

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE
PÓS GRADUAÇÃO EM CIRURGIA E TRAUMATOLOGIA BUCO-MAXILO-FACIAL

Diego Garcia Miranda

IMUNOLOGIA NA CIRURGIA BUCO-MAXILO-FACIAL

São Paulo
2020

Diego Garcia Miranda

IMUNOLOGIA NA CIRURGIA BUCO-MAXILO-FACIAL

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial.

Orientadora: Profa. Dra. Ângela Alves de Aguiar Goto

Coorientador: Prof. Dr. Carlos Rocha Oliveira

Área de concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial

FACULDADE SETE LAGOAS – FACSETE

Diego Garcia Miranda

IMUNOLOGIA NA CIRURGIA BUCO-MAXILO-FACIAL

Monografia apresentada ao curso de especialização Lato Sensu da Faculdade Sete Lagoas – FACSETE, como requisito parcial para obtenção do título de Especialista em Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial.

Área de concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial

Aprovado em 08/09/2020 pela banca constituída dos seguintes professores:



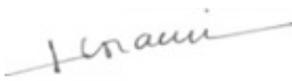
Orientadora Prof^ª. Dra. Angela Alves de Aguiar Goto - FACSETE



Coorientador Prof. Dr. Carlos Rocha Oliveira - UAM



Prof^ª. Dra. Paula Vilhena Carnevale Vianna – UAM



Prof Dr. Fábio Luiz Coracin – H. SAMARITANO



Prof. Me. Walmy Mello – H. SAMARITANO



Prof. Esp. Nelson Corazza - FACSETE

São Paulo 08 de setembro de 2020

Dedico esse trabalho ao meu alter ego, afinal fomos nós que queimamos massa cinzenta para concretiza-lo

AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha mãe por ter me dado a oportunidade de ser quem eu sou.

Agradeço meu querido irmão Hugo Garcia Miranda e minha amiga Livia Caroline Gomes dos Santos por dispensarem do seu tempo para auxiliar na formatação deste trabalho.

Por fim meu agradecimento a todos que de alguma forma colaboraram para a realização deste trabalho.

“J’ai montré mon chef-d’œuvre aux grandes personnes et je leur ai demandé si mon dessin leur faisait peur. Elles m’ont répondu: Pourquoi un chapeau ferait peur?” (ANTOINE DE SAINT-EXUPERY, 1943)

RESUMO

A cirurgia Buco-Maxilo-Facial é uma especialidade odontológica regulamentada por diretrizes do Conselho Federal de Odontologia.

Hoje não cabe mais ao cirurgião apenas o conhecimento anatômico e a boa prática cirúrgica, mas também deve-se ter amplo conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos do ser humano. A imunologia é a ciência que se dedica ao estudo da imunidade. Logo corrobora de forma expressiva a compreensão da fisiopatologia de muitas das doenças tratadas pelo cirurgião Buco-Maxilo-Facial. A imunidade humana pode ser subdividida em duas, inata e adaptativa. A imunidade inata é aquela que advém de mecanismos pré-existentes de proteção, logo é a primeira envolvida na resposta de defesa a microrganismos e possui uma variabilidade e especificidade restrita. Sua principal forma de ação é o processo inflamatório. A imunidade adaptativa é construída conforme a exposição aos patógenos e possui alta especificidade, portanto, tende a ser mais lenta. O objetivo deste trabalho consiste em evidenciar a importância da imunologia na especialidade odontológica de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial, por meio de uma análise de revisão narrativa de literatura. No intuito de demonstrar tal significância aborda-se os mecanismos imunoprotetores de modelos infecciosos por bactérias e fungos, assim como os mecanismos imunopatológicos de doenças autoimunes e processo inflamatório desencadeado por trauma. Por fim o cirurgião Buco-Maxilo-Facial que compreende os processos imunológicos envolvidos nas patologias maxilo-faciais possui maior acurácia diagnóstica e terapêutica, proporcionando ao paciente melhor qualidade de vida devido a redução de intercorrências e complicações.

O escasso número de trabalhos científicos publicados em revistas especializadas em cirurgia Buco-Maxilo-Facial evidencia o déficit de conhecimento na formação destes profissionais. Sugere-se a instituição de diretrizes que tornem a Imunologia área de conhecimento obrigatória na formação dos cirurgiões, assim como o fomento a pesquisas que esclareçam a relação entre o sistema imunológico, a regeneração óssea e o diagnóstico das disfunções da articulação temporomandibular.

Palavras-chave: Cirurgia Buco-Maxilo-Facial, Imunologia, Periodontite, Candidiase, Disfunção Temporomandibular.

ABSTRACT

Buccomaxillofacial surgery is a dental specialty regulated by guidelines of the Federal Council of Dentistry. Today, the surgeon is no longer just responsible for anatomical knowledge and good surgical practice, but he must also have extensive knowledge of the pathophysiological mechanisms of human beings. Immunology is the science dedicated to the study of immunity. Soon it corroborates in an expressive way the understanding of the pathophysiology of many of the pathologies treated by the Buco-Maxillofacial surgeon. Human immunity can be divided into two, innate and adaptive. Innate immunity is that which comes from pre-existing protection mechanisms, therefore it is the first one involved in the defense response to microorganisms and has a limited variability and specificity. Its main form of action is the inflammatory process. Adaptive immunity is built according to exposure to pathogens and has high specificity, therefore, it tends to be slower. The aim of this work is to highlight the importance of immunology in the dental specialty of Buccomaxillofacial Surgery and Traumatology, through a review analysis. In order to demonstrate such significance, the immunoprotective mechanisms of infectious models by bacteria and fungi are addressed, as well as the immunopathological mechanisms of autoimmune diseases and inflammatory processes triggered by trauma. Finally, the Buco-Maxillofacial surgeon who understands the immunological processes involved in maxillofacial pathologies has greater diagnostic and therapeutic accuracy, providing the patient with a better quality of life due to the reduction of complications and complications.

The scarce number of scientific works published in journals specialized in Buco-Maxillofacial surgery shows the lack of knowledge in the training of these professionals. It is suggested the establishment of guidelines that make Immunology a mandatory area of knowledge in the training of surgeons, as well as fostering research that clarifies the relationship between the immune system, bone regeneration and the diagnosis of temporomandibular joint disorders.

Keywords: Oral and Maxillofacial Surgery, Immunology, Periodontitis, Candidiasis, Temporomandibular Dysfunction.

RÉSUMÉ

La chirurgie buccomaxillofaciale est une spécialité dentaire réglementée par les directives du Conseil fédéral de dentisterie. Aujourd'hui, le chirurgien n'est plus seulement responsable des connaissances anatomiques et des bonnes pratiques chirurgicales, mais il doit également avoir une connaissance approfondie des mécanismes physiopathologiques de l'être humain. L'immunologie est la science dédiée à l'étude de l'immunité. Bientôt, il corrobore de manière expressive la compréhension de la physiopathologie de nombreuses pathologies traitées par le chirurgien Buco-Maxillo-facial. L'immunité humaine peut être divisée en deux, innée et adaptative. L'immunité innée est celle qui provient des mécanismes de protection préexistants, elle est donc la première impliquée dans la réponse de défense aux micro-organismes et présente une variabilité et une spécificité limitées. Sa principale forme d'action est le processus inflammatoire. L'immunité adaptative est construite en fonction de l'exposition aux agents pathogènes et a une spécificité élevée, par conséquent, elle a tendance à être plus lente. L'objectif de ce travail est de mettre en évidence l'importance de l'immunologie dans la spécialité dentaire de la chirurgie buccomaxillofaciale et de la traumatologie, à travers une analyse de une revue bibliographique. Afin de démontrer une telle importance, les mécanismes immunoprotecteurs des modèles infectieux par les bactéries et les champignons sont abordés, ainsi que les mécanismes immunopathologiques des maladies auto-immunes et des processus inflammatoires déclenchés par un traumatisme. Enfin, le chirurgien buco-maxillo-facial qui comprend les processus immunologiques impliqués dans les pathologies maxillo-faciales a une plus grande précision diagnostique et thérapeutique, offrant au patient une meilleure qualité de vie grâce à la réduction des complications et des complications.

Le faible nombre d'ouvrages scientifiques publiés dans des revues spécialisées en chirurgie buco-maxillo-faciale montre le manque de connaissances dans la formation de ces professionnels. Il est suggéré d'établir des lignes directrices qui font de l'immunologie un domaine de connaissances obligatoire dans la formation des chirurgiens, ainsi que de favoriser la recherche qui clarifie la relation entre le système immunitaire, la régénération osseuse et le diagnostic des troubles de l'articulation temporo-mandibulaire.

Mots-clés: Chirurgie buccomaxillofaciale, Immunologie, Parodontite, Candidose, Dysfonction temporo-mandibulaire.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1: Hematopoiese modelo tradicional	17
Ilustração 2: Hematopoiese, A modelo consórcio, B novo modelo especulativo	18
Ilustração 3: Moléculas de reconhecimento de padrão do sistema imune inato associados à célula	19
Ilustração 4: Moléculas de reconhecimento de padrão do sistema imune inato solúveis	19
Ilustração 5: Fotomicrografia de um neutrófilo	21
Ilustração 6: Fotomicrografia de um eosinófilo.....	22
Ilustração 7: Fotomicrografia de um basófilo	23
Ilustração 8: Fotomicrografia de um mastócito	24
Ilustração 9: Fotomicrografia de um monócito	24
Ilustração 10: Fotomicrografia de um macrófago.....	25
Ilustração 11: Subpopulação de células linfóides inatas produtoras de citocinas.....	26
Ilustração 12:Estágios de maturação dos linfócitos e pontos de controle na maturação	31
Ilustração 13: Diferenciação linfocitária.....	32
Ilustração 14: Estágios de maturação dos linfócitos T	34
Ilustração 15: Estágios de maturação dos linfócitos B.....	37
Ilustração 16: Epitélio oral	40
Ilustração 17: Tonsila palatina, tecido linfóide associado à mucosa (MALT).....	40
Ilustração 18: Epitélio nasal	41
Ilustração 19: Reconhecimento das espécies de cândida por células imunes inatas	43
Ilustração 20: Defesa do hospedeiro contra microrganismos orais	47
Ilustração 21: Resposta do hospedeiro à infecção durante a sepse.....	50
Ilustração 22: Mecanismos moleculares da destruição óssea na artrite reumatoide	55

LISTA DE ABREVIações

ACPAS – Anticorpos protéicos anti-citrulinados
Anti-dsDNA – Anticorpo anti-DNA de cadeia dupla
Anti-RNP – Anticorpo antirribonucleo-proteína
Anti-SCL-70 – Anticorpo antiesclerodermia
Anti-SM – Anticorpo anti-Smith
Anti-SS-A Ro – Anticorpo A da síndrome de Sjögren
Anti-SS-B La – Anticorpo anti-Sjögren's Syndrome B
APC – Célula apresentadora de antígeno
AR – Artrite reumatoide
BCR – Receptor de células B
CCL – Ligante da quimiocina CC
CCR – Receptor da quimiocina CC
CD – Cluster de diferenciação
CDS – Sensores de DNA citosólico
CLR – Receptor lectina tipo C
CR – Receptor de complemento
CTL – Linfócito T citotóxico
DTM – Disfunção temporomandibular
DAMP'S – Padrões moleculares associados ao dano
FAN – Anticorpo antinúcleo
FR – Fator reumatoide
HIV – Vírus da imunodeficiência humana
HSC – Célula tronco hematopoiética
Ig – Imunoglobulina
IL - Inter Leucina
ILC – Células linfóides inatas produtoras de citocinas
INF – Interferon
iNKT – Linfócitos T Natural Killer invariantes
M1 – Macrófago do tipo 1
M2 – Macrófago do tipo 2
MALT – Tecido linfóide associado à mucosa
MHC I – Complexo maior de histocompatibilidade de classe I

MHC II – Complexo maior de histocompatibilidade de classe II
MMP – Metaloproteinases de matriz
NETS – Armadilhas extracelulares de neutrófilos
NK – Natural Killer
NLR – Receptores NOD
PAMP's – Padrões moleculares associados ao patógeno
PCR – Proteína C reativa
PD1 – Receptor de morte celular programada por proteína
PD1L – Ligante do receptor de morte celular programada por proteína
PF4 – Fator plaquetário 4
PRR – Receptores associados à células
RANK – Receptor ativador do fator nuclear kappa B
RANKL – Ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B
Reg – Regulador
RLR – Receptores RIG
TCR – Receptor de células T
TGF – Fator de transformação do crescimento
Th – Linfócito T helper / Linfócito T auxiliar
TLR – Receptores Toll
TNF – Fator de necrose tumoral
VHS – Valor de hemossedimentação

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO	15
PROPOSIÇÃO	16
REVISÃO DE LITERATURA	17
1 HEMATOPOIESE	17
2 IMUNIDADE INATA	18
2.1 COMPONENTES CELULARES	20
2.1.1 <i>Barreira epitelial</i>	20
2.1.2 <i>Fagócitos</i>	20
2.1.3 <i>Células linfóides inatas produtoras de citocinas (ILC)</i>	26
2.1.4 <i>Células Natural Killer (NK)</i>	26
2.1.5 <i>Linfócitos T e B com diversidade limitada de receptor antigênico</i>	27
2.2 COMPONENTES MOLECULARES EFETORES.....	27
2.2.1 <i>Pentraxinas</i>	27
2.2.2 <i>Colectinas</i>	27
2.2.3 <i>Ficolinas</i>	27
2.2.4 <i>Sistema Complemento</i>	28
2.3 REAÇÕES IMUNES INATAS	28
2.3.1 <i>INFLAMAÇÃO</i>	28
3 IMUNIDADE ADAPTATIVA	30
3.1 COMPONENTES CELULARES	31
3.1.1 <i>Maturação linfocitária</i>	31
3.1.1.6 <i>Linfócitos reguladores</i>	33
3.1.2 <i>Linfócito T</i>	33
3.1.2.1 <i>Linfócito T imaturo</i>	33
3.1.2.2 <i>Linfócito T maduro</i>	34
3.1.2.3 <i>Linfócitos T CD4+ efetoras</i>	34
3.1.2.3.1 <i>TH1</i>	35
3.1.2.3.2 <i>TH2</i>	35
3.1.2.3.3 <i>TH17</i>	35
3.1.2.3.4 <i>TH22</i>	36

3.1.2.4 Linfócitos T CD8+ efetoras (CTL)	36
3.1.2.5 Linfócito T gama delta.....	36
3.1.3 Linfócito B	37
3.1.3.1 Linfócito B imaturo	37
3.1.3.2 Linfócito B maduro	37
3.1.3.2.1 Linfócito B-1	38
3.1.3.2.2 Linfócito B-2	38
3.1.3.2.2.1 Linfócito B da zona marginal.....	38
3.1.3.2.2.2 Linfócito B folicular/reticulares	38
3.1.3.2.3 Plasmócitos.....	38
3.2 Humoral.....	39
4 IMUNIDADE ESPECIALIZADA NAS BARREIRAS EPITELIAIS – MUCOSA ORAL	39
5 IMUNIDADE ESPECIALIZADA NAS BARREIRAS EPITELIAIS – MUCOSA RESPIRATÓRIA	40
6 IMUNIDADE SALIVAR	41
7. MODELO FÚNGICO - CANDIDIASE	41
7.1 Reconhecimento pela imunidade inata.....	42
7.1.1 Reconhecimento por CLR's	42
7.1.2 Reconhecimento por TLR's.....	42
7.1.3 Reconhecimento por RLR's	43
7.1.4 Reconhecimento por NLR's	43
7.2 Mecanismos efetores.....	44
7.3 Evasão	44
7.4 ABORDAGENS IMUNOTERAPÊUTICAS	45
8. MODELO BACTERIANO – PERIODONTITE.....	45
8.1 Ativação TH17.....	46
8.2 ABORDAGENS IMUNOTERAPÊUTICAS	47
9. MODELO BACTERIANO – SEPSE.....	47
9.1 Inflamação.....	48
9.2 Sistema complemento.....	48
9.3 Coagulação	48

9.4 Disfunção endotelial.....	49
9.5 Plaquetas	49
9.6 Linfócitos B.....	49
9.7 Imunossupressão.....	49
9.8 ABORDAGENS IMUNOTERAPÊUTICAS	51
9.8.1 Estratégias sobre a inflação.....	51
9.8.2 Estratégias sobre a barreira endotelial	51
9.8.3 Imunoestimulação	51
10. MODELO AUTOIMUNE – DTM POR ARTRITE REUMATOIDE	52
10.1 TCD4+.....	52
10.2 TH17	52
10.3 Linfócito B	53
10.4 Fibroblastos.....	53
10.5 ILC.....	54
10.6 ABORDAGENS IMUNOTERAPÊUTICAS	54
11. MODELO TRAUMÁTICO – DTM POR OSTEOARTRITE.....	55
12. DISCUSSÃO	57
13. CONCLUSÃO	60
REFERÊNCIAS.....	61

INTRODUÇÃO

A cirurgia Buco-Maxilo-Facial é uma especialidade odontológica regulamentada pela resolução de número 63 de 08 de abril de 2005 do Conselho Federal de Odontologia e normatizada pela resolução número 2272 de 31 de março 2020 do Conselho Federal de Medicina. Hoje não cabe mais ao cirurgião apenas o conhecimento anatômico e a boa prática cirúrgica, mas também deve-se ter amplo conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos do ser humano.

A imunologia é a ciência que se dedica ao estudo da imunidade. Logo corrobora de forma expressiva a compreensão da fisiopatologia de muitas das doenças tratadas pelo cirurgião Buco-Maxilo-Facial. A imunidade humana pode ser subdividida em duas, inata e adaptativa.

A imunidade inata é aquela que advém de mecanismos pré-existentes de proteção, logo é a primeira envolvida na resposta de defesa a microrganismos e possui uma variabilidade e especificidade restrita (ABBAS, 2019, p.163). Sua principal forma de ação é o processo inflamatório que possui componente celulares e moleculares. Dentre os componentes celulares pode-se citar a barreira epitelial, os fagócitos, as células linfóides inatas produtoras de citocinas, as células Natural Killer e os linfócitos T e B com diversidade limitada de receptor antigênico (ABBAS, 2019, p.191-195). Já dentre os componentes moleculares têm-se as pentraxinas, colectinas, ficolinas e o sistema complemento (ABBAS, 2019, p.201-204).

A imunidade adaptativa é construída conforme a exposição aos patógenos e possui alta especificidade, portanto, tende a ser mais lenta. Seus principais mecanismos efetores também são divididos em componentes celulares e moleculares (ABBAS 2019, p.37). A porção celular é realizada sobretudo pela citotoxicidade por linfócitos T CD8+ e modulação da resposta por linfócitos T CD4+. A porção molecular ou humoral é composta por anticorpos sintetizados por linfócitos B e ou plasmócitos.

