

Consórcio Setentrional de Educação a Distância
Universidade de Brasília e Universidade Estadual de Goiás
Curso de Licenciatura em Biologia a Distância

Modulação do sistema imunológico em pacientes
transplantados - revisão bibliográfica.

FRANCISCO MATOS DA SILVA

BRASÍLIA/DF

2011

FRANCISCO MATOS DA SILVA

Modulação do sistema imunológico em pacientes
transplantados - revisão bibliográfica.

FRANCISCO MATOS DA SILVA

Monografia apresentada como exigência parcial para a obtenção do grau pelo Consórcio Setentrional de Educação a Distância, Universidade de Brasília/Universidade Estadual de Goiás, no curso de Licenciatura em Biologia a distância.

BRASÍLIA-DF

2011

FRANCISCO MATOS DA SILVA

Modulação do sistema imunológico em pacientes transplantados - revisão bibliográfica

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como exigência parcial para a obtenção do grau de Licenciado em Biologia do Consorcio Setentrional de Educação a Distância, Universidade de Brasília/Universidade Estadual de Goiás.

Aprovado em 11 de Junho de 2011.

Prof. Esp. Leandro Dias Teixeira
Universidade de Brasília
Orientador

Prof. Msc. Lanuse Caixeta Zanotta
Universidade de Brasília
Avaliadora

Prof. Msc. Paula Marcela Duque Jaramillo
Universidade de Brasília
Avaliadora

Brasília-DF

2011

DEDICATÓRIAS

A Deus, criador da vida, meu psicólogo das horas difíceis. Aos meus filhos Ricardo e Philippe, responsáveis pelo meu esforço diário, por me presentarem com a paternidade. À minha esposa Jaqueline, sempre ao meu lado me ajudando a derrubar obstáculos. A meu irmão Carlos Alberto (*in memoriam*) que me inspirou nesse trabalho.

AGRADECIMENTOS

À minha família, que me dá superação, alegria e felicidade.

Aos meus pais, que me deram a vida e investiram em mim, mesmo diante das dificuldades que a sociedade impõe.

Aos meus irmãos e irmãs, que juntos destruimos barreiras intransponíveis e fizemos do saber nossa fonte de superação. Em especial a minha irmã Edvirgens que mesmo sobrecarregada contribuiu nesse trabalho auxiliando com a revisão ortográfica.

Ao professor Leandro Dias Teixeira, que soube incentivar nas horas difíceis e exíguas, sendo prestativo ao auxiliar nas atividades e discussões sobre o andamento e normatização deste trabalho de Conclusão de Curso. Mostrou ter espírito inovador e empreendedor e, ao mesmo tempo, um potencializador de conhecimento.

À professora Helga Wiederhecker, que mesmo à distância exigiu-nos dedicação aos estudos e nos possibilitou compreender o real valor do conhecimento, não só para a realização profissional, mas também para a vida, impulsionando-me sempre nas horas certas.

Aos demais professores, que passaram por essa fase acadêmica, enriquecendo-nos com valores incalculáveis.

Aos meus colegas de graduação, que contribuíram grandiosamente para enriquecer a obtenção do conhecimento, além de ajudar quando precisávamos com palavras de apoio, solidificando-nos em uma amizade duradoura.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

Esta revisão faz um estudo científico sobre o funcionamento do sistema imunológico de indivíduos que precisam de tratamento em caso de falência orgânica, e procura demonstrar como, após realizado o procedimento do transplante, o sistema imune desses pacientes é reconstituído sem que ocorra a rejeição do órgão enxertado. Portanto, a modulação do sistema imune após o transplante pode determinar a aceitação do órgão ou sua rejeição. Nesse caso, se faz necessário conhecer como funciona o sistema imune antes de uma intervenção cirúrgica, durante uma ação infecciosa qualquer e, finalmente, como funciona após um procedimento cirúrgico para colocação de um enxerto, de um “corpo estranho”, no paciente.

Palavras-chave: alogênico, enxerto, sistema imunológico, imunossupressão, rejeição, transplante.

ABSTRACT

This review provides an overview on the functioning of the immune system of individuals who need treatment in case of organ failure, and after performing the transplant procedure of how the immune system is reconstituted in these patients without the occurrence of the graft rejection. Therefore modulation of the immune system after transplantation may determine the agency's acceptance or rejection. In this case, we must know how the immune system before surgery, during an infectious any action and finally how it works after a surgical procedure for placing a graft of a "foreign body" in the patient.

Key-words: allogeneic, graft, immune system, immunosuppression, rejection, transplantation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Ação da imunidade inata e imunidade adquirida	16
Figura 2. Diferenças entre fase primária e secundária da resposta imune.	17
Figura 3. Os genes MHC controlam a rejeição do enxerto.	19
Figura 4. Tipos de imunidade adquirida	21

LISTA DE SIGLAS

- Ag: antígeno
- Ac: anticorpo
- ADCC: citotoxicidade celular dependente de anticorpo
- APC: Células apresentadoras de antígenos
- CD: Grupamento de Diferenciação (do inglês, cluster of differentiation), usado para classificar a maioria dos anticorpos monoclonais, tais como: CD4, CD8, CD20, entre outros.
- CTL: linfócitos T Citotóxicos
- Hib: Haemophilus influenza do tipo B
- HLA: antígeno leucocitário humano
- IgG: imunoglobulinas do tipo G
- IgM: imunoglobulinas do tipo M
- IFN-g: interferon (linfocinas) do tipo gama
- MHC: complexo principal de histocompatibilidade
- NK: Célula natural killer
- TCR: receptores de células T

SUMÁRIO

Resumo	V
Abstract	VI
Lista de Figuras	VII
Lista de Siglas	VIII
1. Introdução	10
2. Objetivos	12
2.1 - Objetivos Gerais	12
2.2 - Objetivos Específicos	12
3. Sistema Imunológico Pré- enxertia	13
3.1 – Imunidade Inata	13
3.2 – Imunidade adquirida: a resposta imunológica	14
4. Pós- enxertia	17
4.1 – A resposta celular	21
4.2 – A resposta humoral	22
5. Imunossupressão	23
6. Reimunização	24
7. Conclusão	26
Referências Bibliográficas	28

1. INTRODUÇÃO

O sistema imunológico é o conjunto de células, tecidos e moléculas, que são intermediários a infecções. O funcionamento desse conjunto no combate a microrganismos infecciosos é conhecido com resposta imunológica. A função fisiológica do sistema imunológico é promover a prevenção a infecções e a erradicação de infecções estabelecidas, distinguir o que é “próprio” do que não é “próprio” do organismo, identificando e defendendo do que lhe é estranho, por isso as respostas imunológicas, representam os principais obstáculos aos transplantes, devido ao ataque de células do doador contra aloantígenos do receptor, que é de fundamental e grande importância quando ocorre a falência de algum órgão (Abbas, 2007).

