

Inflamação e Imagem Infravermelha - Parte 2

Prof. Dr. Marcos Leal Brioschi

CÉLULAS DE DEFESA

Conceito e descrição

O sistema imune do nosso corpo é de grande eficiência no combate a microorganismos invasores. Mas não é só isso, ele é responsável pela "limpeza" do organismo, ou seja, a retirada de células mortas, a renovação de determinadas estruturas, rejeição de enxertos e memória imunológica.

Existe uma variedade de locais onde podemos encontrar tecidos linfóides. O tecido linfóide pode estar acumulado formando os linfonodos que se interpoem entre os vasos linfáticos do corpo, pode fazer parte do parênquima de órgãos maciços como o baço, o timo ou as placas de Peyer do íleo. As tonsilas (amígdalas) são formadas puramente por tecido linfóide. Alguns órgãos não possuem tecido linfóide mas, tem uma grande população de macrófagos prontos para agir e fazer a "limpeza" do local, como por exemplo:

- **pulmão** (macrófagos alveolares)
- **fígado** (células de Kupffer)
- **cérebro** (micróglia)
- **pele** (células de Langerhans)

Observa-se grande resposta inflamatória quando estes órgãos são afetados, seja por infecção ou trauma, se traduzindo por uma intensa hiperradiação local, observada na termografia da pele subjacente.

Células do sistema imune são altamente organizadas como um exército. Cada tipo de célula age de acordo com sua função. Algumas são encarregadas de receber ou enviar mensagens de ataque, ou mensagens de supressão (inibição), outras apresentam o "inimigo" ao exército do sistema imune, outras só atacam para matar, outras constroem substâncias que neutralizam os

"inimigos" ou neutralizam substâncias liberadas pelos inimigos".

Neste capítulo descrevemos cada célula que compõem este extraordinário sistema imune e sua correlação com a imagem termográfica.

Células do sistema imune

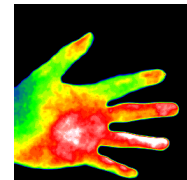
As células do sistema imune são denominadas leucócitos (leukos=branco), pois são células brancas do sangue. O número de leucócitos por milímetro de sangue no adulto normal é de 5.000 a 10.000. Ao nascimento, o sangue da criança contém 20.000 leucócitos/mm³ de sangue e vai decrescendo com a vida e aos 12 anos atinge a faixa do adulto. Isso ocorre porque a criança ainda não tem as barreiras naturais do organismo completamente desenvolvidas, tendo mais facilidades de contrair infecções de diversas naturezas. Por essa razão é necessário que haja uma população de leucócitos maior para a proteção da criança.

Denomina-se leucocitose o fenômeno em que o número destas células sobe acima de 10.000/mm³ de sangue e leucopenia quando desce abaixo de 2.000/mm³ de sangue. Na leucemia (câncer de leucócitos) encontramos mais de 100 mil leucócitos/mm³ de sangue. Por termografia pode se identificar linfonodos hiperradiantes axilares e inguinais, caracterizando a doença sistêmica.

As células derivadas exclusivamente da medula são nomeadas de acordo com a sua coloração pelo corante universal hematoxilina-eosina. São eles os **leucócitos granulócitos**:

- neutrófilos
- eosinófilos
- basófilos

A hematoxilina é um corante básico e a eosina um corante ácido. Os leucócitos eosinófilos têm afinidade pela eosina, ou seja, tem afinidade por corante ácido (também chamado de leucócito acidófilo) e o basófilo tem afinidade pela hematoxilina, que é um corante básico, então chamado basófilo. As células acidófilas se coram em vermelho e as basófilas em azul escuro. Já os neutrófilos ou polimorfonucleares são corados por corante neutros, ou seja, de pH=7.



Os **linfócitos** são **agranulócitos** (quer dizer, sem grânulos no citoplasma), que são indetectáveis pela microscopia óptica pela sua imensa massa nuclear que toma quase todo o citoplasma. São células indiferenciadas entre si pela microscopia óptica, entretanto podem ser diferenciadas pelas técnicas imunocitoquímicas que detectam o CD (*cluster differentiation*) sendo assim possível saber que tipo de linfócito está se observando. Os linfócitos são divididos em:

- linfócitos T (resp. celular)
- linfócitos B (resp. humoral)
- linfócitos NK (resp. inespecífica)

Sendo o LT responsável principalmente pelo auxílio ao sistema imune e resposta imune celular, o linfócito B responsável pela resposta imune humoral e os linfócitos NK pela resposta imune inespecífica. Os LT e os LB produzem resposta imune específica, pois ambos são estimulados a partir de epítomos de antígeno específico. Neste caso formarão populações monoclonais específicas para atacar o antígeno em questão.

Temos ainda as células do **sistema monocítico fagocitário (SMF)** antigamente conhecido por sistema retículo-endotelial (SRE). Estas células são especialistas em fagocitose e apresentação de antígeno ao exército do sistema imune. São elas:

- macrófagos alveolares
- micróglia
- células de Kupffer
- células dendríticas
- células de Langerhans
- macrófagos em geral

Função, morfologia, e mecanismos de ação das células do sistema imune

Neste bloco iremos tratar sobre a estrutura morfológica sob aspecto microscópico, funções das células e mecanismos de ação delas e termografia.

