

WILMA CARVALHO NEVES FORTE

IMUNOLOGIA

DO BÁSICO AO APLICADO

4^A EDIÇÃO

 Atheneu

Biblioteca
Biomédica

Imunologia

do Básico ao Aplicado
4ª edição



SAL
SERVIÇO DE ATENDIMENTO
AO LEITOR
Tel.: 08000267753

www.atheneu.com.br



(21) 99165-6798 [Facebook.com/editoraatheneu](https://www.facebook.com/editoraatheneu) [Twitter.com/editoraatheneu](https://twitter.com/editoraatheneu) [Youtube.com/atheneueditora](https://www.youtube.com/atheneueditora)

Imunologia

do Básico ao Aplicado

4^a edição

WILMA CARVALHO NEVES FORTE



Rio de Janeiro • São Paulo

2023

EDITORA ATHENEU

São Paulo — Rua Maria Paula, 123 – 18º andar
Tel.: (11) 2858-8750
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

Rio de Janeiro — Rua Bambina, 74
Tel.: (21) 3094-1295
E-mail: atheneu@atheneu.com.br

CAPA: Equipe Atheneu

PRODUÇÃO EDITORIAL: MWS Design

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

F843i

4. ed.

Forte, Wilma Carvalho Neves

Imunologia : do básico ao aplicado / Wilma Carvalho Neves Forte. - 4. ed. - Rio de Janeiro : Atheneu, 2023.

: il. ; 28 cm.

Inclui bibliografia e índice

ISBN 978-65-5586-674-2

1. Medicina clínica. 2. Alergia. 3. Imunologia. I. Título.

23-82045

CDD: 616.97

CDU: 616-022



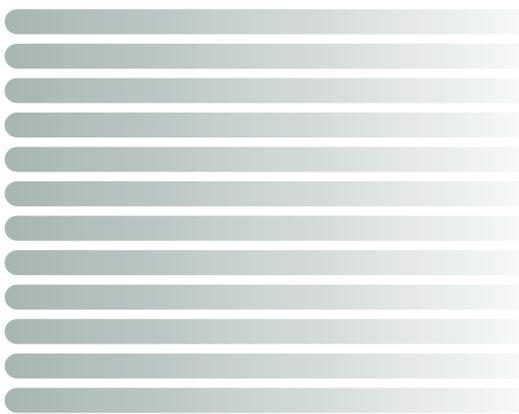
Gabriela Faray Ferreira Lopes - Bibliotecária - CRB-7/6643

18/01/2023 23/01/2023

Forte W.C.N.

Imunologia – do Básico ao Aplicado – 4ª Edição

Autora



Wilma Carvalho Neves Forte

Professora Titular de Imunologia do Departamento de Ciências Patológicas, Coordenadora da Disciplina de Imunologia do Curso de Medicina e do Curso de Enfermagem, Responsável pelo Laboratório de Imunologia, Responsável pelo Curso de pós-graduação *lato sensu* em Alergia e Imunologia e Professora de Imunologia do Curso de pós-graduação *stricto sensu* da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP).

Mestre e Doutora em Medicina pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Especialista em Alergia e Imunologia pela Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) e em Pediatria pela Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP).

Membro do Grupo Brasileiro de Imunodeficiências Primárias e do Departamento Científico de Assuntos Comunitários da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI). Coordenadora Científica do Departamento de Imunologia da Associação Paulista de Medicina (APM).

Autora de 101 artigos científicos completos publicados em revistas indexadas nacionais e internacionais.

Physician Recognition Award from the American Academy of Pediatrics.

Agradecimentos

Agradeço

A Deus, pelo dom do estudo.

A meus pais, Dirce e Mario Carvalho Neves,
por me darem vida.

A meu marido, Prof. Dr. Antonio Carlos Forte,
companheiro desde os bancos da faculdade.

A meus filhos, Daniel e Tania, Gustavo e Maria,
Tatiana e Leonardo, tão importantes para
mim, e amigos em todos os momentos.

A meus netinhos, André, Miguel, Luisa, Felipe,
Pedro e Rafael, que há pouco mais de nove anos
me fizeram conhecer ainda mais o amor.

À minha irmã, Wania, e ao meu sobrinho,
Henrique, por todo o carinho.

A meus alunos e ex-alunos, aos colegas e amigos,
que, com suas palavras carinhosas, sempre me
incentivam a transmitir o que estudo.

À Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa
de São Paulo, que permitiu a minha formação
e o meu desenvolvimento profissional.

Aos professores e pesquisadores, citados nas referências
e/ou nas aulas que ministrei, que participaram
deste livro através de seus ensinamentos.

A todos os que me escreveram ou falaram
contando que a *Imunologia – do Básico ao Aplicado*
auxiliou na conquista de seus objetivos.

Wilma Carvalho Neves Forte

Apresentação à 4ª Edição

Caros leitores,

É com imensa satisfação que tenho a honrosa tarefa de prefaciá-la quarta edição da obra *Imunologia – do Básico ao Aplicado*, escrita pela Professora Wilma Carvalho Neves Forte, titular de Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, membro do Grupo Brasileiro de Imunodeficiências da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e autora única de seus 24 capítulos.

Este livro, hoje considerado um clássico da Imunologia, passou por um processo de amadurecimento ao longo dos anos, consolidando-se nesta quarta edição, atualizada e aprimorada, como uma obra de referência no estudo desta intrigante e, ao mesmo tempo, fascinante área da ciência.

A forma didática e clara com que a professora Wilma apresenta os conceitos da Imunologia, enriquecida com ilustrações e discussões de casos clínicos práticos do dia a dia ao fim de cada um de seus 24 capítulos, facilita aos leitores o entendimento dos seus princípios básicos. Estas características, aliadas à sua enorme experiência em clínica e docência, são seguramente os alicerces do sucesso deste livro, adotado nas suas edições anteriores como referência por várias faculdades em diferentes cursos da área de ciências da saúde.

A trajetória acadêmica da Professora Wilma, autora de mais de uma centena de artigos científicos publicados em revistas indexadas nacionais e internacionais, apresentadora de mais de 400 palestras e trabalhos em congressos nacionais e internacionais e orientadora de 70 alunos pós-graduandos *lato sensu*, *stricto sensu* e de iniciação científica, é um exemplo inspirador aos jovens que iniciam a carreira da docência e um motivo de orgulho para a área da saúde.

Por último, mas não menos importante, destaco aquela que talvez seja uma de suas maiores virtudes como docente, que é a maneira carinhosa e atenciosa como trata seus alunos, estimulando-os continuamente a buscar conhecimento e aprimoração na área da Imunologia. Este livro é, portanto, a materialização da sua paixão pelo ensino e pela pesquisa.

Espero que esta obra seja uma fonte de conhecimento e inspiração para todos os leitores interessados em aprofundar seus conhecimentos sobre Imunologia.

Boa leitura!

Marco Aurélio Palazzi Sáfyadi

Professor Adjunto, Diretor do Departamento de Pediatria e Coordenador do programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – FCMSCSP.

Presidente do Departamento de Infectologia da Sociedade Brasileira de Pediatria – SBP.

Membro do Comitê Científico Internacional da Sociedade Mundial de Infectologia Pediátrica – WSPID.

Prefácio à 4ª Edição

Foi uma honra quando a Atheneu, por meio de seu Diretor-Médico Dr. Paulo Rzezinski, me convidou para fazer a quarta edição do nosso livro *Imunologia – do Básico ao Aplicado*. Na verdade, já estava fazendo isso há algum tempo.

Desde que me conheço, gosto de estudar. E gosto muito e de estudar muito. E gosto mais ainda de transmitir o que estudo. Para isso, nada melhor do que fazê-lo por meio de um livro. Muitas vezes, passo muitas horas ou até dias estudando um subtítulo de determinado assunto. Depois, quando consigo resumir todo o estudo e a minha longa experiência clínica e de pesquisa em um ou dois parágrafos, me realizo. Esse trabalho é incentivado quando me falam ou escrevem: “o livro *Imunologia – do Básico ao Aplicado* ajudou a ir bem na prova ou a passar no título de especialista ou a fazer a diferença para entrar na residência ou algum outro concurso”. São palavras que me vivificam e ativam um ciclo vicioso: estudo mais e capricho mais no livro.

A quarta edição apresenta a nova classificação dos Erros Inatos da Imunidade (até há pouco conhecidos como imunodeficiências primárias), seus tratamentos atuais; as novas subpopulações de linfócitos e os novos conceitos sobre sua funcionalidade; as novas células componentes da resposta imunológica, como as células linfoides inatas, com suas diferentes ações; as novas citocinas e as revisões de suas atividades; a atualização dos componentes básicos da resposta imunológica, com sua sequência e integração; os conceitos atualizados sobre as reações de hipersensibilidade e de suas terapias; os novos conceitos sobre anticorpos e utilização de anticorpos monoclonais; o mecanismo de ação, disponibilidade, indicação, nomes comerciais e posologia dos medicamentos mais utilizados em alergias e Erros Inatos da Imunidade, absolutamente sem qualquer conflito de interesse. Novos casos clínicos foram acrescentados e atualizados aos casos agora já clássicos. Sempre tentando fazer o livro mais didático possível, apresentando uma sequência e de forma mais lógica de ser lembrada.

Espero continuar contribuindo com o estudo da Imunologia, tentando torná-la mais fácil para que possa ser utilizada em outras disciplinas, em pesquisas científicas ou aplicada diante de qualquer paciente, independente da doença de base, pois a defesa imunológica precisa estar sempre presente.

Muito obrigada a todos os leitores do livro *Imunologia – do Básico ao Aplicado*. Desejo sinceramente um ótimo estudo a cada um dos leitores.

Atenciosamente,

Wilma Carvalho Neves Forte

Apresentação à 3ª Edição

A capacidade de nosso organismo reagir às ameaças à nossa integridade física sempre desafiou os profissionais da saúde e passou a ser mais bem entendida a partir da segunda metade do século XIX, devido aos trabalhos de Elie Metchnikoff.

Mais de um século depois, questões críticas, como o conhecimento e tratamento das doenças autoimunes, do complexo sistema imunológico que possuímos, exigirão ainda mais empenho, pesquisa e dedicação de nossos cientistas.

Devo a oportunidade de revisitar esses temas a este livro, que tenho a honra de apresentar. Agradeço à professora Wilma Carvalho Neves Forte esse convite, vinculado à 3ª edição desta obra, que é um sucesso absoluto na comunidade científica.

A professora Wilma é um exemplo de esposa, mãe e ser humano. Como Professora Titular da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, é colaboradora ativa e fundamental à formação e orientação de nossos alunos de graduação e pós-graduação.

A 3ª edição do livro *Imunologia – do Básico ao Aplicado* manterá atualizados os conhecimentos dos graduandos, pós-graduandos e profissionais formados sobre o que há de mais relevante e inovador nessa área.

Afinal, nas últimas décadas, é espantosa a velocidade dos novos conhecimentos sobre Imunologia, e a autora, de forma incansável e ímpar, atualizou esta edição.

Nos 24 capítulos deste livro, o leitor consegue se envolver com a Imunologia, dos conceitos mais primários da especialidade às discussões clínicas com aplicação de todo conhecimento complexo que ela requer, mas gradativa e suavemente.

Isso só é possível porque a autora consegue transferir para o livro sua vivência e experiência adquiridas nos seus longos anos nas salas de aula, ambulatórios e laboratórios da Santa Casa de São Paulo.

O carinho e amor aos alunos e aos doentes proporcionaram à professora Wilma o reconhecimento de toda comunidade acadêmica por sua trajetória na instituição.

