RESPOSTA HUMORAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

MAGNO MARTINS LOBO; VIVIANE SANDES DE BARROS; DANIEL PAULO FONSECA DORNELAS; RAQUEL LIGEIRO XAVIER DIAS; ELSA FERNANDES DA SILVA

RESUMO

A imunidade adquirida humoral é o processo de defesa do organismo em que os anticorpos atuam, consiste no mais importante mecanismo de defesa contra microrganismos extracelulares e toxinas. Desse modo, faz-se necessário conhecer melhor os microrganismos associados à imunodeficiência humoral para estabelecer rastreios e intervenções. Esta revisão de literatura busca analisar artigos publicados na plataforma PubMed nos últimos dez anos em relação à imunodeficiência humoral, abordando a resposta do setor diante de manifestações infecciosas e não infecciosas, além das formas de triagem. As imunodeficiências humorais são alterações no sistema imune adaptativo que cursam com maior vulnerabilidade a infecções por agentes extracelulares, alergia, inflamação, autoimunidade, linfoproliferação e neoplasia. A resposta imune reduzida ou ineficaz causa diversos danos ao bem estar humano, podendo acometer adultos e crianças, nessas podem cessar por um tempo e retornar tardiamente. Segundo os estudos, as dosagens séricas das classes de anticorpos e subclasses de IgG, títulos de anticorpos antipolissacarídeos, contagem de linfócitos B e resposta blástica a antígenos e mitógenos definem a avaliação da imunidade humoral. A análise dos artigos reforçou a importância de atenção aos sinais sugestivos de imunodeficiência na infância, principalmente se recorrentes: associados entre si, em quadros clínicos graves e de difícil tratamento. Além disso, o domínio da avaliação da imunidade humoral é uma competência relevante para o médico generalista que tende a fazer o primeiro contato com o paciente. Por conseguinte, a abordagem integrativa entre a Imunologia e a Microbiologia Médica é capaz de contribuir com uma triagem mais assertiva, oferecendo benefícios aos pacientes.

Palavras-chave: Sistema imunológico; Imunidade humoral; Imunodeficiência Primária; Avaliação da competência imunológica; Dosagem sérica de anticorpos.

1 INTRODUÇÃO

A imunidade adaptativa é uma linha de resistência específica contra agentes etiológicos capaz de gerar memória; é formada pela resposta celular e humoral. A resposta celular utiliza diversas estratégias para identificar frações microbianas, danos teciduais e alterações no metabolismo. Já a resposta humoral é mediada por anticorpos responsáveis pela ativação do sistema complemento, opsonização, e neutralização de microrganismos, bem como pela regulação da resposta inflamatória (MANTOVANI et. al, 2023).

A presença de imunodeficiências pode alterar o desenvolvimento e a função do sistema imune, tornando os indivíduos vulneráveis a infecções. Imunodeficiências humorais resultam em maior suscetibilidade a doenças do trato respiratório (CERESER et al., 2017),

DOI: 10.51161/iii-conbrai/18016

portanto, pessoas com distúrbios desse tipo podem apresentar quadros respiratórios recorrentes por bactérias como *Haemophilus influenzae*. Além disso, imunodeficiências humorais podem responder de forma reduzida ou ineficaz a fungos, protozoários, vírus e outras bactérias, aumentando a possibilidade de danos à saúde do hospedeiro a partir de vários sistemas do corpo humano.

A desordem humoral representa a maior prevalência dentre as imunodeficiências primárias (TANGYE, et al., 2020). Desse modo, para estabelecer rastreios e intervenções, faz-se necessário conhecer mais sobre *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobactérias*, *Enterovírus*, *Giardia lamblia* e *Pneumocystis jirovec,* visto que tais patógenos estão associados a esse setor imunológico.

Ademais, essa revisão de literatura tem como objetivos analisar a literatura publicada na plataforma PubMed nos últimos dez anos em relação à imunodeficiência humoral diante de manifestações infecciosas, não infecciosas e formas de triagem; articular saberes em prol da renovação de conceitos acadêmicos; promover uma abordagem integrativa entre a Imunologia e a Microbiologia Médica capaz de contribuir com a triagem de imunodeficiências primárias por parte médicos generalistas.