As células do sistema imune são dependentes umas das outras, pois se comunicam através de **citocinas (ou interleucinas)** e modulam a resposta imune.

Neutrófilos ou segmentados

São células polimorfonucleares (PMN), ou seja, possuem um núcleo bilobulado, trilobulado ou pentalobulado. A presença destes lóbulos nucleares ajudam na identificação destas células na microscopia óptica. Estes lóbulos são interligados por cromatina. A cromatina nuclear dos neutrófilos estando frouxa indica que a célula é jovem, e se estiver condensada indica célula antiga. Um pequeno apêndice aparece ao lado do núcleo de neutrófilos de pessoas do sexo feminino. Este apêndice é a manifestação visual da cromatina sexual (cromossomo X).

São os leucócitos mais populosos do sangue, fazendo parte de aproximadamente 65% dos leucócitos do sangue. Eles são os principais fagócitos do sangue e participam da **reação inflamatória**, sendo sensíveis a agentes quimiotáticos liberados pelos:

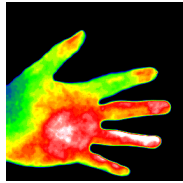
- mastócitos
- basófilos
- complemento.

Agentes quimiotáticos são substâncias que atraem os neutrófilos até o local, ajudando no movimento em direção ao agente agressor. A leucocitose de neutrófilos pode indicar uma infecção bacteriana, visto que estes leucócitos participam da fagocitose de bactérias e são altamente estimulados numa infecção deste tipo, que é chamado de desvio à esquerda no estudo do hemograma.

Os neutrófilos são células piogênicas, ou seja, dão aspecto purulento nas inflamações, aquele "líquido leitoso" do pus. O pus é formado por substâncias bacterianas, bactérias mortas, sangue, mas principalmente por neutrófilos que morreram em combate. Eles possuem receptores de superfície denominados LFA-1 (presente também em macrófagos), que é uma molécula de adesão, se ligando ao ICAM-1 dos endotélios, que se refere ao receptor de neutrófilos nos vasos. Ao se ligar ao endotélio, o neutrófilo realiza a diapedese, que é o processo no qual o neutrófilo atravessa os poros do endotélio dilatado e entram no tecido. O endotélio se dilata pela presença de vasodilatadores como:

- histamina
- prostaglandina E2

INFLAMAÇÃO E IMAGEM INFRAVERMELHA



- prostaciclina
- componente C5a do complemento

Isto também explica a hiperradiação observada na termografia na presença de processos inflamatórios.

Os neutrófilos possuem em sua membrana receptores para o componente C3b do complemento. O C3b estimula a fagocitose pelos neutrófilos e o componente C5a é um importante quimiotáxico para eles, aumentando também o seu metabolismo. O C3b é gerado pela fixação do complemento e quando liberado na reação se liga ao receptor de superfície do neutrófilo fazendo opsonização, ou seja, ajuda na ingestão do material pelos fagócitos. Os neutrófilos ainda possuem receptores da fração FC das IgGs chamadas de FCgamaR. Estas imunoglobulinas IgG (neste caso são opsoninas) envolvem o material a ser fagocitado e se liga a este receptor de superfície, ocorrendo a emissão de pseudópodes e englobamento da partícula.

O citoplasma destes granulócitos neutrófilos é rico em grânulos específicos (que se coram por corantes neutros), mas também possuem grânulos azurófilos que não são específicos para eles. Os grânulos azurófilos (inespecíficos) contêm:

- fosfatase ácida
- mielo-peroxidase
- proteínas básicas
- glicosaminas sulfatadas (se coram em púrpura pela coloração de Romanowsky).

Já os grânulos específicos contêm:

- fosfatase alcalina
- collagenase
- lactoferrina
- lisozima

A mieloperoxidase (MPO) é uma enzima que compõem o sistema "peróxido de hidrogênio-MPO-hialida". Este é o

sistema mais eficiente e mais importante anti-microbiana presente no grânulos azurófilos dos neutrófilos. O mecanismo de ação dela se baseia no seguinte:

O neutrófilo sintetiza peróxido de hidrogênio por ação da enzima superóxido desmutase (SOD) a partir de 2 moléculas de superóxido. A MPO converte o peróxido de hidrogênio em presença de uma hialida como o cloreto (Cl-) em HOCl-, que é um poderosíssimo oxidante. Isto mata a bactéria por oxidar sua membrana plasmática e criar ligações moleculares prejudiciais (faz união dos radicais sulfidril da dos aminoácidos cisteína das proteínas superficiais). Devemos destacar aqui uma doença denominada doença granulomatosa crônica da infância (DGC), que se caracteriza por defeito nos genes que codificam a MPO. Não havendo a MPO, a criança fica muito vulnerável a infecções oportunistas e recidivantes. Outro aspecto importante é a correlação destes radicais livres e neoplasia. Uma vez que eles destroem estruturas protéicas, um estímulo crônico pode modificar o código genético celular e desencadear mitose de células displásicas.

