IMUNOLOGIA NA PRÁTICA

Desenvolvimento do Sistema Imune e Investigação Inicial

Aula 00 · Material Complementar

PALESTRANTE

Prof. Dr. Antônio Condino Neto

MATERIAL COMPLEMENTAR

WorldMed Academy

00

Desenvolvimento do Sistema Imune e Investigação Inicial

Docente: **Prof. Dr. Antônio Condino Neto**

Aula inaugural

Esta é a aula inaugural do curso, ministrada pelo Prof. Dr. Antônio Condino Neto, professor sênior de imunologia com longa atuação no Departamento de Imunologia da Universidade de São Paulo. Trata-se de uma aula panorâmica, que percorre o desenvolvimento do sistema imune, seus principais componentes e o posicionamento da imunologia clínica na prática médica atual — a base conceitual sobre a qual os módulos seguintes, dedicados a cada grupo de Erros Inatos da Imunidade (EII), serão construídos.

O desenvolvimento assíncrono do sistema imune

O sistema imune se desenvolve junto com os demais órgãos e sistemas do corpo, mas de forma **assíncrona**: segue um ritmo próprio, que não acompanha necessariamente o ritmo de crescimento de outros órgãos.

A contagem de linfócitos ilustra bem esse padrão: quanto mais jovem a criança, maior a contagem de linfócitos circulantes, e essa contagem tende a diminuir progressivamente ao longo da vida. Essa atividade linfoproliferativa intensa no início da vida reflete um sistema imune que ainda está recebendo informações do ambiente e desenvolvendo suas habilidades de memória — por isso o predomínio, nessa fase, de células "virgens" (ainda não expostas a antígenos), em contraste com o idoso, que tem menos linfócitos circulantes e cuja população é, em sua maior parte, de memória.

O crescimento dos órgãos linfoides segue um padrão próprio, com pico proporcionalmente maior na idade escolar (entre os 4 e os 12 anos): é comum, nessa faixa etária, encontrar amígdalas e adenoides grandes, linfonodos palpáveis no pescoço, na axila e na região inguinal, e por vezes até o baço torna-se palpável ou percutível — achados que, na criança em idade escolar, costumam ser fisiológicos. Esse ritmo é distinto do crescimento de outros sistemas: o sistema nervoso central tem seu crescimento acelerado logo no início da vida (a criança já nasce com

uma cabeça proporcionalmente grande em relação ao corpo), o crescimento corporal geral segue seu próprio padrão, e o desenvolvimento urogenital tem seu pico apenas na adolescência.

A maturação por etapas: do sistema inato ao adaptativo

Entre os principais componentes celulares do sistema imune estão a série linfoide (linfócitos T e linfócitos B — estes últimos responsáveis pela produção de anticorpos) e a série mieloide, que compõe o sistema imune inato (neutrófilos, basófilos, macrófagos), além de fatores humorais como o sistema complemento.

PONTO IMPORTANTE

Do ponto de vista filogenético, os componentes do sistema imune inato (neutrófilos e sistema complemento) são os mais antigos na escala evolutiva das espécies, e por isso atingem plena funcionalidade muito cedo — já no primeiro ano de vida. Os linfócitos T amadurecem em seguida, atingindo um grau de maturidade satisfatório por volta do segundo ano de vida. Já a resposta de anticorpos — incluindo os anticorpos antipolissacarídicos, a IgA de mucosa, a IgG2 (importante na opsonização de bactérias encapsuladas) e a IgA sistêmica — é a mais tardia, só amadurecendo plenamente na adolescência e na vida adulta. Os linfócitos T e os linfócitos B produtores de anticorpos constituem a memória imunológica: um sistema mais sofisticado e, filogeneticamente, mais recente — por isso o desenvolvimento mais tardio.

O "vale de anticorpos" e a importância do aleitamento materno

Essa cronologia tem uma consequência prática relevante. Ao nascer, recebemos da mãe, via placenta, anticorpos predominantemente da classe IgG — em concentração igual ou levemente superior à materna. Após o nascimento, esses anticorpos maternos vão sendo eliminados a um ritmo aproximado de 50% a cada quatro semanas, seguindo a farmacocinética própria da IgG. Isso significa que, por volta do quarto mês de vida, praticamente todo o estoque de anticorpos maternos já foi consumido — momento em que a produção própria de anticorpos da criança ainda está longe de sua maturidade plena.

