IMUNIDADE INATA, UM REFLEXO DA INFLAMAÇÃO AGUDA

JOSÉ KILDERLAN NASCIMENTO DE SOUSA FILHO

RESUMO

A presente pesquisa apresenta como tipo de estudo uma revisão bibliográfica sobre o eixo temático dos mecanismos naturais de defesa, com destaque para a imunidade inata e o processo de inflamação aguda. Dessa forma, o estudo se justifica pela proposta de revisão de consensos e pelo diálogo discursivo de fontes referenciais compostas por perspectivas de entendimento variado sobre a complexidade dos mencionados temas. Nesse cenário, o objetivo de revisão dos aspectos literários e a reflexão de conceitos já estabelecidos exibem a intenção metodológica de se gerar uma análise crítica e descritiva sobre o assunto, em um nível de consistência capaz de proporcionar entendimento e interesse aos possíveis leitores através da apreciação diversificada de trabalhos científicos. Em atuação multifatorial, a defesa inata e o mecanismo de ativação da inflamação aguda se complementam, na medida em que ocorre a estimulação dos macrófagos e mastócitos teciduais, os quais produzem um amplo conjunto interativo de citocinas e quimiocinas sinalizadoras do sistema imune por meio da atração de leucócitos circulantes na corrente sanguínea em direção ao tecido lesado. As etapas de marginalização, rolamento, adesão e diapedese demonstram, em parte, a importância das citocinas pró-inflamatórias liberadas pelos macrófagos na estimulação endotelial de selectinas e integrinas, as quais estruturam uma complexa rede de receptores que viabilizam a passagem de granulócitos, principalmente neutrófilos, para a área afetada. Por fim, a compreensão do sistema inato como um importante mecanismo de proteção do organismo vivo contra patologias múltiplas se concretiza em suas capacidades de rápida resposta e contenção de danos para além da possibilidade de gestão eficaz do tempo de preparo de uma resposta imune de caráter adaptativo mediada pelos linfócitos T e B, em caso de progressão para uma infecção crônica.

Palavras-chave: defesa inespecífica; citocinas; quimiocinas; granulócitos; macrófagos.

1 INTRODUÇÃO

A imunidade inata independe de uma exposição prévia aos antígenos (HALL; HALL, 2021), caracteriza-se por sua rapidez inespecífica contra micro-organismos através do reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e dos padrões moleculares associados a danos (DAMPS). Nesse sentido, não há formação de memória imunológica (ABBAS, 2019), o que reflete na invariabilidade da intensidade de resposta, em caso de reexposição ao patógeno, assim se fundamentam os alicerces de uma imunidade inespecífica ou inata. Desse modo, o presente trabalho se propõe a promover uma breve revisão literária sobre as principais células de defesa que envolvem a imunidade inata e o processo de inflamação aguda que a acompanha. Em sentido prático, a pesquisa se justifica pela necessidade de constante revisão dos conceitos e consensos que envolvem a referida temática.

Os objetivos do trabalho são os seguintes: a) revisar os principais aspectos literários que compreendem a temática da imunidade inata; b) propor um ambiente de diálogo entre

DOI: 10.51161/iii-conbrai/14874

múltiplas fontes referenciais de natureza científica; c) refletir sobre os consensos pré-estabelecidos que abordam o processo de inflamação aguda.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Os materiais aplicados compreendem as próprias fontes bibliográficas referenciadas na parte final do referido estudo. A fundamentação científica metodológica organiza-se por intermédio de uma divisão literária em três fontes bibliográficas apresentadas na modalidade de *e-book*, as quais eram consultadas com a finalidade de se desenvolver um maior aprofundamento teórico dos conteúdos analisados e revisados durante a pesquisa. Em sentido complementar, foram escolhidos dois periódicos para auxiliar, em conjunto, a consulta das temáticas evidenciadas pelos *e-books* supracitados. Dessa forma, a organização das etapas estruturou-se a partir da seguinte ordem:

a) escolha de três *e-books* referenciais sobre as temáticas abordadas, acessados pela plataforma digital da Universidade de Fortaleza (Unifor) e de dois periódicos sobre os conteúdos contemplados, disponibilizados pela plataforma Scielo;