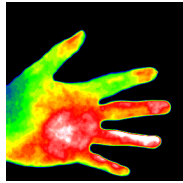
A lisozima presente nos fagócitos em geral, hidrolisa (quebra) a parede de bactérias gram-positivas principalmente. Esta

enzima hidrolisa a ligação entre a cadeia de ácido N-acetil-murâmico e o N-acetil-glucosamina da parede celular (camadas de peptidoglicana).

A lactoferrina é um ligante do ferro, que é importantíssimo para a vida e desenvolvimento da bactéria. Quando a lactoferrina é liberada no meio por exocitose, ela se liga a todo o ferro que encontra no caminho e mata a bactéria de fome, pois ela não tem ferro para ingerir. Essa lactoferrina também é encontrada na saliva humana.

Neutrófilos	Hidrolases	Colagenase Fosfatase ácida Fosfatase alcalina Lisozima
	Peroxidases	Mieloperoxidase
	Outros:	APB* lactoferrina
Macrófagos	oxidantes	Superóxido Radicais OH-
	Hidrolases	Hidrolases ácidas Lisozima
Eosinófilos		PBM (proteína básica maior) fosfatase ácida histaminase aril sulfatase B APB lisozima
Basófilos		Substâncias de processo alérgico quimiotáxicas igual ao mastócito

INFLAMAÇÃO E IMAGEM INFRAVERMELHA



A APB (proteína bactericida de aumento da permeabilidade) é uma substância altamente catiônica que altera a permeabilidade da membrana plasmática das bactérias (que é altamente aniônica) e as mata por osmose (entrada excessiva de líquido).

Colagenase digere o colágeno nos tecidos, e é responsável por criar o "abcesso" presente nas inflamações purulentas (furúnculo, por exemplo). Isso ocorre por que no pus estão presentes quantidades enormes de neutrófilos mortos que tiveram suas membranas plasmáticas rompidas, o que liberou para o meio as suas enzimas, incluindo a colagenase.

As enzimas hidrolíticas em geral necessitam de um pH ideal entre 4 e 5. Essas enzimas hidrolíticas descritas acima estão presentes nos lisossomos dos neutrófilos na forma inativa pois o pH está alto. Quando se fundem ao fagossoma formando o fagolissoma, o pH abaixa e ativa as enzimas, que vão agir sobre as bactérias presentes do fagossoma e fazer a digestão.

Mastócitos

Os mastócitos são células do tecido conjuntivo, originado a partir de células mesenquimatosas (células de grande potência de diferenciação que dão origem às células do tecido conjuntivo).

Possui citoplasma rico em grânulos de coloração azul pelo HE (basófilos). A principal função dos mastócitos é armazenar potentes mediadores químicos da inflamação, como:

- histamina
- heparina
- ECF-A (fator quimiotático dos eosinófilos)
- SRS-A (substância de reação lenta da anafilaxia)
- Serotonina
- fatores quimiotáticos dos neutrófilos

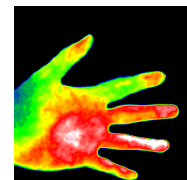
Esta célula não tem significado no sangue, sendo uma célula própria do tecido conjuntivo. Ela participa de **reações alérgicas** (de hipersensibilidade), na qual chama os leucócitos até o local e cria uma **vasodilatação**.

É a principal célula responsável pelo famoso choque anafilático. O processo de

ativação da desgranulação (exocitose) se baseia na sensibilização destas células (mastócitos), que ocorre em indivíduos com uma predisposição genética na maioria dos casos. Esta sensibilização ocorre da seguinte forma: (fig.2.2) o primeiro contato com o alérgeno (substância irritante que causa a alergia) estimula a produção de IgE específicas que se unem aos receptores de superfície dos mastócitos, pois estes são ricos em receptores de IgE. No segundo contato, as IgE ligadas ao mastócito se ligam ao alérgeno e desencadeia a liberação de todos os mediadores inflamatórios. Com isso a histamina causa uma **vasodilatação**, a heparina é anticoagulante, o ECF-A chama os eosinófilos e o fator quimiotático dos neutrófilos chama os neutrófilos ao local. O SRS-A (*slow reacting substance of anaphylaxis*) traduzindo significa substância de reação lenta da anafilaxia e tem como efeito produzir contração lenta da musculatura lisa. Esta contração da musculatura lisa é importante quando essa reação anafilática ocorre no pulmão (devido à inalação do antígeno) e leva a uma broncoconstrição (asma alérgica). A histamina também contribui muito na asma devido presença de receptores histaminérgicos H₂ que causam broncoconstrição. Termicamente observa-se na rinite alérgica uma hiperradiação junto à região nasal e periorbitária devido a esta reação. Na asma pode-se observar uma hiperradiação em todo tórax especialmente região esternal e dorso bilateralmente. É interessante observar a resposta termográfica após inalação dos broncodilatadores.

Sobre mecanismo de liberação dos mediadores o que ocorre, de um modo mais detalhado, é a ativação da adenilciclase pelo receptor de IgE estimulado. A adenilciclase quebra o ATP em AMPc, que vai ativar uma enzima chamada de proteína quinase A, que vai fosforilar filamentos contráteis do citoplasma. O AMPc também proporciona a maior entrada de ions de cálcio (Ca⁺⁺), que favorece a contração das miofibrilas. Essa contração do citoplasma carrega as vesículas cheias de mediadores para a membrana plasmática realizando a exocitose.

