação por, 214

tamanho, 87f

vias de processamento de, 9, 98-101, 303

virais, 85-86

Antígenos centrais, 292

Antígenos citrulinados, 431

Antígenos de câncer de testículo, 390

Antígenos de eritrócitos (grupos sanguíneos), 347, 353, 377

Antígenos de histocompatibilidade *See* antígenos de MHC

Antígenos de pili, 285, 292

Antígenos endógenos

 características, 85-86, 261

 processamento, 100, 100f

Antígenos exógenos

 características, 85-86, 138, 261

 processamento, 98, 99f

Antígenos F, 85, 293

Antígenos H, 85, 293

Antígenos H-Y, 378

Antígenos K, 85, 285, 293

Antígenos não revestidos, 319

Antígenos O, 85, 285, 292-293

Antígenos ocultos, 323, 325

Antígenos oncofetais, 389

Antiglobulinas, 495

Antimicrobianas, moléculas, 28-29

peptídeos, 28, 479

Antissoro, 259-260 *See also Imunoglobulinas*

Antitoxinas, 85

Antraz

doença, 2-3, 3f

vacina, 262, 270, 285, 292

Apicomplexa, 313

Apoptose

defeitos na, 425

inibição da, 305

linfocitolinfócitos T, 53-54, 200, 211-212

linfócitos B, 157, 180-181

neutrófilo, 32-33, 40, 49-50, 50f

regulação da, 221-222

remoção de células, 70

via CD95, 200

via extrínseca, 191, 192f

via intrínseca, 191

via mitocondrial, 191

via receptor de morte, 191

Apoptossomo, 191, 195

APRIL, 157, 158q, 248-249

Aprimoramento dependente de anticorpo, 305-306

Arginase, 45, 199, 220, 319

Arginina, 45

Artiodátilos, 189

Artrite

erosiva, 429-432

imunecomplexo, 355, 359, 363, 425

não erosiva, 432-434

reumatoide, 429-432

Artrite-Encefalite Caprina (CAE), 111, 304

Artrite reumatoide

características, 162-163, 334, 364

diagnóstico, 432

patogênese, 429-432, 431f

tratamento, 432

Artrópodes

alergias a, 343

imunidade contra, 324-325

Ascaris suum, 318

Asialo-GM1, 207

Asma, 334, 339-341

Aspergillus flavus, 290, 295

Ataxia telangiectasia, 450

Aterosclerose do enxerto, 382

Ativação

eosinófilos, 335-336

macrófagos, 46, 46f

alternativa, 46, 199-200

clássica, 198-199, 286

neutrófilos, 35

Ativação alternativa de macrófagos, 197, 199-200, 199f, 322

Ativação clássica de macrófagos, 197-199, 198f, 284-285

Ativação cruzada, 101

Ativação de macrófagos, 46, 56, 197-199, 366

Ativação por proximidade, 404-405, 405f

Ativador de plasminogênio, 28, 43-44

Atopia, 327

Aureolisina, 289

Aurotioglicose, 415

Autoanticorpos, 87, 401, 425

Autocura, 251-252, 320-321, 321f, 328

Autoenxertos, 376-377

Autofagia, 38q, 39f, 99, 116, 286, 291

Autoimunidade

adrenalite, 411

anemia hemolítica *See Anemia hemolítica imunomediada*

dermatite, 414

doença de pele, 414-417

doença endócrina, 409-411

doença muscular, 420-421

doença neurológica, 411-413

doença ocular, 413-414

doença poliendócrina, 403

doença reprodutiva, 414

doenças órgão-específicas, 409

miosite mastigatória, 421

nefrite, 408

orquite (ou orqueíte), 414

respostas, 86-87

síndrome poliglandular, 409

trombocitopenia, 281, 419-420

Autoimunidade

adrenalite, 411

anemia hemolítica *See Anemia hemolítica imunomediada*

dermatite, 414

doença de pele, 414-417

doença endócrina, 409-411

doença muscular, 420-421

doença neurológica, 411-413

doença ocular, 413-414

doença poliendócrina, 403

doença reprodutiva, 414

doenças órgão-específicas, 409

miosite mastigatória, 421

nefrite, 408

orquite (ou orqueíte), 414

respostas, 86-87

síndrome poliglandular, 409

trombocitopenia, 281, 419-420

Aves *See also galinhas*

aloenxertos, 490-491

bursa de Fabricius, 489

células NK, 489

células T, 490

classes de imunoglobulinas, 489-490

diversidade de anticorpo, 490-491

grupos sanguíneos, 491

imunidade em, 488-491

imunoglobulina A, 490

imunoglobulinas M, 490

imunoglobulinas Y, 489-490

moléculas de MHC, 488-489

timo, 489

Avidina, 503

Azatioprina, 253, 307, 324, 381, 411-416, 428, 433, 470-471

Azidotimidina (AZT), 458

Azotemia, 362-363

B

B1, linfócitos, 160, 316, 369

B2, linfócitos, 160

Babesiose

doença, 312-314, 419

vacina, 261-262, 316

Bacillus anthracis, 28-29, 55, 285, 289 See also *Mycobacterium bovis*

Bacillus subtilis, 185, 474

Bacillus suis, 3

Bacilo Calmette-Guérin (BCG), 200, 367-368

Baço, 48

estrutura, 125-126, 125f

macrófagos, 48

polpa branca, 125-126

polpa vermelha, 124-125

Bactéria

ácido nucleico, 13-14, 85, 87

ácido rápido, 12

antígenos, 84

cápsula, 85

como imunoestimulantes, 474

consequências adversas da imunidade, 293

evasão da imunidade por, 288-292

exotoxinas, 85

filamentosa segmentada, 243

fimbria, 85

flagelo, 85

Gram-negativa, 12, 85

Gram-positiva, 12, 85

imunidade a, 283-287

intracelular, 286-287, 290t

modificação pela imunidade, 287-288

pili, 85

sorologia, 293-294

vacinas contra, 292

Bacterianas, 292

Bactérias comensais, 3-4, 184, 240, 242, 288

Bactérias gGm-negativas, 12, 85

Bactérias Gram-positivas, 12, 85

Bactérias intracelulares, 197, 199-200, 286-287, 297, 290t, 291f

Bacteroides fragilis, 185, 245

Bacteroides thetaiotamicron, 243

BAFF, 248-249

Bainha linfoide periarteriolar, 125, 441

Bainha macrofágica periarteriolar, 124

Banda, 3, 402, 417

Banda lupoide, 425, 426f

Bartonella vinsonii, 427-428

Basófilos, 31-32, 169-170, 334-335, 366

bcl -2, 158-159, 195, 222, 390-391

Beta 2-microglobulina, 28q, 104-105

Beta-galactosidase, 503

Beta-glucuronidase, 33

Betametasona, 469

Beta-propiolactona, 262

Bezerro

desenvolvimento do sistema imune, 226-227, 227f

falha de transferência passiva, 235

vacinação, 237-239

Big bang imunológico, 482

Bile, IgA na, 250

Biofilmes, 291

Biotina, 503

Blastomyces dermatidis, 294-295

B, linfócitos

anergia, 213

antígenos de MHC na, 91, 134

apoptose, 213

apresentação de antígeno por, 98, 153

ativação policlonal, 315

baço, 125-126

características de identificação, 129t

centros germinativos, 160

coestimulação, 153-156, 154f

corticosteroides, 469

em idosos, 464

fator ativador (BAFF), 157, 158q, 170

glândula mamária, 247

intestinais, 185, 244, 247

linfonodos, 119-120

localização, 149

memória, 158-160

mitógenos, 135-136

origens, 117

peixe, 483

PRRS, 308

receptores de antígenos

características, 151-153, 169, 172, 425

componente de transdução de sinal, 92, 153

componente ligante de antígeno, 151-153

diversidade, 177

montagem, 182-183

receptores de superfície, 132f, 133, 138

resposta a antígenos, 156-157

subpopulações, 160

tolerância, 213

transdução de sinal, 82f

troca de classe, 157, 172

tumores, 160-163

Bloqueio, 48-49

Bo-lisina, 195

Boophilus microplus, 111, 315, 325

Bordetella bronchiseptica, 273, 283-284, 381, 447

Borrelia burgdorferi, 37, 263-264, 286, 324, 403, 413, 430

Bouba aviária, 265-266

Bovinos *See also Bezerros*

anafilaxia, 338

antígenos leucocitários, 103-104

células dendríticas em, 96, 97f

células NK, 207

deficiência de adesão leucocitária, 439

diarréia viral, 228-229, 228f, 236, 274, 280, 301, 305, 350-351, 452-453

gene da imunoglobulina, 184

herpesvírus, 1, 206-207, 228, 245-246, 299, 303, 305, 453, 475

imunodeficiências, 445

imunoglobulinas, 173-174

leucose, 111, 398

mastite, 111

MHC, 107, 452

pancitopenia neonatal, 350-351

rinotraqueite, 273-274, 309, 453

vírus da imunodeficiência, 459

vírus da leucemia, 111, 206-207, 398

vírus sincicial respiratório, 305

Bovinos NDama, 312

Bradicinina, 27

Broncodilatadores, 340-341

Bronquite infecciosa, 273, 301, 309

Brucella abortus, 38-39, 55q, 90, 197, 286, 290, 292-294, 384, 474, 497-498

Brucella canis, 414

Brugia pahangi, 319

Bursa de Fabricius

 bursectomia, 117, 129

 estrutura, 117

 funções, 117, 452

 hormônios, 117

C

C3 canino, 71-72, 71f

C5a, 43-44, 67-71, 322, 357

Cachorro *See also* Canino Cão

 desenvolvimento do sistema imune, 227-228, 230

 vacinação, 237

Cadeia invariante (Ii), 99, 106

Cadeia J, 167-168

Cadeias leves, imunoglobulina *See* Imunoglobulinas

Cadeias leves kappa, 151, 178, 181

Cadeias leves lambda, 151, 178, 181

Cadeias pesadas, imunoglobulina *See* Cadeias pesadas da Imunoglobulina

Caderina, E, 101

Calcineurina, 81-82

 inibidores, 471-472

Cálices endometriais, 385

Calicreínas, 27

Calprotectina, 29

Calreticulina, 322

Camada de muco, 243, 253

Camelo, imunoglobulinas, 174q

Campylobacter fetus, 255, 291

Campylobacter jejuni, 286, 288

Camundongos

 beige, 437

 camundongos *motheaten*, 449

camundongos SCID, 449

imunodeficiência ligada ao X, 449

imunodeficiências, 448-449

nocaute de RAG, 388

nocaute de STAT-1, 388

nude, 388

Camundongos diabéticos não obesos (NOD), 406, 410

Camundongos *beige*, 437

Camundongos *New Zealand* pretos, 402-403, 406, 425

Canal perivenular, 120

Candida albicans, 16, 19, 36-37, 294-295, 453

Canino *See also* Cão

adenovírus, 238, 280, 305

cardiomiotia, 420-421

cinomose, 2, 2q, 262, 304, 308, 430, 452

encefalite, 305

patogênese, 308

vacinação, 237, 273, 280

deficiência de adesão leucocitária, 438-439

dermatite alérgica respiratória, 339

dermatite atópica, 341

disfunção neutrofílica, 439

doença vascular inflamatória, 253

glomerulopatia, 363

lúpus, 426-427

meningoencefalite necrótica, 413

neutropenia cíclica, 440

parainfluenza, 273

parvovírus, 237f, 238, 297, 452-453

poliarterite juvenil, 434-435, 435f

poliartrite, 432

polineurite, 411

síndrome granulocitopática, 438-439

vacinas, 265

Cão *See also* Canino

alergias, 339

anafilaxia, 339

antígeno leucocitário (DLA), 103-104

células dendríticas em, 97

células NK, 207

deficiência de complemento, 71-72

desenvolvimento do sistema imune, 227-228

doença hemolítica, 352

grupos sanguíneos, 352

histiocitoma em, 101

histiocitose cutânea, 101

histiocitose sistêmica, 101

imunodeficiências, 445-448

imunoglobulinas, 173

linfócitos, 135

placas de Peyer, 117

retrovirose, 459

vacinação, 274

Capsídeos, 85-86, 297

Capsômeros, 85-86, 297

Captopril, 362-363

Caranguejo-ferradura, 478

Carboidratos

antigenicidade, 87

imunoestimulante, 474

Carcinoma espinocelular, 111

Carcinoma ocular espinocelular, 394, 397

Carneiro, desenvolvimento do sistema imune em, 227

Carrapatos

imunidade contra, 324-325

imunossupressão, 324

Caspases

efetora, 191-192, 191

funções, 14-15, 15q, 23, 81, 191f, 199, 222, 381

inibição da, 305

iniciador, 191

Catelicidinas, 28q, 29, 170, 253, 284q, 289, 334, 462-463

Catepsinas, 33, 38-39, 331-332

Cavalos *See also* Equino Potro

alergias, 340

anafilaxia, 338

anemia hemolítica imunemediada, 419

antígenos leucocitários, 103-104

células dendríticas em, 97

células NK, 206

deficiência de imunoglobulina, 442-443

doença hemolítica, 348

diagnóstico, 349

manejo, 349

genes da imunoglobulina, 184

grupos sanguíneos, 348

imunodeficiências, 441-445

imunoglobulinas, 172

linfócitos, 135

linfosarcomas, 398

MHC, 106-107

vacinação, 6-7, 262, 266-267, 292, 309

CD10, 135

CD1, 105, 149, 208

CD106 (VCAM-1), 134

CD118, 131

CD120, 131

CD121, 23-24, 469

CD126 (IL-6R), 129

CD134, 458

CD14, 17, 23, 55

CD150, 308, 452

CD152, 141

CD154, (CTLA-4), 46, 141, 155, 155f, 157, 172, 182, 192-193, 203, 425

CD158 See Receptores do tipo imunoglobulina de células *natural killer*

CD16, 46-47, 133, 203-204

CD178 See CD95L

CD18, 46-47, 134, 307, 438-439

CD19, 155, 156f

CD2, 134, 195, 203

CD206, 46

CD209 See DC-SIGN

CD210, 131

CD21, 155, 156f, 328

CD23, 133, 319, 328

CD233, 402, 417

CD25, 131, 216, 287

CD28, 141-144, 155, 182, 195, 222

CD3

complexo, 138

transdução de sinal, 81-82, 130-131

CD31, 49

CD32, 36-37, 46-47, 133, 215, 308

CD34 (Sialomucina), 123
CD35, (CR1), 36, 46-47
CD36, 149
CD40, 46, 96-97, 140-141, 155, 155f, 157, 172, 182, 192-193, 222, 328
CD40L *See* CD154
CD4, 130-131, 131t, 135, 140, 216
CD43, 34, 142-143
CD44, 79, 200
CD45, 131, 156
CD46, 384
CD48, 330
CD49, 134
CD5, 160, 207, 316
CD50, 96
CD54 (ICAM-1), 33-34, 134, 195
CD55, 322, 383-386
CD56, 206
CD58, 134, 195
CD59, 69, 383-384
CD62 *See* Selectinas
CD64, 46-47
CD66e, 389
CD69, 319
CD71, 198-199
CD72, 160
CD79, 131, 153
CD80, 141-142, 182, 216
CD8, 130-131, 131t, 140, 200
CD86, 95-97, 141-142, 195
CD89 (Fc α R), 129, 133, 249
CD9, 135, 195
CD95 (Fas), 191, 194-196, 196f, 222
CD95L, 203, 371-372, 382, 392
Células apresentadoras de antígeno, 106, 192-193, 335, 377, 92, 92f, 98-99, 103f, 214
Células broncoalveolares, 254, 255t, 358
Células citotóxicas naturais, 482-483
Células de Kupffer, 42, 47-48, 48f, 70, 252, 418
Células de Langerhans, 19, 49, 93-94, 101, 214, 223, 256, 324, 366, 370
Células de memória, 9
Células dendríticas
 características básicas, 16, 19, 92-97, 219, 253, 261, 313

