

# Imunidade é Vida

*Dr. Howard Glicksman(\*)*

## Parte I

Você tem que se cuidar para não se machucar seriamente. Tem que saber aonde vai e o que faz, usando o bom senso e os cinco sentidos. Normalmente, a capacidade que o seu corpo possui de interromper os sangramentos e de se curar é suficiente para mantê-lo em funcionamento. Mas viver no mundo significa também que o seu corpo tem que se defender de inimigos que não pode detectar pelos sentidos, e dos quais não pode fugir correndo. Você está constantemente exposto a micro-organismos: bactérias, vírus e fungos, pequenos demais para serem vistos a olho nu. A experiência clínica mostra que se estes micróbios infectam o corpo e se espalham, então pode sobrevir uma doença séria, ou uma deficiência permanente, ou até mesmo a morte.

As infecções podem ocorrer em quase todos os órgãos do seu corpo. Se os pulmões pegam uma infecção por pneumonia bacteriana, ela pode reduzir a sua capacidade de injetar a quantidade necessária de oxigênio e de expelir a quantidade necessária de dióxido de carbono, o que pode levar à insuficiência respiratória e à morte. Se o sistema gastro-intestinal pega uma infecção por gastroenterite viral, a redução na ingestão oral e os vômitos e diarreia associados podem levar a uma severa perda de água, causando desidratação, desequilíbrio químico e morte. Se o cérebro pega uma infecção por meningite fúngica, a perda de função no sistema nervoso central pode provocar fraqueza e confusão, levando ao coma e à morte. Acho que você entendeu perfeitamente bem o recado....

Em se tratando de um ataque microbiano, como acontecia numa cidade medieval, o seu corpo usa uma dupla estratégia defensiva. Primeiro, assim como a barreira passiva das muralhas e do fosso cheio de obstáculos servia para repelir invasões, o seu corpo possui células especializadas (epitélio) na superfície da pele e no revestimento dos tratos respiratório, gastro-intestinal e genito-urinário, que agem como barreiras passivas contra a entrada de micróbios. Se os micro-organismos invasores rompem essa primeira linha de defesa, então a segunda linha de defesa (o sistema imunológico), consistindo de diferentes células e proteínas, entra em ação para tentar destruí-los exatamente como faziam os defensores da cidade.

Em tempos idos, quando os intrusos rompiam as defesas de uma cidade, usando armas e escudos para proteção, eles mutilavam e matavam para pilhá-la e conquistá-la. Do mesmo modo, depois de romper a barreira passiva da sua pele (geralmente com um arranhão ou corte) ou do sistema respiratório, os micróbios invasores podem pilhar o seu corpo, usando os nutrientes contidos nos fluidos ou vivendo e crescendo dentro das células. Assim, ao contrário de uma cidade que era assaltada por um número finito de atacantes, uma infecção microbiana

normalmente envolve uma pequena força invasora que, uma vez dentro do corpo, pode se multiplicar rapidamente usando os recursos do seu hospedeiro. A tarefa do sistema imunológico é limitar a difusão da infecção microbiana pelo corpo, preservando as funções dos órgãos e permitindo que você viva.

Há muitos tipos diferentes de bactérias, vírus e fungos, e os poucos que desenvolveram a capacidade de romper a sua primeira linha de defesa e entrar em guerra com o seu sistema imunológico são chamados de patógenos. Se os patógenos não são retidos nos tecidos através dos quais eles entram no corpo (e.g. a pele, o sistema respiratório), eles podem migrar para os vasos linfáticos. O sistema linfático consiste em minúsculos canais com finíssimas paredes que carregam linfa, um líquido originado dos fluidos que não são recolhidos de volta às veias ao final da capilaridade. Todo tecido e órgão do seu corpo é drenado por vasos linfáticos que, eventualmente, acabam escoados para o sistema venoso. É através do sistema linfático que os micróbios invasores conseguem acesso à corrente sanguínea e, através dela, a todos os outros tecidos e órgãos do corpo. Isto pode provocar uma situação potencialmente fatal, chamada sepsis, que causa a morte de meio milhão de pessoas nos EUA todo ano.

