

Aspectos imunológicos durante o processo inflamatório: uma revisão narrativa

Immunological aspects during the inflammatory process: a narrative review

Aspectos inmunológicos durante el proceso inflamatorio: una revisión narrativa

Recebido: 06/02/2023 | Revisado: 17/02/2023 | Aceitado: 18/02/2023 | Publicado: 25/02/2023

Luiz Felipe Neves Frazão

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3080-9946>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: felipfrazao@gmail.com

Matheus Neres Batista

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6603-9050>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: matheusneresbatbat@gmail.com

Sarah Flores Sotério Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9172-536X>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: Sarah.fsoterio@gmail.com

Leandro Luís Sotério Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6535-3363>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: Llsoterio@gmail.com

Ketlen Kellen Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8882-7429>
Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: Ketlensilva@aluno.imepac.edu.br

João Artur de Paiva Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0142-1299>
Instituto Master de Ensino Presidente Antônio Carlos, Brasil
E-mail: Joao.arthurdepaiva@gmail.com

Bhrisa Avlis Ferraz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8819-7490>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: Bhrisa.avlisferraz@gmail.com

Yago Gabriell Loiola Spagnoly

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9684-0474>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: Yagoloiola@hotmail.com

Lara Fabian Silva Botelho

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8638-4003>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: Lara.fabianbotelhosilva@gmail.com

Raíssa Freire de Mendonça

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9300-6900>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: Raissa.freire11@gmail.com

André Furtado Duarte

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1299-3738>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: André.furtadoduarte@hotmail.com

Ana Luiza Niedermeyer de Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9362-1620>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: anahad.oliveira@hotmail.com

Ana Carolina da Silva Moraes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4501-3967>
Universidade de Rio Verde, Brasil
E-mail: Anacs.morais@academico.unirv.edu.br

Resumo

O sistema imunológico é constituído por uma intrincada rede de órgãos, células e moléculas, e tem como principal função manter a homeostase do organismo humano, combatendo as agressões em geral. É constituído por dois grupos de imunidade, a inata e a adaptativa. Frente às inconsistências entre os estudos, a presente proposta caracteriza-se por uma revisão narrativa que objetivou elucidar as hipóteses da literatura referentes ao paradigma da associação entre a

resposta imune e o processo inflamatório. Este estudo trata-se de uma revisão narrativa com o propósito de discutir e descrever sobre resposta imune e sua relação com os processos inflamatórios. Foi utilizado o banco de dados: SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (US National Library of Medicine), com dados científicos de 2 de outubro de 2022, com restrição de idioma (português) e sem restrição ao ano de publicação. Os estudos analisados abordaram principalmente a resposta inflamatória. A inflamação inicia-se na microcirculação. É nela que nutre os tecidos dos micronutrientes essenciais e limpa os resíduos indesejáveis. A microcirculação tem um papel valioso na pressão sanguínea. Ela é composta pelas arteríolas, capilares e vênulas pós-capilares. Eles são constituídos por uma camada de células endoteliais revestidas por colágeno. Em suma, os linfócitos agem no organismo como um importante estrutura de defesa, interagindo em um complexo de células e moléculas específicas, reconhecendo os agentes invasores e impedindo a sua ação, mantendo a integridade e equilíbrio do mesmo.

Palavras-chave: Sistema imune; Inflamação; Fisiopatologia.

Abstract

The immune system is made up of an intricate network of organs, cells and molecules, and its main function is to maintain the homeostasis of the human body, fighting aggression in general. It consists of two groups of immunity, innate and adaptive. Faced with inconsistencies between studies, the present proposal is characterized by a narrative review that aimed to elucidate the hypotheses in the literature regarding the paradigm of the association between the immune response and the inflammatory process. This study is a narrative review with the purpose of discussing and describing the immune response and its relationship with inflammatory processes. The database: SciELO (Scientific Electronic Library Online) and PubMed (US National Library of Medicine) were used, with scientific data from October 2, 2022, with language restriction (Portuguese) and without restriction to the year of publication. The analyzed studies mainly addressed the inflammatory response. Inflammation starts in the microcirculation. It is there that I nourish the tissues of essential micronutrients and clean out unwanted waste. Microcirculation plays a valuable role in blood pressure. It is composed of arterioles, capillaries, and postcapillary venules. They are made up of a layer of collagen-lined endothelial cells. In short, lymphocytes act in the body as an important defense structure, interacting in a complex of cells and specific molecules, recognizing invading agents and preventing their action, maintaining its integrity and balance.

Keywords: Immune system; Inflammation; Pathophysiology.