Outro meio de causar a ativação da desgranulação dos mastócitos, porém sem a



participação da IgE é a ligação dos componentes C3a, C4a e C5a do complemento e de IL-3 com receptores de superfície. Os componentes do complemento são liberados na ativação da via clássica e a IL-3 é liberada por linfócito T ativados. Essas substâncias são conhecidas como anafilatoxinas, pois podem desencadear a reação anafilática.

O efeito da reação anafilática no paciente se manifesta clinicamente no local onde houve o contato com o alérgeno. Por exemplo, se for na conjuntiva dos olhos, ocorrerá uma conjuntivite alérgica, no intestino diarreia e vômitos, na pele ocorre edema angioneurótico e erupção máculo-papular. A urticária resulta de antígenos que foram absorvidos pelo trato intestinal e que vão causar alergia na pele. Esses casos podem ser tratados com hidrocortisona ou antihistamínicos. Foi descoberto que o interferon gama (produzido por linfócitos T helper-1) pode inibir o processo de secreção de IgE pelos plasmócitos, podendo assim impedir a desgranulação dos mastócitos.

É importante que saibamos os efeitos sistêmicos do choque anafilático, que ocorre quando o antígeno é inoculado na circulação sanguínea do paciente. Este antígeno pode ser a penicilina, ou peçonha de algum inseto (abelha) e etc. A histamina liberada em grande quantidade no sangue é o principal responsável pelos efeitos sistêmicos do choque anafilático: taquicardia (efeito direto de receptores H2 no coração ou pelo efeito reflexo baroreceptor pela queda da pressão arterial), hipotensão arterial grave devida intensa **vasodilatação**. Ocorre ainda edema de glote (laringe) e efeitos gastrintestinais (diarreia, vômitos...). Esse choque sistêmico pode levar a morte por colapso circulatório e deve ser tratado imediatamente com administração de adrenalina, pois é o antagonista fisiológico da histamina.

A reação anafilática é também chamada de reação de hipersensibilidade tipo I.

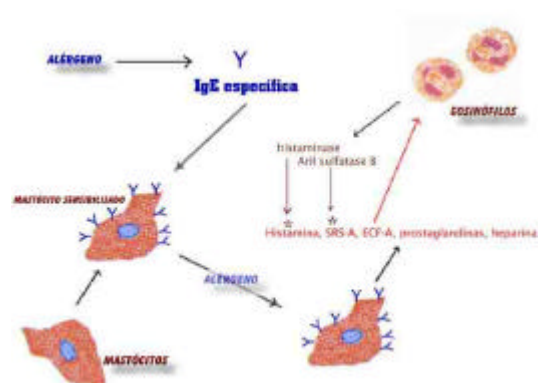


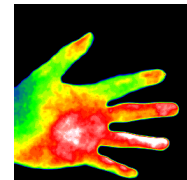
Fig 2.2 - Esta figura ilustra a ação dos mastócitos na reação de hipersensibilidade tipo I ou anafilática. O alérgeno no seu primeiro contato estimulou a resposta imune humoral, fazendo com que os plasmócitos produzissem as IgE específicas para o alérgeno. As IgE se ligam aos mastócitos, fazendo-os ficar sensibilizados. No segundo contato, o alérgeno se liga ao mastócito sensibilizado e faz com que ele libere os mediadores da inflamação. O ECF-A é o quimiotáxico dos eosinófilos. Estes chegam ao local e liberam o seu conteúdo lisossômico. Este conteúdo tem substâncias que vão hidrolisar (destruir) a histamina e o SRS-A liberado pelos mastócitos. A histamina é o principal vasodilatador, levando a graves consequências para o indivíduo.

Eosinófilos

Os eosinófilos são leucócitos granulócitos presentes no sangue em pequena quantidade. É encontrado fazendo parte de aproximadamente 3% dos leucócitos do sangue. É binucleado e seu citoplasma possui grânulos específicos que se coram pela eosina (acidófilos), que são lisossomas, sendo ricos em fosfatases ácidas. As nucleases presentes são as ribonucleases e as desoxiribonucleases que digerem o RNA e o DNA, respectivamente.

Funcionalmente esta célula é capaz de fagocitar bactérias ou qualquer outro material estranho. Mas a sua principal função não é a fagocitose, mas sim a exocitose da PBM (proteína básica maior). Esta proteína é rica em arginina (aminoácido básico) e contribui muito para a acidofilia (ou eosinofilia) dos grânulos desta célula, pois substâncias básicas têm afinidade por substâncias ácidas. Ela é tóxica para parasitas de humanos e causam a sua morte. Se o sangue do indivíduo estiver com a taxa de eosinófilos

INFLAMAÇÃO E IMAGEM INFRAVERMELHA



alta (leucocitose eosinofílica) é um grande indicador de infecção parasitária. Um exemplo é a infecção por *Schistosoma mansoni*, no qual a grande eosinofilia confirma a suspeita clínica e ajuda no diagnóstico.

