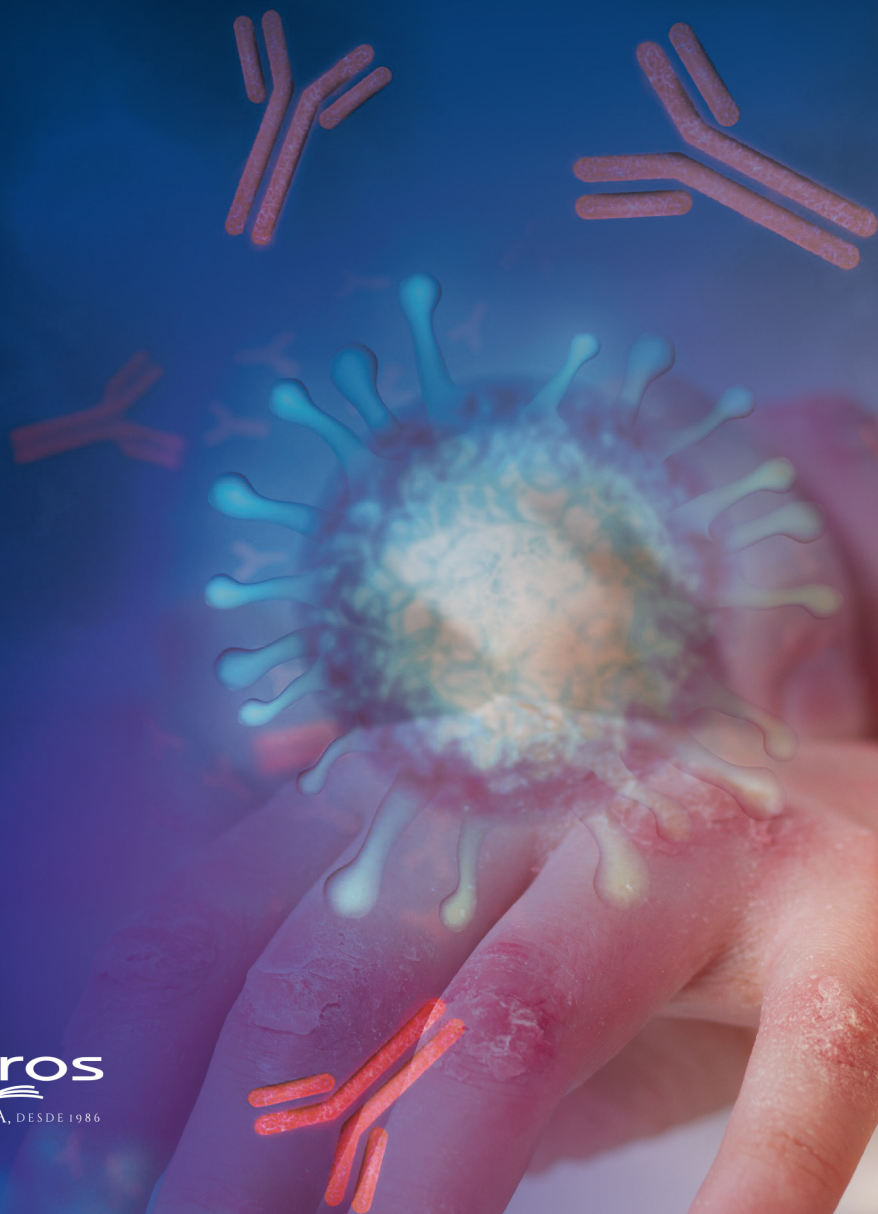


# IMUNODERMATOLOGIA CLÍNICA | Guia Prático

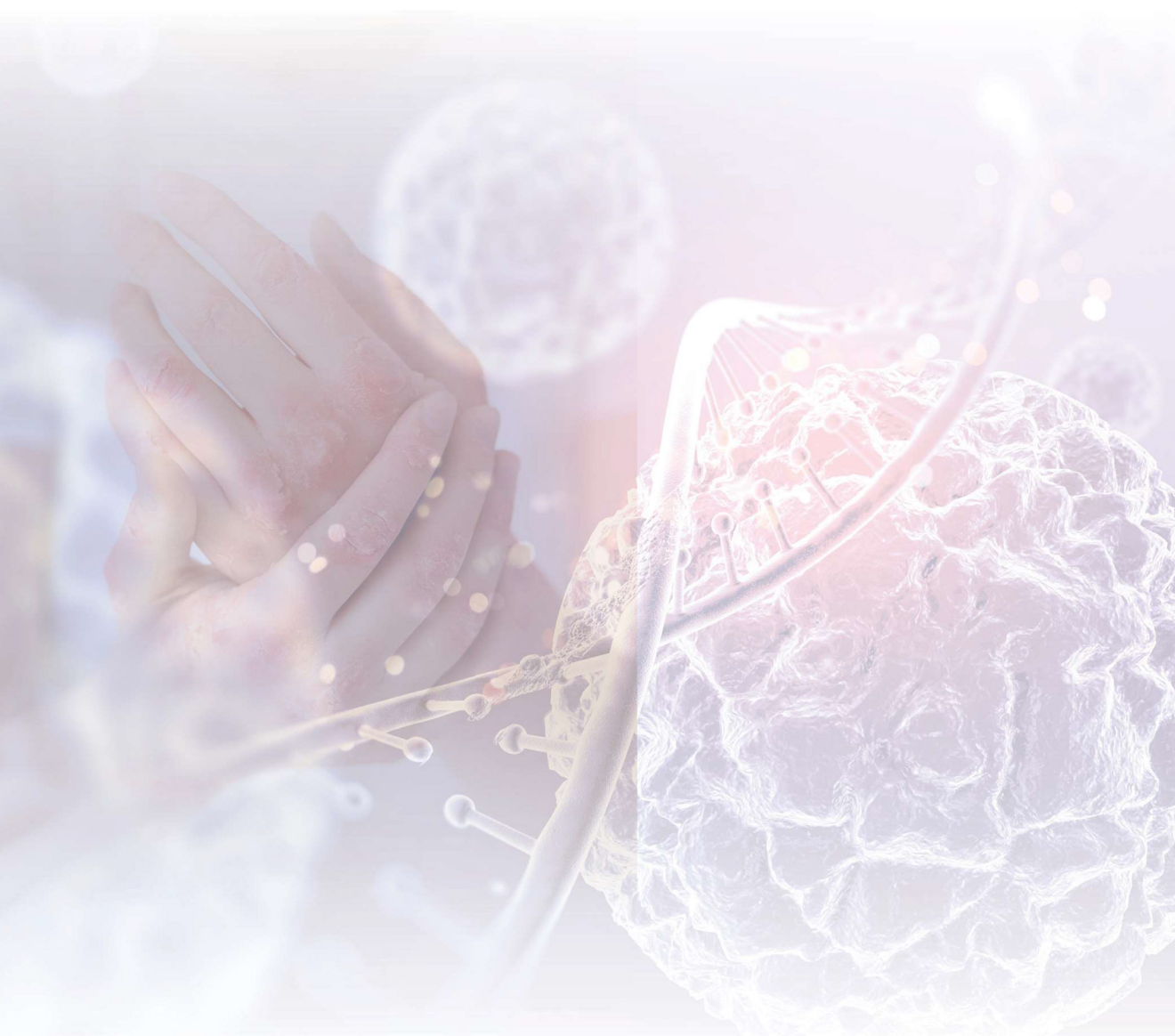
André V. E. de Carvalho • Ricardo Romiti

