

Mecanismos de resposta imune às infecções* *Immune response mechanisms to infections**

Paulo R. L. Machado¹
Lucas Carvalho³

Maria Ilma A. S. Araújo²
Edgar M. Carvalho⁴

Resumo: O conhecimento dos principais mecanismos de defesa imune contra os diversos agentes infecciosos permite a compreensão da patogênese das doenças infectoparasitárias e das várias estratégias do hospedeiro e do parasita. O sistema imunológico atua numa rede de cooperação, envolvendo a participação de muitos componentes estruturais, moleculares e celulares. Nesse cenário encontra-se o delicado equilíbrio entre a saúde e a doença, em que tanto a deficiência quanto o exagero resultam em dano tecidual. Este artigo explora esses aspectos e algumas abordagens terapêuticas que surgem desse entendimento.

Descritores: helmintíase; imunidade; imunidade natural; infecção/imunologia; infecções bacterianas; infecções por protozoários; micoses; viroses.

Abstract: Knowledge acquired about the main immune mechanisms protecting against various infectious agents leads to a better understanding of the pathogenesis of infectious/parasitic diseases and of various strategies specific to the host and parasite. The immune system performs along a cooperation network, which involves the participation of several structural, molecular and cellular components. The fine balance between health and disease is found in this scenario, in which deficiency as much as excess may result in tissue damage. This article explores such aspects and a number of therapies arising from the knowledge acquired.

Key-words: *belmintiasis; immunity; immunity, natural; infection/immunology; bacterial infections; protozoan infections; mycoses; virus diseases.*

INTRODUÇÃO

A resposta imune tem papel fundamental na defesa contra agentes infecciosos e se constitui no principal impedimento para a ocorrência de infecções disseminadas, habitualmente associadas com alto índice de mortalidade. É também conhecido o fato de que, para a quase-totalidade das doenças infecciosas, o número de indivíduos expostos à infecção é bem superior ao dos que apresentam doença, indicando que a maioria das pessoas tem condições de destruir esses microorganismos e impedir a progressão da infecção. Em contraste, as deficiências imunológicas, sejam da imunidade inata (disfunções de células fagocíticas

INTRODUCTION

Immune response plays a vital role in protecting against infectious agents. It is the main impediment against the occurrence of disseminated infections that are usually associated with a high death rate. It is a well-known fact that for virtually all infectious diseases, the number of individuals exposed to infection is much higher than those actually presenting with a disease. This indicates that most persons are able to destroy these microorganisms and thus prevent the progression of an infection. By contrast immune deficiencies, whether of innate immunity (phagocytic cell dysfunction or complement deficiency) or adaptive

Recebido em 15.11.2004. / Received on November 15, 2004.

Aprovado pelo Conselho Editorial e aceito para publicação em 28.11.2004. / Approved by the Editorial Council and accepted for publication on November 28, 2004.

* Trabalho realizado no Serviço de Imunologia, Hospital Universitário Prof. Edgard Santos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil. / Work done at the Immunology Service, Prof. Edgard Santos University Hospital. Federal University of Bahia (UFBA), Salvador, Bahia, Brazil.

¹ Doutor em Medicina. Pesquisador associado do Serviço de Imunologia da UFBA. Professor-assistente de Dermatologia da Fundação Baiana para o Desenvolvimento das Ciências. Ph.D. in Medicine. Research fellow of the UFBA Immunology Service. Assistant Professor of Dermatology, Baianese Foundation for Development of the Sciences.

² Doutor em Biologia Molecular e Celular. Pesquisador associado do Serviço de Imunologia da UFBA. Professor-assistente de Imunologia da Fundação Baiana para o Desenvolvimento das Ciências. / Ph. D. in Cellular and Molecular Biology. Research fellow of the UFBA Immunology Service. Assistant Professor of Dermatology, Baianese Foundation for Development of the Sciences.

³ Doutor em Patologia. Pesquisador associado do Serviço de Imunologia da UFBA. / Ph.D. in Patology. Research fellow of the UFBA Immunology Service.

⁴ Professor titular de Medicina da UFBA. Chefe do Serviço de Imunologia da UFBA. / Titular Professor of Medicine, UFBA. Head of the Immunology Service, UFBA.

e deficiência de complemento) ou da imunidade adaptativa (deficiência de produção de anticorpos ou deficiência da função de células T), são fortemente associadas com aumento de susceptibilidade a infecções.¹

Embora a resposta imune seja fundamental para a defesa contra a maioria de agentes infectantes, têm sido acumuladas nos últimos anos evidências de que em muitas doenças infecciosas os principais aspectos patológicos não estão relacionados com uma ação direta do agente agressor, mas sim com uma resposta imune anormal. Em muitas dessas situações existe uma reação de hipersensibilidade com resposta imune exagerada e não modulada que tem como consequência dano tecidual. Em outros casos, agentes infecciosos, seja por mimetizar antígenos próprios, por induzir proliferação de células auto-reativas ou por aumentar nas células infectadas a expressão de moléculas de MHC e moléculas co-estimulatórias, podem desencadear doenças auto-imunes.²

O conhecimento de que diferentes tipos de micróbios são combatidos por diferentes componentes da resposta imune data do início dos anos 50, quando ficou documentada a importância dos anticorpos na destruição de bactérias extracelulares. Embora isoladamente os anticorpos por si só não tenham a capacidade de destruir bactérias, anticorpos podem neutralizar os microorganismos, impedindo sua ligação com o tecido do hospedeiro. Adicionalmente, em associação com o complemento, os anticorpos podem lisar bactérias e funcionar como opsoninas, facilitando a fagocitose. Os neutrófilos, eosinófilos e macrófagos exercem sua ação microbicida de forma mais ampla contra vários tipos de agentes e são células importantíssimas para a defesa do hospedeiro. A documentação de que células fagocíticas expressam em sua membrana receptores como o *toll-like* receptor (TLR), que se ligam especificamente a padrões moleculares existentes em diversos agentes infectantes,³ torna impróprio denominar inespecífica a resposta imune inata. Os neutrófilos têm ação microbicida fundamental contra bactérias; os macrófagos são células importantes na defesa contra agentes intracelulares (protozoários e bactérias intracelulares); e os eosinófilos, não tanto pela atividade fagocítica, mas pela atividade citotóxica contra helmintos. A resposta mediada pelas células T é extremamente efetiva no mecanismo de defesa contra agentes intracelulares, como vírus, protozoários, fungos e bactérias intracelulares. As células T podem exercer sua função através da citotoxicidade mediada por células CD8+ ou através da secreção de citocinas que vão ativar macrófagos para destruir os agentes intracelulares. Outros elementos que podem participar do processo de defesa contra agentes infecciosos incluem o queratinócito e a célula de Langerhans, já que muitas vezes a pele é invadida por diversos microorganismos. Os queratinócitos possuem a capacidade de secretar inúmeras citocinas, dessa maneira ativando e recrutando células inflamatórias e linfócitos para a pele.⁴ A célula de Langerhans, por sua vez, exerce o papel fundamental de vigilante do território cutâneo, fagocitando desde partículas protéicas inanimadas até vírus, bactérias ou qualquer outro microorganismo invasor. Após a

immunity (antibody production deficiency or T-cell function deficiency), are strongly associated with increased susceptibility to infections.¹

Although immune response is fundamental for protecting against most infectious agents, evidence has been accumulating over the years as to how in many infectious diseases the main pathological aspects are not related to the direct action of an aggressor agent, but instead to abnormal immune response. In several such situations, there exists a hypersensitivity reaction with exaggerated and non-modulated immune response, the result of which is tissue damage. In other cases, infectious agents, whether by mimicking the antigens themselves, by inducing a proliferation of self-reactive cells or by increasing the expression of MHC and co-stimulatory molecules in infected cells can precipitate autoimmune diseases.²

That different types of microbes are combated by different immune response components has been known since the beginning of the 1950s, when the importance of antibodies on the destruction of extracellular bacteria was first documented. Although antibodies on their own and in isolation are not able to destroy bacteria, they may neutralize microorganisms by preventing them from binding to the host tissue. Furthermore, in association with the complement, antibodies may lyse bacteria and function as opsonins, thereby facilitating phagocytosis. Neutrophils, eosinophils and macrophages exert their microbicidal action most broadly against various types of agents and are extremely important cells for protecting the host. Documentation on how phagocytic cells express their receptor membranes like the toll-like receptor (TLR), which binds specifically with existing molecular patterns in various infectious agents,³ makes it inaccurate to name innate immune response non-specific. Neutrophils play a fundamental microbicidal role against bacteria; macrophages are important cells for defending against intracellular agents (protozoan and intracellular bacteria). Eosinophils are essential not so much due to phagocytic activity as to cytotoxic activity against helminthes. T-cell mediated response is highly effective for the protection mechanism against intracellular agents, like viruses, protozoans, fungi and intracellular bacteria. T-cells may exercise their function through cytotoxicity mediated by CD8+ cells or through the secretion of cytokines, which activate macrophages to destroy intracellular agents. Other elements that may participate in the process of protecting against infectious agents included keratinocyte and Langerhans cell, since the skin is often invaded by various microorganisms. Keratinocytes are able to secrete innumerable cytokines, thereby activating and recruiting inflammatory cells and lymphocytes for the skin.⁴ The Langerhans cell in turn exercises a fundamental role of watching over the cutaneous territory, and phagocytosing everything from particular inanimate proteins up to and including viruses, bacteria or other microorganism inva-

fagocitose a célula de *Langerhans* migra para o linfonodo regional a fim de realizar a apresentação antigênica aos linfócitos, dando início ao desenvolvimento de imunidade específica protetora, tolerância ou hipersensibilidade.⁵

Se de um lado já eram conhecidas as células e os mediadores envolvidos nas defesas dos humanos, só recentemente foi documentado o fato de que a população de células TCD4⁺ (T helper) é heterogênea, sendo constituída de duas subpopulações: as células Th1 e Th2.⁶ Essa observação tem contribuído bastante para o entendimento da imunopatogênese da maioria das doenças infecciosas. A figura 1 mostra a dicotomia das células TCD4⁺ e os mediadores por elas produzidos.

É fundamental o entendimento de que tanto a resposta Th1 como a resposta Th2 são importantes na defesa do hospedeiro contra as infecções. A resposta Th1 está relacionada com a defesa contra protozoários, bactérias intracelulares e vírus, enquanto a resposta Th2 é mais efetiva contra os helmintos e bactérias extracelulares. Essas respostas são também antagônicas, desde que o IFN-γ modula negativamente a resposta Th2, e a IL-4 e a IL-10 modulam negativamente a resposta Th1, o que permite uma homeostasia no sistema imune e uma resposta imunológica balanceada. Adicionalmente, as células regulatórias da resposta imune que expressam as moléculas CD4 e CD25 (Tr) e produzem IL-10 e/ou TGF-β (Tr1 ou Th3) estão envolvidas em modular a resposta imune, impedindo ou diminuindo as conseqüências das reações de hipersensibilidade e das doenças auto-imunes.⁷

1. RESPOSTA IMUNE CONTRA BACTÉRIAS

As bactérias são os microorganismos que mais frequentemente causam infecções no homem. Tanto as barreiras naturais contra os agentes infectantes, como a imunidade inata e a adaptativa participam do mecanismo de defesa contra as bactérias.

