

Imunidade e Sistema Imunitário

O sistema imunitário é constituído por um conjunto diverso de células, moléculas e órgãos (órgãos linfáticos primários e secundários) com papel de regulação e coordenação dos vários componentes deste complexo sistema. Tem como principal função proteger o organismo contra fatores agressores externos e internos (bactérias, fungos, vírus, parasitas, células cancerígenas e toxinas) através da sua capacidade de reconhecer microrganismos invasores e células anómalas, distinguindo células-próprias de células alheias ao organismo. Adicionalmente, o sistema imunitário desempenha um importante papel na reparação dos tecidos, resultante de uma resposta inflamatória coordenada.¹

De uma forma global, a imunidade pode ser dividida em **imunidade inata** (não específica e não adaptativa) e em **imunidade adquirida** (específica e adaptativa) que funcionam sequencialmente e de forma interligada e complementar (Quadro n.º 1).²

Quadro n.º 1 – Componentes e características da imunidade inata e adquirida³

Imunidade	Componentes
Inata Presente ao nascimento Inespecífica Primeira linha de defesa Inicia-se de imediato Dura horas Não gera memória imunológica	<ul style="list-style-type: none">- Barreiras anatómicas: pele (barreira mecânica e pH ácido) e membranas mucosas (flora comensal, cílios);- Barreiras fisiológicas: temperatura (ex.: febre), pH ácido, mediadores químicos;- Barreiras fagocíticas/endocíticas: monócitos, macrófagos tecidulares, neutrófilos, células dendríticas;- Barreiras inflamatórias: proteínas pró-inflamatórias (citocinas e quimiocinas) produzidas por células como mastócitos, basófilos, eosinófilos e células <i>Natural Killer</i> (NK).
Adquirida Adquirida após contacto com microrganismos/células estranhas Específica Inicia-se mais tardiamente Dura semanas a meses ou anos Capaz de gerar memória imunológica	<ul style="list-style-type: none">- Linfócitos T – produzidos na medula óssea, com maturação no timo;- Linfócitos B – produzidos e maturados na medula óssea.

1 Crow M. K. (2023). The Innate and Adaptive Immune Systems, Goldman-Cecile Medicine, 35, 182-191.e1

2 UK Health Security Agency. (2021). The Green Book: Immunisation against infectious disease, Part 1, Chapter 1

3 Adaptado de Marshall *et al.* (2018). An introduction to immunology and immunopathology, Allergy Asthma Clin Immunol 2018, 14(Suppl 2):49 <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>

1. Imunidade Inata

A imunidade inata é a primeira linha de defesa do organismo. Quando o agente agressor consegue ultrapassar as barreiras fisiológicas, a defesa é, nessa fase, assegurada pelas células fagocitárias (neutrófilos e macrófagos), que são rapidamente recrutadas pela liberação de citocinas (TNF, IL-1, IL-6) e quimiocinas pró-inflamatórias no local da infecção/inflamação. O sistema do complemento, composto por uma cascata de compostos bioquímicos, leva à identificação e opsonização dos agentes patogênicos, essencial ao processo de fagocitose. Os neutrófilos, um dos granulócitos que existe em maior quantidade, desempenham um papel fundamental na fagocitose de vários agentes patogênicos, que sofrem ação enzimática no interior das suas vesículas. Os macrófagos, que derivam da maturação dos monócitos, estão presentes na maioria dos tecidos e são fundamentais para a eficácia desta resposta inata, pela sua atividade fagocítica e produção de mediadores inflamatórios, que contribuem para o processo de inflamação local e sistêmico.⁴ A fagocitose de microrganismos por macrófagos e células dendríticas (células apresentadoras de antígenos – APC), possibilita a apresentação de antígenos aos linfócitos T e B, resultando na sua ativação e diferenciação, servindo de ponte entre o sistema imunitário inato e adquirido e iniciando, assim, a resposta específica para o agente agressor.