No intuito de demonstrar tal significância aborda-se os mecanismos imunoprotetores de modelos infecciosos por bactérias e fungos, assim como os mecanismos imunopatológicos de doenças autoimunes e processo inflamatórios desencadeado por trauma.

PROPOSIÇÃO

O objetivo deste trabalho consiste em evidenciar a importância da imunologia na especialidade odontológica de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial.

Para responder à questão norteadora “Qual a importância da imunologia na Cirurgia Buco-Maxilo-Facial” foi realizado uma revisão narrativa de literatura de forma não sistemática no período de junho de 2019 a agosto de 2020.

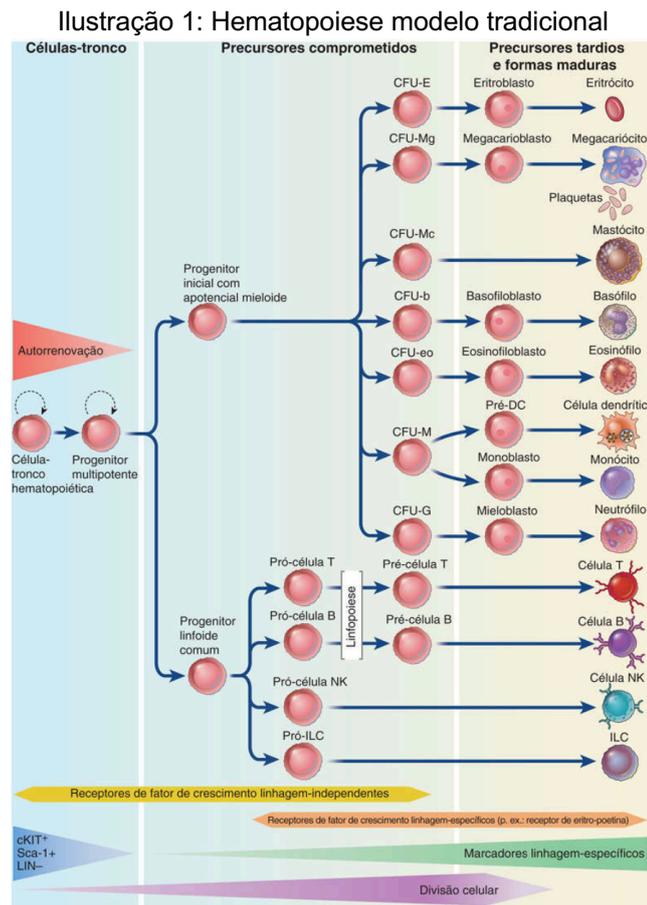
Por meio da busca avançada na National Library of Medicine, utilizando os termos de pesquisa, Cirurgia Buco-Maxilo-Facial, imunologia, hematopoiese, saliva, candidíase, periodontite, sepse, artrite reumatoide, osteorrite e disfunção temporomandibular como descritores para o levantamento de dados nos últimos 40 anos.

REVISÃO DE LITERATURA

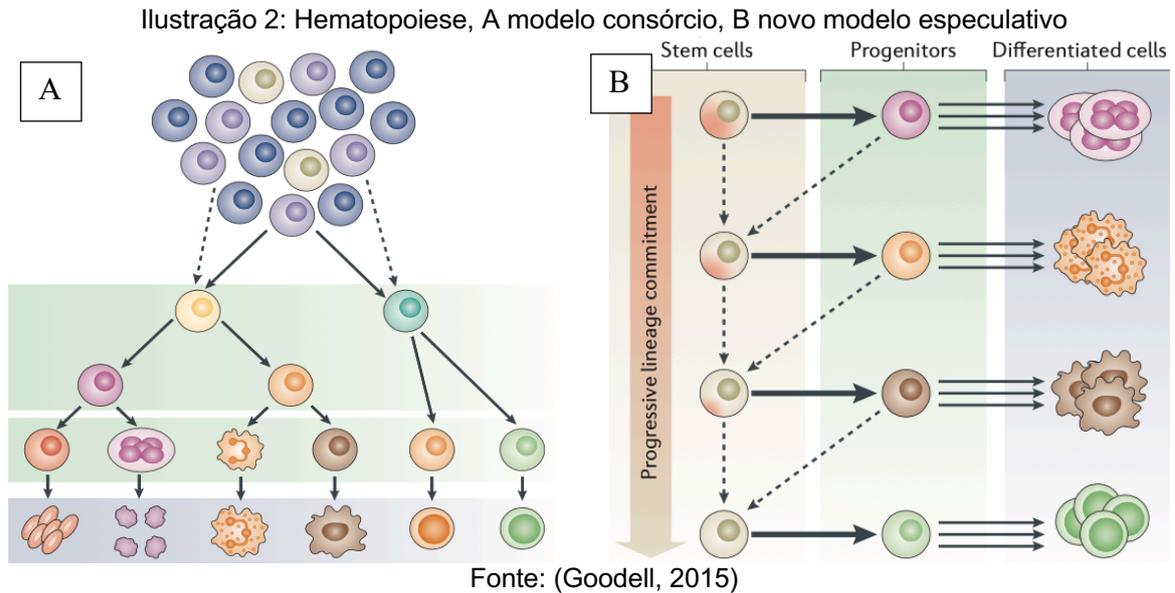
1 HEMATOPOIESE

Hematopoiese é o nome dado ao processo de geração de todas as células sanguíneas. Hoje é ensinado nas universidades o modelo tradicional da hematopoiese, no qual parte-se de um único tipo celular denominado célula tronco hematopoiética (HSC). A HSC gera progenitores restritos à linhagem que se diferenciam em todos os outros tipos de células do sangue com propensão equivalente (GOODELL, 2015).

Entretanto, atualmente com as novas pesquisas surgiram diversos modelos que tentam explicar a hematopoiese. Outros dois exemplos são o modelo de consórcio onde um conjunto de células tronco com propriedades ligeiramente diferentes regenera o sistema continuamente por meio de progenitores cada vez mais restritos em seu potencial. Já no novo modelo especulativo as células tronco são entendidas como células de reserva raras que ocasionalmente geram progenitores restritos à linhagem (GOODELL, 2015).



Fonte: (ABBAS, 2019, p. 90)

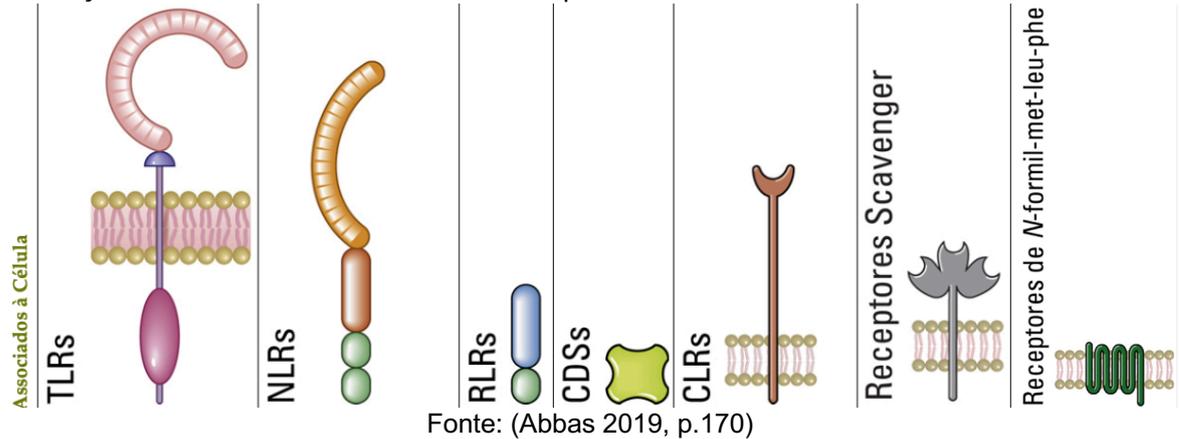


2 IMUNIDADE INATA

A imunidade inata é a primeira linha de defesa do organismo e consiste nos mecanismos pré-existentes de proteção contra infecções, esses mecanismos são capazes de uma resposta rápida aos microrganismos e reagem essencialmente da mesma forma em infecções repetidas. A imunidade inata possui componentes celulares e moleculares efetores. Basicamente o sistema imune inato reconhece padrões moleculares por meio de receptores de reconhecimento de padrão. Estes receptores podem ser classificados em dois grupos, os associados às células e os solúveis (KAUR, 2019).

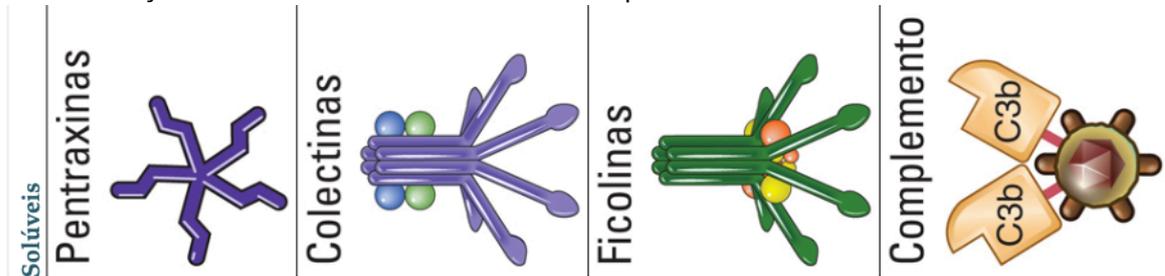
Dentre os receptores associado às células temos os receptores Toll - TLR's (ABBAS, 2019, p.174-178), os receptores NOD - NLR's (ABBAS, 2019, p.179-181), os receptores RIG - RLR's (ABBAS, 2019, p.182-183), os sensores de DNA citosólico - CDS's (ABBAS, 2019, p.181-182), os receptores lectina tipo C - CLR's (ABBAS, 2019, p.186-188), os receptores Scavenger (ABBAS, 2019, p.188) e os receptores de N-formil-met-leu-phe (ABBAS, 2019, p.188-189).

Ilustração 3: Moléculas de reconhecimento de padrão do sistema imune inato associados à célula



Dentre os receptores solúveis temos as pentraxinas, as colectinas, as ficolinas e o sistema complemento.

Ilustração 4: Moléculas de reconhecimento de padrão do sistema imune inato solúveis



Os receptores interagem com duas classes de substâncias, os padrões moleculares associados ao patógeno (PAMP'S) e os padrões moleculares associados ao dano (DAMP'S) (ABBAS, 2019, p.168-169).

Os padrões moleculares associados a patógeno são os ácidos nucleicos, as proteínas, os lipídeos da parede celular e os carboidratos.

Já os padrões moleculares associados ao dano são as proteínas induzidas pelo estresse, os cristais, a matriz extracelular proteoliticamente clivada, as mitocôndrias, os componentes mitocondriais e as proteínas nucleares.

2.1 Componentes celulares

Os componentes celulares nada mais são que as células que compõem a imunidade inata. Podemos citar como exemplo os queratinócitos que formam a barreira epitelial; os fagócitos, as células linfóides inatas produtoras de citocinas, as células natural killer e os linfócitos B e T com diversidade limitada de receptor antigênico (ABBAS, 2019, p.190).

2.1.1 Barreira epitelial

As barreiras epiteliais possuem dois mecanismos importantes que protegem o organismo de patógenos. O primeiro consiste em uma barreira mecânica que dificulta a infiltração microbiana e o segundo consiste em produção de substâncias antimicrobianas como defensinas e catelicidinas que matam microrganismo (ABBAS, 2019, p.190-192).

2.1.1.1 Defensinas

São peptídeos ricos em cisteína sintetizado pelas células epiteliais e neutrófilos que agem como antibiótico de amplo espectro (CONTRERAS, 2020).

2.1.1.2 Catelicidinas

São peptídeos sintetizados pelas células epiteliais e neutrófilos que levam a uma toxicidade direta aos microrganismos, ativação leucocitária e neutralização de lipopolissacarídeos (VAN HARTEN, 2020).

2.1.2 Fagócitos

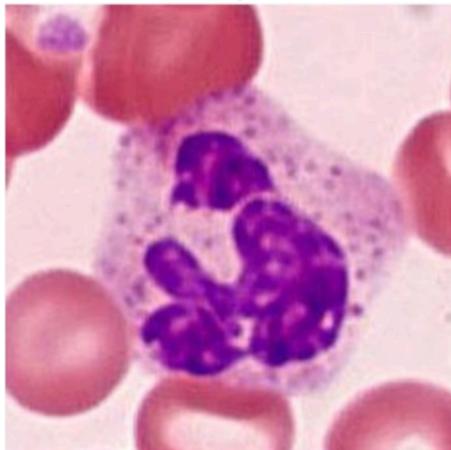
São células da imunidade inata que tem a capacidade fagocitar substâncias e/ou microrganismos, além disso podem fazer a transição de imunidade inata para adquirida por apresentação de antígenos (ABBAS, 2019, p.192).

2.1.2.1 Neutrófilo

São células arredondadas com diâmetro entre 10 a 14 micrômetros, possuem núcleos formados por dois a cinco lóbulos ligados entre si por finas pontes de cromatina. Os Neutrófilos imaturos não possuem núcleo segmentado e são denominados de bastonetes (JUNQUEIRA, 2017, p.231).

O citoplasma do neutrófilo apresenta dois tipos principais de grânulos; os específicos e os azurófilos. Os grânulos específicos apresentam diversas enzimas tais como fosfatase alcalina, collagenase, lactoferrina, lisozima, lipocalina e proteínas básicas antibacterianas não enzimáticas microbicidas que auxiliam na morte de microrganismos, proteção da célula contra agentes oxidantes e possuem componentes importantes para reposição de membrana (ABBAS, 2019, p. 62). Os grânulos azurófilos são compostos por fosfatase ácida, alfa-manosidase, arilsulfatase, beta-galactosidase, beta-glicosidase, catepsina, 5'-nucleotidase, elastase, collagenase, mieloperoxidase, lisozima, proteínas antibacterianas catiônicas destinadas a digestão e morte de microrganismos. Essas proteínas em sua grande parte estão quiescentes na vesícula devido a matriz rica em proteoglicanos sulfatados (JUNQUEIRA, 2017, p.231).

Ilustração 5: Fotomicrografia de um neutrófilo



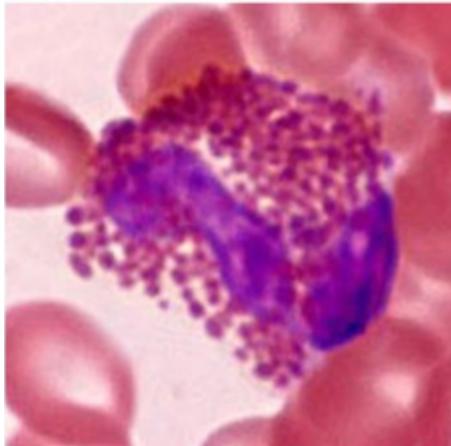
Fonte: (SORENSEN, 2014)

2.1.2.2 Eosinófilo

São células com dimensões semelhantes ao do neutrófilo ou ligeiramente maiores, em suma possuem núcleo bilobulado. É caracterizado pelos grânulos ovoides acidófilos. Os grânulos específicos são compostos por proteína catiônica eosinofílica, peroxidase eosinofílica, proteína básica principal, neurotoxina derivada de eosinófilos.

A proteína catiônica eosinofílica é uma ribonuclease com atividade parasitária, bactericida e antiviral que leva a porosidade nas células alvo. Ela também induz a degranulação de mastócitos e basófilos e modula negativamente a atividade linfocitária. A proteína básica principal possui atividade antibacteriana e antiparasitária (ABBAS, 2019, p.69-70). A neurotoxina, outra ribonuclease, possui atividade antiviral de alta efetividade, além disso promove a maturação fenotípica e funcional de células dendríticas. A peroxidase está envolvida na geração de radicais livres extracelular. Dentre as substâncias secretadas podemos evidenciar mediadores inflamatórios como interleucinas e leucotrienos. Por fim os eosinófilos podem apresentar antígenos para os linfócitos (JUNQUEIRA, 2017, p.234).

Ilustração 6: Fotomicrografia de um eosinófilo



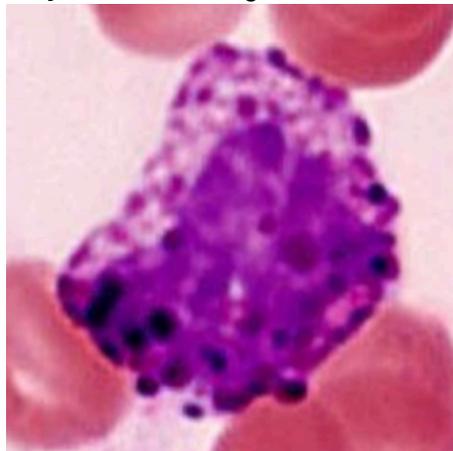
Fonte: (SORENSEN, 2014)

2.1.2.3 Basófilo

São células com núcleo volumoso em formato de S, o citoplasma é carregado de grânulos metacromáticos maiores que os citados anteriormente. Os grânulos são compostos por histamina, heparina e fatores quimiotáticos para eosinófilos e neutrófilos. Além da exocitose dos grânulos os basófilos secretam mediadores pró-inflamatórios como interleucinas 4, 13 e leucotrienos. A coloração granular leva a um obscurecimento do núcleo. Acredita-se que o basófilo e mastócito, pela secreção de interleucinas, modulem ações de algumas subpopulações de linfócitos T (JUNQUEIRA, 2017, p.235).

A membrana plasmática apresenta receptores para imunoglobulina E e possui uma meia vida desse tipo celular é de 1 a 2 dias (ABBAS, 2019, p.69).

Ilustração 7: Fotomicrografia de um basófilo

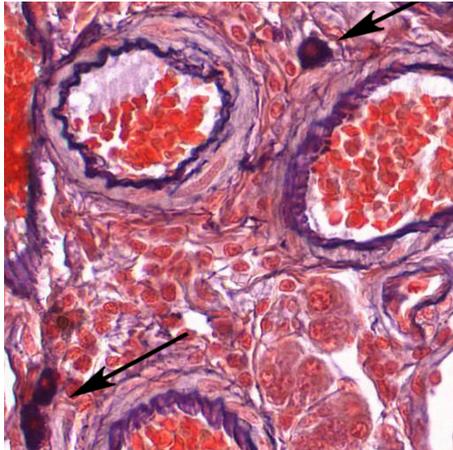


Fonte: (SORENSEN, 2014)

2.1.2.4 Mastócitos

Os mastócitos são células residentes perivasculares que degranulam secretando citocinas pró-inflamatórias e mediadores lipídicos. Evidencia-se a histamina causadora de importante vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular. Possuem receptores Fc de alta afinidade para IgE. É a principal célula efetora da reação de hipersensibilidade imediata alérgica (ABBAS, 2019, p.69).