After phagocytosis the *Langerhans* cell migrates to the regional lymph node to carry out the antigenic presentation of the lymphocytes, which begins the development of specific protector immunity, tolerance or hypersensitivity.⁵

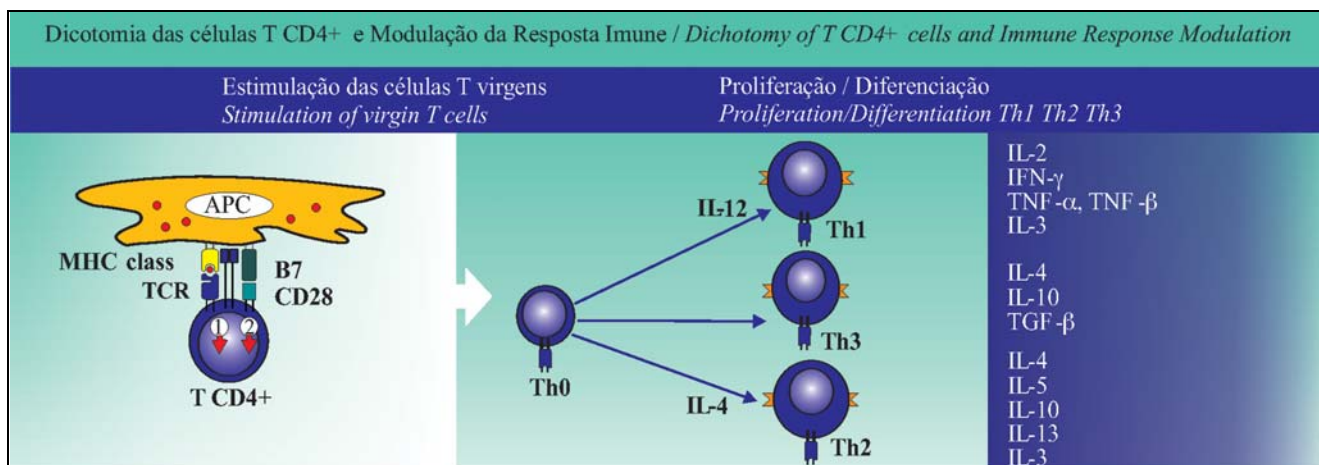
The cells and mediators involved in protecting humans are well known. Yet the fact that TCD4⁺ (T helper) are heterogeneous and made up of two subpopulations, namely Th1 and Th2 cells, has only recently been documented.⁶ This observation has contributed a lot to understanding the immunopathogenesis of the most infectious diseases. Figure 1 shows the dichotomy of the TCD4⁺ cells and mediators produced by them.

It is vital to understand that both Th1 and Th2 responses are important in the task of protecting the host against infection. Th1 response is related to protecting against protozoans, intracellular bacteria and viruses, while Th2 response is more effective against helminthes and extracellular bacteria. These responses are also antagonistic, insofar as the IFN-gamma negatively modulates Th2 response, and IL-4 and IL-10 negatively modulate Th1 response. This enables homeostasis in the immune system and a balanced immune response. In addition, the regulatory cells of immune response which express molecules CD4 and CD25 (Tr) and produce IL-10 and/or TGF-beta (Tr1 or Th3) are involved in modulating immune response. They prevent or reduce the consequences of hypersensitivity reactions and auto-immune diseases.⁷

1. IMMUNE RESPONSE AGAINST BACTERIA

Bacteria are the microorganisms that most frequently cause infections in humans. The natural barriers against infection agents as well as innate and adaptive immunity participate in the protection mechanism against bacteria.

Figura 1: Subpopulações das células T CD4⁺ e principais citocinas produzidas
 Figure 1: T CD4⁺ cell subpopulations and the main cytokines produced



Adaptada do Immunobiology, Janeway, CA et al., 5th Ed / Adapted from Immunobiology, Janeway, CA et al., 5th Ed

1.1. Bactérias Intracelulares

A característica principal é a capacidade de sobreviver dentro dos macrófagos, tendo como exemplos o *M. tuberculosis*, o *M. leprae* e a *L. monocitogenesis*. A penetração no macrófago constitui também um mecanismo de escape do parasita e, embora paradoxal, é também útil para o hospedeiro, desde que a ausência de penetração celular da bactéria poderia induzir uma forte resposta inflamatória e um excessivo dano para o hospedeiro. Dentro dos macrófagos essas bactérias podem estimular tanto as células TCD4+ através da expressão de antígeno associado ao MHC classe II, como também células TCD8+ através da expressão de antígenos associados a moléculas do MHC classe I. A ativação de células TCD4+ leva à secreção de IFN- γ , que ativa os macrófagos levando à produção aumentada de óxido nítrico (NO) e destruição da bactéria. As células TCD8+ participam do mecanismo de defesa através da citotoxicidade, destruindo os macrófagos infectados. No caso do *M. tuberculosis*, a despeito de haver imunidade protetora impedindo sua multiplicação, não existe a eliminação completa do bacilo. Por essa razão indivíduos em uso de corticosteróides e portadores de HIV podem desenvolver manifestações clínicas de tuberculose, a despeito de terem sido infectados há muito tempo e terem persistido completamente assintomáticos. O papel da resposta imune celular no controle das infecções causadas por micobactérias é bem demonstrado pela expansão dessas infecções com o advento da Aids.

Com referência à infecção causada por *M. leprae*, o espectro clínico da doença está intimamente ligado à resposta imune. Nos pacientes com a forma tuberculóide existe uma forte resposta Th1, e a doença se caracteriza por destruição das fibras nervosas em áreas específicas, levando ao aparecimento na pele de lesões localizadas e bem demarcadas, com perda de sensibilidade térmica e dolorosa. Na ausência de uma resposta Th1, ocorre disseminação do bacilo, levando ao quadro da hanseníase virchowiana. Nesse caso os macrófagos estão repletos de parasita e há escassez de linfócitos na lesão. As formas borderlines, também conhecidas como dimorfas, representam um padrão clínico e imunológico de resposta intermediária.⁸

A importância da resposta imune na hanseníase não se restringe à determinação do espectro clínico; no decorrer da doença ou muitas vezes após início do tratamento alguns pacientes podem apresentar manifestações clínicas agudas secundárias à liberação de antígenos e a reações de hipersensibilidade. Essas manifestações, também denominadas reações, são representadas pelo eritema nodoso hanseniano (ENH) e pela reação reversa (RR). O ENH é uma resposta inflamatória sistêmica associada a altas concentrações de TNF- α e à deposição de imunocomplexos, com infiltração de neutrófilos e ativação de complemento, comprometendo vários órgãos.^{9,10} A imunopatogênese do ENH é bastante complexa: têm sido demonstrados no soro dos pacientes altos níveis circulantes de IL-1 e TNF- α ,^{11,12}

1.1. Intracellular Bacteria

The main characteristic is the ability to survive within the macrophages, for example *M. tuberculosis*, *M. leprae* and *L. monocitogenesis*. Penetration into the macrophage also constitutes the parasite's escape mechanism. Although paradoxical, the latter is benign for the host insofar as the lack of cellular penetration by the bacteria may induce a strong inflammatory response and excessive damage for the host. Within the macrophages these bacteria may stimulate either TCD4+ cells by an expression of the antigen associated to MHC class II or TCD8+ cells by an expression of the antigens associated with molecules of MHC class I. Activation of TCD4+ cells lead to the secretion of IFN-gamma, which activates the macrophages and leads to increased production of nitrous oxide (NO) and destruction of bacteria. TCD8+ cells participate in the protection mechanism through cytotoxicity, thereby destroying the infected macrophages. In the case of *M. tuberculosis*, despite having immune protection preventing its multiplication, there is no complete elimination of the bacillus. For this reason, individuals using corticosteroids and HIV-positive patients develop clinical signs of tuberculosis, despite having been infected much earlier and after remaining completely asymptomatic. The role of cellular immune response in controlling infections caused by mycobacteria is well demonstrated in how these infections have spread with the advent of AIDS.

Regarding infections caused by *M. leprae*, the clinical spectrum of the disease is intimately linked to immune response. In patients having a tuberculoid form, there is a strong response to Th1. Also, the disease is characterized by destruction of the nervous fibers in specific areas leading to the appearance of localized and well-delimited skin lesions, with a loss of sensitivity to heat and pain. When Th1 response is lacking, there is a dissemination of the bacillus, which leads to Virchowian Hanseniasis. In this event, the macrophages are replete with the parasite and there is a thickness of lymphocytes found on the lesion. Borderline forms, also known as dimorphic, represent a clinical and immunological pattern of intermediary response.⁸

The importance of immune response in Hanseniasis disease is not limited to the determination of its clinical spectrum. With the onset of disease or often after treatment is started, some patients may show acute secondary clinical signs after the release of antigens and hypersensitivity reactions. These manifestations—also called reactions—are represented by erythema nodosum leprosum (ENL) and reverse reaction (RR). ENL is a systemic inflammatory response associated with high concentrations of tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) and the deposition of immunocomplexes with an infiltration of neutrophils and the activation of a complement, involving various organs.^{9,10} The immunopathogenesis of ENL is quite complex. High levels of circulating IL-1 and TNF-alpha,^{11,12} have been found in patients' feces, whereas a tissue increase in the expression of messenger RNA by IL-6, IL-8 and

enquanto um aumento tecidual na expressão de RNA mensageiro para IL-6, IL-8 e IL-10 indica resposta Th2;^{10,13} além disso, é documentada a presença da enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS) nos neutrófilos e de TNF- α e TGF- β nos macrófagos das lesões.¹⁴ O ENH pode acompanhar-se de toxicidade sistêmica, sendo muitas vezes tratado com corticosteróides ou drogas inibidoras do TNF- α , como a talidomida. Por outro lado, a RR desenvolve-se após o aparecimento abrupto de um mecanismo de hipersensibilidade tardia contra frações antigênicas do *M. leprae*, envolvendo participação ativa de linfócitos T com produção tecidual de citocinas Th1 (IL-2, IFN- γ) e citocinas inflamatórias, como TNF- α .¹³ As lesões apresentam-se infiltradas por linfócitos CD4+, com aumento da expressão de HLA-DR e do receptor para IL-2 em células do infiltrado, assim como nos queratinócitos.¹⁵

1.2. Bactérias Extracelulares

As infecções causadas por bactérias extracelulares são as mais frequentes. Nesses casos os mecanismos de defesa estão relacionados principalmente com as barreiras naturais do hospedeiro, a resposta imune inata e a produção de anticorpos.

A importância das barreiras naturais no combate às infecções bacterianas extracelulares é bem reconhecida. A integridade da pele e das mucosas impede a aderência e a penetração de bactérias; o movimento mucociliar elimina bactérias do trato respiratório; o pH ácido do estômago destrói bactérias que penetram pelo trato digestivo alto; e na saliva e secreções prostáticas existem substâncias com atividade antimicrobiana. A quadro 1 detalha os principais mecanismos de defesa contra bactérias extracelulares.

A participação da imunidade inata ocorre através das células fagocitárias, da ativação do sistema complemento pela via alternativa e da produção de quimiocinas e citocinas. Adicionalmente a proteína C reativa (PCR), proteína de fase aguda produzida principalmente por células hepáticas nas infecções bacterianas, exerce ação variada contra as bactérias. Ao ligar-se aos fosfolípidios de membrana de algumas bactérias (por exemplo, pneumococos) a PCR atua como opsonina, facilitando a fagocitose por neutrófilos. A PCR tem também a capacidade de ativar o sistema complemento e também

IL-10 indicates Th2 response.^{10,13} Moreover, the presence of the inducible nitrous oxide synthase enzyme (iNOS) has been documented as potentially being induced in the neutrophils and TNF-alpha and TGF-beta in the macrophages of the lesions.¹⁴ ENL may be accompanied by systemic toxicity, which is often treated with corticosteroids or TNF-alpha inhibitory drugs, like thalidomide. On the other hand, RR develops in the wake of the abrupt emergence of a delayed hypersensitivity mechanism against antigenic fractions of M. leprae, involving the active participation of T lymphocytes with tissue production of Th1 cytokines (IL-2, IFN-gamma) and inflammatory cytokines, like TNF-alpha.¹³ The lesions appear to be infiltrated by CD4+ lymphocytes, with increased expression of HLA-DR and of the receptor IL-2 in cells of the infiltrate, just as with those in the keratinocytes.¹⁵

1.2. Extracellular Bacteria

Infections caused by extracellular bacteria are the most frequent of all. In these cases, the protection mechanisms are mainly related to the host's natural barriers, innate immune response and antibody production.