EXEMPLO

Imagine uma criança que, aos seis meses de idade — quando termina a licença-maternidade —, é matriculada em uma creche. Esse é justamente o cenário mais desafiador do ponto de vista imunológico: a criança está no "vale de anticorpos", isto é, no momento de

> menor concentração de anticorpos que terá ao longo de toda a vida, porque os anticorpos maternos já se esgotaram e a produção própria ainda é imatura. Se, além disso, ela não recebeu aleitamento materno — que transporta ativamente IgA e também IgG, reforçando a defesa da criança contra infecções —, essa vulnerabilidade se torna ainda maior.

Quando suspeitar de um erro inato da imunidade

As infecções na prática clínica

As infecções respondem, em média, por 80% das doenças na vida adulta, 73% das doenças em pediatria e cerca de 30% dos atendimentos em salas de emergência — um capítulo central da medicina que não envolve apenas os micro-organismos (bactérias, vírus, fungos), mas, sobretudo, a resposta imunológica do hospedeiro. É preciso sempre considerar os dois lados dessa equação: a agressividade do agente infeccioso e a competência imunológica de quem é infectado.

Entre as crianças acompanhadas ambulatorialmente, cerca de 50% são saudáveis — o que significa que suas infecções estão dentro da cota habitual esperada para a faixa etária —, 30% apresentam doenças alérgicas (as mais frequentes sendo as alergias respiratórias, dermatológicas e alimentares), 10% têm doenças ou anomalias crônicas e 10% têm alguma imunodeficiência, tipicamente se apresentando com infecções recorrentes.

Os sinais de alerta da Fundação Jeffrey Modell

A Fundação Jeffrey Modell é uma organização dedicada à causa das imunodeficiências, promovendo programas educativos ao redor do mundo e fomentando pesquisa na área — hoje também designada, de forma mais ampla, como Erros Inatos da Imunidade. Um de seus principais legados são os sinais de alerta para imunodeficiência: sinais clínicos de fácil reconhecimento que permitem ao médico suspeitar que uma imunodeficiência primária esteja por trás de um quadro clínico.

PONTO IMPORTANTE

Sinais de alerta de imunodeficiência

- Duas ou mais infecções de ouvido (otites) no ano, exigindo tratamento antibiótico.
- Duas ou mais infecções em outros órgãos ou tecidos que exijam tratamento antibiótico no ano.
- Duas ou mais pneumonias no ano, exigindo tratamento antibiótico.

- Falha de crescimento e desenvolvimento (dificuldade de ganho de peso e de estatura).
- Infecções em órgãos e tecidos profundos.
- Estomatites de repetição (aftas recorrentes, por vezes extensas e dolorosas).
- Duas ou mais internações para tratamento antibiótico, pela gravidade das infecções.
- História familiar de infecções de repetição, sugerindo herança genética.

Na prática, esse quadro costuma se apresentar de forma progressiva: uma criança com infecções de ouvido recorrentes — muitas vezes já evoluindo para otite crônica supurativa com sequela timpânica —, rinossinusite de repetição e pneumonias de repetição, associada a dificuldade de crescimento e desenvolvimento. Mas o espectro pode ser bem mais grave: abscesso hepático, abscesso cutâneo, infecção renal do tipo pielonefrite, quadros de sepse, diarreia persistente grave com distúrbio metabólico exigindo internação, linfadenites e abscessos, infecções orais — sempre associados, com frequência, a uma história familiar de infecções de repetição.

Investigação diagnóstica inicial

Uma vez levantada a suspeita, o primeiro passo é verificar se há um imunologista disponível na região — que conduzirá a investigação detalhada. Na ausência de um especialista, a avaliação inicial já pode ser conduzida com recursos amplamente disponíveis em laboratórios de patologia clínica comuns.