Agradecemos a ela, portanto, também pela magnitude do seu trabalho, que engrandece e dignifica o nome da Faculdade e Irmandade da Santa Casa de São Paulo na comunidade científica, e parabenizamos a Editora Atheneu por possibilitar a publicação desta excelente obra.

José Eduardo Lutaif Dolci

*Professor Titular de Otorrinolaringologia da Santa Casa de São Paulo
Diretor do Curso de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo*

Apresentação à 2ª Edição

Honrou-nos a autora ao solicitar que fizéssemos a apresentação da 2ª edição deste *Imunologia – do Básico ao Aplicado*.

O estudo e a compreensão dessa especialidade como ciência são, hoje, ponto crucial para o exercício da Medicina e profissões afins, uma vez que, da interação entre o complexo sistema imunológico de que somos possuidores, seja com o *self*, seja com o *not self*, resultam sintomas, sinais, doenças, curas, etc.

A formidável avalanche de conhecimentos das últimas décadas relacionados à Imunologia precisa ser do domínio do graduando, do pós-graduando e do profissional formado. O profundo e completo entendimento da fisiopatologia é também subsídio para o uso de fármacos específicos na área de Imunologia, de tal forma que a terapêutica biológica descortina-se, hoje, como a mais promissora de todas, uma vez que chega ao âmago da ação e da reação imunológica e será, sem sombra de dúvidas, a solução lógica da terapêutica futura.

Com essas rápidas premissas, a necessidade do estudo da *Imunologia* e a difusão dos conhecimentos adquiridos é a base moderna do raciocínio clínico, permitindo a abordagem diagnóstica e farmacológica específica.

Nesse sentido, com o lançamento da 2ª edição de seu livro *Imunologia – do Básico ao Aplicado*, completamente atualizada, a Profa. Dra. Wilma Carvalho Neves Forte oportuniza, de forma única, um modo fácil de compreender esse ramo da ciência, ao repetir nesta as excelentes características que fizeram da 1ª edição um verdadeiro *best-seller* acadêmico/científico.

Seus 24 capítulos são claros, didáticos, cada um deles acompanhado de esquemas simples que complementam a fixação do que se expõe no texto. A linguagem é fácil e objetiva. A ordenação lógica dos capítulos permite ao leitor a compreensão progressiva dos assuntos, partindo sempre do simples e encaminhando para o complexo, de forma suave e agradável. Como na edição anterior, a autora complementa cada capítulo com a exposição de casos clínicos ilustrativos, contribuindo, assim, com a vivência prática do conhecimento adquirido.

Este é o estilo da Professora Wilma, que naturalmente brotou de sua ampla e longa experiência nas salas de aula e laboratórios da Faculdade de Ciências Médicas e nos ambulatórios da Santa Casa de São Paulo, durante todos estes anos de dedicação ao ensino superior; onde sempre se destacou com suas excelentes qualidades didáticas, de respeito ao aluno, de amor ao ensino – qualidades essas reconhecidas por toda a comunidade discente e docente da Faculdade –, bem como por sua carinhosa atenção aos doentes sob sua orientação. A Professora Wilma, dessa forma, mais uma vez conquista um grande feito, ao oferecer, através da Artmed Editora, esta excelente obra.

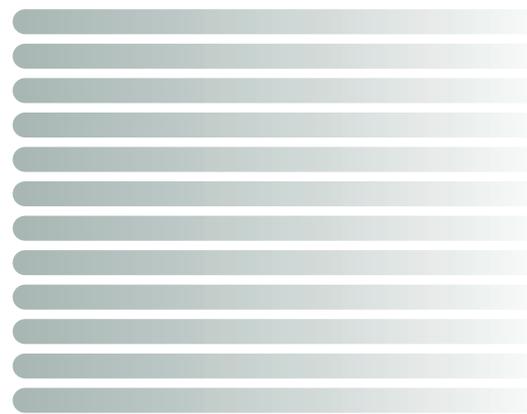
Por tudo isso, cumprimentamos a Professora Wilma pela excelência de seu trabalho. Por outro lado, temos também a obrigação de a ela agradecer, pois sua publicação eleva o nome da Faculdade e da Irmandade dentro da comunidade científica de nosso meio.

Ernani Geraldo Rolim

Diretor da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo

Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica

Apresentação à 1ª Edição



É com grande satisfação e orgulho que me dirijo ao leitor deste livro. A autora, professora Wilma Carvalho Neves Forte, não poupou esforços para nos brindar com um verdadeiro tratado na área de imunologia. São 24 capítulos, escritos de forma amena, fáceis de entender e aprender, sobre temas muitos vezes difíceis de serem compreendidos em outros livros-texto sobre esse campo tão amplo da medicina. A autora aborda todos os temas relevantes da imunologia: a imunidade natural, o sistema linfocitário, os antígenos, a resposta imunológica e sua avaliação laboratorial, as imunodeficiências congênicas e adquiridas, assim como o seu diagnóstico, as reações de hipersensibilidade, a resposta imune aos agentes infecciosos, entre outros.

Este livro também tem o grande mérito de ter sido escrito por uma única autora, o que faz com que se mantenha uma mesma linha de pensamento quando se explicam os seus diferentes capítulos. Tal aspecto, somado a ampla experiência docente da autora, faz com que o assunto seja abordado de forma extremamente clara, tomando-se facilmente compreendido e memorizado. Os esquemas didáticos dos diferentes capítulos, originais e próprios da autora, facilitam muito essa compreensão.

E importante destacar também os casos clínicos incluídos nos diversos capítulos, nos quais a autora nos dá a interpretação imunológica da doença enfocada: nos capítulos sobre hipersensibilidade, indica os diferentes medicamentos prescritos para pacientes alérgicos, com suas respectivas posologias; na parte de imunodeficiências, oferece a informação sobre o diagnóstico e os tratamentos a serem indicados em cada quadro.

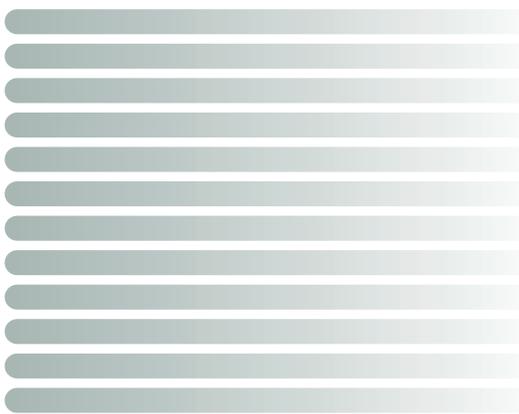
A dosagem certa entre imunologia básica e clínica fará com que todos os leitores possam ter informações úteis, relevantes e atualizadas sobre essa ampla disciplina, sendo de grande utilidade para estudantes, clínicos, pediatras, imunologistas e alergistas.

Aproveito para dar parabéns a doutora Wilma por este excelente trabalho, que reúne sua experiência didática e clínica, como professora de Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo e como responsável pelo Setor de Alergia e Imunodeficiências da Irmandade da Santa Casa de São Paulo. Com este feliz empreendimento da Artmed Editora, a experiência e os ensinamentos da professora Wilma Neves Forte ganham uma expressão que vai além dos muros dessas duas queridas Instituições.

Igor Mimica

*Professor Titular de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo
Presidente da Comissão de Controle de Infecção Hospitalar da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo*

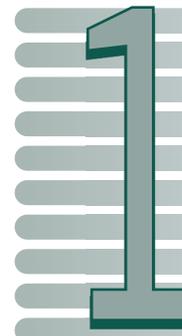
Sumário



- 1.** Imunidade e Tipos de Resposta Imunológica, 1
- 2.** Barreira Físico-Química, 15
- 3.** Fagócitos, 23
- 4.** Sistema Complemento, 35
- 5.** Órgãos Linfoides e Subpopulações de Linfócitos, 47
- 6.** Imunoglobulinas, 65
- 7.** Antígenos, 79
- 8.** Interação Antígeno e Resposta Adaptativa, 87
- 9.** Moléculas de Adesão, 95
- 10.** Migração Transendotelial, 103
- 11.** Apresentação Antigênica, 111
- 12.** Seleção Clonal, 121
- 13.** Citocinas, 129
- 14.** Princípios dos Métodos para a Avaliação Laboratorial em Imunologia, 145
- 15.** Reações IgE-Mediadas, 157
- 16.** Citotoxicidade Celular Dependente de Anticorpo, 221
- 17.** Reações por Imunocomplexos, 231
- 18.** Hipersensibilidade Celular, 239
- 19.** Rejeição a Transplantes, 247
- 20.** Etiopatogenia das Doenças Autoimunes, 255

- 21.** Erros Inatos da Imunidade, 265
 - 22.** Imunodeficiências Adquiridas, 301
 - 23.** Investigação dos Erros Inatos da Imunidade, 317
 - 24.** Defesa Imunológica Contra Agentes Infecciosos e Contra Células Neoplásicas, 327
- Anexo – Respostas, 343
- Índice Remissivo, 351

Imunidade e Tipos de Resposta Imunológica



Conceitos

Imunidade é a capacidade do organismo de se proteger contra uma substância que “considera estranha”, promovendo mecanismos de reconhecimento, metabolização, neutralização e eliminação, que resultam em defesa do organismo (Figura 1.1).



Figura 1.1. Imunidade é a defesa do organismo.

A maioria das substâncias que o organismo “considera estranha” realmente o são, como microrganismos patogênicos, resultando em um mecanismo de proteção. No caso de células anômalas, como neoplásicas, também ocorre defesa contra estas células. Assim, quase sempre a imunidade é benéfica ao indivíduo.

Em uma minoria de casos, o organismo “considera estranho” um componente endógeno próprio do organismo ou responde de forma exacerbada contra certos agentes exógenos; em tais casos, a imunidade passa a ser prejudicial, causando doenças autoimunes e reações alérgicas, respectivamente. Assim, imunidade nem sempre é sinônimo de defesa benéfica, embora isso se dê na maioria dos casos.

Imunologia é o estudo da imunidade ou da defesa do organismo. A palavra imunidade vem do latim *immunis*, que se referia a indivíduos romanos livres de impostos ou de encargos pesados, sendo protegidos em relação aos demais. O sufixo “-logia” tem origem na palavra grega *logos*, significando “palavra, discurso, estudo” (Figura 1.2).

Imunopatologia é o estudo das alterações da imunidade, cujo sufixo tem origem do grego *pathos*, que significa “doença”. A imunopatologia estuda em especial alergias, doenças autoimunes e imunodeficiências (Figura 1.3).

As referências sobre defesa do organismo precedem às do conhecimento de microrganismos. Em 1796, Jenner inoculou material de pústulas de vacas com varíola de em uma tentativa de defesa, após observar que ordenhadores de vacas não contraíam *varíola*; posteriormente, o procedimento ficou conhecido como vacinação (do latim *vaccinus*, de vaca). Em 1882, Metchnikoff descreveu a ingestão e a digestão de microrganismos por larvas de estrelas-do-mar, utilizando o termo “fagocitose”. O início da **Imunologia** é atribuído a Pasteur, em 1885, após a aplicação de vacina antirrábica em criança mordida por

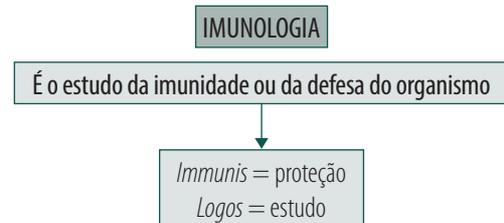


Figura 1.2. Imunologia origina-se da palavra latina *immunis* (proteção) e da palavra grega *logos* (estudo).