The importance of natural barriers in the fight against extracellular bacterial infections is well known. The integrity of skin and mucosae prevent adherence and penetration of bacteria; mucociliary movement eliminates bacteria from the respiratory tract; the stomach's acidic pH destroys bacteria penetrating by the upper digestive tract; and in the saliva and prostatic secretions there exist substances with antimicrobial activity. Chart 1 provides details of the main protection mechanisms against extracellular bacteria.

The participation of innate immunity occurs through phagocyte cells, the activation of a complement system through an alternative path and by production of chemokines and cytokines. In addition, C-reactive protein (CRP), an acute phase protein produced mainly by hepatic cells in bacterial infections, exerts a diversified range of action against the bacteria. When binding to phospholipids of the membrane of some bacteria (for example, pneumococcus) CRP works like opsonin, facilitating the phagocytosis by neutrophils. CRP also has the capacity to activate the complementary system and stimulates the synthesis of TNF-

Quadro 1: Mecanismos de defesa contra bactérias extracelulares
Chart 1: Protection mechanisms against extracellular bacteria

I. Barreiras naturais contra as infecções / <i>Natural barriers against infection</i>
II. Imunidade inata / <i>Innate immunity</i>
1. Moléculas extracelulares (proteína C reativa, complemento) / <i>Extracellular molecules (C reactive protein, complement)</i>
2. Células NK, neutrófilos, macrófagos / <i>NK cells, neutrophils, macrophages</i>
3. Quimiocinas, citocinas / <i>Chemokines, cytokines</i>
III. Imunidade adquirida / <i>Aquired immunity</i>
1. Anticorpos / <i>Antibodies</i>
2. Citocinas produzidas por células T / <i>Cytokines produced by T cells</i>

estimula a síntese de TNF- α , a qual induz a síntese de NO e conseqüentemente a destruição de vários microorganismos.

O complemento exerce seu papel de defesa pela ativação do complexo de ataque à membrana (C5-C9) e facilitando a opsonização através do componente C3b, que se liga à bactéria e interage em uma segunda etapa com um receptor específico existente nas células fagocíticas. As deficiências do sistema complemento têm sido associadas com infecções graves por *Neisseria meningitidis* e infecções disseminadas por *Neisseria gonorrhoeae*.¹⁶

Todas as células da imunidade inata participam da defesa contra bactérias, embora seja enfatizado principalmente o papel de neutrófilos e monócitos/macrófagos pela capacidade fagocítica dessas células. Os basófilos e mastócitos ativados por fatores do sistema complemento, a exemplo do C5a, C3a e C4a, liberam mediadores que, juntamente com as referidas proteínas do complemento, atraem leucócitos para o sítio de agressão e contribuem para a passagem dessas células dos vasos para os tecidos, local onde está ocorrendo a agressão ao hospedeiro. Os eosinófilos, além da atividade fagocítica, podem destruir microorganismos por meio da liberação de proteínas com atividade microbicida, tais como a proteína básica principal e a proteína catiônica eosinofílica. Os neutrófilos e os macrófagos têm participação importante na defesa contra esses agentes desde que as bactérias sejam susceptíveis a substâncias produzidas por essas células, a exemplo do NO e do peróxido de hidrogênio. Existem também no interior dessas células, enzimas como a mieloperoxidase e substâncias outras como a azurocidina, que possuem propriedade microbicida. Embora tanto os neutrófilos como os macrófagos sejam células fagocíticas, essas células possuem características bem diferentes. Enquanto os neutrófilos têm vida curta tanto no sangue como nos tecidos, os macrófagos têm sobrevivência prolongada. Os neutrófilos só são encontrados nos tecidos inflamados, enquanto os macrófagos concentram-se tanto em tecidos inflamados como em tecido sadio. Durante a reação inflamatória os neutrófilos produzem secreção purulenta, enquanto os macrófagos formam o granuloma. Os neutrófilos defendem principalmente contra as bactérias extracelulares, enquanto os macrófagos são fundamentais para a eliminação dos agentes intracelulares que albergam.

As células da resposta imune são também as principais fontes de citocinas e quimiocinas no início das infecções, as quais exercem sua ação tanto na fase inata como na adaptativa. As quimiocinas, devido a seu papel de atrair células para o sítio da lesão, são muito importantes no processo de defesa do hospedeiro.¹⁷

Entre as várias citocinas que participam da defesa contra bactérias, tem sido dado destaque às citocinas pró-inflamatórias, como o TNF- α , IL-1 e IL-6. Essas citocinas são produzidas nas fases iniciais da infecção e são responsáveis, por meio de sua ação no hipotálamo, pelo aparecimento da febre que inibe a multiplicação bacteriana. Elas aumentam a expressão das moléculas de adesão (seletina P e ICAM), facilitando a passagem de células de vaso para o

alpha, which induces the synthesis of NO and consequently the destruction of various microorganisms.

The complement performs its protection role by activating the attack complex at membrane (C5-C9) and facilitates opsonization through the C3b component, which binds to the bacteria and interacts at a second stage with the specific receptor existing in phagocytic cells. The deficiencies of the complementary system have been associated with serious infections by *Neisseria meningitidis* and infections disseminated by *Neisseria gonorrhoeae*.¹⁶

All innate immunity cells participate in protecting against bacteria, though it is the role of neutrophils and monocytes/macrophages that are mainly emphasized by the phagocytic capacity of these cells. The basophiles and mastocytes activated by factors of the complement system, as in C5a, C3a and C4a for example, release mediators which, when combined with the aforementioned complement proteins, attract leukocytes to the site of aggression and contribute to the passage of these cells from the vessels to the tissues, namely the site at which the aggression against the host occurs. Apart from its phagocytic activity, eosinophils may destroy microorganisms by means of releasing proteins with microbicid activity, such as the main basic protein and eosinophil cationic protein. Neutrophils and macrophages play a key role in protecting against these agents provided that bacteria are susceptible to substances produced by these cells, for example NO and hydrogen peroxide. Within these cells, enzymes like myeloperoxidase and other substances like azurocidin having microbicid properties also exist. Although neutrophils as well as macrophages are phagocytic cells, they have much different characteristics. Whereas neutrophils have a short lifespan in either the blood or tissues, macrophages survive over extended periods of time. Neutrophils are only found in inflamed tissues, while macrophages are concentrated either in inflamed or healthy tissues. During the inflammatory reaction, neutrophils produce purulent secretion, whereas the macrophages form granuloma. Neutrophils mainly protect against extracellular bacteria, whereas macrophages are vital to eliminate the intracellular agents that house them.

Immune response cells are also the main sources of cytokines and chemokines at the onset of the infection. They exert inhibitory action either on the innate or adaptive phase. Due to their role of attracting cells to the lesion site, chemokines are very important in the process of protecting the host.¹⁷

Among the various cytokines that participate in protecting against bacteria, the pro-inflammatory cytokines, like TNF-alpha, IL-1 and IL-6, are noteworthy. These cytokines are produced in the initial phases of the infection. By means of their action on the hypothalamus, they are responsible for the appearance of a fever that inhibits bacterial multiplication. They increase the expression of adhesion molecules (Seletine P and ICAM), thereby easing the

sítio da infecção, e também estimulam os neutrófilos e macrófagos a produzirem NO e a destruírem bactérias. Outras citocinas produzidas nas fases iniciais da infecção interferem na resposta imune adaptativa. A IL-12, produzida por macrófagos, tem papel importante na diferenciação de células Th0 para Th1,¹⁸ enquanto a IL-4, produzida por basófilos, mastócitos e macrófagos, estimula a diferenciação de células Th0 para Th2, que vão colaborar com o linfócito B na produção de anticorpos, mais especificamente, da IgE.¹⁹

A imunidade adaptativa, principalmente mediante os anticorpos, desempenha importante papel na defesa contra as bactérias extracelulares. Os anticorpos podem exercer suas ações de três maneiras: 1) opsonização, 2) ativando o sistema complemento, 3) promovendo a neutralização de bactérias ou de seus produtos.

Como as bactérias extracelulares são susceptíveis à destruição quando fagocitadas, elas desenvolvem, como mecanismo de escape, substâncias que possuem atividade antifagocítica. Anticorpos dirigidos contra essas substâncias não só impedem sua ação, mas facilitam a fagocitose, desde que neutrófilos e macrófagos possuam receptor para a porção FC da imunoglobulina (opsonização). Os anticorpos também são coadjuvantes na destruição de bactérias por complemento, ativando esse sistema pela via clássica. Por meio do mecanismo de neutralização, os anticorpos, principalmente a IgA, podem ligar-se a bactérias e, com isso, impedir que as mesmas se fixem nas mucosas, como no trato intestinal e no trato respiratório. Os anticorpos em muitas ocasiões ligam-se a toxinas produzidas por bactérias, como as toxinas tetânica e diftérica, neutralizando a ação desses produtos.

A despeito da importância defensiva da resposta imune, a dificuldade em controlar a resposta inflamatória que se desenvolve pode provocar dano nos próprios tecidos, muitas vezes limitado e sem maiores conseqüências para o hospedeiro. Porém, eventualmente, infecções causadas por germes gram-negativos podem resultar em septicemia e choque séptico, situação extremamente grave e associada com alta taxa de mortalidade. O choque séptico é desencadeado por lipopolissacarídeos (LPS) presentes na parede bacteriana estimulando nos neutrófilos, macrófagos, células endoteliais e músculos uma produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8) e NO. Como conseqüência, há diminuição do tônus muscular e do débito cardíaco, que resulta em hipotensão e má perfusão tecidual, e finalmente morte celular. No entanto, a modulação dessa resposta exacerbada pode ser obtida. Assim, em modelo experimental a administração concomitante de IL-10 e LPS protege camundongos da morte por choque séptico, ao inibir a produção de IL-12 e síntese de IFN- γ e TNF- α .²⁰

2. RESPOSTA IMUNE NAS INFECÇÕES VIRAIS

A despeito dos múltiplos mecanismos de defesa contra os vírus, as doenças virais não só são comuns, como hoje representam uma das mais importantes doenças infec-

passage of cells from the vessel to the infection site. They also stimulate neutrophils and macrophages to produce NO and destroy bacteria. Other cytokines produced in the initial infection phases interfere with the adaptive immune response. Produced by macrophages, IL-12 has an important role in the differentiation of Th0 cells into Th1 cells.¹⁸ By contrast, IL-4, produced by basophiles, mastocytes and macrophages, stimulates a differentiation of Th0 cells into Th2 cells, which end up collaborating with lymphocyte B in the production of antibodies, but especially of IgE.¹⁹

Adaptive immunity, mainly by means of antibodies, performs an important role against these extracellular bacteria. The antibodies may perform their inhibitory action in three ways: 1) opsonization, 2) activating the complement system, 3) promoting the neutralization of bacteria or its products.