**Dilivros**

MEDICINA, DESDE 1986



# IMUNODERMATOLOGIA CLÍNICA | Guia Prático



ISBN: 978-65-86143-89-8

Copyright 2025 by Di Livros Editora Ltda.

Rua Dr. Satamini, 55 – Tijuca  
Rio de Janeiro – RJ / Brasil

Rua Machado de Assis, 753 – Vila Mariana  
São Paulo – SP / Brasil

### Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Imunodermatologia clínica : guia prático / editores André V. E. de Carvalho, Ricardo Romiti. --  
Rio de Janeiro : Dilivros Editora, 2025.

Vários colaboradores  
ISBN 978-65-86143-89-8

1. Dermatologia - Manuais, guias etc. 2. Imunologia clínica I. Carvalho, André V. E. de.  
II. Romiti, Ricardo.

24-219324

CDD-616.5  
NLM-WR-100

1. Dermatologia 616.5

Eliane de Freitas Leite - Bibliotecária - CRB 8/8415

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação poderá ser reproduzida, total ou parcialmente por quaisquer meios, sem autorização, por escrito, da Editora.

### NOTA

A medicina é uma ciência em constante evolução. As precauções de segurança padronizadas devem ser seguidas, mas, à medida que novas pesquisas e a experiência clínica ampliam o nosso conhecimento, são necessárias e apropriadas modificações no tratamento e na farmacoterapia. Os leitores são aconselhados a verificar as informações mais recentes fornecidas pelo fabricante de cada produto prescrito, a fim de confirmar a dose recomendada, o método e a duração do tratamento e as contraindicações. Ao profissional de saúde cabe a responsabilidade de, com base em sua experiência e no conhecimento do paciente, determinar as dores e o melhor tratamento para cada caso. Para todas as finalidades legais, nem a Editora nem o(s) autor(es) assumem qualquer responsabilidade por quaisquer lesões ou danos causados às pessoas ou à propriedade em decorrência desta publicação.

O conteúdo desta publicação, incluindo ilustrações, autorizações e créditos correspondentes, é de inteira e exclusiva responsabilidade do(s) autor(es).

CEP: 20270-232

CEP: 04106-001

Telefax: (21) 2254-0335

Tel.: (11) 3337-6739

faleconosco@dilivros.com.br

Produção Editorial: Proton Editorial Ltda.

Copidesque e Revisão: Equipe Proton Editorial Ltda

Projeto Gráfico, Diagramação e Capa: 3Pontos Apoio Editorial Ltda.

Ilustrações: 3Pontos Apoio Editorial Ltda e Margarete Baldissara

Impresso no Brasil – *Printed In Brazil*

# IMUNODERMATOLOGIA CLÍNICA | Guia Prático

André V. E. de Carvalho  
Ricardo Romiti

Rio de Janeiro

**DiLivros**

2025



# Sumário

<b>Capítulo 1</b>	<b>Imunologia Básica.....</b>	<b>1</b>
	Paulo Antônio Oldani Felix	
	Georgia Zandomenico Perito	
	Lícia Berberich Melo	
	1.1 Noções Gerais sobre o Sistema Imune e seus Componentes.....	2
	1.2 Imunidade Inata .....	4
	1.3 Imunidade Adaptativa .....	7
	1.4 Imunidade Humoral .....	12
<b>Capítulo 2</b>	<b>Classificação das Doenças Imunomediadas de Interesse Dermatológico .....</b>	<b>15</b>
	Marcelo Arnone	
	Ana Paula Galli Sanchez	
<b>Capítulo 3</b>	<b>Imunopatogênese das Principais Doenças Dermatológicas.....</b>	<b>21</b>
	Maria Victória Suárez Restrepo	
	Renata Ferreira Magalhães	
	3.1 Alopecias.....	22
	Alopecia Areata .....	22
	Fabiane Mulinari Brenner	
	Foliculite Decalvante/Dissecante .....	27
	Dimitri Luz Felipe da Silva	
	Fernanda Rytenband	
	Alopecia Frontal Fibrosante .....	31
	Alessandra Anzai	
	3.2 Psoríase e Artrite Psoriásica .....	34
	Maria Victória Suárez Restrepo	
	Sônia Maria A. A. Loduca Lima	
	Bethânia Cabral Cavali Swiczar	

3.3	Outras Dermatoses Eritematodescamativas .....	42
	Leandro Linhares Leite	
3.4	Dermatite Atópica .....	49
	Bethânia Cabral Cavalli Swiczar	
	María Victoria Suárez Restrepo	
3.5	Dermatite de Contato .....	55
	Clarice Kobata	
3.6	Erupção Medicamentosas .....	59
	Paulo Ricardo Criado	
	Mayra Ianhez	
	Hélio Amante Miot	
	Roberta Fachini Jardim Criado	
	Carolina Talhari	
	Paulo Müller Ramos	
3.7	Hidradenite Supurativa .....	68
	Renata Ferreira Magalhães	
3.8	Urticária .....	72
	Roberta Buense Bedrikow	
3.9	Dermatoses Neutrofílicas .....	76
	Pioderma Gangrenoso.....	76
	João Renato Vianna Gontijo	
	Síndrome de Sweet .....	79
	Cristiano Luiz Horta de Lima Junior	
3.10	Vasculites.....	84
	Cacilda da Silva Souza	
	Luiz Augusto Fabrício de Melo Garbers	
3.11	Paniculites Inflamatórias.....	91
	Hélio Amante Miot	