Resumen

El sistema inmunológico está formado por una intrincada red de órganos, células y moléculas, y su principal función es mantener la homeostasis del cuerpo humano, combatiendo las agresiones en general. Consta de dos grupos de inmunidad, innata y adaptativa. Ante las inconsistencias entre estudios, la presente propuesta se caracteriza por una revisión narrativa que tuvo como objetivo dilucidar las hipótesis en la literatura sobre el paradigma de la asociación entre la respuesta imune y el proceso inflamatorio. Este estudio es una revisión narrativa con el propósito de discutir y describir la respuesta imune y su relación con los procesos inflamatorios. Se utilizaron las bases de datos: SciELO (Scientific Electronic Library Online) y PubMed (US National Library of Medicine), con datos científicos a partir del 2 de octubre de 2022, con restricción de idioma (portugués) y sin restricción de año de publicación. Los estudios analizados abordaron principalmente la respuesta inflamatoria. La inflamación comienza en la microcirculación. Es allí donde nutro los tejidos con micronutrientes esenciales y elimino los desechos no deseados. La microcirculación juega un papel valioso en la presión arterial. Está compuesto por arteriolas, capilares y vênulas poscapilares. Están formados por una capa de células endoteliales revestidas de colágeno. En definitiva, los linfocitos actúan en el organismo como una importante estructura de defensa, interactuando en un complejo de células y moléculas específicas, reconociendo a los agentes invasores e impidiendo su acción, manteniendo su integridad y equilibrio.

Palabras clave: Sistema inmunológico; Inflamación; Fisiopatología.

1. Introdução

O sistema imunológico é constituído por uma intrincada rede de órgãos, células e moléculas, e tem como principal função manter a homeostase do organismo humano, combatendo as agressões em geral. É constituído por dois grupos de imunidade, a inata e a adaptativa. A primeira é a mais rápida e sem especificidade, já a adaptativa ou adquirida é mais lenta tendo uma característica marcante, a criação de uma memória para antígenos específicos (Cruvinel et al., 2010).

As células efectoras da imunidade inata são compostas pelos macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células Natural Killer. Elas têm como função fiscalizar, em outras palavras, servem como sentinelas para detectar microrganismos e células que apresentam algum dano nos tecidos e assim, ativar funções para que a defesa inicie seu papel contra os microrganismos, podendo formar barreiras físicas para que assim não ocorra infecções (Coelho-Castelo et al., 2009). Ademais, realizam suas funções através da fagocitose, liberação de mediadores inflamatórios, ativação de proteínas do sistema

complemento, entre outros. Tais mecanismos são estimulados por estruturas moleculares de ocorrência difundida em variados grupos de microrganismos, apenas. Exemplo disso são os lipopolissacarídeos e ácidos teicóicos, estes caracterizam os padrões moleculares associados a patógenos, mais conhecidos como PAMPS (Barros et al, 2012).

O sistema imune inato tem como principal função realizar defesas físicas e químicas em barreiras epiteliais tais como a pele e cobertura dos tratos gastrointestinal e respiratório, que atuam o tempo todo para bloquear a entrada microbiana (Castellano, 2005).

Contrapondo-se à imunidade inata, a adaptativa, se caracteriza pela exposição a agentes infecciosos, aumentando sua magnitude para defender o organismo a um determinado microrganismo. Ela se desenvolve com a resposta à infecção e se adapta a ela, dando jus ao nome (Jobim; & Jobim; 2008). A adaptativa tem como habilidade a distinção entre diferentes substâncias, chamada especificidade, e a resposta poderosa de forma contínua a determinado microrganismo, esta, chamada de memória (Machado et al., 2004).

Frente às inconsistências entre os estudos, a presente proposta caracteriza-se por uma revisão narrativa que objetivou elucidar as hipóteses da literatura referentes ao paradigma da associação entre a resposta imune e o processo inflamatório.

2. Metodologia

Este estudo trata-se de uma revisão narrativa com o propósito de discutir e descrever sobre resposta imune e sua relação com os processos inflamatórios. Foi utilizado o banco de dados: SciElo (Scientific Eletronic Library Online) e PubMed (US National Library of Medicine), com dados científicos de 2 de outubro de 2022, com restrição de idioma (português) e sem restrição ao ano de publicação.

Estratégia de pesquisa

Foi utilizado os unitermos para ir de encontro à temática, imunologia e inflamação, com um desenho prospectivo: “imunologia”, “inflamação”, “fisiopatologia”. Para complementar as buscas nas bases de dados, revisamos todas as referências dos artigos selecionados e dos artigos de revisão.

