

# Introdução à resposta imune

CRISTIANE DUQUE  
DENISE M. PALOMARI SPOLIDORIO  
MAURÍCIO CHAGAS

O sistema imune é o conjunto de células e tecidos responsáveis pela defesa do corpo contra organismos externos. Apesar de essencial para a sobrevivência dos seres humanos, ao nascimento, as crianças ainda não possuem o sistema imune apto para combater mesmo as infecções simples. Isso ocorre porque, para que a imunidade se desenvolva, é necessário o contato com o agente agressor. Entretanto, dependendo da patogenicidade do microrganismo, esse contato pode levar à morte do hospedeiro. Por isso, populações inteiras foram eliminadas nos séculos passados quando expostas a novas infecções.

Com o objetivo de induzir a imunidade sem desenvolver a doença, foram introduzidas as **vacinas**, que utilizam partes do patógeno ou o patógeno enfraquecido para que o sistema imune possa elaborar uma resposta protetora contra ele. O conhecimento dos componentes que integram o sistema imune e dos mecanismos de interação entre patógeno e hospedeiro auxilia não somente na descoberta das vacinas, mas também na compreensão das doenças, principalmente as de caráter autoimune, visando à sua prevenção ou ao controle da sintomatologia.

## OBJETIVOS DE APRENDIZAGEM

- Classificar os tipos de resposta imune
- Definir quais células compõem o sistema imune
- Conhecer os tecidos envolvidos na resposta imune
- Caracterizar os tecidos linfoides orais



Qualquer organismo capaz de causar uma doença é considerado **patógeno**. Porém, quando habita normalmente o corpo sem induzir sintomas de doença, é denominado **comensal**, como espécies de *Candida*, fungo saprófita que habita a cavidade bucal. Bactérias, fungos, vírus e parasitas (subdivididos em protozoários e vermes) são os quatro grupos de patógenos que podem habitar os organismos vertebrados. Eles causam doenças que podem ser resolvidas ou não pelo sistema imune, dependendo do contato inicial com o microrganismo na infância e da resistência genética inata do hospedeiro.

Para que o patógeno cause uma infecção, é preciso que ele atravesse as principais barreiras físicas do organismo: a pele e as mucosas.



A **pele** é uma superfície composta de epitélio queratinizado que não permite a entrada de microrganismos, a não ser que sofra uma lesão química ou física. As mucosas também são compostas por epitélio, mas que permite a entrada seletiva de nutrientes, sendo mais suscetível à penetração microbiana. Essa suscetibilidade, porém, é limitada pela secreção contínua de muco pelas próprias células do epitélio mucoso. Na ocorrência de rompimento dessas barreiras e entrada de microrganismos, a resposta imune do hospedeiro é ativada.

## TIPOS DE RESPOSTA IMUNE

Nos organismos vertebrados, existem dois tipos de resposta imune: uma inicial, denominada inata, e outra tardia, denominada adquirida.



A **imunidade inata** é formada pelos seguintes componentes:

- barreiras físicas, como os epitélios, e barreiras químicas, como as substâncias antimicrobianas produzidas pelas células epiteliais;
- macrófagos e neutrófilos, que realizam o processo da fagocitose, células dendríticas e células *natural killers* (NK), ou assassinas naturais;
- sistema complemento – cascata de reações enzimáticas produzidas por proteínas plasmáticas desencadeadas pela presença do patógeno;
- citocinas – proteínas produzidas por diversos tipos celulares que regulam as atividades das células da imunidade inata.

A imunidade inata é inespecífica e atua sobre qualquer agente agressor, tentando controlar a infecção. Após o contato com o patógeno, o organismo vai gerar uma resposta imune específica, produzindo anticorpos, denominados imunoglobulinas (IgA, IgE, IgG e IgM). Esta é conhecida como **imunidade adquirida** ou **adaptativa** e é representada pelas células T e B, mas envolve outros componentes, como o sistema complemento e as citocinas, também presentes na resposta inata, como já mencionado.



A **imunidade adquirida** apresenta caráter discriminatório e capacidade de memória, podendo responder prontamente ao patógeno quando o organismo for exposto a ele repetidas vezes.

As substâncias que entram no organismo e induzem a resposta imune, sejam patógenos ou corpos estranhos, são denominadas **antígenos**.

