



Universidade Federal de Ouro Preto
Escola de Nutrição
Colegiado de Nutrição



Marina Camacho Di Monda

**ALTERAÇÕES DO SISTEMA IMUNE EM
DECORRÊNCIA DA DESNUTRIÇÃO E DA DISBIOSE**

Ouro Preto – MG

Outubro de 2019

Marina Camacho Di Monda

**ALTERAÇÕES DO SISTEMA IMUNE EM
DECORRÊNCIA DA DESNUTRIÇÃO E DA DISBIOSE**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Colegiado do Curso de Nutrição da Escola de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto, como requisito parcial para obtenção do grau de Nutricionista.

Orientador: Prof. Joana Ferreira do Amaral -
Departamento de Nutrição Clínica e Social

Ouro Preto - MG

2019

D582a Di Monda, Marina Camacho.
Alterações do sistema imune em decorrência da desnutrição e da disbiose
[manuscrito] / Marina Camacho Di Monda. - 2019.

35f.:

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Joana Ferreira do Amaral.

Monografia (Graduação). Universidade Federal de Ouro Preto. Escola de
Nutrição. Departamento de Nutrição Clínica e Social.

1. Sistema imune. 2. Desnutrição. 3. Microbiota. I. Amaral, Joana Ferreira
do. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU: 612.39



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Ouro Preto - UFOP
Escola de Nutrição - ENUT



Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso intitulado:
“Alterações no sistema imune em decorrência da Desnutrição e da Disbiose”.

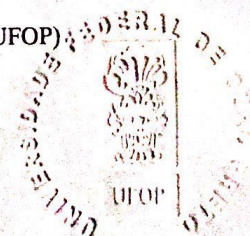
Aos 25 dias do mês de outubro de 2019, no Auditório da Escola de Nutrição da Universidade Federal de Ouro Preto, reuniu-se a Banca Examinadora do Trabalho de Conclusão de Curso da estudante **Marina Camacho Di Monda**, orientada pela Prof^a. Joana Ferreira do Amaral. A defesa iniciou-se pela apresentação oral feita pela estudante, seguida da arguição pelos membros da banca. Ao final, os membros da banca examinadora reuniram-se e decidiram por aprovar a estudante.

Membros da Banca Examinadora:

Prof. Joana Ferreira do Amaral
Presidente (DENCs/ENUT/UFOP)

Prof. Silvana Mara Luz Turbino Ribeiro
Examinadora (DENCs/ENUT/UFOP)

Prof. Nara Nunes Lage
Examinadora (DENCs/ENUT/UFOP)



Dedico esse trabalho à minha família e amigos, em especial meus pais e meu irmão e à minha orientadora, Joana.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus por toda força concedida até aqui. Aos meus pais, Magali e Sergio por todo apoio e incentivo para seguir meus sonhos. Ao meu irmão, Salvatore, por toda alegria e amizade.

À Universidade Federal de Ouro Preto e todos professores pelo ensino de qualidade. Em especial, à minha orientadora, prof^a. Joana Ferreira do Amaral por me orientar neste estudo. Muito obrigada pela paciência, disponibilidade, orientação e todo o conhecimento compartilhado.

Agradeço a todos meus amigos de Belo Horizonte, por entenderem a distância. E aos meus amigos de Ouro Preto por todos momentos incríveis vívidos ao longo desses anos.

Agradeço a Ouro Preto, cidade maravilhosa onde pode viver os melhores momentos da minha vida. Em especial à República Volkana, minha segunda família, por todo acolhimento e aprendizado.

RESUMO

A homeostase e o funcionamento do sistema imunológico podem ser prejudicados em pacientes que apresentam alteração da microbiota comensal do intestino e/ou desnutrição. Foi realizado uma revisão da literatura visando responder às seguintes perguntas: “Como ocorre a modificação da microbiota intestinal influência na resposta imune?”, “Quais as modificações ocorrem no sistema imune de um paciente desnutrido?”. Para isso foram avaliados estudos sobre funcionamento do sistema imune de acordo com as alterações causadas pela desnutrição e disbiose. Sendo observado que pacientes com disbiose apresentam modificações significativas nas funções nutricionais e imune. Já pacientes com desnutrição possuem uma mudança significativa no desenvolvimento de órgãos linfoides e o longo do trato gastrointestinal, alterando a impermeabilidade do intestino, a secreção de enzimas digestivas e de células imunes. Concluindo, assim, que a manipulação da microbiota pode representar uma possibilidade de prevenção e manejo dos distúrbios fisiopatológicos do trato gastrointestinal. Além disso, pacientes desnutridos apresentam uma maior suscetibilidade a doenças infecciosas.

Palavras chaves: sistema imune, desnutrição, microbiota.

ABSTRACT

Homeostasis and immune system function may be impaired in patients with altered gut commensal microbiota and / or malnutrition. A literature review was conducted to answer the following questions: “How does the modification of the intestinal microbiota influence the immune response?”, “What changes occur in the immune system of a malnourished patient?”. For this, studies on the functioning of the immune system were evaluated according to the changes caused by malnutrition and dysbiosis. It is observed that patients with dysbiosis present significant changes in nutritional and immune functions. Already malnourished patients have a significant change in the development of lymphoid organs and the long gastrointestinal tract, altering the impermeability of the intestine, the secretion of digestive enzymes and immune cells. In conclusion, the manipulation of the microbiota may represent a possibility of prevention and management of pathophysiological disorders of the gastrointestinal tract. In addition, malnourished patients are more susceptible to infectious diseases.

Keywords: immune system, malnutrition, microbiota.