2 METODOLOGIA

A presente pesquisa contempla uma revisão de literatura especializada na plataforma Pubmed. Centralizou-se a busca por artigos publicados nos últimos dez anos com os seguintes descritores: “triagem de imunodeficiência humoral"; “sinais de alerta para imunodeficiência humoral"; “imunodeficiência humoral *Streptococcus pneumoniae*”; “imunodeficiência humoral *Haemophilus influenzae*”; “imunodeficiência humoral *Staphylococcus aureus*”; “imunodeficiência humoral *Enterobactérias*”; “imunodeficiência humoral *Enterovírus*”; “imunodeficiência humoral *Giardia lamblia*”; e “imunodeficiência humoral *Pneumocystis jiroveci*”.

Foram desconsiderados artigos que não tratassem de forma direta a triagem de imunodeficiência humoral, bem como a relação de deficiências da imunidade humoral com os patógenos descritos acima.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As doenças de imunodeficiência primária (IDPs) abrangem várias anomalias genéticas que acometem diferentes componentes das respostas inatas e adaptativas. As doenças autoimunes (DAs) compreendem um grupo heterogêneo de distúrbios do sistema imunológico provenientes da perda de tolerância a auto antígenos que podem ser específicos de órgãos ou sistêmicos (AZIZI et al., 2018). No início, IDPs e DAs foram considerados independentes, ou mesmo opostos. No entanto, devido aos avanços genéticos e uma maior compreensão da fisiopatologia envolvendo o desenvolvimento de células T, tolerância imunológica, sinalização de células T, vias do complemento e inflamação, eles atualmente são aceitos como processos interconectados, compartilhando alguns mecanismos comuns (AMAYA-URIBE et al., 2019). Assim, as doenças autoimunes manifestam-se em deficiências humorais, quando o sistema imunológico, na tentativa de sintetizar anticorpos, produz anticorpos auto reagentes (FORTE, 2015).

Embora as IDPs possam acometer adultos e crianças, elas são mais frequentes durante a infância (AMAYA-URIBE et al., 2019). O quadro clínico depende do setor imunológico acometido. As manifestações clínicas mais comuns são as infecções recorrentes, mas, alergias graves, processos inflamatórios, linfoproliferação, autoimunidade e neoplasia podem compor o quadro clínico (TANGYE, et al., 2020).

DOI: 10.51161/iii-conbrai/18016

Como o sistema imunológico apresenta conectividade com diversos tecidos, é natural que as manifestações infecciosas e não infecciosas das desordens genéticas do sistema imune possam se manifestar em diferentes tecidos (hematopoiético, gastrointestinal, respiratório, osteoarticular, muscular, cutâneo, sistema nervoso central) e em qualquer idade do paciente (VILELA,2021).

Portanto, a percepção precoce de uma criança com IDP, especialmente as formas graves, como a imunodeficiência combinada grave (SCID), é fundamental, pois os resultados bem-sucedidos do tratamento dependem desse diagnóstico precoce e impactam na redução da morbimortalidade (ARANDA, et al.,2021). Os infantes menores de dois anos têm um sistema imunológico relativamente imaturo. Tal achado se associa ao aumento gradual da produção de imunoglobulina G durante os primeiros meses de vida, juntamente com a diminuição da IgG transplacentária materna, significando que, aos seis meses, os bebês apresentam uma deficiência transitória de imunoglobulina. Nota-se que na população menor de dois anos a insuficiência em elaborar uma resposta imune independente de células T aos polissacarídeos capsulares. Essas respostas, geralmente, amadurecem no período entre dois a cinco anos de idade. Consequentemente, essas crianças são mais suscetíveis ao pneumococo, meningococo e *Haemophilus influenzae* (JYOTHI, S. et al., 2013).

Com o sistema imunológico em desenvolvimento, associado aos primeiros contatos de forma frequente com os patógenos, as crianças se tornam propensas a desenvolver afecções comuns. O surgimento dessas, pode variar bastante, sendo, até onze infecções respiratórias/ano na infância, oito em anos pré-escolares e quatro em crianças em idade escolar, que podem durar de oito a quatorze dias e resultar em um 'período de doença' cumulativo de três a cinco meses por ano para bebês e um a dois meses por ano para crianças em idade pré-escolar/escolar (JYOTHI, S. et al., 2013).