Roteiro clínico-laboratorial básico

A investigação parte da história clínica e do exame físico, à luz dos sinais de alerta já descritos, complementados por:

- **Hemograma completo**, com atenção especial à contagem de linfócitos, de granulócitos e de eosinófilos — pode faltar neutrófilos (casos de neutropenia) ou linfócitos (casos de linfopenia, sugestivos de imunodeficiências celulares combinadas).
- **Dosagem de imunoglobulinas** (IgG, IgA, IgM), comparada a tabelas de normalidade por idade. Níveis de IgG muito baixos, isolados ou associados a outras classes de imunoglobulinas baixas, sugerem uma deficiência de anticorpos, que exige investigação mais aprofundada.
- **Dosagem de anticorpos específicos** — por exemplo, sorologia para pneumococo (painel de 23 sorotipos), e anticorpos para tétano e difteria, que avaliam a memória imunológica vacinal e a capacidade do sistema imune de preservar essa memória de forma protetora.

PONTO IMPORTANTE

É possível — e relativamente comum, sobretudo em crianças pequenas — encontrar níveis totais de IgG normais, mas com deficiência do repertório de anticorpos específicos (por exemplo, contra o pneumococo, uma bactéria encapsulada). Essa deficiência de anticorpos específicos pode ter origem genética ou ser temporária, relacionada à imaturidade imunológica própria da idade — mas, em ambos os casos, exige conduta específica para proteger a criança de novas infecções.

Subpopulações linfocitárias

Por citometria de fluxo, é possível quantificar as principais subpopulações de linfócitos, cada uma com um papel distinto:

- **CD3**: linfócitos T totais.
- **CD4**: função de regulação e organização da resposta imune.
- **CD8**: função efetora.
- **CD19**: linfócitos B, responsáveis pela produção de anticorpos.
- **CD56/CD16**: células natural killer (NK), envolvidas, por exemplo, na imunidade contra o câncer.

Testes funcionais

A contagem numérica não é suficiente para excluir uma imunodeficiência: um parâmetro pode estar numericamente normal e, ainda assim, ser funcionalmente deficiente. Por isso, a investigação conta com testes funcionais específicos:

- **Testes linfoproliferativos**: é possível ter uma contagem de linfócitos normal, mas observar, no teste funcional, que essas células não proliferam adequadamente — um defeito funcional presente apesar da contagem normal.
- **Avaliação da explosão respiratória dos neutrófilos**: ao fagocitar uma bactéria, o neutrófilo normal ativa a chamada explosão respiratória, gerando radicais livres dentro do fagolisossomo que garantem sua ação microbicida.

DEFINIÇÃO — DOENÇA GRANULOMATOSA CRÔNICA

Imunodeficiência na qual o neutrófilo é incapaz de gerar os radicais oxidativos da explosão respiratória. Sem essa resposta, a bactéria fagocitada sobrevive no interior do fagolisossomo, e as infecções não são controladas.

- **CH50**: avalia a via clássica do sistema complemento, que atua em conjunto com a via alternativa na atividade microbicida.

> **ATENÇÃO**
>
> Na ausência ou em defeitos do sistema complemento, há suscetibilidade aumentada à infecção por meningococo — esses pacientes podem apresentar meningites de repetição e, eventualmente, evoluir para infecção grave por meningococo, com risco de óbito.

- **Sequenciamento genético**, hoje disponível para investigar as mais de 500 doenças imunológicas já reconhecidas — e os testes mais específicos, para além dos aqui listados, ficam a cargo do especialista.

Classificação atual dos erros inatos da imunidade

A área de imunodeficiência primária é hoje classificada em grandes grupos, entre os quais:

- **Imunodeficiências combinadas**: defeitos que afetam simultaneamente linfócitos T e B.
- **Síndromes associadas a imunodeficiência**: defeitos genéticos com repercussão mais ampla, que afetam o sistema imune e outros órgãos e sistemas — como a síndrome de DiGeorge, que pode afetar tireoide, timo e coração, além do sistema imune.
- **Defeitos predominantes de anticorpos**: defeitos da célula B, como as agamaglobulinemias (nas quais a pessoa não consegue gerar anticorpos) e a imunodeficiência comum variável.
- **Doenças de desregulação do sistema imune**: um dos temas mais atuais e mais procurados em pesquisa nos últimos cinco a dez anos, reunindo doenças que cursam com extremos de alergia ou de hiperimunidade associados a deficiência imunológica — defeitos complexos, muitas vezes acompanhados, por exemplo, em serviços de reumatologia por uma doença autoimune complexa associada a infecções de repetição, sem que a hipótese de imunodeficiência seja levantada.
- **Defeitos dos fagócitos**: incluem a doença granulomatosa crônica (já descrita), defeitos numéricos (neutropenias) e defeitos de moléculas de adesão, que impedem os leucócitos de aderir à parede vascular e de migrar até os órgãos e tecidos.
- **Defeitos da imunidade inata ou intrínseca**: incluem as interferonopatias e as doenças autoinflamatórias — doenças genéticas nas quais o próprio sistema imune se auto-ativa e se auto-inflama, sem necessidade de um estímulo externo, levando a problemas dermatológicos, vasculares e articulares.
- **Deficiências do sistema complemento**: aumentam a suscetibilidade a infecções, como as por meningococo (já descritas).

- **Doenças genéticas da medula óssea**: afetam o órgão linfoide primário onde todas as células do sistema imune são geradas.
- **Fenocópias dos erros inatos da imunidade**: doenças autoimunes nas quais o próprio organismo gera autoanticorpos contra componentes do sistema imune, levando a uma deficiência funcional. Por exemplo, anticorpos antineutrófilos podem causar neutropenia, e anticorpos anti-interferon-gama podem levar a suscetibilidade a infecções por micobactérias (incluindo tuberculose) e por fungos.

Genótipo-fenótipo: mutações de ganho e de perda de função

Um dos avanços conceituais mais relevantes da genômica aplicada à imunodeficiência é a constatação de que a mesma mutação, num mesmo gene, pode produzir fenótipos clínicos opostos, dependendo se ela representa um ganho ou uma perda de função da proteína correspondente — e não apenas "o gene deixou de funcionar", como a genética clássica costumava enquadrar.

PONTO IMPORTANTE

Alguns exemplos ilustram bem esse princípio:

- **IRF4** (*Interferon Regulatory Factor 4*): pode levar a um fenótipo semelhante ao da doença de Whipple ou a um fenótipo de deficiência de anticorpos, conforme a mutação seja de ganho ou de perda de função.
- **CARD-11**: mutações de ganho de função associam-se a doenças linfoproliferativas; mutações de perda de função associam-se a uma forma de imunodeficiência combinada grave.
- **STAT-5B**: o ganho de função associa-se a um quadro de hiperimunidade; a perda de função associa-se à síndrome de Laron associada a imunodeficiência.

O caso do STAT1

O gene STAT1 — cuja relação com a imunodeficiência foi descrita em 2012 — codifica uma molécula sinalizadora central da resposta imune do tipo 1 (respostas TH1), atuando tanto na via do interferon gama quanto na via dos interferons do tipo 1 (alfa e lambda).

- Na **perda de função**, a via do interferon gama fica comprometida, gerando um fenótipo de infecções por micobactérias — incluindo tuberculose resistente ao tratamento ou micobacterioses atípicas —, e a via dos interferons alfa e lambda também é afetada, o que favorece infecções por herpesvírus no sistema nervoso central, já que essa via é central para a imunidade antiviral.

- No **ganho de função**, o STAT1 sinaliza em excesso, afetando também as vias do interferon gama e da IL-17 — o que se traduz clinicamente em candidíase de repetição e de difícil resolução. O mesmo excesso de sinalização pode se manifestar como doença autoimune, incluindo tireoidite de Hashimoto e lúpus eritematoso sistêmico — nesse caso, uma forma monogênica de lúpus.

O gene NEMO: um único gene, múltiplos fenótipos

O gene NEMO é fundamental para o desenvolvimento da resposta imune, sobretudo da imunidade TH1. Dependendo da região do gene e da molécula afetada, mutações no NEMO podem gerar fenótipos clínicos muito distintos entre si: desde displasia ectodérmica com linfedema, osteopetrose e doenças inflamatórias, até suscetibilidade a infecções piogênicas e por micobactérias, passando por comprometimento da resposta ao TNF-alfa (com um fenótipo semelhante à síndrome de hiper-IgE) e à interleucina-1, além de alterações no repertório de receptores de células T.