Aqui é importante notar o que a experiência clínica demonstra: para que os nossos primitivos ancestrais tivessem sobrevivido tempo suficiente para se reproduzirem, eles precisariam ter esse duplo sistema defensivo. Porque nem as barreiras passivas que protegem os tecidos subjacentes e nem o sistema imunológico são capazes, por si mesmos, de proteger o corpo contra infecções potencialmente letais. Ambos têm que estar presentes e perfeitamente funcionais para que o corpo sobreviva na natureza.

\*\*\*

Três perguntas para o Sr. Darwin:

1. Como é que o meu corpo antecipou a necessidade de se proteger da invasão microbiana, criando barreiras passivas como as células epiteliais na superfície da minha pele e revestindo os meus tratos respiratório, gastro-intestinal e genito-urinário, e de onde veio esta informação?
2. Como é que o meu corpo soube que ter apenas barreiras passivas contra a invasão microbiana, embora vital para a sobrevivência, não seria suficiente, e de onde veio a informação para produzir as diferentes células e proteínas que compõem o meu sistema imunológico?
3. De onde é que veio a informação que diz às diferentes células e proteínas do meu sistema imunológico quais células são intrusos que precisam ser destruídos e quais fazem parte do meu corpo e devem ser deixadas em paz?

## Parte II

Vivendo no mundo, o seu corpo corre o risco de ser infectado por micro-organismos – bactérias, vírus e fungos – causadores de doenças (patogênicos). Se conseguirem se espalhar, estes micróbios causarão deficiências permanentes e até mesmo a morte. Da mesma forma que uma cidade medieval usava muralhas e um fosso como barreiras passivas contra invasões, o seu corpo usa células especializadas (epitélio) na superfície da pele e revestimentos nos tratos respiratório, gastro-intestinal e genito-urinário como barreiras passivas contra a entrada de micróbios. Se os micro-organismos rompem esta primeira linha defensiva e entram nos tecidos logo abaixo, se deparam com o sistema imunológico, o qual consiste em diferentes células e proteínas. Os socorristas em uma invasão microbiana consistem nas células e proteínas do sistema imunológico inato (natural), com o qual todos nós nascemos. E, à semelhança das sentinelas em tempos passados, o sistema imunológico inato tem quatro tarefas importantes a desempenhar.

A primeira tarefa é identificar a força microbiana invasora que precisa ser destruída. Dito de outro modo: são células do hospedeiro (próprias) ou células estranhas (não próprias)? Afinal, como o serviço do seu sistema imunológico é matar os micróbios invasores, é melhor ter certeza de que aquilo que ele está encontrando é de fato estranho e de fato precisa ser destruído; do contrário, ele pode acabar matando acidentalmente as suas próprias células. Em vez de usar olhos e orelhas para ver e ouvir o inimigo, as suas células interagem com outras células, tanto estranhas quanto domésticas, por meio da superfície das suas membranas plasmáticas. Para detectar um conjunto específico de substâncias químicas na superfície de uma outra célula (um micróbio patogênico, por exemplo), a membrana plasmática nas células imunológicas possui receptores específicos que se prendem a eles (como a chave num cadeado). As células imunológicas do sistema nativo têm aproximadamente 1000 diferentes receptores na membrana plasmática, os quais lhes permitem se prender às proteínas estranhas (não presentes nas células humanas) que estão na superfície dos micróbios patogênicos. Assim elas conseguem não só identificá-los como invasores a serem destruídos, mas também ativar seus mecanismos de defesa.

A segunda tarefa das células imunológicas do sistema inato é enviar mensagens para trazer outros defensores ao campo de batalha. Estas células imunológicas ativadas fazem isto liberando substâncias químicas (citocinas). As citocinas não apenas aumentam o fluxo sanguíneo no local da infecção, como também atraem diversas células imunológicas e proteínas ao campo de batalha, permitindo que vazem do sangue pelos vasos capilares. Isto provoca inchaço e vermelhidão na área em volta da infecção, um processo chamado “inflamação”.

A terceira tarefa é mandar informações sobre o inimigo para os reservas. Alguns dos socorristas ativos fazem isto recortando pedaços dos micróbios que encontram (quase sempre mortos por eles) e colocando-os na superfície da célula. As células de reserva então podem aparecer e

conferir a informação, de modo a se prepararem melhor para o que as aguarda.

A quarta tarefa é usar diversas armas para matar os invasores e impedir que a infecção se espalhe mais.