A maior parte dos pacientes com IDP fica subdiagnosticada devido, principalmente, ao desconhecimento em torno das manifestações clínicas, mecanismos implicados no desenvolvimento da doença e limitações no diagnóstico imunológico. A Jeffrey Modell Foundation (JMF) listou 10 sinais de alerta que auxiliam na identificação dos pacientes com perspectiva de ter IDPs. Quando o paciente apresentar dois ou mais dos seguintes sinais, sugere-se a avaliação do sistema imunológico:

1) “oito ou mais infecções de ouvido em 1 ano”

2) “duas ou mais infecções sinusais graves em um ano”

3) “dois ou mais meses com antibióticos com uma resposta pobre”

4) “dois ou mais episódios de pneumonia dentro de 1 ano”

5) “incapacidade de uma criança ganhar peso ou crescer normalmente”

6) “recorrente, pele profunda ou abscessos de órgãos”

7) “candidíase persistente na boca ou infecção fúngica na pele”

8) “necessidade de antibióticos intravenosos para erradicar infecções”

9) “duas ou mais infecções sistêmicas”

10) “a presença de história familiar de IDPs”

DOI: 10.51161/iii-conbrai/18016

Para AMAYA-URIBE et al., 2019, pode-se acrescentar um critério adicional aos sinais de alerta, que seria a "presença de manifestações autoimunes". Este sinal de alerta complementar proposto, pode ajudar a aumentar a conscientização sobre a autoimunidade na IDP.

As deficiências predominantemente de anticorpos são as mais presentes entre as IDPs, tornando assim a avaliação da imunidade humoral preferencial para o início da investigação de IDP quando não se tem ideia do setor comprometido, partindo-se dos exames mais simples para os mais complexos. A avaliação da imunidade humoral se baseia na dosagens séricas das classes de anticorpos e subclasses de IgG, títulos de anticorpos antipolissacarídeos, contagem de linfócitos B e resposta blástica a antígenos e mitógenos (Figura 1).

1º - Dosagens séricas das classes de anticorpos (IgM, IgG, IgA, IgE) são de grande valia pois confirmam o diagnóstico das IDPs mais frequentes, como deficiência de IgA. O diagnóstico de deficiência de IgA é confirmado quando se tem valores séricos de IgA abaixo de 7 mg/dL em crianças acima de 4 anos de idade. Mesmo assim, em várias crianças há normalização da IgA acima dessa idade, por imaturidade do sistema adaptativo. Para comparar os resultados de exames imunológicos é necessário que seja feito curvas-padrão para a faixa etária analisada, incluindo as dosagens de anticorpos evitando-se diagnósticos errôneos de IDPs.

2º - A avaliação da imunidade humoral, seguem-se as dosagens de subclasses de IgG. A deficiência de subclasse de IgG1 está associada com baixos valores de IgG total, por ser a subclasse de maior concentração. A diminuição da subclasse IgG2 pode cursar com IgG normal ou discretamente diminuído. As reduções das subclasses IgG3 e IgG4 apresentam IgG normal. Portanto, valores de IgG em normalidade, não afastam deficiências de subclasses de IgG.

3º - As titulações de anticorpos vacinais contra pneumococos são muito utilizadas para elucidar o diagnóstico de deficiência de anticorpos antipolissacarídeos em pneumonias de repetição. Tais anticorpos estão presentes na subclasse IgG2 e suas titulações refletem com maior precisão a deficiência, ou seja, valores normais de IgG2 não excluem a diminuição de títulos vacinais. Porém, as titulações de anticorpos vacinais são onerosas, nem sempre disponíveis, além de necessitar titulações antes e após a imunização. Nesses casos, um procedimento razoável é a quantificação das subclasses de IgG. Caso não demonstre diminuição, deve-se realizar as titulações de anticorpos antipolissacarídeos.

4° - A contagem de linfócitos B por anticorpos monoclonais anti-CD19 ou anti-CD20 ou anti-CD21 é relevante no diagnóstico de agamaglobulinemia congênita ligada ao X, quando há deficiência de todas as classes de imunoglobulinas por falta do linfócito B.

5° - A resposta blástica afere a função de linfócitos B frente ao mitógeno *pokeweed* (uma lecitina vegetal) para B dependente de T e ao antígeno protéico A do *Staphylococcus aureus*.

Outros exames também podem demonstrar a resposta humoral, porém menos usados. As dosagens de isohemaglutininas e a antiestreptolisina O (ASLO) são consideradas somente como métodos iniciais na falta de outros. O aparecimento de hipertrofia de adenoide ao raio X de cavum afasta a agamaglobulinemia congênita ligada ao X ou doença de Bruton, a qual não apresenta crescimento de órgãos linfóides secundários como resultado da carência de linfócitos B.