Ilustração 8: Fotomicrografia de um mastócito

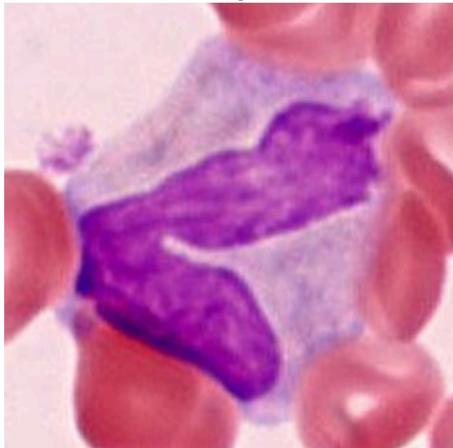


Fonte: (SORENSEN, 2014)

2.1.2.5 Monócito

São células sanguíneas circulantes com maior diâmetro, possuem o núcleo homocrômico, excêntrico e em forma de rim. São precursoras de macrófagos (JUNQUEIRA, 2017, p.238).

Ilustração 9: Fotomicrografia de um monócito

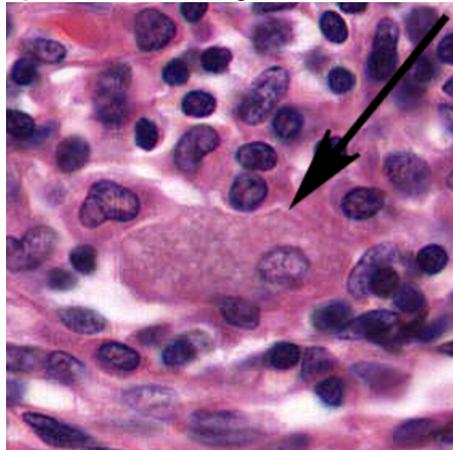


Fonte: (SORENSEN, 2014)

2.1.2.6 Macrófagos

São células teciduais ativadas por produtos microbianos, como endotoxinas e citocinas de linfócitos T como o Interferon-gama. Macrófagos ativados secretam citocinas pró-inflamatórias, fagocitam e apresentam o antígeno para o linfócito T helper CD4+. Macrófagos podem assumir diferentes formas dependendo do tecido e das citocinas ativadoras (ABBAS, 2019, p.67). Ex: Osteoclastos no osso, micróglia no sistema nervoso central, macrófagos alveolares nos pulmões, células de Kupffer no fígado. Ainda podem ser subdivididos em 2 classes Macrófagos do tipo 1 e do tipo 2.

Ilustração 10: Fotomicrografia de um macrófago



Fonte: (SORENSEN, 2014)

2.1.2.6.1 Macrófago do tipo 1 (M1)

São células ativadas pela via clássica que tem como principal função a fagocitose e a apresentação de antígenos (WANG, 2014).

2.1.2.6.2 Macrófago do tipo 2 (M2)

São células ativadas pela via não clássica e tem como principal função remodelamento do tecido após controle do processo patológico (WANG, 2014).

2.1.2.7 Células apresentadoras de antígenos

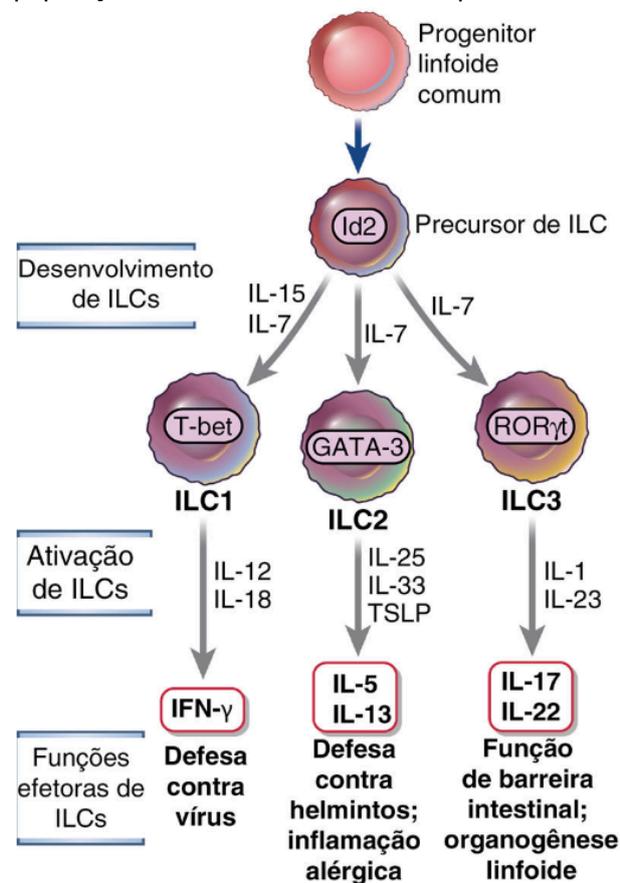
São células que apresentam fragmentos peptídicos, antígenos, em associação a molécula complexo maior de histocompatibilidade de classe II (MHC II) e ativam as células antígeno dependentes.

2.1.3 Células linfóides inatas produtoras de citocinas (ILC)

As ILC's assim como os linfócitos B, T e NK derivam do progenitor linfóide comum.

Elas são semelhantes aos linfócitos T no quesito morfologia e produção de citocinas, entretanto não expressão TCR's e dificilmente são encontradas na corrente sanguínea e órgãos linfóides. Existem três subpopulações principais de ILC's em humanos. A ILC 1 que tem ação antiviral, a ILC 2 que participa da defesa contra helmintos e a inflamação alérgica e a ILC 3 com função de barreira intestinal e organogênese linfóide (ABBAS, 2019, p.193).

Ilustração 11: Subpopulação de células linfóides inatas produtoras de citocinas



Fonte: (ABBAS, 2019, p.194)

2.1.4 Células Natural Killer (NK)

As células NK possuem função efetora matando células infectadas e função sinalizadora liberando interferon-gama, que ativa macrófagos. Elas não expressão receptores de antígenos clonalmente distribuídos e sua ativação é regulada por uma

combinação de receptores de estimulação e inibição da superfície celular, o último reconhecendo moléculas do MHC próprio (ABEL, 2018).

2.1.5 Linfócitos T e B com diversidade limitada de receptor antigênico

Entre os exemplares dos linfócitos T com diversidade limitada temos o Linfócitos T Natural Killer invariante (iNKT), os linfócitos T gama delta, linfócitos T invariante associados à mucosa (MALT) (ABBAS, 2019, p.598) e os linfócitos T intraepiteliais com TCR alpha beta (ABBAS, 2019, p.200).

Já os exemplares dos linfócitos B temos os B-1, e as células B da zona marginal.

2.2 Componentes moleculares efetores

Os componentes moleculares são compostos sobretudo de proteínas, entre elas podemos citar as pentraxinas as colectinas, ficolinas e o sistema complemento.

2.2.1 Pentraxinas

Família de proteínas plasmáticas que contém cinco subunidades globulares idênticas; incluindo o reagente de fase aguda da proteína C reativa (ABBAS, 2019, p.162).

2.2.2 Colectinas

Família de proteínas caracterizada por um domínio semelhante ao colágeno e um domínio de lectina. Agem como receptores de reconhecimento de padrão microbiano e podem ativar o sistema complemento ao se ligarem ao C1q (ABBAS, 2019, p.162-164).

2.2.3 Ficolinas

Proteínas plasmáticas pentaméricas com domínio semelhante ao colágeno e domínios de reconhecimento de carboidratos semelhante ao fibrinogênio, que se ligam aos componentes da parede celular de bactérias gram-positivas, opsonizando-as e ativando o complemento (ABBAS, 2019, p.162-164).

2.2.4 Sistema Complemento

Sistema de proteínas de soro e de superfície de células que interagem entre si e com outras moléculas do sistema imunológico para gerar efetores importantes de respostas imunes inatas e adquiridas. Consistem em cascata de enzimas proteolíticas que geram mediadores inflamatórios, opsoninas e completo de ataque a membrana. (ABBAS, 2019, p.712-713).

2.3 REAÇÕES IMUNES INATAS

As principais reações do sistema imune inato que atuam para eliminar microrganismos são a resposta inflamatória aguda e os mecanismos de defesa antiviral. Diferentes tipos de reações podem ocorrer com diferentes microrganismos, com cada tipo sendo particularmente eficaz na eliminação do tipo de microrganismo que estimula a reação.

As principais respostas imunes inatas protetoras a diferentes tipos são:

- (i) Bactérias extracelulares e fungos são combatidos, sobretudo pela resposta inflamatória aguda, na qual neutrófilos e monócitos são recrutados ao local de infecção e pelo sistema complemento.
- (ii) A defesa contra bactérias fagocitadas e intracelulares que é mediada por macrófagos que são ativados por receptores tipo toll e outros sensores, bem como citocinas.
- (iii) A defesa contra vírus que é oferecida por interferons tipo I e células NK

2.3.1 INFLAMAÇÃO

A inflamação é uma reação tecidual que rapidamente envia mediadores da defesa do hospedeiro – células e proteínas circulantes – as localizações onde eles são necessários, os locais de infecção e dano ao tecido. O processo de inflamação consiste em múltiplas etapas, incluindo o recrutamento de células e o vazamento de proteínas plasmáticas através dos vasos sanguíneos, ingestão de microrganismos e material morto por fagócitos, e destruição dessas substâncias potencialmente prejudiciais (ABBAS, 2019, p.206).

2.3.1.1 ANÁLISE CLÍNICA DA INFLAMAÇÃO

As análises clínicas para avaliação do processo inflamatório baseiam-se principalmente em exames hemodinâmicos como o hemograma, a proteína C reativa e o valor de hemossedimentação.

2.3.1.1.1 Hemograma

Análise clínica do sangue venoso periférico que permite a quantificação de células sanguíneas, plaquetas, assim como a concentração de certos componentes. O Hemograma pode ser subdividido em Eritrograma, Leucograma e Plaquetograma, dar-se enfoque ao Leucograma.

O leucograma é a análise clínica do sangue venoso periférico que orienta quanto ao tipo de processo patológico que acomete o paciente. No leucograma podemos observar o aumento e/ou diminuições de tipos celulares.

- (i) Leucocitose: é caracterizada pelo aumento do número de leucócitos, tal fato ocorre por processo infeccioso, uso de medicamentos ou processo autoimune.
 - a. Desvio à direita: presença de neutrófilos hipersegmentados.
 - b. Desvio à esquerda: aumento do número de neutrófilos bastonados e presença ocasional de células mais primitivas, como metamielócitos e mielócitos.
 - c. Reação leucemoide: leucocitose reacional excessiva, com número de leucócitos superior a 25.000/ milímetro cúbico.
- (ii) Neutrofilia: é caracterizada pelo aumento do número de neutrófilos, tal fato ocorre por infecções bacterianas e na ausência de células imaturas pode ser justificada pelo uso crônico de corticoesteróides.
- (iii) Bastonemia: é caracterizado pelo aumento de neutrófilos imaturos
- (iv) Eosinofilia no leucograma fala a favor de processo alérgico IgE mediada, parasitose intestinais por helmintos e alguns processos autoimunes.
- (v) Linfocitose: é caracterizada pelo aumento de Linfócitos, tal fato se dá por infecções virais (mononucleose, caxumba, varicela), tireotoxicose ou processos inflamatórios crônicos.
- (vi) Linfopenia: defini-se pela diminuição na contagem de linfócitos. Isso ocorre por carcinomas, lúpus eritematoso sistêmico, drogas citotóxicas, HIV, Hepatite, Herpes, Sepse, corticosteróides

2.3.1.1.2 Proteína C Reativa:

Um membro da família de Pentraxinas, proteínas plasmáticas envolvidas na resposta imunológica inata a infecções bacterianas. A PCR é um reagente de fase aguda, e se liga à cápsula da bacteriana, e se liga ao C1q proteína do sistema complemento, e pode assim ativar o complemento ou agir como opsonina, interagindo com os receptores C1q dos fagócitos.

2.3.1.1.3 Valor de Hemossedimentação:

Consiste na sedimentação eritrocitária dependente da agregação das hemácias e da formação de rouleaux.

O VHS pode ser útil no diagnóstico de osteomielite em crianças e é usado para monitoramento de doenças como arterite temporal e doenças inflamatórias.

O uso de antiinflamatórios em altas doses ou corticosteroides podem diminuir o VHS.

3 IMUNIDADE ADAPTATIVA

A imunidade adaptativa é a segunda linha de defesa do organismo e é mediada principalmente por linfócitos. Ela consiste nos mecanismos específicos adquiridos de proteção contra patógenos específicos. Esses mecanismos não são capazes de uma resposta rápida inicialmente, haja vista a necessidade de sensibilização primária realizada por meio de apresentação de antígeno para o linfócito naíve, ou caso já haja linfócitos de memória, há necessidade de expansão clonal. A imunidade adaptativa pode ser subdividida didaticamente em resposta celular e humoral. Basicamente o sistema imune adaptativo reconhece antígenos apresentados por complexos de histocompatibilidade maior (MHC) por meio de receptores de membrana.

Os receptores de membrana que reconhecem o antígeno são o receptor de célula B – BCR e o receptor de célula T – TCR.

Os receptores interagem com antígenos apresentados por duas classes de substâncias denominadas complexos de histocompatibilidade maior de classe I e II (MHC I e MHC II).

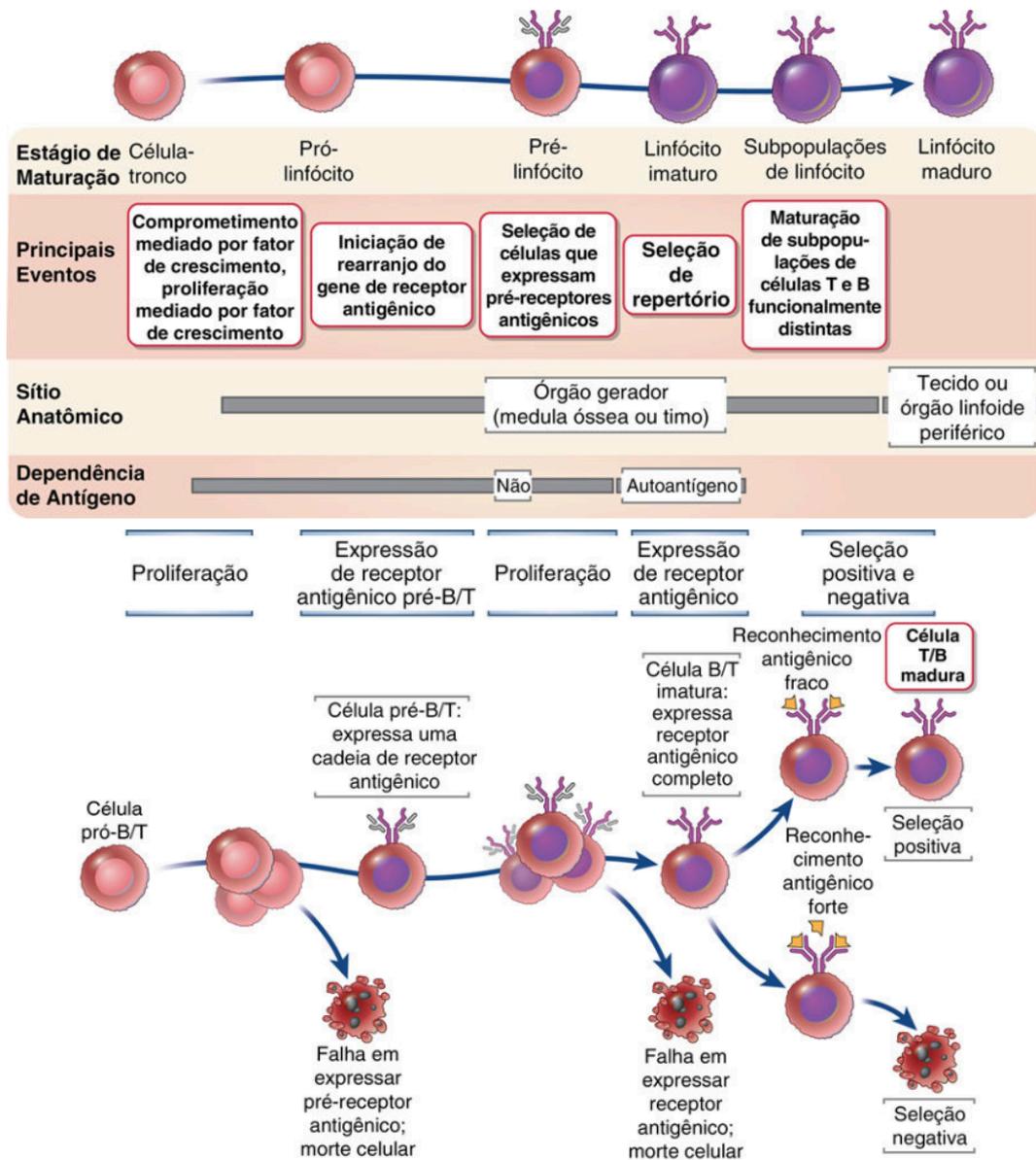
3.1 Componentes celulares

Os componentes celulares nada mais são que as células que compõem a imunidade adaptativa. Podemos citar como exemplo os todos os tipos de linfócitos.