células NK e, 206

em animais idosos, 464-465

em bovinos, 97

em cães, 97

em equinos, 97

em gatos, 97

em suínos, 97

estrutura, 93

foliculares, 94, 119-121, 120, 159-160, 214

células de Langerhans, 19, 49, 93-94, 101, 214, 223, 256, 324, 366, 370

mieloides, 92, 145, 217

plasmocitoides, 94, 145, 299-300, 425

funções, 92, 192-193

imaturas, 95, 95f

indução de tolerância, 96, 220

intestinais, 216, 244-246, 246f, 248-249

maturação, 95-96

moléculas de MHC em, 95

na pele, 324

órgãos linfoides, 119, 121, 126

origem, 92

pulmonares, 254-255

subpopulações, 93-94, 96-97

células DC1, 95-97, 145, 214, 230

células DC2, 95-97, 145, 214, 230

tímicas, 116

Células dendríticas *natural killer*, 202q

Células dendríticas no, 94, 120-121

Células de Paneth, 28-29, 242-243

Células do lúpus eritematoso (LE), 412, 425, 425f, 428

Células endoteliais, funções, 24, 334, 378

alta, 124f

inflamação, 33-34

Células endoteliais vasculares, 98

Células epiteliais

fator de crescimento, 312

tímica, 116

Células epiteliais intestinais, 231-232, 242-243, 245-246

Células epitelioides, 51, 369

Células fibrorreticulares, 120-121

Células gigantes, 51, 369

Células *killer* ativadas por linfocina, 204-205, 394

Células *natural killer*, 22, 205q

Células *natural killer* (NK)

antibacterianas, 284

antiprotozoárias, 313

antitumorais, 390-391

antivirais, 300

ativação, 202f

características básicas, 29, 46, 93-94, 441, 460-461, 478

defeitos, 437-438

dermatite de contato, 370

desenvolvimento, 227

destruição de tumor por, 391

diferentes espécies, 206-207

estrutura, 127-128

evasão, 303

fenótipo, 202-203

funções, 205-206

intestinais, 247-248

localização, 129, 202

mecanismos efetores, 195, 204-205

memória, 205-206

morfologia, 202

origens, 202

recém-nascidos, 230

receptores, 130, 133, 203-204

reconhecimento da célula-alvo, 202-203

regulação, 206

rejeição ao aloenxerto, 379

subpopulações, 206

trofoblasto, 384

Células M, 118, 244-246, 246f, 254

Células M1, 45, 49, 146, 197, 206, 220, 286, 313, 319, 369, 391, 461

Células M2, 45, 49, 50f, 51, 93, 199, 217, 220, 287, 319, 461

Células mononucleares, 366

Células NK, 205-206

Células regulatórias, 216-218, 392

Células sensíveis ao antígeno, 88, 103f

Células sentinelas, 5, 12-13, 16, 19-25, 43, 92

Células supressoras derivadas da linhagem mieloide, 392

Células supressoras naturais, 220-221

Células-tronco, 30-31, 52-53, 396

Células-tronco mieloides, 30-31, 42-43, 92, 330

Células vermelhas sanguíneas

grupos sanguíneos, 348-353

hemólise, 347

Centroblastos, 119-120

Centros germinativos, 119-120, 121f, 124, 126, 159-160, 160f, 182, 380, 441, 444

Centros melanomacrofágicos, 483

Ceramida, 78, 195

Ceratoconjuntivite seca, 429

Ceruloplasmina, 56-57

Cetoconazol, 381

Chaperona, 289-290

Chlamydia pneumoniae, 220

Chlamydophilia, psittaci, 290

Choque séptico, 17, 22-23, 57-58

Cianamida de cálcio, 370-371

Ciclina B1, 391

Ciclofilina, 313

Ciclofosfamida, 162, 307, 382-383, 415-416, 419, 428, 433, 469-470

Ciclooxygenase, 22, 27, 53-54, 80-81, 331

Ciclosporina, 81-82, 342, 344, 378-379, 381-383, 415, 419, 429, 471

Ciclostomados, imunidade em, 481-482

Cininas, 27, 338

Cininogênios, 27

Circovírus suíno, 2, 261-262, 453, 459

Citidina deaminase, 182

Citocinas, 22-24

classificação, 76t

coestimulatória, 142

efeitos em macrófagos, 200t

estrutura, 76, 76t

fontes

células dendríticas, 95-97

linfócitos B, 153-155

linfócitos T, 145, 145f

macrófagos, 43

mastócitos, 333-334, 333f

neutrófilos, 39

funções, 75-76

grupo I, 76

grupo II, 76

grupo III, 76

grupo IV, 76

liberação, 75f

nomenclatura, 75

propriedades, 75q

receptores, 76-79, 77f, 133

regulação, 79

tempestades de, 57

terapia, 394, 475-476

transdução de sinal, 79-82

Citocromo C, 191, 195

Citofilina, 471

Citomegalovírus, 205

Citômetro de fluxo, 503, 504f

Citotoxicidade mediada por células, 193-196, 196f

Citrulina, 44-45, 431

Clãs de genes VH, 491

Clorambucil, 428

Cloreto de edrofônio, 421

Cloroquina, 432

Clostridium haemolyticum, 292

Clostridium perfringens, 259-260, 283-284, 292, 511

Clostridium tetani, 3, 85, 283-284

Clusterina, 69

Coagulação intravascular, 57

Coagulação sanguínea, 70

Coccidioides immitis, 294-295

Coccidioidina, 369

Coccidiose

imunidade contra, 313-314

vacinação contra, 316-317

Coelho

apêndice, 118

diversidade de imunoglobulina, 185

Coelomócitos, 478-479

Coestimulação

citocinas, 142, 153-156

de linfócitos B, 153-156, 154f

de linfócitos T, 140-142, 192, 195

moléculas de adesão, 142

receptores, 141-142

Colagenase, 33, 43-44

Colágenos, anticorpos contra, 50, 416, 427, 430-431

Colágenos de defesa, 66q

Colectinas, 19, 230, 253, 298

Cólera aviária, 3

Cólera suína, 305

Colite ulcerativa histiocítica, 253

Colostro

absorção, 231-233

composição, 231

doença hemolítica, 348-350

imunidade mediada por célula e, 236

secreção, 231

transferência de, 235

Colostrômetro, 233

Comida

alergia contra, 339

imunidade contra, 252

intolerância, 340

Complexo de ataque à membrana, 67

Complexo de sinalização indutor de morte, 192f, 195-197

Complexo de sinalização proximal, 81-82

Complexo de transcrição basal, 83f

Complexo DLA, 108-109

Complexo do complemento terminal, 62, 65, 67, 68f, 195, 284

Complexo granulomatoso eosinofílico, 343

Complexo IKK, 80-81

Complexo principal de histocompatibilidade (MHC), 103-104

alelos, nomenclatura, 108q

animais domésticos, 106-109

associações com doenças, 109-112

autoimunidade, 406

bovinos, 107-108

cães, 108-109

células dendríticas, 95

compartimento MHC de classe II (MIIC), 98

equinos, 106-107

estrutura, 103t

funções, 103, 103, 430

gatos, 109

haplótipos, 111

linfócitos B, 95

linfócitos T, 116

loci gênicos, 103

macrófagos, 95

moléculas de classe I

anticorpos de, 350, 385

estrutura, 104

fenda de ligação ao antígeno, 105

genes, 104

ligação ao CD8, 140

moléculas, 92, 104-105, 191, 202, 303

moléculas não polimórficas, 105, 384

polimorfismo, 104-105

rejeição ao aloenxerto, 261

via de processamento do antígeno, 100

moléculas de classe II

bacalhau, 485q

estrutura, 106

fenda de ligação ao antígeno, 99

ligação ao CD4, 140

linfócitos B, 153, 247-248

moléculas, 92, 106, 134, 194-195, 198-199, 217, 220, 244, 319, 335-336, 430

polimorfismo, 106

rejeição ao aloenxerto, 377, 380

superantígenos, 144

via de processamento do antígeno, 98-99

moléculas de classe III

moléculas de MHC não polimórficas, 319

odores corpóreos, 112

ovinos, 108

polimorfismo, 104, 110

primatas, 109

proteínas, 103, 103

região, 71

rejeição ao aloenxerto, 377

resistência a parasitas, 319

restrição, 99, 109f, 188

sítios de ligação ao antígeno, 92

suínos, 108

Complexos antígenos-anticorpos See Imunecomplexos

Complexo silenciamento induzido por RNA, 479

Complexos imunoestimuladores (ISCOMS), 269

Complexo SLA, 108

Complexos linfoglandular, 118

Componente secretor, 168, 168f, 231-232, 249

Comportamento doente, 23, 53-57, 53f

Concanavalina A, 135-136, 236, 324

Conduíte reticular, 120-122, 122f

Conglutinina, 19

Conjuntivite, 339

Contagem de linfócitos Brancas, 15

Contato dermatite, 370-371

Convertase, C3, 63-65

Cooperia oncophora, 318

Coronavírus, 236

Corpos apoptóticos, 191-192

Corpos de hematoxilina, 425

Corpúsculo de Hassall, 115, 308

Córtex

bursa, 117

linfonodo, 119

timo, 115

Córtex, 119

Corticosteroides, 223, 253, 304, 340-342, 344, 413-415, 419-421, 428, 432-433, 468-469, 468f, 469q

Corynebacterium diphtheriae, 28-29

Corynebacterium pseudotuberculosis, 286, 289-290, 364

Cotransportador de sódio/mioinositol, 444

Coxiella burnetii, 286, 291-292

CR1, 46-47, 69

CR2, 70, 328

CR3, 70

CR4, 70

CR Ig, 70

Criptidinas, 242-243

Criptoplacas, 247

Cryptococcus neoformans, 19, 51, 295

Cryptosporidium parvum, 28-29, 313, 441, 453

CTLA-4, (Antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico), 216

Curva característica do receptor, 513-514, 514f

Curva de precipitação quantitativa, 505f-506f

CXCL8 See Interleucina-8

D

Dapsona, 416

DC-SIGN (CD209), 19, 94-96

Dectinas, 16, 19, 294-295

Defensinas, 25, 28-29, 35, 223, 230, 242-243, 253, 289, 298, 330, 462-463, 482-483

Deficiência de cobre, 462

Deficiência de ferro, 462

Deficiência de magnésio, 462

Deficiência de taurina, 463

Deficiência de zinco, 116, 462

Deficiência fator H, 363

Deficiência imune pós-traumática, 464

Deficiências *See also* Imunodeficiências

Deficiências nutricionais, 460

Deficiências seletivas de imunoglobulinas, 447

Degeneração cerebelar, 413

Deleção de base, 180, 187-188

Deleção em alça, 172, 178-179

Dendritos, 93

Deoxinucleotidil transferase terminal (TdT), 180, 227, 483

Dermatite

alérgica, 339

alérgica de contato, 89, 370f, 372

alérgica por inalação, 340-342

atópica, 340-342, 341b, 471-472

herpetiforme, 416

isquêmica, 279-280

lúpus, 426

pruriginosa, 339

Dermatite alérgica, 339

Dermatite à picada de pulga, 324-325, 342-343

Dermatite atópica, 340-342, 341b, 471-472

Dermatite de contato alérgica, 89, 370f, 372

Dermatite equina por picada de *Culicoides*, 342

Dermatite equina por picada de *Culicoides*, 342

Dermatite inalante alérgica, 340-342

Dermatite isquêmica, 279-280

Dermatite lupoide esfoliativa, 427

Dermatomiosite, 405, 434

Dermatose de IgA linear, 416

Descarboxilase do ácido glutâmico, 410
Desmielinização na leucoencefalomielite, 308
Desmielinização pós-cinomose
 leucoencefalopatia, 411
Desmogleína, 415
Desnutrição e imunidade, 460-463
Desoxinivanol, 460
Dexametasona, 469
Diabete mellitus dependente de insulina, 410
Diabetes mellitus, autoimune, 404-406
Diabo-da-Tasmânia, 397
Diacilglicerol, 78, 331
Diagnóstico de raiva, 496
Diarreia, 4, 236, 253, 293, 339, 383, 440, 444-445, 453, 455-457, 459, 466
Dicer, 479
Dichelobacter nodosus, 293, 496
Diclorvós, 370-371
Dictyocaulus viviparous, 274, 323
Dietas hipoalergênicas, 253, 340
Diferentes espécies, 123-124
Difusão em gel See Imunodifusão
Dimicrolato de trealose, 474
Dinitroclorobenzeno, 372
Dióxido de nitrogênio, 44-45
Dirofilariose, 363
Dirofilariose, 502-503
Disbiose, 245
Disfunção da porção intermediária da hipófise, 464-465
Disgenesia reticular, 449
Displasia folicular do pelo preto, 427
Dispositivos descartáveis para imunoensaios, 502-503
Disseminação de epítulos, 404, 413
Diversidade juncional, 178-181
DNA
 anticorpos contra, 306, 415, 425, 427-429, 428f
 bacteriano, 17, 425
 enzimas de reparo, 178-179
 inibidores de síntese, 470-471
 mitocondrial, 17
 polimerase, 182
 redes de, 36-37

vacinas *See* [Vacinas de polinucleotídio](#)

Doença aleutiana, [162, 398, 437-438](#)

Doença autoinflamatória, [424](#)

Doença da cadeia leve, [161](#)