Os eosinófilos também estão muito presentes em reações alérgicas do organismo. Isto ocorre porque o basófilo do mastócito, estimulado na reação alérgica, libera o ECF-A (fator quimiotático dos eosinófilos na anafilaxia), ou seja, é um fator que atrai e dirige os eosinófilos até o local da alergia. O eosinófilo chega ao local da reação para resolver a reação (inibir) através da liberação de histaminase e aril sulfatase B que destroem a histamina e o SRS-A respectivamente, que são produtos inflamatórios liberados pelos mastócitos ou basófilos sensibilizados.

Basófilos

Os basófilos são granulócitos encontrados no sangue em pequena quantidade, variando entre 0 a 1% dos leucócitos. Esta célula é grande, com núcleo volumoso, geralmente em forma de "S" e possui grânulos grandes no citoplasma (observe figura 1.3).

Os basófilos têm função semelhante aos mastócitos. Possui os mesmos mediadores nos seus lisossomas, e possui também receptores de IgE. Participam de reações alérgicas da mesma forma que os mastócitos. A diferença básica entre os basófilos e os mastócitos está no fato de os basófilos serem encontrados no sangue (não típico do tecido conjuntivo) e da estrutura morfológica. A origem também é diferente, como se pode observar no que se refere a leucocitopoese.

A sua participação no choque anafilático (sistêmico) é maior que o mastócitos, pois os basófilos são células que realmente estão presentes no sangue, e liberam os mediadores para a circulação.

Monócitos/Macrófagos

Os monócitos estão presentes no sangue, constituindo-se de 3 a 8 % dos leucócitos circulantes. Os macrófagos não estão circulando no sangue, são células que

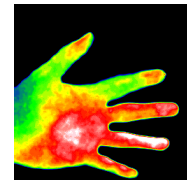
aparecem no tecido conjuntivo ou no parênquima de algum órgão, e é originado a partir dos monócitos, que migraram até o local.

Os monócitos têm núcleo ovóide, ou em forma de rim e o citoplasma basófilo, com grânulos azurófilos. É diferente do macrófago, que é uma célula grande, amebóide com retículo endoplasmático rugoso e complexo de Golgi desenvolvidos. O monócito e o macrófago podem ser vistos na fig.1.5.

O monócito também participa da formação dos granulomas na inflamação crônica granulomatosa. Eles se fundem e formam as células gigantes de Langhans. Estas células multinucleadas gigantes têm grande capacidade fagocitária, e engloba partículas maiores, como fungos (paracoccidíodes, coccidioides, blastomyces etc.) e também bactérias (*Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis* e *M. leprae*). No granuloma, os macrófagos (originados dos monócitos do sangue) se modificam e viram células epitelióides, com grande atividade secretora e pouca atividade fagocítica. Elas secretam enzimas hidrolíticas que vão matar o ser estranho que está no granuloma. Estas enzimas também causam necrose no centro desses granulomas, como por exemplo, a necrose caseosa encontrada na tuberculose.

Os monócitos também formam os osteoclastos presente no tecido conjuntivo ósseo. Estes osteoclastos são células que digerem a hidroxiapatita dos ossos e com isso liberam cálcio e fosfato para o sangue. Ficam estacionadas dentro de cavidades denominadas lacunas de Howship. Sua atividade é regulada pelo paratormônio, que estimula sua atividade. Quando o cálcio do sangue cai abaixo de um limiar, as glândulas paratireóides liberam este hormônio.

Os macrófagos são células de altíssimo poder fagocitário. O interferon gama produzido por linfócitos T helper estimula a fusão dos lisossomas com o fagossoma para que haja a digestão intracelular. Este fato é importante para entender as diversas doenças como a leishmaniose difusa e a hanseníase lepromatosa. Estes fagócitos possuem diversas enzimas hidrolíticas em seus lisossomas. Ele não possui a mieloperoxidase, mas mata as bactérias por



liberar radicais derivados do oxigênio, como o superóxido, radical hidroxila e o peróxido de hidrogênio (H₂O₂). Estes vão oxidar as membranas das celulares da bactéria e formar pontes dissulfeto entre os aminoácidos cisteína de diversas proteínas estruturais da bactéria, o que leva a morte da mesma. Entretanto, a bactéria pode possuir alguma enzima que degrada a H₂O₂, como a catalase presente no *Staphylococcus aureus*. A catalase é nesse caso um mecanismo de defesa da bactéria, pois destrói o peróxido de hidrogênio.

Possui funções de extrema importância para o sistema imune:

Apresentador de antígenos: Os macrófagos são células que vão fagocitar o antígeno e digeri-lo no fagolisossoma. Porém os seus epitopos são levados até a superfície da célula e apresentado ao linfócito T ou ao linfócito B. Ao mesmo tempo ele sintetiza o MHC-classe II (MHC é um antígeno produzido pela célula, originado em genes chamados de HLA-D) que se combinará com o linfócito T. Este irá estimular todo o sistema imune do organismo e “convocar” as células para o ataque.

Limpador: Os macrófagos são células que chegam para fazer a limpeza de um tecido que necrosou, ou que inflamou. Eles fagocitam restos celulares, células mortas, proteínas estranhas, calo ósseo que se formou numa fratura, tecido de cicatrização exuberante etc. Após esta limpeza, os fibroblastos ativos (no caso de uma necrose) vão ao local e preenchem o espaço com colágeno.