Todo indivíduo nasce com uma defesa imunológica inata, a qual age como a primeira barreira de proteção contra agentes infecciosos, mas nem sempre consegue combatê-los. Nesse caso, entra em ação o sistema imune adaptativo, o qual, para ter excelência no combate ao agente infeccioso, é mais lento que o sistema imune inato. No entanto, no que diz respeito à reinfecção tem sua eficácia mais rápida (Burnet, 1976).

Ainda de acordo com Abbas (2007) existem dois tipos de imunidade adquirida: a humoral e a celular. A imunidade humoral envolve microrganismos extracelulares, sendo que a resposta imunológica é dada pelos linfócitos B. Tem como função o bloqueio das infecções e a eliminação dos organismos extracelulares. Por sua vez, a imunidade celular pode ser provocada por microrganismos fagocitados por macrófagos, sendo que a resposta imune se dá a partir do linfócito T auxiliar, cuja função é ativar os macrófagos responsáveis pela destruição do invasor. A imunidade celular pode, ainda, ser provocada por microrganismos intracelulares que se replicam dentro da célula, como um vírus, por exemplo, nesse caso, a resposta imunológica celular é dada pelos linfócitos T citolítico, os quais destroem a célula infectada e eliminam os reservatórios da infecção.

Abbas (2007) lembra, ademais, que a resposta imunológica a agentes infecciosos ocorre sequencialmente. Em princípio, ocorre o reconhecimento do antígeno pelos linfócitos. Em seguida, é promovida a ativação dos linfócitos, que se proliferam e se diferenciam em células efetoras e

de memória. A partir daí ocorre a eliminação do microrganismo causador da doença. Finalmente, há o declínio da resposta imunológica e a memória duradoura é instalada no Sistema Imunológico.

O processo de rejeição a órgãos transplantados ocorre quando os antígenos do enxerto desencadeiam uma forte resposta imunológica, ocasionando a destruição do enxerto (Burnet, 1976), principalmente devido à especificidade e à memória trazida pelo órgão do doador, no qual está presente o infiltrado leucocitário (Mckenna et al, 2006). Vale lembrar que as rejeições são resultantes de reações inflamatórias lesivas aos tecidos transplantados. Além disso, mostram especificidades e são mediadas por linfócitos (Abbas, 2007).

É comum, de acordo com Voltarelli e Stracieri (2000), que a rejeição do órgão enxertado seja promovida devido à imunodeficiência, agravada pelas disparidades imunogênicas no microambiente tímico, as quais dificultam o desenvolvimento das células T, pela maior intensidade da imunossupressão pós-transplante e pela maior incidência da doença do enxerto contra o hospedeiro (*Graft-Versus-Host Disease*, “GVHD”), especificamente no transplante de medula óssea (TMO). Dessa forma, a reconstituição do sistema imunológico é componente primordial para o sucesso do enxerto de órgãos (Spangrude et al, 2000), tendo em vista seu papel essencial na defesa contra agentes patogênicos (Parkman e Weinberg, 1997).

Por isso, são usados medicamentos para reduzir a rejeição de transplante. Estes são chamadas de imunossupressores, são ricos em corticoides e reduzem a resposta inflamatória. Agentes imunossupressores são usados para indução de tolerância (imunossupressão intensa nos primeiros dias após o transplante), manutenção e reversão de rejeição estabelecida (Salomão, 2007).

2. OBJETIVOS

2.1 – Objetivo Geral

- Entender como funciona o sistema imunológico de um transplantado para evitar a rejeição do órgão adquirido de doador alogênico.

2.2 – Objetivos Específicos

- Compreender como funciona o sistema imunológico antes e depois de um transplante.
- Entender a necessidade da imunossupressão e a reimunização de transplantados.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3. O SISTEMA IMUNOLÓGICO PRÉ-ENXERTIA

A principal função do sistema imunológico, a fisiológica, é a prevenção do surgimento de infecções e a erradicação das infecções já estabelecidas. Tem a capacidade de distinguir entre o que é danoso ao organismo, o que faz parte do nosso próprio corpo, como células, tecidos e órgãos, e o que não é nosso, mas não causa danos, como alimentos, por exemplo. A reação a controvérsias que ocorrem no Sistema Imunológico é conhecida como resposta imune (Abbas, 2007).

Ainda segundo Abbas, quando a resposta imune torna-se deficiente o indivíduo é suscetível a infecções sérias, então sua vida entra em risco e pode ocorrer a morte. Para reativar a resposta imunológica é necessário estímulo externo, principalmente por meio da vacinação.

No sistema imunológico a primeira linha de defesa contra hospedeiros é a barreira física, composta pela pele queratinizada e pelas membranas mucosas dos tratos respiratório e gastrointestinal. Por sua vez, as barreiras químicas compõem-se pela variedade de enzimas do corpo humano e outras substâncias que têm ação microbicida direta ou inibem a aderência microbiana às superfícies orgânicas. Quando ocorre uma invasão inicia-se o combate pelos componentes do sistema imunológico inato e, em seguida, pelo sistema imunológico específico (Mussi-pinhata e Rego, 2005).

3.1 - Imunidade Inata

A proteção inicial contra as infecções é promovida pela imunidade inata, presente em indivíduos saudáveis e que fica sempre em alerta e pronta para bloquear a entrada de microrganismos, bem como eliminar rapidamente aqueles que conseguem entrar nos tecidos do hospedeiro (Abbas, 2007). Além disso, o sistema imune inato envolve elementos humorais, tais como as proteínas do sistema complemento, as proteínas de fase aguda e as citocinas, e elementos celulares, como monócitos, macrófagos, granulócitos, células dendríticas e linfócitos natural killer (NK). Outro fator importante na imunidade

inata é capacidade limitada desse sistema de diferenciar um microrganismo de outro e apresentar resposta semelhante para diferentes invasores (Mussi-Pinhata e Rego, 2005).