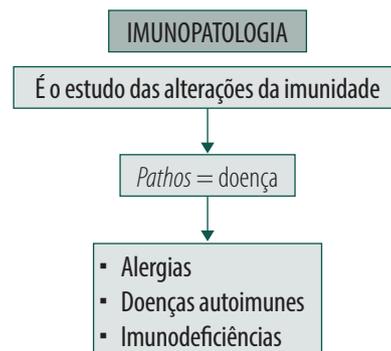


Figura 1.3. Imunopatologia origina-se das palavras *immunis* (proteção), *pathos* (doença) e *logos* (estudo). Por essa razão não é apropriado perguntar qual a “patologia” que o doente apresenta, pois estaríamos perguntando qual o “estudo da doença” que o doente apresenta.

ção com a doença. O termo “anticorpos” foi utilizado pela primeira vez por von Behring, em 1890 (Figura 1.4).

A imunologia está cada vez mais relacionada à etiopatogenia das diferentes doenças e, ao estudar os processos utilizados pelo hospedeiro, o confronto com substâncias consideradas estranhas deixa implícito o fato de abranger ciências básicas e clínicas.

O objetivo da imunologia é conhecer os conceitos da resposta imunológica, seus elementos inerentes, como tais elementos estão envolvidos nos mecanismos de defesa, como as alterações do sistema imunológico podem causar doenças e como pode ser feita a avaliação imunológica. O entendimento dos conceitos imunológicos das alergias permite saber como esses mecanismos estão imbricados no tratamento de tais doenças. O estudo das imunodeficiências requer o conhecimento da imunologia básica, a consequência clínica determinada por ausência de defesa e a investigação imunológica, permitindo o diagnóstico dessas deficiências.

INÍCIO DA IMUNOLOGIA

- Jenner – 1796 – “vacinação contra varíola”
- Metchnikoff – 1882 – “fagocitose”
- Pasteur – 1885 – “vacina antirrábica” – início da Imunologia
- von Behring – 1890 – “anticorpos”

Figura 1.4. O início da imunologia é atribuído a Pasteur, com a vacina antirrábica.

Sistema imunológico

É o sistema que dá a imunidade ao indivíduo ou o sistema de defesa do indivíduo contra agentes agressores. A imunidade adequada depende da herança genética, mas também de hábitos individuais, como alimentação saudável, exercícios físicos, bom sono, vacinação, ausência de etilismo crônico ou de drogas ilícitas e melhor adequação às situações estressantes; a literatura descreve que a falta destes hábitos leva à diminuição da defesa imunológica.

O sistema imunológico é constituído por sistemas linfocítico ou linfocitário e monocítico-macrofágico ou macrofágico ou mononuclear fagocitário, daí ser referido como sistema linfocítico-macrofágico. Anteriormente, o sistema macrofágico era conhecido como sistema reticuloendotelial (SRE) (Figura 1.5).

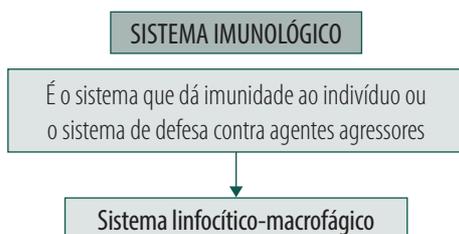


Figura 1.5. O sistema imunológico é constituído pelos sistemas linfocítico e macrofágico.

O sistema mononuclear fagocitário está em constante vigília para o hospedeiro, atuando por fagocitose (principalmente contra microrganismos intracelulares e células neoplásicas), produção de citocinas e apresentando antígenos ao sistema linfocítico (muitas das células linfocíticas só são ativadas mediante essa apresentação) (Figura 1.6).

SISTEMA MACROFÁGICO

FUNÇÕES

1. Vigilância
2. Fagocitose (microrganismos intracelulares e células neoplásicas)
3. Produção de citocinas
4. Apresentação antígeno (célula apresentadora de antígeno)

Figura 1.6. Estão descritas as funções do sistema macrofágico ou monocítico-macrofágico ou mononuclear fagocitário.

O sistema linfocítico também faz a vigilância contra substâncias estranhas, com defesa específica mediada por mecanismos complexos, sintetiza imunoglobulinas e citocinas. Apresenta uma memória imunológica bem desenvolvida, que pode perdurar por vários anos (Figura 1.7).

SISTEMA LINFOCÍTICO

FUNÇÕES

1. Vigilância
2. Defesa específica
3. Produção de citocinas
4. Memória

Figura 1.7. O sistema linfocítico apresenta uma defesa específica para cada substância estranha, sintetiza imunoglobulinas e citocinas. Linfócitos têm memória imunológica bem desenvolvida.

Resposta imunológica

Resposta imunológica é o conjunto dos mecanismos imunológicos que ocorrem contra uma substância que o organismo “considera estranha” (Figura 1.8).

RESPOSTA IMUNOLÓGICA

“É o conjunto dos mecanismos imunológicos que ocorrem contra uma substância que o organismo “considera estranha”

Figura 1.8. Está descrito o conceito de resposta imunológica.

As células da resposta imunológica são oriundas de células primordiais pluripotenciais da medula óssea, as quais dão origem à linhagem linfóide e à linhagem mieloide, ambas independentes quanto às células a que irão dar procedência: pode

haver comprometimento de uma das linhagens, sem que isso implique deficiência da outra. A célula primordial linfóide dá origem aos linfócitos, sendo necessárias as interleucinas (IL) 3 e 7 no estroma da medula óssea. Neutrófilos, monócitos/macrófagos, eosinófilos, mastócitos, basófilos, células dendríticas, plaquetas e eritrócitos são provenientes da linhagem mieloide, na presença de IL-3, fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), fator estimulador de colônias de neutrófilos (G-CSF) e IL-5 (para eosinófilos) (Figura 1.9).

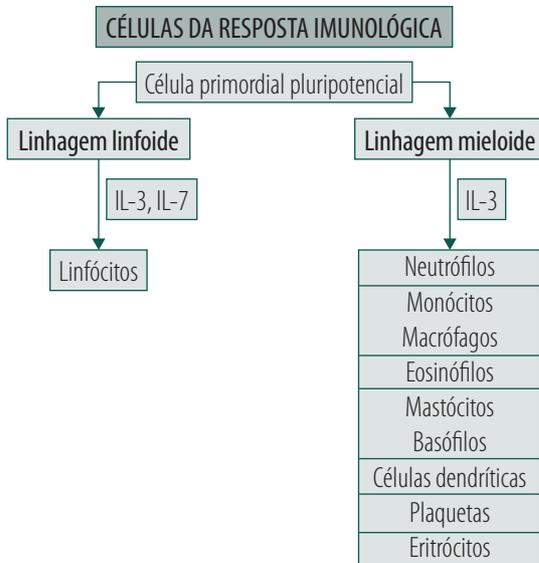


Figura 1.9. A célula primordial pluripotencial dá origem à linhagem linfóide e à linhagem mieloide, desde que estejam presentes as interleucinas 3 e 7 (IL-3, IL-7).

Classificação da resposta imunológica

A resposta imunológica pode ser classificada em primária e secundária, ativa e passiva, inata e adaptativa, humoral e celular (Figura 1.10).

CLASSIFICAÇÃO DA RESPOSTA IMUNOLÓGICA

- Primária e secundária
- Ativa e passiva
- Inata e adaptativa
- Humoral e celular

Figura 1.10. A resposta imunológica pode ser classificada sob diferentes aspectos.

Resposta primária e secundária

a) Resposta primária

A resposta primária é o conjunto de mecanismos que o organismo apresenta quando entra em contato pela primeira vez com uma substância que considera estranha. O resultado é a ativação inicial do sistema macrofágico, seguida de ativação do sistema linfocítico. Há participação de várias células,

incluindo fagócitos e linfócitos, com formação de imunoglobulina M (IgM) e linfócitos T e B de memória. Assim, a IgM indica um processo atual. Após algum tempo do primeiro contato, o organismo passa a sintetizar outras classes de imunoglobulinas, permanecendo no organismo a IgG por ter meia-vida longa (Figura 1.11).

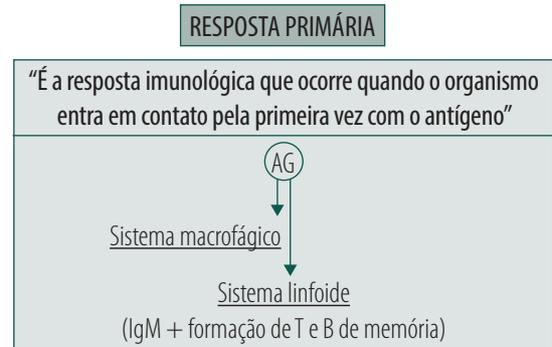


Figura 1.11. A resposta primária dá origem à formação de IgM, linfócitos T e B de memória.

b) Resposta secundária

Na resposta secundária, o organismo já teve contato prévio com a substância estranha. Também há ativação sequencial de sistema macrofágico e linfocítico. Uma grande diferença é que na resposta secundária, o organismo já conta com a presença de IgG, linfócitos T e B de memória (Figura 1.12). Assim, a resposta secundária é mais eficiente: ocorre de forma mais rápida e mais intensa, tanto para a formação de imunoglobulinas como para a ativação de linfócitos. As imunoglobulinas atingem geralmente titulações dez vezes maiores do que na resposta primária, além de terem maior afinidade pelo antígeno. Na resposta secundária prevalece IgG (Figura 1.13).

Uma aplicação prática de resposta primária e secundária é a vacinação: em um pressuposto primeiro contato (vacina) desenvolve-se uma resposta primária; em um segundo contato com o mesmo microrganismo, agora *in natura*, há uma resposta secundária, que, por ser mais eficiente diminui a chance que o indivíduo tenha os sinais e sintomas da doença.

RESPOSTA SECUNDÁRIA

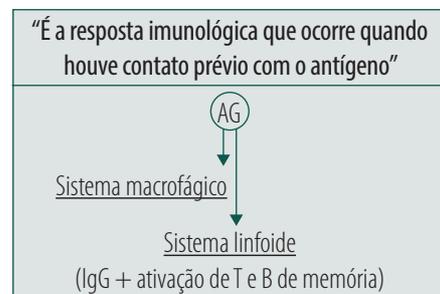


Figura 1.12. Na resposta secundária, há ativação de linfócitos T e B de memória e a principal imunoglobulina sintetizada é a IgG.

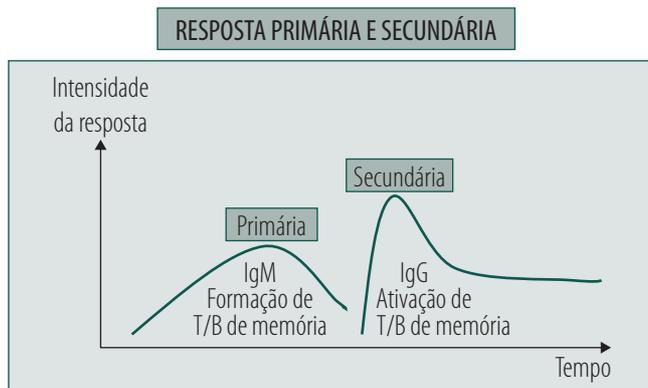


Figura 1.13. A resposta secundária é mais rápida e mais intensa do que a primária.

Resposta ativa e passiva

a) Resposta ativa

A resposta ativa ocorre quando o organismo recebe substâncias estranhas ou antígenos, ativando células e produzindo imunoglobulinas e citocinas. Um exemplo de resposta ativa é a que ocorre após vacinações ou imunizações (Figura 1.14).