LISTA DE ABREVIATURAS

APCs – Células Apresentadoras de Antígenos;
CoX-2 - Via da ciclo-oxigenase-2;
DAMPs - Padrões Moleculares Associados a Danos;
DCs – Células Dendríticas;
DII – Doença Inflamatória Intestinal;
GALT - Tecido Linfático Associado ao Intestino;
HSPs - Proteínas do Choque Térmico;
IL – Interleucina;
IFNs – Interferons;
Igs – Imunoglobulinas;
LPS - Lipopolissacarídeo Bacteriano;
LT CD4 – Linfócitos T auxiliares;
MHC – Complexo principal de Histocompatibilidade;
mlg – Imunoglobulinas de membrana;
NF – Fator Nuclear;
NK - *Natural Killer*;
PAMPs - Padrões Moleculares Associados a Patógenos;
PGs – Prostaglandinas;
PPs - Emplastos de Peyer;
PRRs – Receptores de Reconhecimento Padrão;
RNA – Ácido Ribonucléico Viral de Cadeia Dupla;
slg – Imunoglobulinas de superfície;
TCR – Receptor de células T;
Th – Células T auxiliares ativos;
TLRs - Receptores do tipo Toll;
TNF – Fator de Necrose Tumoral.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
2. OBJETIVOS	13
2.1. Objetivo Geral	13
2.2. Objetivos Específicos	13
3. METODOLOGIA.....	14
4. REVISÃO DA LITERATURA.....	15
4.1. Desenvolvimento do Sistema Imune.....	15
4.1.1. Ativação da Imunidade Adaptativa.....	22
4.2. Influência da microbiota intestinal na resposta imune.....	24
4.3. Desnutrição na Resposta Imune.....	30
5. CONCLUSÃO.....	33
6. REFERÊNCIAS.....	34

1. INTRODUÇÃO

A microbiota, presente no intestino humano, é um ecossistema complexo que abriga uma alta diversidade de microrganismos. Esse ecossistema desempenha um papel importante no desenvolvimento do sistema imunológico, histologia, digestão, produção de vitaminas e nutrientes, e proteção contra a colonização por patógenos no hospedeiro. Sendo que, a sua composição é influenciada por interações entre os membros da comunidade, a genética do hospedeiro, hábitos alimentares e meio ambiente (GOUBA et al, 2019).

A microbiota intestinal comensal interage com o sistema imune do hospedeiro, podendo desenvolver diferentes tipos de respostas tanto no sistema imunológico inato, quanto no adaptativo. Essas respostas podem ser benéficas para o sistema imunológico, pois aumentam a capacidade de combater patógenos e manter a composição da microbiota intestinal. Ou então, as respostas podem ser indesejadas, pois podem levar a distúrbios inflamatórios locais, como doença inflamatória intestinal (DII) ou doenças autoimune do intestino (MALYS; CAMPBELL; MALYS, 2015).

A composição da microbiota intestinal é mais estável ao longo da vida adulta, mas pode ser alterada como resultado de infecções bacterianas, tratamento com antibióticos, estilo de vida, cirurgia e uma mudança de dieta a longo prazo. Alterações nas bactérias intestinais são inicialmente descritas como "disbiose", uma perturbação das comunidades microbianas saudáveis que permite o crescimento excessivo de fungos. Isso indica que, no estado estacionário, as comunidades bacterianas controlam os fungos (GOUBA et al, 2019).

A detecção de microbiota por meio de receptores de reconhecimento de patógenos (PRR) é necessária para o desenvolvimento do tecido linfático associado ao intestino (GALT). A configuração dos microrganismos comensais da microbiota detectáveis nas fezes é alterada na desnutrição, e os transplantes fecais de crianças desnutridas recapitulam a perda de peso em camundongos gnotobióticos, sugerindo que a microbiota pode contribuir para a desnutrição (BOURKE; BERKLEY; PRENDERGAST, 2016).

A desnutrição protéica-calórica está associada a atrofia de órgãos linfóides primários, como a medula óssea e o timo, gerando alterações na produção de células

T e B. Além de afetar a hematopoiese, a produção de IL-6 e TNF- α pelas células da medula óssea e a atrofia intestino delgado, desencadeando a perda da capacidade de absorção e digestão. Aumentando, assim, a suscetibilidade a doenças infecciosas (FRANCA et al, 2009).

Sendo assim, este trabalho foi desenvolvido a fim de compreender as alterações do sistema imune em consequência da disbiose e da desnutrição.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Revisar estudos clínicos que avaliam o funcionamento do sistema imune de acordo com as alterações causadas pela desnutrição e pela disbiose.

2.2. Objetivos específicos

- Buscar na literatura quais são as alterações do sistema imune quando a microbiota comensal é modificada;
- Buscar na literatura quais são as alterações do sistema imune em pacientes desnutridos.

3. METODOLOGIA

Foi realizado uma revisão da literatura visando responder às seguintes perguntas: “Como ocorre a modificação da microbiota intestinal influência na resposta imune?”, “Quais as modificações ocorrem no sistema imune de um paciente desnutrido?”. Para isso foram utilizadas as bases eletrônicas *Pubmed*, *Science Direct*, *LILACS*, *SciELO*, *Biblioteca Virtual em Saúde*, utilizando os seguintes termos: “development and immune system”, “immune system and homeostasis”, “immune system and innate response and homeostasis”, “immune system and microbiota” e “immune system and malnutrition”.

Os critérios de inclusão para os artigos elegíveis foram: estudos realizados com humanos ou animais, artigos escritos na língua portuguesa ou inglesa, que avaliaram o desenvolvimento e o funcionamento do sistema imune durante a desnutrição e/ou disbiose. Além disso, foram utilizados livros clássicos sobre o sistema imune, sendo eles: “*Imunologia: Celular e Molecular*” e “*Imunobiologia de Janeway*”.

Não houve um critério para o ano de publicação dos artigos encontrados, sendo utilizados alguns artigos clássicos sobre os assuntos. Foram selecionados 28 artigos, em seguida foi feito o fichamento, selecionando os principais pontos de cada trabalho.

4. REVISÃO DA LITERATURA

4.1. Desenvolvimento do Sistema Imune

De todos os sistemas orgânicos do corpo, o sistema imunológico pode ser o mais difícil de coordenar. Ele abrange uma alta quantidade de células imunes individuais, células imunes agregadas, tecidos imunitários e órgãos imunológicos. Este modo de organização estrutural torna o sistema capaz de responder rápida e eficazmente para qualquer corpo que não seja percebido como próprio do organismo. Funcionalmente, uma grande variedade de substâncias difusíveis são usadas para transmitir mensagens, dar instruções, e geralmente permitem que os bilhões de células imunes se comuniquem umas com as outras (KIDD, 2003).