3.2 - Imunidade Adquirida: a resposta imunológica

Esse sistema protetivo do sistema imune, também conhecido como imunidade específica, desenvolve-se após a apresentação de componentes antigênicos do invasor por células apresentadoras de antígenos (APC) que são: os macrófagos, as células dendríticas e os linfócitos T e B (Knight e Stagg, 1993). Os linfócitos são as únicas células que possuem receptores específicos para antígenos. Assim, são, conseqüentemente, os principais mediadores da imunidade adquirida. Essas células são morfologicamente semelhantes, porém possuem função e fenótipo extremamente heterogêneos, produzem respostas e atividades biológicas complexas, são diferenciadas pelas proteínas de superfície, identificadas por anticorpos monoclonais, por padrão são designadas por “CD” (do inglês, cluster of differentiation), tais como CD4+, CD8+, entre outras (Abbas, 2007).

Os linfócitos T sofrem um processo de desenvolvimento no timo, enquanto os linfócitos B se desenvolvem na medula óssea (Lima e Carneiro-Sampaio, 2007). Os linfócitos T são responsáveis pela imunidade celular, seus receptores reconhecem apenas fragmentos peptídicos de proteínas antigênicas que são ligados pelas moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) localizadas na superfície de células especializadas, as APC's (Abbas, 2007).

Dos linfócitos T, as CD4+ são células T auxiliares dos linfócitos B na produção de anticorpos e células fagocitárias que ingerem o microrganismo. Já as CD8+ são os linfócitos T Citotóxicos (CTL), que destroem células infectadas por microrganismos intracelulares. Por fim, os linfócitos conhecidos como Células Natural Killer (NK) mediam a imunidade natural, não expressam os antígenos clonais existentes nas Células T e B (Abbas, 2007).

Quando ocorre a estimulação pelos antígenos bacterianos, as células apresentadoras de antígeno promovem uma interação com as moléculas de superfície de linfócitos T auxiliares (CD4+), promovendo a proliferação e

secreção de linfocinas, de fundamental importância durante todo o processo da Resposta imunológica. Uma dessas linfocinas é o INF-g, responsável por ativar os macrófagos (Yewdell e Bennink, 1993).

Os macrófagos, quando ativados pelos linfócitos T, geram produtos essenciais à destruição de patógenos bacterianos intracelulares que não são eliminados após ingestão da primeira etapa (Abbas, 2007).

Quando interagem com linfócitos T CD8+ (citotóxicos), desenvolve capacidade para matar células infectadas por vírus. A ligação de um antígeno às imunoglobulinas de superfície de células B as estimula e promove a proliferação e diferenciação destas células em células produtoras de imunoglobulinas do tipo G (IgG) e M (IgM). Da interação entre Células B e linfócitos T CD4+ resulta a produção de anticorpos específicos a muitos antígenos microbianos, que atuam contra o invasor por mecanismos de opsonização (processo que facilita a ação do sistema imune por fixar opsoninas ou fragmentos do complemento na superfície bacteriana, permitindo a fagocitose), neutralização, fixação de C e ADCC (citotoxicidade celular dependente de anticorpo) (Abbas, 2007). Além disso, a IgG e a IgM ativam o complemento pela via clássica, levando à lise de bactéria suscetível (Johnston e Stroud, 1977).

Os linfócitos expressam receptores que reconhecem especificamente diversas substâncias produzidas pelos microrganismos, os antígenos. O sistema imunológico desenvolve resposta imunológica à primeira exposição ao antígeno, chamada resposta imunológica primária mediada pelos linfócitos virgens, que encontram o invasor pela primeira vez (Abbas, 2007).

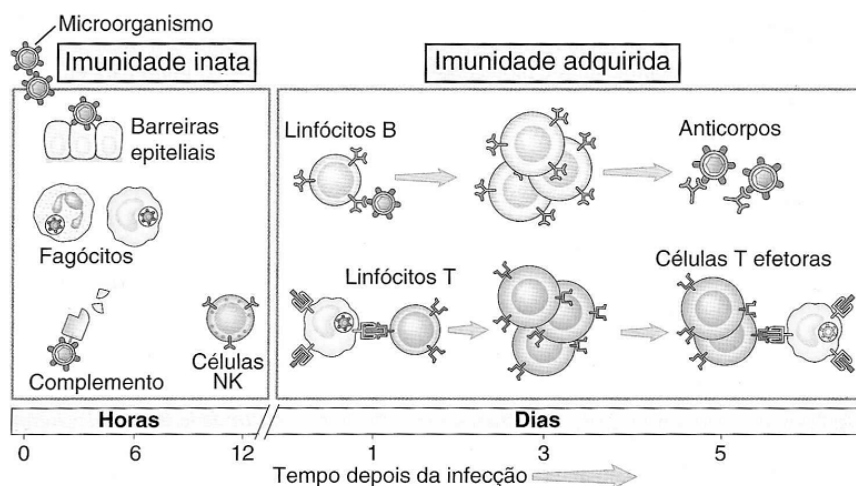


Figura 1. Ação da imunidade inata e imunidade adquirida. Fonte: Abbas, 2007.

Em um novo encontro, pelo mesmo tipo de antígeno, gera uma resposta imunológica secundária, em geral mais rápida, mais acentuada e mais eficaz na eliminação do microrganismo, pois o período latente, quando o antígeno é reconhecido, é diminuído; a fase de ativação se torna rápida; a fase efetora (exponencial) ocorre num plano bem mais elevado e por mais tempo do que na fase primária; por fim o declínio da resposta ocorre de forma mais vagarosa, e muitas vezes os anticorpos são detectáveis para o resto da vida (Seadi, 1998).

Esse novo acesso do invasor e seu conseqüente combate ativam os linfócitos de memória, células de longa duração criadas durante a resposta imunológica primária. Dessa forma, a memória imunológica aperfeiçoa a habilidade do sistema imunológico para combater infecções persistentes e recorrentes, uma vez que cada encontro com um antígeno gera mais célula de memória e ativam células de memórias geradas em combates anteriores.