As vacinas buscam uma melhor resposta ativa para o momento em que o indivíduo entrar em contato com o patógeno *in natura*. A vacina contra a varíola permitiu a erradicação da doença na humanidade. As vacinas são eficazes, mas às vezes as imunizações são interrompidas, impedindo a eliminação da doença. Existem diferentes tipos de vacinas, estudados a seguir.

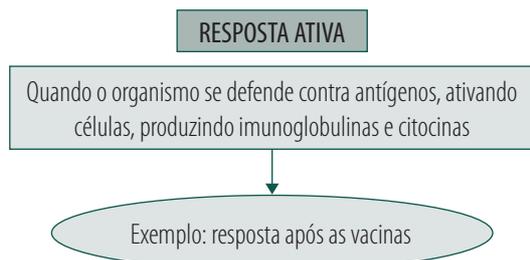


Figura 1.14. Resposta ativa é quando o próprio organismo faz a defesa imunológica.

Vacinas atenuadas e inativadas

As vacinas atenuadas são constituídas por microrganismos vivos, que sofreram enfraquecimento, com perda da patogenicidade, mas permanecendo a capacidade em gerar resposta imunológica. Entre as atenuadas encontram-se: BCG (bacilo de Calmette e Guérin), contendo *Mycobacterium tuberculosis*; poliomielite oral (Sabin); tríplice viral (sarampo, caxumba, rubéola); tetra viral (sarampo, caxumba, rubéola, varicela); febre amarela; herpes-zóster; dengue; rotavírus (Figura 1.15).

A BCG é importante em populações com tuberculose endêmica, com eficácia na prevenção de tuberculose miliar

TIPOS DE VACINAS

VACINAS ATENUADAS E INATIVADAS

VACINAS ATENUADAS (microrganismos vivos sem patogenicidade)

- BCG (*Mycobacterium tuberculosis*)
- Sabin (poliomielite atenuada - oral)
- Tríplice viral (sarampo, caxumba, rubéola)
- Tetra viral (sarampo, caxumba, rubéola, varicela)
- Febre amarela, herpes-zóster, dengue, rotavírus

VACINAS INATIVADAS ACELULARES

(toxoides, fragmentos, engenharia genética)

- Difteria e tétano (toxoides)
- Pneumocócica 23 (polissacarídeos da cápsula de 23 sorotipos)
- Haemophilus influenzae tipo b (componentes da cápsula)
- Meningocócica B (componentes subcapsulares e da membrana externa)
- Meningocócica C (componentes da cápsula)
- Pertussis acelular (componentes da cápsula)
- Hepatite B (engenharia genética)
- Vírus do papiloma humano (HPV) (engenharia genética)
- SARS-CoV-2 com RNA mensageiro (engenharia genética) (Pfizer e Moderna)

VACINAS INATIVADAS CELULARES (microrganismos mortos)

- Influenza injetável (Influenza A H1N1 + Influenza B)
- Salk (poliomielite inativada - injetável)
- Hepatite A
- Raiva
- Coqueluche ou pertussis inativada
- SARS-CoV-2 inativada (CoronaVac® - Instituto Butantan)
- SARS-CoV-2 inativada contendo vetor viral (AstraZeneca/Oxford/Fiocruz e Janssen/Johnson)

Figura 1.15. Estão descritos os diferentes tipos de vacinas. As vacinas promovem uma resposta imunológica ativa. A varíola foi a primeira doença erradicada através de vacinação.

e meningotuberculose. A vacina oral contra poliomielite determina defesa inicial na mucosa digestiva, permanecendo a eliminação fecal de alguns vírus não destruídos, o que é útil para a erradicação da poliomielite, uma vez que a disseminação fecal do vírus atenuado imuniza outros indivíduos. Em casos de pacientes com acentuada imunossupressão há contra-indicação da poliomielite oral, inclusive para familiares.

As vacinas inativadas contêm microrganismos mortos ou não replicantes, podendo ser acelulares ou celulares. As vacinas inativadas acelulares são compostas por toxoides ou fragmentos da cápsula bacteriana ou por engenharia genética (resultantes de recombinação do DNA viral ou de RNA mensageiro): difteria e tétano (toxinas destoxificadas

ou toxoides diftérico e tetânico); pneumocócica 23 (polisacarídeos da cápsula de 23 sorotipos de pneumococos); *Haemophilus influenzae* tipo b (componentes da cápsula bacteriana); meningocócica B (componentes subcapsulares e da membrana externa); meningocócica C (componentes capsulares); *pertussis* acelular (componentes da cápsula da *Bordetella pertussis*); hepatite B e contra vírus do papiloma humano (HPV) – ambas obtidas por recombinação de DNA viral, através de engenharia genética; SARS-CoV-2 com RNA mensageiro, o qual induz o organismo a produzir proteínas que existem na superfície do vírus (*Pfizer e Moderna*) (Figura 1.15).

As vacinas inativadas celulares: influenza injetável (vírus *influenzae* A H1N1 e *influenzae* B); poliomielite inativada – injetável (*Salk*); hepatite A; raiva; coqueluche ou *pertussis* inativada; SARS-CoV-2 inativada (*Instituto Butantan – CoronaVac®*); SARS-CoV-2 inativada contendo vetor viral (Adenovírus não replicante que, após vacinação, produz a proteína S (*spike*) (*AstraZeneca/Oxford/Fiocruz e Janssen/Johnson*) (Figura 1.15).

Os vírus *influenzae* apresentam mutações anuais, tornando-se necessárias novas vacinas a cada ano, evitando-se pandemias de influenza. Há indicação prioritária desta vacina para profissionais da saúde, professores, gestantes, puérperas até 45 dias, crianças de seis meses a dois anos, idosos, pessoas com doenças crônicas e populações indígenas.

De forma geral, as vacinas inativadas podem ser utilizadas mesmo em indivíduos com alto grau de imunocomprometimento. As vacinas atenuadas são contraindicadas em alguns tipos de Erros Inatos da Imunidade (EII) pelo risco de desenvolver a doença: ausência total de anticorpos, ausência de linfócitos T; BCG em doença granulomatosa crônica (deficiência da fagocitose por neutrófilos). A baixa idade em que são administradas as vacinas exige um diagnóstico precoce dos Erros Inatos da Imunidade. Em prematuros extremos, há tendência de serem adiadas algumas vacinas, como a BCG. As vacinas atenuadas são contraindicadas em gestantes, sendo que as inativadas podem ser utilizadas, com exceção de hepatite A e HPV por falta de estudos prolongados na gravidez. A vacina contra febre amarela é a única contraindicada em indivíduos com alergia grave ao ovo.

Por outro lado, as vacinas meningocócicas são imprescindíveis para portadores de deficiência dos componentes C3 a C9 do complemento; pacientes com asplenia necessitam das vacinas pneumocócica, contra *Haemophilus influenzae* e meningocócica. Crianças e adultos com desnutrição devem receber vacinação completa, pois apresentam a resposta humoral conservada. Idosos devem ter vacinas atualizadas, com especial atenção às vacinas influenza, pneumocócica, DTP acelular, herpes-zóster, hepatite A e B. Pacientes com asma têm risco aumentado para gripes e pneumonias, necessitando receber estas vacinas.

Vacinas combinadas e conjugadas

Vacinas combinadas são aquelas que contêm no mesmo frasco diferentes vacinas: tríplice bacteriana DTPa (difteria, tétano, *pertussis* acelular); tríplice viral MMR (*Measles* – sarampo, *Mumps* – caxumba, *Rubella* – rubéola); tetra viral (sarampo, caxumba, rubéola e varicela).

Fala-se em vacinas conjugadas quando se une ao antígeno uma proteína transportadora, para aumentar o poder antigênico: vacinas conjugadas pneumocócicas 10 e 13 valentes (com 10 e 13 sorotipos de *S. pneumoniae* conjugados à proteína) (a 23 valente não é conjugada); anti-*Haemophilus influenzae* tipo b; meningocócica C (conjugada a toxoide) (Figura 1.16).

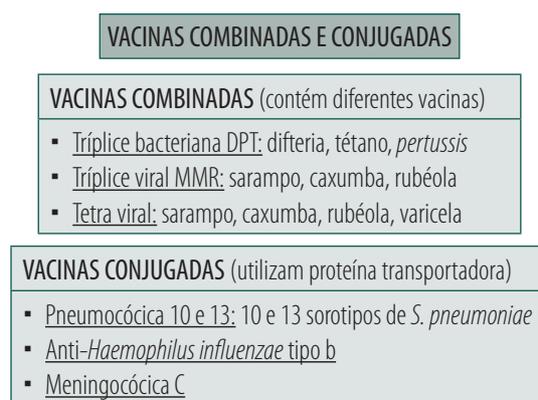


Figura 1.16. As vacinas podem ser combinadas e conjugadas.

b) Resposta passiva

Na resposta passiva são recebidos produtos da resposta imunológica, por exemplo, imunoglobulinas oriundas de vários plasmas humanos ou citocinas (Figura 1.17).

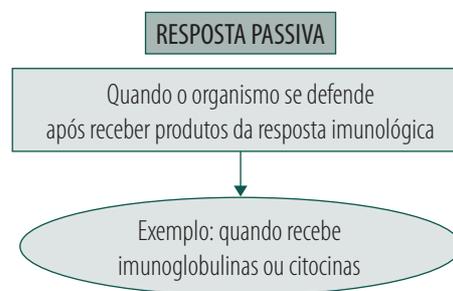


Figura 1.17. Na resposta passiva o organismo recebe produtos da resposta imunológica realizada em outros indivíduos.

Anticorpos, como as imunoglobulinas G (IgG), são recebidos durante a vida fetal por passagem transplacentária. São úteis em defesas contra microrganismos para os quais a mãe já tenha desenvolvido resposta imunológica por meio de antígenos *in natura* ou administrados por vacinas, como é o caso de o feto receber IgG antitetânica da mãe. A amamentação natural permite a passagem de IgA pelo leite. Os leites industrializados podem

ter fórmulas idênticas às do leite humano, porém não contêm imunoglobulinas. Essa diferença é importante, porque no início da vida a criança ainda não tem IgA para defesa, que se formará com o evoluir da idade. O colostro é o leite mais rico em IgA, mas durante toda a lactação há IgA no leite materno.

A resposta passiva é útil nas doenças em que não há tempo para o organismo combater o agente agressor, como administração de **imunoglobulina humana específica** (hiperimune): antitetânica, antidiftérica, antirrábica, anti-hepatite, anti-varicela-zóster. São provenientes de indivíduos que já apresentaram a doença ou de inoculações sucessivas em animais (origem equina ou bovina), podendo causar problemas quando oriundas de outras espécies.

A **imunoglobulina humana** laboratorial é a fração das proteínas plasmáticas proveniente do sangue de indivíduos saudáveis. Contém imunoglobulinas, em especial IgG (maior quantidade no sangue), sendo mínimas as quantidades das outras classes de imunoglobulinas. É útil para pacientes com deficiência de anticorpos polissacarídeos contidos em IgG2 (Figura 1.18).

O **transplante de medula óssea** é realizado em portadores de ausência de linfócitos T, uma vez que os linfócitos T têm a característica de repopular a medula óssea do receptor. Depois, estes linfócitos são liberados da medula do receptor quando há necessidade da defesa por estas células.

Na resposta passiva, os produtos recebidos podem ser, ainda, **citocinas**, oriundas de monócitos/macrófagos, células NK e linfócitos. O **interferon-alfa** (IFN- α), que promove a defesa

antiviral, pode ser utilizado em determinados casos de hepatite pelo vírus C. O **interferon-gama** (IFN- γ), considerado como imunomodulador, aumenta a imunidade inata e adaptativa, em especial a fagocitose por mononucleares; tem sido indicado em diferentes condições, como para hepatite C. A **IL-3** promove a hematopoiese pela medula óssea, sendo útil em casos de aplasias e algumas leucoses. O **fator estimulador de crescimento de colônias de granulócitos** (GCS-F) é utilizado em neutropenia congênita grave (neutrófilos abaixo de 500 células/mm³) (Figura 1.18).