Extracellular bacteria are susceptible to destruction when phagocytosed. They develop substances like the evasive mechanism that have antiphagocytic activity. Antibodies aimed against these substances not only impede upon their action, but facilitate phagocytosis, insofar as the neutrophils and macrophages have receptors for the FC portion of the immunoglobulin (opsonization). Antibodies also co-assist in destroying bacteria by the complement, and activate this system by a classic pathway. By means of the neutralization mechanism, the antibodies, primarily IgA, may bind with the bacteria and accordingly prevent the latter from establishing themselves in the mucosas, intestinal tract and respiratory tract. Antibodies often bind to bacteria-produced toxins, like tetanic and diphtheric toxins, and neutralize the action of these products.

Despite the protective importance of immune response, the difficulty in controlling the inflammatory response that develops may provoke tissue damage, which is nonetheless most often limited and without greater consequences for the host. However, infections caused by gram-negative germs may eventually result in septicemia and septic shock—very serious situations usually associated with a high mortality rate. Septic shock is triggered by lipopolysaccharides (LPS) present in the bacterial wall, which stimulate an exacerbated production of pro-inflammatory cytokines in the neutrophils, macrophages, endothelial cells and muscles (TNF-alpha, IL-1, IL-6, IL-8) and NO. Muscle tone and heart beat are reduced as a result, which leads to hypotension and poor tissue perfusion, and finally cellular death. By contrast, modulation of this exacerbated response may be obtained. As such, in an experimental model, the concomitant combination of IL-10 and LPS protects mice from death during septic shock by inhibiting the production of IL-12 and synthesis of IFN-gamma and TNF-alpha.²⁰

2. IMMUNE RESPONSE IN VIRAL INFECTIONS

Despite the manifold mechanisms of protecting against viruses, viral diseases are not only common, but in fact represent one of the most important infectious diseases today associated with mortality in the general population.

ciosas associadas com a mortalidade da população. A figura 2 mostra como os vírus são destruídos por meio da resposta imune inata. Na fase inicial das infecções virais, o controle dessas infecções é feito pelos interferons tipo I (IFN- α e IFN- β), pelos macrófagos e pelas células NK.²¹

Os interferons tipo I são produzidos por células infectadas por vírus e, ao interagir com uma célula não infectada, têm a propriedade de protegê-la contra a infecção, além de colaborar com a resposta imune adaptativa. O IFN- γ também atua contra as infecções virais mediante a ativação dos macrófagos com destruição dos vírus e também das células NK (células citotóxicas naturais), as quais, pela liberação de granzima e perforina, destroem as células infectadas. Adicionalmente, a IL-12 possui participação importante na fase inicial, sendo produzida por macrófagos e outras células apresentadoras de antígenos, estimulando as células NK a exercer citotoxicidade e a produzir mais IFN- γ , que por sua vez aumenta o potencial microbicida dos macrófagos.

A imunidade adaptativa contra os antígenos virais ocorre com ativação de células TCD8+ que vão exercer citotoxicidade pelo reconhecimento de antígenos virais via MHC classe I nas células alvo, e conseqüente liberação de granzima e de perforinas com lise das células infectadas e também dos vírus. Durante a resposta imune adaptativa há também ativação das células TCD4+, que vão colaborar com as células B na produção de anticorpos. Apesar de os vírus serem agentes intracelulares, os anticorpos têm papel importante no combate às infecções virais, desde que, por ocasião da propagação da infecção viral, após multiplicarem-se em células infectadas, os vírus rompem essas células, ficando livres até a penetração em outra célula. Nessa fase extracelular os anticorpos podem ligar-se aos vírus e, por meio do mecanismo de neutralização, impedir que eles penetrem uma célula não infectada. Alternativamente, anticorpos podem ser adjuvantes no mecanismo de citotoxicidade celular dependente de anticorpos, ao se ligar às células infectadas, permitindo a ação das células NK. Em várias

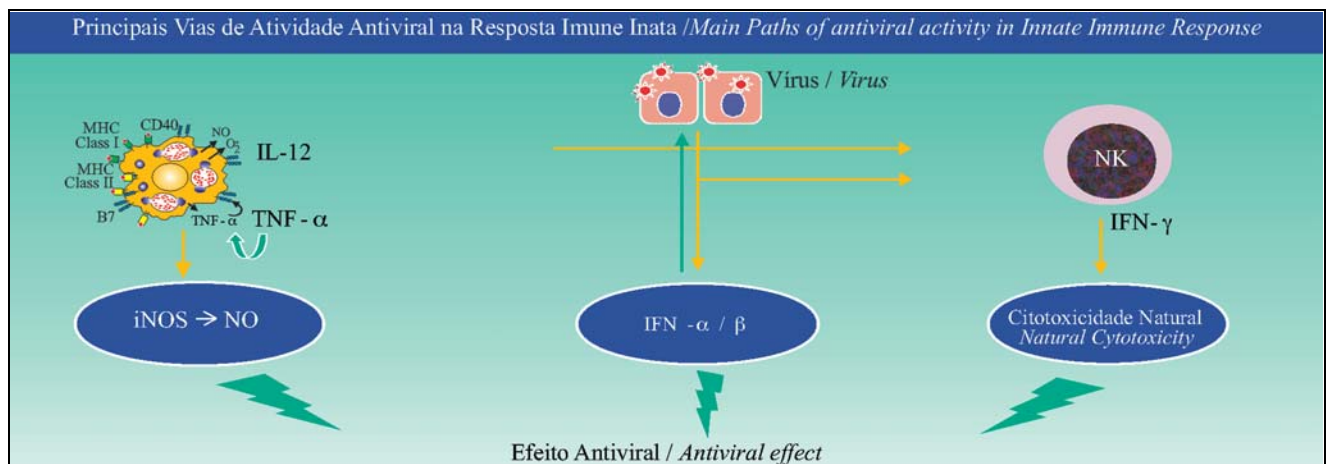
Figure 2 shows how viruses are destroyed by means of innate immune response. In the initial phase of viral infections, controlling the infections is done with interferons type I (IFN- α and IFN- β), macrophages and NK cells.²¹

Type I interferons are produced by virus-infected cells. By interacting with a non infected cell, their feature is to protect them against infection in addition to collaborating with adaptive immune response. IFN- γ also acts against virus infections by means of activating the macrophages to destroy the virus as well as the NK cells (natural cytotoxic cells) to release granzyme and perforin and destroy infected cells. In addition, IL-12 plays an important part in the initial phase. It is produced by macrophages and other antigen-presenting cells. It stimulates NK to exert cytotoxicity and produce more IFN- γ , which in turn increases the microbicidal potential of macrophages.

Adaptive immunity against viral antigens occurs with the activation of TCD8+ cells that exert cytotoxicity when recognizing viral antigens via MHC class I in the target cells, with a result of releasing granzyme and perforins with the lysing of the infected cells and virus. During adaptive immune response TCD4+ cells are also activated, which then go on to collaborate with B cells to produce antibodies. In spite of viruses being intracellular agents, antibodies play an important role in fighting against viral infections insofar as the viruses break open these cells and remain free until penetrating into another cell. In this extracellular phase, antibodies may bind to the virus, and by means of the neutralization of the mechanism, prevent others from penetrating a non infected cell. By contrast, antibodies may assist in the cellular cytotoxicity mechanism that depends on them, by binding to the infected cells and thereby allowing NK cell action. In various diseases, as in the examples of poliomyelitis, measles, hepatitis B and varicella, the antibody has a fundamental role in protecting

Figura 2: Os diversos mecanismos de atividade antiviral na imunidade inata

Figure 2: Diverse mechanisms of antiviral activity in innate immunity



doenças, a exemplo de poliomielite, sarampo, hepatite B e varicela, o anticorpo tem papel fundamental na proteção contra a infecção quando se trata de um hospedeiro previamente sensibilizado, seja por uma infecção prévia ou por imunização. Isso porque, em indivíduos já sensibilizados, a presença de anticorpos pode interceptar os vírus, impedindo sua ligação com a célula do hospedeiro.

Em virtude dos múltiplos mecanismos de defesa contra os vírus, grande parte das infecções virais é assintomática ou tem uma apresentação subclínica com manifestações inespecíficas, como febre e rash cutâneo. Todavia, várias infecções virais progridem, e dano tecidual importante pode ocorrer. A patologia associada à infecção viral pode estar relacionada com um efeito citopático do vírus, reação de hipersensibilidade e fenômenos auto-imunes (Figura 3).

Em muitas infecções virais a destruição de célula acontece por mais de um desses mecanismos. Por exemplo, na infecção pelo HIV e nas infecções pelo vírus B e vírus C da hepatite, a destruição da células infectada é mediada tanto pelo efeito citopático do vírus como através de citotoxicidade por células NK e células CD8. Algumas infecções virais exemplificam bem a ampla dimensão dos mecanismos de agressão tecidual que ocorrem no curso dessas infecções.

2.1. Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)

O HIV infecta predominantemente as células TCD4+, e a destruição dessas células pode ocorrer pelo efeito citopático do vírus. Adicionalmente, existe um aumento da apoptose dessas células e, por expressarem antígenos virais no nível da membrana, as células podem também ser destruídas por citotoxicidade mediada pela célula TCD8+, fenômeno que também contribui para a redução das células CD4+. Sendo a célula TCD4+ uma das mais importantes na cooperação da resposta imune, a diminuição numérica e a alteração de sua função levam a uma supressão da resposta imunológica. Essa supressão está associada predominantemente com a diminuição de IL-2, IFN- γ e TNF- α .²² Por essa razão,

against infection when it is a previously sensitized host, whether by a prior infection or immunization. This is because, in already sensitized individuals, the presence of antibodies can intercept the virus and thus prevent it from binding to the host cell.

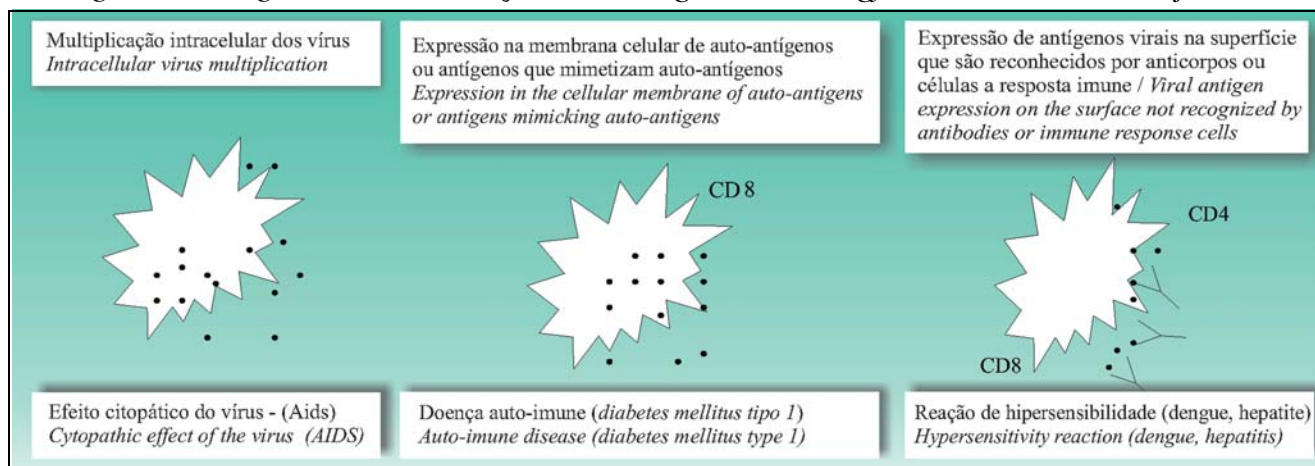
In virtue of several protective mechanisms against viruses, a large part of viral infections are asymptomatic or have a subclinical presentation with non specific manifestations, like fever and cutaneous rash. Nonetheless, various viral infections do progress and important tissue damage can occur. The pathology associated with viral infection may be related to the virus' cytopathic effect, hypersensitivity reaction and auto-immune phenomena (Figure 3).