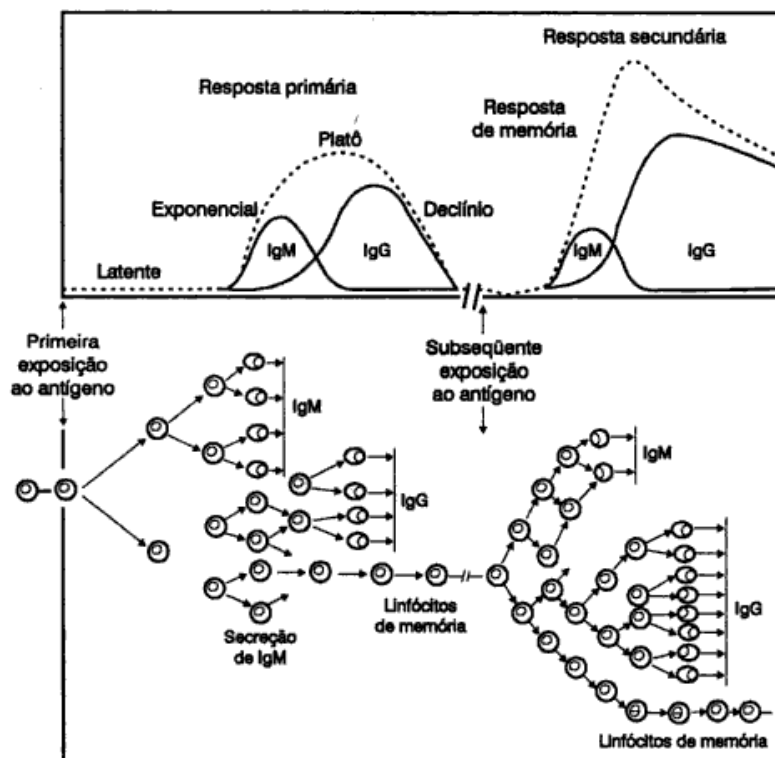


Figura 2. Diferenças entre fase primária e secundária da resposta imune. Fonte: Seadi, 1998.

A resposta imunológica adquirida ocorre em fases sequenciais: reconhecimento do antígeno por linfócitos específicos, ativação de linfócitos (formada por sua proliferação e diferenciação em células efetoras) e a fase efetora (eliminação dos agentes invasores). O declínio dessa resposta ocorre

após a eliminação do antígeno e quando a maior parte dos linfócitos estimulados morre por apoptose. A memória imunológica surge das células específicas para o antígeno que sobrevive.

As APC's são responsáveis pela captura de antígenos dos microrganismos que entram através dos epitélios, alojando-os nos órgãos linfoides para, então, apresentá-los às células T para reconhecimento (Abbas, 2007).

4. PÓS-ENXERTIA

Um transplante se dá quando ocorre doença crônica em estágio terminal em um determinado órgão (Salomão, 2007) e só se torna clinicamente possível após a identificação dos antígenos leucocitários humanos (HLA) para prevenir a doença no enxerto, como a GVHD dos TMO (Thomas, 2000). O sistema HLA, localizado no braço curto do cromossomo 6, é dividido, didaticamente, em três regiões: classe I, II e III, de acordo com sua localização cromossômica. A região de classe I é composta, principalmente, pelos loci HLA-A, B, C, que codificam as moléculas presentes praticamente em todas as células nucleadas. A região de classe II engloba os loci HLA-DR, -DP e -DQ, que codificam moléculas presentes, principalmente, na superfície de células imunocompetentes, incluindo macrófagos, células dendríticas, monócitos, linfócitos T ativados e linfócitos B. A região de classe III possui genes que codificam componentes do complemento, como C4A, C4B e o fator B, além de conter genes para as enzimas 21-hidroxilase (CYP21), proteína do choque térmico (Hsp.70) e fatores de necrose tumoral (Donadi, 2000).

As moléculas de classe I são importantes no processo de rejeição de transplantes e na destruição de células infectadas por vírus (Donadi, 2000; Klein e Sato, 2000; Turner 2004). As moléculas de classe II atuam na apresentação de antígenos, na regulação da interação entre células imunocompetentes e no início da resposta imune. As moléculas de classe III participam do sistema complemento, estando envolvidas na formação de imunocomplexos, fagocitose, reação inflamatória e citotoxicidade (Donadi, 2000).

Os transplantes geralmente ocorrem entre indivíduos alogênicos, que são indivíduos de uma mesma espécie que diferem geneticamente entre si (exceto, é claro, gêmeos idênticos, que nesse caso são singênicos, iguais geneticamente). Enxertos alogênicos, denominados aloenxertos, são sempre rejeitados. Os antígenos desse tipo de transplante que servem como alvos principais da rejeição são proteínas codificadas no MHC (Abbas, 2007).

Os antígenos do enxerto são capazes de desencadear uma forte resposta imunológica e, conseqüentemente, destrói a enxertia (Burnet, 1976). Esta resposta tem início quando os linfócitos T do receptor, ao reconhecer como não próprios os antígenos HLA do doador expressos no enxerto, são ativados desencadeando mecanismos efetores celulares e humorais da rejeição (Abbas et al., 2008b; Rocha, 2003).

O MHC é o loci gênico responsável direto pela aceitação ou rejeição do enxerto de tecidos trocados entre indivíduos. Quem possui o MHC idêntico (animais consanguíneos ou gêmeos idênticos) tem sucesso no transplante realizado (Abbas, 2007). Assim, genes do MHC controlam não apenas a rejeição, mas também a resposta imunológica de antígenos proteicos, uma vez que genes do sistema HLA codificam proteínas de antígenos na superfície celular (Abbas et al., 2008b; Alves et al., 2005; Tani, 2006).

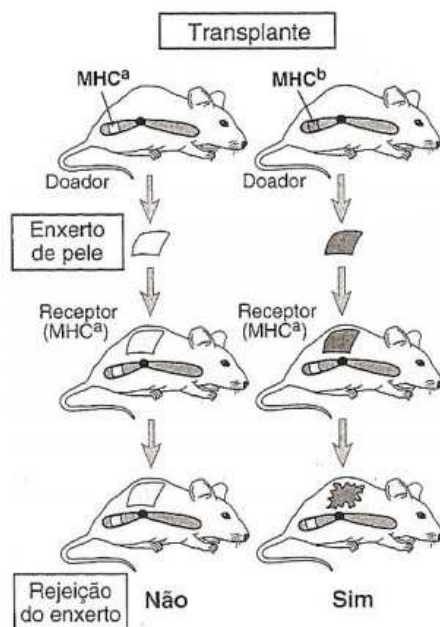


Figura 3. Os genes MHC controlam a rejeição do enxerto. Diferenças entre os alelos do MHC (a e b) provocam a rejeição, embora sejam espécies alogênicas. Fonte: Abbas et al, 2008b.

