

**PRINCIPAIS MECANISMOS DE AÇÃO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO E SUA
RESPOSTA RELACIONADA A NEURODEGENERAÇÃO DE CÉLULAS DO
SISTEMA NERVOSO CENTRAL E PERIFÉRICO EM SITUAÇÕES DE INFECÇÃO
VIRAL**

***MAIN MECHANISMS OF ACTION OF THE IMMUNOLOGICAL SYSTEM AND ITS
RESPONSE RELATED TO NEURODEGENERATION OF CENTRAL AND
PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM CELLS IN VIRAL INFECTION SITUATIONS***

Yara Yanaê De Melo De Maria¹, Messias Miranda Junior²

Faculdade Sudoeste Paulista, Itapetininga- SP. ^{1,2}

E-mail: yara.yah@bol.com.br, messi.miranda@yahoo.com

RESUMO

Sendo considerado como um dos mais importantes do organismo humano, o sistema imunológico, por ser responsável pela defesa contra agentes agressores, possui inúmeras células e substâncias que contribuem para a manutenção fisiológica da vida. Esses processos permitem que em casos onde haja a exposição a determinados patógenos, o corpo desencadeie uma resposta, frente a infecção ou ao contato com qualquer antígeno não próprio, induzindo inflamação local (segunda linha de defesa) e a produção de anticorpos específicos (terceira linha de defesa), para o combate do agente agressor. Essa complexa maquinaria celular e molecular, é composta pelos glóbulos brancos e por estruturas moleculares proteicas sinalizadoras, como as citocinas e anticorpos, que agem de acordo com receptores específicos e proteínas de ligação, que permitem a eficácia desse sistema. Entretanto, referências expõem alguns mecanismos de ação do sistema imunológico como prejudiciais, em algumas situações, onde fatores bioquímicos e celulares são produzidos em larga escala, tendo sua ação exacerbada, muitas vezes sistêmica e em locais importantes para o equilíbrio homeostático, provocando alterações como perda de função tecidual, corte de recursos nutricionais e até choques hipovolêmicos. Notável como de função soberana, por realizar o controle dos outros sistemas, para o sistema nervoso central, qualquer interrupção do aporte nutritivo, ou perda de função tecidual, por menor que ela seja, pode gerar impactos graves tanto celulares (neurodegeneração e desmielinização), quanto moleculares (resposta inflamatória em ambiente neuronal, onde os impulsos elétricos e químicos podem ser afetados). Dessa forma, o objetivo desse artigo, foi expor com profundidade os mecanismos de ação do Sistema Imunológico (SI) e seus efeitos sobre o Sistema Nervoso (SN), bem como as relações entre a ação viral, a resposta inflamatória e os mecanismos citotóxicos no ambiente neuronal, podendo ou não essas relações provocarem desmielinização e neurodegeneração em casos de patologias por micro-organismos intracelulares.

Descritores: Sistema imunológico. Imunidade celular e humoral. Barreira hematoencefálica. Inflamação no sistema nervoso. Infecção no sistema nervoso.

ABSTRACT

Being considered one of the most important of the human organism, the immune system, being responsible for the defense against aggressive agents, has numerous cells and substances that contribute to the physiological maintenance of life. These processes allow that in cases where there is exposure to certain pathogens, the body triggers a response, in the face of infection or contact with any antigen that is not its own, inducing local inflammation (second line of defense) and the production of specific antibodies (third line defense), to combat the offending agent. This complex cellular and molecular machinery is composed of white blood cells and signaling protein molecular structures, such as cytokines and antibodies, which act according to specific receptors and binding proteins, which allow the effectiveness of this system. However, references expose some mechanisms of action of the immune system as harmful, in some situations, where biochemical and cellular factors are produced on a large scale, with their exacerbated action, often systemic and in important places for omeostatic balance, causing changes such as loss tissue function, cutting nutritional resources and even hypovolemic shocks. Remarkable as of sovereign function, for controlling the other systems, for the central nervous system, any interruption of the nutritional supply, or loss of tissue function, however small it may be, can have serious cellular impacts (neurodegeneration and demyelination), and molecular (inflammatory response in a neuronal environment, where electrical and chemical impulses can be affected). Thus, the objective of this article was to expose in depth the mechanisms of action of the Immune System (SI) and their effects on the Nervous System (SN), as well as the relationships between viral action, inflammatory response and cytotoxic mechanisms in the neuronal environment.

Descriptors: Immune system. Cellular and humoral immunity. Blood-brain barrier. Inflammation in the nervous system. Infection in the nervous system.

INTRODUÇÃO

O sistema imunológico possui grande papel beneficente no organismo humano e influencia em diversos tecidos, protegendo-os contra agentes agressores internos e externos. Isso ocorre pela presença de diversos fatores celulares e moleculares, que permitem essa defesa. (ABBAS, 2015; MURPHY *et al*, 2010; SILVA *et al*, 2011).