Objetivando colher dados sem esgotar as fontes de informações, fazendo-se a coleta de estudos originais e não originais, produzindo uma publicação ampla, apropriadas para descrever e discutir o desenvolvimento do processo inflamatório sob a perspectiva imunológica, diante do ponto de vista teórico ou contextual. (Pereira A. S. et al, 2018) como será o caso do proposto estudo.

2.1 Critérios de inclusão e exclusão

Utilizou-se os seguintes critérios de inclusão: estudo publicado em periódico com corpo editorial; um estudo prospectivo investigando a imunologia como exposição (variável independente) diante da ocorrência de processos inflamatórios (variáveis dependentes).

Dentro do banco de dados da SciElo, foram selecionados 20 de 100 artigos, dos quais, foram excluídos 05 e incluídos 15. Assim como, foram selecionados 40 dos 120 artigos do PubMed, onde foram excluídos 10 e incluídos 30. Foram excluídos, editoriais, comentários, cartas aos editores, resumos, estudos qualitativos, estudos que relataram apenas uma análise transversal, ensaios, estudos que relataram método de pesquisa ou validação de instrumento e estudos de acompanhamento que não tiveram um grupo de comparação (não exposto à inflamação) ou imunologia tratado como desfecho (variável dependente).

2.2 Seleção e Extração dos artigos

A seleção dos estudos foi realizada de forma independente pelo autor principal, seguindo três etapas: I- análise dos títulos dos artigos, II- leitura dos resumos e III- leitura dos textos completos. A cada fase, caso houvesse divergências, um segundo autor era solicitado a julgar, e a decisão final era tomada por consenso ou maioria.

3. Resultados e Discussão

O impacto da imunologia durante a invasão de microrganismos foi analisado em diversos estudos. Destacamos primeiramente as células de defesa do organismo, definidas como leucócitos. Este que se divide em linfócitos, basófilos, neutrófilos, eosinófilos e monócitos.

A primeira divisão se dá pelos linfócitos que estão presentes no sangue. A olho microscópico há uma subdivisão de tamanho, grandes e pequenos. Boa parte dos grandes são chamados de Natural Killer. Os de tamanho pequeno podem ser linfócitos T ou linfócitos B (Nikolich et al, 2004). As células Natural Killer são parte da imunidade celular mediada. Têm como função atacar a célula hospedeira; defendendo-se de hospedeiros tanto em tumores como em infecções virais. Os linfócitos T têm como função conceder a imunidade celular, destruindo de fato tudo o que for não identificado/infectado. Dentro dos linfócitos T, temos os CD8+, T8 e citotóxicos; todas destroem as células infectadas por meio da apoptose, ou seja, morte programada. A morte é realizada através de intermediários que ativam outros tipos de células para agir de maneira específica; são eles: linfócitos CD4+, T4 e os auxiliares (Raz & Mahabaleshwar, 2009). Os linfócitos B têm como principal função a imunidade humoral através da produção de imunoglobulinas, mais conhecidas como anticorpos, que atuam contra agentes estranhos. Vale lembrar que os linfócitos B quando ativados se transformam em uma outra célula, os plasmócitos, que podem gerar uma grande escala de anticorpos, através da vesícula de Golgi.

A segunda divisão se dá pelos basófilos. Estes que apresentam em sua estrutura celular “curvaturas” devido ao seu tamanho; pesquisadores apontam ser um formato irregular na forma de um “S”. Sua principal função dentro do sistema imune é liberar histamina e heparina. A primeira, histamina, age promovendo uma vasodilatação na permeabilidade vascular e ativação endotelial; tudo isso mediado por meio da interação dos receptores H1, H2, H3 e H4. A segunda, heparina, tem como função impedir ou prevenir a criação de trombos e coágulos na corrente sanguínea. Os basófilos agem respectivamente em respostas alérgicas e na prevenção de coágulos no sangue (Calixto et al, 2004).

A terceira divisão se dá pelos neutrófilos, células que assim como os macrófagos, aderem-se às células endoteliais e partem da circulação até chegar ao local sinalizado, que sofre por alguma infecção. Ao chegar, o processo é chamado de diapedese, a qual se adere nas células endoteliais e realiza seus feitos de combate à infecção através de proteínas quimiocinas, exemplos clássicos disso é a interleucina 8. Os neutrófilos são de suma importância para pessoas que possuem uma quantidade reduzida de glóbulos brancos ou que sofrem de defeitos genéticos, pois o seu papel é acentuado nesses casos para que o acometido por algum processo inflamatório consiga se recuperar (Farhat et al, 2000).