Percebe-se que a rejeição é definida como um processo complexo que envolve não somente a ativação e proliferação dos linfócitos T, mas também múltiplos componentes inflamatórios acompanhados do aumento de expressão de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e respectivos receptores, moléculas de adesão (Cappellesso et al, 2000)

Reis e Visentainer (2004) destacam uma subpopulação de linfócitos T CD4⁺ em mecanismo de controle de rejeição de enxerto e prevenção de autoimunidade suprimindo a atividade funcional e participando da regulação da resposta imune. Lembra, ainda, que a linhagem de linfócitos T CD4⁺ CD25⁺ Foxp3 recebe a denominação de linfócitos T reguladores (Células Tregs), anteriormente consideradas como supressoras, fato que foi evidenciado por Gershon e Kondo (1970) (apud Faria et al, 2008, p. 310-311) quando observaram a existência de uma subpopulação de células T especializadas na supressão da resposta imune celular; contudo dificuldades na caracterização de sua função supressora, bem como dificuldades no seu isolamento e crescimento, fizeram com que essas células fossem esquecidas.

Para o sucesso do transplante o sistema imunológico do receptor deve sofrer uma ablação praticamente total, numa tentativa de se estabelecer uma resposta contrária, de aceitação, das células ou órgão transplantados. Assim, o indivíduo deve sofrer um regime de condicionamento pré-transplante no qual ocorre queda no número de leucócitos de receptor, presentes no sangue periférico (Reis e Visentainer, 2004).

Após o transplante, a recuperação funcional dos linfócitos e das células imuno-efetoras ocorre gradualmente, podendo demorar um ano ou mais para o enxertado restabelecer uma imunidade celular e humoral adequada (Lum, 1987). Para que a recuperação ocorra uma série de fatores deve ser observada, como: a idade do receptor, a patologia inicial, as diferenças no MHC e em antígenos de histocompatibilidade secundários, a depleção de células T, a terapia de condicionamento e prevenção da doença do enxerto contra hospedeiro (GVHD), as complicações pós-transplantes tanto na GVHD aguda como crônica, bem como a recaída de doenças e estados infecciosos prévios ao transplante (Atkinson et al, 1982; Ochs et al, 1995).

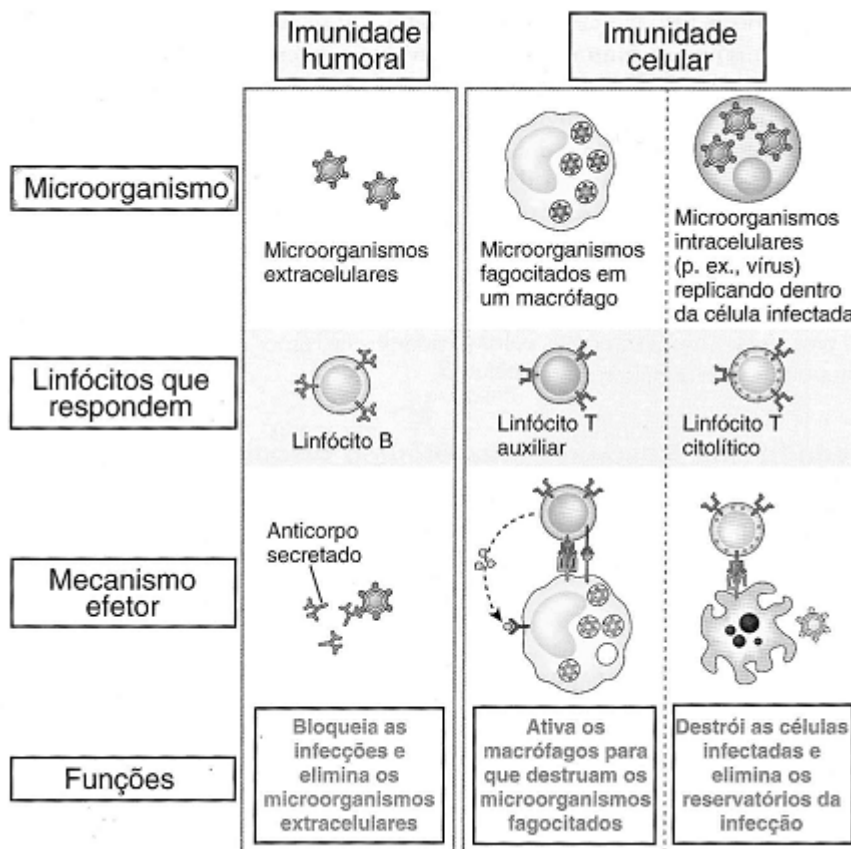


Figura 4. Tipos de imunidade adquirida. Na imunidade humoral, os linfócitos B secretam anticorpos que eliminam microorganismos extracelulares. Na imunidade celular, os linfócitos T ativam os macrófagos, que destroem os patógenos fagocitados ou destroem as células infectadas. Fonte: Abbas, 2007.

As células T reguladoras são capazes de suprimir a morbidade e a letalidade da doença do enxerto contra o hospedeiro (GVHD), devido ao potencial terapêutico na prevenção da GVHD, que é uma frequente complicação após um transplante alogênico (Reis e Visentainer, 2004), embora seus mecanismos de geração e função ainda não estão bem esclarecidos, bem como suas funções supressoras ainda não foram realmente comprovadas (Bach, 2003). Porém, quando o sistema imune de um transplantado diminui a quantidade de Células T, o controle das respostas ao aloantígenos do enxerto torna-se insuficiente.

Uma solução ainda em estudo é a expansão do número de células por meio de anticorpos monoclonais CD3/CD28 com elevadas doses de IL-2 ou células alogênicas das APC's. Dessa forma, as células T Regs têm demonstrado prevenir rejeição e mediar à tolerância ao alotransplante (Hara et al, 2001). Linfócitos T citotóxicos CD8+ predominam no infiltrado e podem, diretamente, induzir o dano tecidual, porém outras células efetoras (células NK, macrófagos

e mastócitos) e citocinas (TNF- α) podem mediar a citotoxicidade (Silva et al, 2005).

Os neutrófilos presentes no órgão do doador têm um pequeno impacto no número de células circulantes no receptor, embora linfócitos maduros presentes no enxerto tenham demonstrado contribuir funcionalmente para a imunidade do receptor no período pós-transplante (Parkman e Weinberg, 1996; Witherspoon et al, 1986).

A via mais eficiente para reconstituir o repertório de linfócitos T é a via T-dependente (Mackell et al, 1997), que representa uma retomada na ontogenia das células T, envolvendo ainda rearranjos dos genes receptores desse tipo de célula que, quando geradas por esta via, conservam uma diversidade de repertório e imunocompetência a vários antígenos. Além dessa via, as células T ainda podem ser reconstituídas pela via de expansão periférica, ou seja, a proliferação de células-T maduras presentes no enxerto (Mackell et al, 1997; Lum, 1987).