As APC expressam um grupo de proteínas conhecido por complexo de histocompatibilidade *major* (MHC, na sua sigla em inglês), que pode ser classificado em MHC de classe I, que pode ser encontrado em todas as células nucleadas, e em MHC de classe II, que apenas é encontrado em determinadas células do sistema imunitário como macrófagos e células dendríticas.⁵

A atuação da imunidade inata depende da presença, num número limitado de células do sistema imune, de receptores de reconhecimento de padrões de patógenos (PRRs), que detetam e respondem rapidamente a uma ampla gama de agentes patogênicos que compartilham estruturas comuns, conhecidas como padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), tais como o lipopolissacárido em bactérias Gram negativas e o RNA produzido durante a infecção viral.⁶

Para além das células fagocitárias, outras células são determinantes no desenvolvimento da resposta inflamatória inicial. Os mastócitos, que se encontram maioritariamente no tecido conjuntivo que rodeia os vasos sanguíneos, funcionam como células sentinela, libertando precocemente citocinas inflamatórias em resposta à infecção ou trauma. Função semelhante têm, também, os basófilos, que se encontram na corrente sanguínea e que auxiliam na ativação da resposta inflamatória inicial. Os eosinófilos, que também têm função fagocitária, são fundamentais na resposta a infeções parasitárias. As células NK são determinantes na resposta a infeções víricas, através da liberação de granulócitos contendo perforinas e granzimas, que levam à apoptose das células infetadas. A liberação da citocina interferão-gama (IFN- γ) auxilia na mobilização das APC.⁷

2. Imunidade Adquirida

A imunidade adquirida surge sequencialmente à resposta imunitária inata e está na base do racional para a implementação das estratégias de vacinação. Tem como principais funções: a distinção entre antígenos do próprio organismo e antígenos estranhos ao organismo; o

⁴ Kenneth M., Weaver C., Janeway C. (2017). Janeway's immunobiology, 9th Edition.

⁵ Marshall et al. (2018). An introduction to immunology and immunopathology, Allergy Asthma Clin Immunol 2018, 14(Suppl 2):49 <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>

⁶ Marshall et al. (2018). An introduction to immunology and immunopathology, Allergy Asthma Clin Immunol 2018, 14(Suppl 2):49 <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>

⁷ Marshall et al. (2018). An introduction to immunology and immunopathology, Allergy Asthma Clin Immunol 2018, 14(Suppl 2):49 <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>

acionamento de resposta imunitária específica para determinados patógenos; a geração de memória imunológica que possibilite uma resposta mais rápida e eficaz, caso o organismo volte a contactar com o mesmo agente patogénico no futuro.⁸ A memória imunitária pode ser despoletada por uma infeção primária ou pela vacinação, sendo esta última um dos mais reconhecidos sucessos da medicina.⁹

2.1. Linfócitos T e APC¹⁰

Os linfócitos T constituem a resposta imunitária celular. São produzidos na medula óssea, derivando de células estaminais hematopoiéticas, e migram para o timo, onde sofrem um processo de maturação. Cada linfócito T contém, à sua superfície, um recetor de célula T específico (TCR), e pode rapidamente proliferar e diferenciar-se em resposta a determinados sinais específicos. Os linfócitos T reconhecem os antigénios pela ação das APC. À superfície das APC, o complexo de MHC de classe I apresenta, aos linfócitos T, antigénios endógenos (intracelulares) e leva à diferenciação em linfócitos T citotóxicos, enquanto o complexo MHC de classe II apresenta antigénios exógenos (extracelulares) e leva à diferenciação em linfócitos T ajudantes. Os linfócitos T circulam pela corrente sanguínea e linfática e acumulam-se nos gânglios linfáticos e, neste processo, contactam com as APC. O contacto de linfócitos T com determinado TCR específico e a APC contendo o antigénio adequado leva à ativação dos linfócitos T que controlam a resposta imunitária subsequente.

A ativação dos linfócitos T leva à sua diferenciação em linfócitos T citotóxicos (CD8+), envolvidos na destruição das células infetadas, ou em linfócitos T ajudantes (CD4+), que vão ajudar na regulação e manutenção da resposta imunitária, regulando também a diferenciação e multiplicação dos linfócitos B. Tanto os linfócitos T CD8+ como os CD4+ específicos para determinado agente patogénico são destruídos após resolução da infeção, permanecendo apenas alguns como linfócitos T memória.

Um subgrupo de linfócitos T, conhecidos por linfócitos T reguladores, são importantes na regulação da resposta imunitária, contribuindo para a supressão desta resposta, após eliminação dos agentes patogénicos.

2.2. Linfócitos B¹¹

Os linfócitos B constituem a resposta imunológica humoral. São produzidos e amadurecidos na medula óssea, migrando desta quando expressam recetores específicos para determinado antigénio. Os linfócitos B conseguem reconhecer os antigénios diretamente, não havendo necessidade de intermediação por parte das APC.