No entanto, referências expõe os malefícios sistêmicos como perda de função tecidual, que o sistema imunológico é capaz de causar em algumas infecções específicas, principalmente por conta da ação exacerbada dos mediadores inflamatórios e citocinas, que ocorre na maioria das vezes nas inflamações crônicas e em casos de microrganismos virulentos, onde o sistema

imunológico age de forma mais intensa, na tentativa de combater o patógeno (MURPHY *et al*, 2010; SILVA *et al*, 2011).

Tendo em vista que o sistema nervoso central é um dos sistemas que possuem funções primordiais, por controlar as funções de outros sistemas orgânicos e sabendo-se que existem poucos relatos que designam a ação imunológica no sistema nervoso e seus impactos sobre ele, principalmente relacionados a uma debilidade ou perda de função tecidual, o objetivo do presente trabalho, foi expor os mecanismos de ação do Sistema Imunológico (SI) e seus efeitos sobre o Sistema Nervoso (SN), bem como as relações entre a ação viral, a resposta inflamatória e os mecanismos citotóxicos no ambiente neuronal, podendo ou não essas relações provocarem desmielinização e neurodegeneração em casos de patologias por microrganismos intracelulares e indução por moléculas como o etanol, que pode provocar respostas inflamatórias, desencadeando esses processos (ABBAS, 2015; MURPHY *et al*, 2010; SILVA *et al*, 2011).

METODOLOGIA

Os critérios de pesquisa utilizados para encontrar os livros e artigos, foram aqueles que continham informações sobre sistema imunológico, sistema nervoso central e periférico, infecções no sistema nervoso e neurodegeneração relacionada a infecções e inflamação.

Os livros e dados analisados foram do período de 1999 até 2020, onde realizou-se um levantamento dos dados científicos da fisiologia do sistema imunológico, bem como sua relação com o sistema nervoso, em situações de infecção e inflamação.

As palavras-chave utilizadas foram: Sistema imunológico, Sistema nervoso, neurodegeneração, inflamação no sistema nervoso, barreira hematoencefálica, infecção no sistema nervoso, nervous system, immune system, neurodegeneration, blood-brain barrier e nervous system infection, totalizando 23 de 32 documentos analisados e referenciados no artigo, pois os outros 9, não continham informações completas, ou não continham dados significativos comparados aos documentos aqui referenciados e por essa razão não foram utilizados nesse trabalho.

SISTEMA IMUNOLÓGICO

O sistema imunológico é composto por uma série de células, proteínas e fatores estimulantes e inibidores, que compreendem grande parte das reações imunológicas em nosso organismo, visto que, todo esse sistema encontra-se sempre em funcionamento conjunto, mantendo a possibilidade de sobrevivência, pois sem esses recursos o corpo humano não conseguiria reagir exterminando qualquer microrganismo, ou neutralizando pequenos traumas ou moléculas alvo (ROBSON, 2014).

Isso acontece, de acordo com o autor a cima, por que nosso organismo está susceptível a invasão de diversos microrganismos (bactérias, fungos, vírus, protozoários e parasitas), bem como a choques ou traumas físicos, que poderiam causar problemas mais graves se não houvesse o sistema imunológico para combater esses fatores. Sendo assim, para Male *et al* (2014), esse sistema dispõe de barreiras físicas, químicas, células e proteínas capazes de reagir contra fatores invasores e agressores, inibindo ou diminuindo o tempo dos processos de infecção.

O sistema imunológico é capaz de nos defender de microrganismos, qualquer outra molécula que possa ser prejudicial e até mesmo da reprodução de células neoplásicas que possibilitam o desenvolvimento de um câncer (AABAS *et al*, 2015).

Entretanto, em alguns casos como expõe Gomes *et al* (2004), Pascuall *et al* (2013), Blondell *et al* (2015), Casadevall (2003), Chevalier *et al* (2011) e Aragão *et al* (2010), algumas reações que o sistema imunológico causam, podem ser mais prejudiciais do que a ação do próprio patógeno (microrganismo ou substância reconhecida como estranha ao corpo). Outros fatores negativos relacionados a esse sistema, são as doenças auto imunes, onde as células imunológicas acabam agindo contra o próprio organismo por fatores indeterminados, bem como as falhas imunológicas, onde os patógenos conseguem burlar todos os fatores que compõe o sistema imune, causando posteriormente, malefícios ao organismo (MOTA *et al*, 2011).

IMUNIDADE CELULAR

O sistema imunológico é dividido em imunidade inata e adaptativa, denominadas primeira e terceira linha de defesa do organismo, respectivamente (VERGANI *et al*, 2011).