4.1 – A resposta celular

No início da restauração do sangue periférico do receptor, surgem os primeiros granulócitos, seguidos dos linfócitos, bem como das hemácias e plaquetas. O repovoamento dos leucócitos no tecido sanguíneo é normal durante a segunda ou terceira semana após o transplante. Neste período, os neutrófilos e monócitos, recentemente formados, já parecem ser capazes de executar as suas mais importantes funções, como a fagocitose dos antígenos (Atkinson, 1990).

As células NK constituem a maior porção dos linfócitos que repovoam o sangue periférico após o transplante e são capazes de produzir citocinas, desempenhando papel importante na hematopoiese (Dokhelar et al, 1981). Roberts e colaboradores (1993), em suas pesquisas, afirma que as NKs são importantes para o início da recuperação imunológica após o transplantes principalmente na proteção contra infecções.

Segundo Witherspoon e colaboradores (1986) os monócitos após o transplantes permanecem em seus níveis normais. Já os linfócitos T e B demoram mais a se recuperar e as atividades funcionais dessas células permanecem suprimidas por um período longo, devido a duas razões: as células

estão se desenvolvendo dentro do ambiente relativamente alogênico, ou seja, sofrendo ontogênese, dentro do qual existem diferenças histocompatíveis maiores ou menores entre o doador e o receptor; e devido ao intervalo temporal entre o desenvolvimento funcional dos linfócitos e a migração destes até os órgãos linfoides específicos.

A contagem de células T CD4⁺ sanguíneas sofre diminuição após o transplante, ficando em níveis subnormais. A proliferação das células T, bem como a produção de imunoglobulinas, permanece deficiente, normalmente, até a segunda metade do primeiro ano pós-transplante (Reis e Visentainer, 2004).

4.2 – A resposta humoral

A restauração das quantidades das células B circulantes permanece pouco detectável no segundo trimestre após o transplante, aumenta rapidamente a partir do terceiro trimestre ao fim do segundo ano, se restabelecendo a níveis normais nos anos seguintes (Leitenberg et al, 1994). Além disso, imediatamente após o transplante todos os estágios programados das células B (ativação, proliferação e diferenciação em células produtoras de imunoglobulinas) falham. Os rearranjos dos genes das imunoglobulinas, devido à ativação policlonal, são mais consistentes (Guillaume et al, 1998). No entanto as mutações somáticas diminuem, fato que pode bloquear a maturação da afinidade dos anticorpos, gerando anticorpos inespecíficos (Reis e Visentainer, 2004).

A ausência da GVHD crônica após o transplante de medula óssea, retorna ao normal, gradativamente, a ativação, a proliferação e a secreção a IgM. No entanto, há insuficiência na produção da IgG e da IgA, por aproximadamente um ano após o enxerto (Parkman e Weinberg, 1997; Witherspoon et al, 1986). Já quando ocorre a GVHD crônica, tais processos são defeituosos por cerca de um ano. No caso de GVHD clínica ou subclínica há baixa produção de citocinas Th2 (IL-4, IL-5, IL-6), impedindo a troca de classes de IgM para IgA ou para IgG (Reis e Visentainer, 2004).

Um efeito imunorregulatório que previne GVHD do transplante de medula óssea é a injeção de imunoglobulina (Ig) intravenosa. De acordo com Sullivan et al (1990), ocorre redução na incidência de septicemia por gram-negativos e infecções locais em pacientes que recebem Ig intravenosa, com

significante diminuição na incidência de GVHD aguda em pacientes que receberam Ig intravenosa comparados àqueles que não receberam.

5. IMUNOSSUPRESSÃO

A prevenção e o tratamento da rejeição de enxertos estão centrados na imunossupressão, cuja principal função é inibir a ativação e funções efetoras dos linfócitos T. Todas as drogas imunossupressoras têm o problema da imunossupressão não específica. No entanto, os indivíduos submetidos a tratamento com estas drogas ficam com o sistema imune fragilizado tornando-se suscetíveis a infecções e ao aumento da incidência de neoplasias (Abbas, 2008a).

As drogas imunossupressoras tratam-se de agentes biológicos na forma de anticorpos monoclonais com capacidade de bloquear ou inativar moléculas vitais para o reconhecimento antigênico pelos linfócitos como os receptores de células T (TCR), o CD3 e o CD4, que foram elaborados visando proporcionar maior seletividade na imunossupressão. Funcionam como mecanismo terapêutico de tratamento e profilaxia do processo de rejeição aguda (e talvez crônica). Porém, devido a suas ações sobre estruturas moleculares e vias bioquímicas distintas, tornou-se fundamental o entendimento de seus mecanismos de ação para elaboração correta dos futuros protocolos imunossupressivos (Filho e Ramalho, 1997).

No caso de um transplante renal, a positividade presume mecanismo humoral, pois indica deposição de complemento. A maioria dos centros aborda tais eventos com corticoterapia associado a agente antilinfócitos T e, então, considera remoção dos anticorpos ou modulação dos efeitos dos mesmos através de aférese, IgG endovenosa e rituximabe (um anticorpo monoclonal quimérico - murino/humano - dirigido contra antígeno CD20), em combinações variadas (Salomão, 2007).

Várias drogas imunossupressoras (poliquimioterapia) são administradas para prevenção de rejeição aguda por mecanismos imunes do hospedeiro contra antígenos estranhos do órgão transplantado, a exemplo da GVHD que ocorrem após TMO. Essa terapia é mais agressiva nas primeiras semanas e mantida posteriormente para prevenir a rejeição crônica. Múltiplos

regimes imunossupressores são utilizados. (Mattos et al, 1996; Denton et al, 1999).

Essas drogas imunossupressoras são classificadas em conformidade com suas características estruturais (biológicas ou químicas); pelos locais de atuação (na membrana celular, no citoplasma, no núcleo) e ainda conforme sua ação molecular (bloqueador da síntese de citocinas, bloqueio da ação das citocinas, bloqueio da síntese de nucleotídeos). Portanto, o uso consciente e correto dessas drogas oferece inúmeras possibilidades para a manipulação da resposta imune se considerarmos: os mecanismos de ação das drogas; a maneira como elas interferem com esses mecanismos; e as fases do ciclo celular que essas drogas atuam (Filho e Ramalho, 1997).

No entanto o uso prolongado de imunossupressores induz falha na vigilância imunológica dando oportunidade para o desenvolvimento de neoplasias (Rook et al, 1995; Montagnino et al, 1996).