Resposta inata e adaptativa

a) Resposta inata

A resposta inata ou natural é a primeira a ocorrer após a invasão do patógeno, aumentando nas primeiras horas após o contato e podendo permanecer por alguns dias. Já está presente ao nascimento, daí o nome. Na resposta inata, o organismo responde sempre da mesma forma, qualquer que seja o agente agressor, variando a intensidade da resposta. Não determina imunidade permanente, apesar de poder agir por vários dias. A resposta inata atua, também, na eliminação de células danificadas e tecidos mortos, promovendo a depuração do local após a eliminação do agente agressor. Era considerada inespecífica, mas têm sido descritos diferentes mecanismos para grupos de microrganismos, além de uma memória conhecida como aprendida.

Os componentes da resposta inata são: barreira físico-química; células – fagócitos (monócitos/macrófagos, neutrófilos e eosinófilos), células linfoides inatas, células *natural killer*, mastócitos/basófilos, células dendríticas; sistema complemento. Barreira, fagócitos e sistema complemento serão estudados nos capítulos 2, 3 e 4 (Figura 1.19).

RESPOSTA PASSIVA

a) RECEBE IMUNOGLOBULINAS

- Feto → recebe IgG materna (IgG atravessa a placenta)
- Recém-nascido → recebe IgA do leite materno
- **Imunoglobulinas humanas específicas** → antitetânica, antidiftérica, antirrábica, anti-hepatite B, antivariçela-zóster
- **Imunoglobulina humana** → útil em deficiência de anticorpos polissacarídeos

b) RECEBE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA

- **Linfócitos T** → têm a característica de repopular a medula óssea do receptor

c) RECEBE CITOCINAS

- **Interferon- α** → antiviral
- **Interferon- γ** → aumenta toda a resposta imunológica
- **IL-3** → estimuladora da hematopoiese
- **G-CSF** → fator estimulador de crescimento de colônias de granulócitos

Figura 1.18. Resposta passiva pode ser proporcionada mediante o recebimento de produtos de linfócitos B (imunoglobulinas, como IgG) ou transplante de medula óssea ou citocinas. Siglas: IL-3 – interleucina-3; G-CSF – fator estimulador de crescimento de colônias de granulócitos.

RESPOSTA INATA

CONCEITO

A resposta inata ocorre imediatamente à invasão do patógeno, sempre da mesma forma, independente do agente agressor, variando só a quantidade de resposta.

COMPONENTES

1. Barreira físico-química
2. Células
 - Fagócitos: neutrófilos, monócitos/macrófagos e eosinófilos
 - Células linfoides inatas (ILC)
 - Células *natural killer* (NK)
 - Mastócitos e basófilos
 - Células dendríticas
3. Sistema complemento

Figura 1.19. Estão descritos o conceito e os componentes da resposta inata.

Células linfoides inatas (ILC)

As células linfoides inatas (ILC) apresentam maturação na medula óssea a partir de precursor linfóide comum, na presença de IL-7. Têm morfologia semelhante a linfócitos, porém não expressam os grupamentos de superfície de linfócitos e fazem parte da resposta inata – daí a denominação ILC. As ILC não apresentam receptores para antígenos, não reconhecendo antígenos. Apresentam receptores para citocinas, sendo ativadas por citocinas do microambiente, as quais são sintetizadas na dependência do contato com diferentes antígenos. Existem três tipos de ILC, diferenciadas na dependência das citocinas do microambiente.

Células linfoides inatas tipo 1 (ILC1): o contato com patógenos intracelulares levam à síntese de citocinas no microambiente que promovem a diferenciação de ILC1; esta sintetiza interferon- γ (IFN- γ), que é importante na defesa, especialmente contra intracelulares.

Células linfoides inatas tipo 2 (ILC2): a presença de helmintíases ou baixas doses repetitivas de antígeno ou em indivíduos predispostos às alergias, o microambiente induz à produção de citocinas denominadas alarminas (IL-25, IL-33 e TLSP – linfopoetina estromal tímica) que promovem a diferenciação de ILC2; estas passam a sintetizar IL-5 e IL-13, iniciando a defesa contra helmintos ou uma inflamação alérgica (Figura 1.20).

Células linfoides inatas tipo 3 (ILC3): o contato com fungos leva à síntese de citocinas no microambiente que promovem a diferenciação de ILC3. Estas sintetizam IL-17, IL-22 e fator estimulador de crescimento de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF). A IL-17 atrai neutrófilos, atua na defesa contra fungos e participa da homeostasia da flora intestinal comensal; a IL-22 auxilia na proteção da pele; o GM-CSF estimula o crescimento de neutrófilos e macrófagos (Figura 1.20).

Fala-se em **inflamação tipo 1** quando predominam ILC-1 e Th1, resultando em defesa; **tipo 2** quando há prevalência de ILC-2 e Th2, como em alergias IgE-mediadas e parasitoses; **tipo 3** ao predominarem ILC3 e Th17, IL-22 e GM-CSF, com atração de neutrófilos, defesa contra fungos, homeostasia da flora intestinal, proteção da pele. As ILC3 aparecem ainda em alergias graves e doenças autoimunes, sendo estudadas em tais situações (Figura 1.20).

Células natural killer (NK)

As **células natural killer ou NK ou citotóxicas naturais (CD16+/CD56+)** são identificadas por anticorpos monoclonais CD16 e CD56, sem CD3. São as células citotóxicas da resposta inata, muitas vezes chamadas linfócitos não B e não T. Apresentam morfologia entre linfócitos e monócitos: são linfócitos grandes, contendo vesículas com grânulos citoplasmáticos. As células NK correspondem a 10% a 15% dos linfóci-

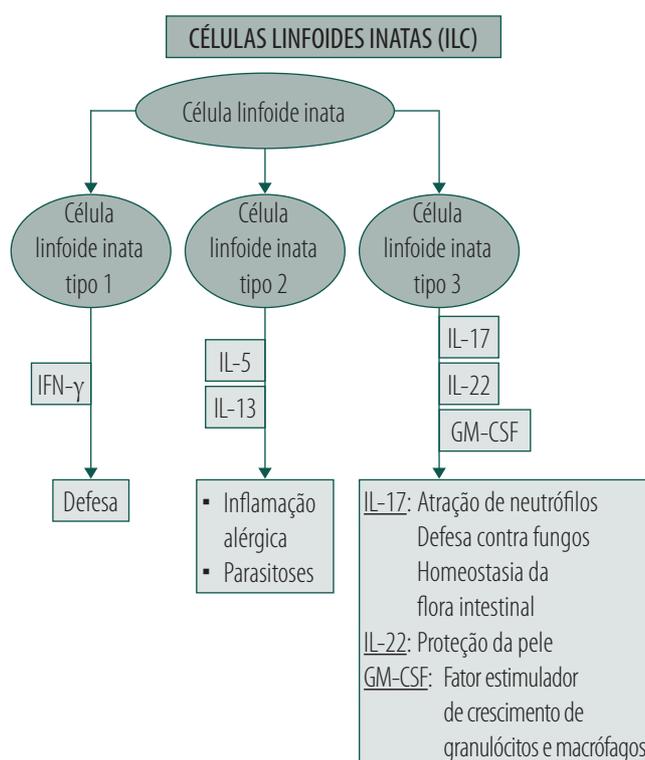


Figura 1.20. As células linfoides inatas (ILC) pertencem à resposta inata. Diferenciam-se na medula óssea na presença de interleucina-7 (IL-7), a partir de um precursor linfóide comum, mas não são linfócitos B ou T. São descritos três tipos de ILC, que teriam funções semelhantes às de linfócitos T auxiliares (Th1, Th2 e Th17) por produzirem as mesmas citocinas destes linfócitos.

tos periféricos, podendo ser encontradas também em tecidos, cavidades e placenta, sugerindo papel na gestação. Ao nascimento, as células NK apresentam menor atividade citotóxica.

São descritas duas populações de NK: cerca de 90% são células NK citotóxicas, com alta expressão de CD16 (CD56^{dim} CD16^{bright}); em menores quantidades existem as células NK produtoras de citocinas, com alta expressão de CD56 (CD56^{bright} CD16^{dim}) (Figura 1.21).

Células NK citotóxicas (CD16^{bright}) são ativadas por células que perderam antígenos leucocitários humanos classe I (HLA I), fato que ocorre com **células neoplásicas** e **células infectadas por vírus**, resultando em lise e apoptose das células-alvo. Os mecanismos efetores destas NK são predominantemente por citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC), sendo a molécula de adesão CD16 receptora para IgG1 e IgG3 (Fc γ R). A união de NK à IgG que está unida à célula-alvo leva à **sinapse imunológica** entre NK e célula-alvo. A sinapse promove alterações morfológicas em NK, com organização de microtúbulos por onde são liberados grânulos citoplasmáticos (perforinas e granzima A) de NK para a célula-alvo, resultando em lise da célula-alvo.

Células NK citotóxicas (CD16^{bright}) apresentam **receptores citotóxicos naturais (NCRs)**, os quais se unem à glicoproteína viral aumentando a defesa antiviral. De forma menos proemi-

nente, células NK citotóxicas promovem apoptose (morte programada), uma vez que apresentam FasL e induzirem a expressão de Fas em células-alvo, promovendo a liberação de granzimas que ativam caspases da célula-alvo, resultando na apoptose. Alterações dos mecanismos citotóxicos de NK levam às infecções virais persistentes e à progressão das infecções, como por HIV e provavelmente por SARS-Cov-2 (Figura 1.21).

Células NK citotóxicas (CD16^{bright}) podem também ser ativadas por células contendo HLA I, como HLA I da superfície de células próprias nucleadas. Na presença de HLA, a união de NK ocorre através de seu receptor inibitório KIR (*killer-cell immunoglobulin-like receptor*), assim denominado por apresentar estrutura semelhante às imunoglobulinas. O receptor KIR unido às células contendo HLA I impede a ação de NK, ou seja, impede a lise de células próprias por NK. Por tal razão, células NK desempenham papel no controle da autoimunidade, protegendo células próprias. Mutações em genes codificadores de KIR estão associadas às doenças autoimunes, como artrite reumatoide e psoríase (Figura 1.21).