3.1.1 Maturação linfocitária

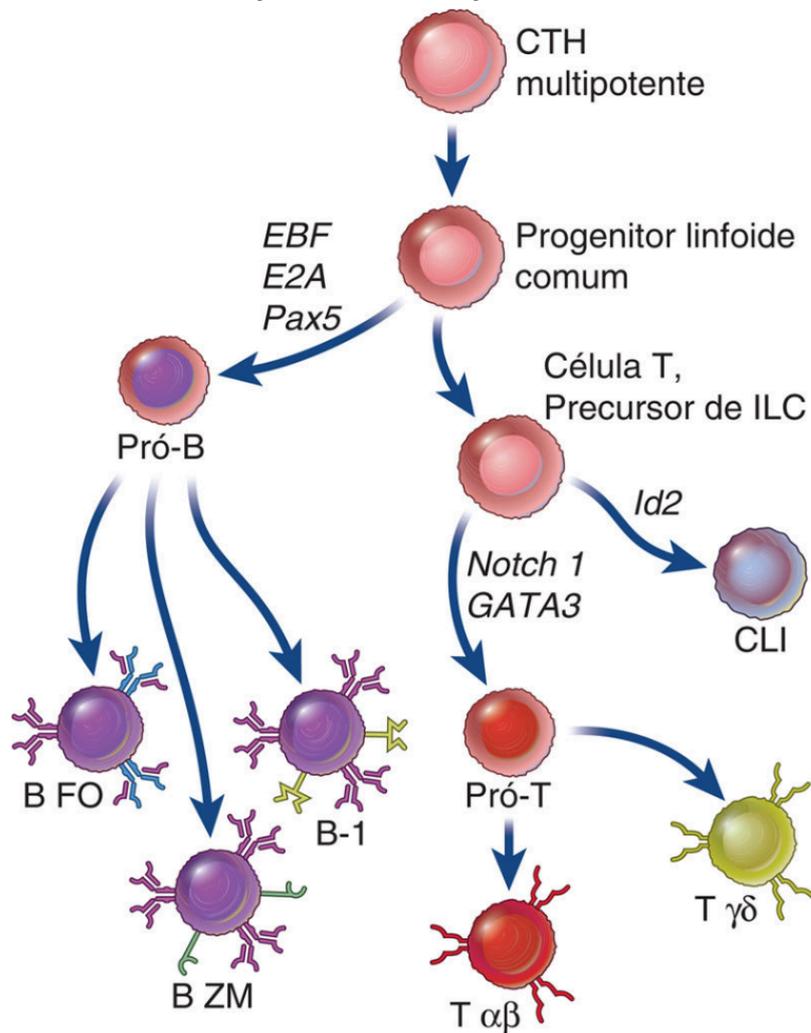
A maturação dos linfócitos consiste em processos de rearranjos dos receptores de membrana assim como o comprometimento com uma linhagem.

Ilustração 12: Estágios de maturação dos linfócitos e pontos de controle na maturação



Fonte: (ABBAS, 2019, p.437 e 446)

Ilustração 13: Diferenciação linfocitária



Fonte: (ABBAS, 2019, p.439)

3.1.1.1 Linfócitos Imaturos

São linfócitos B e T que ainda não passaram pelo processo de seleção negativa e positiva, logo não possuem maturidade dos receptores.

3.1.1.2 Linfócitos Maduros

São linfócitos B e T que além de expressar seus receptores BCR e TCR já possuem o comprometimento com uma linhagem e já passaram pelo processo de seleção negativa e positiva.

3.1.1.3 Linfócito naíve

São linfócitos B ou T maduros que ainda não encontraram previamente seu antígeno (SURH, 2008; ABBAS, 2019, p.50).

3.1.1.4 Linfócitos efetores

São linfócitos que foram estimulados por antígenos através dos complexos de histocompatibilidade maior de classe I ou classe II. Tem-se como exemplo os linfócitos TH1, TH2, TH17, CTL e os plasmócitos.

3.1.1.5 Linfócito de memória

São linfócitos B ou T produzidos pela estimulação antigênica de linfócitos virgens e sobrevivem em um estado funcionalmente inativo por muitos anos após o antígeno ser eliminado. Os linfócitos de memória medeiam as respostas rápidas e avançadas as segundas e subsequentes exposições a antígenos (FABER, 2014).

3.1.1.6 Linfócitos reguladores

São linfócitos responsáveis pela regulação de resposta imune evitando a exacerbação do processo (ABBAS, 2019, p.502 e 849).

3.1.2 Linfócito T

Os linfócitos T expressam TCR e podem ser subdivididos quanto a composição do TCR em alfa beta ou gama delta. Os linfócitos T alfa beta possuem alta especificidade e estão envolvidos na resposta imune adaptativa já os gama delta possuem variabilidade restrita e estão relacionados a resposta imune inata.

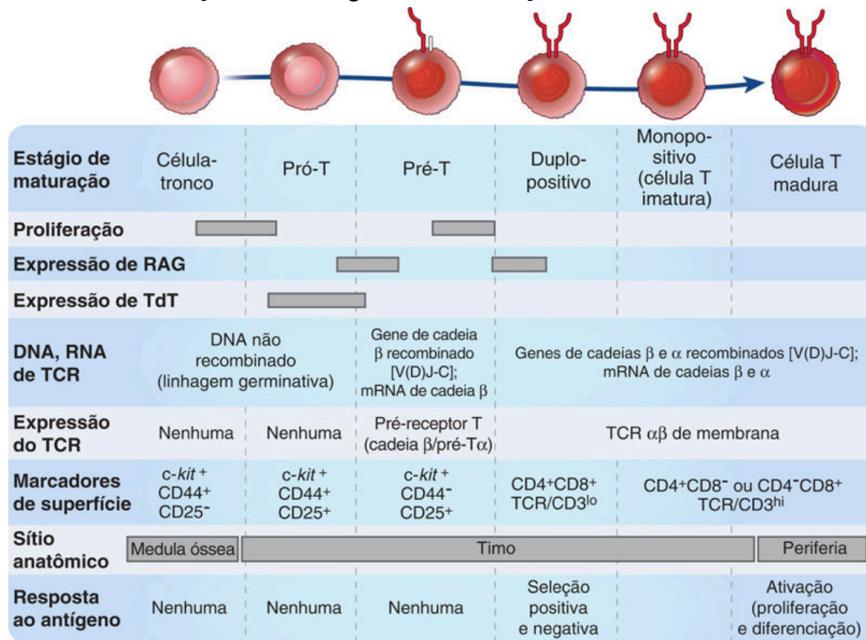
3.1.2.1 Linfócito T imaturo

Linfócitos que ainda não passaram pelos processos de seleção como os linfócitos T duplo negativos e os duplo positivos.

3.1.2.2 Linfócito T maduro

Os linfócitos T simples positivo como T CD+4 ou T CD+8 que já passaram pelo processo de seleção negativa e positiva.

Ilustração 14: Estágios de maturação dos linfócitos T



Fonte: (ABBAS, 2019, p.487)

3.1.2.3 Linfócitos T CD4+ efetoras

Consiste em linfócitos T CD4+ que reconheceram o antígeno em órgão linfóide secundário, migraram para a região da lesão e auxiliaram na eliminação dos microrganismos. O processo de diferenciação dos subgrupos de T CD4+ pode ser subdividido em 3 momentos: indução, comprometimento e amplificação.

Indução: as citocinas atuam sobre as células T estimuladas por antígenos e coestimuladores para induzir a transcrição de genes que são característicos de cada subgrupo.

Comprometimento: com a ativação contínua, as modificações epigenéticas resultam em genes das citocinas do subgrupo colocados em um estado transcricionalmente ativo. Por outro lado, os genes que codificam as citocinas não produzidas por este subgrupo permanecem inativas. Devido a essas alterações, a diferenciação das células T torna-se progressivamente comprometida a uma via específica.

Amplificação: As citocinas produzidas por qualquer subgrupo promovem o desenvolvimento desse subgrupo e inibem a diferenciação em relação às outras subpopulações.

3.1.2.3.1 TH1

É induzido por microrganismos que são ingeridos por fagócitos e os ativam, e é a principal população de células T efectoras na defesa do hospedeiro mediada por fagócitos, a relação central da imunidade mediada por células.

A IL-12 e o INF gama estimulam a diferenciação em TH1, ativando fatores de transcrição de T-bet, STAT1 e STAT4.

As principais citocinas expressas e suas funções são a INF gama que ativa macrófagos, promove a mudança de classes de Ig para IgG, induz a expressão de proteínas que contribuem para amplificação antígeno associados ao MHC II e as respostas imunes dependentes de linfócitos T; o TNF e outras quimiocinas que contribuem para o recrutamento de leucócitos e a IL-10, importante interleucina anti-inflamatória, que leva a uma retroalimentação negativa, inibindo células dendríticas e macrófagos suprimindo assim a ativação de TH1 (ABBAS, 2019, p.570-578).

3.1.2.3.2 TH2

É um mediador da defesa independente de fagócitos, em que os eosinófilos e mastócitos possuem papéis centrais.

A IL-4 estimula a diferenciação de TH2, ativando o fator de transcrição STAT6, que juntamente com os sinais de TCR induzem a expressão de GATA-3.

As principais citocinas expressas e suas funções são IL-4 que promove a mudança de classes de Ig para IgE, ativação não clássica dos macrófagos (M2), estimula o peristaltismo e o recrutamento de eosinófilos; a IL-5 que ativa os eosinófilos; a IL-13 que aumenta a secreção de muco das células epiteliais (ABBAS, 2019, p.579-587).

3.1.2.3.3 TH17

Está principalmente envolvido no recrutamento de leucócitos e na indução da inflamação.

As IL-1, IL-6, IL-12, IL-23 e o TGF beta estimulam a diferenciação em TH17, ativam fatores de transcrição como ROR gama t e STAT3.

As principais citocinas expressas e suas funções são a IL-17 que induz a inflamação rica em neutrófilos, induz a síntese de substâncias antimicrobianas como as defensinas; a IL-22 induz a síntese de substâncias antimicrobianas e estimula o reparo epitelial; a IL-21 que aumenta a proliferação, diferenciação de células T CD8+ e NK (ABBAS, 2019, p.588-594).

3.1.2.3.4 TH22

As IL-6, TNF alfa e a ausência de TGF beta estimulam a diferenciação em TH22, ativam fatores de transcrição como AHR. As principais citocina expressa e suas funções é a IL-22 responsável pelo recrutamento de neutrófilos, indução da síntese de beta defensinas e lipocalina.

3.1.2.4 Linfócitos T CD8+ efectoras (CTL)

Linfócito cuja principal função consiste em reconhecer e matar células do hospedeiro infectadas por microrganismos intracelulares. Os CTL's normalmente expressão CD8+ e reconhecem antígenos microbianos apresentados por moléculas do complexo de histocompatibilidade maior de classe I (MHC I). A destruição das células infectadas por CTL envolve a liberação de grânulos citoplasmáticos cujos conteúdos incluem enzimas como granzimas e perforinas que iniciam a apoptose da célula infectada. Há também a possibilidade de ativação da via FAS (ABBAS, 2019, p.606-623).

3.1.2.5 Linfócito T gama delta

O linfócito T gama delta não reconhece antígenos peptídicos associados a MHC II e não são restritas ao MHC. Alguns clones das células gama delta reconhecem pequenas moléculas fosforiladas, alquil aminas, ou lipídios que são comumente encontrados em mico bactérias e outros microrganismos e que podem ser apresentados por moléculas não clássicas tipo MHC classe I. Outras células gama delta reconhecem antígenos protéicos ou não protéicos que não requerem processamento ou qualquer outro tipo particular de APC's para apresentação (ABBAS, 2019, p.595-596).

O linfócito gama delta sintetiza IL-17 e está envolvido no reparo do tecido ósseo e na morte de células infectadas.

3.1.3 Linfócito B

Os linfócitos B expressão BCR e podem ser subdivididos quanto a sua origem. Os linfócitos B originados de precursores hepáticos são denominados de B-1, já os originados de precursores da medula óssea são denominados de B2, este último ainda pode se comprometer com o desenvolvimento de células B da zona marginal ou folicular.

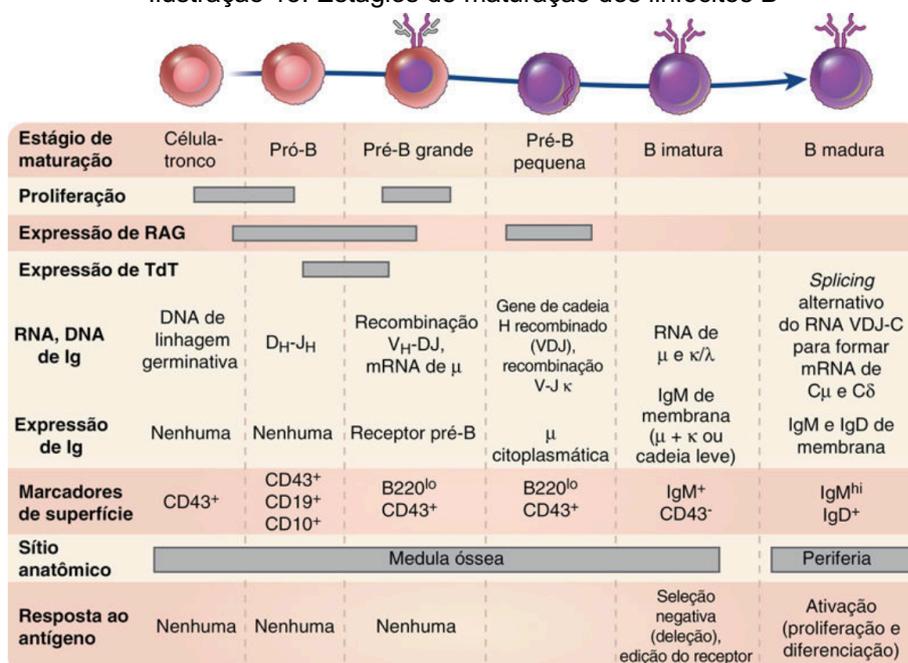
3.1.3.1 Linfócito B imaturo

Linfócitos que ainda não passaram pelos processos de seleção ou que não foram aprovados no processo e estão passando por edição do BCR (ABBAS, 2019, p.479).

3.1.3.2 Linfócito B maduro

Os linfócitos B que já passaram pelo processo de seleção negativo e positivo. Sendo IgM+IgD+ ou apenas IgM+ (ABBAS, 2019, p.479).

Ilustração 15: Estágios de maturação dos linfócitos B



Fonte: (ABBAS, 2019, p.471)

3.1.3.2.1 Linfócito B-1

Os linfócitos B-1 originam-se de células tronco hematopoiéticas derivadas do fígado fetal, expressão IgM com diversidade limitada e coestimulador CD5. Podem ter funções exclusivas. Secretam IgM espontaneamente que reagem com lipídeos e polissacarídeos bacterianos, assim como lipídeos oxidados produzidos por peroxidação lipídica. Nas mucosas, metade das células secretoras de IgA são derivadas de B-1. Em adultos, são encontrados como uma população autorrenovável no peritônio e nas mucosas.

3.1.3.2.2 Linfócito B-2

Os linfócitos B-2 possuem origem das células tronco hematopoiéticas da medula óssea. A afinidade do BCR com antígenos próprios contribui para o direcionamento da diferenciação em célula B da zona marginal ou folicular.

3.1.3.2.2.1 Linfócito B da zona marginal

Expressão IgM com diversidade limitada além de coestimulador CD21/CR2. Secretam IgM's que reagem com lipídeos e polissacarídeos bacterianos, assim como lipídeos oxidados produzidos por peroxidação lipídica. Em humanos, são encontrados no baço e nos linfonodos (ABBAS, 2019, p.482-483).

3.1.3.2.2.2 Linfócito B folicular/reticulares

Representam o maior número de células B, expressam receptores IgM e IgD com alta diversidade, reconhecem antígenos protéicos e, portanto, iniciam respostas humorais T dependentes. Secretam IgA, IgE e IgG (ABBAS, 2019, p.480-482).

3.1.3.2.3 Plasmócitos

São células B residentes terminalmente diferenciadas, morfologicamente distinta, comprometida com a secreção de anticorpos.

3.2 Humoral

A imunidade humoral é mediada por anticorpos sintetizados por linfócitos B e plasmócitos.

Os anticorpos são responsáveis pela defesa contra microrganismos extracelulares e toxinas microbianas, uma vez que bloqueiam estereoquimicamente as interações entre microrganismos/toxinas com as células. Após a formação do complexo antígeno-anticorpo tem-se a ativação dos fagócitos e do sistema complemento. Os fagócitos realizarão a fagocitose do complexo antígeno-anticorpo, já o sistema complemento, ativado pela via clássica, gera moléculas pró-inflamatórias e enzimas que formarão do complexo de ataque a membrana.

No ser humano existe 5 isótopos de anticorpos, são eles a IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Cada isótopo realiza funções efetoras diferentes.

A IgM e IgD estão presentes na membrana de linfócitos B naíve e atuam como receptores de reconhecimento de antígeno. (GODING, 1977) Após a ativação do linfócito B naíve tem-se a secreção inicial de IgM. Posteriormente têm-se a troca de isótopos IgM por isótopos mais aptos a eliminar o patógeno.

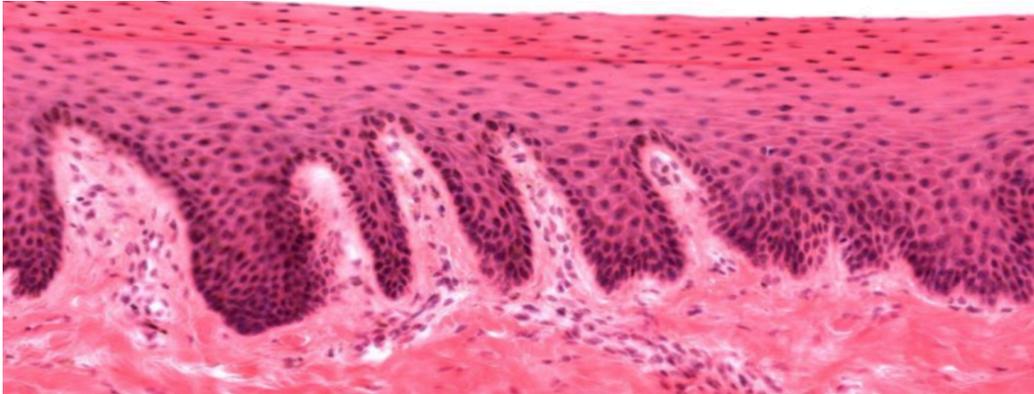
Se o patógeno está presente nas mucosas a troca é feita para IgA, pois é a classe de anticorpo mais eficientemente transportada ao longo dos epitélios (PEREIRA, 2019). Já se o microrganismo está presente no sangue a troca é feita para IgG. A IgG tem meia vida mais longa, pois pode ser recaptada no fagossomo e transportada para a corrente sanguínea novamente (VIDARSSON, 2014). Por fim a troca para IgE é estimulada por parasitas helmínticos. Ainda a IgE está relacionada com os processos de hipersensibilidade do tipo I devido sua interação com os mastócitos e eosinófilos (SUTTON, 2019).

4 IMUNIDADE ESPECIALIZADA NAS BARREIRAS EPITELIAIS – MUCOSA ORAL

A mucosa oral assim como as demais mucosas é composta de epitélio que proporciona uma barreira mecânica e química contra invasão de microrganismos. Subsequente a barreira epitelial encontramos o tecido conjuntivo contendo uma diversidade de células imunes como macrófagos, células dendríticas, linfócitos e

outras células da resposta imune inata. Ainda no tecido conjuntivo podemos observar vasos linfáticos que drenam a região para os linfonodos e tecido linfóide associado à mucosa (MALT) como as tonsilas línguais e palatinas, ambos responsáveis pela ativação da resposta imune adaptativa.