Mais de 1600 genes estão envolvidos em respostas imunes inatas e adaptativas. No entanto, o sistema imunológico é relativamente imaturo ao nascer e evoluiu durante uma vida de exposição a múltiplos desafios antigênicos durante a infância, através da idade adulta jovem e madura (incluindo a gravidez), até o declínio da velhice (SIMON; HOLLANDER; MCMICHAEL, 2015).

As células do sistema imune são classificadas de acordo com sua origem, características estruturais, marcadores de superfície, funções e nível de especificidade. Eles são divididos em duas grandes categorias: 1) células do sistema imunológico inato, natural e inespecífico, como granulócitos (neutrófilos, eosinófilos ou basófilos, que desenvolvem em mastócitos teciduais), monócitos sanguíneos, que desenvolvem em macrófagos, células dendríticas e linfócitos inespecíficos tais como células *natural killer* (células NK); 2) células do sistema imunológico adaptativo, específico ou adquirido, que se desenvolvem na medula óssea (linfócitos B ou células B) ou no timo (linfócitos T ou células T) e expressa receptores [receptor de célula B, receptor de célula T (TCR)] que se ligam a um peptídeo específico (BESEDOVSKY; LANGE; HAACK, 2019). Todas essas células originam-se da medula óssea, passam pelo processo de maturação tanto na medula, quanto no timo. Quando maduras migram para os tecidos periféricos (MURPHY, 2014).

Macrófagos, granulócitos, mastócitos e células dendríticas são derivadas de um progenitor mieloide comum. (MURPHY, 2014). Os macrófagos são células fagocíticas, amplamente distribuídos nos órgãos e tecido conectivo. Fagocita e elimina

material antigênico potencial, como microorganismos e células mortas. Eles também auxiliam na indução da inflamação, secretando proteínas sinalizadoras que ativam e recrutam outras células do sistema imune, além de servirem como células apresentadoras de antígenos (APCs), ativando os linfócitos T (ABBAS, 2015).

Existem três tipos de granulócitos: os neutrófilos, eosinófilos e basófilos. Essas células são produzidas em maiores quantidades durante as respostas imunes, quando eles deixam o sangue e migram para os locais de infecção ou inflamação. Os neutrófilos fagocíticos são as células mais numerosas e importantes nas respostas imunes inatas. Eles capturam uma variedade de antígenos por fagocitose e os destroem de maneira eficiente em vesículas intracelulares usando enzimas de degradação e outras substâncias antimicrobianas (MURPHY, 2014).

Os eosinófilos e basófilos são menos abundantes, mas também possuem grânulos contendo uma variedade de enzimas e proteínas tóxicas, que são liberadas quando as células são ativadas. Por fim, os mastócitos são células que empenham um importante papel coordenando as respostas alérgicas (MURPHY, 2014).

A terceira classe das células fagocíticas do sistema imune são as células dendríticas, elas são as APCs mais importantes para a ativação das células T imaturas e têm papel principal nas respostas inatas às infecções e na ligação das respostas imunes inata e adaptativa. Elas têm longas projeções membranosas e capacidades fagocítica e são amplamente distribuídas nos tecidos linfoides, epitélio mucoso e parênquima de órgãos (ABBAS, 2015). Elas capturam substâncias particuladas por fagocitose e também ingerem continuamente grandes quantidades de líquido extracelular e seu conteúdo, processo chamado de macropinocitose (MURPHY, 2014).

Outros dois tipos celulares podem atuar como APCs para o linfócito T são macrófagos e linfócitos B. Macrófagos apresentam antígenos para os linfócitos T auxiliares nos locais de infecção, o que leva à ativação da célula T auxiliar e produção de moléculas que vão ativar os macrófagos. Este processo é importante para a erradicação de microorganismos que são fagocitados, mas resistem à morte. As células B apresentam antígenos às células T auxiliares, o que é um passo importante na

cooperação das células T auxiliares com as células B para as respostas de anticorpos aos antígenos protéicos (ABBAS, 2015).

O progenitor linfoide comum da medula óssea dá origem aos linfócitos T e B, que são antígeno- específicos do sistema imune adaptativo. Este mesmo progenitor também dá origem às células NK, um tipo de linfócito que responde à presença de infecção, mas não é específico, sendo então considerado parte do sistema imune inato. Essa célula pode reconhecer e eliminar algumas células anormais, como algumas células tumorais, e acredita-se que antes do início da resposta adaptativa elas sejam importantes para manter as infecções virais sob controle (MURPHY, 2014).

Cada linfócito T e B maduro tem uma variante única de receptor de antígeno, de modo que a população de linfócitos expressa um grande repertório de receptores altamente diversos, sendo assim sempre haverá algum que possa reconhecer um antígeno estranho. Os linfócitos que ainda não foram ativados pelo antígeno, são chamados de linfócitos virgens. Aqueles que já foram ativados diferenciam-se em linfócitos totalmente funcionais, conhecidos como linfócitos efetores (MURPHY, 2014).

Existem dois tipos de linfócitos, os linfócitos B (células B) e os linfócitos T (células T), cada um com diferentes funções no sistema imune e tipos distintos de receptores antigênicos. Quando ocorre a ligação de um antígeno com receptor de células B o linfócito irá proliferar e diferenciar-se em células plasmáticas, sendo essa a sua forma efetora. Dessa forma, o antígeno que ativa uma determinada célula B torna-se o alvo dos anticorpos produzidos pela progênie dessa célula. As moléculas de anticorpos como classe são conhecidas como imunoglobulinas (Igs), e os receptores antígeno dos linfócitos B são, também, conhecidos como imunoglobulina de membrana (mIg) ou imunoglobulina de superfície (sIg) (MURPHY, 2014).

O receptor de antígeno de células T, ou receptor de células T (TCR), é relacionado à Ig, mas é distinto em sua estrutura e propriedades de reconhecimento. Após a ativação dessa célula, ela prolifera e diferencia-se em um dos diferentes tipos funcionais de linfócitos T efetores, esses tipos são: eliminação, ativação e regulação (MURPHY, 2014).