É importante lembrar que ambas as respostas se complementam: as células da imunidade inata estimulam a produção da resposta adquirida, a qual, por sua vez, utiliza os recursos da resposta inata para auxiliar na eliminação do agente intruso no organismo (Fig. 1.1).

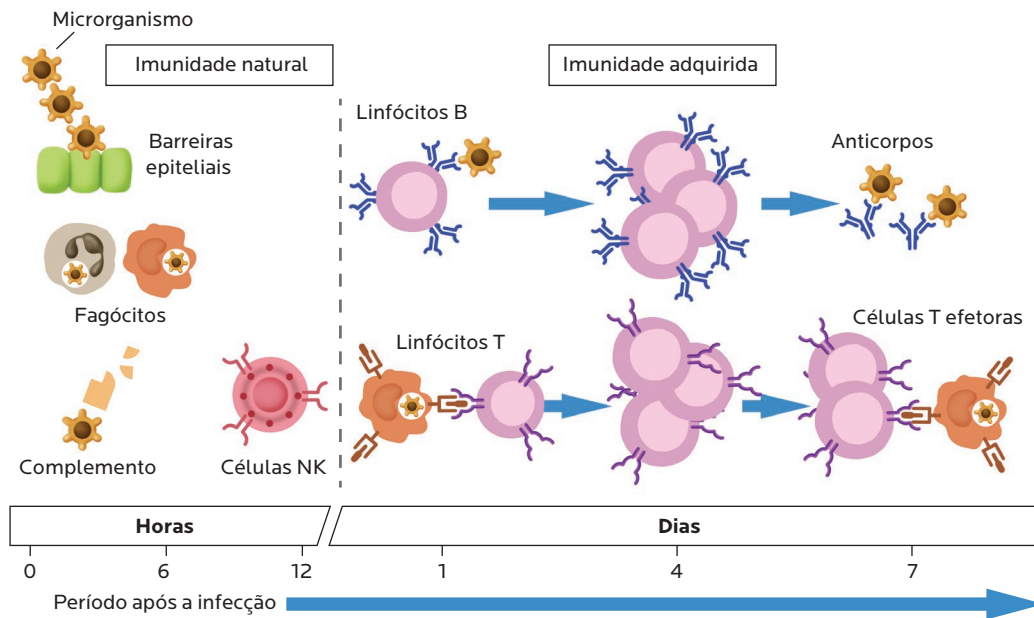


Figura 1.1 – Componentes das respostas imunes inata e adaptativa.

Fonte: Abbas e colaboradores.<sup>1</sup>

## CÉLULAS DO SISTEMA IMUNE

As células de defesa que compõem o sistema imune são produzidas pela medula óssea e derivam de um precursor comum, a **célula-tronco hematopoética**. Dessa célula-tronco são divididas duas linhagens de células de defesa (mieloide e linfóide) e uma terceira linhagem de células que originará as plaquetas e os eritoblastos ou hemácias. As mielóides irão originar leucócitos polimorfonucleares, células dendríticas, mastócitos e monócitos/macrófagos. As linfóides originarão os linfócitos ou células B e T e as células NK (Fig. 1.2). O processo de formação das células sanguíneas é denominado **hematopoiese** e ocorre no início da vida no saco vitelínico e no

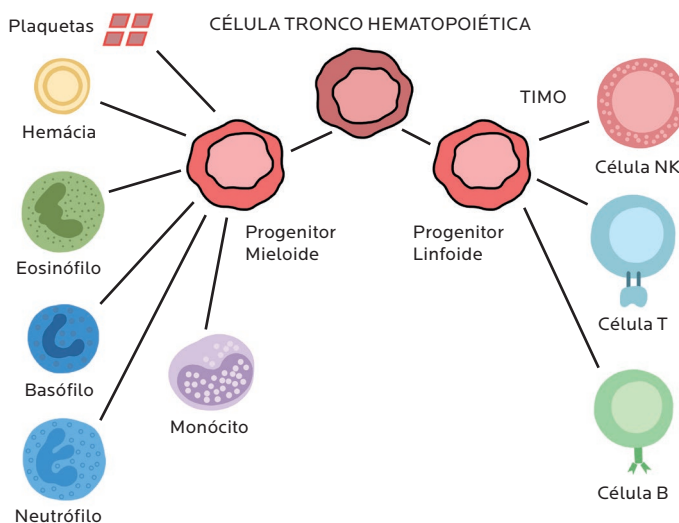


Figura 1.2 – O processo da hematopoiese.