> **EXEMPLO**
>
> A displasia ectodérmica com imunodeficiência é um fenótipo bem reconhecido entre imunologistas: o paciente nasce sem glândulas sudoríparas e sem pelos (alopecia total), tem intolerância completa à luz e ao calor — porque não consegue suar e desenvolve hipertermia —, e apresenta dentes cônicos. É uma associação clínica curiosa o suficiente para virar anedota entre professores de imunologia, que às vezes brincam que esse conjunto de sinais (pele clara, intolerância à luz, necessidade de viver no escuro, dentes cônicos) lembraria a figura do Conde Drácula.

Panorama epidemiológico dos erros inatos da imunidade

Um campo em expansão acelerada

O número de doenças monogênicas reconhecidas na área cresceu de forma exponencial nas últimas três décadas: no início dos anos 1990, antes do ano 2000, eram conhecidas cerca de 10 a 20 doenças. Hoje, esse número está próximo de 560 — cerca de 559 doenças reconhecidas, sendo 485 já catalogadas em 2022 e mais 63 doenças monogênicas novas incluídas desde então, além de três fenocópias adicionais (causadas por autoanticorpos ou por mutações somáticas, e não por mutações germinativas clássicas). Esse salto foi impulsionado, sobretudo a partir do final da década de 1990, pelo avanço do sequenciamento genético que se seguiu ao lançamento do Projeto Genoma, em 1995.

As categorias que mais cresceram recentemente são as imunodeficiências sindrômicas — beneficiadas pelo avanço da genômica — e as doenças de desregulação imune, hoje reconhecidas e classificadas com o apoio de testes funcionais além do diagnóstico genético; essa última categoria já responde por cerca de 25% a 30% dos casos de imunodeficiência associados a desregulação imunológica. Os defeitos da imunidade intrínseca também vêm ganhando destaque, sobretudo na era pós-pandemia de covid-19, com o reconhecimento crescente de interferonopatias e doenças autoinflamatórias — hoje acompanhadas tanto por imunologistas quanto por reumatologistas.

Dados do Registro Latino-Americano de Imunodeficiências

Um trabalho colaborativo de 15 anos, publicado recentemente, reuniu dados de todo o continente: iniciado em 2009 com 25 centros em sete países, o registro chegou ao final de 2024 com 218 centros em 18 países, reunindo 9.307 pacientes (número que hoje já é ainda maior).

> **PONTO IMPORTANTE**
>
> Cerca de 60% dos casos registrados correspondem a defeitos predominantes de anticorpos — a imunodeficiência mais frequente, e aquela que mais exige terapia de reposição de imunoglobulinas. A idade média no diagnóstico ficou próxima dos 5 anos, com um atraso médio de cerca de 5 anos entre o início do quadro e o diagnóstico — um dado que reforça a importância do reconhecimento precoce dos sinais de alerta.

A imunodeficiência é classificada como área de doença rara, o que dificulta que receba a devida atenção na formação médica. Mas, somadas, as cerca de 560 doenças que compõem esse grupo deixam de ser raras: os pacientes estão presentes na prática clínica, e o que falta, frequentemente, é a suspeita clínica que leve à investigação e ao diagnóstico e tratamento oportunos — essenciais para evitar sequelas e complicações.

As imunodeficiências mais frequentes

Entre os grandes grupos, as imunodeficiências relacionadas a linfócitos T e B — sobretudo os defeitos predominantes de anticorpos — são disparadamente as mais frequentes. Por isso, diante de um paciente com infecções de repetição e sinais de alerta da Fundação Jeffrey Modell (otites, sinusites, pneumonias, infecções respiratórias, diarreia), a primeira hipótese a considerar deve ser uma deficiência de anticorpos — que também é, felizmente, uma das mais fáceis de investigar: hemograma, dosagem de IgM e IgG, sorologia para as vacinas já recebidas pelo paciente e, quando necessário, contagem de subpopulações linfocitárias (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56) já fornecem uma avaliação básica robusta da função imunológica.