A primeira linha de defesa é composta por barreiras físicas e químicas e compreendem a pele, acidez estomacal, lisozimas e ao epitélio do trato respiratório, que impedem a entrada de patógenos no organismo (MURPHY *et al*, 2010). Segundo ao autor, quando ocorre uma

falha nesses mecanismos, as células da imunidade inata entram em ação, reconhecendo os receptores específicos dos patógenos capazes de burlar a primeira linha de defesa.

As principais células do sistema imune são os granulócitos (neutrófilo, eosinófilo, basófilo) e agranulócitos (monócito, linfócito). De acordo com Abbas *et al* (2015), Vergani *et al* (2011) e Playfair *et al* (1999), os neutrófilos são as células mais abundantes que fazem parte desse sistema, são considerados granulócitos circulantes e possuem uma vida curta, visto que, quando ocorrem infecções por bactérias em um período mais longo, a medula óssea destina neutrófilos imaturos ao local da infecção em uma tentativa de conseguir combatê-la mais rápido (desvio a esquerda).

Já o eosinófilo, está relacionado com a eliminação de parasitas, agindo principalmente na liberação de seu conteúdo enzimático sobre esse tipo de microrganismo, auxiliando em sua degradação (VERGANI *et al*, 2011), enquanto que o basófilo, considerado também uma célula circulante, possui na composição de seus grânulos (heparina e histamina), que agem nos processos inflamatórios e alérgicos do organismo (SILVA *et al*, 2011).

Outro granulócito de importância clínica, de acordo com Silva *et al* (2011), é o monócito, que quando ativado para a invasão tecidual, passa a ser denominado macrófago residente, visto que, cada tecido tem o seu tipo de macrófago especializado, como no sistema respiratório (macrófago alveolar), sistema nervoso central (microgliócito), sistema ósseo (osteoclasto), placenta (célula de Hofbauer) e tecido conjuntivo (histiócito).

Caso as duas primeiras linhas de defesa falhem, a terceira (imunidade adaptativa) entra em ação. Ela possui especificidade para cada tipo de patógeno, memória celular caso ocorra uma infecção pelo mesmo patógeno em um momento posterior, sendo representada principalmente pelo linfócito e seus fatores auxiliares estimulantes, comunicantes e inibidores (ABBAS *et al*, 2015).

Os linfócitos originam-se de uma célula pluripotente hemocistoblasto, que produz um progenitor linfóide, bem como as células natural killer (NK), que atuam na imunidade inata e não precisam ser ativadas, complementando o linfócito T citotóxico, quando este expressa baixas quantidades de uma proteína específica de membrana (MHC1). Pesquisas recentes demonstram que essa célula, embora faça parte da imunidade inata, possui características da imunidade adaptativa como memória celular (CHOO *et al*, 2020).

Os principais linfócitos são o T e B, de acordo com Vergani *et al* (2011) e possuem processos de originação na medula óssea, e maturação no timo e medula óssea, respectivamente. Expõe o autor que em sua maturação, os dois linfócitos recebem seus receptores específicos,

destinando-se aos órgãos na espera de serem ativados para desencadear os processos de expansão clonal, onde se reproduzem para combater mais rápido e de forma mais eficiente os patógenos.

O linfócito B quando ativado, torna-se um plasmócito e age na produção de anticorpos que compõe parte da imunidade humoral, sendo proteínas específicas secretadas para marcação de patógenos e atuam em conjunto com o sistema complemento na neutralização dos mesmos. O receptor do linfócito B, é um anticorpo que reconhece diretamente o patógeno, não precisando de células apresentadoras de antígenos (APC) para o reconhecimento (VERGANI *et al*, 2011; ABBAS *et al*, 2015).

Já os linfócitos T, para Silva *et al* (2011), são classificados em regulador (neutralizam linfócitos T que reconhecem antígenos próprios), linfócito TCD8 (citotóxico) (combatem células infectadas por parasitas intracelulares e células neoplásicas quando ativados pelo MHC1), linfócito TCD4 (precisam de células APC para serem ativados pelo MHC2 e são divididos em TCD4TH1 e TCD4TH2). O linfócito TCD4 do tipo TH1 possui seus sítios de ação na imunidade celular, ativando os linfócitos TCD8 e macrófagos, além de exercer seu papel na produção de interleucinas, enquanto que as células TCD4 do tipo TH2, atuam na imunidade humoral e no combate a parasitas (SILVA *et al*, 2011; ABBAS *et al* 2015). Os autores ainda ressaltam, outras classes de linfócitos (T gama/delta e T alfa/beta), consideradas importantes para imunidade adaptativa.