**ATENÇÃO**

O aumento dos leucócitos (leucocitose) ou a sua redução (leucopenia) são, respectivamente, indícios de infecção ou ineficiência da medula óssea em produzir essas células por doenças sistêmicas.

mesênquima para-aórtico, depois no fígado e no baço, e, a partir da puberdade, nos ossos chatos como esterno, vértebras, costelas e ossos ilíacos. No interior desses ossos, são encontradas, além das células precursoras hematopoiéticas, células gordurosas e fibroblastos.

Na imunidade inata, as principais células encontradas são os **neutrófilos**. Essas células pertencem à família dos leucócitos ou glóbulos brancos. Os leucócitos são células de forma esférica quando estão em suspensão no sangue ou ainda quando ativos na defesa do organismo. Para penetrar no tecido conjuntivo, diante de um foco de infecção, os leucócitos atravessam o endotélio dos capilares por um processo denominado diapedese, atraídos por substâncias químicas derivadas do hospedeiro ou dos patógenos, por quimiotaxia.

Os leucócitos são classificados em granulócitos ou agranulócitos. Os **granulócitos** ou polimorfonucleares (PMN) apresentam grânulos citoplasmáticos e núcleo com vários lóbulos; os **agranulócitos** não apresentam grânulos no citoplasma e têm núcleo simples. Os leucócitos PMN são os basófilos/mastócitos, os eosinófilos e os neutrófilos; os agranulócitos são os linfócitos e os monócitos.

Os leucócitos mais abundantes no sangue (mais de 60%) são os neutrófilos, que circulam pelo sangue e são atraídos para o local da infecção por quimiotaxia. Apresentam núcleo multilobulado e grânulos no citoplasma, e sua principal função é a fagocitose ou internalização de microrganismos ou corpos estranhos. Os neutrófilos circulam pelo sangue e migram para os locais de infecção rapidamente; porém, após cerca de 6 horas, são eliminados naturalmente por um processo denominado **apoptose** (morte celular programada), quando são fagocitados por macrófagos do fígado ou do baço.

Os leucócitos menos abundantes são os basófilos/mastócitos (0,5 a 1%), que não realizam fagocitose, apenas liberam histamina ou heparina por meio da degranulação em processos alérgicos. Já os eosinófilos (2 a 4% dos leucócitos do sangue) apresentam núcleo com dois lóbulos e grânulos citoplasmáticos que são liberados contra patógenos grandes, como os vermes, e em reações alérgicas. A Figura 1.3 mostra um esquema com as características morfológicas dos leucócitos.

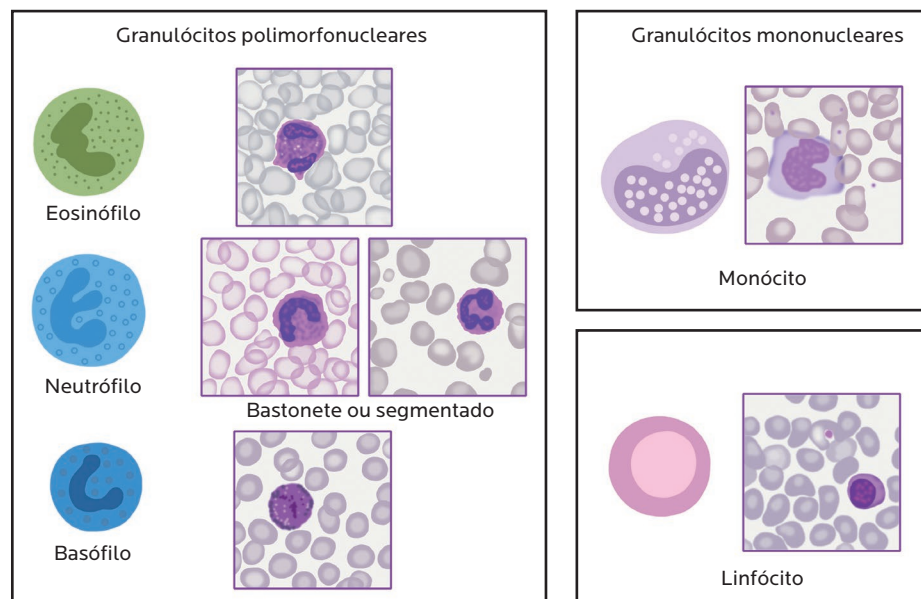


Figura 1.3 – Leucócitos no sangue. Esse grupo é composto pelos leucócitos granulócitos (PMN) (eosinófilos, basófilos e neutrófilos) ou mononucleares (monócitos e macrófagos) e pelos linfócitos.