Após reconhecimento de determinado antigénio específico, os linfócitos B são ativados, diferenciando-se e proliferando quer em células produtoras de anticorpos (plasmócitos), quer em células memória (linfócitos B memória). Os plasmócitos são capazes de produzir e libertar elevadas quantidades de anticorpos específicos que, entrando na circulação sanguínea, protegem eficazmente contra o agente invasor, sendo destruídos aquando da resolução da infeção. Os anticorpos ligam-se aos antigénios de superfície dos agentes patogénicos,

⁸ Marshall et al. (2018). An introduction to immunology and immunopathology, *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018, 14(Suppl 2):49 <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>

⁹ Crow M. K. (2023). The Innate and Adaptive Immune Systems, *Goldman-Cecile Medicine*, 35, 182-191.e1

¹⁰ Marshall et al. (2018). An introduction to immunology and immunopathology, *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018, 14(Suppl 2):49 <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>

¹¹ Marshall et al. (2018). An introduction to immunology and immunopathology, *Allergy Asthma Clin Immunol* 2018, 14(Suppl 2):49 <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>

sinalizando-os para destruição, através da ativação do sistema complemento e ativação de células fagocitárias. Existem 5 tipos de anticorpos produzidos pelos linfócitos B: IgA, IgD, IgE, IgG e IgM.¹²

Os linfócitos B memória mantêm-se no organismo durante muito tempo, expressando os recetores específicos para determinado antigénio, possibilitando uma resposta imunitária mais rápida e eficaz em caso de exposição futura ao mesmo agente patogénico.

3. Imunidade ativa VS Imunidade passiva^{13,14}

A imunidade ativa é aquela que é produzida pelo organismo do próprio indivíduo e que se caracteriza pela produção de anticorpos específicos contra um determinado antigénio ou agente patogénico após exposição a esse agente. Este tipo de resposta imunitária pode ser despoletado por infeção natural ou por vacinação. A vacinação, tipicamente, gera uma resposta imunitária semelhante à da infeção natural pelo microrganismo (apesar de poder ser menos robusta e duradoura) sem, contudo, produzir a clínica da doença e as suas complicações.

A imunidade passiva é aquela que se adquire pela transferência de anticorpos de um indivíduo imune para outro não imune. Este processo pode ocorrer naturalmente, por exemplo, por via transplacentária (da mãe para o feto, *in utero*), sendo este um dos pressupostos da recomendação da vacinação da grávida para proteção do recém-nascido nos seus primeiros meses de vida. A imunidade passiva pode, também, ocorrer pela administração de imunoglobulinas (imunoglobulina humana normal – IgHN – ou imunoglobulinas específicas para determinado agente patogénico), conferindo proteção temporária ao aumentar, transitoriamente, o nível de anticorpos específicos em circulação. A este processo dá-se o nome de imunização (ex.: imunização do recém-nascido contra o vírus sincicial respiratório, em pré-exposição;¹⁵ administração de IgHN a indivíduos vulneráveis após exposição ao sarampo,¹⁶ etc.).

Quadro n.º 2 – Principais diferenças entre Imunidade Ativa e Imunidade Passiva

Imunidade ativa	Imunidade passiva
<ul style="list-style-type: none">- Produzida pelo próprio organismo- Pode ocorrer por infeção natural ou por vacinação- Confere proteção de longa duração e, por vezes, vitalícia- Engloba respostas imunitárias humorais e celulares	<ul style="list-style-type: none">- Não é produzida pelo próprio organismo- Pode ocorrer por transferência transplacentária, por transfusão de sangue ou pela administração de imunoglobulinas- Confere proteção transitória

¹² Para informação adicional, consultar Marshall et al. (2018), An introduction to immunology and immunopathology, Allergy Asthma Clin Immunol 2018, 14(Suppl 2):49 <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>

¹³ UK Health Security Agency. (2021). The Green Book: Immunisation against infectious disease, Part 1, Chapter 1

¹⁴ Marshall et al. (2018), An introduction to immunology and immunopathology, Allergy Asthma Clin Immunol 2018, 14(Suppl 2):49 <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>

¹⁵ Para mais informação, consultar capítulo específico do vírus sincicial respiratório.

¹⁶ Para mais informação, consultar capítulo específico do sarampo.

4. Referências Bibliográficas

Crow M. K. (2023). The Innate and Adaptive Immune Systems, Goldman-Cecile Medicine, 35, 182-191.e1

Kenneth M., Weaver C., Janeway C. (2017), Janeway's immunobiology. 9th Edition.

Marshall et al (2018), An introduction to immunology and immunopathology, Allergy Asthma Clin Immunol 2018, 14(Suppl 2):49 <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>

UK Health Security Agency. (2021). The Green Book: Immunisation against infectious disease, Part 1, Chapter 1 [Greenbook chapter 1 immunity and how vaccines work](#)