IMUNIDADE HUMORAL

Existem proteínas da imunidade adaptativa que são produzidas caso haja uma infecção por um mesmo tipo de microrganismo em que o corpo já tenha entrado em contato. Essas proteínas são denominada anticorpos: Igg (produzido por plasmócitos e células de memória, é o mais prevalente no sistema e possui a capacidade de ultrapassar a placenta e a barreira hematoencefálica), Igd (encontrado como receptor em células B, é considerado não circulante), Ige (Sua concentração aumenta-se em alergias e infecções parasitárias), Iga (presente no leite materno, além da corrente sanguínea) e o Igm (considerado a primeira classe de anticorpos a serem produzidos mediante ao contato com um patógeno (ABBAS *et al* 2015; MURPHY *et al* 2010).

Todo sistema imunológico comunica-se através de proteínas denominadas citocinas, que funcionam como uma linguagem de indução ou inibição do sistema, visto que, sua secreção é um evento breve e auto limitado, onde não possuem local de estoque, por conta do RNA

mensageiro responsável por sua produção, ser instável e existente por um curto período de tempo (ABBAS *et al*, 2015).

Dentre essas proteínas estão as monocinas (produzidas pelos fagócitos mononucleares (macrófagos) e as linfocinas (produzidas pelos linfócitos), entretanto, qualquer célula é capaz de produzir citocinas, pois estas substâncias não fazem parte apenas das ferramentas utilizadas pelo sistema imunológico. Suas características principais são o pleiotropismo (dando-as capacidade de ação em diferentes locais do corpo, com efeitos diferentes em cada local), redundância (onde citocinas diferentes produzem os mesmos efeitos), sinergismo (que possibilita que os efeitos de duas citocinas agindo em conjunto, seja maior que suas ações de forma isolada) e o antagonismo (processo o qual o efeito de uma citocina inibe a ação da outra) (ABBAS *et al*, 2015; KINDT *et al* 2008).

As principais citocinas são as interleucinas (IL), que são produzidas por leucócitos para exercerem uma ação autócrina sobre os próprios leucócitos, na maior parte das reações do sistema imune, sendo divididas em 18 tipos específicos, em média. Os interferons (IFN), que se dividem em IFN1 (alfa e beta) e IFN2 (gama), o fator de necrose tecidual alfa (TNF alfa), quimiocinas (responsáveis pelo recrutamento de células do sistema imune para o local (quimiotaxia), eritropoetina (hormônio produzido pelos rins que age na estimulação e na produção de células vermelhas na medula óssea, fatores estimuladores de colônia e fatores de transformação de crescimento (TGE), importantes na maturação celular (SILVA *et al*, 2011; KINDT *et al* 2008).

As citocinas da imunidade inata são produzidas por fagócitos, quando estimulados por produtos bacterianos (lipopolissacarídeo, ácido teóico, RNA de dupla hélice), tendo suas ações em células endoteliais e outros leucócitos, participando dos processos de controle da inflamação: IL1, IL12, IFN1 e TNF alfa, que é produzido quando um macrófago é ativado pela fagocitose de um patógeno. O processo inicia-se, com a secreção de TNF alfa, que desencadeia uma ação local de estimulação da quimiotaxia e promoção da diapedese celular, propiciando o início da inflamação local e induzindo a produção de IL1 e IL2) (ABBAS *et al* 2015, ABBAS *et al* 2012; ABBAS *et al* 2009; ROBBINS *et al* 2005).

O TNF alfa age principalmente em infecções por microrganismos gram-negativos, faz indução de apoptose em adipócitos e recruta neutrófilos e linfócitos para locais de infecção. Caso haja a propagação da infecção por mais tempo em nosso organismo, essa proteína começa a ser produzida em grande escala e passa a ter uma ação sistêmica, causando um desequilíbrio fisiológico ao organismo (diminuição do débito cardíaco e da pressão arterial, em uma tentativa

de inibir recursos nutritivos aos patógenos, o que acaba inibindo recursos ao hospedeiro, bloqueio da glicogenólise, fazendo com que o paciente possa entrar em choque hipovolêmico, dificuldade de perfusão orgânica e indução de trombose pela hiper estimulação endotelial) (ABBAS *et al* 2015, ABBAS *et al* 2012; ABBAS *et al* 2009; ROBBINS *et al* 2005).

A IL1 tem ação no processo inicial da inflamação, estimulando a quimiotaxia e algumas alterações epiteliais quando produzida pelo macrófago residente, e suas consequências quando secretadas em grande quantidade, levam a efeitos sistêmicos lesivos para a saúde como no caso da produção exacerbada de TNF alfa (KINDT *et al* 2008; ABBAS *et al*, 2012; ABBAS *et al*, 2009; VERGANI *et al*, 2011).