As células que representam a **resposta imune adquirida** são os linfócitos T e B, que apresentam moléculas de superfície capazes de reconhecer especificamente diferentes antígenos, por quantas vezes penetrarem no organismo (capacidade de especificidade e de memória).

Os linfócitos T são produzidos no timo, e os linfócitos B, na medula óssea, onde se diferenciam para adquirir a capacidade de reconhecer os antígenos.

Existem dois tipos de linfócitos T: os citotóxicos e os auxiliares. Os **linfócitos T citotóxicos** (CTLs) apresentam em seu citoplasma grânulos com enzimas que lisam vírus e outros patógenos intracelulares. Os **linfócitos T auxiliares** secretam citocinas que ajudam a ativar outros tipos de células do sistema imune e respondem a antígenos peptídicos apresentados a eles. Os linfócitos B secretam imunoglobulinas (Igs) que se fixam na membrana e atuam como receptores específicos de antígenos. Após o reconhecimento do antígeno, as células B se diferenciam em plasmócitos e células de memória que produzem Igs específicas ao antígeno que as ativou (Fig. 1.4). Além das células T e B, existe uma linhagem de linfócitos denominada de *natural killer* (NK), de maior tamanho e com grânulos em seu interior, com capacidade de lisar vírus e células tumorais, sem especificidade, durante a atuação da imunidade inata.

Para que a resposta imune adaptativa seja ativada, células acessórias devem entrar em ação com a função de ativar os linfócitos. As principais células acessórias são os **fagócitos mononucleares** e as **células dendríticas**, pertencentes à resposta imune inata. Os primeiros são representados pelos monócitos e macrófagos.

Quando os monócitos atravessam as paredes dos capilares sanguíneos e penetram no tecido conjuntivo, estes sofrem modificações morfológicas e são denominados macrófagos, que podem se proliferar localmente dando origem a novas células.

### Linfócitos

São células pequenas de núcleo simples, não sendo possível distinguir morfológicamente os linfócitos T dos B.

### Monócitos

São leucócitos com núcleo em forma de ferradura com citoplasma rico em grânulos e lisossomas.

### Macrófagos

Originam-se dos monócitos, que são células derivadas da medula óssea e circulam no sangue. Quando o monócito atravessa os vasos sanguíneos se diferencia em macrófago nos tecidos.

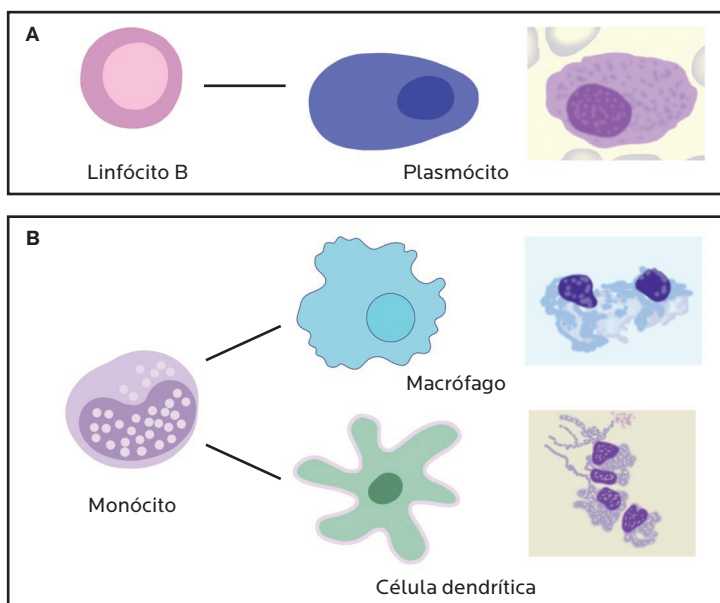


Figura 1.4 – Principais modificações das células imunes no tecido conjuntivo. (A) De linfócito B para plasmócito, célula produtora de anticorpos. (B) De monócito para macrófago ou célula dendrítica.