As células T citotóxicas eliminam as células que estão infectadas com vírus ou outro tipo de patógeno intracelular. As células T auxiliares produzem sinais adicionais essenciais que influenciam o comportamento e a atividade de outras células, como fornecer sinais para células B ativas, influenciando a produção de anticorpos. E para os macrófagos, permitindo que se tornem mais eficientes para matar os patógenos capturados. As células T reguladoras, suprem a atividade de outros linfócitos e auxiliam controlar respostas imunes. Por fim, durante o desenvolvimento de uma resposta imune, algumas células B e T são ativadas pelo antígeno, diferenciando-se em células de memória, que são responsáveis pela imunidade de longa duração (MURPHY, 2014).

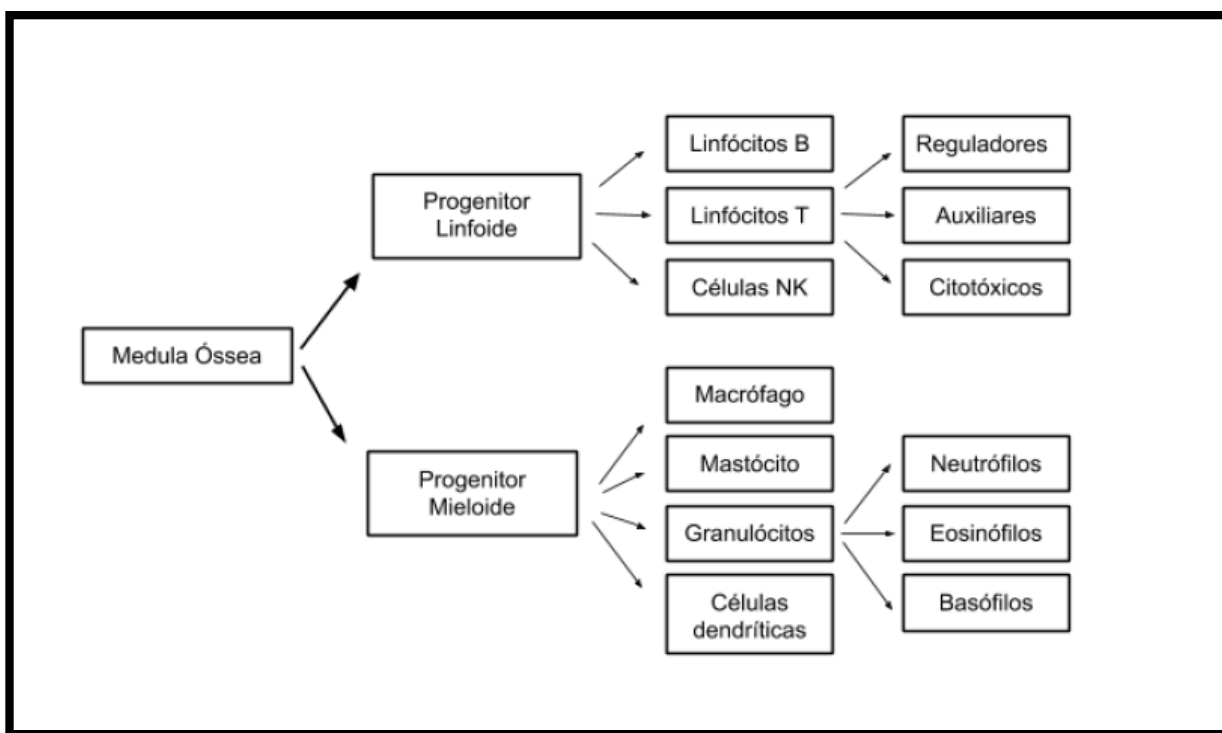


Figura 1: Origem das células imunes

A resposta imune é a capacidade do corpo de se manter seguro, oferecendo proteção contra agentes nocivos. Ela envolve linhas de defesa contra a maioria dos microrganismos, assim como respostas especializadas e específicas a um antígeno em particular (VAILLANT; JAN, 2019). Existem dois tipos de respostas, a inata e a adaptativa. A resposta imune inata está sempre imediatamente disponível para combater uma grande quantidade de antígenos, porém não produz uma resposta

duradoura e específica como acontece na resposta imune adaptativa. No momento de exposição do organismo infeccioso a indução da resposta imune inata ocorre rapidamente, enquanto as respostas pelo sistema imune adaptativo levam dias em vez de horas para se desenvolver (MURPHY, 2014).

No útero, o ambiente fetal exige que o sistema imunológico permaneça tolerante aos antígenos maternos. Após o nascimento, a súbita e enorme exposição a antígenos ambientais, muitos deles derivados de bactérias comensais intestinais, exige uma mudança rápida para tornar respostas imunes distintas apropriadas para o início da vida. A proteção precoce crítica contra muitas doenças infecciosas previamente experimentadas pela mãe é transferida pelo anticorpo IgG passivo através da placenta e do leite. A transmissão de anticorpos da mãe para o filho é extremamente importante para prevenção de infecções ao nascer (HOLLANDER; MCMICHAEL; SIMON, 2015). Entretanto, o sistema imune adaptativo é capaz de eliminar as infecções de maneira mais eficiente devido às funções de reconhecimento únicas dos linfócitos. Essas células podem reconhecer e responder a antígenos individuais por meio de receptores de antígenos altamente especializados na superfície dos mesmos (MURPHY, 2014).

A imunidade adaptativa é adquirida, já que resulta da resposta do sistema imunológico a um antígeno. O sistema imunológico evoluiu para a manutenção da homeostase, pois pode discriminar entre antígenos estranhos e o que é próprio. No entanto, quando essa especificidade é afetada, desenvolve-se uma reação ou doença auto-imune (VAILLANT; JAN, 2019).

Para que isso não aconteça existem mecanismos de tolerância central e periférica. A tolerância central certifica-se de que o repertório de linfócitos maduros se torne incapaz de responder a autoantígenos que são expressos nos órgãos linfoides centrais. Ela ocorre durante um estágio de maturação dos linfócitos, no qual o encontro com um antígeno pode levar à morte celular ou à substituição de um receptor de antígeno autorreativo por outro que não apresente esta condição (ABBAS, 2015).