3.12 Síndromes Autoinflamatórias.....	96
Alexandre Gripp	
Flavio Sztajnbok	
David Almeida	
Juliana Leal	
3.13 Buloses de Origem Autoimune.....	104
Adriana Porro	
3.14 Melanoma Maligno.....	110
Caio Lamunier	
3.15 Linfoma Cutâneo.....	114
Denis Ricardo Miyashiro	
José Antonio Sanches	
3.16 Carcinoma Basocelular e Carcinoma Espinocelular.....	117
Thais Buffo	
3.17 Doenças Autoimunes Sistêmicas com Repercussão Dermatológica.....	121
Lúpus Eritematoso.....	121
Artur Antônio Duarte	
Esclerodermia/Esclerose Sistêmica.....	125
Roberto Bueno Filho	
Síndrome de Sjögren.....	132
Andréa Fernandes Eloy da Costa França	
Dermatomiosite.....	135
Luciena Ortigosa	
3.18 Vitiligo Não Segmentar.....	140
Caio Cesar Silva de Castro	
3.19 Prurigo Nodular.....	144
Paulo Ricardo Criado	
3.20 Líquen Plano.....	148
Juliana Massuda	



<b>Capítulo 4</b>	<b>Medicamentos Sistêmicos Clássicos Modificadores de Doenças e Seu Uso na Imunodermatologia .....</b>	<b>153</b>
	Aline Bressan Gleisson Vieira Duarte	
	4.1 Azatioprina .....	154
	Haizza Monteiro	
	4.2 Metotrexato.....	158
	Gleison Vieira Duarte	
	4.3 Ciclosporina .....	163
	Gleisson Duarte Aline Bressan	
	4.4 Micofenolato de Mofetila .....	168
	Aline Bressan Daniele Pereira	
	4.5 Sulfas.....	172
	Dapsona .....	172
	Ana Luísa Alves	
	Sulfassalazina.....	177
	Ana Luísa Alves	
	4.6 Ciclofosfamida .....	180
	Gustavo Moreira Amorim	
<b>Capítulo 5</b>	<b>Medicamentos Biológicos Modificadores de Doenças e Seu Uso na Imunodermatologia .....</b>	<b>187</b>
	Ricardo Romiti André V. E. de Carvalho	
	5.1 Antifator de Necrose Tumoral Alfa (anti-TNF- $\alpha$ ) .....	188
	André Luis da Silva Hirayama Ricardo Romiti	
	5.2 Anti-interleucinas 12 e 23 (anti-p40).....	196
	Ricardo Romiti	
	5.3 Anti-interleucina 23 (anti-p19) .....	199
	André V. E. de Carvalho	
	5.4 Anti-interleucina 17 (anti-IL17).....	203
	André V. E. de Carvalho	



5.5	Anti-interleucina 36 (anti-IL36).....	208
	Ricardo Romiti	
5.6	Anti-interleucina 4/13 (anti-IL4/13).....	210
	Valéria Aoki	
	Raquel Leão Orfali	
5.7	Antirreceptor Alfa da Interleucina 31 (ANTI-IL31RA).....	214
	Carlos Eduardo de Mathias Sanches	
	Ricardo Romiti	
5.8	Antiantígeno de Linfócito B CD20 (anti-CD20) .....	218
	Denise Miyamoto	
5.9	Anti-imunoglobulina e (Anti-IgE).....	221
	Mariele Bevilaqua	
5.10	Imunoglobulina Humana .....	230
	Maria Stella Cochrane Feitosa	
	Ciro Martins Gomes.	
<b>Capítulo 6</b>	<b>Inibidores de Pequenas Moléculas e Seu Uso na Imunodermatologia.....</b>	<b>235</b>
	Juliana Nakano	
	Sineida Bebert Ferreira	
6.1	Noções Gerais Sobre o Uso de Inibidores de Pequena Molécula na Dermatologia .....	236
	Hélio Amante Miot	
6.2	Como Preparar o Paciente para o Uso dos Inibidores de Janus Quinase .....	240
	Dimitri Luz Felipe da Silva	
6.3	Inibidores de Janus Quinase no Tratamento da Dermatite Atópica.....	243
	Daniel Lorenzini	
	Magda Blessman Weber	
6.4	Inibidores de Janus Quinase no Tratamento do Vitiligo.....	251
	Caio Cesar Silva de Castro	
6.5	Uso de Inibidores das Janus Quinase na Alopecia Aerata.....	255
	Sidneida Berbert Ferreira	
	Alessandra Anzai	
	Rachel Berbert Ferreira	



6.6	Inibidores das Janus Quinase na Psoríase .....	267
	Mauricio Amboni Conti	
6.7	Uso dos Inibidores de Janus Quinase no Líquen Plano .....	270
	Juliana Massuda	
6.8	Uso dos Inibidores de Janus Quinase no Líquen Plano Pilar e Alopecia Frontal Fibrosante .....	273
	Isabella Doche	
	Isabela Peron Melhado	
6.9	Uso de Inibidores de Janus Quinase no Pioderma Gangrenoso.....	279
	Mayra Ianhez	
	Luiz Guilherme Martins Castro	
6.10	Uso dos Inibidores de Janus Quinase nas Colagenoses .....	285
	Artur Antônio Duarte	
6.11	Inibidores de Janus Quinase na Hidradenite Supurativa .....	288
	Maria Cecília Rivitti Machado	
6.12	Inibidores de Pontos de Controle Imunológico ( <i>Check Points</i> ) na Oncologia Dermatológica .....	293
	Elimar Elias Gomes	
	Tatiana Cristina de Moraes Pinto Blumetti	
6.13	Sarcoidose e Inibidores de Janus Quinase.....	297
	Mayra Ianhez	
6.14	Inibidores da Fosfodiesterase (PDE-4) .....	302
	Aline Okita	
6.15	Uso de Inibidores de JAK em Doenças Autoinflamatórias.....	306
	Leonardo Oliveira Mendonça	
6.16	Resumo das Indicações de Bula e Uso Fora de Bula .....	310
	Aline Okita	

<b>Índice Remissivo.....</b>	<b>319</b>
------------------------------	------------