b) revisão e análise dos fundamentos e conceitos relativos, predominantemente, à imunidade inata e ao processo de inflamação aguda;

c) busca pelas contra-argumentações científicas entre as fontes referenciadas;

d) reflexão crítica e síntese descritiva de uma revisão bibliográfica em formato de resumo expandido por intermédio da apuração e discussão dos aspectos de destaque da pesquisa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A defesa inata se estrutura tanto por mecanismos físico-químicos, a citar as barreiras de natureza física e química, como também pelas próprias células do sistema imune em si (SILVA; SILVA, 2021). Nesse tópico, serão apresentados alguns exemplos e considerações dos componentes responsáveis pelo funcionamento e pela manutenção bioquímica da comentada defesa.

3.1 Barreiras físicas

Composta pela pele, a qual recobre a superfície externa dos mamíferos, e pelas mucosas, responsáveis por recobrir as superfícies internas, a citar os tratos respiratório, digestivo e geniturinário. Desse modo, pode-se considerar que "As superfícies epiteliais intactas formam barreiras físicas entre os microrganismos presentes no meio externo e o tecido do hospedeiro" (ABBAS, 2019, p. 190).

3.2 Barreiras químicas

As glândulas sudoríparas secretam ácido lático, o qual é capaz de proporcionar a lise dos microrganismos por sua ação microbicida (SILVA; SILVA, 2021).

As defensinas, produzidas por células epiteliais e alguns leucócitos, exibem toxicidade direta aos microrganismos, a exemplo das bactérias, fungos e vírus envelopados, além de estimular aativação de células responsáveis pela resposta inflamatória. Em contexto, possuem a habilidadede desorganizar as funções das membranas microbianas (ABBAS, 2019).

As catelicidinas, lisozimas, criptocidinas e o próprio ácido clorídrico, dentre outras muitas substâncias químicas, auxiliam na construção de um sistema de defesa inata eficaz direcionadaà proteção contra múltiplos patógenos.

DOI: 10.51161/iii-conbrai/14874

3.3 Classificações

a) **Célula Hematopoiética Pluripotente –** caracteriza uma linhagem específica de célula-tronco, logo é capaz de se diferenciar em células de linhagem linfoide e mieloide;
b) **Precursor Mieloide –** origina granulócitos, monócitos, células dendríticas, hemácias e plaquetas;
c) **Precursor Linfóide –** origina os linfócitos T e B, células linfoides inatas (ILCs) e células *natural killer* (NKs).
As células que participam diretamente da imunidade inata são os granulócitos, agranulócitos, células dendríticas, ILCs, NKs e os mastócitos (SILVA; SILVA, 2021).

3.4 Granulócitos

a) **Neutrófilos –** principais leucócitos responsáveis pela resposta inflamatória aguda (HALL; HALL, 2021), possuem a capacidade de fagocitar microrganismos, principalmente bactérias; emdestaque, seus grânulos comportam variadas enzimas e substâncias de ação microbicida, a citar:lisozima, elastase, defensina, dentre outras. Em consideração, sua produção é acelerada na medula óssea (SILVA; SILVA, 2021) por intermédio da liberação do fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) e pelo fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago (GM- CSF);
b) **Eosinófilos –** são agentes responsáveis pelo combate aos variados tipos de helmintos, atuando, também, em processos alérgicos. Em cenário, seus grânulos possuem proteína básica principal e peroxidase eosinofílica, as quais oferecem letalidade aos potenciais parasitas invasores. Em questão, "[...] as citocinas GM- CSF, IL-3 e IL-5 promovem a maturação rápida dos eosinófilos a partir dos precursores da linhagem mieloide presentes na medula óssea" (SILVA; SILVA, 2021, p. 22);
c) **Basófilos –** granulócitos com abundância de histamina (HALL; HALL, 2021), substância vasodilatadora, e heparina, componente anticoagulante, geralmente presente em quadros alérgicos.