Ilustração 16: Epitélio oral



Fonte: (SORENSEN, 2014)

Ilustração 17: Tonsila palatina, tecido linfóide associado à mucosa (MALT)

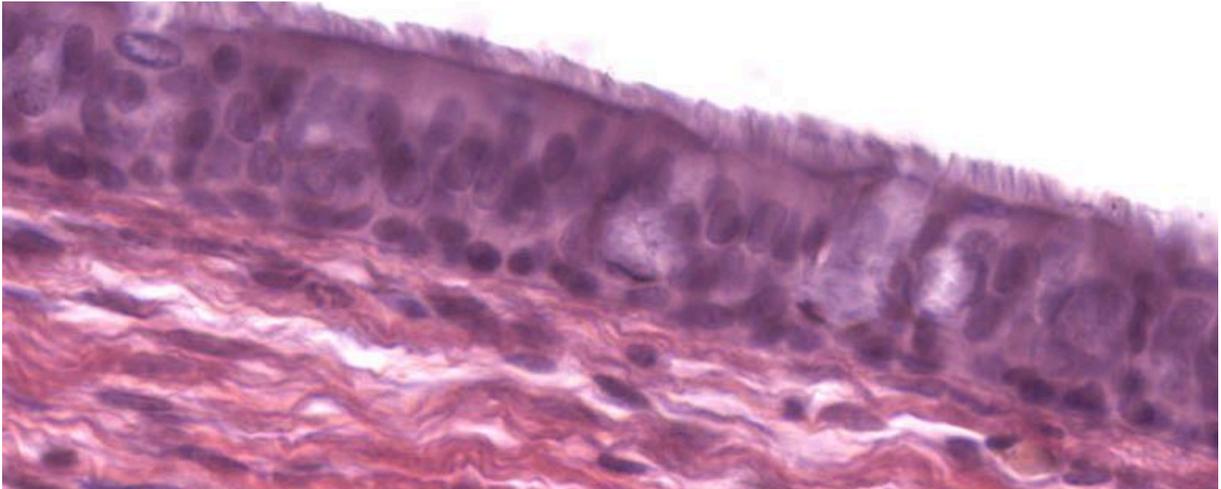


Fonte: (SORENSEN, 2014)

5 IMUNIDADE ESPECIALIZADA NAS BARREIRAS EPITELIAIS – MUCOSA RESPIRATÓRIA

O mucosa da via aérea superior apresenta os mesmos mecanismos da mucosa da cavidade bucal. Entretanto aqui ainda podemos acrescentar a função do aparato mucociliar. O epitélio pseudo estratificado colunar ciliado entremeado por células caliciformes e glândulas submucosas produz muco e o mobiliza para o esôfago no intuito de evitar infecção do trato respiratório.

Ilustração 18: Epitélio nasal



Fonte: (SORENSEN, 2014)

6 IMUNIDADE SALIVAR

As glândulas salivares, são glândulas exócrinas que secretam fluido contendo agentes imunogênicos e não imunogênicos para a proteção do hospedeiro. Entre os agentes imunogênicos podemos citar principalmente IgA (BIESBROOCK, 1991; DOWD, 1999; MCNABB 1981), já entre os agentes não imunogênicos podemos citar mucina, cistatinas (SLOMIANY, 1996), estaterinas, aglutininas (MANDEL, 1989), lactoferrina (ROTH, 1981), lisozima (GRANT, 1988; POLLOCK, 1987) e peroxidase (EDGAR, 1992; EDGAR 1990) todas sintetizadas por pela glândula acinar (RUDNEY, 1995). Na saliva também podemos encontrar componentes que foram secretados pela mucosa como IgM e IgG e algumas proteínas.

7. MODELO FÚNGICO - CANDIDIASE

Cândida consiste em um gênero do reino fungi, que em humanos possui comportamento a princípio comensal estando presente principalmente em mucosas e pele (BROWN, 2012). Dentro do gênero existem diversas espécies como albicans e glabrata que podem levar a quadros patológicos. O enfoque será sobre a espécie cândida albicans, principal patógeno responsável pela candidíase oral (JAVED, 2017).

A candidíase oral surge quando fatores predisponentes locais ou sistêmicos como imaturidade imunológica na infância, distúrbios endócrinos, xerostomia,

antibióticoterapia prolongada, imunossupressão, neoplasias malignas avançadas, desregulam a homeostase do organismo (JAVED, 2017).

7.1 Reconhecimento pela imunidade inata

O primeiro passo para o desenvolvimento da resposta imune a candidíase consiste no reconhecimento da invasão fúngica pelos receptores associados a células (PRRs) da imunidade inata. Os PAMPS da cândida podem ser reconhecidos por diversas famílias de receptores dentre eles o TLR, CLR, NLR, RLR. A parede da cândida albicans possui duas camadas que podem ser distinguidas. A camada externa é composta principalmente por glicoproteínas ligadas a O ou N compostas por 80 a 90% de manano, enquanto a parede interna contém polissacarídeos esqueléticos a base de quitina, 1,3 e 1,6 beta-glucanos. Esses polissacarídeos foram relatados como diferentes entre as apresentações de leveduras e pseudo-hifas (SHIBATA 2007; LOWMAN, 2014; MUNRO, 1998).

7.1.1 Reconhecimento por CLR's

Os CLRs são a família de receptores mais importantes no reconhecimento da cândida, uma vez que reconhecem os 1,3 e 1,6 beta-glucanos. Os beta-glucanos são protegidos do reconhecimento imunológico pelas mananoproteínas da levedura. Quando a cândida se organiza em pseudo-hifas os betaglucanos ficam expostos, facilitando seu reconhecimento. O receptor de betaglucanos mais estudado é a Dectina 1, expressa principalmente em monócitos e macrófagos, que induzem a produção de citocinas bem como a internalização do fungo (BROWN, 2001 e 2002; GOODRIDGE, 2011).

Os mananos e mananoproteínas são reconhecidas pela Dectina 2 expressa em macrófagos, células dendríticas e neutrófilos que expressam citocinas pró-inflamatórias em especial IL-1, IL-6, IL-17 e TNF (CAMBI, 2008, VAN DER VEERDONK, 2009; YAMASAKI, 2009). Dectina 2 também modulava a função do TH17 estimulando a síntese de espécies reativas de oxigênio (IFRIM, 2014).

7.1.2 Reconhecimento por TLR's

Os TLR's de membrana 2, 4 e 6, reconhecem mananoproteínas (NETEA, 2008), já os TLR's endossomais 3 e 9 reconhecem ácidos nucleicos do fungo

(NAHUM, 2011). A quitina fúngica é reconhecida pelo TLR9 que leva a síntese de citocinas anti-inflamatória importantes para o balanço da resposta imune (WAGENER, 2014).

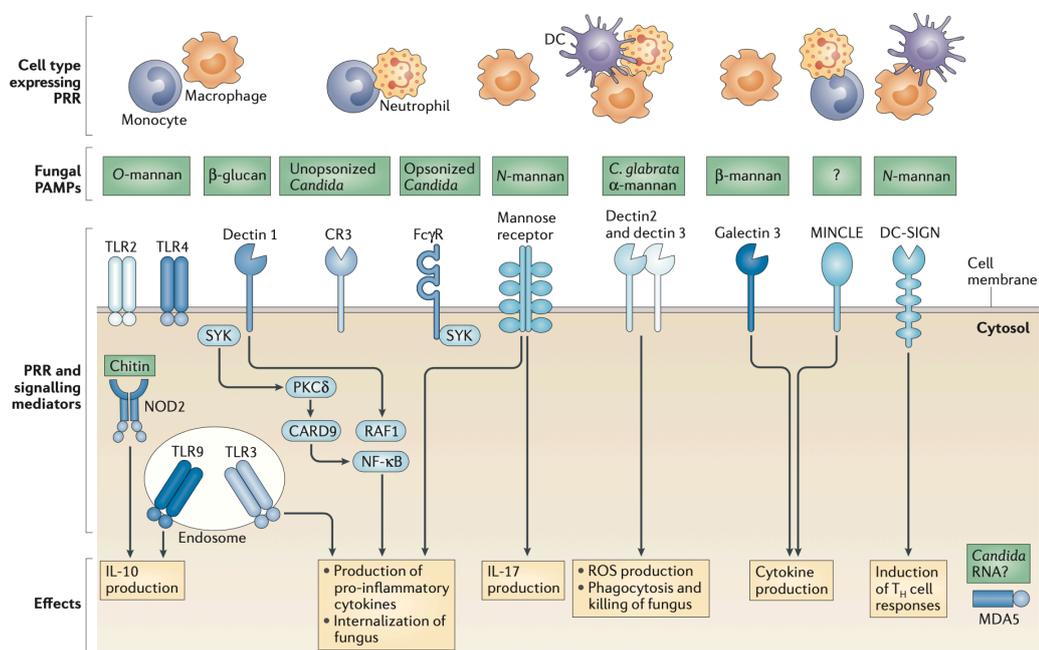
7.1.3 Reconhecimento por RLR's

RLR's é outra família de PRRs que reconhece ácidos nucleicos citoplasmáticos. A proteína Melanoma differentiation associates protein 5 está relacionada ao reconhecimento da *Candida albicans* e seu polimorfismo influencia a susceptibilidade à candidíase disseminada (JAEGER, 2015).

7.1.4 Reconhecimento por NLR's

Os NLR's no contexto da candidíase são responsáveis pelo reconhecimento e mediação de respostas mediadas pela quitina, levando a síntese de IL-10, importante citocina anti-inflamatória (WAGENER, 2014). Outro papel dos NLR's é a ativação do inflamassoma e no processamento de pro IL-1 e pró IL-18 em suas formas ativas (AGOSTINI, 2004). A ativação só ocorre quando a *Candida* se apresenta em pseudo hifas e não em levedura, logo pode se distinguir entre colonização e invasão.

Ilustração 19: Reconhecimento das espécies de *Candida* por células imunes inatas



Fonte: (NETEA, 2015)

7.2 Mecanismos efetores

O epitélio funciona como uma barreira mecânica impedindo a invasão fúngica. Entretanto a *Candida* pode invadir o tecido induzindo a endocitose ou penetrando ativamente nas células epiteliais (WEINDL, 2007). As células epiteliais produzem citocinas via proteína quinase 1 ativada por mitógeno (MAPK1) e via FOS se a *Candida* estiver em forma de pseudo hifa, o que leva ao recrutamento de fagócitos (MOYSES, 2010 e 2011). As células epiteliais podem responder ainda produzindo beta defensinas que possuem atividade lítica direta sobre a *Candida*. Após a penetração tecidual ela encontrará macrófagos teciduais que a fagocitará. Após invasão haverá recrutamento de neutrófilos via citocinas pró-inflamatórias produzidas pelos macrófagos e epitélio. Além de sua capacidade de matar a *Candida* por fagocitose e produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, os neutrófilos podem liberar armadilhas extracelulares de neutrófilos (NETS) que capturam conídios e hifas de *Candida* e contêm proteínas antimicrobianas como calprotectina que inibe o crescimento fúngico. Células dendríticas podem migrar para os linfonodos e induziram a resposta imune adaptativa. Os linfócitos Th17 tem um papel importante na defesa contra *Candida*, sintetizando IL-17 recrutando e ativando ainda mais neutrófilos, e IL-22 induzindo a secreção de beta defensinas. Já o Th1 sintetiza INF gama que ativará fortemente os fagócitos. As células linfóides inatas como as NK's têm a capacidade de produzir citocinas pró-inflamatórias e contribuir para a defesa antifúngica (EYERICH, 2011; TOMALKA, 2015). O último passo da invasão consiste na violação do endotélio, permitindo o acesso a corrente sanguínea. Além dos neutrófilos a candidíase sistêmica pode ativar plaquetas que podem produzir CCL5 e fator plaquetário 4 (PF4) os quais possuem atividade antifúngica.

7.3 Evasão

Embora o sistema imune do hospedeiro seja geralmente muito eficiente em manter as infecções por fungos afastadas, espécies de *Candida* desenvolvem estratégias para escapar da eliminação pelo sistema imunológico. Um mecanismo envolve a proteção de PAMP's que são capazes de provocar a resposta imune. As pseudo hifas da *Candida albicans* induzem menos a inflamação quando comparada as leveduras, e isso se deve pelo fato dos beta-glucanos ficarem recobertos por

mananos (GANTNER, 2005). Esses achados também demonstram como alterações morfogênicas que ocorrem nas espécies de *Candida* podem modular a resposta imune em benefício do fungo (VAN DER GRAAF, 2005). As espécies de *Candida* também são capazes de inibir a maturação do fagolisossomo e a produção de óxido nítrico pelos macrófagos (SLESIONA, 2012), embora os mecanismos moleculares precisos subjacentes a esse efeito ainda precisam ser investigados. Além disso a *Candida albicans* pode melhorar sua sobrevivência ao induzir macrófagos a mudarem de um fenótipo M1 para um fenótipo M2 (REALES-CALDERON, 2014). Curiosamente, as espécies de *Candida* podem sequestrar certas vias de PRR. Por exemplo, a ativação do TLR2 mediada pela *Candida* pode induzir sinais imunomoduladores que promovem um perfil de célula dendrítica tolerogênica (DILLON, 2006) e a proliferação de células Treg (SUTMULLER, 2006). Entender esses mecanismos de evasão podem orientar o caminho para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

7.4 ABORDAGENS IMUNOTERAPÊUTICAS

Os estudos realizados a mais de duas décadas relatam que a infecção de camundongos com uma cepa de *Candida* atenuada fornecia proteção contra candidíase invasiva letal de maneira independente de células T, mas dependente de macrófagos (BISTONI 1986 e 1988). Essa inesperada “memória inata” foi denominada de imunidade treinada e foi recentemente demonstrada sendo mediada por reprogramação epigenética das células da imunidade inata (NETEA 2011).

8. MODELO BACTERIANO – PERIODONTITE

Periodontite é uma das infecções mais frequentes em humanos, que consiste em uma típica desordem osteoimune caracterizada pela inflamação do periodonto e subsequente degradação do osso alveolar que suporta o dente (HAJISHENGALLIS, 2015). *Porphyromonas gingivalis* é uma das bactérias frequentemente isoladas em pacientes portadores de periodontite e pode contribuir para a patogênese da doença via indução oral de disbiose (HAJISHENGALLIS, 2011 e 2012).

O acúmulo de biofilme, causado por higiene oral inadequada, é essencial, mas não suficiente para induzir a periodontite, desde modo acredita-se que a

resposta imune do hospedeiro é essencial para a destruição do tecido periodontal (UKAI, 1996; JIAO, 2013).

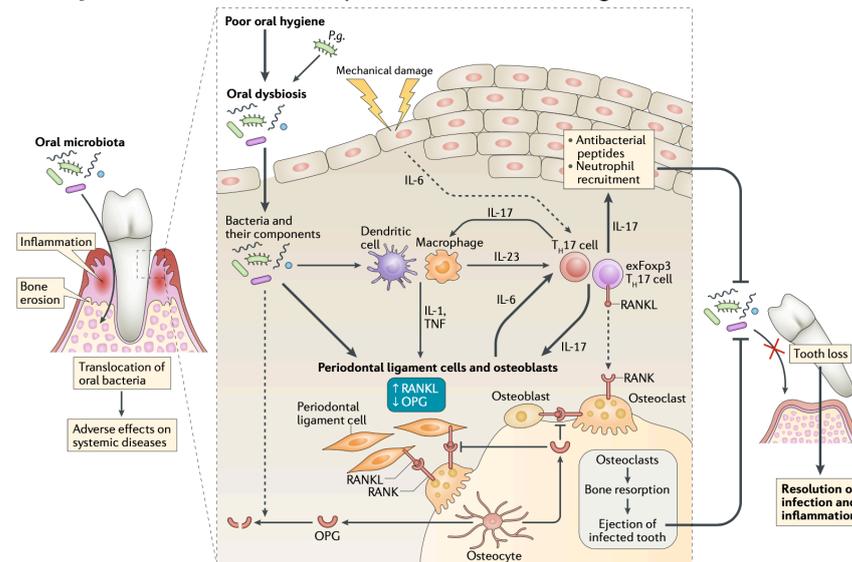
8.1 Ativação TH17

Apesar de se acreditar que os linfócitos T CD4+ desempenhe um papel fundamental na perda óssea induzida pela periodontite (UKAI, 1996; JIAO, 2013) os mecanismos precisos ainda são obscuros devido a falta de estudos em modelos animais adequados. Novos estudos que usaram modelos de camundongos com periodontite evidenciaram que os linfócitos TH17 encontram-se em grande número nas lesões periodontais (ABE, 2013). O acúmulo dessas células é dependente de IL-6 produzida pelo ligamento periodontal (TSUKASAKI, 2018). Entretanto a geração de linfócitos TH17 na mucosa oral foi atribuído ao dano mastigatório em condições fisiológicas (DUTZAN, 2017), o acúmulo de TH17 na periodontite é dependente da microbiota oral (TSUKASAKI, 2018).

As TH17 sintetizam IL-17 as quais induzem a expressão de RANKL nos osteoblastos e nas células do ligamento periodontal (TSUKASAKI, 2018). Além da IL-17 outras citocinas inflamatórias como IL-1 E TNF e componentes bacterianos como lipopolissacarídeos aumentam a proporção de RANKL à osteoprotegerina no tecido periodontal, acelerando a reabsorção óssea alveolar (YASUHARA, 2009; KOIDE, 2013).

Estudos clínicos confirmam a importância da TH17 na patogênese da periodontite. TH17 foram encontradas em lesões periodontais humanas e pacientes com defeitos genéticos na diferenciação de TH17 parecem ser protegidos da inflamação periodontal e destruição óssea (DUTZAN, 2018). Pacientes com deficiência de adesão leucocitária do tipo 1 desenvolvem periodontite severa devido a expressão anormal de TH17 na mucosa oral, ligado a completa perda óssea e dentária (OKUI 2012).

Ilustração 20: Defesa do hospedeiro contra microrganismos orais



Fonte: (TSUKASAKI M, 2019)

8.2 ABORDAGENS IMUNOTERAPÊUTICAS

Tocilizumab, um inibidor de IL-6R tem se mostrado como um importante inibidor da inflamação causada pela doença periodontal. (KOBAYASHI, 2014). Já o Ustekinumab, um anticorpo que se liga a subunidade p40 da IL-23 e IL-12, mostrou melhora da periodontite em pacientes com deficiência de adesão leucocitária do tipo 1 por inibir a ativação de TH17 no periodonto. Esses achados sugerem que terapias imunes juntamente com o controle da infecção pode ser uma estratégia promissora para prevenir a progressão da periodontite (MOUTSOPOULOS, 2017).