CAPÍTULO

1  
Paulo Antônio Oldani Felix  
Georgia Zandomenico Perito  
Lícia Berberich Melo

• **Imunologia Básica**

# 1.1 Noções Gerais sobre o Sistema Imune e seus Componentes

Apesar de vivermos cercados de microrganismos, raramente adoecemos. Isso é graças a um complexo sistema de proteção chamado sistema imune ou imunidade.<sup>1</sup> O termo imunidade deriva do latim *imunitas*, que era a proteção contra processos legais aos senadores romanos durante seu mandato.<sup>2</sup>

A imunidade é a defesa do organismo contra substâncias estranhas, mais especificamente agentes infecciosos. Ela é feita pelo sistema imunológico que é um conjunto de células e moléculas responsável pela imunidade, que é uma resposta organizada, sequencial e complexa, chamada resposta imune.<sup>2,3</sup>

Para cumprir sua função, o sistema imunológico necessita realizar quatro funções principais:

- Reconhecimento do agressor: realizadas pelos leucócitos;
- Imunidade efetora, ou seja, a contenção ou eliminação da infecção;
- Regulação imune, controle da resposta para não causar danos;
- Memória imune, fornecendo respostas mais rápidas e eficazes aos microrganismos já conhecidos.<sup>1</sup>

Fisiologicamente, o sistema imune é ativado contra microrganismos infecciosos, entretanto outras substâncias estranhas não infecciosas ou produtos de células danificadas podem ativar a resposta imunológica. Estes agentes

são chamados de antígenos.<sup>1,2</sup> Nesse processo, os mecanismos responsáveis pela eliminação dessas substâncias estranhas também são capazes de causar lesão tecidual e doença, levando ao aparecimento de doenças autoimunes, quando a resposta é direcionada equivocadamente para substâncias do próprio organismo, ou nas doenças alérgicas quando a resposta é exacerbada, tornando-se necessário um mecanismo regulatório complexo, para manutenção do equilíbrio entre a destruição do agressor e preservação dos tecidos normais.<sup>1,3</sup>

Este sistema atua por meio de uma rede organizada, sequencial e complexa, que se inicia com uma resposta rápida e inespecífica, a imunidade inata, e caso não elimine o agressor, outra imunidade mais tardia e mais específica é ativada, a imunidade adaptativa.<sup>1,3</sup>

A imunidade inata, natural ou nativa é um mecanismo já existente antes da exposição à infecção. Ela desencadeia respostas rápidas, iniciando-se dentro de horas ou dias após a agressão inicial. Em contraste, o sistema imune adaptativo só é estimulado após exposição ao agente infeccioso, se adaptando a mudanças que possam ocorrer com o microrganismo, reconhecendo grande número de substâncias microbianas e não microbianas.

Existe uma intrincada relação entre as respostas inatas e adaptativas, sendo que a imunidade inata é responsável por

enviar os primeiros sinais para o sistema adaptativo, ativando-o.<sup>1,2</sup> Após a ativação do sistema adaptativo, este trabalha amplificando os mecanismos da imunidade inata, tornando-a mais eficaz.<sup>1,2</sup>

As principais células do sistema imune incluem os leucócitos, também conhecidos como glóbulos brancos. Eles são produzidos na medula óssea e estão presentes no sangue e nos tecidos linfoides. Essas células possuem a capacidade de circular pelo corpo, conferindo imunidade sistêmica, ou seja, todo o organismo fica protegido independente do local da infecção.<sup>2</sup>

Existem diferentes tipos de leucócitos, como os linfócitos (que incluem as células B e T), responsáveis pela resposta imune adaptativa e os macrófagos, os neutrófilos e os eosinófilos, que atuam principalmente na imunidade inata.<sup>1,2</sup>

Os linfócitos B são responsáveis pela produção de anticorpos, proteínas que

se ligam aos antígenos (partículas estranhas) e ajudam a marcá-los para destruição por outras células do sistema imune. Já os linfócitos T desempenham papéis importantes na coordenação e execução da resposta imune, como a destruição de células infectadas por vírus ou células cancerígenas, gerando respostas específicas aos microrganismos.

A imunidade induzida pela exposição a um antígeno é denominada imunidade ativa. Quando a imunidade ocorre devido à transferência de anticorpos, ela é dita imunidade passiva. A vacinação e o soro são exemplos práticos de imunidade ativa e passiva, respectivamente.<sup>3</sup>

Além das células, o sistema imune também inclui órgãos linfoides, como o timo e a medula óssea, onde as células imunes são produzidas ou amadurecem, e os tecidos linfoides, como os linfonodos, que atuam como centros de vigilância e resposta imune.<sup>2</sup>

## 1.2 Imunidade Inata

A imunidade inata, também chamada de natural, é um sistema de resposta imune rápida que está presente desde o nascimento e não é adaptado ou permanentemente estimulado como resultado da exposição a antígenos, ao contrário do sistema imune adaptativo.<sup>4,5</sup>

É a primeira linha de defesa, iniciando-se quase que imediatamente após o estímulo. É pouco especializada e age por mecanismos que já existem antes da infecção. As principais funções do sistema imune inato incluem:

- Detecção do patógeno ou dano tecidual;
- É a primeira linha de defesa contra invasão e infecção; o reconhecimento é feito pelos fagócitos, células que fazem ingestão; destruição de células e *debris* (fagocitose);
- Manutenção da homeostase imunológica;
- Balanço entre mecanismos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios, limitando assim o dano ao hospedeiro, e terminando as respostas quando não é mais necessária;
- Ativação e instrução da resposta imune adaptativa;
- Processamento e apresentação dos antígenos para os linfócitos, além de recrutar outras células de defesa (quimiotaxia) e ampliar a resposta imunológica.<sup>2,3,6,7</sup>

Os mecanismos de defesa dos hospedeiros estão presentes em todos os organismos multicelulares, sendo os mecanismos do sistema imune inato os mais antigos, já presentes em plantas e insetos. Este sistema age reconhecendo produtos patógenos e de injúria tecidual,<sup>2,6,8,9</sup> e é composta por:

- Barreiras físicas (pele e mucosas);
- Químicas: suco gástrico, agentes antimicrobianos produzidos nas superfícies epiteliais, e lisozimas das células fagocíticas;
- Imunológicas: proteínas relacionadas à inflamação como componentes do complemento, proteína C reativa;
- Peptídeos antimicrobianos: defensinas e catelicidinas;
- Receptores celulares que reconhecem microrganismos e sinalizam a resposta, exemplo, *toll-like receptors*;
- Sistema monocítico-macrofágico que atua reconhecendo e fagocitando os antígenos, produzindo citocinas que recrutam outras células, além de processá-los e apresentá-los ao sistema linfocitário, ativando assim a resposta adaptativa.<sup>1-3,6,9</sup>