3.5 Monócitos (agranulócitos)

Possuem a capacidade de fagocitose; quando migram para os tecidos, tornam-se células madurasdenominadas macrófagos, em geral são capazes de secretar as citocinas IL-1, IL- 6, IL-8 , IL- 12 e TNF-alfa (ABBAS, 2019), as quais influenciam na migração dos neutrófilos para zonas de inflamação aguda. Dentre outros pontos, os macrófagos possuem, também, a capacidade de apresentar antígenos aos linfócitos T e são subdivididos em macrófagos fagocitários (M1) e macrófagos de reparo tecidual (M2).

3.6 Células dendríticas

Principais células apresentadoras de antígenos (APCs), logo são capazes de fagocitar microrganismos e apresentar seus fragmentos para os linfócitos TCD4+.

3.7 Células linfóides inatas (ILCs)

São subdivididas em três diferentes tipos, a citar o ILC-1, ILC-2 e ILC-3, os quais são encontrados, principalmente, nos pulmões, no intestino delgado e no intestino grosso (SILVA; SILVA, 2021). Em contraposição aos linfócitos T, não estão tão presentes na corrente sanguínea, além de não expressarem, em suas membranas, o receptor de células T (TCR).

DOI: 10.51161/iii-conbrai/14874

a) **ILC-1 –** secreta interferon gama (IFN-gama), substância importante no combate aos microrganismos intracelulares; assemelha-se parcialmente em função aos linfócitos Th1;
b) **ILC-2 –** secreta as citocinas IL-9 e IL-13; estão presentes em quadros alérgicos e nas infecçõespor helmintos, logo sua forma de atuação se assemelha aos linfócitos Th2;
c) **ILC-3 –** secreta as citocinas IL-17 e IL-22; atua no combate aos fungos e bactérias extracelulares e assemelha-se aos linfócitos Th17.

3.8 Células *natural killer* (NKCs)

Participam da defesa contra tipologias virais e na eliminação de células tumorais. Possuem citoplasma rico em grânulos compostos por perforinas e granzimas, os quais oferecem potente ação citotóxica. Nesse sentido, secretam IFN-gama, citocina ativadora de macrófago (ABBAS,2019).

3.9 Mastócitos

Variedade celular presente no ambiente tecidual. Em destaque, seu citoplasma possui grânulos ricos em histamina, além de mediadores bioquímicos, a exemplo das prostaglandinas ativadas em processos alérgicos. Em cenário, possuem a habilidade de secretar IL-1, como também IL- 4, o qual participa da diferenciação do linfócito Th2, estimulando a liberação de IgE, e IL-5, citocina responsável por parte do mecanismo de ativação dos eosinófilos. Nessa perspectiva, "[...] o tipo de anticorpo que causa as reações alérgicas, a imunoglobulina E (IgE), tem uma propensão especial para se ligar aos mastócitos e aos basófilos" (HALL; HALL, 2021, p. 452).

3.10 Inflamação aguda

O processo de inflamação aguda é mediado principalmente pelos macrófagos e mastócitos, residentes teciduais. A princípio, os macrófagos são produtores das citocinas pró-inflamatóriasTNF-alfa, IL-1, IL-6 e quimiocinas, enquanto os mastócitos liberam histamina e heparina (SILVA; SILVA, 2021), importantes fatores de dilatação e permeabilidade dos vasos presentes na corrente sanguínea. Em consideração, torna-se importante comentar que a atuação clássica do macrófago fagocitário, M1, é estimulada pelo IFN-gama, em contraposição à influência das citocinas IL-4 e IL-13, que ativam a via de remodelação tecidual pelos macrófagos alternativos,tipo M2.

3.11 Citocinas pró-inflamatórias

a) **TNF-alfa –** citocina responsável por estimular a expressão de E-selectina e dos lingotes de integrinas no endotélio (ABBAS, 2019), também influencia na geração de quimiocinas responsáveis pela quimiotaxia dos leucócitos, em destaque algumas medidas terapêuticas se utilizam de bloqueadores de TNF-alfa para controlar processos inflamatórios (FARIA, 2021);
b) **IL-1 –** estimula as células-tronco da medula óssea a aumentar a produção de neutrófilos; atua, em conjunto, na síntese hepática de proteínas da fase aguda, a exemplo da proteína C reativa, aqual é capaz de sinalizar prognósticos de processos inflamatórios (SOUSA *et al.*, 2021);
c) **IL-6** – atua sob estímulo dos PAMPs e dos DAMPs, além de sofrer influência das citocinas TNF-alfa e IL-1 (SILVA; SILVA, 2021). Em destaque, participa da diferenciação dos linfócitos TCD4+ em Th17, também auxilia no mecanismo de aumento da produção de

neutrófilos.