Fonte: Sirgo e colaboradores.<sup>2</sup>



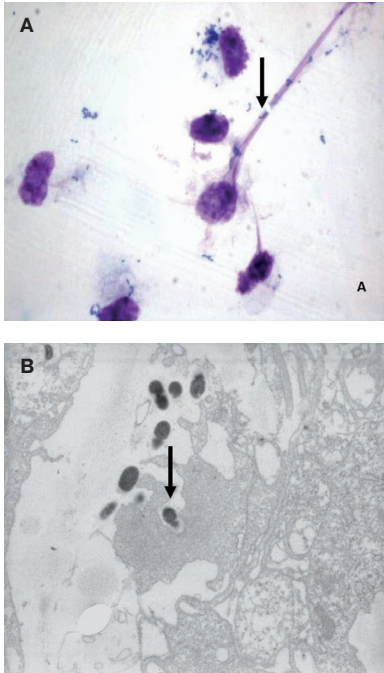


Figura 1.5 – Macrófagos realizando fagocitose de bactérias (*S. mutans*) – setas. (A) Imagem em microscopia de luz. Observe os prolongamentos citoplasmáticos dos macrófagos. (B) Imagem em microscopia eletrônica de transmissão.

Fonte: Gentileza da Profa. Dra. Thais de C. Negrini (FCFAR-Unesp).

Macrófagos e monócitos são as mesmas células em etapas distintas de maturação. Os macrófagos apresentam um núcleo oval ou em forma de rim localizado excêntricamente, são maiores e apresentam maior atividade metabólica que os monócitos. Quando estão em atividade fagocítica, os macrófagos apresentam projeções na membrana, denominadas pseudópodes. Ao englobarem uma partícula (fagocitose) ou gota (pinocitose), formam os fagossomos ou pinossomos, que se fusionam aos lisossomos (fagolisossomo) em uma vesícula citoplasmática endocítica que apresenta enzimas hidrolíticas para degradar o agente agressor (Fig. 1.5).

Dependendo de sua localização, o macrófago recebe nomes especiais. Por exemplo, no fígado, é chamado de célula de Kupffer; no sistema nervoso central, micróglia; no tecido ósseo, osteoclasto. Os fagócitos mononucleares podem ser reconhecidos por sua função em macrófagos fagocíticos profissionais, que removem predominantemente os antígenos particulados e as células apresentadoras de antígenos (APC) que internalizam o antígeno, processam e apresentam para as células T.

Vale lembrar que os linfócitos T e B também estimulam os macrófagos a destruírem os antígenos. Dessa forma, essas células fagocíticas atuam tanto na imunidade inata quanto na adaptativa, liberando também citocinas que atraem outras células inflamatórias para o local da infecção.

Ainda nas células acessórias, uma linhagem importante que atua no reconhecimento de antígenos pelas células T são as **células dendríticas**. Morfologicamente, estas apresentam projeções na membrana em formato de estrela (ver Fig. 1.4). Sua principal função é captar e transportar os antígenos para os linfonodos. As células dendríticas são também conhecidas como APC, sendo importantes para a ativação de diversos tipos celulares, principalmente os linfócitos T e B. Podem ser encontradas na pele (células de Langerhans), nos linfonodos, no baço, nas mucosas (células dendríticas foliculares) e no timo (células interdigitantes).

## TECIDOS DO SISTEMA IMUNE

Como já mencionado, a medula óssea é a principal produtora das células de defesa. A maioria das células de defesa geradas na medula óssea circula pelo sangue, podendo se alojar nos tecidos linfoides, sendo recrutadas para os locais da infecção. Os **linfócitos**, além de circularem pelo sangue, também se concentram nos tecidos linfoides primários – medula óssea e timo –, onde amadurecem para células prontas para a defesa, ou ainda nos tecidos linfoides secundários – tonsilas palatinas, faríngeas e linguais (anel de Waldeyer), baço, apêndice e linfonodos –, que armazenam linfócitos maduros para a resposta imune.

Outras células de defesa maduras também são encontradas nesses tecidos linfoides e em tecidos não organizados, denominados **tecido linfoide associado ao epitélio (pele) e às mucosas** – gastrointestinal, urogenital e respiratória (Fig. 1.6).