No contexto da periodontite os TH17 contribuem para a defesa do hospedeiro contra bactérias orais de duas maneiras diferentes. Primeiro evocam respostas antibacterianas, induzindo a produção de peptídeos antibacterianos e recrutamento de neutrófilos por meio de quimiotaxia pelas células epiteliais gengivais. Segundo eles param as infecções e a inflamação prolongada por promoverem a reabsorção óssea por osteoclastos, levando a perda dentária que é uma fonte de infecção (TSUKASAKI, 2018).

9. MODELO BACTERIANO – SEPSE

A sepsé é uma síndrome altamente heterogênea que é causada por resposta imunológica desregulada à infecção levando a disfunção orgânica. Pode também ser definida como síndrome da resposta inflamatória sistêmica causada por patógeno.

Por fim o consenso Sepsis-3 define como disfunção orgânica com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro a infecção.

9.1 Inflamação

A princípio o patógeno entra em contato com células imunes como neutrófilos e macrófagos, e células parenquimatosas como fibroblasto, células epiteliais e endoteliais que estão envolvidas na resposta imune inata. As células da imunidade inata reconhecem os PAMPS e os DAMPS gerados pela agressão do patógeno por meio dos receptores associados às células como TOLL, NOD e RIG. Na maior parte dos casos, o sistema imune inato orchestra uma resposta protetora e equilibrada a infecção resultando na eliminação dos microrganismos, entretanto nos casos em que os patógenos prevalecem e conseguem se proliferar têm-se uma sinergia entre os patógenos e as células do hospedeiro levando a uma exacerbação do processo inflamatório através do aumento da secreção de citocinas pró-inflamatórias como TNF, IL-1, IL-12, IL-18 (WIERSINGA, 2014).

9.2 Sistema complemento

Na sepse o sistema complemento é ativado gerando seus fragmentos ativos. Evidencia-se particularmente os fragmentos C3a e C5a devido o potente efeito pró-inflamatório, recrutando e ativando leucócitos, células endoteliais e plaquetas (MERLE, 2015).

9.3 Coagulação

Nos estágios iniciais da inflamação tem-se a ativação do sistema de coagulação (LEVI, 2016). Tal fato é explicado pelo comprometimento de três vias anticoagulante, são elas a via da antitrombina, a via do inibidor do fator tecidual e a via da proteína C (LEVI, 2016; DANESE, 2010). Na sepse pode-se observar uma intensa ativação do sistema de coagulação que resulta em trombooses vasculares e posterior hemorragia justificada pelo consumo excessivo dos fatores de coagulação.

9.4 Disfunção endotelial

A exacerbação da permeabilidade vascular causada pela perda da integridade endotelial leva a um acúmulo de proteínas plasmáticas no interstício aumentando a pressão oncótica intersticial gerando edema. Proteínas como a metaloproteinase I e trombina estão implicadas no patogêneses da barreira endotelial e seus efeitos são mediados por ativação do PAR I (TRESSEL, 2011). A angiopoietina II conhecida como antagonista funcional da angiopoietina I também está envolvida na perturbação da barreira endotelial (MIKACENIC, 2015).

Outras duas proteínas estão envolvidas na manutenção da integridade endotelial são elas a Sphingosine-1-phosphato (SANCHEZ, 2016) e a Angiopoietina I, elas regulam negativamente a ativação de GTPases, a reorganização do citoesqueleto.

9.5 Plaquetas

A ativação excessiva de plaquetas está relacionada a injúrias aos órgãos durante a sepse por diversos mecanismo, como aumento do recrutamento de células imunes e inflamação, facilitação da formação de oclusões vasculares e toxicidade celular direta mediado por micropartículas derivadas de plaquetas (DE STOPPELAAR, 2014).

9.6 Linfócitos B

A resposta imune inata ativa linfócitos B os quais produzem IL-3, que no contexto da sepse aumentam o processo inflamatório e aumentam a síntese de células mononucleares mieloides (WEBER, 2015).

9.7 Imunossupressão

A imunossupressão é caracterizada pela exaustão, regulação negativa, apoptose e reprogramação do gene codificador MHC.

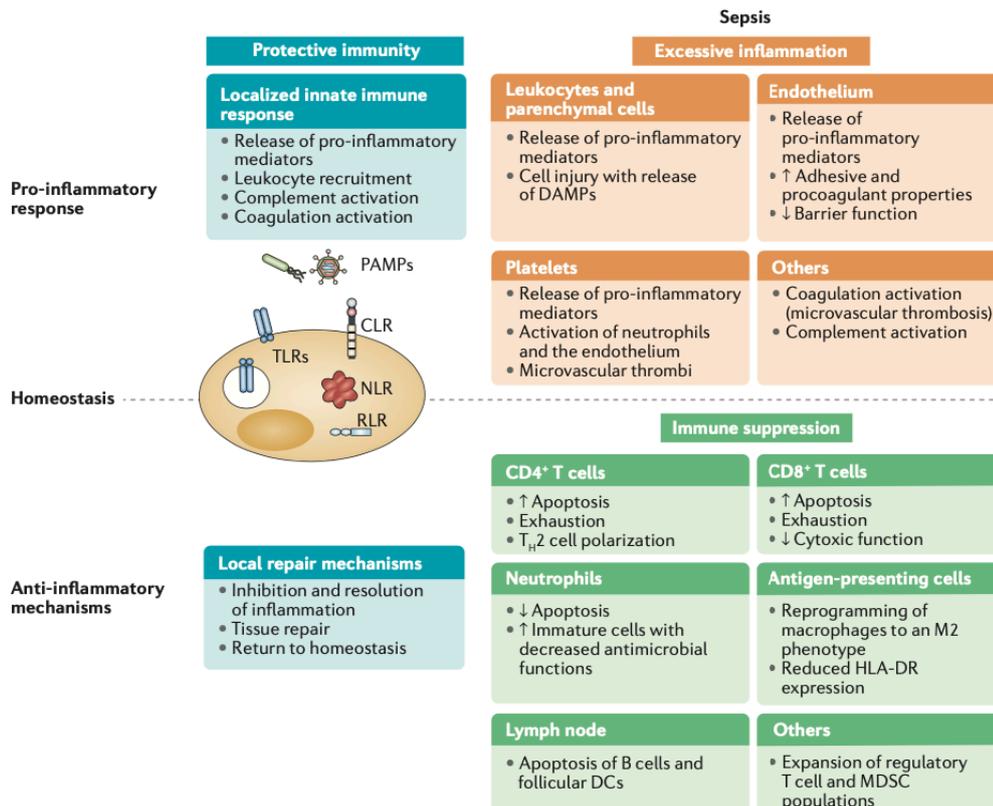
Exaustão de linfócitos: Estudos evidenciam redução da síntese de IFN-gama e TNF em linfócitos esplênicos de paciente sépticos quando comparado a pacientes não sépticos (HOTCHKISS, 2013; BOOMER, 2011).

Regulação negativa: Na sepse tem-se um aumento da diferenciação de T reguladores que inibem a ativação de linfócitos T, monócitos e neutrófilos. Observa-se também uma hiperexpressão da proteína programmed cell death 1 (PD1) em linfócitos T CD4+ que se acopla a PDL 1 das células endoteliais e macrófagos inibindo a ação dos linfocitária (BOOMER, 2011; HUANG, 2009; SHAO, 2016; VENET, 2006; SCUMPIA, 2007).

Apoptose de células imunes: Estudos post-mortem em pacientes sépticos demonstram importante depleção de linfócitos T, B e células dendríticas. Já estudos experimentais com fármacos ou estratégias genéticas que inibem a apoptose sugerem uma relação importante entre o aumento da mortalidade com a redução do número de linfócitos.

Reprogramação das células apresentadoras de antígeno: Mecanismos epigenéticos como metilação de histonas e síntese de RNA de interferência regulam negativamente a expressão de complexo de histocompatibilidade maior de classe II em pacientes sépticos. Este fenômeno é denominado imunoparalisia (PASTILLE, 2011; HOTCHKISS, 2002; SCUMPIA, 2005; CARSON, 2011).

Ilustração 21: Resposta do hospedeiro à infecção durante a sepse



Fonte: (VAN DER POLL T, 2017, P.411)

9.8 ABORDAGENS IMUNOTERAPÊUTICAS

9.8.1 Estratégias sobre a inflamação

Propõe-se técnicas de purificação sanguínea com intuito de remover patógenos, PAMPs, DAMPs e mediadores inflamatórios; inibição da interação CD28 e superantígenos através do peptídeo AB103; anticorpo monoclonal humanizado específico a C5a; trombosmodulina recombinante humana (ART-123) (CRUZ, 2009; ARAD, 2011; BULGER, 2014; KANG, 2014; RAMACHANDRAN, 2015; PAYEN, 2015; MASS DEVICE 2016).

9.8.2 Estratégias sobre a barreira endotelial

Diversos alvos terapêuticos vêm sendo testados como por exemplo angiopoietina 1, moduladores de TIE2, agonistas de S1P1, fibrinopeptídeo B e PAR1 peptidina (OPAL, 2015).

9.8.3 Imunoestimulação

A utilização de INF-gama, IL-7 e IL-15 para aumentar a capacidade de fagocitose e de killin dos fagócitos. INF-gama ainda aumenta a expressão de MHC II e IL-7 e IL-15 induzem a proliferação de células T, inibem a apoptose de linfócitos e aumentam a expressão de moléculas de adesão (LEENTJENS, 2012; DOCKE, 1997).

Já a utilização de fator estimulador de colônia de macrófagos e granulócitos acelera a produção de neutrófilos monócitos e macrófagos, além de aumentar a expressão de MHC II (MEISEL, 2009 ; HALL, 2011 ; BO, 2011). A timosina alfa 1 que é um peptídeo tímico usado para tratamentos oncológicos também aumenta a expressão de MHC II (TUTHILL, 2010 ; WU, 2013).

Os anticorpos monoclonais anti PD1 e PDL1 já usados na oncologia impediriam a supressão imunológica (PRADOLL, 2012).

10. MODELO AUTOIMUNE – DTM POR ARTRITE REUMATOIDE

A artrite reumatoide (AR), uma das doenças autoimune mais comuns, é um distúrbio osteoimune típico, caracterizado por inflamação da sinóvia e subsequente destruição óssea em múltiplas articulações (Firestein GS 2003).

10.1 TCD4+

A importância das células CD4+ na AR é evidente por sua infiltração na sinóvia, a associação da suscetibilidade a doença com variantes específicas de células T, como os genes MHC II, PTPN22 e CCR6 e a eficácia da droga antígeno citotóxico dos linfócitos 4 Ig, que inibe células T, bem como o grande número de estudos que demonstram que camundongos deficientes em linfócitos T são protegidos da AR (OKAMOTO, 2017; KONG, 1999; OKADA, 2014). É importante entender como a ativação das células T CD4+ leva a erosão óssea causada por osteoclastos.

A definição do subgrupo de células CD4+ responsável pela erosão óssea na AR tem sido controversa. Inicialmente, pensava-se que a AR era mediada por Th1. No entanto, as células Th1 inibem fortemente a osteoclastogênese por meio da secreção da citocina pró-inflamatória INF-gama. As células T na sinovial da RA não são consideradas células T ativadas convencionalmente, mas geralmente exibem um fenótipo esgotado e produzem baixos níveis de IFN-gama (FIRESTEIN, 1990).

10.2 TH17

Eventualmente, usando modelos de camundongos, as células Th17 mostram ser o subconjunto exclusivo de células CD4+ que promove a osteoclastogênese, principalmente ao promover a expressão de RANKL por fibroblastos sinoviais através da secreção de IL-17 (KOTAKE, 1999; SATO, 2006). Em pacientes com AR descobriu-se que os Th17 se acumulam no líquido sinovial (KOTAKE, 1999; HIROTA, 2007). A IL-17 amplifica a inflamação local e a produção de citocinas inflamatórias como TNF e IL-6 que aumentam ainda mais a expressão de RANKL e sinergizam com RANKL para estimular a osteoclastogênese (SATO, 2006).

O RANKL expresso por células T pode ter um efeito aditivo, mas não explica suficientemente a osteoclastogênese exagerada em RA (SATO, 2006; DANKS, 2016).

Th17 também foram relatadas como estimuladoras do recrutamento de progenitores de osteoclastos através do aumento da produção de quimiocinas pelas células mesenquimais da medula óssea (CIUCCI, 2015).

10.3 Linfócito B

A importância das células B na RA é demonstrada pela eficácia do tratamento de pacientes com anticorpo anti CD20 Rituximab (EDWARDS, 2004).

Altos níveis de fator reumatóide e anticorpos protéicos anti citrulinados (ACPAS) estão associados a um curso mais agressivo da doença.

Mostrou-se que complexos imunológicos incluindo ACPAS, estimulam a diferenciação de osteoclastos ativando o receptor Fc gama em células precursoras de osteoclastos (NEGISHI-KOGA, 2015; HARE, 2012 E 2015). Esse é um exemplo raro da função do complexo imune fora do contexto da defesa do hospedeiro. O ACPAS também acelera a osteoclastogênese por meio de seus fragmentos Fab. A ligação do ACPAS a epítomos citrulinados em progenitores e osteoclastos estimula a produção de TNF e IL-8, que aumentam a osteoclastogênese de maneira autócrina (HARE, 2012; KRISHNAMURTHY, 2016). A qualidade e quantidade de anticorpos na AR parecem ser reguladas pelas células CD4+. Por exemplo foi demonstrado que as células Th17 inibem a expressão de St6gall, um gene que codifica a sialiltransferase, nas células B, através da produção de IL-22 e IL-21, levando ao acúmulo de IgG dessialilada, que tem maior capacidade de promover a inflamação e osteoclastogênese do que as IgG sialiladas (NEGISHI-KOGA, 2015 ; HARE, 2015 ; PFEIFLE, 2017). Além disso, as células T CD4+ eram expandidas na sinóvia e demonstraram melhorar as respostas das células B, bem como a produção de anticorpos na sinovial inflamada (RAO, 2017).

10.4 Fibroblastos

Os fibroblastos sinoviais são reguladores chave da inflamação e destruição óssea na artrite, eles produzem citocinas e quimiocinas inflamatórias, bem como metaloproteinases de matriz que degradam a cartilagem e o osso (FIRESTEIN,

2003). Os fibroblastos sinoviais artríticos expressam quimiocinas CCL20, que facilita o recrutamento de Th17 que expressam o CCR6 no meio inflamatório; eles também expressam IL-6, um interleucina importante na diferenciação de Th17 e IL-7 que apoia a expansão de células T (HIROTA, 2007; OGURA, 2008; SAWA, 2006). Em retorno as Th17 liberam IL-17 que estimula a síntese de CCL20, IL-6 nos fibroblastos (KOMATSU, 2014; HIROTA, 2018). Desta forma o fibroblasto e o TH17 criam um ciclo vicioso.

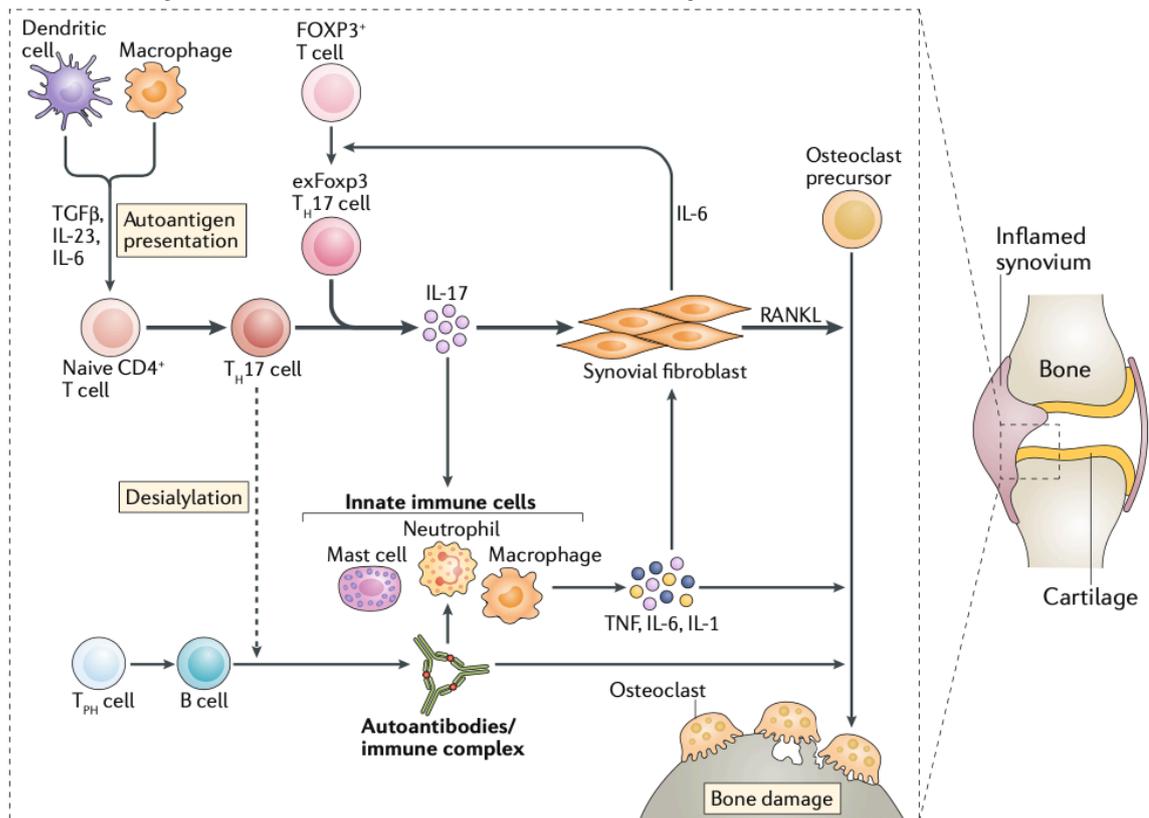
10.5 ILC

ILC foram encontradas no tecido sinovial de pacientes com RA (HIROTA, 2018; RAUBER, 2017; OMATA, 2018). ILC e fibroblastos produzem GM-CSF que contribui para a inflamação (HIROTA, 2018). Entretanto outros artigos indicam um efeito protetor das ILC na artrite (RAUBER, 2017; OMATA, 2018). Foi demonstrado que ILC do tipo 2 atenua a artrite através da produção de IL-4 e IL-13. A ILC2 estimulada por IL-9 ativa células T para induzir a resolução da inflamação (ARMAKA, 2018). Outro artigo mostrou o papel patogênico da IL-9 na AR onde a IL-9 prolongou a sobrevivência de neutrófilos, aumentou a produção de proteases e promoveu a diferenciação de células Th17 (CHOWDHURY, 2018). Esses estudos sugerem que ILC2 está envolvida tanto na iniciação quanto na resolução da RA. Mais estudos são requeridos para melhor compreender os efeitos diretos da ILC na osteopatologia.