A quarta divisão se dá pelos eosinófilos, leucócitos que contém grânulos dentro do seu citoplasma. Contém suma importância na questão de defesa do organismo contra infecções parasitárias. Estudos mostram que os eosinófilos possuem uma eficiência menor do que os neutrófilos no processo de eliminação de bactérias intracelulares (Kipriyanov & Le Gall, 2004). Contudo, conseguem modular as reações de hipersensibilidade, como a histamina, leucotrienos, lisofosfolipídios e heparina. Ademais, o processo de eosinofilia pode resultar em lesões no tecido por meio de mecanismos ainda desconhecidos (Lindsley et al., 2020).

A quinta divisão se dá pelos monócitos, células brancas que têm uma relação com granulócitos (exemplo clássico são os eosinófilos), sendo importantes na proteção do organismo contra bactérias ou vírus, além de remover partículas estranhas e destruir células tumorais. Quando ocorre sinalização de que algo estranho está ocorrendo, os monócitos migram do sangue para

os tecidos e a partir daí são denominados macrófagos, tendo como principal função proteger os tecidos do organismo (Barshack et al., 2003).

Pordeus et al (2003) correlacionou os tipos de imunidade com o tempo de ação necessária para combater o agente invasor. A primeira ativada quando ocorre a entrada de um microorganismo invasor é a imunidade inata, sendo mediada por neutrófilos e macrófagos. Sua função é basicamente dispor de uma proteção inicial, bloqueando a entrada de novos agentes infecciosos e eliminar aqueles que conseguiram entrar nos tecidos do hospedeiro. Ademais, sendo uma resposta rápida, é considerada inespecífica, em torno de 12 horas é sua ação. Ela age com barreiras físicas e químicas, células fagocíticas, entre outras células (Pordeus et al., 2003).

A segunda imunidade ativada é a adaptativa, a mesma se desenvolve de forma mais tardia, em torno de 7 dias após a entrada do microorganismo (Curtis 2003). Ela inicia tardiamente pois precisa de uma diferenciação e expansão de linfócitos e anticorpos para melhorar a resposta contra os invasores, com isso, ela é mais específica e atua através das células de memória. Os seus 2 subtipos são humoral e celular (Ottino, 2004). O primeiro atua através dos linfócitos B e o segundo, por meio dos linfócitos T (Pordeus et al., 2003).

Além dessas imunidades supracitadas, o nosso organismo consegue desenvolver a imunidade passiva. Ela inicia quando uma pessoa recebe células de outro indivíduo imune à infecção. Exemplo disso é o recém-nascido que não tem um sistema imune completo ainda e recebe imunidade através da placenta e do leite materno (Matsumoto et al., 2000).

Os estudos analisados abordaram principalmente a resposta inflamatória. A inflamação inicia-se na microcirculação. É nela que nutri os tecidos dos micronutrientes essenciais e limpa os resíduos indesejáveis. A microcirculação tem um papel valioso na pressão sanguínea. Ela é composta pelas arteríolas, capilares e vênulas pós-capilares. Eles são constituídos por uma camada de células endoteliais revestidas por colágeno. Quando ocorre uma inflamação, ocorre um estímulo de uma inflamação aguda, que é caracterizada por um aumento expressivo de leucócitos, proteínas plasmáticas e fluido derivado do sangue. Além disso, os leucócitos que antes circulavam no sangue, vão para o local da lesão para matar o agente invasor e iniciar a recuperação do tecido lesionado. Todas essas alterações são coordenadas por citocinas, como mastócitos, macrófagos e células endoteliais (Kazatchkine & Kaveri 2001).

Ademais, tem a cronificação da resposta inflamatória, quando o organismo demora para eliminar o agente invasor. Na fase crônica, há o recrutamento de células linfocíticas e de monócitos, além de um processo que envolve angiogênese e fibrose (Shoenfeld et al., 2002).

O processo inflamatório está intrinsecamente relacionado com o sistema nervoso central. Caligiuri G, et al (2003) defende que as terminações sensitivas da pele passa sinais para o cérebro através de fibras nervosas do tipo C não mielinizadas, quando se aproxima na região bifurcada, o sinal pode voltar, ocasionando no local da lesão uma secreção expressiva de neuropeptídeos, dentre eles está em abundância a substância P e CGRP, provocando uma vasodilatação; nestes casos, o fármaco histamina pode controlar esse efeito rebote e impedir que os sinais voltem da região de bifurcação (Caligiuri, et al 2003).

A seleção de artigos para realizar esta revisão expôs a dificuldade de encontrar estudos que objetivaram aprofundar na relação sólida entre a imunidade e mecanismos estimulatórios e inibitórios da inflamação. Porém encontrou-se os processos de seguimento quando há alguma inflamação.