Além da medula óssea, outro tecido linfoide primário é o **timo**, um órgão pequeno localizado próximo ao coração, na caixa torácica. É

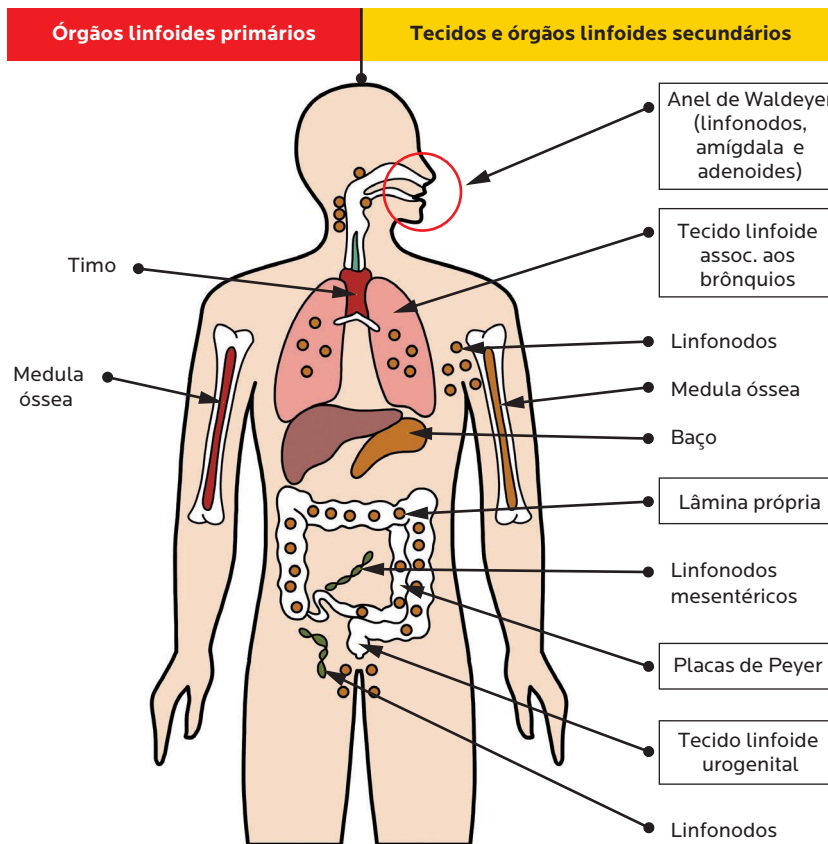


Figura 1.6 – Órgãos linfoides primários e secundários.

Fonte: Roitt e colaboradores.<sup>3</sup>

revestido externamente por uma cápsula fibrosa e internamente por epitélio subcapsular, dividido em múltiplos lóbulos por trabéculas fibrosas. Dentro desses lóbulos, as células são arranjadas em uma porção cortical e outra medular. Na **cortical** são encontrados os timócitos (linfócitos T em maturação) e as células epiteliais; na **medular**, são vistos linfócitos maduros e outras células de defesa de origem da medula óssea (macrófagos e células dendríticas) e epitélio em degeneração denominado corpúsculo de Hassal. Com o início da puberdade, o timo inicia sua involução, pela ação dos níveis de esteroides, levando à atrofia da região cortical. Entretanto, ainda ocorre maturação das células T em níveis baixos na vida adulta (Fig. 1.7).

Dos tecidos linfoides secundários, o **baço** é responsável pela resposta imune aos antígenos que circulam pelo sangue. Esse órgão se encontra no lado esquerdo do abdome, próximo ao diafragma, sendo protegido por cápsula fibrosa. No interior do baço, existem dois tipos

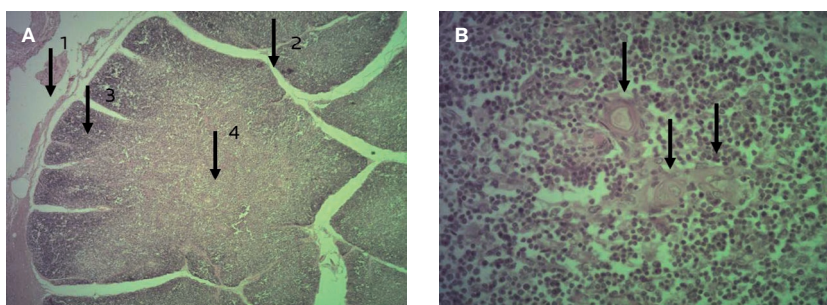


Figura 1.7 – Timo. (A) Vista de um lóbulo do timo. 1: cápsula fibrosa; 2: trabécula fibrosa; 3: porção cortical; e 4: porção medular. (B) Porção medular do timo. Nas setas, podemos verificar a presença de corpúsculos de Hassal (HE – 40x).