Um defensor importante contra as infecções é um tipo de glóbulo branco chamado “neutrófilo”, que faz parte do sistema imunológico inato. Os neutrófilos, assim como outras células sanguíneas (glóbulos vermelhos, plaquetas), são fabricados na medula óssea. Depois de serem equipados com os armamentos de que precisam, entram no sangue para ficar de ronda contra os micróbios invasores. Quando a batalha na superfície se enfurece, ativando as outras células imunológicas do sistema inato, eles liberam citocinas (conforme já descrito acima na segunda tarefa). Estas substâncias químicas deixam porosas as paredes dos vasos capilares, permitindo aos neutrófilos saírem escondidos do sangue para surgirem no campo de batalha dos tecidos. Usando receptores específicos, os neutrófilos se movem rapidamente até o local no campo de batalha onde a concentração dessas citocinas está se elevando. Algo semelhante ao que ocorre quando o cachorro *bloodhound* se desloca na direção da presa farejando a maior concentração de odor, ou quando o tubarão vai na direção da vítima seguindo a maior concentração de sangue. Chegando aos micróbios invasores, os neutrófilos se tornam ativos e usam os receptores na membrana plasmática para se prenderem aos padrões químicos específicos da superfície do invasor (conforme descrito acima na primeira tarefa). Daí, os neutrófilos ativos geralmente cercam e engolem o micróbio num processo chamado “fagocitose”. Depois liberam diversas substâncias químicas e enzimas para matá-lo e digerir-lo (como descrito acima na quarta tarefa). Após executarem o seu serviço, os neutrófilos geralmente morrem; são estes neutrófilos mortos que formam a maior parte do pus.

O que determinava a sobrevivência de uma cidade medieval era ter um número suficiente de defensores capazes de se mover rapidamente, com poder de fogo suficiente para se proteger contra uma força invasora. Do mesmo modo, seu corpo precisa ter um número suficiente de neutrófilos capazes de se mover rapidamente do sangue para os tecidos, com poder de fogo suficiente para protegê-lo contra uma infecção que ponha a sua vida em risco. A experiência clínica nos ensina que o sangue deve ter pelo menos 1,5 bilhões de neutrófilos por litro para uma defesa adequada contra infecções sérias. Como os neutrófilos não podem se multiplicar (como os micróbios) e normalmente vivem apenas algumas horas no sangue e nos tecidos, a medula óssea precisa produzir aproximadamente cem bilhões por dia (ou seja, um milhão por segundo!). Para manter esta produção constante, as células de suporte na medula óssea liberam uma citocina chamada Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos (FECG), que se prende a receptores específicos nas células imaturas (células-tronco) da medula óssea e lhes ordena que se transformem em neutrófilos. Além disto, em resposta a uma infecção, algumas células imunológicas ativas liberam FECG, freqüentemente dobrando ou triplicando o número de neutrófilos no sangue. Assim, mesmo que os neutrófilos não possam se multiplicar por conta própria, algumas células imunológicas estimulam a medula óssea para aumentar a produção de neutrófilos; isto permite que o seu corpo envie um número suficiente deles ao campo de batalha, de modo que você possa viver para lutar um dia a mais.

Entretanto, em se tratando de vida e de ser capaz de se defender de micróbios invasores para não morrer de uma infecção devastadora, os números reais têm conseqüências reais. A experiência clínica demonstra que se o corpo não tem um número suficiente de neutrófilos funcionais, que possam caçar e matar um número suficiente de micróbios invasores, ele morre. A causa mais comum para isto é um problema na medula óssea chamado “neutropenia”, geralmente relacionado ao câncer e aos seus tratamentos. Neutropenia grave é ter uma contagem de neutrófilos abaixo de 500 milhões por litro de sangue, e quase sempre está associada a um elevadíssimo risco de sepse e morte. Isto porque simplesmente não há um número suficiente de neutrófilos para patrulhar o corpo contra os invasores. É como não ter um número suficiente de defensores para impedir que os invasores escalem as paredes e tomem controle de uma cidade medieval. O resultado mais provável, como se pode esperar, é a morte e a destruição.