A imunidade inata não possui mecanismo de memória patógeno-específico, portanto fazem a identificação por meio de receptores de reconhecimento de padrões, os quais detectam padrões

moleculares compartilhados entre diversos microrganismos. Estes padrões são chamados de padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs do inglês *pathogen-associated molecular patterns*) e padrões moleculares associados ao dano (DAMPs do inglês *damage-associated molecular patterns*).<sup>2,8,9</sup>

Os PAMPs são produzidos apenas pelos micróbios e consistem em estruturas iguais divididas por várias classes de patógenos. Eles desempenham um papel fundamental para integridade, sobrevivência, patogenicidade do microrganismo, de modo que não é possível a sobrevivência do microrganismo após a mutação dos PAMPs. Os DAMPs, também conhecidos como alarminas, são moléculas nucleares, mitocondrial ou citosolicas liberadas das células do hospedeiro resultante de infecção, injúria ou necrose celular.<sup>7</sup>

Existem receptores de reconhecimento de padrões que podem ser proteínas secretadas e circulantes ou de transmembrana ou intracelular. Os circulantes incluem peptídeos antimicrobianos, lectinas, colectinas entre outros. Os peptídeos antimicrobianos são importantes na proteção da pele e mucosas, onde são produzidos no local da injúria, causando danos ao microrganismo antes de sua adesão e invasão, provocando poros na membrana do micróbio, rompendo-a.<sup>7</sup>

Já os receptores transmembrana são expressos em várias células do sistema imune inata, e principalmente nas células apresentadoras de antígenos (macrófagos, células dendríticas, monócitos e linfócitos B). Quando ocorre a exposição a ameaças infecciosas, esses são ativados, agindo rapidamente para aumentar a expressão de outros

receptores de reconhecimento de padrões. Além disso, eles ativam as vias de sinalização que produzem moléculas efetoras (espécies de oxigênio reativo e Óxido Nítrico (NO)), aumentando a expressão de moléculas coestimuladoras e a produção de citocinas que amplificam a resposta adaptativa. Dentre os RPPs transmembrana estão os *toll-like receptor* (TLRs).<sup>7,10</sup>

Os macrófagos são células sentinela fagocíticas altamente capacitadas para reconhecimento de patógenos, que se encontram circulantes ou presentes em tecidos. Neste último caso, apresentam características heterogêneas de acordo com seu sítio de origem e recebem nomes adaptados (como células de Kupffer no fígado, ou microglia no sistema nervoso central).<sup>2</sup> Geralmente, são as primeiras células a chegar ao local de insulto, e, conseqüentemente, o principal responsável pela sinalização e recrutamento de células ao sítio de infecção. Essa comunicação entre células de defesa é feita pela liberação de proteínas chamadas citocinas, pela qual promovem recrutamento, angiogênese e reparo tecidual.<sup>2,6</sup>

As células dendríticas, que também são fagócitos, sua principal função é reconhecer e apresentar patógenos. Ambos macrófagos e células dendríticas possuem papel importante no desencadeamento da resposta imune adaptativa, por meio da captura e apresentação de patógenos às células T nos tecidos linfoides.<sup>2,6</sup>

Outro grupo de células responsável pela fagocitose é o dos neutrófilos, que são granulócitos circulantes que possuem resposta mais rápida e mais curta que os macrófagos. Sua ação se dá prin-



principalmente por meio de enzimas microbicidas e inflamatórias contidas em seus grânulos, e, por isso, é chamado também de granulócito.<sup>2</sup> Além disso, há os mastócitos que agem nas doenças alérgicas e parasitárias: as células *natural killers*, que destroem células infectadas pela liberação de grânulos com enzimas proteolíticas; os eosinófilos, granulócitos que liberam enzimas que danificam parasitas, mas também tecidos do hospedeiro; e os basófilos, granulócitos que correspondem a < 1% dos leucócitos.<sup>2</sup>

A resposta inata ainda conta com o sistema complemento. Sistema de proteínas circulantes no sangue que auxiliam no revestimento do patógeno, processo que facilita a sua captura e morte pelos fagócitos. Esse sistema pode ser ativado diretamente pelo patógeno, pela via alternativa, por proteínas semelhantes a lecitinas, que reconhecem e se ligam aos carboidratos da superfície dos patógenos, na via da lecitina, ou por anticorpos, na via clássica, como mecanismo da resposta adaptativa.<sup>1</sup>

## 1.3 Imunidade Adaptativa

A resposta imune inata é a defesa rápida e inespecífica do organismo contra agentes infecciosos. Ela defende o organismo entre a exposição ao patógeno e a ativação do sistema imunológico adaptativo, o que pode levar dias a semanas. As principais características desse sistema são especificidade e diversidade, memória e não reatividade ao próprio (autotolerância).

Em contraste com a imunidade inata, a adaptativa é mediada pelos linfócitos B e T, juntamente com seus produtos. Esta forma de imunidade é estimulada pela exposição a antígenos e, que a cada exposição, sua magnitude de defesa aumenta.<sup>5</sup> As principais diferenças entre esses dois sistemas são: o sistema imune inato reconhece micróbios diretamente por meio de receptores de reconhecimento de padrão (PRRs), que são padrões moleculares exclusivos de microrganismos e são passados geneticamente. Por outro lado, os linfócitos T e B adquirem receptores únicos específicos para o antígeno durante seu desenvolvimento. A cada exposição, esses antígenos expandem-se como um clone de células direcionadas a esse antígeno específico. Com esta expansão clonal tanto a especificidade quanto a afinidade de ligação a este antígeno aumentam, havendo refinamento da resposta ao longo do tempo, porém este refinamento não é passado geneticamente.<sup>5</sup>

Existem dois tipos de respostas imunes adaptativas: a humoral, onde os linfócitos B são as células principais e têm a principal função de produzir anticorpos, e a mediada por células, regida pelos linfócitos T.<sup>1-3</sup>

A imunidade humoral é a principal defesa contra os microrganismos e suas toxinas localizados no espaço extracelular,

como fluidos intersticiais, lúmen dos tratos gastrintestinais e respiratórios, além dos sistemas linfáticos e circulatórios. É feita por um conjunto de moléculas solúveis que compreendem a imunidade humoral, que envolve tanto componentes da imunidade inata e adaptativa, com os anticorpos sendo uma peça-chave nesta resposta.<sup>11</sup>