In many viral infections, cells are destroyed through a process involving more than one of these mechanisms. For example, in HIV-infection and infections by hepatitis viruses B and C, the destruction of infected cells is mediated as much by the virus' cytopathic effect as through cytotoxicity by NK and CD8 cells. Some viral infections perfectly exemplify the broad dimension of aggression mechanisms occurring against tissue in the course of these infections.

2.1. Human Immunodeficiency Virus (HIV)

HIV infects TCD4+ cells predominantly. The destruction of these cells may occur by the virus' cytopathic effect. In addition, there exists increased apoptosis in these cells. Due to expressing viral antigens at the level of the membrane, the cells may also be destroyed by cytotoxicity mediated by the TCD8+ cell, a phenomenon also contributing to the reduction of CD4+ cells. As the CD4+ cell is one of the most important for obtaining the cooperation of immune response, the numerical reduction and alteration of its function leads to the suppression of immune response. This suppression is associated predominantly with a reduction of IL-2, IFN-gamma and TNF-alpha.²² This is why in AIDS patients, the main opportunistic infections are

Figura 3: Patologia Associada a Infecções Virais / Figure 3: Pathology associated with viral infections



em pacientes com Aids, as principais infecções oportunistas estão relacionadas a agentes intracelulares, tais como: *M. tuberculosis*, *P. carinii*, *citomegalovírus*, *C. albicans* e *criptosporidium*. Como na infecção pelo HIV os linfócitos B de memória estão funcionando, anticorpos são produzidos, e o mecanismo de defesa contra agentes extracelulares não é prejudicado em grande escala. Essa ausência de maior susceptibilidade para infecções bacterianas extracelulares observada em pacientes com Aids é, entretanto, observada em adultos nos quais o repertório de anticorpos produzido por células B e dependente de células T já estava formado antes da infecção pelo HIV. Em crianças infectadas, como a alteração do funcionamento das células TCD4⁺ é precoce, a cooperação celular é prejudicada, havendo também anormalidade na síntese de anticorpos. Por esta razão, infecções por bactérias extracelulares são comuns em crianças com HIV.

2.2. Vírus Linfocitotrópico de células T humanas (HTLV-1)

A infecção pelo HTLV-1 induz ativação e intensa proliferação celular dos linfócitos T infectados. Esse fenômeno relaciona-se principalmente com a função do gene Tax do vírus que tem a propriedade de transativar os genes da IL-2, e do receptor da IL-2. Essa proliferação anômala de células T pode levar ao aparecimento da leucemia de células T do adulto. A proliferação indiscriminada de células T pode provocar também a expansão de células T auto-reativas e secreção acentuada de citocinas pró-inflamatórias como o TNF α . Essas anormalidades podem associar-se com lesão tecidual cutânea e neurológica.²³

Em virtude da forte ativação de células Th1 na infecção pelo HTLV-1, ocorre uma redução da produção de IL-4 e IL-5 e diminuição da síntese da IgE e da ativação de mastócitos e eosinófilos, componentes da resposta protetora contra helmintos. Assim, existe uma maior prevalência de esquistossomose e strongiloidíase em pacientes infectados pelo HTLV-1,²⁴ podendo ocorrer disseminação da larva do *S. stercoralis* com aparecimento de formas graves de strongiloidíase.²⁵

2.3. Papiloma vírus humano (HPV)

O HPV é um vírus DNA que, além de causar a verruga vulgar e o condiloma acuminado, está fortemente associado ao desenvolvimento de neoplasia cervical e desenvolvimento de câncer de pele, principalmente em indivíduos imunossuprimidos. O envolvimento do HPV com câncer de pele foi também demonstrado em pacientes com epidermodisplasia verruciforme em que DNA viral foi detectado em lesões maculares.²⁶

A resposta imune contra o HPV de uma forma geral é mediada pela resposta imune celular a despeito de anticorpos da classe IgG e IgA contra frações antigênicas serem encontrados no muco cervical de pacientes com neoplasia cervical.^{27,28} Infiltrado inflamatório composto de macrófagos e células CD4⁺ é observado em condilomas que regredem espontanea-

related to intracellular agents such as: M. tuberculosis, P. carinii, cytomegalovirus, C. albicans and criptosporidium. As in HIV infection, memory B lymphocytes keep functioning, antibodies are produced and the protection mechanism against extracellular agents does not experience large scale damage. However, this lack of greater susceptibility to extracellular bacterial infections observed in AIDS patients is observed in adults in whom the repertory of B-cell produced antibodies depending on T-cells had already formed prior to HIV infection. In infected children, as the alteration of TCD4⁺ cell functioning is premature, cellular cooperation is damaged with abnormalities also occurring in the synthesis of antibodies. This is why infections by extracellular bacteria are common in HIV-infected children.

2.2. Human T cell Lymphocytotropic virus (HTLV-1)

Infection by the HTLV-1 induces activation and intense cellular proliferation of infected T lymphocytes. This phenomenon is related mainly to the function of the virus' Tax gene, whose property is to transactivate IL-2 and IL-2-receptor genes. These T-cell proliferation anomalies may lead to the appearance of leukemia in adult T cells. Indiscriminate cell proliferation may also provoke an expansion of self-reactive T cells and accentuated secretion of pro-inflammatory cytokines like TNF-alpha. These abnormalities may associate with cutaneous and neurological tissue lesions.²³

Owing to the strong Th1 cell activation in HTLV-1 infection, there is reduced production of IL-4 and IL-5, and a drop in IgE synthesis, in mastocytes and in eosinophil activation. Both these components are features of the protective response against helminthes. Accordingly, there exists a higher prevalence of schistosomiasis and strongyloidiasis in patients infected by HTLV-1.²⁴ There may also be a dissemination of S. stercoralis with severe forms of strongyloidiasis.²⁵

2.3. Human papilloma virus (HPV)

HPV is a DNA virus that, apart from causing verruca vulgaris and condylomata acuminata, is strongly associated with the development of cervical neoplasia and skin cancer, mainly in immunosuppressed individuals. HPV involvement with skin cancer was also shown in patients with epidermodysplasia verruciform in which viral DNA was detected in macular lesions.²⁶

Immune response against HPV in general is mediated by cellular immune response, regardless of whether class IgG and IgA antibodies against antigenic fractions are found in the cervical mucous of patients with cervical neoplasia.^{27,28} Inflammatory infiltrate consisting of macrophages and CD4⁺ cells is observed in spontaneously regressing condylomata. The lymphoproliferative response of antigen-specific T CD4⁺ cells to E2

mente, e a resposta linfoproliferativa de células T CD4+ específica para o antígeno E2 demonstrou-se associada à eliminação do HPV. Por outro lado, células CD8+ específicas para os antígenos E6 e E7 são encontradas em pacientes com grandes lesões ou com tumor cervical. Além disso, diminuição da resposta tipo 1 com baixa produção de IL-2, IFN- γ e TNF- α é observada em pacientes com lesão intraepitelial de alto grau.²⁹

3. RESPOSTA IMUNE NAS INFECÇÕES CAUSADAS POR PROTOZOÁRIOS

As principais doenças causadas por protozoários no homem são as leishmanioses, doença de Chagas, malária, toxoplasmose e amebíase. Os protozoários são agentes infecciosos intracelulares que habitualmente infectam o hospedeiro por longo período de tempo, em virtude de possuir mecanismos que lhes permitem escapar das agressões mediadas pelo sistema imune. De maneira adicional, as infecções por protozoários habitualmente só causam doença em uma parcela dos indivíduos infectados, indicando que o sistema imune não permite, na maioria das vezes, a multiplicação em grande escala dos protozoários e a disseminação da infecção, sem, porém, ter a capacidade de promover esterilização. Dessa forma, esses agentes podem permanecer no hospedeiro por toda a vida, até sem causar doença, a não ser que esse equilíbrio seja perdido por uma depressão imune ou pelo desencadeamento de uma resposta imunitária exacerbada com inflamação tecidual.

Vários componentes da resposta imune inata participam do mecanismo de defesa contra os protozoários, mas esses microorganismos escapam dessa defesa.³⁰ Embora *in vitro* as promastigotas de *Leishmania* sejam altamente sensíveis ao complemento, as formas infectantes resistem a sua ação. O *Trypanosoma cruzi*, por sua vez, tem a propriedade de impedir ativação do complemento, desde que se encubra com moléculas do hospedeiro como o fator acelerador da degradação (DAF). As leishmanias são também susceptíveis à ação de neutrófilos, células com grande potencial de produzir peróxido de hidrogênio e NO, mas que, ao penetrar o hospedeiro, infectam os macrófagos, livrando-se do ataque dos neutrófilos. A resposta adaptativa contra os protozoários ocorre após a apresentação de antígenos por macrófagos e células dendríticas, via MHC classe II para as células T. Como outras células podem ser infectadas, e os macrófagos e células dendríticas também expressam moléculas de MHC classe I, nas infecções por protozoários há também ativação das células TCD8+. O quadro 2 mostra os mecanismos imunológicos de defesa contra alguns protozoários de importância clínica.

À exceção da *Giardia lamblia*, que pode causar infecção grave em pacientes com deficiência de produção de anticorpos, a resposta imune celular é fundamental na defesa contra infecções causadas por protozoários.

Embora nas infecções causadas por agentes intracelulares uma resposta imune desviada para o pólo Th2 seja maléfica, porque aumenta a susceptibilidade às infecções e

*proved to be associated with the elimination of HPV. On the other hand, specific CD8+ cells for antigens E6 and E7 are found in patients with large lesions or a cervical tumor. Furthermore, type 1 response reduction with a low production of IL-2, IFN-gamma and TNF-alpha is observed in patients with a high-grade intraepithelial lesion.*²⁹

3. IMMUNE RESPONSE IN INFECTIONS CAUSED BY PROTOZOANS

The main diseases caused by protozoans in human beings are leishmaniasis, Chagas disease, malaria, toxoplasmosis and amebiasis. Protozoans are infectious intracellular agents that usually infect the host for long periods of time, owing to mechanisms that allow them to evade from aggressions mediated by the immune system. In addition, infections by protozoans usually only cause disease in some infected patients. This indicates that in most cases the immune system does not allow large scale multiplication of protozoans or the infection to spread, though it is unable to foster sterilization. Accordingly, these agents may remain in the host for its entire lifespan even without causing disease, unless this balance is lost by immune depression or by precipitation of an exacerbated immunitary response with tissue inflammation.

Various immune response components participate in the protection mechanism against protozoans, but these microorganisms manage to evade this protection mechanism.³⁰ Whereas in vitro the Leishmania promastigotes are highly sensitive to the complement, infectant forms resist their action. Trypanosoma cruzi, for instance, has a feature of preventing the complement's activation insofar it covers itself with the host's molecules as the degradation accelerator factor (DAF). Leishmania are also susceptible to the action of neutrophils, cells having a large potential to produce hydrogen peroxide and NO. But when penetrating the host, they infect the macrophages and make them vulnerable to a neutrophil attack. The adaptive response against protozoans occurs after the presentation of antigens by macrophages and dendritic cells, via MHC class II to the T cells. As other cells may be infected, and macrophages and dendritic cells also express MHC class I molecules, TCD8+ cells are also activated in protozoan infections. Chart 2 shows the immune protection mechanisms against some clinically important protozoans.