3.12 Mecanismo simples

Em cenário prático, primeiramente, ocorre o processo de **marginalização** dos neutrófilos atraídos pelas quimiocinas e citocinas liberadas pelos macrófagos (ABBAS, 2019). Em segundo momento, o processo de **rolamento** dos neutrófilos caracteriza-se pela influência deligações fracas protagonizadas pelas selectinas ativadas (HALL; HALL, 2021) por meio do TNF-alfa. Na terceira etapa, a **adesão** dos neutrófilos torna-se possível pelo encaixe dos receptores ligantes de integrinas presentes no endotélio (ABBAS, 2019) aos neutrófilos, cujas porções demembrana estão compostas, em parte, pela própria integrina. Por fim, ocorre o processo de **diapedese**, no qual acontece a passagem do neutrófilo pelas células endoteliais do tecido-alvo, também, o que é facilitado pela histamina liberada através dos mastócitos (SILVA; SILVA, 2021), que são responsáveis pela ampliação da vasodilatação e da permeabilidade da área que circunscreve a região inflamada.

4 CONCLUSÃO

A defesa inata representa uma importante via de defesa natural do corpo humano. Na prática, sua rapidez inespecífica configura uma medida de eficaz contenção de danos relacionados aos potenciais destrutivos de um possível quadro patológico através da manifestação de uma inflamação de natureza aguda. Nessa perspectiva, a variabilidade de células que compõem a defesa inata evidencia, em grande parte, um complexo sistema com múltiplas associações interativas, de ordem bioquímica, capazes de, em conjunto com as barreiras físicas e químicas, proteger o organismo vivo de infecções, as quais se caracterizam pela composição de um amploconjunto de seres vivos, a exemplo das bactérias, protozoários, fungos e vírus. Desse modo, a defesa inata gera, em última instância, a gestão eficaz do tempo para que, em caso de necessidade, ocorra um preparo adequado do sistema imune adaptativo em relação à produção de células dedefesa mais específicas às particularidades do antígeno a ser analisado, mediante ação dos denominados linfócitos T e B, presentes, principalmente, em quadros de infecção crônica.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K. **Imunologia celular e molecular**. São Paulo: Grupo GEN, 2019. *E-book*. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595150355/. Acesso em: 16 jan. 2023.

FARIA, Ana Paula de *et al*. Efeitos da terapia com anti-TNF alfa na pressão arterial em pacientes com hipertensão resistente: um estudo-piloto randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 443-451, 2021. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abc/a/XdvxtwbRW6LDfCGfJR6b6qz/abstract/?lang=pt Acesso em: 17 jan. 2023.

HALL, John E.; HALL, Michael E. **Guyton & Hall**: tratado de fisiologia médica. São Paulo: Grupo GEN, 2021. *E-book*. Disponível em: https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595158696/. Acesso em: 17 jan. 2023.

SILVA, S. L.; SILVA, S. F. R. **Imunologia básica**: parte 1. Fortaleza: [*s. n.*], 2021. *E-book*. Disponível em: https://www.unifor.br/documents/392160/407703/Ebook+1+-

+Imunologia+basica.pdf/25d7a669-3550-2de8-ab39-0f93aff5d4f5?t=1662125388210 Acesso em: 16 jan. 2023.

SOUSA, André Luiz Silveira *et al*. Proteína C-reativa como marcador prognóstico de mortalidade no primeiro ano após implante de válvula aórtica transcateter em estenose aórtica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, p. 1018-1027, 2021. Disponível em: https://www.scielo.br/j/abc/a/DGMq5qYQhh5M5rZbyJZ4kKx/abstract/?lang=pt. Acesso em: 17 jan. 2023.