Doença da cadeia pesada, [161](#)

Doença da membrana basal, [416-417](#)

Doença de depósito denso, [359-361](#)

Doença de Jembrana, [459](#)

Doença de Johne, [287, 287f, 293, 369](#)

Doença de Marek, [399, 453](#)

Doença de Newcastle, [298, 301](#)

Doença do cavalo africano, [262, 280](#)

Doença do enxerto versus o hospedeiro, [58, 226, 381, 383f, 383, 490-491](#)

Doença do folículo piloso, [415](#)

Doença do soro, [260, 355, 359, 360f](#)

Doença granulomatosa crônica, [449](#)

Doença hemolítica do recém-nascido, [215](#)

bovinos, [350](#)

cães, [352](#)

diagnóstico, [349](#)

equinos, [348](#)

gatos, [352-353](#)

humanos, [353](#)

manejo, [349](#)

suínos, [351-352](#)

tratamento, [349](#)

Doença infecciosa bursal, [452](#)

Doença inflamatória das vias aéreas, [358-359](#)

Doença inflamatória intestinal, [253](#)

Doença inflamatória intestinal, [14q, 243](#)

Doença mucoide, [229, 229f, 280](#)

Doença multibacilar, [287](#)

Doença paucibacilar, [287](#)

Doença pulmonar obstrutiva, [358](#)

Doenças bolhosas, [415](#)

Doenças de proteínas mal formadas, [58-60](#)

Doença vascular do enxerto, [381, 383f](#)

Domínios constantes

imunoglobulina, [152](#)

MHC, [106](#)

TCR, [139-140, 186](#)

Dopamina, 338, 479
Dose letal, 50, 511
Doxorrubicina, 392
Drogas anticolinesterásicas, 421
Drogas anti-histamínicas, 343, 344
Drogas anti-inflamatórias não esteroidais, 432
Drogas citotóxicas, 469-471
Drogas imunoestimuladoras, 474-475
Dscam, 479-480
Ducto torácico, 123
Duração da imunidade, 274-275, 275t

E

Echinococcus granulosus, 318, 321-322
Ectima contagioso, 262
Efeito epistático, 351
Efeitos endócrinos, 75
Efeitos parácrinos, 75
Ehrlichia canis, 162-163, 427-428
Ehrlichia ruminantium, 111
Eicosanoides, 26-27
Eimeria, 313-314
Eimeria bovis, 36-37
Eixo hipotalâmico-hipofisário, 54, 223
Elastase, 33-35, 38-39, 43-44, 440
Elementos potenciadores, 83
Eletroforese foguete, 508
Eletroforese, soro, 166, 235
Eliminação imune, 251-252
Elipsoides, 125
Emulsões, 269
Encefalinas, 223-224
Encefalite após vacinação contra cinomose, 280
Encefalite do cão idoso, 305
Encefalomielite alérgica experimental, 406, 411
Encefalopatias espongiformes, 59
Endorfinas, 223-224
Endossômios, 96, 98-101
Endotelinas, 330
Ensaio de concentração de partículas por fluorescência, 497-498
Ensaio de liberação de cromo, 373
Ensaio ELISpot, 374f, 375

Ensaio imunossorbente ligado à enzima *See ELISA*

Ensaios de ELISA

anticorpo, tipo sanduíche, 498, 500f

antígeno de captura, 455-456

antígeno marcado, 498, 500f

competitivo, 498-500

ensaio de liberação de interferon, 374f

indireto, 499f

micropoço, 498-500

sanduíche, 374-375, 498

teste em membrana filtrante, 309

testes, 235, 274, 309, 343-344, 409, 458

Ensaios de imunofluorescência, 309, 415, 455-456, 496-498

Ensaios de proliferação, 373

Ensaios em sistemas vivos, 510-512

Ensaios imunoenzimáticos, 498-502

Enterite eosinofílica, 343

Enterite linfocítica-plasmocitária, 253

Enterócitos *See Células epiteliais intestinais*

Enterococcus faecalis, 67-69

Enteropatia com perda de proteína, 253

Enteropatia com sensibilidade a glúten, 253

Enteropatia imunoproliferativa, 253

Enteroquelina, 286

Enterotoxina estafilocócica, 236, 404

Envelope viral, 297

Eosinofilia, 320-321

Eosinófilos, 31-32

ativação, 335-336

desgranulação, 336-337

funções, 319

grânules, 319-320, 335-336

mediadores, 336-337, 337f

mobilização, 337f

neurotoxina, 319-320, 335

pele, 343

peroxidase, 319f, 335

proteína básica principal, 319-320, 335

proteína catiônica, 319-320, 335

receptores, 319-320

resistência contra helmintos, 319

Eotaxinas, 319, 335-336

Epidermólise bolhosa adquirida, 416

Epinefrina, 223, 344

Epítopo compartilhado na AR, 430

Epítupos, 88-89, 237

Equinos *See also* Cavalo Potro

anemia infecciosa, 297, 305, 308, 362, 453, 507

antígenos leucocitários, 103-104

arterite, 237-239

arterite viral, 305

doença respiratória, 358-359

herpesvírus, 280, 309, 364, 453

imunodeficiências, 441-445, 442f

influenza, 237-239, 277, 364

lúpus, 426

poliartrite, 432

polineurite, 411

polissinovite, 432

uveíte recorrente, 111, 413

Eritema multiforme, 371-372, 473-474

Eritrofagocitose, 417-418

Erysipelothrix rhusiopathiae, 273, 292-293, 430

Escherichia coli, 19, 38-39, 55, 66-69, 236, 243-244, 260, 285-286, 285, 292, 475

Esclerodermia, 405

Esfingomielina, 78

Espécies dermatófilas, 111

Espectrina, 417

Espermatozoide

anticorpos para, 414

rejeição do, 384

Esplenectomia, 314, 317, 419

Esplenomegalia, 315, 418-420

Espondilite anquilosante, 404

Estafiloquinase, 289

Estimulação por tumor, 393

Estômago, 252

Estomatite vesicular, 237, 299

Estratégia da ausência do próprio *missing-self*, 202

Estratégias de exacerbação, 267-268

Estreptolisina, 289

Estresse do transporte, 463

Estresse e imunidade, [222-223](#), [304](#)

Estrutura, [119-121](#)

Etanercept, [432](#)

Etileneimina, [262](#)

Evasão da resposta por

bactéria, [288-292](#)

helmintos, [322-323](#)

protozoários, [315-316](#)

vírus, [302-305](#)

Exacerbação da primavera, [318](#)

Exaustão clonal, [213](#)

Exclusão imune, [240](#), [248f](#)

Exercício e imunidade, [463](#), [464f](#)

Exossômos, [43](#)

Exotoxinas, [85](#)

Explosão respiratória, [37-38](#), [438-440](#)

F

Fagocitose

adesão, 36-37
ativação, 35
características básicas, 30, 35f, 347
destruição, 37-39
invertebrados, 478-479
macrófagos, 43-45
mediada por anticorpo, 36
mediada por complemento, 37
neutrófilos, 35
opsonização, 35-36
por enrolamento, 37
quimiotaxia, 35-36
tipo, 1, 36-37
tipo, 2, 37, 70

Fagolisossomos, 38-39

Fagossomos, 38-39, 95, 290, 290t

Falha de transferência passiva, 233-236

diagnóstico de, 235

testes para, 235q

tratamento da, 235-236

Família da interleucina, 1, 23-24

Fasciola hepatica, 319

Fas-ligante See CD95L

Fator acelerador do decaimento, 322

Fator ativador de plaquetas, 26f, 27, 34, 322, 335-336

Fator de crescimento derivado de plaquetas, 199, 396

Fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), 49-50, 199, 392

Fator de crescimento fibroblasto-símile, 199

Fator de crescimento insulina-símile, 199

Fator de diferenciação mieloide 2 (MD-2), 16

Fator de necrose tumoral alfa
convertase, 22
família, 23
febre, 53-54
funções, 14-15, 22-23, 22f, 34, 43, 46, 52-53, 57, 80f, 95, 106, 123, 145, 150, 195-197, 198-200, 204-205, 226, 240, 284, 301-302, 331-333, 390-391, 460-461

Fator de necrose tumoral beta (TNF- β), 145, 195

Fatores de crescimento, 75

Fatores de necrose tumoral, 74
superfamília, 75

Fatores de transcrição, 83
AP-1, 81-82
Foxp3, 81-82, 212-213, 216, 223, 245, 318, 392
GATA3, 82, 146
ROR γ T, 82, 146-147
T-bet, 82

Fatores estimuladores de colônia, 75

Fatores quimiotáticos, 70t

Fatores reumatóides, 306, 402, 430

Fator estimulador de colônias de granulócitos, 32-33, 217, 440

Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos, 196, 217, 312, 385, 431, 440, 476

Fator H suíno, 72-73

Fator inibitório da migração, 442-443

Fator liberador de corticotropina, 222

Fator nuclear kappa B (NF- κ B), 14-15, 56, 78, 80-81, 81f, 143, 156, 212-213, 218-219, 223, 243, 253, 288, 291-292, 313, 390-391, 396, 468

Fator transformador do crescimento beta, 39, 49-50, 97, 143, 146-147, 157, 172, 192, 199, 216-218, 218f, 244-245, 248-249, 284, 359-361, 382, 391, 473

Febre, 23, 53-54, 74-75, 491-493

Febre aftosa

vacinas, 263, 270, 275-276

vírus, 297-298

Febre catarral maligna, 305, 398

Febre comportamental, 492

Febre do Feno, 339

Febre do transporte, 222

Febre reumática, 403

Febre suína africana, 301, 304, 362, 452-453

Felino *See also* Gatos

calicivírus, 238, 273

coronavírus, 305-307

FeLIX, 455

Fenilefrina, 334, 344

Fenogrupos, 347

Fenótipos, linfócitos, 128, 131b

Ferritina, 55, 503

Ferroportina, 55-56

Fibrina, 28

Fibrinogênio, 56-58

Fibrinopeptídio B, 35-36

Fibroblastos, 50, 98

Fibronectina, 19, 48, 134, 199, 281

Ficolinas, 19

Fígado, 48, 250

Filagrina, 341

Filogenia, mamíferos, 488-491

Firmicutes, 243-244

Fitohemagglutinina, 135-136, 227-228, 324, 372, 442-443, 447, 453

Flagelina, 85, 87-88, 97, 155-156, 213, 269-270

Forças de Van der Waals, 177

Formaldeído, 370-371

Fosfatase alcalina, 503

Fosfatidilinositol, 78, 79

Fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADP), 37-38

Fosfoglicomutase, 340

Fosfolipase A, 331

Fosfolipase C, 78, 156, 212-213, 331

Fosfolipase D, 319-320

Fosforilação de proteínas, 78q

FoxN1, 448-449

FoxP3, 212-213, 216, 223, 245, 318, 392

Fração prevenível, 276

Fractalquina, 24-25

Fragmento Fab, 2, 260

Fumonisinas, 460

Função, 121-123

Funções neutrofílicas deficientes, 440

Fungos

 imunidade a, 294-295, 294f

 infecções primárias, 294-295

 infecções secundárias, 294-295

Fusobacterium necrophorum, 289

G

Gado *See also* Bovinos

 peste, 2

 teste de tuberculina em, 367-368

Gado Zebu, 318

Galectinas, 19, 323, 385

Galinhas da linhagem OS, 406, 409-410, 450

Galinhas *See also* [Aves](#)

bursectomia, [117](#)

desenvolvimento do sistema imune, [228](#)

doença hemolítica, [491](#)

grupos sanguíneos, [491](#)

imunidade passiva, [239](#)

imunodeficiências, [450](#)

MHC, [488-489](#)

tumores linfoides, [399](#)

Gambá, [226q](#)

Gamopatia

monoclonal, [160, 161f, 162, 253](#)

policlonal, [161f, 162-163, 425](#)

Ganciclovir, [394](#)

Gastroenterite transmissível (TGE), [90, 236, 257, 264, 475](#)

GATA3, [146](#)

Gatos *See also* [Felino](#)

anafilaxia, [339](#)

células dendríticas em, [96](#)

células NK, [207](#)

desenvolvimento do sistema imune, [228](#)

doença hemolítica, [352](#)

grupos sanguíneos, [352-353](#)

histiocitose em, [101](#)

imunodeficiências, [448](#)

imunoglobulinas, [173](#)

infecção por retrovírus, [454](#)

linfócitos, [135](#)

MHC, [109](#)

reações de transfusão, [352-353](#)

rejeição ao aloenxerto, 381

vacinação, 237

Gelatina, 87-88

Gelatinase, 33

Gema de ovo, anticorpos, 495-496

Gene *LYST*, 437

Gene *rck*, 289

Gene J, 185

Genes

complemento, 71

conversão, 104-105, 178, 182-185, 183f, 226

gun (biolística, biobalística), 267

imunoglobulinas, 171-172, 178, 180f

moléculas do MHC, 103, 106

moléculas do TCR, 186

moléculas VSG, 316

rearranjo, 178-181

recombinação, 178, 181, 184

transcrição, 83

Genes D, 186

Genes da região constante, 177, 186

Genes supressores de tumor, 396

Giardia duodenalis, vacinação contra, 317

Glândulas mamárias, imunidade a, 240

Glicocálix, 242-243

Glicocorticoides *See also* Corticosteroides

Glicoforinas, 417

Glicofosfolipídios, 49

Glicogênio, 255

Glicolipídios, 12, 87

Glicoproteínas de superfície variáveis, 315

Globulinas, 166

Glomerulonefrite

características clínicas, 362-364

membranoproliferativa, 72-73, 305, 308, 359-362, 361f, 425

ocorrência, 229, 306-307, 315-316, 356, 359-362, 406, 433, 455

Glomerulopatia

canina, 364

Finnish-Landrace, 363-364

suíno, 355

Glomerulopatia de Finnish-Landrace, 363-364, 363f

Glucanos, 16, 474

Glutationa, 38

Glutationa peroxidase, 322

Glutationa-S-transferase, 320, 322

Golfinho, linfonodos, 124

Golpe letal, 195

Gorila, 404

Granulisina, 29, 195, 195, 205

Granulócitos, classificação, 31-32

Granulomas

patogênese, 51, 51f, 220, 280, 293, 323, 340, 370

tipo, 1, 315, 370

tipo, 2, 319, 324

Granulomas nasais, 341

Grânulos azurofílicos, 33

Grânulos de *Birbeck*, 94

Grânulos primários, 33

Grânulos secundários, 36f

Grânulos terciários, 33

Granzimas, 192f, 195

Grupos sanguíneos

bovinos, 350

cães, 352

equinos, 348

estrutura, 347, 348t

gatos, 352-353

ovinos, 351, 437

rejeição ao enxerto, 377

suínos, 90, 351

Guanosina trifosfato, 77

Guepardos, 60q, 111

Gullain-Barré, síndrome de, 281, 411

H

Haemonchus contortus, 318, 320, 323

Haemophilus influenzae, 334

Haemophilus parasuis, 19

Haplótipos, 106-107

Haptenos, 88-89, 89f

Haptoglobina, 55-57, 230

Helix pomata, 136

Helmintos

alergias a, 342

eosinófilos e, 319-320

evasão da imunidade, 322

imunidade adaptativa contra, 318, 323

imunidade contra, 317-324

imunidade humoral, 318

imunidade inata contra, 318, 322

imunidade intestinal a, 251-252

imunidade mediada por célula, 321-322

mastócitos e, 330

vacinação, 323-324

variação entre, 323

Hematopoiese, imunossupressão da, 419

Hemocianina, 87

Hemócitos, 478-479

Hemoglobina A, 318

Hemoglobinúria, 349

Hemolinfonodos, 124

Hemólise, 347

extravascular, 347, 418

intravascular, 417

Hemopexina, 56

Heparina, 79, 330, 333, 338

Hepatite canina infecciosa, 279-280, 362

Hepatite crônica ativa, 421

Hepatite sérica, 260q

Hepatócitos, 55, 251f

Hepcidina, 55, 56f

Hera venenosa, 89, 370-371

Herpesvírus, 207, 228, 245-246, 280, 297, 299, 303-305, 309, 364, 453, 475

Heterohibridoma, 164

Hibernação, 492-493

Hibridomas, 163-164

21-hidroxilase, 111

17 β -hidroxiesteroid desidrogenase, 111

5-hidroxitriptamina *See Serotonina*

Hierarquia dominante, 222-223

Hipergamaglobulinemia, 308, 315

Hipersensibilidade basofílica cutânea, [324](#), 366-367

Hipersensibilidade do tipo I, [169](#)