With the exception of Giardia lamblia, which may cause severe infection in patients who have an antibody production deficiency, immune cellular response is fundamental in protecting against infections caused by protozoans.

Whereas with infections caused by intracellular agents immune response deviated by the Th2 pole could incur damages, due notably to the fact that susceptibility to infection increases and this in turn allows the multiplication and dissemination of the parasite, the concept of whether a potent Th1 response is protective must be addressed

permite a multiplicação e disseminação do parasito o conceito de que uma potente resposta Th1 seja protetora deve ser visto com reserva. Em várias doenças causadas por protozoários, existem evidências de que a resposta imune exacerbada está envolvida no dano tecidual: na amebíase é dependente da ação de neutrófilos;³¹ na doença de Chagas é mediado por células CD4+ e CD8+;³² uma maciça produção de TNF- α e NO, documentada na patogenia da malária cerebral.³³ Esses fatos indicam que uma atuação equilibrada do sistema imunológico é muito importante para a contenção do parasita sem destruição tecidual, fazendo com que, embora possa continuar presente, o agente infectante não cause doença no homem.

A patogênese das diversas formas clínicas da leishmaniose exemplifica bem a importância da resposta Th1 tanto no controle como na gênese da lesão tecidual. As formas clínicas mais comuns da leishmaniose são a leishmaniose tegumentar (leishmaniose cutânea, leishmaniose mucosa e leishmaniose cutânea difusa) e a leishmaniose visceral. O quadro 3 mostra a associação entre as diversas formas clínicas de leishmaniose, a espécie da *Leishmania* e a resposta imune.

Após a inoculação da *Leishmania* na pele e invasão macrófaga, nos indivíduos que não têm a capacidade de produzir IFN- γ e ativar macrófagos, a *Leishmania* dissemina-se e, na dependência da espécie, causa a leishmaniose visceral (*L. chagasi*) ou a leishmaniose cutânea difusa (*L. amazonensis*). Nesses pacientes é fácil entender o desenvolvimento da doença, pela deficiência de IFN- γ e alta produção de IL-10. A restauração da resposta imune *in vitro* na leishmaniose visceral pode ser observada pela neutraliza-

with some skepticism. In various protozoan-caused diseases, there is evidence that an exacerbated immune response is involved in tissue damage: in amebiasis, it depends on neutrophil action; in Chagas disease it is mediated by CD4+ and CD8+ cells;³² a massive production of TNF-alpha and NO, documented in the pathogens of cerebral malaria.³³ These facts indicate that a balanced performance of the immune system is very important in order to contain the parasite without incurring any tissue destruction, so that despite remaining in the host, the infecting agent does not cause disease to the human being.

The pathogenesis of diverse clinical forms of leishmaniasis exemplifies well the importance of Th1 response in the control and genesis of tissue lesions. The most common clinical forms of leishmaniasis are tegumentary leishmaniasis (cutaneous leishmaniasis, mucous leishmaniasis and diffuse cutaneous leishmaniasis) and visceral leishmaniasis. Chart 3 shows the association between diverse clinical forms of leishmaniasis, the *Leishmania* species and immune response.

After inoculation of *Leishmania* in the skin and the macrophage invasion, in individuals unable to produce IFN-gamma and activate macrophages, *Leishmaniasis* disseminates. Depending on the species, the latter causes visceral leishmaniasis (*L. chagasi*), or diffuse cutaneous leishmaniasis (*L. amazonensis*). In these patients, it is easy to understand the development of the disease, which occurs through IFN-gamma deficiency and high production of IL-10. Restoration of immune response *in vitro* in visceral leishmaniasis may be observed by neutralizing IL-10 or adding IL-12 to peripheral blood mononuclear cell cultures (PBMNCC).³⁴

Quadro 2: Principais mecanismos de defesa contra protozoários
Chart 2: Main protection mechanisms against protozoans

Protozoários <i>Protozoans</i>	Células predominantemente infectadas <i>Predominantly infected cells</i>	Mecanismos de defesa <i>Protection Mechanism</i>
<i>Leishmania</i>	Macrófagos / <i>Macrophages</i>	Produção de IFN- γ , NO e citotoxicidade por célula CD8 <i>Production of IFN-γ, NO and cytotoxicity by CD8 cell</i>
<i>Ameba</i>	Neutrófilos, macrófagos / <i>Neutrophil, macrophages</i>	Produção de IFN- γ e NO / <i>Production of IFN-γ and NO</i>
<i>T. cruzi</i>	Cardiomiócitos / <i>Cardiomyocytes</i>	Citotoxicidade por células CD8, ativação de macrófagos por células CD4 e produção de NO <i>Cytotoxicity by CD8 cells, activation of macrophages by CD4 cells and NO production</i>
<i>Toxoplasma gondii</i>	Células do SNC, olhos, músculos, outras <i>SNC cells, eyes, muscles, others</i>	Produção de NO por macrófagos ativados pelas células TCD4+ e TCD8+ <i>NO production by macrophages activated by TCD4+ and TCD8+ cells</i>
<i>Plasmodium</i>	Hepatócitos / <i>Hepatocytes</i>	Citotoxicidade por células TCD8+ e produção de IFN- γ , TNF- α e NO <i>Cytotoxicity by TCD8+ cells and production of IFN-alpha, TNF-alpha and NO</i>

ção de IL-10 ou pela adição de IL-12 às culturas de células mononucleares de sangue periférico (CMSP).³⁴

Atípico, entretanto, é o que ocorre na leishmaniose cutânea e na leishmaniose mucosa, situações nas quais existe um forte desvio Th1 e, embora o número de parasitas no tecido seja escasso ou até ausente, há desenvolvimento de lesão. CMSP de indivíduos com leishmaniose cutânea e leishmaniose mucosa estimuladas com antígeno de *Leishmania* produzem grande quantidade de IFN- γ , IL-2 e TNF- α , e pouca IL-10. Como habitualmente o sistema imune não consegue destruir completamente as leishmanias, essa forte resposta Th1 termina por levar a ocorrência de uma reação inflamatória muito intensa e a dano aos tecidos próprios, resultando no aparecimento de úlceras na pele e na mucosa. Tem participação importante nesse dano tecidual a produção acentuada de TNF- α e de NO. Evidências de que a resposta imune celular participa da patogenia da leishmaniose cutânea e leishmaniose mucosa incluem: 1) o tratamento precoce da infecção não impede o aparecimento da lesão;³⁵ 2) existência de forte reação inflamatória no tecido com expressão aumentada de TNF- α , IFN- γ e poucos parasitos na lesão;^{34,36} 3) associação de antimonial com droga inibidora de TNF- α cura pacientes com leishmaniose mucosa que são refratários ao tratamento com antimonial.³⁷

4. RESPOSTA IMUNE A FUNGOS

O principal mecanismo de defesa contra fungos é desenvolvido pelos fagócitos, que os destroem por meio da produção de NO e de outros componentes secretados por essas células. Adicionalmente, há participação de IFN- γ , aumentando a função de neutrófilos e macrófagos, não havendo evidências de atividade citotóxica por células T CD8+. Portanto, pacientes que apresentam neutropenia (menos de 500 neutrófilos/mm³) ou que tenham deficiência da imunidade celular cursam com frequência com micoses recorrentes e ocasionalmente desenvolvem formas graves e profundas.³⁸

Embora um grande número de espécie de fungos possa causar doenças no homem, a maioria deles causa doença limitada, sem maiores repercussões clínicas. Destacam-se entre os fungos que estão associados com morbidade no Brasil a *Candida albicans*, o *Cryptococcus neoformans* e o *Paracoccidioides brasiliensis*. Apesar de a infecção por *C.*

More atypical is what occurs to cutaneous leishmaniasis and mucous leishmaniasis, situations in which a strong Th1 deviation exists. Even though the number of parasites in the skin is thick or even absent, the lesion tends to develop. PBMNCC of individuals with cutaneous leishmaniasis and mucous leishmaniasis stimulated with the Leishmania antigen produces large amounts of IFN-gamma, IL-2 and only slight amounts of IL-10. As the immune system does not usually manage to completely destroy leishmania, this strong Th1 response prompts the occurrence of a very intense inflammatory reaction and damage to the tissues themselves. This results in the appearance of ulcers on the skin and mucosa. This damaged tissue also participates considerably on the accentuated production of TNF-alpha and NO. The evidence that cellular immune response participates in the pathogenesis of cutaneous leishmaniasis and mucous leishmaniasis includes: 1) premature treatment of the infection does not prevent the appearance of the lesion;³⁵ 2) the existence of a strong inflammatory reaction in the tissue with an increased expression of TNF-alpha, IFN-gamma and a few parasites on the lesion;^{34,36} 3) association of an antimonial with an inhibitor TNF-alpha drug cures patients with mucous leishmaniasis, which are otherwise refractory to antimonial treatment.³⁷

4. IMMUNE RESPONSE TO FUNGUS

The main protection mechanism against fungi is developed by phagocytes, which destroy them by producing NO and other components developed by these cells. In addition, there is participation of IFN-gamma. This enhances the function of neutrophils and macrophages, though there is no evidence of cytotoxic activity by T CD8+ cells. However, patients presenting with neutropenia (less than 500 neutrophils/mm³) or that have frequent cellular immune deficiency present with recurrent mycoses and occasionally develop severe and deep forms.³⁸

*Whereas a large number of fungus species may cause diseases in humans, the majority of them cause limited disease without greater clinical repercussions. Among the fungi associated with morbidity in Brazil, we can highlight *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* and *Paracoccidioides brasiliensis*. In spite of the fact that infection by *C. albicans* regularly causes light infections with no greater consequences, HIV-positive patients not only present with*

Quadro 3: Resposta imune (produção de IFN- γ) e formas clínicas das infecções causadas por diferentes espécies de *Leishmania* / *Chart 3: Immune response (production of IFN-gamma) and clinical forms of the infections caused by different species of *Leishmania**

Forma Clínica / <i>Clinical Form</i>	Espécie / <i>Specie</i>	Produção de IFN- γ (pg/ml) / <i>Production of IFN-gamma(pg/ml)</i>
Visceral / <i>Visceral</i>	<i>L. chagasi</i>	8 \pm 5
Difusa / <i>Diffuse</i>	<i>L. amazonensis</i>	4 \pm 6
Cutânea / <i>Cutaneous</i>	<i>L. braziliensis</i>	1146 \pm 382
Mucosa / <i>Mucus</i>	<i>L. braziliensis</i>	4284 \pm 671

albicans causar habitualmente infecções leves e sem maiores conseqüências, pacientes infectados com HIV não apresentam apenas alta prevalência da infecção por *C. albicans*, mas também envolvimento de esôfago, estômago e intestino, sendo comuns infecções recorrentes. Em crianças que apresentam alteração na resposta imune celular e distúrbios endócrinos múltiplos, o quadro raro de candidíase mucocutânea crônica é descrito. Nessas crianças observam-se uma diminuição da resposta Th1 e lesões cutâneas, mucosas e ungueais graves.³⁹

A despeito de a candidíase vaginal ser extremamente freqüente e sem maiores conseqüências, cerca de 5% das mulheres em idade reprodutiva apresentam um quadro de candidíase vaginal recorrente devido à ausência ou a baixos níveis de IFN- γ , que pode ser restaurada *in vitro* pela neutralização da IL-10.⁴⁰ Embora não seja documentada uma resposta Th2 contra antígenos de *C. albicans*, a elevada freqüência de atopia nessas pacientes sugere que uma reação de hipersensibilidade imediata a diversos antígenos pode participar da patogênese da doença, com alguns casos se beneficiando de imunoterapia.⁴¹