A imunossupressão por meio das drogas ainda tem a possibilidade de tratar rejeição vascular e celular “intratáveis” e algumas formas de rejeição crônica. Se usado adequadamente permite um balanço equilibrado entre células produtoras de hormônios “inibitórios” e “estimuladores” do sistema imunológico resultando na indução de tolerância e aceitação de aloenxertos e também de xenoenxertos (transplantes entre espécies diferentes).

Por fim, Salomão (2007) relata em seus estudos que a visão de otimistas sugere que os novos agentes imunossupressores permitirão a elaboração de protocolos mais efetivos e racionais para tratamento da rejeição de órgãos transplantados com menos efeitos adversos e sem comprometer a capacidade do sistema imunológico de combater infecções e neoplasias.

6. REIMUNIZAÇÃO

O repovoamento do sistema imunológico depende da proliferação de nidação, maturação e diferenciação das células do doador recebidas pelo transplantado (Machado, 2002).

Um enxertado que passa pelo processo de imunossupressão perde a memória imunológica de exposição a agentes infecciosos e a vacinas adquiridas durante sua vida e necessitam eventualmente serem revacinados,

como nos indivíduos submetidos a transplantes de medula óssea, alogênico ou autogênico. Toxóide difteriano, tetânico e pertussis (crianças maiores de 7 anos), *Haemophilus influenza* do tipo B (Hib) conjugada, polissacáride pneumocócica – valência 23, vacina inativada de influenza, vacina de pólio inativada e vacinas vivas atenuadas de sarampo-caxumba-rubéola são as vacinas comumente recomendadas em um programa de vacinação de TMO. No entanto, o momento, número de doses e/ou o tempo de duração da imunidade após a vacinação ainda não se encontram estabelecidos. Os protocolos de vacinação entre os vários centros de TMO variam e inexistem dados que propiciem sólidas recomendações (Machado, 2002).

7. CONCLUSÃO

O corpo humano tem um sistema imunológico que é ativado desde o início da vida, que se aprimora com os constantes ataques de vírus, bactérias, que provocam doenças e infecções, que são respectivamente a imunidade inata e a imunidade adaptativa. Um órgão transplantado é visto pelo sistema imune como um corpo estranho, devido às diferenças histocompatíveis entre doador e receptor, agindo sobre o mesmo, provocando, dessa forma, processos de rejeições, que no caso de transplantes alogênicos e xenogênicos são sempre recorrentes.

Diante disso, faz-se necessário restringir a imunidade de um indivíduo transplantado através da imunossupressão, por meio de drogas que promovem a depleção funcional das células T, bloqueando suas funções efetoras e de ativação dessas células responsáveis pela imunidade celular.

Um indivíduo que passa por processo de imunossupressão fica com suas defesas abertas, sujeita a intempéries que debilitam a saúde. Quando a imunodepressão chega ao fim, o indivíduo passa a reconstruir suas defesas, tanto a resposta celular quanto a humoral, contudo as defesas adquiridas anteriormente para doenças como gripe, sarampo, caxumba, entre outras, são perdidas, sendo necessário a reimunização através de vacinas específicas.

Por fim, indivíduos que fizeram enxertia de órgãos ou tecidos, estão facilmente sujeitos à rejeição, principalmente se não suprimem seu sistema imunológico temporariamente, por mecanismos que agem contra antígenos estranhos oriundos do órgão transplantado, felizmente as drogas imunossupressoras promovem a tolerância imunológica, evitando doenças que levam a rejeição, como a GVHD que acometem transplantados de medula óssea.

Ultimamente estudos estão centrados em buscar mecanismos que facilitem a tolerância imunológica em transplantados, evitando de vez processos de rejeição em aloenxertados, já que são os transplantes mais comuns. Pesquisas sobre bases fisiológicas e moleculares do funcionamento do sistema imune são alvos dos cientistas que buscam uma melhor modulação entre o doador e o receptor, que permitiriam que a imunossupressão fosse individualizada, facilitando a aceitação mais rápida do enxerto. Pesquisas persistem sobre o fortalecimento do sistema imunológico incipiente do doador no receptor, pois

modulação imunológica cada vez melhor é fundamental para o sucesso em transplantes e para aumentar a longevidade do paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abbas, AK, Lichtman, AH. **Imunologia Básica – Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico**. Philadelphia: W. B. Saunders, 2 ed. 2007.

Abbas, A.K.; Lichtman, A.H.; Pillai, S. **Imunologia do transplante**. In:_____. Imunologia celular e molecular, 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008a cap. 16, 564 p. 375-396.

Abbas, A.K.; Lichtman, A.H.; Pillai, S. **O complexo principal de histocompatibilidade**. In: _____. Imunologia celular e molecular. 6.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2008b. cap. 5, p. 97-111.

Alves, C; Meyer, I; Vieira, N; Toralles, MB. **Associação do Sistema de Histocompatibilidade Humano (HLA) com doenças endócrinas auto-imunes**. Rev. Baiana de Saúde Pública, 2005;29:1.105-120.

Atkinson K, Farewell V, Storb R et al. **Analysis of late infections after human bone marrow transplantation: role of genotypic nonidentity between marrow donor and recipient and of nonspecific suppressor cells in patients with chronic graft-versus-host disease**. Blood 1982;60:714-20.

Atkinson K. **Risk factors for chronic graft-versus-host disease after HLA-identical sibling bone marrow transplantation**. Blood 1990;75:2.459-64.

Bach JF. **Regulatory T cells under scrutiny**. Nat Rev Immunol. 2003, 3:3.189-198.

Burnet FM. **A modification of Jerne's theory of antibody production using the concept of clonal selection**. CA Cancer J Clin. 1976; 26:2.119-21

Cappellesso S. et al. **Endothelial cells provide costimulatory signals to trigger both allogeneic adult and cord blood (naive) CD4+ T-cell proliferation**. Transplant Proc. 2000;32:2.355-6

Cooper, H.M. **Integrating Research: a guide for literature reviews**. 2. ed. London SAGE publication, [s.l], v.2, p.155, 1989.

Denton MD, Magee CC, Sayeg MH. **Immunosuppressive strategies in transplantation.** Lancet 1999;353:1083-91.

Dokhelar MC, Wiels J, Lipinski M et al. **Early reappearance of peripheral natural killer activity in graft-versus-host disease.** Transplantation 1981;86:1.347-51.

Donadi, E.A. **Como entender a nomenclatura e os mecanismos de associação entre os antígenos e os alelos de histocompatibilidade com as doenças.** Medicina, Ribeirão Preto, 2000;33:7-18.