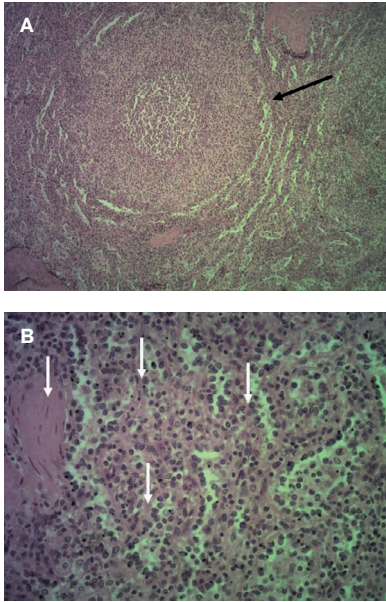


Figura 1.8 – Baço. (A) Polpa branca. As células T e B ficam distribuídas ao redor de uma arteríola central – seta (HE – 100x). (B) Polpa vermelha. Repare nos cordões celulares contendo células do sistema imune – setas (HE – 400x).

de tecido: a **polpa branca**, tecido linfoide contendo células B e T distribuídas ao redor de uma arteríola central, e a **polpa vermelha**, cordões celulares contendo macrófagos, eritrócitos, plaquetas, linfócitos e plasmócitos. O baço também é um reservatório de eritrócitos e plaquetas que, quando envelhecem, são eliminados neste local pelos macrófagos (Fig. 1.8).

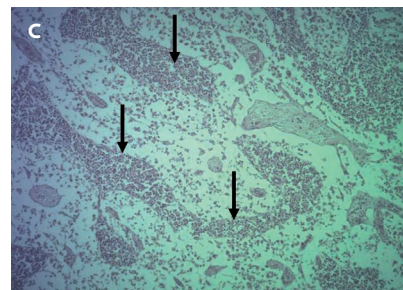
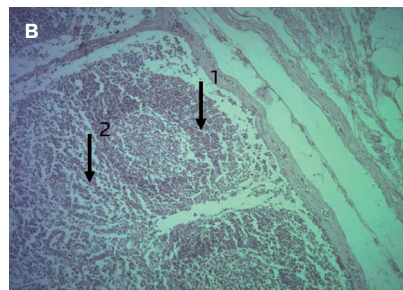
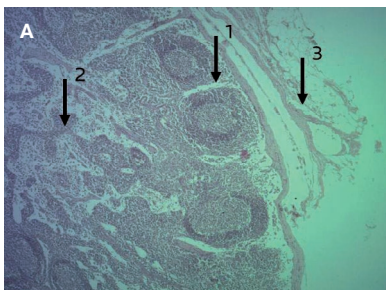
Os **linfonodos** estão localizados nas junções de uma rede de vasos linfáticos ao longo do corpo humano, principalmente pescoço, axilas, virilha, mediastino e cavidade abdominal. Os vasos linfáticos originam-se do tecido conjuntivo e coletam o plasma que extravaza constantemente para fora dos vasos sanguíneos. O líquido do plasma acrescido das células é denominado **linfa**, que circula por todo o organismo, coleta os patógenos dos sítios de infecção, drena para os linfonodos e finalmente é devolvido ao sangue pela veia subclávia, através do canal torácico.

Os linfonodos são revestidos por uma cápsula fibrosa por onde penetram vasos linfáticos aferentes com a linfa, além de artérias e veias. Internamente, os linfonodos apresentam uma região cortical, rica em células B; uma região paracortical, rica em células T; e uma região medular central, com cordões celulares contendo células B e T, plasmócitos e macrófagos por onde sai o vaso linfático eferente com os patógenos já processados pelas células de defesa. No córtex existem locais de maturação de linfócitos denominados **centros germinativos**, que aumentam de tamanho quando o linfonodo está drenando um sítio de infecção (Fig. 1.9).

A **pele**, além de barreira física, também apresenta um sistema imune ativo com linfócitos e células acessórias. Na epiderme são encontradas as células de Langerhans, que são células dendríticas cutâneas com longas projeções para captar os antígenos locais. Na derme são encontrados linfócitos, na sua maioria citotóxicos.