Os mecanismos da tolerância periférica são a anergia (não responsividade funcional), a supressão pelas células T regulatórias e a deleção (morte celular). O primeiro processo, conhecido como anergia, as células autorreativas não morrem,

mas tornam-se não responsivas a um antígeno. No mecanismo os linfócitos T regulatórios são um subconjunto de células T CD4+ cuja função é suprimir as respostas imunológicas e manter a autotolerância. O terceiro mecanismo ocorre quando os linfócitos T reconhecem autoantígenos com alta afinidade ou são estimulados repetidamente por antígenos, podendo causar a morte celular por apoptose. Já os linfócitos B maduros que reconhecem autoantígenos em tecidos periféricos na ausência de células T auxiliares específicas podem ser considerados funcionalmente não responsivos ou podem morrer por apoptose (ABBAS, 2015).

A redundância de sistemas biológicos minimiza a probabilidade de defeitos moleculares e celulares isolados acarretarem consequências deletérias. Esta noção também se aplica ao estabelecimento e manutenção da tolerância aos auto antígenos. O sistema que mantém a autotolerância pode ser interpretado como uma série de válvulas de segurança interconectadas em série. Somente no caso de houver uma ruptura simultânea de todos os mecanismos de auto-tolerância, irá manifestar a autoagressão em erupção (KROEMER; MARTINEZ-A, 1992).

Em outras palavras, os linfócitos que expressam receptores de antígeno auto-específicos irão provocar reações autoimunes se: 1) escaparem da deleção clonal nos órgãos centrais de diferenciação e na periferia; 2) não recebem nenhum dos múltiplos sinais indutores ou supressores de anergia, 3) expressarem a combinação apropriada de receptores de adesão que permitirá a migração para o tecido e ativação pelo auto antígeno. (KROEMER; MARTINEZ-A, 1992).

Assim, a homeostase imune é atribuída a múltiplos mecanismos ativos e passivos que são conectados e intervêm em pontos de controle definidos do ciclo de vida do linfócito em desenvolvimento para garantir a eliminação física, inativação funcional ou inibição regulada (KROEMER; MARTINEZ-A, 1992).

Nas superfícies internas e externas do corpo, a pele e a mucosa epitelial são barreiras físicas protegidas por peptídeos antimicrobianos e fatores complementares, que também podem ser produzidos por células não imunes. Se um antígeno, no entanto, consegue invadir o corpo quebrando essas barreiras, macrófagos ou células dendríticas reconhecem o antígeno com os receptores de reconhecimento padrão (PRRs), que são sensores da imunidade inata. Os PRRs detectam Padrões

Moleculares Associados a Patógenos (PAMPs) que são substâncias microbianas de bactérias ou vírus, como por exemplo lipopolissacarídeo bacteriano (LPS) e ácido ribonucléico viral de cadeia dupla (RNA). Ou, então, detectam Padrões Moleculares Associados a Danos (DAMPs) que são liberados por células estressadas ou lesadas, como por exemplo as proteínas do choque térmico (HSPs) (BESEDOVSKY; LANGE; HAACK, 2019).

Os PRRs, por sua vez, ativam vias inflamatórias de sinalização, como o inflamassoma ou NF- κ B, seguido pela libertação de citocinas de fase aguda tais como IL-1, IL-6 e TNF, de interferons (IFNs) com atividade antiviral, de mediadores vasoativos como as prostaglandinas (PGs), e de quimiocinas que atraem mais leucócitos (quimiotaxia). Localmente, esses processos resultam nos sinais clínicos inflamação (vermelhidão, inchaço, aquecimento, dor e com a função danificada) e mecanismos de defesa inatos fagocitose ou a liberação de substâncias antimicrobianas que destrói o patógeno. Sistemicamente, esta resposta de fase aguda solicita sintomas do sistema nervoso central como febre (BESEDOVSKY; LANGE; HAACK, 2019).

Citocina é o nome geral dado a qualquer proteína que é secretada por células e que afeta o comportamento das células vizinhas portadoras de receptores adequados. As quimiocinas são proteínas secretadas que atuam como quimioatraentes, atraindo as células portadoras de receptores de quimiocinas, como neutrófilos e monócitos, da corrente sanguínea para o tecido infectado (MURPHY, 2014).

A típica resposta inflamatória é desencadeada por uma infecção local ou lesão tecidual, envolvendo PAMPs e DAMPs, e é tradicionalmente pensado como uma reação protetora que defende e restaura funções fisiológicas. Os mediadores inflamatórios envolvidos nesta resposta são citocinas, quimiocinas, aminas vasoativas e PGs, que irão induzir uma variedade de processos biológicos locais (por exemplo, recrutamento de neutrófilos da circulação para os tecidos o local da infecção / lesão, alterações vasculares) com o objetivo de restaurar a homeostase (BESEDOVSKY; LANGE; HAACK, 2019).

4.1.1. Ativação da imunidade adaptativa

Se o antígeno escapar da imunidade inata, células T e B, podem fornecer respostas específicas que são iniciadas nos tecidos linfáticos secundários e pode levar dias para emergir. A resposta imune adaptativa utilizará a capacidade de linfócitos específicos e seus produtos (imunoglobulinas e citocinas) para gerar uma resposta contra os antígenos e suas características típicas, que são: especificidade (o mecanismo é ativado por antígeno específico); heterogeneidade (significa a produção de milhões de anticorpos contra milhões de intrusos); memória (o sistema imunológico tem a capacidade não apenas de reconhecer o antígeno em seu segundo contato, mas gerar uma resposta mais rápida e mais forte) (VAILLANT; JAN, 2019).

Primeiramente, as APCs, como as células dendríticas, captam o antígeno nos tecidos e migram para os órgãos linfóides secundários, como os gânglios linfáticos. Ao chegar no órgão secundário, eles apresentam o peptídeo antigênico em conjunto com a complexo principal de histocompatibilidade (MHC) II (peptídeo-MCHII, pMHCII) na sua superfície para células T CD4 virgens. As células dendríticas maduras, também aumentam sua expressão de suas proteínas de superfície chamadas de moléculas coestimuladoras, que se ligam a receptores nas células T virgens e, juntamente com o reconhecimento do antígeno, estimulam a proliferação e a diferenciação dos linfócitos T em sua forma final plenamente funcional (ABBAS, 2015).