Entre as doenças específicas, a deficiência seletiva de IgA é disparadamente a mais frequente, cursando sobretudo na infância com infecções respiratórias de repetição e diarreias. Em seguida vem a imunodeficiência comum variável, seguida pelas deficiências de anticorpos específicos e pela hipogamaglobulinemia transitória da infância.

A Fundação Jeffrey Modell e a pesquisa em imunodeficiências

A Fundação Jeffrey Modell foi criada por Fred e Vicki Modell — esta última falecida há cerca de três anos — e atua globalmente promovendo cursos, atividades educativas e financiamento de pesquisa na área de imunodeficiências. O Prof. Condino Neto é o coordenador e embaixador da fundação no Brasil, à frente do Centro Jeffrey Modell de São Paulo, que mantém parceria com a WorldMed Academy para levar esse conhecimento adiante.

Desde sua criação, em 2009, o Centro Jeffrey Modell de São Paulo já publicou mais de 330 trabalhos científicos, com 34 projetos de pesquisa financiados pela FAPESP e 12 projetos por iniciativa do pesquisador em parceria com empresas farmacêuticas, além do apoio da própria Fundação Jeffrey Modell. Ao longo desses anos, o centro já orientou 53 mestrados, 39 doutorados e 14 pós-doutorados, com investimentos que somam mais de 42 milhões de reais — um lembrete de que a pesquisa depende de financiamento sustentado, e de que cabe à sociedade civil cobrar esse investimento para que o desenvolvimento científico avance no Brasil e na América Latina.

Uma frente que promete transformar a área nos próximos anos é o uso de inteligência artificial aplicada às imunodeficiências primárias — tema que será retomado com mais profundidade em um módulo específico do curso. Diante de um universo de quase 600 doenças, o apoio de ferramentas de inteligência artificial passa a ser praticamente indispensável para manter o conhecimento clínico atualizado e aplicável à prática com os pacientes.

RESUMO DO CAPÍTULO

- O sistema imune amadurece de forma assíncrona e sequencial: os componentes inatos (neutrófilos, complemento) já são plenamente funcionais no primeiro ano de vida, os linfócitos T amadurecem por volta do segundo ano, e a resposta de anticorpos só se completa na adolescência e na vida adulta — daí o “vale de anticorpos” entre o declínio da IgG materna (por volta do quarto mês) e a maturação da produção própria, período em que o aleitamento materno é decisivo.
- Os sinais de alerta da Fundação Jeffrey Modell — infecções otológicas e respiratórias recorrentes, falha de crescimento, infecções profundas, estomatites recorrentes, inter-

nações por infecção grave e história familiar — devem disparar a suspeita clínica de erro inato da imunidade.

- A investigação inicial é acessível mesmo fora de centros especializados: hemograma direcionado a linfócitos, granulócitos e eosinófilos; dosagem de imunoglobulinas e de anticorpos vacinais específicos; contagem de subpopulações linfocitárias (CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56); e testes funcionais (proliferação linfocitária, explosão respiratória dos neutrófilos, CH50).
- Mutações no mesmo gene podem gerar fenótipos clínicos opostos conforme sejam de ganho ou de perda de função — como demonstram os exemplos de STAT1, CARD-11, STAT-5B e NEMO —, o que exige interpretação funcional da mutação, e não apenas sua identificação.
- Os erros inatos da imunidade somam hoje cerca de 560 doenças reconhecidas, impulsionadas pelo sequenciamento genético pós-Projeto Genoma; no Registro Latino-Americano de Imunodeficiências, os defeitos predominantes de anticorpos respondem por cerca de 60% dos casos, com a deficiência seletiva de IgA e a imunodeficiência comum variável como as mais frequentes.
- Ainda que individualmente raras, em conjunto essas doenças não são incomuns na prática clínica — o atraso diagnóstico médio de cerca de 5 anos reforça a importância de reconhecer precocemente os sinais de alerta e investigar com método.