A funcionalidade dos linfócitos B também pode ser avaliada por outros títulos pós-vacinais, como para anticorpos contra *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatite, difteria, tétano, sarampo, rubéola, vírus da poliomielite, compreendendo que essas titulações abrangem também anticorpos proteicos (FORTE, 2015).

DOI: 10.51161/iii-conbrai/18016

AVALIAÇÃO DA IMUNIDADE HUMORAL

1º - Dosagens séricas de classes de anticorpos (IgM, IgG, IgA, IgE)
2º - Dosagens séricas de subclasse de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)
3º - Títulos de anticorpos antipolissacarídeos
Responsivos quando em 50% (em crianças abaixo de seis anos) a 70% (acima de seis anos) dos sorotipos polissacarídeos testados apresentam:
• Valores ≥ 1,3µg/mL ou
• Valores duplicam 4 a 6 semanas após a vacinação
4º - Contagem de populações de linfócitos B:
• Células CD19+ ou CD20+ ou CD21+
5º - Resposta blástica a antígenos e mitógenos:
• Proteína A do Staphylococcus aureus
• Antígeno pokeweed (B dependente de T)

Figura 1: Investigação para imunodeficiências humorais.

Assim, o histórico infeccioso e as manifestações não infecciosas somados ao histórico familiar são norteadores para definir a necessidade de uma avaliação da competência imunológica.

4 CONCLUSÃO

Em conclusão, não apenas quadros infecciosos devem levantar suspeita de imunodeficiência primária, mas também manifestações de alergia, de inflamação, de autoimunidade, linfoproliferação e de neoplasia. Principalmente se: recorrentes, associadas entre si, acometendo pacientes na infância, em quadros clínicos graves e de difícil tratamento. Portanto, uma anamnese extensa, atenta aos sinais de alerta, associada à avaliação clínica, pode orientar uma avaliação imunológica com vistas à identificação das imunodeficiências primárias. Vale ressaltar a importância da avaliação da imunidade humoral para o início da investigação de imunodeficiência primária, por se tratar do tipo mais frequente de setor imunológico acometido.

REFERÊNCIAS

AMAYA-URIBE L, ROJAS M, AZIZI G, ANAYA JM, GERSHWIN ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. **J Autoimmun**. 2019 May;99:52-72. doi: 10.1016/j.jaut.2019.01.011. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30795880.

ARANDA CS, GUIMARÃES RR, GOUVEIA-PEREIRA PIMENTEL M. Combined Imunodeficiencies .**J Pediatr** (Rio J). 2021; 97 (S1): 39-48.

ZIZI G, YAZDANI R, RAE W, ABOLHASSANI H, ROJAS M, AGHAMOHAMMADI A, et al. Monogenic polyautoimmunity in primary immunodeficiency diseases. **Autoimmun Rev**. 2018;17:1028-39.

BOOTH C, ROMANO R, RONCAROLO MG, THRASHER AJ. Gene therapy for primary

immunodeficiency. **Hum Mol Genet**. 2019 Oct 1;28(R1):R15-R23. doi: 10.1093/hmg/ddz170. PMID: 31297531.

CERESER, L. GIROMETTIi, R., ANGELO, P., DE CARLI, M., DE PELLEGRIN, A., & ZUIANI, C. (2017). Humoral primary immunodeficiency diseases: clinical overview and chest high-resolution computed tomography (HRCT) features in the adult population. Clinical Radiology, 72(7), 534–542.

FORTE, W. C. N. Imunologia: do básico ao aplicado/Wilma Carvalho Neves Forte- 3 ed. - São Paulo: Editora Atheneu, 2015.

JYOTHI S, LISSAUER S, WELCH S, HACKETT S. Immune deficiencies in children: an overview. **Postgrad Med J**. 2013 Dec;89(1058):698-708. doi: 10.1136/postgradmedj-2012-302278rep. PMID: 24243982.

TANGYE, G, AL-HERZ, W, BOUSFIHA, A, CHATILA, T, CUNNINGHAM-RUNDLES, C, ETZIONI, A, SULLIVAN, K. E. (2020). Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. **Journal of Clinical Immunology**.

VILELA, M. M. Human Inborn Erros of Immunity (HIEI): predomindantly antibody deficiencies (PADs); if you suspectit, you can detect it. **Pediatr** (Rio RJ). 2021; 97 (S1): 67-74.