Uma vez ativados, LT CD4 proliferam e diferenciam em células auxiliares especializadas (por exemplo, Th1, Th2, Th17). Estas células, por sua vez, ajudam os macrófagos, as células T CD8 e as células B eliminarem o antígeno (BESEDOVSKY; LANGE; HAACK, 2019).

Os linfócitos ativados podem produzir uma extensa variedade de produtos. No entanto, quando ativados, tendem a produzir perfis diferentes de citocinas. Os padrões de resposta Th1 / Th2 baseiam-se, principalmente, no perfil de citocinas desses dois subtipos de células. As células Th1 e a via que elas dominam são fortemente dependentes de interferon-gama (IFN-gama) e, em menor escala, interleucina-2 (IL-2) e interleucina-12 (IL-12). As células Th2 são mais dependentes da interleucina-4 (IL-4) e, às vezes, da interleucina-5 (IL-5). As células Th1 e Th2 também podem diferir

nas matrizes de receptores em sua superfície externa que eles usam para responder a citocinas e outras substâncias mensageiras (KIDD, 2003). As células T CD8 citotóxicas reconhecem pMHC1 (por exemplo, em células infectadas por vírus) e eliminam a célula-alvo, liberando citotoxinas (perforina, granzima, granulicina) (BESEDOVSKY; LANGE; HAACK, 2019).

As células B ativadas evoluem para células plasmáticas produtoras de anticorpos (imunoglobulinas) que podem neutralizar especificamente antígenos solúveis ou marcar antígenos ligados a células para eliminação. Dependendo do tipo de infecção e o padrão de PAMPs e DAMPs, APCs liberam certas citocinas, determinando, assim, ativação de linhagem das células T CD4 e, eventualmente, a classe de anticorpos [em humanos, por exemplo, infecção intracelular (viral e bacteriana): IFNs tipo I / IL-12, Th1, IgG1, IgG3; infecção por helmintos: IL-4, Th2, IgG4, IgE; infecção fúngica: IL-23, Th17], marcação a estreita interação entre o inato e adaptativo do sistema imunitário. Após a eliminação do antígeno na fase efetora, as células B e T específicas mais ativas para antígenos morrem, mas algumas persistem permitindo uma resposta mais rápida e eficiente após o reencontro do antígeno e, portanto, representam memória imunológica (BESEDOVSKY; LANGE; HAACK, 2019).

As células Th1 e Th2 podem antagonizar as ações umas das outras, seja bloqueando a maturação polarizada do tipo de célula oposta ou bloqueando suas funções receptoras. Como exemplos, o IFN-gama secretado por células Th1 pode bloquear a proliferação de células Th2 e altas concentrações de IL-4 ou IL-6 podem bloquear a geração de células Th1 a partir de células T virgens. No entanto, outros tipos de células também podem intervir para bloquear a atividade Th1 ou Th2 ou ambas. Estas são as células T reguladoras (KIDD, 2003).

A proliferação dos linfócitos ativados gera um clone de células portadoras de receptores de antígenos idênticos. A grande quantidade de linfócitos presentes no corpo faz com que o repertório de receptores antigênicos seja enorme, o que permite que o sistema imune reconheça e responda praticamente a qualquer antígeno que a pessoa seja exposta. Sendo assim, a imunidade adaptativa pode focalizar seus

recursos de maneira mais efetiva para dominar os antígenos que superarem a imunidade inata (MURPHY, 2014).

4.2. Influência da microbiota intestinal no sistema imune

A microbiota gastrointestinal humana consiste em um grupo de microrganismos que vivem no trato digestivo. Eles compreendem um ecossistema metabolicamente ativo e complexo, composto por centenas de milhares de microrganismos (bactérias, vírus e alguns eucariotos) que colonizam o trato digestivo logo após o nascimento. A microbiota estabeleceu uma associação dinâmica de benefícios mútuos (simbiose) com o organismo humano, o que resulta na manutenção das funções imunológicas, metabólicas e motoras normais, bem como na digestão e absorção corretas de nutrientes (PASSOS; MORAES-FILHO, 2017).

A microbiota comensal atua como uma verdadeira barreira, pois mais de 10^{14} microrganismos cobrem toda a superfície do trato digestivo, principalmente no intestino, competindo com patógenos por nutrientes e locais de ligação, produzindo substâncias inibidoras e impedindo sua penetração na mucosa intestinal. Essa população codifica de 3 a 4 milhões de genes, ou aproximadamente 150 vezes mais que o genoma humano. O genoma microbiano permite que os microrganismos da microbiota realizem diversas atividades metabólicas que não são codificadas pelo genoma humano (PASSOS; MORAES-FILHO, 2017).

Além disso, os microrganismos da microbiota estão em permanente interação com os microrganismos ambientais, mas mantêm uma notável estabilidade na composição. Existem diferentes habitats bacterianos ao longo do trato gastrointestinal. Os mecanismos de controle que mantêm o equilíbrio da microbiota em diferentes níveis do intestino são desconhecidos. A composição da microbiota intestinal pode variar transitoriamente como consequência de um inóculo bacteriano importante na dieta ou devido à ingestão de alimentos no cólon (SCHIFFRIN; BLUM, 2002).

Os seres humanos têm seu próprio padrão individual de distribuição e composição de microbiota, que é em parte determinada pelo genótipo do hospedeiro e pela colonização inicial que ocorre imediatamente após o nascimento. Diferentes

fatores como tipo de parto e amamentação, estilo de vida, dieta, condições higiênicas e ambientais, uso de antibióticos e vacinação podem determinar mudanças definitivas no padrão da microbiota (PASSOS; MORAES-FILHO, 2017).

O recém-nascido vem de um ambiente relativamente estéril no útero e é rapidamente exposto a múltiplos microrganismos. A primeira grande exposição à bactéria ocorre durante a passagem pelo canal do parto, e depois, assim que ele faz contato oral, cutâneo e respiratório com o exterior. A partir de então, a exposição aos microrganismos é contínua. Muitas das bactérias que colonizam o intestino e outros locais da mucosa são essenciais para digestão de alimentos e a aquisição de nutrientes. Eles também têm impacto sobre o desenvolvimento do sistema imunológico. Aproximadamente 20% de todos os linfócitos residem no intestino e são expostos a vários tipos de antígenos (SIMON; HOLLANDER; MCMICHAEL, 2015).