a alérgenos ambientais, [340](#)

a artrópodes, [324](#), [342](#)

a bactérias, [293](#)

a helmintos, [342](#)

alergia ao leite, [407](#)

a leveduras, [342](#)

a medicamentos, [342](#)

a protozoários, [316](#)

a pulgas, [324-325](#), [342](#)

a vacinas, [278](#)

a vírus, [305](#)

diagnóstico, [343-344](#)

doença clínica, [339](#)

indução, [327-328](#)

na autoimunidade, [407](#)

tratamento, [344-345](#)

Hipersensibilidade do tipo II

a bactérias, [293](#)

a hemácias, [347](#)

a medicamentos, [354](#)

a protozoários, [316](#)

a vírus, [305](#)

em doenças infecciosas, [354](#)

na autoimunidade, [407](#)

Hipersensibilidade do tipo II

a bactérias, [293](#)

a hemácias, [347](#)

a medicamentos, [354](#)

a protozoários, 316

a vírus, 305

em doenças infecciosas, 354

na autoimunidade, 407

Hipersensibilidade do tipo III

a bactérias, 293

a protozoários, 316

a vacinas, 279-280

a vírus, 305

classificação, 356

doenças infecciosas, 362t

na autoimunidade, 407

pneumonia, 357-359

reações generalizadas, 359-362

reações locais, 356-359

vasculite, 435

Hipersensibilidade do tipo III, 260

a bactérias, 293

a protozoários, 316

a vacinas, 279-280

a vírus, 305

classificação, 356

doenças infecciosas, 200, 362t

na autoimunidade, 407

pneumonia, 357-359

reações generalizadas, 359-362

reações locais, 356-359

vasculite, 435

Hipersensibilidade do tipo I *See also Alergias*

a alérgenos ambientais, 340

a artrópodes, 324, 342

a bactéria, 293

a helmintos, 342

alergia ao leite, 407

a leveduras, 342

a medicamentos, 342

a protozoário, 316

a pulgas, 324-325, 342

a vacinas, 279

a vírus, 305

diagnóstico, 343-344

doença clínica, 339

indução, 327-328

na autoimunidade, 407

tratamento, 344-345

Hipersensibilidade do tipo IV, 369

a bactérias, 286, 293, 369-372

a protozoários, 316, 369

a pulgas, 324-325

a vacinas, 280

consequências patológicas, 369-372

na autoimunidade, 407

Hipersensibilidade do tipo IV, 369

a bactérias, 286, 293, 369-372

a protozoários, 316, 369

a pulgas, 324-325

a vacinas, 280

consequências patológicas, 369-372

na autoimunidade, 407

Hipersensibilidade estafilocóccica, 359

Hipertireoidismo, 410
Hipobiose, 318
Hipogamaglobulinemia, 237, 383, 453
Hipogamaglobulinemia transitória, 447
Hipotálamo, 53f, 223
Hipótese da higiene, 216, 229, 245, 327-328, 339
Hipotireoidismo, 406, 409
Hipotricose, 448
Histamina, 26-27, 33-34, 67-69, 330-332, 335-336, 338-339, 366
Histiocitoma, 101
Histiócitos, 42
Histiocitose, 101
Histonas, 315, 425
Histophilus somni, 289-290, 475
Histoplasma capsulatum, 294-295
Histoplasmina, 369
HLA-B27, 404
HMGB1 *See* proteína de alta mobilidade, box 1
Hormônio adrenocorticotrófico, 223
Hormônio luteinizante, 414
Hormônios neuroendócrinos, 222
Hormônios tímicos, 116
Hot spots, 341-342
Hsp33, 289-290
Humanos
 antígenos leucocitários (HLA), 103-104
 doença hemolítica, 353
 imunodeficiências, 449-450

Idade e imunidade

características gerais, 464-466, 465f

imunidade inata, 464

inflammaging, 464-465

órgãos linfoides, 465

respostas de células B, 465

respostas de células T, 465-466

Idiotípos, 171

IgA secretada *See IgA, secretada*

Imidazoquinolinas, 269-270

Imunecomplexos, 48-49, 94, 316, 320, 356-363, 360f, 425, 431, 434

Imunidade adaptativa

contra bactéria, 284-288

contra fungos, 294-295

contra helmintos, 317

contra protozoários, 312-317

contra vírus, 301-302

desenvolvimento da, 236-239

em invertebrados, 479-480

em peixes, 483-484

evasão da, 291-292

hereditária, 441

mecanismos, 5-6, 8-9

neonatal, 230-231

Imunidade coletiva, 273

Imunidade inata

a bactérias, 284

a fungos, 294-295

a helmintos, 318

animais idosos, em, 464

a protozoários, 312-317

a vírus, 298-301

características básicas, 4-5, 11-12

células *natural killer*, 201

células sentinelas, 19-20

controle genético, 28q, 55q

defeitos hereditários, 437-440

em invertebrados, 478-479

evasão da, 288-291

macrófagos, 42-43

mediadores, 25-27

moléculas antimicrobianas, 28-29

neutrófilos, 32-33

reconhecimento de invasores, Dec-16

respostas sistêmicas, 52-53

sistema complemento, 61

subsistemas, 4-5, 478

Imunização ativa, 259-262

Imunização *See also* Vacinação

ativa, 260-262

passiva, 259-260

Imunoconglutininas, 402

Imunocromatografia, 352, 458, 502-503

Imunodeficiência combinada grave

bezerros, 445

cães, 445

camundongos, 449

potros, 178-179, 441-442

Imunodeficiência comum variável, 443-444

Imunodeficiência ligada ao X, cães, [445](#), [446f](#), [449](#)

Imunodeficiências

bovinos, [439](#), [445](#)

cães, [438](#)-[439](#)

camundongos, [448](#)-[449](#)

combinadas, [441](#)-[442](#), [445](#)-[447](#), [449](#)

equinos, [441](#)-[445](#)

galinhas, [450](#)

gatos, [448](#), [454](#)-[459](#)

hereditárias, [437](#)-[441](#)

humanos, [449](#)-[450](#)

imunoglobulinas, [442](#)-[443](#), [445](#), [447](#)

induzida por vírus, [452](#)-[453](#)

linfócitos B, [455](#)

linfócitos T, [441](#), [449](#), [455](#), [465](#)-[466](#)

primárias, [436](#)-[450](#)

primatas, [453](#)

secundárias, [451](#)-[466](#)

variáveis, [443](#)-[444](#)

Imunodeficiências primárias, [437](#)-[450](#)

Imunodifusão radial, [162](#), [507](#)-[508](#), [507f](#)

Imunodifusão radial simples, [235](#)

Imunoedição, [388](#)-[389](#)

Imunoelétroforese, [162](#), [162f](#), [508](#)

Imunoensaios competitivos, [496](#)

Imunoestimulantes, [269](#)-[270](#), [474](#)-[476](#)

Imunoevasinas, [303](#)

Imunofenótipos, [135](#), [503](#)

Imunofiltração, [502](#), [502f](#)

Imunoglobulina A

cadeias pesadas, 152

características básicas, 94, 115, 168-169

coestimulação, 155

colostro, 231

deficiências, 442-443, 445, 447, 450

estrutura, 168f

intestinal, 243, 247-250

linfócitos B, 145, 160, 248-249

líquor, 411

muco cervico-vaginal, 255

nefropatia, 363

níveis, 249f, 249t

ovos, 239

pássaros, 490

proteases, 291

receptores de, 133

regulação, 250f

secretada, 168, 232, 249, 254

subclasses, 171

troca de classe, 248-249

Imunoglobulina D

anfíbios, 486

características básicas, 169-170, 169f

diferentes espécies, 169

em linfócitos B, 157

monotremos, 491

peixe, 484

répteis, 487

Imunoglobulina E, 260

alergias, 327

coestimulação, 153-155

colostro, 232-233

contra parasitas, 318, 320, 324

dermatite atópica, 342

estrutura, 169, 169f

intestinal, 251-252

leite, 232-233

meia-vida, 328

produção, 328

receptores para, 133, 169, 328

vacinas, 279, 342

Imunoglobulina G

aglutinação, 508-510

características básicas, 166-167

deficiência, 443

estrutura, 152f, 167f, 170f

linfócitos B, 145

materna, 233, 252

receptores para, 133

Imunoglobulina M

aglutinação, 508-510

anemia hemolítica e, 418

antígenos do grupo sanguíneo, 347

ativação do complemento por, 67, 167-168, 285-286

características básicas, 166-168, 441-442

células B, 157

coestimulação, 155

deficiência, 443, 447

em linfócitos, 398

estrutura, 167-168, 168f

intestinal, 250

opsonização, 285-286

pássaros, 490

receptores para, 133

Imunoglobulinas

alótipo, 171

bovinos, 173-174, 184

cadeias kappa, 180-181

cadeias lambda, 181

cadeias leves, 151, 184, 402

genes, 178-179

cadeias pesadas, 151-152, 171-172, 182-183

cães, 174

camelos, 174q

classes, 152, 166-167, 166t, 173t

coelhos, 174, 185

deficiências, 442-443

diversidade, 183-184, 185t

domínios, 138, 151

equinos, 173, 184

estrutura, 170

gatos, 174

genes, 171-172, 178, 180f

idiótipos, 171

intestinal, 248, 251

leite, 231, 232f, 256

na pele, 256

no colostro, 231, 232f

ovinos, 174, 184

primatas, 174

região de dobradiça, 153, 170

regiões constantes, 151-152

regiões estruturais, 152

roedores, 174

sítios de ligação de antígeno, 152

subclasses, 170-171

suínos, 174, 185

terapia intravenosa, 371, 419-420, 473-474

trato respiratório, 254

troca de classe, 157, 172

urina, 255

variáveis regiões, 151-152, 152f

Imunoglobulinas, 259-260

Imunoglobulina Y

pássaros, 239, 489-490, 495-496

répteis, 487-488

Imunoistoquímica, 309, 502

Imunoprevenção de tumores, 395

Imunossenescência, 464, 466

Imunossupressão, 277

drogas, 344, 381, 383, 412-413, 415-416, 419-420, 428, 432, 468-473, 470f

induzida por parasita, 315-316, 324

induzida por radiação, 468

induzida por toxina, 460

induzida por vacina, 280, 309

induzida por vírus, 308, 452-453

mediada por tumor, 391-392

mieloma, 162

não específica, 468-471

prenhez, 386

seletiva, 471-474

tumores linfoides, 399t

Imunossupressão da hematopoiese, 419

Imunossupressão induzida por toxina, 460

Imunoterapia alérgeno-específica, 344-345, 345f

Imunoterapia de tumores

abordagens, 393q

ativa, 393

citocina, 393

mediada por anticorpo, 394

mediada por linfócitos T, 394

passiva, 394-395

Índice de estimulação, 372-373

Indoleamina, 214-142, 220, 286, 336, 381, 383, 392

Infecção hepática por trematódeos, 51

Infecções intermitentes, 316-317, 323-324

Infecções intrauterinas, 228-229

Infecções por circovírus, 459

Infestação por *Hypoderma*, 325

Inflamação

aguda, 5, 11-12, 12f, 22-23, 25f-26f, 168, 327f

complemento na, 70

crônica, 51, 51f, 66, 268-269, 293, 314, 369, 379, 381, 383, 421, 429, 432

em células Th, 17, 146

em tumores, 389

eosinófilos, 336

induzida por linfócitos T, 370, 370f

macrófagos na, 43

mastócitos na, 19, 327f, 332-333

mediada por imunocomplexo, 356

mediadores, 25-27

neutrófilos na, 32-33

recuperação da, 49-51

sinais, 25, 25f

sistêmico efeitos, 54

supressão da, 243

Inflamassoma, 14-15, 15q

Inflammaging, 464-465

Infliximab, 432

Influenza

desvio (*shift*) antigênico, 303

equina, 237-239, 277, 364

hemaglutininas, 303

linhagens, 303t

neuraminidases, 303

vacinas, 265

variação antigênica gradual (*drift* antigênico), 303

vírus, 297, 299

Inibição da hemaglutinação, 309, 510

Inibidores de protease, 56

Início tardio da síntese de imunoglobulinas, 443, 447

Inoculação, 2

Inosina monofosfato desidrogenase, 473

Inserção de base, 180-181, 187-188

Insetos

hipersensibilidade a, 342

picadas, 342

Integrase, 482

Integrinas, 34, 43-44, 47, 134, 134f, 297-298, 479

Interferon alfa, 75, 199-200, 284, 299-301, 394, 425, 475

Interferon beta, 14-15, 75, 197, 299-300

Interferon delta, 299, 386

Interferon epsilon, 299

Interferon gama, 18-19, 46, 57, 75, 79, 106, 145, 146f, 147-149, 153, 172, 195, 236, 301-302, 312-313, 460-461