10.6 ABORDAGENS IMUNOTERAPÊUTICAS

Anticorpos bloqueadores de IL-6 ou TNF são eficazes na AR, suprimindo a inflamação típica, bem como inibindo diretamente a formação de Th17 e osteoclastos (OKAMOTO, 2017). O anticorpo anti RANKL Denosumab foi aprovado para o tratamento da degeneração óssea em pacientes com RA no Japão, além de sua aprovação para osteoporose e câncer de osso metastático em todo mundo. O anticorpo anti IL-17A demonstrou ser menos eficaz que a inibição de IL-6 ou TNF na AR, mas foi muito eficaz em pacientes artrite psoriática e espondilite anquilosante (GENOVESE, 2010 / MCINNES, 2015).

Ilustração 22: Mecanismos moleculares da destruição óssea na artrite reumatoide



Fonte: TSUKASAKI MT, 2019

11. MODELO TRAUMÁTICO – DTM POR OSTEOARTRITE

A osteoartrite é uma doença degenerativa crônica da cavidade sinovial articulações caracterizadas por deterioração progressiva da cartilagem articular, reabsorção óssea subcondral anormal e inflamação sinovial (GOLDRING, 2007). A osteoartrite da articulação temporomandibular é uma das formas mais comuns de desordem temporomandibular, que frequentemente se associa à erosão e achatamento condilar, perfuração do disco, dor durante as atividades funcionais e palpação da articulação temporomandibular, sons articulares, desvio da abertura da boca, mandíbula com hipomobilidade e piora da mastigação (LIU, 2013).

Apesar de definido como uma doença inflamatória local, seu desenvolvimento pode ser devido a fatores locais, incluindo microtrauma ou macrotrauma secundário ao deslocamento do disco (DIAS, 2016) ou fatores sistêmicos, incluindo distúrbios inflamatórios sistêmicos, como artrite reumatoide, artrite psoriática ou artrite reativa (ALSTERGREN, 2018). Na verdade, muitos fatores foram propostos como responsáveis pelo desenvolvimento da DTM, como fatores genéticos, sobrecarga,

mastigação unilateral, bruxismo e distúrbios internos; no entanto, a base molecular da etiopatogênia da osteoartrite da articulação temporomandibular permanece incerta (LIU, 2013; KELLESARIAN, 2016). Estudos recentes apontam os mesmos mecanismos de destruição da artrite reumatoide (MONASTERIO, 2018).

12. DISCUSSÃO

A interpretação do hemograma corrobora com a conduta diagnóstica, haja vista que infecções agudas geralmente apresentam neutrofilia e as crônicas bastonemia. O diagnóstico do lúpus eritematoso sistêmico pode ser reforçado pela linfopenia encontrada no hemograma juntamente com os sinais clínicos de placas eritematosas observadas nas regiões malares e ou ulcerações irregulares na mucosa jugal.

Outra contribuição do hemograma se dá na avaliação pré-operatória, uma vez que o exame evidência o estado anêmico do paciente assim como possíveis distúrbios de coagulação devido a plaquetopenia. Caso haja uma linfopenia em paciente assintomático deve-se investigar infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Ainda no hemograma podemos encontrar variações dos valores de base por uso prolongado e ou altas doses de corticoides que levam a uma neutropenia ou leucopenia e pós cirúrgicos no qual encontra-se também um estado neutropênico (PAGANA, 2015, p.991-997).

Ao avaliar um paciente que chega com edema em face cabe ao cirurgião solicitar provas inflamatórias como VHS e PCR. Caso as provas inflamatórias se apresentem elevadas acima do valor padrão, tem-se um fortalecimento da hipótese diagnóstica de um processo inflamatório de origem infecciosa (PAGANA, 2015, p.306-307, 393-394). Dependendo dos sinais clínicos associados como necrose pulpar, direciona-se o diagnóstico para abscesso facial de origem endodôntica, já se observado periodontite pode-se suspeitar de abscesso facial de origem periodontal, ainda pode-se encontrar o aumento de volume em região de glândula salivar indicando uma sialoadenite ou sialolitíase obstrutiva.

O cirurgião Buco-Maxilo-Facial ainda dispõe de inúmeras análises clínicas para auxiliar no diagnóstico, prognóstico e tratamento das afecções relacionados ao sistema imune adaptativo. Podemos citar as sorologias, as análises por imunohistoquímica entre outras.

A determinação da tipagem sanguínea para o grupo ABO e fator Rh são cruciais para o cirurgião que submeterá o paciente a um procedimento cirúrgico com risco de perda sanguínea substancial e possível necessidade de transfusão sanguínea. Vale ressaltar que a tipagem é realizada pela exposição da amostra de

sangue do paciente a antígenos A, B e D. Logo entender a interação antígeno anticorpo ensinado na disciplina de imunologia se faz crucial (PAGANA, 2015, p.156).

O exame sorológico consiste na determinação de anticorpos e seus tipos. A sorologia auxilia na compreensão da evolução da doença. De forma simplificada pode-se dizer que um paciente que apresenta IgM e IgG negativos nunca teve contato com o agente patogênico, já um paciente que apresenta IgG negativo e IgM positivo está com uma infecção aguda, por sua vez um paciente que apresenta IgG positivo e IgM negativo indica uma infecção crônica de meses ou anos ou que o paciente está imunizado, como última hipótese se o paciente apresenta-se com IgG e IgM positivos ele está com uma infecção recente de semanas ou meses.

Quanto a sorologia para doenças autoimunes, o cirurgião pode observar em 80% dos pacientes com lúpus eritematoso sistêmico os anticorpos: anticorpo antinúcleo (FAN), anticorpo anticardiolipina, anticorpo anti-DNA de cadeia dupla (anti-dsDNA), anticorpo anti-Smith (anti-SM), já o anticorpo A da síndrome de Sjögren (Anti-SS-A)(Ro), fator reumatoide (FR), e anticorpo antirribonucleo-proteína (anti-RNP) estão presentes em cerca de 25% dos pacientes (PAGANA, 2015, p.87).

Na síndrome de Sjögrens têm-se em 80% dos pacientes com anticorpo antinúcleo (FAN), anticorpo A da síndrome de Sjögren (Anti-SS-A)(Ro), anticorpo B da síndrome de Sjögren (Anti-SS-B)(La) e o anticorpo antirribonucleo-proteína (anti-RNP) e 25% deles também apresentam anticorpos anti-DNA de cadeia dupla (anti-dsDNA), fator reumatoide (FR), anticorpo antiesclerodermia (anti-SCL-70) e anticorpo anti-Smith (anti-SM) (PAGANA, 2015, p.87).

Na Artrite reumatoide o anticorpo antinúcleo (FAN) e o fator reumatoide (FR) estão presentes em 80% dos pacientes. O anticorpo A da síndrome de Sjögren (Anti-SS-A)(Ro), Anticorpo B da síndrome de Sjögren (Anti-SS-B)(La), anticorpo anti-DNA de cadeia dupla (anti-dsDNA), anticorpo antirribonucleo-proteína (anti-RNP) são positivos apenas em 25% dos pacientes acometidos por artrite reumatoide (PAGANA, 2015, p.87).

Na infecção por cândida leva a crer em um desbalanço da resposta imune do hospedeiro, haja vista que se trata de um fungo comensal (NETEA, 2015). Logo cabe ao cirurgião que fez o diagnóstico de candidíase buscar em conjunto com o paciente e outras especialidades médicas os fatores causais da queda da imunidade. Alguns dos mecanismos que o cirurgião pode abrir mão para manejar a

candidíase são: reconstruir a barreira epitelial, estimular o recrutamento e ativação dos fagócitos, purificar sangue e prescrever antifúngicos.

Na periodontite as novas abordagens imunoterapêuticas com Tocilizumab e Ustekinumab juntamente com o controle microbiano por meio da prescrição de antibióticos e raspagem são uma nova estratégia para tratar o doente e prevenir a progressão da doença (TSUKASAKI, 2019). A modulação da ação do TH17 assim como a inibição da ativação da osteoclastogênese podem ser promissoras abordagens imunoterapêuticas.

O tratamento do estado séptico que pode advir de uma infecção odontogênica baseia-se na erradicação do foco infeccioso e na regulação da resposta imune. Hoje estuda-se a utilização de novas terapias que atuam sobre a inflamação purificando o sangue no intuito de remover patógenos, PAMP's, DAMP's e mediadores inflamatórios (WIERSINGA, 2014). Propõe-se também estratégias na barreira endotelial por meio da modulação de TIE2 (OPAL, 2015) e imunoestimulação por meio de IFN-gama, IL-7 e 15 (LEEMTJENS, 2012).

A disfunção temporomandibular possui etiologias distintas como a artrite reumatoide, má oclusão dentária, bruxismo, fraturas entre outras. Independente das etiologias citadas, o mecanismo imunológico de degeneração osteoarticular é o mesmo e, portanto, podem contar com uma terapêutica farmacológica semelhante. Os anticorpos anti RANKL, anti IL-17A, anti IL-6 e anti TNF têm sido apontados como terapêuticas promissoras (OKAMOTO, 2017; MCINNES, 2015). Em casos restritos a articulação temporomandibular a infiltração local de tais fármacos pode ser mais interessante haja vista que têm-se a redução dos efeitos colaterais.

13. CONCLUSÃO

Demonstra-se nesta monografia a íntima relação entre a imunologia e a atuação do cirurgião Buco-Maxilo-Facial.

O cirurgião que compreende os processos imunológicos envolvidos nas patologias maxilo-faciais possui maior acurácia diagnóstica e terapêutica, proporcionando ao paciente melhor qualidade de vida devido a redução de intercorrências e complicações.

O escasso número de trabalhos científicos publicados em revistas especializadas em cirurgia Buco-Maxilo-Facial evidência o déficit de conhecimento na formação destes profissionais. Sugere-se a instituição de diretrizes que tornem a imunologia área de conhecimento obrigatória na formação dos cirurgiões, assim como o fomento a pesquisas que esclareçam a relação entre o sistema imunológico, a regeneração óssea e o diagnóstico das disfunções da articulação temporomandibular.

REFERÊNCIAS

- Abbas, Abul K. *Imunologia celular e molecular* / Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai ; ilustração David L. Baker ; [tradução Anderson de Sá Nunes, Soraya Imon de Oliveira]. - 9. ed. - Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.
- Abel AM, Yang C, Thakar MS, Malarkannan S. Natural killer cells: development, maturation, clinical utilization. *Front Immunol.* (2018) 9:1869.
- Abe, T. & Hajishengallis, G. Optimization of the ligature-induced periodontitis model in mice. *J. Immunol. Methods* 394, 49–54 (2013).
- Agostini, L. et al. NALP3 forms an IL-1 β -processing inflammasome with increased activity in Muckle–Wells autoinflammatory disorder. *Immunity* 20, 319–325 (2004).
- Alstergren P, Pigg M, Kopp S. Clinical diagnosis of temporomandibular joint arthritis. *J Oral Rehabil.* 2018;45:269-281.
- Arad, G. et al. Binding of superantigen toxins into the CD28 homodimer interface is essential for induction of cytokine genes that mediate lethal shock. *PLoS Biol.* 9, e1001149 (2011).
- Armaka, M., Ospelt, C., Pasparakis, M. & Kollias, G. The p55TNFR-*IKK2*-*Ripk3* axis orchestrates arthritis by regulating death and inflammatory pathways in synovial fibroblasts. *Nat. Commun.* 9, 618 (2018).
- Biesbrock AR, Reddy MS, Levine MJ. Interaction of salivary mucin-secretory immunoglobulin A complex with mucosal pathogens. *Infect Immun* 1991;59:3492-7.
- Bistoni, F. et al. Evidence for macrophage-mediated protection against lethal *Cândida albicans* infection. *Infect. Immun.* 51, 668–674 (1986).
- Bistoni, F. et al. Immunomodulation by a low-virulence, agerminative variant of *Cândida albicans*. Further evidence for macrophage activation as one of the effector mechanisms of nonspecific anti-infectious protection. *J. Med. Vet. Mycol.* 26, 285–299 (1988).
- Bo, L., Wang, F., Zhu, J., Li, J. & Deng, X. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis: a meta-analysis. *Crit. Care* 15, R58 (2011).
- Boomer, J. S. et al. Immunosuppression in patients who die of sepsis and multiple organ failure. *JAMA* 306, 2594–2605 (2011).
- BRASIL. Resolução nº 63 de 08 de abril de 2005. Conselho Federal de Odontologia. Brasília, DF, 2010.
- BRASIL. Resolução nº 2272 de 31 de março de 2020. Conselho Federal de Medicina. Brasília, DF, 2010.

- Brown, G. D. & Gordon, S. Immune recognition. A new receptor for β -glucans. *Nature* 413, 36–37 (2001).
- Brown, G. D. et al. Dectin-1 is a major β -glucan receptor on macrophages. *J. Exp. Med.* 196, 407–412 (2002).
- Brown, G. D., Denning, D. W. & Levitz, S. M. Tackling human fungal infections. *Science* 336, 647 (2012).
- Bulger, E. M. et al. A novel drug for treatment of necrotizing soft-tissue infections: a randomized clinical trial. *JAMA Surg.* 149, 528–536 (2014).
- Cambi, A. et al. Dendritic cell interaction with *Candida albicans* critically depends on N-linked mannan. *J. Biol. Chem.* 283, 20590–20599 (2008).
- Carson, W. F., Cavassani, K. A., Dou, Y. & Kunkel, S. L. Epigenetic regulation of immune cell functions during post-septic immunosuppression. *Epigenetics* 6, 273–283 (2011).
- Chowdhury, K. et al. Synovial IL-9 facilitates neutrophil survival, function and differentiation of Th17 cells in rheumatoid arthritis. *Arthritis Res. Ther.* 20, 18 (2018).
- Ciucci, T. et al. Bone marrow Th17 TNF α cells induce osteoclast differentiation, and link bone destruction to IBD. *Gut* 64, 1072–1081 (2015).
- Contreras G, Shirdel I, Braun MS, Wink M. Defensins: Transcriptional regulation and function beyond antimicrobial activity. *Dev Comp Immunol.* 2020;104:103556.
- Cruz, D. N. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA* 301, 2445–2452 (2009).
- Danese, S., Vetrano, S., Zhang, L., Poplis, V. A. & Castellino, F. J. The protein C pathway in tissue inflammation and injury: pathogenic role and therapeutic implications. *Blood* 115, 1121–1130 (2010).
- Danks, L. et al. RANKL expressed on synovial fibroblasts is primarily responsible for bone erosions during joint inflammation. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 1187–1195 (2016).
- de Stoppelaar, S. F., van 't Veer, C. & van der Poll, T. The role of platelets in sepsis. *Thromb. Haemost.* 112, 666–677 (2014).
- Dias IM, Cordeiro PC, Devito KL, Tavares ML, Leite IC, Tesch Rde S. Evaluation of temporomandibular joint disc displacement as a risk factor for osteoarthritis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2016;45:313-317.
- Dillon, S. et al. Yeast zymosan, a stimulus for TLR2 and dectin-1, induces regulatory antigen-presenting cells and immunological tolerance. *J. Clin. Invest.* 116, 916–928 (2006).

Docke, W. D. et al. Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN- γ treatment. *Nat. Med.* 3, 678–681 (1997).

Dowd FJ. Saliva and dental caries. *Dent Clin North Am* 1999;43:579-97.

Dutzan, N. et al. A dysbiotic microbiome triggers TH17 cells to mediate oral mucosal immunopathology in mice and humans. *Sci. Transl Med.* 10, eaat0797 (2018).

Dutzan, N. et al. On-going mechanical damage from mastication drives homeostatic Th17 cell responses at the oral barrier. *Immunity* 46, 133–147 (2017).

Edgar WM. Saliva and dental health. Clinical implications of saliva: report of a consensus meeting. *Br Dent J* 1990;169:96-8.

Edgar WM. Saliva: its secretion, composition and functions. *Br Dent J* 1992;172:305-12.

Edwards, J. C. et al. Efficacy of B cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 350, 2572–2581 (2004).

Eyerich, S. et al. IL-22 and TNF- α represent a key cytokine combination for epidermal integrity during infection with *Candida albicans*. *Eur. J. Immunol.* 41, 1894–1901 (2011).

Farber DL, Yudanin NA, Restifo NP. Human memory T cells: generation, compartmentalization and homeostasis. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:24–35.

Firestein, G. S. & Zvaifler, N. J. How important are T cells in chronic rheumatoid synovitis? *Arthritis Rheum.* 33, 768–773 (1990).

Firestein, G. S. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 423, 356–361 (2003).

Gantner, B. N., Simmons, R. M. & Underhill, D. M. Dectin-1 mediates macrophage recognition of *Candida albicans* yeast but not filaments. *EMBO J.* 24, 1277–1286 (2005).

Genovese, M. C. et al. LY2439821, a humanized anti- interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof- of-concept study. *Arthritis Rheum.* 62, 929–939 (2010).

Goding JW, Scott DW, Layton JE. Genetics, cellular expression and function of IgD and IgM receptors. *Immunol Rev.* 1977;37:152-186.

Goldring MB, Goldring SR. Osteoarthritis. *J Cell Physiol.* 2007;213:626-634.

GOODELL, Margaret A.; NGUYEN, Hoang; SHROYER, Noah. Somatic stem cell heterogeneity diversity in blood, skin and intestinal stem cell compartments. *Molecular Cell Biology, Nature Reviews*, v. 16, p. 299-309, maio 2015.

Goodridge, H. S. et al. Activation of the innate immune receptor Dectin-1 upon formation of a 'phagocytic synapse'. *Nature* 472, 471–475 (2011).

Grant DA, Stern IB, Listgarten MA, editors. *Saliva*. In: *Periodontics*. 6th ed. St Louis: CV Mosby; 1988. p.135-46.

Hajishengallis, G. et al. Low-abundance biofilm species orchestrates inflammatory periodontal disease through the commensal microbiota and complement. *Cell Host Microbe* 10, 497–506 (2011).

Hajishengallis, G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat. Rev. Immunol.* 15, 30–44 (2015).

Hajishengallis, G., Darveau, R. P. & Curtis, M. A. The keystone-pathogen hypothesis. *Nat. Rev. Microbiol.* 10, 717–725 (2012).

Hall, M. W. et al. Immunoparalysis and nosocomial infection in children with multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med.* 37, 525–532 (2011).

Harre, U. et al. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss. *Nat. Commun.* 6, 6651 (2015).