Já a IL12 é a mediadora da resposta inicial a microrganismos intracelulares e induz a imunidade adaptativa, servindo como uma ponte entre ela e a imunidade inata, estimula os linfócitos T a produzirem INF gama, macrófagos e células dendríticas a exercerem suas atividades, age na produção de células NK, além de agir na diferenciação de linfócitos TCD4 em linfócitos TCD4H1 (ABBAS *et al*, 2015).

O INF1, é uma citocina que pode ser produzida por qualquer célula do organismo quando infectada por vírus, possuindo uma ação parácrina sobre as células vizinhas, ativando receptores que inibem a replicação viral, além de sua ação autócrina na estimulação do MHC1, para auxiliar na contenção da infecção, através da produção de anticorpos, preparando o organismo caso ocorra uma posterior infecção pelo mesmo patógeno (KINDT *et al* 2008; ABBAS *et al*, 2012; ABBAS *et al*, 2009; VERGANI *et al*, 2011). Já o IFN2 (gama), de acordo com os autores, tem ações para as duas imunidades, ativando macrófagos e potencializando suas ações, estimulando a produção de Igg e Igm pelo linfócito B, aumentando a expressão de MHC2 pelas células APC e induzindo a diferenciação das células TCD4 EM TCD4H1. Em contrapartida, algumas citocinas ao invés de estimular os processos inflamatórios como visto anteriormente, podem agir também na inibição desses processos, como a IL10 e IL6 que contém a inflamação, inibem os macrófagos e a produção de MHC2, a IL4 que além de ter seu papel anti-inflamatório de inibição dos fagócitos mononucleares, pode agir na indução da diferenciação das células TCD4, estimulando também a produção de Ige e Igg (ROBBINS *et al*, 2005; BERNE *et al* 2009, ABBAS *et al* 2012).

PROCESSO INFLAMATÓRIO

A inflamação faz parte da segunda linha de defesa do organismo, sendo considerada como um processo necessário para recuperação tecidual quando há uma invasão por algum

patógeno, visto que, o tecido alvo manifestará dor, calor, rubor, edema e perda de função (sinais cardinais da inflamação) (ABBAS *et al*, 2015). Segundo ao autor, a perda de função ocorre porque o tecido lesionado direciona toda sua capacidade e aporte nutritivo para a recuperação da lesão, o que pode causar prejuízos ao corpo quando a inflamação ocorre em um órgão com funções sistêmicas primordiais.

Os processos inflamatórios podem ocorrer por traumas, aumento e diminuição de temperatura, agentes químicos, radiação, agentes próprios, patologias autoimunes, isquemia e necrose, onde as fases pelas quais esses processos ocorrem designam em: resposta celular e vascular (SILVA *et al*, 2011).

Na resposta vascular, há uma vasoconstrição reflexa para evitar a perda excessiva de sangue e para a estimulação da liberação de histamina pelos mastócitos. Em um segundo momento, ocorre uma vasodilatação para que os vasos sanguíneos possam receber mais sangue, para uma maior oxigenação e reposição de nutrientes nas células lesadas, além da diluição de toxinas que possam estar presentes no local e a possibilidade do fibrinogênio entrar em contato com tecido, configurando-se em fibrina, impedindo assim, o foco infeccioso de atingir outros locais, inibindo também a passagem de mediadores inflamatórios para a corrente sanguínea, na tentativa de evitar uma resposta inflamatória sistêmica. Em conjunto a vasodilatação, ocorre o afastamento das células endoteliais, o que possibilita a resposta celular. (ABBAS *et al* 2015).

Com a vasodilatação de acordo com Male *et al* (2014), e os espaços entre as células endoteliais, os neutrófilos passam a expressar proteínas que induzem sua migração para o tecido, como selectinas e integrinas, situando-se mais perto da parede do vaso sanguíneo (marginação), e depois de aderido à parede do endotélio, induz o processo de (rolamento), o que possibilita maior fixação para a ocorrência da (diapedese), onde os neutrófilos passam completamente para dentro do tecido lesado.

Para os monócitos, o processo de entrada no tecido é semelhante, onde depois da invasão passam a ser chamados de macrófagos, sendo divididos em M1 (realiza fagocitose sem desencadear apoptose) e o M2 (realiza a limpeza no local da inflamação) (MALE *et al*, 2014).

Os mediadores inflamatórios são vasodilatadores e quimiotáticos (recrutam células do sistema imune), sendo divididos em substâncias derivadas do plasma (bradicinina, que realiza vasodilatação aumentando permeabilidade vascular), substâncias derivados do sistema complemento (que se agarram nos patógenos possibilitando o reconhecimento do neutrófilo e macrófago), substâncias derivadas das células (histamina, que produzida pelo mastócito e basófilo, realiza vasodilatação em conjunto com a bradicinina e óxido nítrico), as citocinas e

quimiocinas, que agem na ativação celular e recrutamento e os eicosanóides (ROBBINS *et al*, 2005; ABBAS *et al* 2015).