Interferon gama e ativação de macrófago, 195, 196, 198-199, 198f-199f, 287

Interferon gama e células NK, 204-205

Interferon gama, fontes de, 300

Interferon lambda, 75

Interferon ômega, 299, 386, 475

Interferons

atividades antivirais, 299-301

características básicas, 75, 298-301

receptores, 300

terapia, 475

tipo I, 15, 17, 22, 75, 93-94, 218-219, 236, 243-244, 284, 299, 478, 482

tipo II, 75

tipo III, 75, 299

Interferon tau, 299, 386

Interferon X, 28q

Interleucina, 10, 23, 96-97, 145, 206, 216-217, 217f, 220, 243, 245, 253, 287, 291-292, 307, 313-314, 324, 344-345, 385, 392, 406, 425, 457, 464, 472-473

Interleucina, 1, 14-15, 22-24, 23f, 29, 34, 50, 53-54, 57, 80f, 95, 141, 199, 217, 367-368, 390-391, 431, 452, 461, 463, 476

Interleucina, 11, 76t

Interleucina, 12, 46, 96-97, 141-142, 146, 149, 192-193, 198-200, 217, 270-271, 287, 302, 344-345, 370, 472-473, 476

Interleucina, 13, 27, 145, 145, 318, 320-321, 328, 394, 406, 461

Interleucina, 15, 149, 200, 206-207

Interleucina, 16, 366

Interleucina, 17, 29, 32-33, 146-148, 219-220, 245, 284, 406

Interleucina, 18, 23, 29, 145, 145, 303, 318, 344-345, 370

Interleucina, 20, 217

Interleucina, 2, 145, 147f, 191, 193, 195, 197f, 197, 204-205, 212-213, 222, 313, 366, 380, 394, 452, 455, 458, 464, 469, 471

Interleucina, 21, 146-147

Interleucina, 22, 29, 146-147, 205q, 217, 219q, 256, 431

Interleucina, 23, 32-34, 96-97, 145, 146-148, 199, 219q, 224, 284, 294-295, 370, 396

Interleucina, 24, 217

Interleucina, 25, 219, 320

Interleucina, 26, 217

Interleucina, 27, 97

Interleucina, 28, 217, 299

Interleucina, 29, 217, 299

Interleucina, 3, 195, 204-205, 385

Interleucina, 31, 341q

Interleucina, 33, 320-321, 333-334

Interleucina, 35, 97, 216

Interleucina, 36, 23

Interleucina, 37, 23

Interleucina, 4, 79, 145, 146, 148f, 157, 172, 195, 200, 204-205, 287, 312, 318, 320, 328, 335, 392, 412

Interleucina, 5, 147, 157, 319, 328

Interleucina, 6, 14-15, 22, 24, 43-44, 53-54, 57, 96-97, 141, 146-147, 157, 195, 284, 312, 335, 367-368, 392, 425, 431, 460-461, 463-464

Interleucina, 7, 149

Interleucina, 8, 23, 36-37, 57, 141, 230, 358, 460-461

Interleucina, 9, 76t, 78

Interleucinas, 75

Invasão a barreiras físicas, 4, 478

Invasores endógenos, 6

Invasores exógenos, 6

Invasores extracelulares, 6, 290, 312

Invasores intracelulares, 6, 190, 286-287, 297, 312-314

Invertebrados

febre em, 492

imunidade em, 478-480

Ions cálcio, 78, 81-82, 143, 212-213, 331

IRF3, 14-15

ISCOMs, 269-270

Isoanticorpos, 347

Isoenxerto, 377

Isoeritrólise neonatal *See* Doença hemolítica do recém-nascido

Isoprenalina, 344

Isoproterenol, 334, 338

Isotiocianato de fluoresceína (FITC), 496

Ixodes ricinus, 324

Ixodes scapularis, 324

J

Janus quinases (JAK), 55-56, 78

Jenner, Edward, 2

K

Kitasato, Subashiro, 3

Klebsiella pneumoniae, 66-67, 289, 404, 443, 474

L

Lactobacilos, 243-244

Lactoferrina, 29, 33, 38-39, 55, 253, 256

Lactoperoxidase, 256

Lamelopódios, 35, 37

Lamina B, 438

Laminina, 281, 416

Langerina, 94

L-arginina, 44-45

Laringotraqueíte infecciosa, 273

Latêncio, 304

Lavados prepuciais, 255

Lectina, ligante de manose, 19, 36, 48, 65, 285, 298, 482-483

Lectina ligante de manose, 19, 36, 48, 65, 285, 298, 482-483

Lectina ligante de manose, 73

Lectinas, 135-136, 372

 tipo C, 16, 19, 55, 479

 tipo P, 19

 tipo S, 19

Lectinas tipo C, 16, 19, 55, 95, 204, 479

Leflunomida, 381, 432, 473

Legionella pneumophila, 37, 198-199

Leishmania, 16, 19, 313

Leishmania amazonensis, 36-37, 312

Leishmania infantum, 317, 427-428

Leishmaniose, 314-315, 362

Leite

 alergia ao, 339-340

 imunoglobulinas no, 231t, 232, 256

 moléculas antimicrobianas no, 256

 teste do anel, 293-294, 294f

Lentinanas, 474

Lentivírus, 308, 453, 459

Lepra, 287

Leptina, 460-461, 461f

Leptospira interrogans, 403-404, 413

Lesão renal por lúpus, 359-361

Lesões por imunecomplexos, [229](#), [306-307](#), [364](#)

Leucemia

linfoide aguda, [398-399](#)

linfoide crônica, [398-399](#)

mieloide crônica, [398-399](#)

Leucemia felina

características básicas, [301](#), [304-305](#), [362](#), [433](#), [452-454](#), [474](#)

diagnóstico, [455-456](#), [496](#), [502-503](#)

FeLV-AIDS, [455](#)

imunidade, [455](#)

imunossupressão na, [455](#)

defeitos nos linfócitos B, [455](#)

defeitos nos linfócitos T, [455](#)

patogênese, [454](#)

transmissão, [454](#)

tumores, [454](#)

vacinas, [237](#), [395](#), [455](#)

Leucemia mieloide, [454](#)

Leucócitos

características básicas, [5](#), [12](#), [21](#), [28](#), [37](#)

ciclostomados, [481](#)

classificação, [31-32](#)

diferenciação, [32f](#)

origens, [31f](#)

produção, [468](#)

receptores tipo imunoglobulina, [204](#)

Leucócitos globulares, [248](#)

Leucoencefalite necrosante, [412](#)

Leucose linfoide, [399](#)

Leucossialina, [34](#)

Leucotoxinas, 289

Leucotrienos, 27, 34-36, 57, 331-332, 338-339, 357

Leucotrienos cisteínicos, 27

Levamisol, 393, 428, 474-475

Leveduras, 12, 19, 294-295, 342, 452-453

Ligaçāo cruzada, 347

Ligações de hidrogēnio, 176-177

Ligações eletrostáticas, 177

Ligações não covalentes, 176f

Ligante de Fucose-manoose, 317

Linfa, 123

Linfadenite caseosa, 111

Linfadenopatia, 196

Linfoblastos, 143f

Linfócitos

B See Linfócitos B

células NK See Células NK

células - tronco, 114-115

circulação, 123, 123f

citotóxico, 321-322

colostro, 236

de mucosas, 247

diferenciada, 135

estrutura, 127-128, 128f

fenótipos, 128, 131b, 392

intraepitelial, 247, 248f, 320

introdução a, 8-9

mecanismos efetores, 468

mitógenos, 135-136

moléculas de adesão em, 134

moléculas de superfície, [129-135](#)
origens, [114-115](#)
peixe, [482](#)
população, [128-129](#)
receptores, [132f](#)
receptores de antígenos em, [130-131](#)
receptores de citocina, [133](#)
receptores de complemento, [133](#)
receptores de imunoglobulina, [133, 133t](#)
sangue, [128f, 131t](#)

T See [Linfócitos T](#)

Linfócitos B, [156, 158-160](#)
linfócitos B no, [94](#)
Linfócitos Brancas sanguíneas See [Leucócitos](#)
Linfocitose persistente, [398](#)
Linfócitos T, [9](#)
 apoptose, [221-222, 469](#)
 baço, [125-126](#)
 características identificadoras, [129t](#)
 cooperação, [192-193](#)
 deficiências, [447-448](#)
 de mucosa, [247-248](#)
 destino, [144](#)
 diferentes espécies, [135, 148-149](#)
 diversidade de, [187-189, 187t, 188q](#)
 estrutura, [127-128](#)
 funções, [147-148, 148f, 216, 320](#)
 infectada por vírus, [304](#)
 linfonodos, [119-122](#)
 memória, [123, 149, 200, 299](#)

mensuração, 373-374

mitógenos, 135-136

moléculas de superfície, 130-131

no idoso, 465-466

para tumores, 388, 394

pele, 256

respostas, 195, 200t

sanguíneas, 128

subpopulações, 146

terapia, 394

Linfócitos T, 149, 200

Linfócitos T citotóxicos *See* Linfócitos T, citotóxicos

Linfócitos T *natural killer* (NKT), 145, 207-208, 370

Linfócitos T *See* T auxiliares, linfócitos

Linfócitos Treg induzidos, 216

Linfócitos Treg *See* Linfócitos T reguladores

Linfócitos Treg naturais, 216

Linfomas

cutâneo, 399

diferenças entre raças, 399q

efeitos, 260, 397

Linfonodos

Linfopenia, 453, 458

Linfosarcomas

em bovinos, 397

em cães, 399

Linfotactina, 24-25, 149, 366

Língua azul, 228, 261-262, 274, 280

Linhagem 19, 261, 292

Linhagem 45/20, 261

Linhagem 51, 292
Linhagem J5, 292
Linhagem RB-51, 261, 292
Linhagem Re, 292
Linhagens precoces, 316-317
Lipídio A, 85
Lipoarabinomanana, 13-14
Lipoarabinomanana manosilato, 291
Lipocalina, 55
Lipopeptídeos, 13-14
Lipopolissacarídeos, 12-15, 17, 46, 53, 75, 85, 94, 97, 136, 155-156, 213, 269-270, 292, 330, 478
Lipoproteínas, 87
Lipossomos, 269
Lipoxigenase, 27, 331
Lipoxinas, 27
Líquor, imunoglobulinas no, 412
Lisofosfolipase, 319-320
Lisossomos, 38-39, 98
Lisozima, 28q, 29, 33, 38-39, 243, 252-253, 256, 284, 298, 479, 482-483
Listeria monocytogenes, 19, 38-39, 195, 197-199, 199f, 254, 286, 289-290, 496
Listeriolisina, 290
Luciferase, 503
Lúpus eritematoso discoide, 428-429
Lúpus eritematoso sistêmico, 424-428
diagnóstico, 427-428
em cão, 426-427
em equinos, 426
em gatos, 427
glomerulonefrite, 362-363
herança, 427f

patogênese, 162-163, 424f, 425-427

pré-disposição genética, 406, 426

síndrome hemofagocítica, 353-354

tratamento, 428

Lúpus felino, 427

Lúpus *See also* Lúpus Sistêmico Eritematoso

Lúpus sistêmico vesicular, 427

Ly49, 202, 204, 206, 206f

M

Mac-1, 134f, 438

Macrófagos *See also* Células M1 Células M2

alveolar, 42, 230, 308

antitumor, 390-391

apresentação de antígeno por, 98

células sentinela, 19-20

citocinas de, 23-24, 45f

citotóxico, 196

estrutura, 42, 43f

fagocitose, 43-45

fator estimulador de colônia de macrófagos (M-CSF), 307, 391

fator inibitório da migração, 57q

fenótipos, 47f

funções, 42-43, 55-56

história de vida, 42-43

inflamatória, 43

intravascular pulmonar, 42, 47-48, 48f, 57-58, 230, 254-255

leishmaniose, 314-315

linfonodos, 121

origens, 44f

peixe, 482

peritonite infecciosa felina, 307

produtos, 198-199

pulmonar, 254

recém-nascidos, 230

receptor de manose, 16

receptores, 46-47, 47f

regulatório, 220

tecido adiposo, 460-461, 461f

Macroglobulinemia, 161-162

MAdCAM-1, 247

Maedi-visna, 297, 304, 398, 453

Malassezia pachydermatitis, 341-342

Maleína, 369

Mannheimia hemolytica, 28-29, 222, 245, 267-268, 274, 289, 292, 305, 453, 460, 475

MAP quinase, 13-14, 143, 288-289

Marcador de vacinas, 264-265

Marsupiais

imunoglobulinas, 491

sistema imune, 226q, 491

Mastite, bovina, 25, 256

Mastócitos

células sentinela, 20

de mucosa, 251

desgranulação, 331, 332f

estrutura, 329, 330f

infecções, 334

inflamação, 358

intestinal, 253

localização, 329

mediadores, 332-333

receptores, 169, 251

regulação, 334

resposta a antígeno, 330-334

resposta a parasitas, 320-321

tipos, 330t

transdução de sinais, 331f

Material estranho, destino, 47-49

Medicamentos, hipersensibilidades a, 364

Medula

bursa, 117

linfonodo, 119

timo, 115

Medula, 119

Medula óssea

aloenxertos, 438, 447

células-tronco, 15, 210-211, 382, 455

estrutura, 114-115

órgãos linfoides primários, 118-119

produção de anticorpos, 126, 126f

supressão, 469-471

Megaesôfago, 421, 434

Meio HAT, 163, 164f

Melanina, 478, 482

Melanócitos, 413

Melanoma

suíno, 397

tratamento, 394, 474

vacina, 266-267, 395

Melfalan, 162

Membranas celulares, transferência de, 40q, 157q

Memória imunológica, 8
Meningite-arterite responsiva a corticosteroide, 411-412
Meningoencefalite granulomatosa, 412-413
Meningoencefalite necrosante, 412-413
6-mercaptopurina, 470-471
Metaloproteases, 431
Metilprednisolona, 469
Metionina formilada, 35-36
Metotrexato, 382-383, 432, 470
Metoxamina, 344
Miastenia gravis, 162-163, 403, 420-421, 420f
MICA, 105, 147-148, 204, 379
MICB, 105, 147-148, 204, 303
Micofenolato mofetil, 382-383, 473
Micoses fúngicas, 399
Micotoxinas, 460
Microbioma, 241
Microbiota, 241-245
Microbiota intestinal
 alergias, 216, 327-328, 339
 autoimunidade, 245, 406, 410
 benefícios, 243-245
 desenvolvimento do sistema imune, 119, 185-186, 227, 229, 243-244
 diversidade, 242f
 em recém-nascidos, 241-242
 exclusão de patógenos, 243-244
 importância, 97, 241, 257
 intestino grosso, 241-242
 obesidade, 460q
 regulação de linfócitos B por, 244-245

regulação de linfócitos T por, 245

Microdobras, 246-247

Micróglia, 42, 53

Microquimerismo, 405

Microscopia imunoelétrônica, 310f

Microsporidídia, 294-295

Mielina, 411

Mielocatexia, 440

Mieloma, 160-163, 508

Mielomas múltiplos, 58

Mielopatia degenerativa, 413

Mieloperoxidase, 33, 38, 440

Miíase cutânea, 324

Mimetismo molecular, 403-404, 405f

Miocardite, 426

Miopatia inflamatória, 433

Miosite, 426

Mitocôndria, 17, 191

Mitógeno pokeweed, 135-136, 447, 475

Mitógenos, 135-136, 227, 236, 322

Modulação por substrato, 63-65, 67, 68f

Molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), 34, 134

Molécula de ativação da sinalização de linfócitos (SLAM), 308

Moléculas carreadoras, 88-89

Moléculas de adesão, 134, 142

Moléculas ligantes de ferro, 38-39, 55-56

Moléculas vasoativas, 26f

 aminas, 26-27, 26t

 lipídios, 27

 peptídeos, 27, 224, 248-249

Monócitos

ativados, 23

características, 41-43, 92

estrutura, 42

Monotremos

imunidade em, 491

imunoglobulinas, 490-491

Moscas do chifre, 325

Mosquitos Culicoides, 111, 342

Motivos de ativação baseados no imunorreceptor de tirosina (ITAMs), 81-82, 153, 156