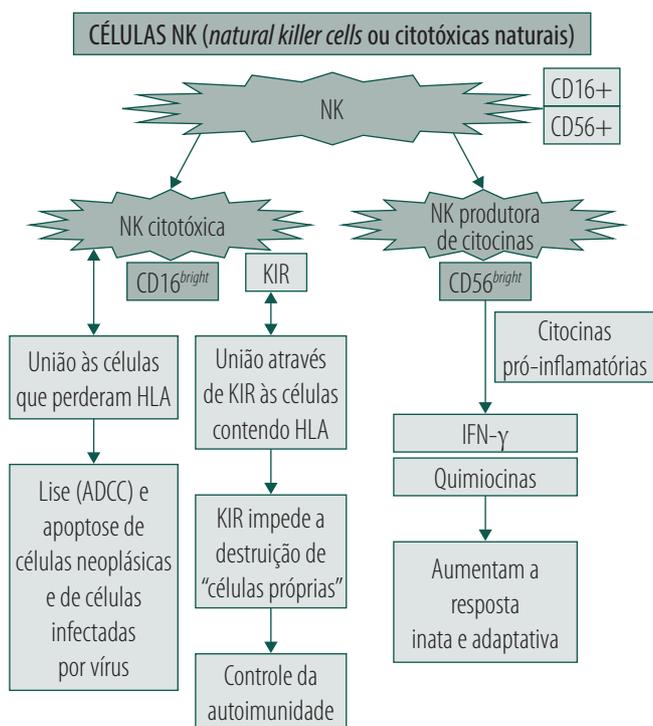


Figura 1.21. As células NK pertencem à resposta inata. A maioria de NK apresenta alta expressão de CD16 (CD16^{bright}) e tem função citotóxica. Havendo perda de HLA I (antígeno leucocitário humano classe I), como ocorre em células tumorais e infectadas por vírus, a união de NK à célula-alvo resulta em lise através de citotoxicidade celular dependente de anticorpo (ADCC) com liberação de perforinas e granzima, além de apoptose por expressão de FasL em NK. Quando a união de NK CD16^{bright} se dá através do receptor inibitório KIRs (*Killer-cell immunoglobulin-like receptors*) às células-alvo contendo HLA I, como células próprias, KIR impede a ação de NK. Por outro lado, células NK com alta expressão de CD56 (CD56^{bright}) são produtoras de citocinas: interferon- γ (IFN- γ), fator de necrose tumoral (TNF) e quimiocinas que atraem leucócitos, aumentando a resposta imunológica inata e adaptativa.

As células NK produtoras de citocinas (CD56^{bright}) localizam-se, principalmente, nos linfonodos e tecidos. Sintetizam citocinas pró-inflamatórias IFN- γ , TNF e quimiocinas: CXCL8 (IL-8) – quimiotática para neutrófilos, CCL-5 (RANTES) – atrai eosinófilos, CCL-3 (MIP-1 α) – atrai fagócitos e linfócitos. Células NK são as principais sintetizadoras de IFN- γ , o qual aumenta toda a imunidade, em especial a fagocitose por monócitos/macrófagos. TNF também aumenta a atividade de células da resposta inata e da adaptativa. Assim, células NK promovem um elo entre as duas respostas. A IL-12, sintetizada por linfócitos T auxiliares tipo 1 (Th1), é a principal citocina ativadora de NK (Figura 1.21).

Células *natural killer T* (NKT)

As células NKT ou *natural killer T cells* têm características das respostas inata e adaptativa, com tendência cada vez maior de serem consideradas como componentes da inata. Originam-se do timo e apresentam microscopia ótica semelhante aos linfócitos, além de conter receptor de célula T (TCR) – daí serem denominadas também T citotóxicas naturais. Possuem ainda características que lembram células NK, como síntese de IFN- γ . Constituem 0,2% dos linfócitos T periféricos. Encontram-se em órgãos linfoides, como no timo, medula óssea, baço, sendo mais raras em mucosas e linfonodos.

Células NKT apresentam diferentes fenótipos, conforme os grupos de diferenciação que apresentam: CD4+ ou CD8+ ou CD4-CD8-, além de conter um repertório restrito de TCR. A maioria de NKT apresenta a mesma cadeia α de TCR (cadeia α invariante), sendo denominadas NKT clássicas ou NKT tipo 1 ou NKT de TCR invariante ou iNKT.

A cadeia α invariante é pareada com uma cadeia β semi-invariante, que é receptor para antígenos lipídicos associados especialmente à molécula CD1d de células apresentadoras de antígenos. Além de CD1d, entre outras moléculas que se associam a antígenos para apresentá-los às células NKT encontram-se: CD150 e SLAM (*signaling lymphocyte activation molecule*).

A molécula CD1d de células apresentadoras de antígenos é necessária para que células NKT reconheçam antígenos, ou seja, NKT são restritas à molécula CD1d. Assim, células NKT reconhecem lipídios e glicolipídios endógenos ou exógenos unidos à CD1d da célula apresentadora.

Células NKT sintetizam diferentes citocinas: IFN- γ , que aumenta a resposta inata e adaptativa, IL-4 e IL-13 promotoras da síntese de IgE acentuando as alergias, além de citocinas que aumentam a função das células hematopoiéticas (Figura 1.22).

As células NKT participam da homeostasia de gorduras, por reconhecerem lipídios associados à CD1d, levando a várias hipóteses sobre a atuação de NKT na obesidade. Células NKT promovem a defesa contra microrganismos contendo lipídios (bactérias LPS positivas, *Mycobacterium tuberculosis*).

Atuam também contra bactérias LPS negativas, mediante a união de glicosilceramidas a CD1d. Sabe-se que fazem parte da defesa antiviral, em especial contra varicela-zóster e da defesa antiprotozoária, como contra *Trypanosoma cruzi*. Participam da homeostasia da flora intestinal, de forma não bem conhecida. Células NKT são hiporresponsivas ou mesmo resistentes aos corticosteroides. Pesquisas observaram aumento de iNKT CD4+ nos pulmões de portadores de asma. Atuam na prevenção de doenças autoimunes e da rejeição a transplantes (Figura 1.22).

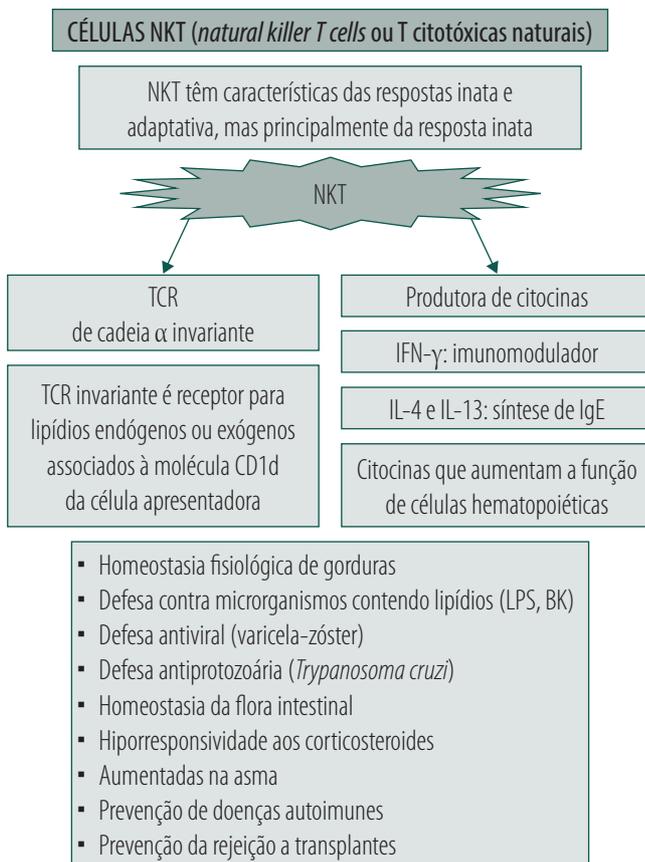


Figura 1.22. A maioria das células NKT apresenta receptor de célula T (TCR) com cadeia α invariante, sendo denominadas células iNKT ou NKT clássicas. A cadeia α é pareada com cadeia β semi-invariante, que torna o TCR receptor para lipídios, com várias hipóteses sobre sua atuação na obesidade. NKT são células CD1d restritas, ou seja, só reconhecem antígenos associados à Cd1d da célula apresentadora. Sintetizam citocinas: interferon- γ (IFN- γ), interleucinas 4 e 13 (IL-4 e IL-13) e citocinas que promovem a função de células hematopoiéticas. As células NKT têm importantes atividades biológicas, por meio de seus receptores para lipídeos exógenos ou endógenos, das citocinas que sintetizam e por mecanismos ainda pouco esclarecidos.

Células dendríticas

As células dendríticas fazem a integração entre as respostas inata e adaptativa. Foram descritas por Steinman e Cohn, em 1973. Localizam-se em regiões ricas em linfócitos T de órgãos linfoides periféricos, em mucosas e parênquima de

órgãos. A maior parte das células dendríticas são derivadas de células progenitoras mieloides; assim, monócitos e células de Langerhans (macrófagos da pele), após o contato com patógenos migram pelos vasos linfáticos para os linfonodos regionais finalizando o processo de maturação. Durante a migração sofrem alterações na membrana, passando a expressar moléculas de HLA e a apresentar projeções citoplasmáticas, recebendo então o nome de células dendríticas – do grego *dendron*, que significa árvore.

As células dendríticas atuam na vigília contra patógenos, chegando rapidamente aos sítios infecciosos. Expressam receptores que reconhecem patógenos, sendo capazes de capturar e processar tais agentes. A seguir, apresentam peptídeos derivados dos patógenos para linfócitos T, permitindo a ativação destes linfócitos, atuando como células apresentadoras de antígenos. São ótimas células apresentadoras, conhecidas como células apresentadoras profissionais. Podem reter antígenos nos órgãos linfoides secundários por períodos extensos, contribuindo para a memória imunológica de linfócitos. Sintetizam ainda citocinas, em especial fator de necrose tumoral (TNF), que aumenta o processo inflamatório (Figura 1.23).

CÉLULAS DENDRÍTICAS

Localização

- Órgãos linfoides periféricos (próximas a linfócitos T)
- Mucosas e tecido epitelial

Origem

- Originam-se de monócitos e macrófagos
- Após contato com antígenos migram para os linfonodos regionais
- Durante a migração passam a apresentar projeções dendríticas e expressar HLA

Ações

- Vigilância contra patógenos
- Capturam antígenos através de receptores e processam os antígenos
- Apresentam antígenos para linfócitos T, sendo consideradas “células apresentadoras profissionais”

Figura 1.23. Estão descritas as características das células dendríticas (pertencem à resposta inata).

Mastócitos e basófilos

Os **mastócitos** foram inicialmente descritos por Paul Ehrlich, em 1878. Originam-se na medula óssea, a partir de células hematopoiéticas mieloides. São células grandes, ovoides, com núcleo arredondado e muitos grânulos citoplasmáticos. Os mastócitos circulam no sangue por curto período, depois atingem tecidos periféricos, onde sofrem diferenciação e permanecem por alguns meses. Têm diferentes localizações,

sendo referidos dois fenótipos de mastócitos: mastócitos de mucosas e de tecidos conjuntivos (estes em pele, sistemas respiratório e digestório, próximos a vasos sanguíneos).

Apresentam diferentes características. Os mastócitos podem refazer seus grânulos após a exocitose. Apresentam receptores de alta afinidade para a porção Fc da IgE (RFcεI), que permitem a atuação na defesa contra helmintos e a participação nas alergias IgE-mediadas. A união de IgE a helminto e a mastócito resulta na degranulação destas células, ou seja, na liberação dos grânulos citoplasmáticos dos mastócitos promovendo a defesa contra helmintos, além de aumentar o peristaltismo e atrair eosinófilos. A união de IgE à substância alergênica e a mastócitos também leva à degranulação, com liberação de mediadores, como histamina, triptase (em mastócitos de conjuntivo), leucotrienos e prostaglandinas. A histamina promove vasodilatação, com extravasamento de plasma e edema; os leucotrienos promovem broncoconstrição. Assim, mastócitos atuam na homeostase brônquica e vascular. Contêm ainda grânulos que armazenam heparina, com efeito anticoagulante. Vários agentes podem ativar mastócitos diretamente, como medicamentos, componentes do complemento (C3a e C5a), venenos de animais, mudanças de temperatura e traumas mecânicos, promovendo sua degranulação de forma independente de IgE.

Apresentam diferentes receptores *Toll-like* que reconhecem bactérias e vírus, atuando na defesa contra estes patógenos. Armazenam fatores quimiotáticos para eosinófilos e neutrófilos, contribuindo para a defesa inata. Contêm enzimas proteolíticas, que destroem bactérias e inativam toxinas (Figura 1.24).