Imediatamente após o nascimento, o intestino estéril do feto é colonizado por microrganismos ambientais. O tipo de alimentação neonatal pode influenciar a composição da microbiota, por exemplo, são encontradas diferenças entre a microbiota intestinal de bebês amamentados e alimentados com fórmula (SCHIFFRIN; BLUM, 2002). Uma dieta de leite materno tende a favorecer o desenvolvimento de uma microbiota simples, consistindo predominantemente de bifidobactérias. Enquanto uma dieta de fórmula láctea, além de permitir contagens elevadas de bifidobactérias, pode também permitir a presença de bacteroides e clostrídios colonizando o intestino com maior frequência e as bactérias anaeróbios facultativos atingem densidades celulares mais altas (HOPKINS; MACFARLANCE; SHARP, 2002).

No entanto, a variação na flora fecal de lactentes tende a ser grande, e os bacteroides têm sido relatados como sendo as bactérias anaeróbias dominantes independentemente da dieta, com bifidobactérias sendo ausentes em mais da metade das amostras fecais analisadas. Essas diferenças provavelmente estão relacionadas aos efeitos de fatores interindividuais e ambientais e, possivelmente, às técnicas culturais usadas para monitorar populações bacterianas (HOPKINS; MACFARLANCE; SHARP, 2002).

A microbiota colônica de lactentes pode ser descrita como "adulta" após os dois anos de idade, embora as populações de anaeróbios facultativos são frequentemente

observadas como maiores que as de adultos saudáveis. De fato, é provável que a microbiota intestinal não se assemelhe completamente à dos adultos até muito mais tarde na infância. Uma vez estabelecido o ponto máximo da microbiota, os principais grupos bacterianos nas fezes dos adultos permanecem relativamente constantes ao longo do tempo (HOPKINS; MACFARLANCE; SHARP, 2002).

No entanto, tem sido observado que a microbiota de idosos abrigam menos bifidobactérias e maiores populações de fungos e enterobactérias em comparação com os adultos mais jovens. Portanto, a sucessão bacteriana no intestino grosso provavelmente continua ao longo da vida (HOPKINS; MACFARLANCE; SHARP, 2002).

A colonização comensal do intestino afeta as funções nutricionais e defensivas do intestino, modulando a expressão gênica. Bactérias diferentes podem induzir ativação de genes diferentes. Assim, a manipulação da microbiota hospedeira pode representar uma nova possibilidade na prevenção ou manejo dos distúrbios fisiopatológicos do trato gastrointestinal (SCHIFFRIN; BLUM, 2002).

A maioria dos agentes infecciosos patogênicos entram no organismo pela mucosa. Enquanto a superfície da pele é mecanicamente protegida por multicamadas de células epiteliais e produtos de glândulas anexas, superfícies muito maiores do trato gastrointestinal e respiratório são cobertas pelo epitélio de camada única e, portanto, requerem mecanismos de proteção altamente eficientes, incluindo um amplo espectro de complexos mecânicos e fatores químicos da imunidade inata e específica. Conseqüentemente, para lidar com a enorme e altamente variável carga antigênica, as células residentes estão envolvidas na absorção, processamento e apresentação de antígenos, a produção de anticorpos e as defesas mediadas por células estão estrategicamente distribuídas nos tecidos mucosos e glândulas exócrinas (HOGENOVA; et al, 2004).

Os microrganismos intestinais comensais afetam a ativação e o desenvolvimento do sistema imunológico sistêmico, especialmente aumentando os anticorpos antimicrobianos naturais e específicos circulantes. O tecido linfóide associado ao intestino pode ser dividido em: 1) Placas de Peyer (PPs), que são tecidos linfóides organizados na parede do intestino delgado que contêm folículos linfóides B

e populações interfoliculares de células T CD4 + e CD8 +, muitos com a propensão de recircular e se alojar seletivamente no tecido da mucosa; 2) a lâmina própria do intestino, que é a malha do tecido conjuntivo subjacente ao epitélio intestinal, contém um amplo espectro de células mielóides e linfóides, especialmente células sanguíneas, células T CD4 +, células dendríticas e mastócitos de Ig A; e 3) espaços leucocitários intraepiteliais, que são os espaços entre as células epiteliais intestinais e acima da membrana basal, povoadas por uma variedade de pequenas células redondas, especialmente as células NK e muitos subgrupos de células T CD8 + (CEBRA, 1999).

Os linfócitos T e as células NK da mucosa intestinal estão normalmente em um estado muito mais ativado do que as células semelhantes encontradas nos linfonodos periféricos e no baço. Por exemplo, a maioria das células T CD4 + periféricas expressa o fenotipo CD45RB *high*, indicativo de células T auxiliares em repouso ou não preparadas. Além disso, as células T CD8 + na periferia normalmente não são pré-ativadas para matar as células alvo às quais estão acopladas (CEBRA, 1999).

Algumas das células plasmáticas produtoras de IgA na lâmina própria intestinal podem ter origem nas células B-1. As células B-1 são um subconjunto de linfócitos B que são distintos das células B-2, que constituem o subconjunto predominante de células B em mamíferos. Enquanto as células B-2 produzem a maioria dos anticorpos específicos circulantes que possuem altas afinidades de ligação, os anticorpos secretados pelas células B-1 tipicamente têm baixa afinidade de ligação e especificidades amplas. Esses anticorpos podem ser chamados de anticorpos naturais, porque geralmente são produzidos sem exposição prévia a imunógenos (HAGHIGHI et al., 2006).

As células da imunidade inata produzem citocinas essenciais para reações inflamatórias, bem como fatores críticos para o início subsequente de imunidade específica. O contato com microrganismos e seus componentes através das estruturas de detecção (PRRs) inicia respostas de imunidade inata. Uma classe importante dessas moléculas são os receptores do tipo Toll (TLRs), que permitem às células de mamíferos reconhecerem LPS e outras moléculas microbianas características (PAMPs) (HOGENOVA; et al, 2005).