Os anticorpos atuam reconhecendo os antígenos, neutralizando a infectividade dos microrganismos e os marcam para sua eliminação pelos fagócitos e sistema complemento. É o principal mecanismo de defesa contra os microrganismos e suas toxinas, localizadas no ambiente extracelular.<sup>1-3</sup>

Já a resposta celular é mediada pelos linfócitos T, que age como “maestro”, regulando a atividade imunológica em vários níveis. Eles auxiliam as células B na produção anticorpos, servem como efetores na imunidade mediada por células e antígeno-específicas, auxiliando na produção de anticorpos pelas células B. Além disso, são responsáveis pela efetividade da imunidade mediada por células antígeno-específicas, essencial para a defesa do organismo, promovendo a destruição de células com infecção intracelular, com diferenciação aberrante (neoplásicas) ou alogênicas (rejeição do enxerto). Também estão envolvidos em respostas autoimunes celulares, reações alérgicas tipo IV a drogas e dermatite de contato.<sup>1-3</sup>

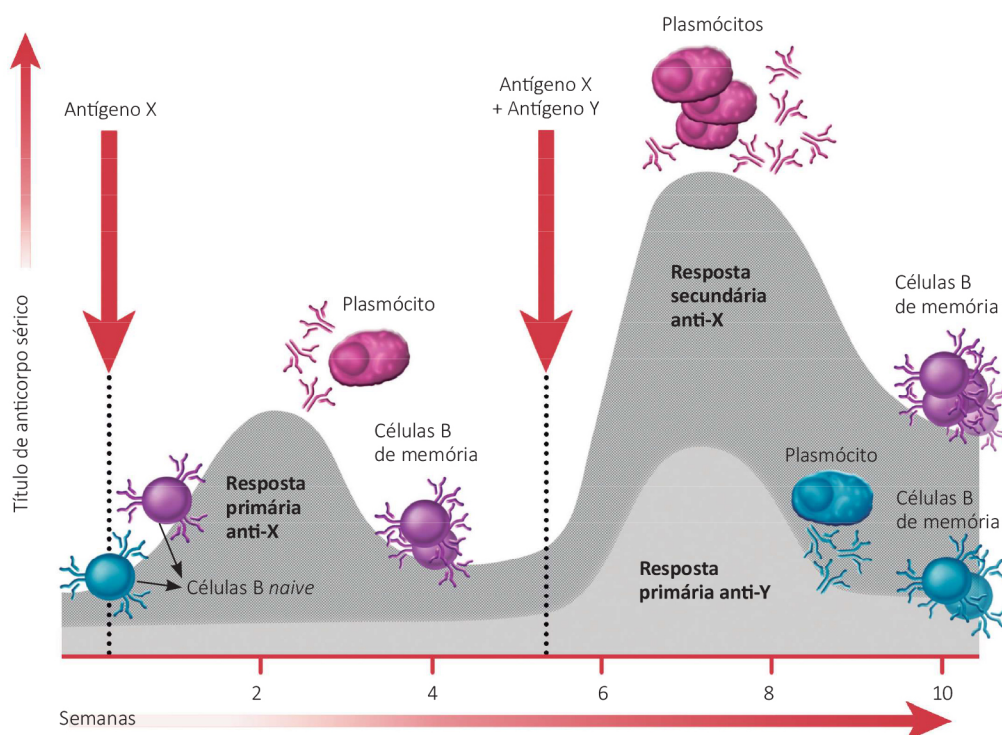
A resposta imune adaptativa inicia-se nos órgãos linfoides periféricos ou secundários. Os antígenos são capturados e expostos pelas Células Dendríticas (DCs), que se diferenciam e se manifestam como Células Apresentadoras de Antígeno (APCs) aos linfócitos T *naïve*. Quando esses linfócitos são ativados ocorre uma

produção de progênies, processo denominado expansão clonal. Posteriormente, esses linfócitos se diferenciam em células efetoras e de memória (Figuras 1.1).<sup>2,12</sup> Um dos fatores envolvidos na interação das células do sistema imune são as citocinas, proteínas que regulam e coordenam as atividades das células.<sup>2</sup>

## IMUNIDADE MEDIADA POR CÉLULAS

Os linfócitos T apresentam os Receptores de Células T (RCT) que, diferentemente dos anticorpos, não são secretados, existindo apenas como complexos ligados a membrana celular destas células.

As células dendríticas são as principais APCs, podendo ser plasmocitoides ou convencionais. Além delas, os monócitos e macrófagos podem exercer alguma atividade de apresentação de antígenos. Os monócitos têm a capacidade de se diferenciar em células dendríticas. Somente as APCs expressam o complexo de histocompatibilidade classe II e os sinais coestimulatórios necessários para a ativação das células T. Essas células reconhecem os antígenos via *toll-like receptors* que se ligam a produtos microbianos. Após processar os antígenos, as APCs migram para os tecidos linfóides



**Figura 1.1** Especificidade, memória e contração das respostas imunes adaptativas.

Legenda: Antígenos X e Y induzem a produção de diferentes anticorpos (especificidade). A resposta secundária ao antígeno X é mais rápida e maior do que a resposta primária (memória). Os níveis de anticorpos declinam com o tempo após cada imunização (contração, o processo que mantém a homeostasia). As mesmas características são vistas nas respostas imunes mediadas por células.