Muramidase dipeptídeo, 270, 474

Mutação, C3, 72f

Mutação gld, 196, 403

Mutação lpr (linfoproliferativa), 196, 403

Mutação somática, 160, 178, 181-182, 188, 213, 226, 465

Mutantes sensíveis a temperatura, 309

Mycobacterium avium, 117, 366, 453

Mycobacterium avium paratuberculosis, 28-29, 291, 293, 366, 496

Mycobacterium bovis, 136, 262, 321-322, 393, 393, 393, 474

Mycobacterium leprae, 287

Mycobacterium phlei, 367

Mycobacterium tuberculosis, 13-14, 37, 46, 51, 55, 195, 197, 245, 270, 284q, 286, 288, 290-291, 290t, 366-367, 462-463

Mycoplasma haemofelis, 419

Mycoplasma hyopneumoniae, 404

Mycoplasma hyorhinis, 430

Mycoplasma mycoides, 289, 404

MyD88, 14-15, 17, 43, 81, 247, 299, 313, 390-391, 410, 472-473

N

- N-acetilgalactosamina, 19
N-acetylglucosamina, 12, 17, 19, 29
NADPH oxidase (NOX), 37-38, 95, 289-290
Neospora caninum, 205-207, 313, 384
Nervo vago, 53
NETose, 36-37
Neurite alérgica experimental, 411, 412f
Neurite da cauda equina, 411
Neurocinina, 1, 22, 27, 224
Neuropeptídeos, 27, 223, 330
Neutralização, testes de, 500
 toxinas, 284-285, 510-511
 vírus, 301, 309
Neutrofilia, 54
Neutrófilo granulócito polimorfonuclear *See Neutrófilo*
Neutrófilos, 22-23
 adesão, 34f
 apoptose, 40
 armadilhas extracelulares (NETs), 36-37, 36f-37f, 290-291
 ativação, 32-33, 35
 citocinas de, 39
 citotóxico, 196
 corticosteroides e, 468
 destino, 40
 destruição, 37-39
 emigração, 33-35
 enzimas, 38-39
 estrutura, 32f, 33
 explosão respiratória, 37-38

fagocitose por, 35-39

função deficiente, 437-440

grânulos, 437

ingestão, 37

mudanças em, 34

no fluido sinovial, 431

opsonização, 36-37

origens, 30-31

peixe, 482

prostaglandinas e, 27

quimiotaxia, 35-36

reação de Arthus, 356

recém-nascidos, 230

receptores, 17, 39-40

Neutropenia imunomediada, 419

Nítrico óxido sintase-2, 22, 44-46, 57, 198-199, 286, 289-290

Nitrotirosina, 336

NK-lisina, 205

NKp46, 204

Nódulos linfomieloides, 487

Norepinefrina, 223, 334, 338

Novispirina, 29

Nramp, 1, 55q

Nucleotídeos CpG, 17-18, 46, 155-156, 266-267, 269-270, 288, 299, 474

Nucleotídeos dG, 17

Nuóцитos, 322q

O

Obstrução recorrente das vias aéreas, 358

Odor sexual, 414

Oftalmia periódica, 404, 413

Olho azul, 305, 305f, 357

2'5'-oligoadenilato sintetase, 300

Onchocerca cervicalis, 413

Oncogenes, 389, 396

Onicodistrofia, 427

Opsoninas, 36, 479

Opsonização, 30, 167-168, 285, 288, 312, 347

Órgão de Leydig, 483

Órgão epigonal, 483

Órgãos linfoides, 114f

em idosos, 464

na mucosa, 245-248

primários, 115-119

secundários, 119-126

Órgãos linfoides primários, 115-119

Órgãos linfoides secundários, 119-126, 138, 222, 226

Ornitina, 45, 199, 220

Osteoartrite, 364, 430

Osteoclastos, 161-162

Osteodistrofia, induzida por vacina, 281

Ostertagia ostertagi, 319-320

Otite externa, 340-342

Ouro e selênio coloidal, 502-503

Ovinação, 2

Ovinos

anafilaxia, 339

células NK, 207

genes da imunoglobulina, 184

grupos sanguíneos, 351

imunoglobulinas, 174

linfócitos, 135

linfócitos T gama/delta, 248

linfomas, 398

MHC, 107

placas de Peyer, 117-118

varíola, 2

Ovispirina, 29

Óxido nítrico, 22, 26-27, 45, 49, 55-56, 80-81, 196, 198-199, 253, 313, 336, 357, 404-405, 472-473

Oxitocina, 223-224

Ozônio, 357

P

Padrão biológico internacional, 260

Padrão translocon, 484

Padrões moleculares associados à lesão (DAMPs), 12, 17-19, 21, 33-34, 43, 63-65, 330, 379

Padrões moleculares associados à patógenos (PAMPs), 12, 14-17, 21, 32-33, 43-45, 52-53, 61-62, 147-149, 204-205

Pancitopenia neonatal bovina, 346, 353-354

Pancitopenia tropical, 162-163

Pancreatite linfocítica, 410-411

Panleucopenia felina, 237, 297, 452-453

Pannus, 429, 432

Papilomas, 397

Papilomavírus, 214

ParacórTEX, 128

ParacórTEX, 119-124

Parainfluenza, 3, 206-207, 274, 453

Paralisia em Coonhound, 411

Paralisia imunológica, 213

Paraqueratose hereditária, 445

Parasitas *See also* Protozoário Helmintos Artrópodes

alergia a, 328, 342-343

evasão da resposta imune por, 312f

Paratireoide linfocítica, 410

Parto, 386

Parvovírus suíno, 228

Pasteurella multocida, 2-3, 55, 262, 289-290

Pasteur, Louis, 2, 6

Pastor Alemão, cão

diarréia, 14q

pioderma, 448, 455

Patobiontes, 242, 283-284

Patógenos oportunistas, 4, 437, 444-445, 447-448, 452-453, 457, 459

Patógenos primários, 4

PCR de transcriptase reversa, 513

PCR em tempo real, 513

Peixe

autoimunidade, 485q

complemento, 483

imunidade adaptativa, 483-484

imunidade inata, 482-483

imunidade mediada por célula, 484

imunoglobulinas, 483-484

cadeias leves, 483

cadeias pesadas, 484

genes, 483-484

linfócitos T, 484

moléculas de MHC, 484, 485q

Peixes mandibulados, imunidade em, 482-484

Pele

células de Langerhans na, 94, 370
como barreira, 4
doenças da membrana basal, 416-417
imunidade, 255-256
linfócitos T na, 257
microbioma, 255q
proteína de barreira, 341
teste, 358
transplantes de pele, 8, 372, 381, 455

Pênfigo, 414

eritematoso, 415
foliáceo, 415
panepidermal pustular, 415
paraneoplásico, 415
vulgar, 415

Penfigoide bolhoso, 416

Penicilina

alergia, 342
como hapteno, 89

Pentraxinas, 54-55, 230, 479

Peptídeo ativo supressor, 464

Peptídeos formilados, 17

Peptídio Li associado à classe II (CLIP), 99

Peptídio relacionado ao gene da calcitonina, 27

Peptidoglicanos, 13-15, 17, 85

Pequenos RNAs de interferência, 479

Perforinas, 195, 205, 313

Peritonite infecciosa felina, 307, 362, 455

Peritonite infecciosa felina (FIP), 57, 90, 111, 162-163, 301, 305, 307

Permeabilidade intestinal, 232

Peroxidase de raiz forte, 502-503

Peróxido de hidrogênio, 35-36, 38, 256

Peroxinitrito, 44-45, 392

Peroxirredoxina, 322-323

Peste bovina

doença, 2, 2q

erradicação, 2q

vacinação, 2q, 262, 265

Pinocitose, 95, 198-199

Piscidinas, 482-483

Placa de Peyer

destruição, 452-453

estrutura, 117, 128, 246-247

função, 118, 244-245

íleo, 117, 184, 226, 246-247

jejuno, 117-118, 227, 246-247

Placas eosinofílicas, 343

Placenta, 111, 227-228

Placenta retida, 385

Planticorpos, 164

Plaquetas, 25, 25, 337-338, 419

Plasma seminal, 384

Plasmídio, 266-267, 267f

Plasmocitomas *See also* Mielomas

Plasmócitos

esplênicos, 124-126

estrutura, 158f

funções, 157-159, 159f, 381

intestinais, 247, 249

memória, 274

Plasmódio, 313

Plasmodium falciparum, 315

Pleiotropia, 75-76

Pleuropneumonia, bovina, 2

Pneumocystis jiroveci, 4, 16, 294-295, 441, 447, 452

Pneumonia por hipersensibilidade em seres humanos, 358

Pneumonite por hipersensibilidade, 357-359

Pólens, 341

Poliarterite nodosa, 406, 435

Poliartrite

autoimune, 406, 429-434

canina, 432

classificação, 433t

com polimiosite, 433

equina, 432

erosiva, 429-432

felina, 433

idiopática, 433

induzida por vacina, 281

lúpus, 426-427, 432-433

mediada por imunecomplexo, 364

não erosiva, 432-434

tipos, 433, 433t

Poliartrite felina, 433

Poliartrite lupoide, 432-433

Policondrite recidivante, 417

Polimiosite, 421

Polimorfismos em um único nucleotídeo (SNPs), 14q

Polineurite pós-vacinal, 411

Polissacáideo pneumocócico, 213

Polissacarídeos, bacterianos, [13](#), [85](#), [214](#), [285](#)

Porinas, [85](#)

Potencial zeta, [36](#)

Potro *See also* [Cavalo Equino](#)

desenvolvimento do sistema imune, [226](#)

doença hemolítica em, [348](#)

falha de transferência passiva, [235](#)

vacinação de, [237-239](#)

Pré-disposição genética, atopia, [327](#), [341q](#)

autoimunidade, [405](#)

tumores linfoides, [399q](#)

Pré-disposição racial

atopia, [341b](#)

autoimunidade, [406](#)

imunodeficiências, [437](#)

tumores linfoides, [399q](#)

Prednisolona, [381](#), [411-412](#), [416](#), [428](#), [469](#)

Prednisona, [162](#), [411-412](#), [428](#)

Premunição, [314](#)

Prenhez, [385](#)

Primatas

imunoglobulinas, [174](#)

infecções por retrovírus, [453](#)

lentivírus em, [453](#)

MHC, [109](#)

Privação, [460](#), [462](#)

Produção natural de citocinas, [197](#)

Profilina, [313](#)

Pronefros, [482-483](#)

Properdina, [65](#), [70](#)

Propiltouracila, 428
Propionibacterium acnes, 269-270, 393, 393, 474
Proporções ideais, 504-506
Propranolol, 334
Prostaciclinas, 27
Prostaglandinas, 26f, 27, 57, 331-333, 339, 357, 391
Proteases séricas, 65
Proteassomas, 100
Protectina, 49-50, 69, 474q
Protegrinas, 29
Proteína A, 289
Proteína associada à zeta 70 (ZAP-70), 81-82, 81f
Proteína Ativadora 1 (AP-1), 81-82
Proteína C reativa, 19, 54-55, 54f, 57, 66-67, 412, 419, 482-483
Proteína de alta mobilidade, box 1, 18-19, 18f, 43, 54, 57, 95, 192, 333-334, 379, 431
Proteína de aumento da permeabilidade bacteriana, 29
Proteína inflamatória de macrófago, 2, 24
Proteína M, 289
Proteína principal de fase aguda, 56
Proteína purificada derivada (PPD), 365-366, 374-375
Proteína quimiotática de monócitos, 1, 24, 43-44
Proteína quinase C, 156
Proteína quinase dependente de DNA, 442, 446-447
Proteína quinase R, 300
Proteínas Bence-Jones, 161-162
Proteínas de choque térmico, 18-19, 46, 85, 286, 323, 365-366, 403-404
Proteínas de fase aguda, 19, 22, 54, 54f, 56, 412, 419, 482-483
Proteínas de reconhecimento de peptidoglicanos, 17
Proteínas do mieloma, 161
Proteínas do surfactante, 19, 230, 253, 255, 298