O *Criptococcus neoformans* pode causar doenças pulmonares e comprometer o sistema nervoso central em pacientes imunossuprimidos, e o *P. braziliensis* é o agente causal da blastomicose sul-americana. A blastomicose sul-americana caracteriza-se por envolvimento de gânglios, mucosa bucal e do aparelho respiratório. Na maioria das pessoas infectadas o agente é controlado, e o indivíduo fica completamente assintomático. Quando não se desenvolve uma resposta Th1 há disseminação do fungo com envolvimento de órgãos do sistema reticuloendotelial e do pulmão; nesse contexto o papel da IL-4 parece importante, já que em modelo experimental a ausência dessa citocina protege contra doença pulmonar grave.⁴²

5. RESPOSTA IMUNOLÓGICA NAS INFECÇÕES POR HELMINTOS

Os mecanismos de resposta imune nas infecções helmínticas são múltiplos devido ao tamanho e à diversidade metabólica dos parasitas, que são antigenicamente complexos. Um problema adicional é que os parasitas podem sobreviver por muitos anos no hospedeiro, como resultado de mecanismos de escape, a exemplo do que acontece com o *S. mansoni*, que se torna coberto por antígenos do hospedeiro, deixando de ser estranho para o sistema imunológico.⁴³

Embora o complemento e outros fatores da resposta imune natural possam contribuir para a defesa contra a infecção por helmintos, a resposta imune específica com a produção de anticorpos e citocinas é importante. As células T CD4⁺ ou TCD8⁺ do tipo 2 são produtoras de citocinas como IL-4, IL-5 e IL-13 que, entre outras funções, induzem a produção de IgE pelas células B e ativação de eosinófilos, mastócitos e basófilos, respectivamente, componentes fundamentais na defesa contra helmintos.⁴⁴ Anticorpos da classe IgE ligam-se aos basófilos circulantes ou mastócitos teciduais, induzindo a liberação de histamina e outros media-

*a high prevalence of C. albicans infection, but esophagus, stomach, and intestine involvement are among the most recurrent infections. In children presenting alterations in cellular immune response and multiple endocrinal disturbances, a rare picture of chronic mucocutaneous candidiasis is described. In these children, one observes a reduction in Th1 response and severe cutaneous, mucous and unguinal lesions.*³⁹

*Despite the fact that vaginal candidiasis is extremely frequent but with no greater repercussions, roughly 5% of women at reproductive age do present with a condition of recurrent vaginal candidiasis due to the absence of or low levels of IFN-gamma, which may be restored in vitro by neutralizing IL-10.*⁴⁰ *Although there is no documentation of Th2 response against C. albicans antigens, the high rate of atopia in these patients suggest that an immediate hypersensitivity reaction to diverse antigens may participate in the disease pathogenesis. Moreover, some cases may bring benefits to immunotherapy.*⁴¹

*Cryptococcus neoformans may cause lung diseases and compromise the central nervous system in immunosuppressed patients. P. braziliensis is the causal agent of south-American blastomycosis. South-American blastomycosis is characterized by involvement of the ganglia, bucal mucosa and respiratory apparatus. In most infected patients, the agent is controlled and the individual remains completely asymptomatic. When there is no development of Th1, there is dissemination of the fungus with involvement of the organs of the reticuloendothelial and pulmonary system; in this context, the role of IL-4 seems important, given that in an experimental model the absence of this cytokine protects against severe pulmonary disease.*⁴²

5. IMMUNOLOGICAL RESPONSE IN HELMINTH INFECTIONS

*The immune response mechanisms in helminth infections are manifold owing to the size and metabolic diversity of the parasites, which are antigenically complex. An additional problem is that the parasites may survive in the host for several years. As a result mechanisms are evaded, an example of which occurs with S. mansoni which ends up being covered by host antigens, and are no longer foreign for the immunological system.*⁴³

Although the complement and other factors of natural immune response might contribute to protecting against the helminth infections, specific immune response with the production of antibodies and cytokines is important. The T CD4⁺ or TCD8⁺ type 2 cells are producers of cytokines like IL-4, IL-5 and IL-13 which, among their other functions, induce IgE production by B cells and activate the fundamental components in protecting against helminths, namely eosinophils, mastocytes and basophiles, respectively. Class IgE antibodies bind to circulating basophiles or tissue mastocytes. This induces the release of histamine and other reaction mediators of immediate hypersensitivity leading to

dores da reação de hipersensibilidade imediata, que leva à destruição de helmintos. A IgE produzida em altos níveis na resposta imunológica do tipo Th2 tem sido relacionada com defesa contra reinfecção pelo *S. mansoni*.⁴⁵ Eosinófilos têm também a capacidade de destruir os esquistossômulos e o *Strongyloides* através do mecanismo de citotoxicidade celular dependente do anticorpo.⁴⁶ As células do tipo Th2 estão associadas com a resistência à infecção não apenas do *S. mansoni*, mas dos helmintos intestinais, a exemplo do *S. stercoralis* e *A. lumbricoides*. A IL-4 estimula a produção de IgE e, juntamente com a IL-13, a de mastócitos, resultando em aumento da secreção de mediadores da inflamação, secreção de muco e aumento da contratilidade da musculatura intestinal, facilitando a expulsão dos vermes adultos.⁴⁷

Na fase aguda da esquistossomose as manifestações clínicas de febre, astenia, perda de peso, dor abdominal, diarreia e tosse, além de complicações como pleurite e pericardite, são decorrentes da presença de TNF- α , IL-1 e IL-6, e também da deposição de complexos imunes.⁴⁸ A melhora da sintomatologia coincide com a produção de IL-10 induzida pelos antígenos de ovos na fase crônica.⁴⁹ Nessa fase também ocorre secreção de IL-4, IL-5 e IL-13,^{50,51} que em modelos experimentais participam da formação do granuloma e da fibrose hepática, e, portanto, da patogênese da esquistossomose. □

REFERÊNCIAS / REFERENCES

1. Janeway CA Jr. How the immune system protects the host from infection. *Microbes Infect.* 2001;3:1167-71.
2. Cooke A, Zaccane P, Raine T, Phillips JM, Dunne DW. Infection and autoimmunity: are we winning the war, only to lose the peace? *Trends Parasitol.* 2004;20:316-21.
3. Pasare C, Medzhitov R. Toll-like receptors and acquired immunity. *Semin Immunol.* 2004;16:23-6.
4. Debenedictis C, Joubert S, Zhang G, Barria M, Ghohestani RF. Immune functions of the skin. *Clin Dermatol.* 2001; 19:573-85.
5. Romani N, Holzmann S, Tripp CH, Koch F, Stoitzner P. Langerhans cells - dendritic cells of the epidermis. *APMIS.* 2003;111:725-40.
6. Mosmann TR, Coffman RL. TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annu Rev Immunol.* 1989;7:145-73.
7. Mills KH, McGuirk P. Antigen-specific regulatory T cells-their induction and role in infection. *Semin Immunol.* 2004;16:107-17.
8. Britton WJ, Lockwood DNJ. Leprosy. *The Lancet.* 2004;363:1209-19.
9. Goulart IMB, Penna GO, Cunha G. Imunopatologia da hanseníase: a complexidade dos mecanismos da resposta imune do hospedeiro ao *Mycobacterium leprae*. *Rev Bras Med Trop.* 2002; 35:365-75.
10. Naafs B. Leprosy reactions. New knowledge. *Trop Geogr Med.* 1994;46:80-4.
11. Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinis A, Frindt P, Smith KA, Kaplan G. Thalidomide exerts its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. *J Exp Med.* 1993;177:1675-80.
12. Sarno EN, Grau GE, Vieira LM, Nery JA. Serum levels of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta during leprosy reactional states. *Clin Exp Immunol.* 1991;84:103-8.
13. Yamamura M, Wang XH, Ohmen JD, Uyemura K, Rea TH, Bloom BR, et al. Cytokine patterns of immunologically mediated tissue damage. *J Immunol.* 1992;149:1470-5.
14. Foss NT. Aspectos imunológicos da hanseníase. *Medicina (Ribeirão Preto)* 1999; 30: 335-9.
15. Modlin RL, Melancon-Kaplan J, Young SMM, Pirmez C, Kino H, Convit J, et al. Learning from lesions: patterns of tissue inflammation in leprosy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1988; 85: 1213-7.
16. Barrington R, Zhang M, Fischer M, Carroll MC. The role of complement in inflammation and adaptive immunity. *Immunol Rev.* 2001;180:5-15.
17. Dong VM, McDermott DH, Abdi R. Chemokines and diseases. *Eur J Dermatol.* 2003;13:224-30.
18. Manetti R, Parronchi P, Giudizi MG, Piccinni MP, Maggi E, Trinchieri G, et al. Natural killer cell stimulatory factor (interleukin 12 [IL-12]) induces T helper type 1 (Th1)-specific immune responses and inhibits the development of IL-4-producing Th cells. *J Exp Med.* 1993;177:1199-204.
19. Bacharier LB, Geha RS. Molecular mechanisms of IgE regulation. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:S547-58.
20. Caille V, Bossi P, Grimaldi D, Vieillard-Baro A. Physiopathology of severe sepsis. *Presse Med.* 2004;33:256-61.
21. Chadha KC, Ambrus JL Jr, Dembinski W, Ambrus JL Sr. Interferons and interferon inhibitory activity in disease and therapy. *Exp Biol Med.* 2004; 229:285-90.
22. Kedzierska K, Crowe SM. Cytokines and HIV-1: interactions and clinical implications. *Antivir Chem Chemother.* 2001;12:133-50.
23. Barmak K, Harhaj EW, Wigdahl B. Mediators of central nerv-