Filho, MA, Ramalho, HJ. **Revisão/Atualização em Transplante Renal: Novos agentes imunossupressores.** J. Bras. Nefrol. 1997;19:2.215-23

Guillaume T, Rubinstein DB, Syman M. **Immune reconstitution and immunotherapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation.** Blood 1998;92:1.471-90.

Hara M, Kingsley CI, Niimi M, Read S, Turvey SE, Bushell AR, Morris PJ, Powrie F, Wood KJ. **IL-10 is required for regulatory T cells to mediate tolerance to alloantigens in vivo.** J Immunol. 2001;166:6.3789-96.

Johnston RB Jr., Stroud RM. **Complement and host defense against infection.** J Pediatr, 1977;90:169-79.

Klein, J.; Sato, A. **The HLA system: first of two parts.** The New England Journal of Medicine. 2000;343:10.702-9, .

Knight SC, Stagg AJ. **Antigen-presenting cell types.** Curr Opin Immunol. 1993;5:374-82.

Leitenberg D, Rapperport JM, Smith BR. **B-cell precursor bone marrow reconstitution after bone marrow transplantation.** AmJ Clin Pathol. 1994;102:231-6

Lima, FA; Carneiro-Sampaio, M. **O Papel do Timo no desenvolvimento do Sistema Imune.** Pediatria (São Paulo). 2007;29:1.33-42.

Lum LG. **The kinetics of immune reconstitution after human marrow transplantation.** Blood 1987;69:369-80.

Machado C.M. **Reimmunization after bone marrow transplantation. Current recommendations and perspectives.** Rev. bras. hematol. hemoter. 2002;24:3.212-18.

Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. **Pharmacology of immunosuppressive medications used in renal diseases and transplantation.** Am. J. Kidney Dis. 1996; 2815:631-67.

Mckenna AM, P. M Malcolm, Maung A. A, Fujimi, S, Delisle, A, Lapchak P.H, Rogers S, Lederer J.A, Mannick, J.A. **Increased CD4+ CD25+ T regulatory cell activity in trauma patients depresses protective Th1 immunity.** Ann Surg. 2006;244:4.514-23.

Mackell CL, Gress RE. **Pathways of T-cell regeneration in mice and humans: implications for bone marrow transplantation and immunotherapy.** Immunol Rev 1997;157:61-72

Montagnino G, Lorca E, Tarantino A, Bencini P, Aroldi A, Cesana B, Braga M. **Cancer incidence in 854 kidney transplant recipients from a single institution: comparison with normal population and with patients under dialytic treatment.** Clin. Transplant. 1996;10:461-9.

Mussi-Pinhata MM, Rego MA. **Particularidades imunológicas do pré-termo extremo: um desafio para a prevenção da sepse hospitalar.** J Pediatr (Rio J); 2005;81:1.59-68.

Ochs L, Shu XO, Miller J, Enright H, Wagner J, Filipovich A, Miller W, Weisdorf D. **Late infections after allogeneic bone marrow transplantation: comparison of incidence in related and unrelated donor transplant recipients.** Blood; 1995;86:3.979-86.

Parkman R, Weinberg KI: **Immunologic reconstitution following hematopoietic stem cell transplantation. In: Hematopoietic cell transplantation.** Ed:Thomas ED, Blume KG, Forman SJ. Blackwell Science Inc. 1996:704-11.

Parkman R, Weinberg KI. **Immunological reconstitution following bone marrow transplantation.** Immunol Rev 1997;157:73-8

Perissé, A.R.S 2001. **Revisões sistemáticas e diretrizes clínicas**. Rio de Janeiro: Reichmann e Afonso, 2001.

Reis, MA. L; Visentainer, JEL. **Reconstituição imunológica após o transplante de medula óssea alogênico**. Rev. bras. hematol. hemoter. 2004;26:3.212-17

Roberts MM, To LB, Gillis D, Mundy J, Rawling C, Ng K, Juttner CA. **Immune reconstitution, autologous marrow transplantation and allogeneic bone marrow transplantation**. Bone Marrow Transplant 1993;12:469-75.

Rocha, PN, Plumb TJ, Crowley SD, Coffman TM. **Effector mechanisms in transplant rejection**. Immunological Reviews, 2003;196:51-64.

Rook AH, Jaworsky C, Nguyen T, Grossman RA, Wolfe JT, Witmer WK, Kligman AM. **Beneficial effect of low dose systemic retinoid in combination with topical tretinoin for the treatment and prophylaxis of premalignant and malignant skin lesions in renal transplant recipients**. Transplantation 1995;59:714-9.

Salomão, A. **Imunossupressão em Transplante Renal de Adultos: Conceitos Básicos e Aplicação Clínica**. Prática Hospitalar; Ano IX; 2007;52:177-82

Seadi, Claudete. **Princípios básicos de Imunologia**. Canoas-RS. Ed. da Ulbra. 1998.

Silva MM, Bouzas LFS, Filgueira AL. **Manifestações tegumentares da doença enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea**. An Bras Dermatol. 2005;80:69-80

Spangrude GJ, Cooper DD. **Paradigm shifts in stem-cell biology**. Semin Hematol. 2000;37:3-10.

Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, Fisher L, Buckner GD, Meyers JD, Counts GW, Bowden RA, Petersen FB, Witherspoon RP, Budinger MD, Schwartz RS, Appelbaum FR, Clift RA, Hansen JA, Sanders JE, Thomas ED, Storb R. **Immunomodulator Y and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation**. N Engl J Med 1990;323:705-12.

Tani, C. M. **Perfil do HLA de classe II de pacientes com hepatite C e característica de hepatite auto-imune.** 2006. 140f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2006.

Thomas ED. **Landmarks in the development of hematopoietic stem cell transplantation.** World J Surg. 2000;24:815-18.

Turner, D. **The human leukocyte antigen (HLA) system.** Vox Sanguinis, 2004;1:87-90.

Yewdell JL, Bennink JR. **Antigen processing: a critical factor in rational vaccine design.** Semin Hematol. 1993;30:4.26-30.

Voltarelli JC, Stracieri ABPL. **Aspectos imunológicos dos transplantes de células tronco-hematopoéticas.** Medicina, Ribeirão Preto, 2000;33:443-62.

Witherspoon RP, Goehle S, Kretschmer M, Storb R. **Regulation of immunoglobulin production after human marrow grafting: the role of helper and suppressor T cells in acute graft-versus-host disease.** Transplantation. 1986;41:328-35.