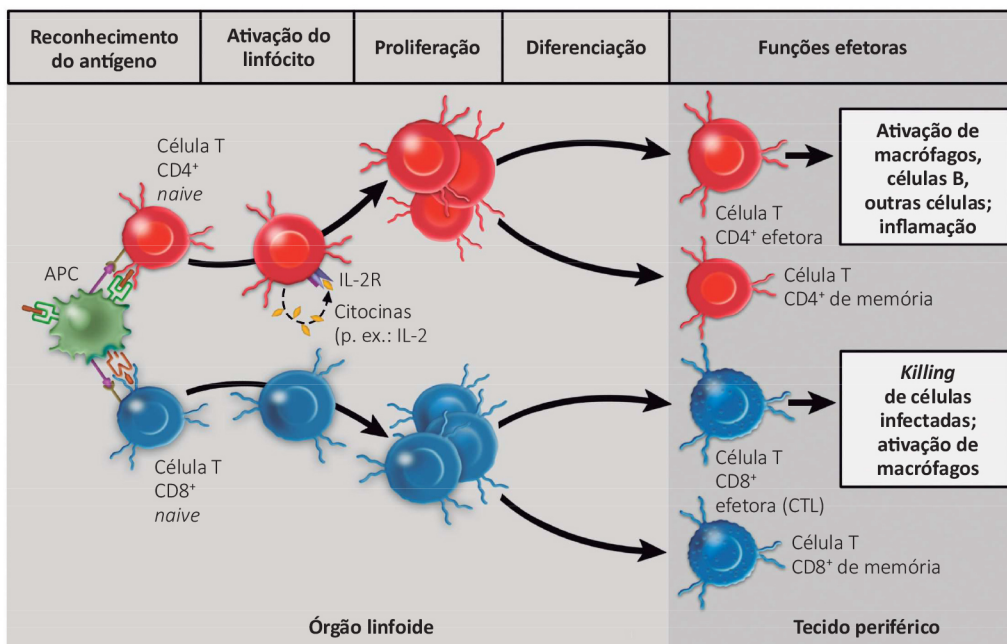
Fonte: Abbas AK, *et al.*, 2018.<sup>2</sup>

secundários, onde apresentam estes antígenos às células T e B, ativando assim a resposta imune adaptativa.<sup>5</sup>

A ativação das células T ocorre quando as APCs transportam os antígenos para a zona T dos linfonodos, onde circulam os linfócitos T *naïve*, que reconhecem, por meio do RCT, os peptídeos antigênicos cognatos expressos pelas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade, ou MHC, (do inglês *major histocompatibility complex*). Essa interação promove uma sinalização coestimulatória entre as células T e as APCs, funcionando como um segundo sinal, amplificando a resposta. Esse contato leva a ativação das células T que secretam a citocina IL-2, um dos fatores

principais que induzem a proliferação e a diferenciação de células T *naïve* em linfócitos efetores e de memória (Figuras 1.2 e 1.3).<sup>2,12,13</sup>

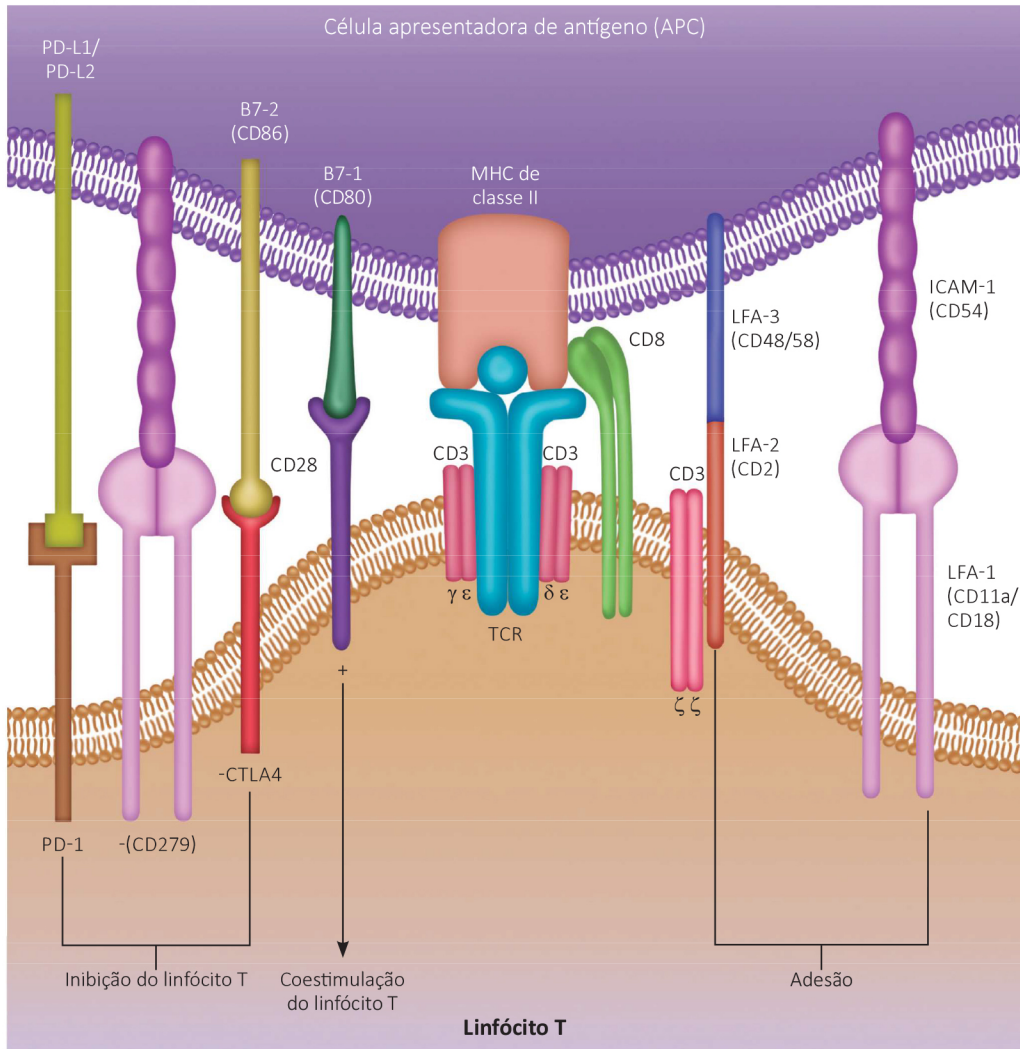
As células T CD4+ geradas nos órgãos linfoides secundários deslocam-se para os sítios infecciosos, sendo direcionadas por quimiocinas e moléculas de adesão endotelial presentes nesses locais. As células TCD4+ efetoras ativam os fagócitos por meio de citocinas e moléculas de superfície, principalmente CD40-ligante (CD40L), permitindo que a infecção seja eliminada. Uma parte das células T CD4+ migram para os folículos linfoides, onde auxiliam as células B a produzirem anticorpos. A ativação dos leucócitos gera inflamação, que pode ser danosa aos te-



**Figura 1.2** Sequência de eventos nas respostas de linfócitos T. o reconhecimento de antígenos pelos linfócitos T induz a secreção de citocinas (p. ex., interleucina 2 [IL-2]), principalmente em linfócitos T CD4+, a expansão clonal decorrente da proliferação celular e a diferenciação dos linfócitos T em células efetoras ou células de memória. Na fase efetora da resposta, os linfócitos T CD4+ efetores respondem ao antígeno produzindo citocinas de diferentes ações, como o recrutamento e a ativação de leucócitos e a ativação de linfócitos B, enquanto as CTLs CD8+ respondem matando outras células e secretando citocinas inflamatórias. APC, célula apresentadora de antígeno; CTL, linfócito T citotóxico