Proteínas do transportador para processamento antigênico (TAP), 100, 106

Proteínas G, 77, 78f, 156

Proteínas ligadoras de GTP *See* proteínas G

Proteínas ligantes de lipopolissacarídeo, 55, 230

Proteínas Mx, 300

Proteínas RTX, 289

Proteínas S100, 18-19, 323

Proteinúria, 232

Proteoglicanos, 97

Protozoário, imunidade a, 312-317

Pró-zona, 508-509

Pruriceptores, 341b

Prurido, 340-343, 371

Prurido da costa do golfo, 342

Pseudogenes, 103, 172-173, 182, 184, 186

Pseudomonas aeruginosa, 16, 67-69, 288, 290

Pseudopelada, 415

Púrpura hemorrágica, 293, 364

Q

Queratinócitos

como células apresentadoras de antígeno, 98

peptídeos antibacterianos de, 256

receptores de reconhecimento de padrões, 256

Queratite superficial crônica, 429

Quil A, 270, 350-351

Quimase, 334

Quimera, 210-211

Quimiocinas

classificação, 25f

funções, 22, 24-25, 34-36, 43, 49-50, 75, 95, 121, 192-193, 331-332, 357, 379, 431

nomenclatura, 24t

Quimiotáticos, 35-36

Quimiotaquia, 35-36, 70-71

Quinases, 76-77

Quinases Src, 153

Quitina, 328, 332-333

Quitinases, 318, 331-332

R

Radiação, 468

Radiação ultravioleta, 425

Radioimunoensaios, 163, 409, 496

Raiva, 297, 301

RANTES, 24

Reação a tuberculina, 365-369

Reação cruzada, 90

Reação de Arthus, 356, 356f

Reação de fase tardia, 334, 343

Reação em cadeia da polimerase, 309, 439, 442, 455-456, 458, 512, 512f

Reações à jonina, 369

Reações de hipersensibilidade tardia, 200, 286, 321-322, 439

Reações transfusionais, 347, 352-353

Receptor de imunoglobulina polimérica (PIgR), 168, 249, 250f, 254

Receptor de manose-fucose, 19

Receptor de morte, 193

Receptores

acetilcolina, 420

associado a canal, 76

associado a tirosina quinase, 77

citocina, 76-79

decoys, 79

famílias, 78-79

solúveis, 79

coestimulatórios, 141-142

complemento, 69-70, 134

edição, 181, 212, 402

fator de necrose tumoral, 95

Fc *See Receptores Fc*

glucano, 220

inibitórios, 215-216

interleucinas *See Interleucinas individuais*

linfócitos B, antígeno, 151-153, 169, 172, 176-178, 182-183, 425

linfócitos T, antígeno, 103, 130-131, 138-140, 140f, 140t, 186-187, 191, 212

macrófagos, 35f

manose, 95, 220

neutrófilos, 39-40, 40f

rianodina, 420

tipo Toll, 13q, 14-15, 17-19, 22, 46, 52-53, 75, 81f, 85, 95, 97, 155-156, 186, 198, 203, 213, 242-243, 247, 284, 288, 299, 315, 330, 389, 427, 462-464, 481, 481

Receptores de antígeno de linfócitos T

alfa/beta, 138, 366, 370

características básicas e funções, 103, 130-131, 132f, 133, 138-140, 140f, 140t, 186-187, 191, 211

complexo CD3, 142

diversidade, 186-189

gama/delta, 138, 147-149, 286, 366, 370

genes codificantes para, 186

transdução de sinais, 81-82, 81f, 140, 143

Receptores de antígenos, 82f, 103, 130-131, 132f, 133, 138-140, 143, 151-153, 157f, 186-187, 191, 210, 210

Receptores de genes induzidos por ácido retinoico *See Receptores tipo RIG*

Receptores de histamina, 26-27

Receptores de Interleucina, 10, 78

Receptores de interleucina, 1, 23-24

Receptores de Interleucina, 2, 77f, 79, 222, 312, 313, 446-447, 464

Receptores de recirculação linfocitária, 121-122, 247

Receptores de reconhecimento de padrões, 12, 19, 36, 43, 54-55, 94, 243, 299, 330

Receptores do tipo NOD, 12, 15, 218-219

Receptores do tipo Toll

células epiteliais intestinais, 242-243

células NK, 203

em peixes, 482

funções, 15-15, 13q, 17-19, 23, 46, 52-53, 75, 85, 95, 97, 186, 284, 297, 313, 390-391, 425, 462-463

intracelulares, 14-15

invertebrados, 479

linfócitos, 247

linfócitos B, 155-156, 213

macrófagos, 198, 464

mastócitos, 330

na superfície celular, 14-15

sinalização, 81f, 288

Receptores Fc

basófilos, 335

características básicas, 36, 46-47, 94, 105, 133, 133t, 152, 155, 169, 215-216, 249, 301

células dendríticas, 94

células NK, 201

eosinófilos, 319-320, 337-338

FcRn, 105, 215, 231-232, 255, 473

linfócitos B, 215, 237

macrófagos, 357

mastócitos, 328

neutrófilos, 36

parasitas, 322

plaquetas, 337-338

Receptores imunoglobulina-símile de células *natural killer* (KIR), 202-204, 206

Receptores NKG2D, 202, 204-206, 284

Receptores olfatórios de feromônio, 112

Receptores proteicos scavenger, 134-135

Receptores tipo RIG, 12, 15, 218-219

Receptor ligante de manose, 46

Receptor similar ao domínio de oligomerização ligante de nucleotídeo *See Receptor similar a NOD*

Recombinação

TCR, 186

troca de classe, 172

V(D)J, 171-172, 445

Recombinação recíproca, 104-105

Recombinases, 172, 181, 482

Redes imunológicas, 9

Refractometria, 235

Regacina, 1, 24

Região Fab, 151, 151f, 166-167

Região Fc, 66, 151, 151f, 160, 166-167

Regiões Determinantes de Complementariedade (CDR), 140, 152, 152f, 170, 181, 182f

Regiões estruturais, 152

Regiões hipervariáveis

BCRs, 152

genes, 182f

imunoglobulinas, 152

receptores linfocitários, 481

receptores linfocitários variáveis, 481

TCRs, 140

Regiões variáveis

genes, 177

imunoglobulinas, 152

receptores de linfócitos, 481

TCR, 139-140, 186

Regulação das respostas imunes

células NK, 206

falha da, 402-403

linfócitos B, 213, 215

mediada por anticorpo, 215

mediada por antígeno, 214

neural, 222-224

pela imunidade inata, 218-221

por células dendríticas, 220

por células supressoras naturais, 220-221

por linfócitos T, 216-218

por macrófagos, 220

processamento de B1619antígeno e, 214

Regulação negativa de citocinas, 303

Regulação neural, 222-224

Regulador autoimune (AIRE), 211-212, 403

Rejeição acelerada, 379

Rejeição aguda de aloenxerto, 379

Rejeição aos aloenxertos

cardíaca, 382

ciclostomados, 482

córnea, 220, 382

destruição, 381

fígado, 211, 381

imunidade adaptativa, 379-380

invertebrados, 480

mecanismos inatos, 379

medula óssea, 382-383

osso, 382

patogênese, 379-381

peixe, 484

pele, 372, 381

prevenção, 381

processo, 377-379

renal, 379-381

tumores, 388-390

via direta, 379-380

via indireta, 379-380

Rejeição aos enxertos, 8, 480

Rejeição crônica a transplante, 379, 381

Rejeição hiperaguda ao enxerto, 379-380

Répteis

complemento, 488

imunoglobulinas, 487

rejeição ao aloenxerto, 488

Resistina, 461

Resolvina, 49-50, 474q

Resposta anamnéstica (memória), 6, 146, 156, 158-160, 200

Resposta eritematosa, 343

Resposta imune

adaptativa, 5-6, 5f, 84, 230, 236, 284-287, 301-302, 312-315, 479-480, 483-485

cinética, 7f, 259, 268

inata, 4-5, 230, 284, 294, 298-301, 312, 318, 478-479, 482-483

regulação, 71, 209-224

Resposta imune humoral *See Imunidade mediada por anticorpo*

Resposta imune mediada por células

antibacteriana, 286

antifúngica, 295

antiviral, 301-302

características, 5, 8, 190-191

contra parasitas, 321-322

contra protozoários, 313

in vitro, 372-375

in vivo, 372

mensuração de, 372-375

Resposta imune primária, 6, 159-160, 168, 168f

Resposta imune secundária, 7-8, 159-160

Respostas imunológicas dependentes de anticorpos, 6-8, 301

Respostas inatas sistêmicas, 52-53

Retrovírus, 297-298, 403, 426, 453

Retrovírus endógenos, 384, 454

Retrovírus símio tipo D, 453

Revacinação, 274-275

anual, 275

Rhodococcus equi, 28-29, 230, 230q, 284, 286, 364, 432, 441, 443

Rhus radicans, 89

Ribonucleoproteínas, 425

Ribonucleotídeo reductase, 45

Rim anterior, 482-483

Rinite alérgica, 341, 344

Rinite alérgica, 359

Rinotraqueíte felina, 238, 257, 273

Rinovírus, 241-242

RNA de interferência, 479, 480f

RNA, fita dupla, 97, 269-270, 298-299, 479

RNA polimerase, 82
Roedores, imunoglobulinas, 174
ROR- γ t, 146-147
Rotavírus, 236
Rúmen, 241-242
Ruminantes *See also* Bovinos
 colostro, 231
 linfócitos T gama/delta, 148-149, 248
Ruptura do ligamento cruzado, 430, 433-434

S

Saccharopolyspora rectivirgula, 357-358
Sais de ouro, 432
Salbutamol, 334, 344
Saliva
 artrópode, 324
 IgA, 252
Salmon, Daniel, 3
Salmonella choleraesuis, 3
Salmonella enterica Dublin, 291-292
Salmonella enterica, 19, 85, 286, 290t, 292-293
Salmonella gallinarum, 302
Salmonella pullorum, 293
Salmonella typhimurium, 55q, 205, 284, 286, 289, 291-292, 513
Saponinas, 270, 323
Saposinas, 195
Sarcoma de Kaposi, 388
Sarcomas
 local de injeção, 395-397
 prevalência, 396
 vacina associada, 396

Sarcomas associados ao sítio de injeção *See Sarcomas*

Sarcoma venéreo transmissível, 396

Sarna demodécica, 324, 460

Scrapie, 111, 261

Seios linfáticos, 119

Seleção negativa, 116-117, 160, 211-212

Seleção positiva, 116, 160, 211

Seleção superdominante, 109-110

Selectinas

E-, 34

L-, 33-34, 123, 129

P-, 33-34

propriedades básicas, 43-44, 135

Selênio, 462, 475

Serotonina, 27, 67-69, 331-332, 335-336, 338-339, 366

Serpinas, 322

Serprocidinas, 29

Siderocalina, 55

Sideróforos, 55

Simbiose, 241

Sinais de alarme, 12

Sinais endógenos, 12

Sinais exógenos, 12

Sinapses imunológicas, 142-143, 142f, 193, 194f, 205

Sinapses, imunológicas, 142-143, 142f, 193, 194f, 205

Síndrome choque tóxico, 58, 59f

Síndrome da hiper IgM, 450

Síndrome da hiperviscosividade, 161-162

Síndrome da imunodeficiência adquirida, 1-2, 453

Síndrome da imunodeficiência em potro, 444-445

Síndrome da imunodeficiência juvenil em lhamas, [459-460](#)
Síndrome da poliartrite juvenil, [433](#)
Síndrome da resposta inflamatória sistêmica, [57-58, 58f](#)
Síndrome de a DiGeorge, [450](#)
Síndrome de Chédiak-Higashi, [306, 437-438, 437f](#)
Síndrome de imunodeficiência em pôneis Fell, [444-445](#)
Síndrome de Sjögren, [429](#)
Síndrome de Stevens-Johnson, [371-372, 473](#)
Síndrome de Wiscott-Aldrich, [450](#)
Síndrome do aprisionamento de neutrófilos, [440](#)
Síndrome do Collie cinza, [440](#)
Síndrome do nariz branco, [492-493](#)
Síndrome hemofagocítica, [353-354](#)
Síndrome hipereosinofílica, [343](#)
Síndrome multissistêmica de definhamento pós-desmame, [459](#)
Síndrome nefrótica, [362-363, 466](#)
Síndrome respiratória e reprodutiva suína (PRRS), [308](#)
Síndromes de imunodeficiência, [444-445, 453, 466](#)
Síndrome uveodermatológica, [413-414](#)
Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada, [413](#)
Sinergia, [75-76](#)
Sistema ativador de profenoloxidase, [479](#)
Sistema BoLA, [107](#)
Sistema CD, [16q, 86, 129](#)
Sistema Complemento
 alelos, [430](#)
 anticorpos contra, [402](#)
 ativação, [64f, 66f, 168, 347](#)
 C3a, [67-69](#)
 C5a, [35-36, 67-69](#)

características básicas, 4, 29, 61

células B, 155

ciclostomados, 481

coagulação sanguínea, 70

componentes, 63, 63q

consequências da ativação, 69f, 70-71

deficiências, 71-73, 361, 364, 425

em invertebrados, 479

funções, 62f

genes, 71, 106

inativadores, 69

inflamação, 70

morte bacteriana, 284

opsonização, 284-285

peixe, 483

quimiotaxia, 70-71

recém-nascidos, 230

receptores, (CR), 46-47, 69-70, 133, 241-242, 328

regulação imune, 71

teste de fixação, 261, 309, 510, 511f

vias, 63-69

alternativa, 62-65, 64f, 294-295, 324, 383-384, 479

amplificação, 62, 67-69

clássica, 19, 62, 66-67, 67f, 167, 256, 284-285, 356

lectina, 62, 65-66, 479

regulação, 69-70, 69f

Sistema ELA, 106-107

Sistema FLA, 109

Sistema imune

desenvolvimento, 226-229

estimulação, 474-476

supressão, 468

Sistema imune adaptativo, 4, 84

Sistema imune adquirido *See Sistema imune adaptativo*

Sistema mononuclear fagocítico, 42, 42f, 48, 93

Sistema nervoso autônomo, 223

Sistemas de secreção do tipo III, 289

Sítios efetores intestinais, 247-248

Sítios indutores, 245-247

Smith, Theobald, 3

Soro, 6f, 495

Soro antilinfocitário, 473

Sorologia, grupos sanguíneos, 350-353

Spätzle, 479

Staphylococcus aureus, 16, 28-29, 55, 58, 205, 230, 256-257, 289

Staphylococcus epidermidis, 288

STAT, 78, 146

Streptococcus agalactiae, 256

Streptococcus equi, 28-29, 88, 273, 292-293, 364

Streptococcus fecalis, 419

Streptococcus pneumoniae, 37, 54-55

Streptococcus pyogenes, 67-69, 288, 291, 403

Streptococcus suis, 245, 254-255

Strongylus vulgaris, 162-163

Subpopulações de linfócitos linfócitos T

auxiliar

linfócitos T auxiliares, 146

linfócitos T auxiliares, 93, 142-143, 145, 198, 212-213, 287, 294, 307, 313, 323, 340, 366, 369-370, 381, 384

linfócitos T auxiliares, 29, 96-97, 146-147, 216, 219-220, 245, 256, 284, 324, 334, 396, 431

linfócitos T auxiliares, 93, 142-143, 145, 230, 287, 307, 319, 328, 340, 384

subpopulações, 93, 137-149, 145f

citotóxica, 138, 192-193, 196, 284-285, 301-302, 313, 372, 378, 381, 390-391

linfócitos T reguladores, (linfócitos Treg), 138, 211, 216-218, 223, 226, 243, 245, 252, 315, 324, 385, 391-392, 462, 472-473