Produtor de interleucinas: O macrófago é o principal produtor da interleucina I (IL-1). Ele produz a IL-1 quando fagocita organismos invasores (micróbios), que dá o alarme para o sistema imune. Esta citocina estimula linfócitos T helper até o local da infecção, onde serão apresentados aos epitopos nos macrófagos. Além disso a IL-1 estimula a expansão clonal dos LT-helper e dos linfócitos B específicos contra os epitopos (lembre-se: epitopos são moléculas específicas dos antígeno que são capazes de criar uma população de células específica para combatê-lo).

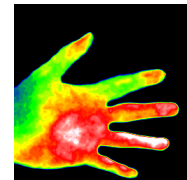
A **IL-1** é responsável pela febre nas infecções e inflamações que ocorrem no

corpo. Ela vai ao hipotálamo, nos núcleos supra-ópticos e estimula a produção de prostaglandinas, que ativam o sistema de **elevação da temperatura**. Estes núcleos ativados vão fazer com que os vasos sanguíneos da pele se contraem. Com isso a pele retém o calor do corpo, fazendo-o esquentar. O suor que aparece na febre indica melhora, pois os vasos da pele se dilatam e as glândulas sudoríparas em funcionamento, liberam água, com isso mandam o calor para o meio externo. A IL-1 também estimula a ciclo-oxigenase no metabolismo do ácido aracônico, aumentando a produção de prostaglandinas pelos leucócitos, que vai contribuir para a inflamação e dor (lembre-se que as **prostaglandinas participam do mecanismo da dor**). Além disso, a IL-1 estimula a síntese de proteínas de adesão leucocitária nos endotélios (como a ICAM-1) e facilita a adesão dos leucócitos para realizar a diapedese. Outras funções da IL-1 se referem aos estímulos para maturação dos leucócitos.

Os macrófagos são responsável pelo sistema monocítico fagocitário (SMF), pois vem da maturação dos monócitos que chegam pelo sangue. Existem células que são morfológicamente diferentes dos macrófagos, mas tem a mesma função, e provém dos monócitos da mesma forma, sendo, então parte do SMF. São eles:

- Monócito sanguíneo - circulante no sangue;
- Micróglia - SNC;
- Células de Kuppfer - fígado;
- Macrófagos alveolares - pulmão;
- Células dendríticas - região subcortical dos linfonodos;
- Mesangio intraglomerular - glomérulo de Malpighi renal;
- Macrófagos sinusais do baço - cordões de Billroth da polpa vermelha do baço;
- Macrófagos das serosas - peritônio, pericárdio e pleura;
- Células de Langerhans - pele;

Os macrófagos ou células de Langerhans da pele quando inativados viram histiócitos. Estes reduzem as suas organelas e diminuem o seu metabolismo ficando como um “vegetal”. Os histiócitos são responsáveis



pela formação da tatuagem, onde seu citoplasma fica cheio de pigmentos fagocitados.

Os macrófagos possuem receptores de superfície (ou marcadores) que são chamados de RC1 e FC-gamaR. O RC1 é o receptor que se interage com o componente C3b do complemento. A interação deste C3b com o RC1 estimula a fagocitose dos macrófagos (opsionização). Já o FC-gamaR é o receptor de IgG para a sua fração FC cuja interação causa opsionização, estimulando a fagocitose (englobamento pela emissão de pseudópodes). Estes receptores descritos acima são importantes, pois a bactéria ou outros agentes estranhos costumam estar envolvidos de IgG e de componentes do complemento como o C3b. Outro receptor encontrado nos macrófagos é o LFA-1 que é responsável pela adesão ao endotélio capilar (semelhante aos neutrófilos).

Um destaque deve ser dado para as células dendríticas dos linfonodos. Estes não expressam o MHC-classe II, apenas o RC1 e o FC-gamaR e mantém interações de apresentação do antígeno aos LB dos linfonodos.

Linfócitos

Linfócitos são encontrados no sangue contribuindo para 20-30% dos leucócitos. Esta porcentagem varia muito de acordo com a saúde do paciente. Se ele está deprimido, estressado, esta porcentagem cai muito, ou no caso de uma infecção viral, esta porcentagem cresce bastante. Numa rejeição de enxerto, observamos grande aumento de linfócitos.

Os linfócitos possuem núcleo esférico, preenchendo quase toda a célula, deixando o citoplasma com pequena área. O núcleo é bem maciço, e não deixa aparecer o nucléolo na microscopia óptica, só visível na microscopia eletrônica. Veja fig.1.3 e fig 2.2.

Linfócitos T e linfócitos B são indiferenciados pela microscopia, sendo, portanto diferenciáveis pelas técnicas imunocitoquímicas para detecção de receptores específicos de membrana. O linfócito T possui o receptor TCR específico para células T, que funcionalmente serve para reconhecer e o antígeno que lhe é

apresentado e ativar o linfócito. O linfócito B possui receptores diversos, sendo a IgM monomérica o principal receptor e é identificado pela imunocitoquímica. Essa IgM monomérica também serve para reconhecer o antígeno que lhe é apresentado.

Iremos, a seguir, descrever as características funcionais dos LT e dos LB, que são importantíssimas para o S.I.