Harre, U. et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. *J. Clin. Invest.* 122, 1791–1802 (2012).

Hirota, K. et al. Autoimmune Th17 cells induced synovial stromal and innate lymphoid cell secretion of the cytokine GM-CSF to initiate and augment autoimmune arthritis. *Immunity* 48, 1220–1232 (2018).

Hirota, K. et al. Preferential recruitment of CCR6- expressing Th17 cells to inflamed joints via CCL20 in rheumatoid arthritis and its animal model. *J. Exp. Med.* 204, 2803–2812 (2007).

Hotchkiss, R. S. et al. Depletion of dendritic cells, but not macrophages, in patients with sepsis. *J. Immunol.* 168, 2493–2500 (2002).

Hotchkiss, R. S., Monneret, G. & Payen, D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat. Rev. Immunol.* 13, 862–874 (2013).

Huang, X. et al. PD-1 expression by macrophages plays a pathologic role in altering microbial clearance and the innate inflammatory response to sepsis. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 106, 6303–6308 (2009).

Ifrim, D. C. et al. Role of Dectin-2 for host defense against systemic infection with *Candida glabrata*. *Infect. Immun.* 82, 1064–1073 (2014).

Jaeger, M. et al. The RIG-I-like helicase receptor MDA5 (IFIH1) is involved in the host defense against *Candida* infections. *Eur. J. Clin. Immunol. Infect. Dis.* 34, 963–974 (2015).

Javed F, Al-Kheraif AA, Kellesarian SV, Vohra F, Romanos GE. Oral *Candida* carriage and species prevalence in denture stomatitis patients with and without diabetes. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2017;31(2):343-346.

Jiao, Y. et al. Induction of bone loss by pathobiont-mediated Nod1 signaling in the oral cavity. *Cell Host Microbe* 13, 595–601 (2013).

Junqueira, L.C. & Carneiro, J. *Histologia Básica*. 13^a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017

Kang, J. H. et al. An extracorporeal blood-cleansing device for sepsis therapy. *Nat. Med.* 20, 1211–1216 (2014).

Kaur, B.P.; Secord, E. Innate Immunity. *Pediatr. Clin. North Am.* 2019, 66, 905–911, doi: 10.1016/j.pcl.2019.06.011.

Kellesarian SV, Al-Kheraif AA, Vohra F, et al. Cytokine profile in the synovial fluid of patients with temporomandibular joint disorders: a systematic review. *Cytokine*. 2016;77:98-106.

Kobayashi, T. et al. Assessment of interleukin-6 receptor inhibition therapy on periodontal condition in patients with rheumatoid arthritis and chronic periodontitis. *J. Periodontol.* 85, 57–67 (2014).

Koide, M. et al. Osteoprotegerin-deficient male mice as a model for severe alveolar bone loss: comparison with RANKL-overexpressing transgenic male mice. *Endocrinology* 154, 773–782 (2013).

Komatsu, N. et al. Pathogenic conversion of Foxp3⁺ T cells into TH17 cells in autoimmune arthritis. *Nat. Med.* 20, 62–68 (2014).

Kong, Y. Y. et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 402, 304–309 (1999).

Kotake, S. et al. IL-17 in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis is a potent stimulator of osteoclastogenesis. *J. Clin. Invest.* 103, 1345–1352 (1999).

Krishnamurthy, A. et al. Identification of a novel chemokine-dependent molecular mechanism underlying rheumatoid arthritis-associated autoantibody-mediated bone loss. *Ann. Rheum. Dis.* 75, 721–729 (2016).

Leentjens, J. et al. Reversal of immunoparalysis in humans in vivo: a double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 186, 838–845 (2012).

Levi, M. & van der Poll, T. Coagulation and sepsis. *Thromb. Res.* 149, 38–44 (2016).

Liu F, Steinkeler A. Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. *Dent Clin North Am.* 2013;57:465-479.

Lowman, D. W. et al. Novel structural features in *Candida albicans* hyphal glucan provide a basis for differential innate immune recognition of hyphae versus yeast. *J. Biol. Chem.* 289, 3432–3443 (2014).

Mandel ID. Impact of saliva on dental caries. *Compend Suppl* 1989:S476-81.

Mass Device. Spectral Medical's Toraymyxin fails pivotal trial. *MassDevice* <http://www.massdevice.com/spectral-medicals-toraymyxin-fails-pivotal-trial/> (2016).

McInnes, I. B. et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 386, 1137–1146 (2015).

McNabb PC, Tomasi TB. Host defense mechanisms at mucosal surfaces. *Annu Rev Microbiol* 1981;35:447-96.

Meisel, C. et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 180, 640–648 (2009).

Merle, N. S., Noe, R., Halbwachs-Mecarelli, L., Fremeaux-Bacchi, V. & Roumenina, L. T. Complement system part II: role in immunity. *Front. Immunol.* 6, 257 (2015).

Mikacenic, C. et al. Biomarkers of endothelial activation are associated with poor outcome in critical illness. *PLoS ONE* 10, e0141251 (2015).

Monasterio G, Castillo F, Rojas L, et al. Th1/Th17/Th22 immune response and their association with joint pain, radiological bone loss, RANKL expression and osteoclast activity in temporomandibular joint osteoarthritis: A preliminary report. *J Oral Rehabil.* 2018;00:1–9.

Moutsopoulos, N. M. et al. Interleukin-12 and interleukin-23 blockade in leukocyte adhesion deficiency type 1. *N. Engl. J. Med.* 376, 1141–1146 (2017).

Moyes, D. L. et al. A biphasic innate immune MAPK response discriminates between the yeast and hyphal forms of *Candida albicans* in epithelial cells. *Cell Host Microbe* 8, 225–235 (2010).

Moyes, D. L. et al. *Candida albicans* yeast and hyphae are discriminated by MAPK signaling in vaginal epithelial cells. *PLoS ONE* 6, e26580 (2011).

Munro, C. A., Schofield, D. A., Gooday, G. W. & Gow, N. A. Regulation of chitin synthesis during dimorphic growth of *Candida albicans*. *Microbiol.* 144, 391–401 (1998).

Negishi-Koga, T. et al. Immune complexes regulate bone metabolism through FcRγ signalling. *Nat. Commun.* 6, 6637 (2015).

Netea, M. G., Brown, G. D., Kullberg, B. J. & Gow, N. A. An integrated model of the recognition of *Candida albicans* by the innate immune system. *Nat. Rev. Microbiol.* 6, 67–78 (2008).

Netea, M. G., Quintin, J. & van der Meer, J. W. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe* 9, 355–361 (2011).

NETEA, Mihai G.; JOOSTEN, Leo A. B.; VAN DER MEER, Jos W. M.; KULLBERG, Bart-Jan; VAN DER VEERDONK, Frank L. Immune defence against *Candida* fungal infections. *Immunology, Nature Reviews*, p. 1-13, 21 set. 2015.

Ogura, H. et al. Interleukin-17 promotes autoimmunity by triggering a positive-feedback loop via interleukin-6 induction. *Immunity* 29, 628–636 (2008).

Okada, Y. et al. Genetics of rheumatoid arthritis contributes to biology and drug discovery. *Nature* 506, 376–381 (2014).

Okamoto, K. et al. Osteoimmunology: the conceptual framework unifying the immune and skeletal systems. *Physiol. Rev.* 97, 1295–1349 (2017).

Okui, T., Aoki, Y., Ito, H., Honda, T. & Yamazaki, K. The presence of IL-17+/FOXP3+ double-positive cells in periodontitis. *J. Dent. Res.* 91, 574–579 (2012).

Omata, Y. et al. Group 2 innate lymphoid cells attenuate inflammatory arthritis and protect from bone destruction in mice. *Cell Rep.* 24, 169–180 (2018).

Opal, S. M. & van der Poll, T. Endothelial barrier dysfunction in septic shock. *J. Intern. Med.* 277, 277–293 (2015).

Pagana, Kathleen D. & Pagana, Timothy J. *Mosby's Diagnostic and Laboratory Test Reference 12th Edition*: Mosby, Inc., Saint Louis, MO. 2015

Pardoll, D. M. Immunology beats cancer: a blueprint for successful translation. *Nat. Immunol.* 13, 1129–1132 (2012).

Pastille, E. et al. Modulation of dendritic cell differentiation in the bone marrow mediates sustained immunosuppression after polymicrobial sepsis. *J. Immunol.* 186, 977–986 (2011).

Payen, D. M. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med.* 41, 975–984 (2015).

Pereira P.S., Woof JM. IgA: structure, function, and developability. *Antibodies.* (2019) 8:E57 10.3390/antib8040057

Pfeifle, R. et al. Regulation of autoantibody activity by the IL-23-TH17 axis determines the onset of autoimmune disease. *Nat. Immunol.* 18, 104–113 (2017).

Pollock JJ, Lotardo S, Gavai R, Grossbard BL. Lysozyme-protease-inorganic monovalent anion lysis of oral bacterial strains in buffers and stimulated whole saliva. *J Dent Res* 1987;66:467-74.

Ramachandran, G. et al. CD28 homodimer interface mimetic peptide acts as a preventive and therapeutic agent in models of severe bacterial sepsis and gram-negative bacterial peritonitis. *J. Infect. Dis.* 211, 995–1003 (2015).

Rao, D. A. et al. Pathologically expanded peripheral T helper cell subset drives B cells in rheumatoid arthritis. *Nature* 542, 110–114 (2017).

Rauber, S. et al. Resolution of inflammation by interleukin-9-producing type 2 innate lymphoid cells. *Nat. Med.* 23, 938–944 (2017).

Reales-Calderón, J. A., Aguilera-Montilla, N., Corbí, A. L., Molero, G. & Gil, C. Proteomic characterization of human proinflammatory M1 and anti-inflammatory M2 macrophages and their response to *Candida albicans*. *Proteomics* 14, 1503–1518 (2014).

Roth G, Calmes R, editors. Salivary glands and saliva. In: Oral biology. St Louis: CV Mosby; 1981. p.196-236.

Rudney JD. Does variability in salivary protein concentrations influence oral microbial ecology and oral health? *Crit Rev Oral Biol Med* 1995;6:343-67.

Sanchez, T. Sphingosine-1-phosphate signaling in endothelial disorders. *Curr. Atheroscler. Rep.* 18, 31 (2016).

Sato, K. et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J. Exp. Med.* 203, 2673–2682 (2006).

Sawa, S. et al. Autoimmune arthritis associated with mutated interleukin (IL)-6 receptor gp130 is driven by STAT3/IL-7-dependent homeostatic proliferation of CD4+ T cells. *J. Exp. Med.* 203, 1459–1470 (2006).

Scumpia, P. O. et al. CD11c+ dendritic cells are required for survival in murine polymicrobial sepsis. *J. Immunol.* 175, 3282–3286 (2005).

Scumpia, P. O. et al. Treatment with GITR agonistic antibody corrects adaptive immune dysfunction in sepsis. *Blood* 110, 3673–3681 (2007).

Shao, R. et al. Monocyte programmed death ligand-1 expression after 3–4 days of sepsis is associated with risk stratification and mortality in septic patients: a prospective cohort study. *Crit. Care* 20, 124 (2016).

Shibata, N., Suzuki, A., Kobayashi, H. & Okawa, Y. Chemical structure of the cell-wall mannan of *Candida albicans* serotype A and its difference in yeast and hyphal forms. *Biochem. J.* 404, 365–372 (2007).

Singer, M. et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). JAMA 315, 801–810 (2016).

Slesiona, S. et al. Persistence versus escape: *Aspergillus terreus* and *Aspergillus fumigatus* employ different strategies during interactions with macrophages. PLoS ONE 7, e31223 (2012).

Slomiany BL, Murty VL, Poitrowski J, Slomiany A. Salivary mucins in oral mucosal defense. Gen Pharmacol 1996;27:761-71.

Sorenson, Robert L. & Brelje, Clark T. Atlas of Human Histology: A Guide to Microscopic Structure of Cells, Tissues and Organs. – 3. Ed. 2014. Histology Guide, Chapter 7 – Peripheral Blood, MH 033hr Blood Smear, Blood Cells. Disponivel em: <http://www.histologyguide.com/slideview/MH-033hr-summary/07-slide-1.html?x=0&y=0&z=-1&page=1> Acesso em: 23/09/2019.

Sorenson, Robert L. & Brelje, Clark T. Atlas of Human Histology: A Guide to Microscopic Structure of Cells, Tissues and Organs. – 3. Ed. 2014. Histology Guide, Chapter 3 – Connective Tissue, MH 024-026 Mesentery, Macrophage (H&E). Disponivel em: <http://www.histologyguide.com/slideview/MH-024-026-mesentery/03-slide-1.html?x=0&y=0&z=-1&page=1> Acesso em: 23/09/2019.

Sorenson, Robert L. & Brelje, Clark T. Atlas of Human Histology: A Guide to Microscopic Structure of Cells, Tissues and Organs. – 3. Ed. 2014. Histology Guide, Chapter 3 – Connective Tissue, MH 008- Pancreas, Mast Cells. Disponivel em: <http://www.histologyguide.com/slideview/MH-008-pancreas/03-slide-1.html?x=18592&y=25972&z=100.0&page=1> Acesso em: 23/09/2019.

Sorenson, Robert L. & Brelje, Clark T. Atlas of Human Histology: A Guide to Microscopic Structure of Cells, Tissues and Organs. – 3. Ed. 2014. Histology Guide, Chapter 10 – Lymphoid Tissue, MH 081a Palatine Tonsil, Palatine Tonsil. Disponivel em: <http://www.histologyguide.com/slideview/MH-081a-palatine-tonsil/10-slide-1.html?x=0&y=0&z=-1&page=1> Acesso em: 23/09/2019.

Sorenson, Robert L. & Brelje, Clark T. Atlas of Human Histology: A Guide to Microscopic Structure of Cells, Tissues and Organs. – 3. Ed. 2014. Histology Guide, Chapter 14 – Gastrointestinal Tract, MH 246 Hard Palate, Hard Palate. Disponivel em: <http://www.histologyguide.com/slideview/MHS-246-hard-palate/14-slide-1.html?x=0&y=0&z=-1&page=1> Acesso em: 23/09/2019.

Sorenson, Robert L. & Brelje, Clark T. Atlas of Human Histology: A Guide to Microscopic Structure of Cells, Tissues and Organs. – 3. Ed. 2014. Histology Guide, Chapter 17 – Respiratory System, MH 134 Nasal Conchae and Palate, Nasal Conchae and Palate. Disponivel em: <http://www.histologyguide.com/slideview/MH-134-nasal-conchae-and-palate/17-slide-1.html?x=0&y=0&z=-1&page=1> Acesso em: 23 de set. de 2019.

Surh CD, Sprent J. Homeostasis of naive and memory T cells. Immunity. 2008;29:848– 862.

Sutmuller, R. P. et al. Toll-like receptor 2 controls expansion and function of regulatory T cells. *J. Clin. Invest.* 116, 485–494 (2006).

Sutton BJ, Davies AM, Bax HJ, Karagiannis SN. IgE Antibodies: From Structure to Function and Clinical Translation. *Antibodies (Basel)*. 2019;8(1):19. Published 2019 Feb 22. doi:10.3390/antib8010019

Tomalka, J. et al. β -defensin 1 plays a role in acute mucosal defense against *Candida albicans*. *J. Immunol.* 194, 1788–1795 (2015).

Tressel, S. L. et al. A matrix metalloprotease–PAR1 system regulates vascular integrity, systemic inflammation and death in sepsis. *EMBO Mol. Med.* 3, 370–384 (2011).

Tsukasaki, M. et al. Host defense against oral microbiota by bone-damaging T cells. *Nat. Commun.* 9, 701 (2018).

Tsukasaki, Masayuki; Takayanagi, Hiroshi. Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease. *Immunology, Nature Reviews*, 11 jun. 2019.

Tuthill, C., Rios, I. & McBeath, R. Thymosin α 1: past clinical experience and future promise. *Ann. NY Acad. Sci.* 1194, 130–135 (2010).

Ukai, T., Hara, Y. & Kato, I. Effects of T cell adoptive transfer into nude mice on alveolar bone resorption induced by endotoxin. *J. Periodontal Res.* 31, 414–422 (1996).

van de Veerdonk, F. L. et al. The macrophage mannose receptor induces IL-17 in response to *Candida albicans*. *Cell Host Microbe* 5, 329–340 (2009).

van der Graaf, C. A., Netea, M. G., Verschueren, I., van der Meer, J. W. & Kullberg, B. J. Differential cytokine production and Toll-like receptor signaling pathways by *Candida albicans* blastoconidia and hyphae. *Infect. Immun.* 73, 7458–7464 (2005).

van Harten R., E. van Woudenberg, A. van Dijk, H. Haagsman, Cathelicidins: immunomodulatory antimicrobials, *Vaccines* 6 (2018) 63

Venet, F. et al. Human CD4⁺CD25⁺ regulatory T lymphocytes inhibit lipopolysaccharide-induced monocyte survival through a Fas/Fas ligand- dependent mechanism. *J. Immunol.* 177, 6540–6547 (2006).

Vidarsson G, Dekkers G, Rispens T. IgG subclasses and allotypes: from structure to effector functions. *Front Immunol.* 2014;5:520. Published 2014 Oct 20. doi:10.3389/fimmu.2014.00520

Wagener, J. et al. Fungal chitin dampens inflammation through IL-10 induction mediated by NOD2 and TLR9 activation. *PLoS Pathog.* 10, e1004050 (2014).

Wang N, Liang H, Zen K. Molecular mechanisms that influence the macrophage M1-M2 polarization balance. *Front Immunol.* (2014) 5:614.

Weber, G. F. et al. Interleukin-3 amplifies acute inflammation and is a potential therapeutic target in sepsis. *Science* 347, 1260–1265 (2015).

Weindl, G. et al. Human epithelial cells establish direct antifungal defense through TLR4-mediated signaling. *J. Clin. Invest.* 117, 3664–3672 (2007).

Wiersinga, W. J., Leopold, S. J., Cranendonk, D. R. & van der Poll, T. Host innate immune responses to sepsis. *Virulence* 5, 36–44 (2014).

Wu, J. et al. The efficacy of thymosin α 1 for severe sepsis (ETASS): a multicenter, single-blind, randomized and controlled trial. *Crit. Care* 17, R8 (2013).

Yamasaki, S. et al. C-type lectin Mincle is an activating receptor for pathogenic fungus, *Malassezia*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 106, 1897–1902 (2009).

Yasuhara, R. et al. Lysine-specific gingipain promotes lipopolysaccharide- and active-vitamin D3-induced osteoclast differentiation by degrading osteoprotegerin. *Biochem. J.* 419, 159–166 (2009).