O mecanismo de ação dos eicosanóides se dá, através da lesão tecidual que causa o rompimento das membranas de fosfolípídeo, dissipando essa molécula entre o citoplasma, induzindo a ação da enzima fosfolipase a2, que age transformando-os em ácido araquidônico, que ao sofrer a ação da enzima lipoxigenase, estimula a produção de leucotrienos (quimiotáticos e estimulantes de diapedese), os leucotrienos sofrem ação da ciclooxigenase 1 e 2, que produzem prostaglandinas (causadoras de dor e febre, pela irritação das terminações nervosas locais e ação direta sobre o hipotálamo). Após a fagocitose dos patógenos, restam muitos produtos microbiológicos/bioquímicos no local, isso pode dar início ao processo de limpeza pelos M2, que auxiliam na preparação do tecido para o processo de reparação, onde há a reposição das células epiteliais e imunológicas. Em contrapartida, se o patógeno permanecer no local, uma inflamação crônica é provocada, sendo consideradas como suas principais características, macrófagos multinucleados, invasão de linfócitos no tecido, formação de granulomas, necrose tecidual e síndrome da resposta inflamatória sistêmica (ROBBINS *et al*, 2005).

INFLAMAÇÕES E INFECÇÕES NO (SN)

De acordo com Blondell, Pignolet e Liblau (2015), para que ocorra a passagem de células do (SI) para o (SN), é preciso que haja a travessia por membranas específicas e barreiras, como a hematoencefálica. Essa passagem é decorrente de processos mediados por uma série de integrinas, selectinas e quimiocinas, como a P-selectina e o seu ligante PSGL, que promove aderência celular na resposta inflamatória, as integrinas D4E1 e DLE2 que são ligantes endoteliais, a VCAM-1 (molécula de adesão celular e vascular), a ICAM-1 que promove adesão intercelular e quimiocinas como as CCR5, CCR7, CC, CXC e CXCR4.

Estudos realizados por Blondel *et al* (2015) mostraram que o recrutamento de linfócitos TCD8 para o (SN), depende essencialmente do heterodímero $\alpha 4\beta 1$ -integrina, visto que, a inibição deste heterodímero nas células cerebrais de ratos, diminuiu consideravelmente o número de linfócitos T CD8 em infiltração e a ativação da micróglia no (SI). O dano tecidual é devido ao agente patogênico replicante e a própria resposta imunitária desencadeada no local (CASADEVALL, 2003).

Verificou-se por Blondel *et al* (2015), que a inibição de alguns ligantes da $\alpha 4\beta 1$ -integrina diminuiu a infiltração linfocitária, mas não na mesma intensidade que a inibição da própria $\alpha 4\beta 1$ -integrina.

Apesar da ausência de drenagem linfática no local e da presença da barreira hematoencefálica, algumas células do SI, podem chegar ao SN efetivamente e ainda que o papel destas células seja de proteção, seus efeitos para os neurônios podem ser consideravelmente danosos em respostas inflamatórias exacerbadas. O linfócito TCD8, desencadeia morte celular em células infectadas por microorganismos intracelulares, pela integração de perforina-dependente da granzima e interações de ligante de (Fas) com o receptor de (Fas), na superfície da célula alvo, após receberem a apresentação de antígeno pela célula apresentadora de antígeno, com o MHC1, podendo assim, causar danos graves em neurônios infectados (CHEVALIER *et al*, 2011). O autor ainda ressalta que apesar da expressão neuronal de moléculas de MHC1, nesses casos de infecção ser considerada um problema, alguns estudos apontaram que essas expressões possuem funções não imunes adicionais, como diferenciação neuronal e plasticidade. Apontou-se também, mecanismos das células TCD8 que interferem diretamente com a replicação viral, sem causar a destruição dos neurônios, como a liberação de citocinas (TNF e IFN), que impedem que o vírus continue se replicando.

Segundo Chevalier, *et al* (2011), é isso o que ocorre na infecção pelo vírus Herpes simplex tipo 1 (HSV-1), onde em decorrência dessa liberação de citocinas, alguns neurônios não expressam as moléculas de MHC1, possibilitando assim, a preservação neuronal, evitando o ataque das células TCD8.

As ações de alguns vírus e moléculas, as respostas inflamatórias ativadas e suas respectivas consequências ao SN, como nerodegeneração, desmielinização e alterações morfofisiológicas dendríticas são expostas por alguns autores, contemplando informações e hipóteses complementares como a abordagem de Blondel *et al* (2016), que expôs que o vírus da imunodeficiência humana (HIV) também é capaz de causar efeitos danosos sobre o SN, não só pela ação viral local e pela resposta imunitária ativada, mas também pelas infecções oportunistas que se instalam no sistema nervoso após a infecção pelo HIV, visto que, ele infecta os linfócitos TCD4, responsáveis por proteger o organismo, e sem essa proteção, os sistemas ficam mais vulneráveis e susceptíveis a agentes agressores.