- ous system damage during the progression of human T-cell leukemia type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol.* 2003;9:522-9.
24. Porto AF, Neva FA, Bittencourt H, Lisboa W, Thompson R, Alcântara L, Carvalho EM. HTLV-1 decreases Th2 type of immune response in patients with strongyloidiasis. *Parasite Immunol.* 2001; 23:503-07.
25. Porto MA, Muniz A, Oliveira Junior J, Carvalho EM. Clinical and immunological consequences of the association between HTLV-1 and strongyloidiasis. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2002;35:641-9.
26. Pfister H, Ter Schegget J. Role of HPV in cutaneous premalignant and malignant tumors. *Clin Dermatol.* 1997;15:335-47.
27. Dillner L, Bekassy Z, Jonsson N, Moreno-Lopez J, Blomberg J. Detection of IgA antibodies against human papillomavirus in cervical secretions from patients with cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer.* 1989;43:36-40.
28. Dillner L, Fredriksson A, Persson E, Forslund O, Hansson BG, Dillner J. Antibodies against papillomavirus antigens in cervical secretions from condyloma patients. *J Clin Microbiol.* 1993;31:192-7.
29. Lee BN, Follen M, Shen DY, Malpica A, Adler-Storthz K, Shearer WT, *et al.* Depressed type 1 cytokine synthesis by superantigen-activated CD4+ T cells of women with human papillomavirus-related high-grade squamous intraepithelial lesions. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2004;11:239-44.
30. Zambrano-Villa S, Rosales-Borjas D, Carrero JC, Ortiz-Ortiz L. How protozoan parasites evade the immune response. *Trends Parasitol.* 2002;18:272-8.
31. Ventura-Juarez J, Jarillo-Luna RA, Fuentes-Aguilar E, Pineda-Vazquez A, Munoz-Fernandez L, Madrid-Reyes JI, *et al.* Human amoebic hepatic abscess: in situ interactions between trophozoites, macrophages, neutrophils and T cells. *Parasite Immunol.* 2003;25:503-11.
32. Gomes JA, Bahia-Oliveira LM, Rocha MO, Martins-Filho OA, Gazzinelli G, Correa-Oliveira R. Evidence that development of severe cardiomyopathy in human Chagas' disease is due to a Th1-specific immune response. *Infect Immun.* 2003;71:1185-93.
33. Artavanis-Tsakonas K, Tongren JE, Riley EM. The war between the malaria parasite and the immune system: immunity, immunoregulation and immunopathology. *Clin Exp Immunol.* 2003;133:145-52.
34. Ribeiro de Jesus A, Almeida RP, Lessa H, Bacellar O, Carvalho EM. Cytokine profile and pathology in human leishmaniasis. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1998;31:143-8.
35. Machado P, Araújo C, Da Silva AT, Almeida RP, D'Oliveira Jr A, Bittencourt A, *et al.* Failure of early treatment of cutaneous leishmaniasis in preventing the development of an ulcer. *Clin Infect Dis.* 2002;34:E69-73.
36. Pirmez C, Yamamura M, Uyemura K, Paes-Oliveira M, Conceição-Silva F, Modlin RL. Cytokine patterns in the pathogenesis of human leishmaniasis. *J Clin Invest.* 1993; 91: 1390-5.
37. Lessa HA, Machado P, Lima F, Cruz AA, Bacellar O, Guerreiro J, *et al.* Successful treatment of refractory mucosal leishmaniasis with pentoxifylline plus antimony. *Am J Trop Med Hyg.* 2001; 65:87-9.
38. Romani L. Immunity to fungal infections. *Nat Rev Immunol.* 2004;4:1-23.
39. Lilic D. New perspectives on the immunology of chronic mucocutaneous candidiasis. *Curr Opin Infect Dis.* 2002;15:143-7.
40. Carvalho LP, Bacellar O, Neves N, de Jesus AR, Carvalho EM. Downregulation of IFN-gamma production in patients with recurrent vaginal candidiasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:102-5.
41. Moraes PS, de Lima Goiaba S, Taketomi EA. Candida albicans allergen immunotherapy in recurrent vaginal candidiasis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2000;10:305-9.
42. Pina A, Valente-Ferreira RC, Molinari-Madlum EE, Vaz CA, Keller AC, Calich VL. Absence of interleukin-4 determines less severe pulmonary paracoccidioidomycosis associated with impaired Th2 response. *Infect Immun.* 2004;72:2369-78.
43. Neva FA, Brown HW. Basic clinical parasitology. Appleton & Lange; 1994. p. 107-144.
44. Else KJ, Finkelman FD. Intestinal nematode parasites, cytokines and effector mechanisms. *Int J Parasitol.* 1998; 28: 1145-58.
45. Demeure CE, Rihet P, Abel L, Ouattara M, Bourgois A, Dessein AJ. Resistance to Schistosoma mansoni in humans: influence of the IgE/IgG4 balance and IgG2 in immunity to reinfection after chemotherapy. *J Infect Dis.* 1993; 168: 1000-8.
46. MacDonald A, Araujo MI, Pearce EJ. Immunology of parasitic helminth infection. *Infect Immun.* 2002; 70:427-33.
47. Finkelman FD, Shea-Donohue T, Goldhill J, Sullivan CA, Morris SC, Madden KB, Gause WC, Urban JF Jr. Cytokine regulation of host defense against parasitic gastrointestinal nematodes: lessons from studies with rodent models. *Annu Rev Immunol.* 1997; 15:505-33.
48. Butterworth AE. Immunological aspects of human schistosomiasis. *Br Med Bull.* 1998; 54:357-68.
49. Grzych JM, Pearce E, Cheever A, Caulada ZA, Caspar P, Heiny S, *et al.* Egg deposition is the major stimulus for the production of Th2 cytokines in murine schistosomiasis mansoni. *J Immunol.* 1991; 146: 1322-7.
50. Araujo MI, de Jesus AR, Bacellar O, Sabin E, Pearce E, Carvalho EM. Evidence of a T helper type 2 activation in human schistosomiasis. *Eur J Immunol.* 1996; 26: 1399-403.
51. Malaquias LC, Falcão PL, Silveira AM, Gazzinelli G, Prata A, Coffman RL, *et al.* Cytokine regulation of human immune response to Schistosoma mansoni: analysis of the role of IL-4, IL-5 and IL-10 on peripheral blood mononuclear cell responses. *Scand J Immunol.* 1997; 46: 393-8.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Paulo R. L. Machado

Serviço de Imunologia - 5º andar

Hospital Universitário Prof. Edgard Santos – UFBA

Rua João das Botas s/n - Canela

Salvador Bahia 40110-160

Fax: (71) 245-7110

E-mail: prlmachado@uol.com.br

Questões e Resultados das Questões / Questions and Answers to Questions

1. A IL-4 e a IL-5 participam da defesa contra helmintos principalmente através de:
 - a) Aumento da síntese de complemento
 - b) Supressão da produção de IgE
 - c) Estímulo à ativação macrófágica
 - d) Elevação da produção de eosinófilos
2. São fatores relacionados à resposta imune na infecção por *S. mansoni*:
 - a) IgE correlaciona-se com resistência a reinfeção
 - b) Resposta inflamatória na fase aguda com alta produção de TNF- α
 - c) A elevação da produção de IL-10 que ocorre na fase crônica modula a resposta inflamatória da fase aguda
 - d) Existe uma produção elevada de IFN- γ na fase crônica da infecção
3. Qual o perfil de citocina observado na leishmaniose mucosa?
 - a) Aumento de IFN- γ , aumento de TNF- α
 - b) Aumento de TNF- α , diminuição de IFN- γ
 - c) Diminuição de IL-10, aumento de IL-4
 - d) Aumento de IL-4, aumento de TNF- α
4. Tendo como base o conhecimento sobre imunopatogênese das leishmanioses cutânea e mucosa, como você proporia uma manipulação da resposta imune para o tratamento dessas doenças:
 - a) Uso de drogas inibidoras de TNF- α
 - b) Uso de drogas inibidoras de IL-10
 - c) Administração de IL-12
 - d) Administração de IFN- γ
5. Na imunidade adaptativa contra vírus existe participação de:
 - a) Células T CD4+ com inibição de anticorpos
 - b) Células T CD8+ com citotoxicidade via MHC classe I
 - c) Células NK com citotoxicidade via MHC classe II
 - d) Neutrófilos e macrófagos
6. São fatores importantes na defesa contra bactérias extracelulares:
 - a) Ativação de células CD8+, eosinófilos e complemento
 - b) Diferenciação da resposta para o tipo Th1
 - c) Produção de anticorpos e ativação de células CD8+
 - d) Produção de anticorpos, complemento, barreiras naturais
7. Na defesa contra fungos:
 - a) As células CD8+ são fundamentais
 - b) A resposta Th2 com produção de IgG é protetora
 - c) Neutrófilos e macrófagos têm papel importante
 - d) A imunidade adaptativa não tem valor
8. Nas pacientes com HPV de difícil controle:
 - a) Uso de interferon alfa é útil
 - b) Uso de gama globulina deve se associar com interferon
 - c) Existe história forte de atopia
 - d) Existe alta produção de TNF- α
9. Sobre a resposta imune ao HPV é correto afirmar:
 - a) A presença de resposta de células TCD4+ associada à epidermodisplasia verruciforme
 - b) A destruição de HPV é dependente da secreção de anticorpos da classe IgG e IgA
 - c) Baixa produção de citocinas tipo 1 (IL-2, IFN- γ) é observada em pacientes com lesão de alto grau
 - d) Células CD8+ específicas para E6 e E7 são encontradas em lesões de regressão espontânea
10. Na infecção pelo HTLV-I:
 - a) Ocorrem invasão de células CD8+ e depressão funcional
 - b) Existe alta produção de IL-4 e IL-10
 - c) O gene TAX promove bloqueio de IL-2
 - d) Existe proliferação de células T que pode resultar em leucemia
11. Pacientes portadores de HTLV-I não apresentam:
 - a) Maior prevalência de esquistossomose
 - b) Quadro grave de estrogiloidíase por diminuição de IL-4 e IL-5
 - c) Expansão de células T auto-reativas e alta produção de TNF- α
 - d) Baixa ativação de células Th1
12. Na imunidade inata:
 - a) As células NK reconhecem antígeno pelo MHC classe II
 - b) Existe participação de células TCD8+ com citotoxicidade
 - c) Algumas bactérias são reconhecidas via *toll-like receptor*
 - d) Não há produção de quimiocinas
13. No ENH encontramos diversas alterações, sendo as mais importantes:
 - a) Produção de TNF- α , IL-8 e IL-10, e atividade de neutrófilos
 - b) Aumento de CD4+ e de IL-2 no infiltrado
 - c) Ativação de complemento e intensa participação de células NK
 - d) Hipersensibilidade tardia aos antígenos do *M. leprae*
14. Com relação às bactérias intracelulares:

- a) Estimulam as células CD4+ via MHC classe I
 b) Estimulam as células CD8+ via MHC classe I e II
 c) Estimulam as células CD4+ via MHC classe II e também as células CD8+ via MHC classe I
 d) Estimulam as células CD4+ e NK via MHC classe II
15. Quanto à produção e função de IL-12, pode-se afirmar:
 a) Ocorre precocemente na fase inicial da infecção e estimula resposta Th2
 b) Produzida pelo macrófago, estimula secreção de IFN- γ
 c) Só é produzida na fase adaptativa por linfócitos T
 d) Estimula atividade macrofágica
16. São funções dos anticorpos:
 a) Estimular a secreção de complemento e de citocinas Th2
 b) Ativar o complemento por opsonização e neutralização de toxinas
 c) Neutralizar bactérias, impedindo fixação nos tecidos e facilitar sua fagocitose
 d) Neutralizar toxinas através de opsonização
17. As células T regulatórias:
 a) Expressam moléculas CD4 e CD8
 b) Deprimem a resposta imune, aumentando susceptibilidade à infecção
 c) Produzem IL-2 e IL-10, dessa forma modulando a imunidade
 d) Também conhecidas como Th3, inibem hipersensibilidade e doenças auto-imunes
18. Pacientes com candidíase mucocutânea crônica:
 a) Podem beneficiar-se com uso de interferon alfa
 b) Apresentam muitas vezes infecção por HIV
 c) Apresentam alta produção de TNF- α com destruição tecidual
 d) São curados após pulsoterapia com itraconazol
19. A célula de Langerhans:
 a) Tem capacidade de fagocitar na pele e apresenta os antígenos ao queratinócito
 b) Junto com o queratinócito produz IL-1 e TNF- α
 c) Quando migra para o linfonodo regional dá início à resposta de hipersensibilidade
 d) É capaz de induzir imunidade protetora ou hipersensibilidade
20. Em que situações os agentes infecciosos podem desencadear doenças auto-imunes?
 a) Ao mimetizar antígenos próprios ou induzir proliferação de células auto-reativas
 b) Aumentando expressão de moléculas do MHC em células infectadas e nas células NK
 c) Inibindo a síntese de citocinas Th2 pelos linfócitos T
 d) Estimulando a expressão de moléculas

GABARITO

Validação de questionários de avaliação da qualidade de vida 2004;79(5):521-535

- | | |
|-------|-------|
| 1) B | 11) B |
| 2) B | 12) D |
| 3) A | 13) D |
| 4) D | 14) C |
| 5) D | 15) D |
| 6) D | 16) A |
| 7) B | 17) B |
| 8) C | 18) C |
| 9) A | 19) D |
| 10) C | 20) A |