Assim, através de suas características, os mastócitos apresentam diferentes atividades biológicas: atuam na defesa contra helmintos, participam das alergias IgE-mediadas, atuam na defesa contra bactérias e vírus (receptores *Toll-like*), atraem eosinófilos e neutrófilos, neutralizam toxinas (enzimas proteolíticas), sintetizam citocinas – interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral (TNF) e citocinas dos processos alérgicos e parasitários (IL-4, IL-13). Assim, os mastócitos aumentam a resposta inata e contribuem para o início da adaptativa, em especial a alérgica IgE-mediada (Figura 1.24).

Os basófilos compartilham das características com os mastócitos. Originam-se de precursores de mastócitos. São leucócitos ricos em grânulos e com núcleo geralmente bilobulado, constituindo 1% a 2% dos leucócitos do sangue periférico. Apresentam grânulos citoplasmáticos semelhantes aos mastócitos, expressam RFcεI e também sintetizam citocinas, em especial IL-4 e IL-13. Contribuem com a defesa contra parasitas e participam dos processos alérgicos (Figura 1.24).

Citocinas da resposta inata

Monócitos/macrófagos sintetizam IL-1 e fator de necrose tumoral (TNF), ambos com potente ação pró-inflamatória e promotores dos sinais e sintomas das doenças; IFN-α, com ação antiviral; (CXCL8) IL-8, que atrai neutrófilos; IL-12,

MASTÓCITOS E BASÓFILOS

MASTÓCITOS

Fenótipos

- Mastócitos de mucosas e de tecidos conjuntivos

Características

- Refazem seus grânulos após exocitose
- Receptores de alta afinidade para IgE: unem-se a helmintos ou a alérgenos
- Receptores *Toll-like*: reconhecem bactérias e vírus
- Fatores quimiotáticos para eosinófilos e neutrófilos
- Enzimas proteolíticas

Atividades biológicas

- Defesa contra helmintos
- Participam das alergias IgE-mediadas
- Defesa contra bactérias e vírus
- Atraem eosinófilos e neutrófilos
- Neutralizam toxinas
- Sintetizam citocinas: IL-4, IL-5, IL-13 (alergias e parasitoses) e IL-1, TNF (defesa)
- Aumentam a resposta inata e contribuem para o início da adaptativa, em especial a alérgica

BASÓFILOS

- Os basófilos compartilham das características dos mastócitos
- Originam-se de precursores de mastócitos
- Apresentam receptores de alta afinidade para IgE: unem-se a helmintos ou a alérgenos
- Sintetizam citocinas: IL-4, IL-5, IL-13 (alergias e parasitoses)
- Defesa contra helmintos
- Participam das alergias IgE-mediadas

Figura 1.24. Estão descritas as características dos mastócitos e basófilos (pertencem à resposta inata).

ativadora de células NK. Células linfoides inatas sintetizam diferentes citocinas, conforme já descrito e esquematizado na Figura 1.20. Células NK e NKT sintetizam INF-γ, o qual aumenta tanto a imunidade inata como a adaptativa. Células NK sintetizam INF-γ, Mastócitos sintetizam IL-4, IL-5, IL-13 importantes nas alergias e na defesa contra helmintos; IL-1 e TNF, citocinas de defesa. As citocinas sintetizadas na resposta inata amplificam a resposta adaptativa (Figura 1.25).

b) Resposta adaptativa

A resposta adaptativa ou específica ou adquirida desenvolve-se de forma mais lenta do que a inata e os mecanismos envolvidos são específicos para cada agente agressor, havendo necessidade do contato com o antígeno para a aquisição dessa

CITOCINAS DA RESPOSTA INATA

Monócitos/macrófagos:
 IL-1, TNF → citocinas pró-inflamatórias e promotoras dos sinais e sintomas
 IFN-α → antiviral
 CXCL8 (IL-8) → quimiotática para neutrófilos
 IL-12 → ativa células NK

Células linfoides inatas:
 Tipo 1 (ILC1): IFN-γ → aumenta a imunidade inata e a adaptativa, especialmente a fagocitose por monócitos/macrófagos
 Tipo 2 (ILC2) → IL-5, IL-13 (parasitoses e processos alérgicos)
 Tipo 3 (ILC3) → IL-17 (defesa contra fungos, flora intestinal), IL-22 (proteção da pele), GM-CSF (crescimento de colônias de granulócitos e monócitos)

Células NK e células NKT:
 IFN-γ → aumenta a imunidade inata e adaptativa

Mastócitos:
 IL-4, IL-5, IL-13 → alergias e parasitoses
 IL-1, TNF → defesa

Figura 1.25. As principais citocinas sintetizadas na resposta inata são: interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral (TNF), interferon-α (IFN-α), CXCL8 (anterior interleucina-8), interleucina-12 (IL-12), interferon-γ (IFN-γ), interleucinas-4,5,13,17,22 (IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-22), Fator Estimulador de Crescimento de Colônias de Granulócitos e Macrófagos (GM-CSF).

resposta. Na adaptativa, o organismo responde de diferentes formas, dependendo do agente agressor, variando a quantidade e a qualidade da resposta. Apresenta mecanismos de memória e de melhor eficiência com a repetição dos contatos com o antígeno. A resposta adaptativa desenvolve-se com o evoluir da idade, tornando necessária a comparação dos resultados de exames com curvas-padrão para as diferentes faixas etárias. A resposta específica ocorre quando a resposta inata for insuficiente e seus resultados geralmente aparecem depois de 12 horas, permanecendo por tempo variável, muitas vezes por uma semana.

A resposta adaptativa dá-se pela imunidade humoral e celular. Na defesa humoral, as principais responsáveis são proteínas plasmáticas, as imunoglobulinas, sintetizadas por linfócitos B diferenciados em plasmócitos. A resposta adaptativa celular ocorre por ação direta de células, os linfócitos T (Figura 1.26).

Pequenos linfócitos oriundos de células progenitoras linfoides da medula óssea dirigem-se ao timo ou permanecem na medula, diferenciando-se em linfócitos T e B, respectivamente. Na sequência, esses linfócitos migram para os órgãos linfoides secundários: linfonodos, baço e tecido linfoide associado às mucosas (MALT)/tecido linfoide associado à pele (SALT – skin), onde ocorre a resposta adaptativa. Os linfócitos T são

RESPOSTA ADAPTATIVA

CONCEITO

- Resposta adaptativa ou específica ou adquirida
- Desenvolve-se de forma mais lenta
- Mecanismos envolvidos são específicos para cada agente
- Varia em quantidade e qualidade

CARACTERÍSTICAS

- Memória
- Especificidade
- Heterogeneidade
- Adquirida com o evoluir da idade

COMPONENTES

1. Resposta humoral (linfócitos B)
2. Resposta celular (linfócitos T)

Figura 1.26. Estão descritos conceito, características e componentes da resposta adaptativa.

responsáveis pela imunidade celular, enquanto os B produzem anticorpos, os quais constituem a imunidade humoral, dando origem à dicotomia da resposta adaptativa. A imunidade celular é eficaz principalmente contra patógenos intracelulares e a humoral contra extracelulares (Figura 1.27).

A inflamação é resultante dos diferentes mecanismos da resposta imunológica na tentativa de manter a homeostasia do organismo e recuperar os tecidos lesados. O principal mecanismo da inflamação é recrutamento de leucócitos (com síntese de citocinas) e proteínas plasmáticas para os locais

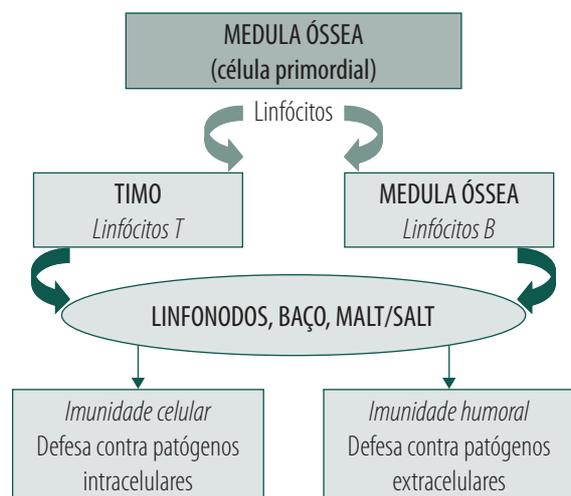


Figura 1.27. A dicotomia da resposta imunológica adaptativa consiste no fato de que os linfócitos oriundos da célula primordial da medula óssea dirigem-se aos órgãos linfoides primários: timo, onde se diferenciam em linfócitos T ou medula óssea, diferenciando-se em B. Linfócitos T e B dirigem-se aos órgãos linfoides secundários: linfonodos, baço e MALT (tecido linfoide associado às mucosas)/SALT (tecido linfoide associado à pele – skin). Os linfócitos T e B são responsáveis pela imunidade celular e humoral, respectivamente.

com substâncias estranhas ou lesão tecidual. Na inflamação aguda, afluem principalmente células da resposta inata, e na crônica, células da resposta adaptativa.

Nos próximos capítulos estudaremos os diferentes componentes das respostas imunológicas inata e adaptativa.

Questões

1ª – Está correta a denominação Setor de Alergia e Imunopatologia?

2ª – Quais são as características da resposta primária e secundária?

3ª – Cite exemplos de respostas ativas e passivas e de sua utilização.

4ª – Quando ocorrem e quais os componentes das respostas inata e adaptativa?

5ª – O que são e como atuam células NK?

Observação: respostas no anexo final.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1: Sexo masculino, 23 anos, apresentando pneumonias de repetição em diferentes lobos pulmonares desde que ingressou no internato de faculdade de medicina.

Evolução: Procurou Setor de Alergia e Imunodeficiências (anteriormente chamado Alergia e Imunopatologia), onde foram solicitados exames que mostraram valores normais para IgA, IgM, IgG1, IgG3, IgG4, estando IgG2 no limite inferior de normalidade. Solicitada então dosagem de anticorpos pneumocócicos, revelando diminuição mesmo após vacina pneumocócica. Recebeu diagnóstico de deficiência de anticorpos específicos ou deficiência de anticorpos polissacarídeos e prescrição de imunoglobulina humana mensal. Após o início do tratamento não mais apresentou pneumonias, mesmo após o aumento de suas atividades hospitalares.

Discussão: É correto o nome Setor de Alergia e Imunodeficiências pois Imunopatologia é o estudo das alterações da imunidade, incluindo alergias, imunodeficiências e doenças autoimunes (esta última estudada por reumatologistas). Assim, seria redundância falar alergia e imunopatologia. A deficiência de anticorpos polissacarídeos é um erro inato da imunidade (EII) ou imunodeficiência primária em que o indivíduo apresenta desde o nascimento incapacidade da resposta ativa para sintetizar anticorpos polissacarídeos, os quais estão contidos na subclasse IgG2, razão do paciente ter apresentado IgG2 no limite inferior de normalidade. Anticorpos polissacarídeos atuam como opsoninas revestindo bactérias encapsuladas, como *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*, principais agentes etiológicos de pneumonias, permitindo que tais agentes sejam fagocitados. A reposição com imunoglobulina humana é uma resposta passiva, pois o paciente recebe anticorpos oriundos de indivíduos saudáveis. Tal EII, apesar de herdado, pode apresentar manifestação clínica em qualquer idade, dependendo do maior ou menor contato com os agentes etiológicos de pneumonias. Tais agentes são bactérias comuns, mas mais prevalentes em ambientes hospitalares, razão pela qual o jovem apresentou pneumonias de repetição após suas atividades hospitalares.