Subsistemas, imunidade inata, 11-12, 478

Substância P, 27

Suínos

anafilaxia, 339

antígenos leucocitários (SLA), 103-104

associado a tirosina quinase, 77

células dendríticas em, 97

células NK, 207

circulação de linfócitos T, 124f

desenvolvimento do sistema imune em, 227

doença de depósito denso, 363

doença hemolítica, 351-352

genes da imunoglobulina, 185

glomerulopatia, 363

grupos sanguíneos, 90, 351

imunoglobulinas, 169, 174

linfócitos, 135

linfócitos T gama/delta em, 148-149

linfonodos, 123-124, 124f

MHC, 107

placas de Peyer, 117-118

trombocitopenia, 352

xenotransplantes, 383-384

Suínos *veja* Porcos

Sulfato de condroitina, 330

Sulfato de heparan, 19, 95

Superantígenos, 93, 144, 144f, 302, 308, 404

Superfamília das imunoglobulinas, [134](#), [138](#)

Superorganismos, [241](#)-[242](#)

Superóxido dismutase, [38](#), [322](#)

T

T19, [135](#)

Tacrolimus, [81](#)-[82](#), [342](#), [344](#), [378](#)-[379](#), [417](#), [472](#), [472f](#)

Taenia solium, [323](#)

Taeniasstatina, [323](#)

Talina, [205](#)

Taquizoítos, *Toxoplasma*, [313](#)

Tecido adiposo, [460](#)-[463](#), [461f](#)

Tecido de granulação, [51](#)

Tecido linfoide associado à mucosa, [245](#)

Tecido linfoide associado ao brônquio, [245](#)

Tecido linfoide associado ao intestino (GALT), [185](#), [245](#)

Técnicas com imunoperoxidase, [121f](#), [502](#), [502f](#)

Teileriose (febre da costa leste), [313](#), [317](#)

Telodorsagia circumcincta, [318](#), [320](#)

Terapia com imunoglobulina intravenosa (IVIG), [372](#), [419](#)-[420](#), [473](#)-[474](#)

Terapia com Interleucina, [2](#), [475](#)

Terapia de hiposensibilização, [342](#)-[343](#)

Teste cervical comparativo, [367](#)-[368](#)

Teste de aglutinação de látex, [235](#), [509](#)-[510](#)

Teste de aglutinação em potro ictérico, [349](#)

Teste de anticorpos com fluorescência *See Imunofluorescência*

Teste de Coggins, [507](#)

Teste de contato, [371](#)

Teste de floculação, [504](#)

Teste de paternidade, [353](#)

Teste de Schirmer, [429](#)

Teste de Stormont, 368

Teste de turbidez do sulfato de zinco, 235

Teste intradérmico único, 367

Teste oftálmico, 369

Teste radioalergossorbente (RAST), 343-344, 496

Testes

 erros, 513, 513f

 especificidade, 513

 sensibilidade, 513

Testes anticópicos de fluorescência indireta, 497

Testes,抗ígenos, 402

Testes com anticorpos de fluorescência direta, 496

Testes cutâneos intradérmicos, 343, 365-368

Testes cutâneos para diagnóstico de Brucella, 369

Testes de aglutinação em cartão, 352

Testes de antiglobulina, 350, 418-419, 455, 509, 509f

Testes de Citotoxicidade, 510

Testes de *Brucella* com antígenos tamponados, 293

Testes de imunodifusão, 309, 507-508

Testes de ligação primária, 495-496

Testes de ligação secundária, 495, 504

Testes de precipitação, 504-508

Testes de proteção, 512

Testes de tuberculina, 367, 368t

Testes imunológicos, aplicações diagnósticas, 513-514

 sensibilidade, 495t

Testes intrapalpebrais, 369

Testes sorológicos, reagentes, 495-496

Teste térmico curto, 368-369

Testosterona, 117

Tétano

imunoglobulina, 260

toxina, 6-7, 510-511

toxóide, 156-157, 292

vacinação, 3, 6

Theileria parva, 313

Timectomia, 115-116, 116t, 128, 421, 483

Timidina quinase, 264

Timidina, triciada, 136q

Timidina triciada, 372-373

Timo

antígenos independentes, 156, 215

atrofia, 453

desenvolvimento, 226

estrutura, 115

função, 115-116, 189, 211-212

localização, 115

tolerância central no, 212f

Timócitos, 116

Timulina, 445

Tireoide

anticorpos contra, 281

doença autoimune, 409-410

Tireoidismo linfocítico, 409-410

Tirosina, 479

Tirosina quinases, 76-77, 77f, 212-213, 331

Tirozinase, 395

Titina, 420

Titulação, anticorpo, 508

Título, 508

T, linfócitos *See* [Linfócitos T](#)

Tolerância

 células dendríticas, indução por, [96](#)
 central, [211-212](#)
 duração, [211f, 213-214](#)
 linfócitos B, [213](#)
 linfócitos T, [211-213](#)
 mecanismos, [210-213, 214f](#)
 oral, [213, 252](#)
 periférica, [212-213](#)

Tonsilas, [245, 252](#)

Tosse, [49](#)

Toxina estafilocócica alfa, [256-257, 511](#)

Toxinas ambientais, [460](#)

Toxinas, neutralização, [284-285](#)

Toxina T-2, [460](#)

Toxocara canis, [319-320](#)

Toxoides, [85, 259-260, 292](#)

Toxoplasma gondii

 infecções, [197, 220, 311-313, 314f, 384, 460](#)
 testes cutâneos, [369](#)
 vacinação, [316](#)

Traço A-46, [445](#)

Transcriptase reversa, [298](#)

Transdução de sinais, [33f, 77f, 79-82](#)

 linfócitos B, [82f, 153](#)

 linfócitos T, [81f, 140, 143](#)

 TLRs, [14-15, 15f, 142](#)

 vias, [78q, 79, 81f](#)

Transferência passiva de imunidade materna, [233-236](#)

carência de ingestão, 234
diagnóstico de, 235
falha de absorção, 234
insuficiência na produção, 233

Transferrina, 55, 198-199

Transfusão total, 349

Transfusões incompatíveis, 352

Transfusões incompatíveis, 347

Transfusões plasmáticas, 235

Transfusões sanguíneas, 347-353

Transglutaminase, 199

Transmissão de volume, 74

Transmissão em rede, 74

Transplante de rim, 8, 88, 106, 379-381

Transplantes de órgãos, 376-377

Transportador de proteínas, 100

Tratamento com zinco, 445

Trato digestório, antígenos em, 49

Trato gastrointestinal, imunidade no, 252-253

Trato respiratório
antígenos no, 49
imunidade no, 245, 253-255, 273, 357-359

Trato urogenital, imunidade no, 255

Triancinolona, 342

Trichinella spiralis, 111, 320-321, 323, 460

Trichomonas vaginalis, 312

Trichostrongylus colubriformis, 111

Trichuris muris, 318, 320

Tricotecenos, 460

Trifosfatase guanosina Mx, 300

Tripanossomíase, 111

variação antigênica, 315-316, 316f

Tripanotolerância, 312

Triptofano, 220

Trifosfato de inositol, 78, 79f, 81-82

Troca de classe, 215

Troca de cromátide irmã, 186

Troca de Fab, 166-167

Trofoblasto, 220, 299, 319, 384

Trombina, 27, 33-34

Trombocitopenia

autoimune, 315, 419-420, 425

mieloma, 161-162, 419-420

neonatal, 350

Tromboxanas, 27, 34

Trypanosoma brucei, 312

Trypanosoma congolense, 312

Trypanosoma cruzi, 313, 403

Trypanosoma lewisi, 315

Trypanosoma theileri, 315

Tuberculina, derivado de proteína purificada, 365-366

Tubérculos, 369-370, 369f

Tuberculose *See Mycobacterium*

bovina, 287

Tumores

antígenos, 389-390, 389f

associado ao local de injeção, 395-397

células NK, 201

como aloenxertos, 388-390

falha de imunidade contra, 391-393

imunidade, 389

imunossupressão por, 391-392

imunoterapia, 393-395

inflamação e, 390-391

linfoide, 398-399

seleção celular, 393

vacinas contra, 395

Tumores linfoides, 398-399, 399t, 403, 454

Tumores sarcoides, 111, 397

Tumor facial dos diabos-da-Tasmânia, 397

U

Ubiquitina, 100

UCD, 140, 450

Úlceras em roedores, 343

Úlceras eosinofílicas, 343

Uridina trifosfato, 49

Urticária, 339, 339f

Urticária nasolacrimal, 340-341

Urushiol, 89, 370-371

V

Vaccinia, 265

Vacinação *See also* Imunização

avaliação, 276

consequências adversas, 278-281

contra bactérias, 292

contra cáries, 252

contra helmintos, 323-324

contra protozoários, 316-317

contra vírus, 309

cronograma, 274-275

estratégias, 275-276

falha, 276-278

nas superfícies corpóreas, 240

Vacina contra a raiva felina, 237

Vacina contra doença de Marek, 228, 261-262, 303, 395

Vacina contra *Clostridium chauvoei*, 274

Vacina contra *Taenia ovis*, 324

Vacina contra parvovírus, 261-262, 265

Vacina contra pseudorraiva, 222-223, 237-239, 264

Vacina mutante J5, 256-257

Vacinas

administração, 273-275

administração incorreta, 276

anel, 276

antibacteriana, 292

antígenos múltiplos, 274

antiviral, 309

associada a tumor, 396

atenuação, 262

autoimunidade induzida por, 281, 485q

avaliação, 276

caninas, 274

categoria I, 263-264

categoria II, 264-265

categoria III, 265-266

categoria IV, 266-268

construídas geneticamente, 259-260

contraceptiva, 414

cronogramas, 274-275

custo-benefício, 266q

de plantas, 264

DIVA, 264-265

efeitos adversos, 279, 281

efeitos em raças, 277-278

eficácia, 281-282

em aerossol, 273, 276

erros na fabricação, 280

essenciais (principais), 238, 273

estratégias, 275-276

falha na resposta, 276-278

felinas, 274, 395-397

helmintos, 323-324

imunossupressão por, 280

inativadas, 262, 309

intranasais, 273

marcador, 264-265

mortas, 262, 261b

opcionais (não essenciais), 273

orais, 265

peixe, 273-274

polinucleotídeo, 266-268

polivalente, 292

preditivas, 276

produção de, 281-282

protozoário, 316-317

reações alérgicas a, 278-279

recombinante, 239, 263-266

tamanho do corpo, 277-279

tecnologia, 262-268

toxicidade, 279

varíola, 2

vivas modificadas, 261-262

Vacinas com parasitas irradiados, 323

Vacinas com vetor *Canarypox*, 239, 265

Vacinas contra *Brucella*, 261-262

Vacinas contra leishmaniose, 317

Vacinas contra raiva, 2-3, 237, 262, 309, 411

Vacinas contra verme do pulmão, 274

Vacinas de polinucleotídeos, 266-268, 266f

Vacinas DIVA (Diferenciação entre animais imunizados e vacinados), 264-265

Vacinas essenciais, 273

Vacinas felinas, 263, 265

Vacinas intranasais, 273

Vacinas para Doença de Newcastle, 228, 264, 273, 297, 309

Vacinas principais *See* Vacinas Essenciais

Vacinas recombinantes, 265-266, 325

Vacinas vivas modificadas, 309

Vacinologia reversa, 268

Vagina, imunidade na, 255

Vantagem heterozigótica, 109-110

Variação antigênica

em bactérias, 291

em helmintos, 322

em protozoários, 316

em tripanossomas, 315-316

em vírus, 302-303, 308

Varíola, 2

Varíola bovina, 2, 303

Variolação, 2

Vasculite imune, [434-435](#)

Vasculite, imunomediada, [316](#), [356](#), [364](#), [412](#), [434-435](#)

Vasculite leucocitoclástica, [435](#)

Vasos linfático, [119](#), [122-123](#), [125f](#)

Venenos de serpente, [87](#)

Vênulas de endotélio alto, [120](#), [122f](#), [125](#)

Vermes *See Helmintos*

Vertebrados, imunidade em, [480-481](#)

Vesículas, [370](#)

Via da JAK-STAT, [82](#), [145](#), [198-199](#), [300](#)

Via da perforina, [194-195](#), [194f](#)

Via das lectinas, [66f](#)

Via do NF-AT, [81-82](#), [143](#), [156](#), [218-219](#)

Via ISG15, [300](#)

Vigilância imunológica, [388](#)

Vincristina, [419-420](#)

Vírions, [85-86](#)

Virocinas, [303](#)

Viroma, [241](#), [297q](#)

Virulência, [4](#)

Virulência residual, [309](#)

Vírus Akabane, [228](#)

Vírus Cocksackie, [404-405](#)

Vírus da doença da fronteira, [452-453](#)

Vírus da imunodeficiência felina

diagnóstico, [458](#), [502](#)

características, [304](#), [456](#)

imunidade, [458](#)

imunossupressão, [457-459](#)

patogênese, [456-457](#)

transmissão, 456

tratamento, 458

vacina, 458

Vírus do Oeste do Nilo, 265-267, 297-298

Vírus Epstein-Barr, 297-298, 403

Vírus *See also* Doenças específicas

ácidos nucleicos, 12-14, 299

animais recém-nascidos, 237-239

antígenos, 85-86, 297

antígenos endógenos, 99

estrutura, 86f, 297

evasão da imunidade, 302-305

hemaglutinação, 510

imunidade adaptativa, 301-302

imunidade inata, 298-301

imunidade mediada por anticorpo, 301

imunidade mediada por célula, 301-302

imunossupressão por, 452-453

infecções, patogênese, 297-298

latência, 304-305

sorologia, 309-310

testes de neutralização, 309

vacinação, 309

Vírus sincicial felino, 433

Visons

anticorpos antiesperma, 414

doença aleutiana, 301, 304-307, 362

enterite, 273

Vitamina A, 216, 244-245, 462, 462f, 475

Vitamina D, 284q, 285f, 410, 462-463, 463f, 475

Vitamina E, 38, 462, 475

Vitaminas, como imunoestimulantes, 475

Vitronectina, 69

Vômito, 4

Von Behring, Emil, 3

W

WC1, 129, 134-135, 216, 366

Western blotting, 440f, 458, 500-501, 501f

X

Xenohibridoma, 164

Xenotransplantes, 321, 377, 383-384, 480

Xerostomia, 429

Y

Yersinia enterocolitica, 90, 291-292

Yersinia pestis, 290

Z

Zimosan, 474

Zona de equivalência, 504

Zona marginal, baço, 124-126