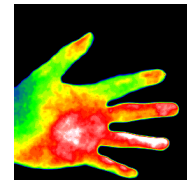
Linfócitos T

Os linfócitos T são células que tem diversas funções no organismo, e todas são de extrema importância para o sistema imune. O nome linfócito T é devido às células serem dependentes do "timo" para o seu desenvolvimento, sendo então o "T" de "Timo-dependentes". Morfologicamente, quando os linfócitos estão em repouso, observamos dois tipos de linfócitos diferentes: linfócito agranular e linfócito granular grande (LGG).

O linfócito agranular possui o núcleo bem maior que o citoplasma (grande relação N:C) e o tamanho da célula é de menor tamanho. Este representa a maioria dos linfócitos T (auxiliares, citotóxicas, supressoras). Esta célula apresenta, sob o aspecto de ultra-estrutura, lisossomas primários e gotículas de lipídios no seu citoplasma, que juntos formam o chamado corpúsculo de Gall (fig.2.2). O corpúsculo de Gall pode ser identificado pela microscopia óptica (corada pela esterase não específica), como um ponto na periferia do citoplasma.

O linfócito granular grande (LGG) não apresenta corpúsculo de Gall, pois os lisossomas primários estão dispersos no citoplasma e não formam nenhum corpúsculo e possui um aparelho de Golgi bem desenvolvido. Cerca de 10% dos LT auxiliares e 35% dos LT citotóxicas possuem esta morfologia LGG (fig 2.2). Os linfócitos NK possuem esta estrutura também. São ditas granulares por possuírem grânulos azurófilos no citoplasma e o núcleo não é tão grande em relação ao citoplasma (menor relação N:C).

Funcionalmente os linfócitos são separados em LT auxiliares (LThelper), LT citotóxico, LT supressor. Cada um deles possui receptores característicos (além do



TCR que é padrão para as células T), que são identificáveis por técnicas imunológicas e que tem funções específicas. Entretanto, todas as células T possuem os receptores TCR e o CD3.

O LT helper possui receptor CD4 na superfície, que tem a função de reconhecer macrófagos ativadas e é o principal alvo do vírus HIV. Esta célula é o mensageiro mais importante do sistema imune. Ele envia mensagens de ataque para diversos leucócitos para realizar a guerra imunológica contra o agente agressor. O LT helper é a célula que interage com os macrófagos, reconhecendo o epitopo que lhe é apresentado. A IL-1 estimula a expansão clonal de LT-helpers monoclonais que vão secretar diversas interleucinas sendo, portanto, dividido em LT helper 1 e LT helper 2. Esses subtipos de LT helper secretam interleucinas distintas, cada uma com uma função específica.

O LT helper 1 produz as interleucinas 2 e interferon gama que estão relacionadas com a resposta imune celular principalmente.

O LT helper 2 produz as interleucinas 4-5-6 e 10, sendo a IL-4 e a IL-10 as mais importantes por ele produzidas. Estão relacionadas a resposta imune humoral.

A função do LT helper é reguladora. Podemos citar as funções principais dos LT helper resumidamente:

- estimulação do crescimento e proliferação de LT citotóxicos e supressoras contra o antígeno;
- estimulação do crescimento e diferenciação dos Linfócitos B em plasmócitos para produzir anticorpos contra o antígeno;
- ativação dos macrófagos;
- auto estimulação (um LT helper pode estimular o crescimento da população de LT helpers).

O Linfócito T citotóxico possui receptores CD8, que tem a função de reconhecer o MHC-classe-I expressada por células rejeitadas (transplantes e enxertos). MHC (*Major Histocompatibility Complex*), significa complexo de histocompatibilidade principal. Todas as células do organismo possuem genes próprios para o MHC denominados de HLA. Quando uma célula estranha entra no organismo, vão expressar

o MHC-classe I na superfície, cuja expressão é ampliada por estímulos como o interferon gama. O MHC-classe II é produzido por macrófagos e linfócitos B, e tem a função de ligá-los aos linfócitos T helpers para lhe apresentar o antígeno, através da interação CD4-MHC-II e TCR-epitopo.

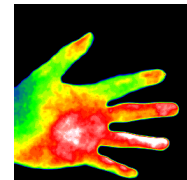
Esta célula T citotóxica (LTc) é o principal "soldado" do sistema imune, pois ataca diretamente as células estranhas que expressam o MHC- I e lisa a célula (destrói a membrana celular). A resposta imune que se baseia na ativação e ataque das células CD8 é denominada de resposta imune celular específica (RIC). Esta célula também participa de reações de hipersensibilidade tardia (tipo IV), como as reações que caracterizam os testes intradérmico tipo PPD na pele. O seu principal estimulador é a interleucina 2 (produzida pelo LT-helper 1), que causa a expansão clonal de linfócitos T citotóxicos monoclonais na RIC.

Linfócitos T supressores são linfócitos que tem a função de modular a resposta imune através da inibição da mesma. Ainda não se conhece muito a respeito desta célula, mas sabemos que ele age através da inativação dos linfócitos T citotóxicos e helpers, limitando a ação deles no organismo numa reação imune. Sabemos que o LT helper ativa o LT supressor que vai controlar a atividade destes LT helpers, impedindo que eles exerçam suas atividades excessivamente. Os LT supressores também participam da chamada tolerância imunológica, que é o mecanismo por qual o sistema imune usa para impedir que os leucócitos ataquem as próprias células do organismo. Portanto se houver deficiência na produção ou ativação dos linfócitos T supressores, poderá haver um ataque auto-imune ao organismo.