\*\*\*

Três perguntas para o Sr. Darwin:

1. De onde veio a informação para prover as células do meu sistema imunológico inato com receptores que detectam mil padrões químicos diferentes na superfície dos micro-organismos invasores, de modo que possam reconhecê-los como estranhos a serem destruídos?
2. De onde veio a informação para equipar os meus neutrófilos com tudo aquilo de que precisam para ir na direção dos micro-organismos invasores, detectá-los, engoli-los e matá-los para que eu possa permanecer vivo?
3. Como é que o meu corpo sabe quantos neutrófilos precisa fabricar por segundo para que possa me defender da morte por infecção, e de onde é que veio esta informação?

## Parte III

Seu corpo está sob constante ataque de poderosos micróbios causadores de doenças (patogênicos). Geralmente são bactérias, vírus e fungos que, se tiverem a chance, vão provocar uma infecção e a morte. A sua primeira linha de defesa é a pele e o tecido epitelial que reveste os tratos respiratório, gastro-intestinal e genito-urinário. Quando os micro-organismos atravessam esta barreira passiva, se deparam com o sistema imunológico. As células imunológicas e proteínas que reagem em primeiro lugar a esta invasão de micróbios compõem o sistema imunológico inato, que todos possuem no nascimento. Elas percebem que uma invasão está em andamento, soam o alarme, enviam informações aos reservas e tentam matar os invasores. As células e proteínas do sistema imunológico nativo têm em sua superfície receptores que podem identificar cerca de mil padrões químicos estranhos na superfície dos micróbios invasores. Elas se ativam pelo uso dos receptores para travar nestas substâncias químicas estranhas, e depois usam o seu arsenal para tentar incapacitá-los e matá-los. Assim, mesmo que o sistema imunológico inato só possa identificar um número limitado de invasores, ele é capaz de colocar rapidamente um grande contingente no campo de batalha e iniciar a defesa do corpo.

Muitos micróbios patogênicos, porém, encontraram modos de escapar das células e proteínas do sistema imunológico inato, ou de se defender delas. Para se defender destes invasores mais agressivos, as células e proteínas do sistema imunológico adaptativo precisam entrar em ação com uma dose extra de inteligência, poder de fogo e precisão de mira. Ao contrário do sistema imunológico inato, que se acha presente no nascimento, este sistema se desenvolve com o tempo. Constitui-se nos reservas aos quais se recorre para estruturar uma resposta mais específica depois de alguns dias. A experiência clínica demonstra que sem a barreira passiva do epitélio, sem os socorristas do sistema imunológico inato, e sem os reservas do sistema imunológico adaptativo, os nossos ancestrais mais antigos não poderiam ter vivido tempo suficiente para se reproduzir; teriam morrido de infecção.

As células do sistema imunológico adaptativo se denominam linfócitos, e são produzidas na medula óssea. Uma parte delas (células T) migra para o timo e ali amadurece. Outra parte (células B) permanece na medula óssea. Todas acabam por entrar no sangue até chegarem aos linfáticos, os minúsculos vasos que contêm o fluido que não é posto de volta em circulação pelos capilares. Daqui elas vão aos gânglios linfáticos e depois retornam através das veias para a corrente sanguínea, em busca de proteínas estranhas. Uma das principais diferenças entre estas células e as células do sistema imunológico inato é que, em vez de ter receptores capazes de detectar cerca de mil padrões químicos diferentes, cada uma delas tem cerca de cem mil receptores capazes de detectar um único padrão químico específico. Estima-se que, no seu conjunto, as células e proteínas do sistema imunológico adaptativo sejam capazes de detectar aproximadamente dez bilhões de padrões químicos diferentes. Portanto, em contraste com as células e proteínas do sistema imunológico inato, que têm mil receptores diferentes e são capazes de detectar e neutralizar um monte de invasores diferentes, cada uma das células e

proteínas do sistema imunológico adaptativo é capaz somente de detectar e neutralizar alguns poucos invasores diferentes. São os socorristas do sistema imunológico inato que fornecem a informação sobre o inimigo, e que ativam no sistema imunológico adaptativo as células e proteínas corretas que auxiliam na defesa.

As proteínas do sistema imunológico adaptativo são denominadas anticorpos. Também são conhecidas como gama-globulinas ou imunoglobulinas (Ig). Quando as células e proteínas do sistema imunológico inato liberam citocinas para provocar uma inflamação, o resultado é que os anticorpos extravasam do sangue para o campo de batalha. Sua especialidade é ajudar outras células e proteínas imunológicas na identificação e eliminação de micróbios, na neutralização de toxinas e na prevenção do alastramento da infecção. Eis como operam.