Fonte: Abbas AK, *et al.*, 2018.<sup>2</sup>

**Sinapse imunológica**



**Figura 1.3** Ativação e diferenciação de Linfócitos T.

Ilustração de células apresentadoras de antígeno (APCs) apresentando um peptídeo ligado ao antígeno leucocitário humano (HLA) e formando uma “sinapse imunológica” com o imunorreceptor de linfócitos T. Os linfócitos T CD8-positivos se ligam às APCs com MHC de classe I e os linfócitos T CD4-positivos se ligam às APCs positivas com MHC de classe II. Observe a presença de sistemas mensageiros secundários, como as moléculas CD28 e B7 (CD80/B7-1 e CD86/B7-2), que também entram em aposição para permitir a resposta dos linfócitos T. Acredita-se que moléculas de adesão local ajudem a estabilização da sinapse.

MHC: complexo principal de histocompatibilidade; CD: grupamento de diferenciação; ICAM-1: molécula de adesão intercelular 1; LFA-1: antígeno associado à função linfocitária 1; TCR: receptor de linfócitos T.

Fonte: Heimall J., 2024. 2024.<sup>5</sup>

cidos, isso é o que chamamos de hipersensibilidade do tipo tardio.<sup>2</sup>

As células T CD8+ reconhecem os antígenos apresentados por DCs nos órgãos linfoides periféricos e, em alguns casos, com participação das células TCD4+, proliferam e se diferenciam em linfócitos T citotóxicos (CTLs) e células de memória. Os CTLs matam as células infectadas ou tumorais por meio de lisossomos, que contêm proteínas, como as perforinas e granzimas. Essas células também secretam citocinas, como IFN-gama e a IL-17, que ativam os fagócitos. Em infecções virais persistentes, ocorre alterações na funcionalidade das células T CD8+ de memória, o que pode resultar na deleção dessas células ou na supressão de suas funções, mecanismo denominado exaustão, levando a incapacidade de erradicar a infecção.<sup>2,12</sup>

A resposta das células T auxiliares, também conhecidas como células Th (do inglês *T helper*), é fundamental para coordenar e modular a resposta imunológica. Existem diferentes subtipos de células Th, cada um com funções específicas. Os principais subtipos incluem:

- **Th1:** estas células são importantes na resposta imune contra infecções

intracelulares, como as causadas por vírus e algumas bactérias. Elas ajudam a ativar as células T citotóxicas (CD8+) e a promover a produção de anticorpos do tipo IgG;

- **Th2:** as células Th2 estão envolvidas na resposta imune contra parasitas e na regulação da resposta alérgica, estimulando a produção de anticorpos do tipo IgE;
- **Th17:** estas células estão associadas à resposta imune contra certas infecções bacterianas e fúngicas, bem como na resposta inflamatória em doenças autoimunes;
- **Treg (células T regulatórias):** embora sejam frequentemente consideradas um subtipo separado, as células Treg também são consideradas células Th, pois desempenham um papel na regulação da resposta imune, prevenindo respostas excessivas e autoimunes.<sup>14</sup>

Cada subtipo de célula Th produz diferentes citocinas e moléculas de sinalização que direcionam a resposta imune de maneira específica, adaptando-a às demandas do organismo.

## 1.4 Imunidade Humoral

Os principais efetores da imunidade humoral são os anticorpos, produzidos pelas células B. A ativação dessas células ocorre pelo reconhecimento dos antígenos de superfície pelos Receptores de Células B (BCRs). Após essa ativação, ocorre uma proliferação das células B e a secreção de anticorpos pentaméricos de Imunoglobulina M (IgM). As respostas dos anticorpos que necessitam de ajuda dos linfócitos T auxiliares são chamadas T-dependentes. Porém, ocorre também ativação das células B sem auxílio das células T, uma resposta T-independente, que é mais simples, rápida e gera anticorpos de baixa afinidade.<sup>15</sup>

A ativação de células B auxiliada pelas células T ocorre quando as células T CD4+ *naïve* reconhecem o antígeno e são ativadas na zona de células T dos órgãos linfoides periféricos, enquanto as células B *naïve* reconhecem o antígeno e são ativadas na zona de células B. As duas células ativadas migram para a periferia dos folículos, onde se encontram. No ambiente extrafolicular, ocorre a proliferação e a diferenciação da célula B T-dependente em plasmócitos por meio da ligação CD40-CD40L. Essa ativação extrafolicular gera uma resposta inicial aos antígenos proteicos. Uma parte das células T ativadas se desenvolvem em Células T Auxiliares Foliculares (Tfh), que se direcionam para o centro do folículo, onde juntamente com as células B ativadas formam o centro germinativo. Nesse ambiente, ocorre a formação de células de alta afinidade, a troca de isotipo e a origem dos

plasmócitos de vida longa e das células B de memória. Os plasmócitos de vida longa saem do centro germinativo em direção a medula óssea, enquanto as células B de memória entram no *pool* de linfócitos recirculantes (Figura 1.4).<sup>16</sup>

A ativação das células B T-independente ocorre em resposta a antígenos não proteicos, como polissacarídeos de parede celular bacteriana, inicialmente no baço, na cavidade peritoneal e nas mucosas. Os macrófagos das zonas marginais capturam os antígenos T-independentes (TI), que são reconhecidos pelas células B e induzem uma ligação máxima do BCR, ativando as células B, que se diferenciam em plasmócitos de vida curta que produzem principalmente IgM, com restrita troca de isotipo.<sup>2</sup>

Os isotipos IgM atuam ativando o sistema complemento. O sistema complemento é um dos principais mecanismos efetores da imunidade humoral e consiste em um conjunto de proteínas plasmáticas e de superfície celular que interagem entre si e com moléculas do sistema imune, estimulando a inflamação e induzindo a fagocitose de microrganismos.<sup>1,2</sup>

Os anticorpos do isotipo IgG facilitam a fagocitose de microrganismos que foram opsonizados pelos macrófagos e neutrófilos. Além disso, tem como função a ativação da via clássica do complemento, citotoxicidade celular mediada por células NK, transferência de anticorpos materno pela placenta, inibição da ativação das células B por