4. Conclusão

Os estudos analisados nos permitiram inferir a forte relevância do tema, ao estimarem a correlação entre sistema imune e processo inflamatório. Analisou-se que o processo inflamatório é de extrema importância para o estabelecimento da resposta imune adquirida por aumentar o fluxo da linfa e conseqüentemente o número de células apresentadoras carregando

antígenos para os órgãos linfóides. Em suma, os linfócitos agem no organismo como uma importante estrutura de defesa, interagindo em um complexo de células e moléculas específicas, reconhecendo os agentes invasores e impedindo a sua ação, mantendo a integridade e equilíbrio do mesmo.

Nos estudos futuros urge-se aprofundar mais na relação de transmissão de sinais do local da lesão até o sistema nervoso central, para que tenhamos um estudo mais aprofundado na temática.

Referências

- Barros, M. P., et al (2012). Mecanismos específicos de patogenicidade de protozoários intracelulares: *Trypanosoma cruzi*, *Leishmania* spp., *Toxoplasma gondii* e *Plasmodium* spp. *Revista Liberato*, Novo Hamburgo, 3(20), p. 01-19.
- Barshack, I., et al (2003). Relation of preexisting anti-beta 2 GPI antibodies to infarct size in a rat model. *Cardiovasc Pathol*; 12(4): 195-201.
- Caligiuri, G., et al (2003). Autoreactive antibody repertoire is perturbed in atherosclerotic patients. *Lab Invest*; 83(7): 939-47.
- Calixto, J. B., et al (2004). Kinin B1 receptors: key G-protein-coupled receptors and their role in inflammatory and painful processes. *Br J Pharmacol*. 143:803-18.
- Castellano, L. R. C. (2005). Resposta imune anti-*Leishmania* e mecanismos de evasão. *Vitae Academia Biomédica Digital*, Caracas, n.25, p. 1-10.
- Coelho-Castelo, A. A. M., et al (2009). Resposta imune a doenças infecciosas. *Revista Medicina de Ribeirão Preto*. Ribeirão Preto, 42(2), p. 42-127.
- Cruvinel, W. M., et al (2010). Sistema Imunitário – Parte I Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Revista Brasileira de Reumatologia*, São Paulo, v. 50(4), p. 61 – 434.
- Curtis M. A. (2003). Summary: microbiological perspective. *Mol Immunol*; 40(7): 477-9.
- Farhat, C. K., et al (2000). Bases imunológicas e Imunizações: fundamentos e prática. (4ª. ed.): *Atheneu*, p. 19-36.
- Jobim, M., & Jobim, L. F. J. (2008). Células natural killer e vigilância imunológica. *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro, 84(4) (suplemento), p. S58.
- Kazatchkine M. D., & Kaveri S. V (2001). Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med*; 345: 747-55.
- Kipriyanov S. M., & Le Gall F (2004). Generation and production of engineered antibodies. *Mol Biotechnol*; 26(1): 39-60.
- Lindsley A. W., et al (2020). Eosinophil responses during COVID-19 infections and coronavirus vaccination. *J Allergy Clin Immunol* 146(1):1–7.
- Machado, P. R. L., et al (2004). Mecanismo de resposta imune às infecções. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Rio de Janeiro 79(6), p. 647- 662.
- Matsumoto, Y., et al (2000). Successful TCR-based immunotherapy for autoimmune myocarditis with DNA vaccines after rapid identification of pathogenic TCR. *J Immunol*; 164(4): 2248-54.
- Nikolich, J., et al (2004). The many important facets of T-cell repertoire diversity. *Nature Reviews Immunology*, 4: 123-132.
- Ottino J. M. (2004). Engineering complex systems. *Nature*; 427(6973): 399.
- Pereira A. S., et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free e-book]. Santa Maria/RS. Ed. UAB/NTE/UFMS.
- Pordeus, V., et al (2003). Multiparametric Analysis of Reactivity Profiles of serum IgG of Patients with Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy. In: Brazilian Congress on Heart Failure. São Paulo: *Brazilian Society of Cardiology*.
- Raz, E., & Mahabaleswar, H. (2009). Chemokine signaling in embryonic cell migration: a fisheye view. *Development*.136(8):1223-9. Review.
- Shoenfeld, Y., et al (2002). Efficacy of IVIG affinity-purified anti-double-stranded DNA anti-idiotypic antibodies in the treatment of an experimental murine model of systemic lupus erythematosus. *Int Immunol*; 14(11): 1303-11.