Caso 2: Mãe de recém-nascido referia ter lido que o leite industrializado apresenta os mesmos constituintes que o leite materno, estando em dúvida quanto à amamentação.

Discussão: Leites industrializados podem apresentar constituintes semelhantes aos do leite materno. Entretanto, não contém IgA e o lactente deixará de receber a imunoglobulina das secreções. A IgA secretora existe em maiores quantidades no colostro, mas está presente durante toda a lactação em quantidades importantes. A IgA do leite materno e a IgG recebida por via transplacentária principalmente no último trimestre de gestação (respostas passivas), constituem a principal defesa imunológica adaptativa humoral do início da vida. O recém-nascido sintetiza imunoglobulinas próprias, iniciando por IgM. Entretanto, a produção de anticorpos (resposta ativa) ocorre com o evoluir da idade. As imunoglobulinas séricas atingem os valores de adulto em torno de 1 a 3 anos (IgM), 8 a 13 anos (IgG) e 10 a 14 anos (IgA), motivo pelo qual tais exames devem ser comparados às curvas de normalidade de cada faixa etária. A resposta passiva dada pelo leite materno protege contra infecções. Somam-se outros fatores para reforçar a amamentação: risco de alergia à proteína do leite de vaca e maior incidência de desnutrição em regiões de baixa renda para a aquisição de leite industrializado. É importante que os profissionais de saúde promovam o incentivo à amamentação com leite humano, desde que seja possível.

Caso 3: Puérpera referia receio de receber vacinas na gestação, em especial vacina contra a gripe. Referia preocupação das vacinas em relação ao feto.

Discussão: Quase todas vacinas inativadas são indicadas em gestantes (poucas vacinas sem estudos em gestantes). As inativadas são feitas a partir de componentes de microrganismos (vacinas inativadas acelulares) ou com microrganismos mortos (vacinas inativadas celulares). As vacinas atenuadas são contraindicadas em gestantes (microrganismos vivos sem patogenicidade).

A vacina injetável contra gripe influenza (intramuscular utilizada em nosso meio) é constituída por vírus inativados (vacina influenzae A H1N1 e influenzae B), diferente da vacina nasal, que contém vírus atenuados. A gestante pode ser imunizada com a vacina injetável contra a gripe, pois não haverá viremia no feto. A vacina contra gripe influenza trará benefícios à puérpera por meio da resposta ativa que apresentará. Será ainda benéfica ao feto, pois ele receberá uma resposta passiva pela imunoglobulina que atravessa a placenta, a IgG, e terá imunização contra a gripe daquele ano. A vacina tríplice bacteriana (toxoides diftérico/tetânico e *Pertussis* acelular) também pode ser feita. A vacina contra Covid-19 Coronavac® – inativada e *Pfizer®* – RNA mensageiro – estão indicadas em gestantes. As vacinas contra hepatite B e contra HPV, apesar de inativadas, não estão recomendadas em gestantes por falta de estudos. Ao contrário, as vacinas atenuadas são contraindicadas em gestantes, como contra: sarampo, caxumba, rubéola e varicela, devendo serem feitas antes ou depois da gestação. As imunizações permitem que o sistema imunológico apresente melhor defesa diante de um agente infeccioso *in natura*, promovendo uma resposta secundária, mais rápida e mais intensa, após ativar linfócitos T e B de memória formados na resposta primária.

Referências bibliográficas

- Albuquerque L, Napoleão RNM, Oliveira LA, Andrade PDSMA. Vacinas COVID-19 e suas implicações imunológicas: uma revisão de literatura. *Arq Asma Alerg Imunol.* 2021;5(4):346-56.
- Allon R, Feigelson S. From rolling to arrest on blood vessels: leukocyte tap dancing on endothelial integrin ligands and chemokines at sub-second contacts. *Semin Immunol.* 2002;14(2):93-104.
- Almeida-Oliveira A, Diamond HR. A relevância das células natural killer (NK) e killer immunoglobulin-like receptores (KIR) no transplante de células-tronco hematopoéticas (TCTH). *Rev Bras Hematol Hemoter.* 2008;30(4):320-9.
- Aragão-Filho WC, Moreira J, Oliveira-Júnior EB, Rehder J, Bustamante J, Casanova JL, et al. Papel do fator nuclear kappa B (NF-κB) na expressão do gene NCF1 em leucócitos de indivíduos normais, e pacientes com doença granulomatosa crônica, displasia ectodérmica anidrótica, ou com defeitos no eixo IL-12/23-IFN-γ. *Rev Bras Alerg Imunopatol.* 2009;32(2):48-53.
- Burks AW, Holgate ST, O’Hehir RE, Broide DH, Bacharier LB, Hershey GKK, et al. *Middleton’s Allergy: Principles and Practice.* 9th ed. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2019. 1649 p.
- Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):3-23.
- Chen H, Jiang Z. The essential adaptors of innate immune signaling. *Protein Cell.* 2013;4:27-39.
- Corvino D, Kumar A, Bald T. Plasticity of NK cells in cancer. *Front Immunol.* 2022;13:888313.
- Cox RJ, Brokstad KA, Ogra P. Influenza virus: immunity and vaccination strategies. Comparison of the immune response to inactivated and live, attenuated influenza vaccines. *Scand J Immunol.* 2004;59(1):1-15.
- Degen WG, Jansen T, Schijns VE. Vaccine adjuvant technology: from mechanistic concepts to practical applications. *Expert Rev Vaccines.* 2003;2(2):327-35.
- Delves PJ, Martin SJ, Burton DR, Roitt IM. *Roitt’s Essential Immunology.* 13th ed. Oxford: Wiley-Blackwell Science; 2017. 576 p.
- Diniz EMA, Albiero AL, Ceccon MEJ, Vaz AFC. Uso de sangue, hemocomponentes e hemoderivados no recém-nascido. *J Pediatr (Rio J).* 2001;77(Suppl 1):104-14.
- Di Pasquale A, Preiss S, Tavares Da Silva F, Garçon N. Vaccine Adjuvants: from 1920 to 2015 and Beyond. *Vaccines (Basel).* 2015;3(2):320-43.
- Di Vito C, Calcaterra F, Coianiz N, Terzoli S, Voza A, Mikulak J, et al. Natural Killer Cells in SARS-CoV-2 infection: pathophysiology and therapeutic implications. *Front Immunol.* 2022;13:888248.
- Esser MT, Marchese RD, Kierstead LS, Tussey LG, Wang F, Chuimule N, et al. Memory T cells and vaccines. *Vaccine.* 2003;21(5-6):419-30.
- Farhat CK, Carvalho ES, Weckx LY, Carvalho HFR, Succini RCM. *Imunizações: fundamentos e prática.* 5a. ed. São Paulo; Atheneu. 2008. 584 p.
- Freeman BE, Raue HP, Hill AB, Slifka MK. Cytokine-mediated activation of NK cells during viral infection. *J Virol.* 2015;89:792231.
- Funk PE, Kincade PW, Witte PL. Native associations of early hematopoietic stem cells and stromal cells isolated in bone marrow cell aggregates. *Blood.* 1994;83(2):361-9.
- Goldman L, Schafer AI. *Goldman’s Cecil Medicine.* 25th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2018. 3112 p.
- Golin V, Salles MJC, Sprovieri SRS, Bedrikow R, Pereira AC. As defesas do pulmão contra as infecções. *Rev Bras Med.* 2001;58:750-5.
- Hasegawa T, Oka T, Demehri S. Alarmin cytokines as central regulators of cutaneous immunity. *Front Immunol.* 2022;13:876515.
- Janeway Jr CA, Medzhitov R. Innate response recognition. *Annu Rev Immunol.* 2002;20:197-216.
- Kronenberg, M. Toward an understanding of NKT cells biology: progress and paradoxes. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:877-900.
- Lima EJP, Almeida AM, Kfourri RA. Vacinas para COVID-19 – o estado da arte. *Ver Bras Saúde Matern Infant (Recife).* 2021;21(S1):21-7.
- Lin AW, Gonzalez SA, Cunningham-Rundles S, Dorante G, Marshall S, Tignor A, et al. CD56+dim and CD56+bright cell activation and apoptosis in hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol.* 2004;137(2):225-33.

- Mattner J, Debord KL, Ismail N, Goff RD, Cantu C 3rd, Zhou D, *et al.* Exogenous and endogenous glycolipid antigens activate NKT cells during microbial infections. *Nature*. 2005;434(7032):525-9.
- Meyer EH, Dekruyff RH, Umetsu DT. T cells and NKT cells in the pathogenesis of asthma. *Annu Rev Med*. 2008;59:281-92.
- Montelli TCB, Peraçoli MTS, Gabarra RC, Soares AMVC, Kurokawa CS. Familial cancer: depressed NK-cell cytotoxicity in healthy and cancer affected members. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(1):6-10.
- Müller-Durovic B, Lanna A, Covre LP, Mills RS, Henson SM, Akbar AN. Killer cell lectin-like receptor G1 inhibits NK cell function through activation of adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase. *J Immunol*. 2016;197:2891-9.
- Murphy K, Travers P, Walport M. *Janeway's Immunobiology – Immunobiology: The Immune System (Janeway)*. 9th ed. New York: Garland Science; 2017. 924 p.
- Nicholson LB. The immune system. *Essays Biochem*. 2016;31;60(3):275-301.
- Norman PJ, Hollenbach JA, Nemat-Gorgani N, Marin WM, Norberg SJ, Ashouri E, *et al.* Defining KIR and HLA class I genotypes at highest resolution via high-throughput sequencing. *Am J Hum Genet*. 2016;99:375-91.
- Parham P, Moffett A. Variable NK cell receptors and their MHC class I ligands in immunity, reproduction and human evolution. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(2):133-44.
- Qin Y, Oh S, Lim S, Shin JH, Yoon MS, Park SH. Invariant NKT cells facilitate cytotoxic T-cell activation via direct recognition of CD1d on T cells. *Exp Mol Med*. 2019;51:1-9.
- Roman A, Rugeles MT, Montoya CJ. Papel de las células NKT invariantes en la respuesta inmune anti-viral. *Rev Colomb Med*. 2006;37(2):157-68.
- Silverstein AM. Cellular versus humoral immunology: a century-long dispute. *Nat Immunol*. 2003;4(5):425-8.
- St. John AL, Rathore APS. Adaptive immune responses to primary and secondary Dengue Virus Infections. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:218-30.
- Sociedade Brasileira de Imunizações. In: <https://sbim.org.br>
- Sullivan KE, Stiehm ER. *Stiehm's Immune Deficiencies. Inborn Errors of Immunity*. 2th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2020. 1133 p.
- Tavares EC, Ribeiro JG, Oliveira LA. Imunização ativa e passiva no pre-maturo extremo. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1):89-94.
- Tsukerman P, Stern-Ginossar N, Yamin R, Ophir Y, Stanitsky AM, Mandelboim O. Expansion of CD16 positive and negative human NK cells in response to tumor stimulation. *Eur J Immunol*. 2014;44:1517-25.
- Vivier E, Artis D, Colonna M, Diefenbach A, Di Santo JP, Eberl G, *et al.* Innate lymphoid cells: 10 years on. *Cell*. 2018;174:1054-66.
- Zhang Y, Huang B. The development and diversity of ILCs, NK cells and their relevance in health and diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2017;1024:225-44.
- Zhao Q, Elson CO. Adaptive immune education by gut microbiota antigens. *Immunology*. 2018;154(1):28-37.
- Zheng C, Shao W, Chen X, Zhang B, Wang G, Zhang W. Real-world effectiveness of COVID-19 vaccines: a literature review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2022;114:252-60.