As **mucosas**, sejam gastrintestinais, urogenitais ou respiratórias, são também colonizadas por linfócitos e células acessórias. Nas mucosas, os patógenos penetram no tecido linfoide mucoso por meio de células epiteliais especializadas, chamadas células M, que formam bolsas contendo linfócitos T e B, células dendríticas e macrófagos. Os patógenos ou antígenos são transportados para dentro das bolsas e transferidos para o tecido linfoide abaixo do epitélio. No intestino delgado, esse tecido linfoide é denominado placa de Peyer. Em cada local, os tecidos linfoides em associação com as superfícies de revestimento recebem um nome específico: tecido linfoide associado ao intestino, tecido linfoide associado aos brônquios e tecido linfoide genitourinário.

Figura 1.9 – Linfonodo. (A) Visão geral da porção cortical (1) e medular (2), cercada por uma cápsula fibrosa (3) (HE – 40x). (B) Porção cortical (1) e paracortical (2) (HE – 100x). (C) Porção medular com cordões celulares (setas) contendo células da resposta imune (HE – 100x).





## TECIDOS LINFOIDES ORAIS

A cavidade bucal apresenta epitélio/mucosa como barreira física para impedir a entrada dos microrganismos. Entretanto, na ruptura dessa mucosa, ou ainda por meio do fluido gengival ou pelos canais radiculares, a drenagem dos patógenos ocorre de pequenos capilares linfáticos para os nódulos linfoides extraorais ou agregados linfoides intraorais.

Os nódulos linfoides extraorais são submandibulares, submentais, cervicais altos e retrofaríngeos. Intraoralmente, são encontrados agregados de tecidos linfoides, que, diferentemente do que ocorre no estômago e nos brônquios, não são tecidos organizados. Os agregados linfoides intraorais são as tonsilas palatinas, faríngeas e linguais denominadas anel de Waldeyer.



As **tonsilas palatinas**, localizadas entre os arcos glossopalatino e faringopalatino, são duas massas celulares formadas por epitélio escamoso de revestimento que se invagina no tecido linfoide, formando criptas. No interior das tonsilas, são encontrados nódulos linfáticos com centros germinativos e periferia com linfócitos B maduros. A função mais relevante das tonsilas é a produção de IgA secretora, que protege as mucosas da agressão microbiana. Já a **tonsila faríngea** é única e situa-se na parte superior da faringe, sendo coberta por epitélio pseudoestratificado cilíndrico ciliado e nódulos linfáticos subepiteliais sem formar criptas. As **tonsilas linguais** são pequenas, porém mais numerosas que as outras tonsilas, e estruturalmente similares às tonsilas palatinas.

De forma geral, as tonsilas se assemelham aos linfonodos por possuírem áreas ricas em linfócitos T ou linfócitos B. Esses últimos são produtores de anticorpos, principalmente IgA e IgG.

Além das tonsilas, podem ser encontrados infiltrados de células linfoides na **gengiva**, que aumentam com a presença do biofilme microbiano e a inflamação gengival. São encontrados aglomerados de plásmocitos adjacente ao epitélio juncional e perto dos vasos sanguíneos, e macrófagos, no tecido conjuntivo. Apesar de a resposta primária tentar conter os microrganismos do biofilme, esta acaba promovendo a ativação de outros componentes do sistema imune e induzindo ainda mais a inflamação local. As glândulas salivares maiores (parótida, submandibular e sublingual) e as glândulas menores, dispersas por toda a mucosa bucal, apresentam células linfoides em pequenos aglomerados com plasmócitos secretores de IgA, IgG e IgM que são transportados pela saliva (Fig. 1.10).

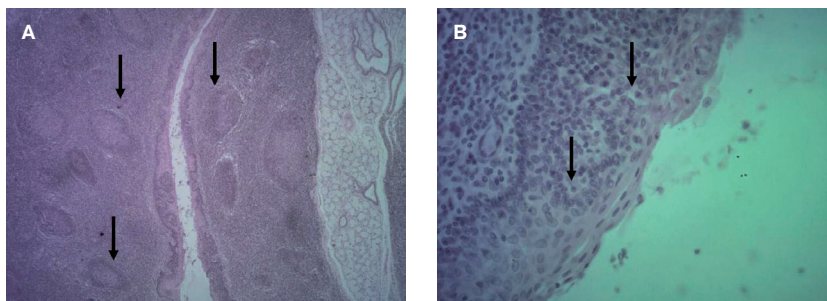


Figura 1.10 – Tecidos linfoides orais: tonsilas. (A) Vista geral de uma tonsila com centros germinativos (setas), e periferia rica em linfócitos B maduros (HE – 100x). (B) Linfócitos próximos ao epitélio da tonsila.