As células B contêm cerca de cem mil receptores específicos na superfície celular. Quando encontram uma proteína estranha (antígeno) num micróbio, uma que combina com o receptor específico, prendem-se a ela, tratam dela, e depois a recolocam na superfície. Quando uma célula T, previamente ativada pelo encontro com o mesmo antígeno, se prende àquele que está na célula B, envia citocinas para fazer a célula B amadurecer e se transformar num plasmócito que fabrica milhões de anticorpos. Estes anticorpos têm o mesmo padrão químico que lhes permite se prender aos mesmos antígenos que os ativaram e ativaram a célula T (auxiliar) da primeira vez.

Os anticorpos são proteínas em formato de Y. As pontas dos dois braços contêm o padrão químico específico que lhes permitem se prender a um antígeno em particular no invasor estranho; é chamado de Fragmento de Ligação ao Antígeno (fragmento FLA). Alguns micróbios possuem defesas com as quais eles desafiam as células e proteínas do sistema imunológico inato. Porém, quando os anticorpos se ativam e prendem os seus fragmentos FLA à superfície destes patógenos, estes perdem a capacidade de evasão e resistência àquelas células. Quando isto acontece, a base do anticorpo, chamado Fragmento Constante (FC), também se ativa. As células do sistema imunológico inato possuem na superfície receptores que podem se prender aos fragmentos FC dos anticorpos que agora cobrem literalmente esses patógenos; isto lhes permite vê-los e capturá-los.

Os anticorpos auxiliam de várias outras maneiras as células e proteínas do sistema imunológico inato, que assim dão conta do serviço de defender o corpo contra as infecções que podem matá-lo. Tanto é assim que a experiência clínica mostra que a vida humana depende de haver um número suficiente de anticorpos.

As imunodeficiências primárias são doenças genéticas: a pessoa nasce com uma resposta imunológica fraca às infecções. Um exemplo é a agamaglobulinemia, que envolve um defeito na função das células B e uma ausência quase completa de anticorpos. Os bebês recebem das mães, através dos anticorpos que atravessam a placenta até suas correntes sanguíneas, uma imunidade temporária. Depois de seis meses, porém, eles começam a contrair infecções que, sem a medicina moderna, levariam rapidamente à morte. Isto mostra que, sem anticorpos, os nossos

primeiros ancestrais jamais teriam sobrevivido, mesmo tendo em pleno funcionamento as outras peças todas do sistema imunológico.

Por fim, é bom estar ciente daquilo que a experiência clínica demonstra: assim como a seqüência de coagulação deve se ativar apenas quando necessária e ficar inativa caso contrário, também os anticorpos não devem levar o corpo a reagir exageradamente contra si mesmo ou contra antígenos relativamente inofensivos; quando isto acontece, o resultado pode ser uma enfermidade severa ou até a morte. As alergias, como rinite e asma, são provocadas por determinadas respostas dos anticorpos ao pólen, a uma picada de abelha ou a outras substâncias químicas; as alergias podem causar até choque anafilático e morte. A reação inadequada dos anticorpos ao tecido normal, pela ativação do sistema imunológico, se chama doença auto-imune e causa inflamação, lesão e até mesmo a destruição de diferentes órgãos e tecidos. Exemplos disto são a artrite reumatóide e o lúpus. Portanto, é vital que não somente estejam presentes todos os componentes do sistema imunológico, mas também que estejam devidamente controlados.

\*\*\*

Três perguntas para o Sr. Darwin:

1. De onde veio a informação para dar às células e proteínas do meu sistema imunológico adaptativo a capacidade de detectar cerca de dez bilhões de padrões químicos diferentes?
2. Como é que as células B passaram a depender das células T (auxiliares) para se converter em plasmócitos capazes de produzir anticorpos, e como os organismos intermediários sobreviveram sem uma das duas?
3. Como é que o meu corpo sabe quantas células e proteínas são necessárias para o sistema imunológico adaptativo funcionar perfeitamente, me mantendo assim saudável e livre da morte por infecção?

--

(\*) Traduzido por André Carezia a partir de artigos originais publicados no website do autor: <http://arn.org/docs/glicksman/oba.html>