No relato de caso de Aragão *et al* (2010), a infecção no SN pelo vírus da dengue, ocorre de forma imunomediada, causando neurite óptica bilateral e para infecciosa como um dos principais sintomas. A neurite óptica ocorre principalmente pela reação imune ativada no local, provocada pela infecção viral, entretanto o uso de corticoides não é recomendado neste caso.

De acordo com Silva (2009), o vírus da cinomose canina também é capaz de causar neuropatologias e a desmielinização local é comum apesar de infecções nos oligodendrócitos não serem comuns, ainda assim ocorre a destruição ou diminuição de mielina, que segundo o autor não pode estar associada à infecção direta pelo vírus, mas por lesões causadas por linfócitos B, que na tentativa de eliminação de antígenos produziam substâncias tóxicas para os oligodendrócitos. Na perspectiva do autor, atualmente tem-se a idéia de que a desmielinização ocorra por um processo bifásico, onde na fase aguda da cinomose a desmielinização é causada por efeitos secundários a infecções de outras células cerebrais como os astrócitos e na fase crônica da doença ela ocorra por reações imunes locais.

Com relação ao álcool, Pascuall *et al* (2013), realizou um estudo com ratos adolescentes, indicando que a molécula de etanol pode provocar neurotoxicidade e desmielinização, por induzir resposta inflamatória no local, demonstrando que a ingestão crônica da molécula por esses ratos, causou aumento da morte celular no neocórtex, hipocampo e cerebelo e ativação glial dos receptores da imunidade inata.

De acordo com Gomes (2004), o vírus da raiva ao infectar o tronco cerebral, hipocampo, tálamo, medula e cerebelo provoca poli encefalomielite e degeneração neuronal, que ocorrem pela formação de infiltrados com células mononucleares, macrófagos e outras células inflamatórias que circundam o neurônio, ocorrendo também a produção de interferons, que apesar de serem produzidos, não são capazes de inibir a replicação viral. Em um período tardio ocorre a produção de linfócitos B, que são estimulados a produzirem anticorpos, na tentativa de bloquear os vírus extra celulares, antes da infecção das junções neuro motoras, a proliferação de corpúsculos de inclusão dentro dos neurônios, juntamente a imunomediação de linfócitos T e B sobre eles, causa alterações funcionais e neuronais, comprometendo o sistema límbico desencadeando efeitos de mudanças comportamentais. Já a abordagem de Hurtado, *et al* (2015), mostrou que a infecção pelo vírus da raiva influenciou na expressão da proteína MAP1 que em associação com os microtúbulos tem importante função no citoesqueleto dos neurônios, conferindo sustentação e morfologia dendrítica. Em seu estudo com células corticais no cérebro de ratos inoculados com o vírus da raiva, utilizando o método de imuno-histoquímica, pôde-se perceber que a perda de MAP1, impactou em alterações dendríticas morfológicas e um aumento da expressão dessa proteína, ocorreu após essas alterações, ou em resposta ao efeito da própria ação viral, sobre o gene que codifica a proteína, havendo então um acúmulo de MAP1 nos dendritos apicais.

CONCLUSÃO

Como visto, as alterações negativas que o sistema imunológico é capaz de exercer nos casos de infecções crônicas devem ser discutidas, principalmente seus impactos em órgão e sistemas primordiais como o SN, pois a passagem de células, moléculas e outros fatores imunes pelas membranas biológicas que o protegem, são dependentes de diversos fatores, notando-se com essa passagem, uma forte relação entre os mecanismos de perda neuronal e mielínica, e a citotoxicidade do linfócito TCD8 e outras células inflamatórias, nas infecções virais. Observou-se que a inibição dos ligantes da $\alpha 4\beta 1$ -integrina e da própria $\alpha 4\beta 1$ -integrina, provocou parcialmente a diminuição de células TCD8 nos infiltrados inflamatórios do SNC pressupondo que a $\alpha 4\beta 1$ -integrina pode ter outros ligantes e que o recrutamento e passagem pelas membranas pode ser essencialmente dependente de outras moléculas. Portanto, necessitam-se mais estudos que envolvam os padrões de passagem das células pelas barreiras biológicas e os padrões de ação citotóxica das células T, quando estas interagem diretamente nas células gliais e neurônios, desenvolvendo também estratégias de bloqueio desse sistema neurodegenerativo criado em situações de infecções virais no sistema nervoso, como inibição de ligantes de moléculas expressas na superfície de linfócitos T específicos, para migração ao sistema nervoso, atentando-se para estudos que verifiquem se esses ligantes são exclusivos para migração ao SNC e não façam parte de vias de funcionamento que possam afetar a fisiologia do organismo em outros sistemas. Nessa perspectiva, a intensidade da lesão no sistema nervoso e a intensidade das perdas celulares, dependem diretamente do potencial de infecção do vírus, do quanto ele vai estimular o sistema imune a produzir uma resposta inflamatória local, para a passagem de células citotóxicas e interleucinas, e se produzida esta resposta, o quão intensa será a expressão de proteínas de MHC1 pelos neurônios e células gliais, para o recrutamento de células TCD8 e desencadeamento da apoptose nas células infectadas.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K; LICHTMAN, A. H. Imunologia básica: funções e distúrbios do sistema imunológico. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2009.