Os receptores de superfície encontrados são os CD3 e o CD8, que também se observa nos LT citotóxicos.

Linfócitos B

Os linfócitos B são células que fazem parte de 5 a 15% dos linfócitos circulantes e se originam na medula óssea e se desenvolvem nos órgãos linfóides. O nome linfócito B é devido a sua origem na cloaca das aves na Bolsa de Fabricius. São células de núcleo



grande e que possuem o retículo endoplasmático rugoso e o complexo de Golgi extremamente desenvolvidos em seu citoplasma, especialistas em síntese de gamaglobulinas quando ativadas. Porém em repouso, estas organelas não estão desenvolvidas. Estas células não possuem o corpúsculo de Gall que aparece nos LT.

Os LB têm como função própria, a produção de anticorpos contra um determinado agressor. Anticorpos são proteínas denominadas de gamaglobulinas ou imunoglobulinas que exercem várias atividades de acordo com o seu isotipo (IgG, IgM, IgA...) Estes anticorpos realizam diversas funções como:

- opsoninas
- ativadores de complemento
- neutralizadores de substâncias tóxicas (como as que são liberadas por bactérias ou por animais peçonhentos)
- aglutinação
- neutralização de bactérias, etc.

Os LB possuem como principal marcador de superfície a IgM monomérica, que participa do complexo receptor de antígenos. Esta imunoglobulina entra em contato com o antígeno (análogo ao TCR dos LT) quando lhe é apresentado diretamente ou indiretamente pelos macrófagos. A IgM se ligando ao epítipo, internaliza o complexo IgM-epítipo. Este complexo realiza diversas modificações na célula, que tem a finalidade de induzi-la a produção de imunoglobulinas.

Os LB em repouso não produzem imunoglobulinas, mas quando estimulados por interleucinas (como a IL-4 e a IL-1) vão sofrer expansão clonal e se transformar numa célula ativa denominada de plasmócito. Os plasmócitos (fig. 2.3) possuem na sua ultra-estrutura, o REG e o complexo de Golgi desenvolvido, e o núcleo com aspecto de roda de carroça. Secretam ativamente

anticorpos específicos na resposta imune humoral (RIH).

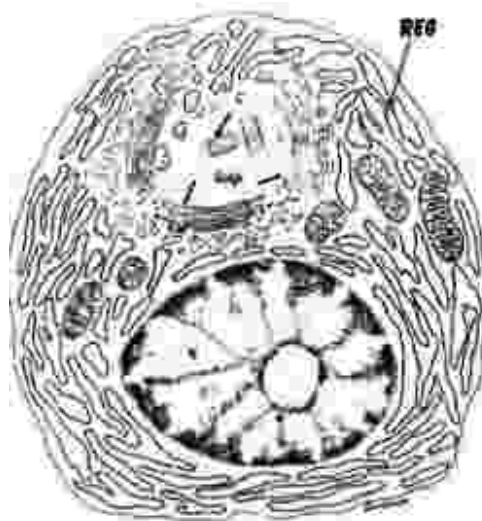


Fig. 2.3 - Desenho que demonstra as características ultra-estruturais dos plasmócitos. Observe a imensa quantidade de retículo endoplasmático rugoso e o complexo de Golgi desenvolvido no citoplasma. O núcleo possui cromatina condensada na periferia dando um aspecto de roda de carroça. As mitocôndrias estão aumentadas e desenvolvidas (muitas cristas alongadas).

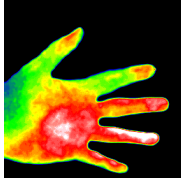
Os LB expressam o MHC classe II quando ela entra em contato com o antígeno. Este MHC é importante para a interação com os LT, pois o MHC-II reconhece o CD4 dos LT-helpers. Os LTCD4 irão ajudar na maior ativação do sistema imune, com a produção de inúmeras interleucinas indutoras.

Linfócitos NK

Os linfócitos NK (Natural Killer) são células matadoras naturais, ou células assassinas e fazem parte de 10-15% dos linfócitos do sangue. Elas lisam (destroem) as células tumorais (estranhas) ou infectadas por vírus sem que estas expressem algum antígeno ativador da resposta imune específica. Este tipo de resposta é chamada de resposta imune inespecífica, pois não há reconhecimento de epítipos e nem formação de células monoclonais específicas ou qualquer memória imunológica (que é sempre específica).

Estas células possuem a morfologia dos LGG e não costumam expressar receptores CD de superfície, não existindo nenhum

INFLAMAÇÃO E IMAGEM INFRAVERMELHA



marcador específico para os NK. O marcador mais encontrado e usado atualmente para detecta-los é o CD16 ou o CD56.

As células NK também lisam células cobertas por IgG. Essa função é denominada de citotoxicidade celular dependente de anticorpo. Este processo é possível devido a presença de receptores FCgamaR nos linfócitos NK, que é o receptor de FC das IgG.