ABBAS, A. K; LICHTMAN, A. H; PILLAI, S. Imunologia celular e molecular. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2012.

ABBAS, K. A.; LICHTAMN, H.; PILLAI, S. *Imunologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2015.

ARAGÃO, M, E, R et al. **Neurite óptica bilateral após infecção viral por dengue: relato de casos**. *Arquivos Brasileiros de oftalmologia*. v. 2, n. 73, p. 175-178, 2010.

BERNE.; LEVY. *Fisiologia*. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2009

CASADEVALL, A.; PIROFSK, LA.; **The damage-response framework of microbial pathogenesis**. *Nature Reviews Microbiology*. v. 1, n.1, p. 17-24, 2003.

CHEVALIER, G et al. **Neurons are MHC Class I-Dependent Targets for CD8 T Cells upon Neurotropic Viral Infection**. *PLOS Pathogens*. v. 7, n. 11, 2011.

CHOO, W. W. Q et al. **Macrophages protect mycoplasma-infected chronic myeloid leukemia cells from natural killer cell killing**. *Immunology and Cell Biology*. v. 98, n. 2, p. 138-151, 2020.

GOMES, B, A, A. **Epidemiologia da raiva: Caracterização de vírus isolados de animais domésticos e silvestres do semiárido paraibano da região de Patos**. 2004. 107 p. Tese (Doutorado). Faculdade de medicina veterinária e zootecnia da Universidade de São Paulo, Universidade de São Paulo, São Paulo.

HURTADO, P, A.; RENGIFO, C, A.; TORRES-FERNÁNDEZ, O. **Immunohistochemical Overexpression of MAP-2 in the Cerebral Cortex of Rabies-Infected Mice**. *International Journal Morphology*. v. 2, n. 33, p. 465-470, 2015.

KINDT, T. J; GOLDSBY, R.A; OSBORNE, B. A. *Imunologia de Kuby*. Porto Alegre: Editora Artmed, 2008.

MACHADO, A.; HAERTEL, M. L. Neuroanatomia funcional. São Paulo: Editora Atheneu, 2014.

MALE, D.; BROSTOFF, J.; ROTH, B. D.; ROITT, M. I. Imunologia. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2014.

MARTIN-BLONDEL et al. **Migration of encephalitogenic CD8 T cells into the central nervous system is dependent on the $\alpha 4\beta 1$ -integrin.** European Journal of Immunology. v. 1, n. 45, p. 3302–3312, 2015.

MARTIN-BLONDEL, G et al. **Pathogenesis of the immune reconstitution inflammatory syndrome affecting the central nervous system in patients infected with HIV.** Brain a journal of neurology. v. 1, n. 134, p. 928–946, 2011.

MARTIN-BLONDEL, G.; PIGNOLET, B.; LIBLAU, S, R. **Migration et pathogénicité des lymphocytes T CD8 Migration dans les maladies du système nerveux central.** Medicine/sciences. v. 31, n. 8-9, p.748-755, 2015.

MURPHY, K.; TAVARES, P.; WALPORT, M. Imunobiologia de Janeway. Porto Alegre: Editora Artmed, 2010.

PASCUAL, M et al. **Neuroimmune Activation and Myelin Changes in Adolescent Rats Exposed to High-Dose Alcohol and Associated Cognitive Dysfunction: A Review with Reference to Human Adolescent Drinking.** Alcohol and Alcoholism. v. 49, n. 2, p. 187–192, 2013.

PLAYFAIR, L. H. J.; LYDYARD, M. P. Imunologia Médica. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 1999.

ROBBINS, L. S. S.; COTRAN, S. R. Patologia- Bases patológicas das doenças. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2005.

SILVA, C, M. **Neuropatologia da cinomose canina**. 2009. 110 p. Tese (Doutorado). Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria.

SILVA, D. W.; MOTA, I. **Bier imunologia básica e aplicada**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2011.

VERGANI, D. PEAKMAN, M. **Imunologia básica e clínica**. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2011.