Vários mecanismos inatos de defesa podem desempenhar um papel na regulação da homeostase intestinal e contribuir para o controle da reação inflamatória na lâmina própria. Os metabólitos do ácido araquidônico, chamados de eicosanóides são sintetizados por duas principais classes de enzimas: as cicloxigenases (prostaglandinas e tromboxanos) e as lipoxigenases (leucotrienos e lipoxinas). Os metabólitos gerados pela via da ciclo-oxigenase-2 (COX-2), por exemplo, parecem ser moduladores essenciais da resposta intestinal aos antígenos da dieta. A COX-2 é expressa por células epiteliais intestinais e macrófagos. A atividade enzimática resulta na produção de metabólitos como o PGE₂, que possui atividades imunomoduladoras, como a regulação negativa de antígenos do MHC de classe II e a indução da produção de IL-10 (BLUM; SCHIFFRIN, 2002).

A indução da atividade da COX-2 nos macrófagos da lâmina própria depende da estimulação do LPS. Além disso, as células da lâmina própria, não derivadas da medula óssea, no intestino delgado têm capacidade para expressar níveis basais de COX-2 na ausência de estímulos exógenos. Portanto, as bactérias comensais podem exercer uma função dupla, a estimulação dos mecanismos de defesa das mucosas e a manutenção da homeostase da resposta imune (BLUM; SCHIFFRIN, 2002).

Estudos feitos mostraram que o desenvolvimento dos tecidos linfóides associados ao intestino (GALT) em camundongos livres de germes (GF) são notavelmente atrasado comparado com os camundongos livres de patógenos específicos (SPF), portanto a exposição à microbiota intestinal comensal tem uma relação dinâmica com o desenvolvimento e a maturação de Células B, respostas de IgA e a formação da camada de muco. Além disso, os mecanismos das respostas à inflamação mediada por Th1 podem ser induzidos por células dendríticas (DCs) apresentadoras de antígenos através da via de sinalização do receptor Toll-like 4 (TLR4), então as células epiteliais poderiam produzir citocinas (como IL-4,6,10,12,17,23, IFN- γ e TNF- α) para regular a resposta imune inflamatória (ZHOU et al., 2018).

O reconhecimento de moléculas microbianas características ativa a via de sinalização do fator nuclear kappa B (NF- κ B) nessas células e desencadeia a produção de citocinas (HOGENOVA; et al, 2005). O NF- κ B existe no citoplasma de

uma forma inativa associada a proteínas reguladoras chamadas inibidores de kB (IκB). A fosforilação de IκB é necessária para a ativação de NF-κB. O IκB fosforilado é ubiquitinado e degradado no proteossomo 26S. NF-κB é, então, liberado do complexo com IκB, translocado para o núcleo, onde a ativação do gene pró-inflamatório é iniciada. A ativação de NF-κB pode desempenhar um papel patogênico em doenças inflamatórias crônicas, incluindo artrite e doença inflamatória intestinal, como a doença de Crohn (BLUM; SCHIFFRIN, 2002).

Vários tipos de nutrientes (como fibras alimentares, amido, polifenóis e proteínas) podem fornecer recursos energéticos tanto para a microbiota intestinal quanto para o hospedeiro. Os carboidratos, que não podem ser digeridos pelas enzimas no intestino do hospedeiro, são fermentados pela microbiota intestinal para produzir diversos metabólitos, incluindo os ácidos graxos de cadeia curta (acetato, propionato e butirato), ácidos biliares óxido de trimetilamina-N. Além dos efeitos no fornecimento de energia, esses metabólitos também podem desempenhar um papel importante diminuindo a resposta inflamatória e aumentando a função da barreira epitelial. E assim, podendo regular a fisiologia metabolizada pelo hospedeiro, a homeostase da imunidade e o estado de saúde (ZHOU et al., 2018).

Sendo assim, a colonização da mucosa intestinal por um patógeno pode resultar em dano celular e, assim, iniciar uma resposta do hospedeiro para eliminar o agente nocivo, montando uma reação inflamatória. Já a microbiota comensal não induz uma forte resposta defensiva epitelial, mas eles exercem algum tipo de modulação imunológica no hospedeiro (BLUM; SCHIFFRIN, 2002). Com isso pode-se concluir que a colonização microbiana e a infecção do intestino podem influenciar profundamente o status de elementos celulares e humorais específicos e inespecíficos do sistema imunológico da mucosa intestinal (CEBRA, 1999).

4.3. Desnutrição na Resposta Imune

A desnutrição ou, mais corretamente, as deficiências nutricionais são doenças que decorrem do aporte alimentar insuficiente em energia e nutrientes ou, ainda, do inadequado aproveitamento biológico dos alimentos ingeridos, geralmente motivado pela presença de doenças, em particular doenças infecciosas (MONTEIRO, 2003). Existe uma relação entre desnutrição e doenças infecciosas, sugerindo que alguns aspectos da imunidade do hospedeiro são funcionalmente prejudicados. Acredita-se que a desnutrição pode aumentar a suscetibilidade do hospedeiro à infecção (DIONIGI et al, 1977).

A imunidade celular na desnutrição é geralmente deprimida, como mostrado por estudos clínicos e experimentais, revelando a hipoplasia linfóide e linfopenia, a involução do timo, a diminuição na porcentagem de formação de linfócitos, e redução de linfócitos nas respostas proliferativas, evidenciadas pela diminuição das taxas de incorporação de timidina tritiada em linfócitos DNA após estimulação com fito-hemaglutinina (PHA) (DIONIGI et al, 1977).

As pessoas que sofrem de desnutrição severa nem sempre são capazes de produzir anticorpos circulantes em resposta a certos antígenos bacterianos e virais. Segundo o estudo a capacidade de sintetizar certos anticorpos é restaurada quando as proteínas são incorporadas à dieta. A depressão da imunidade celular durante a desnutrição também pode ser resultado de outros mecanismos, como o aumento dos níveis de cortisol pelo estresse da desnutrição. A presença de baixos níveis séricos de albumina também contribui para o aumento dos níveis de cortisol ativo não ligado. Essa resposta imunológica mediada por células deprimidas aumenta a suscetibilidade a infecções virais, fúngicas, parasitárias e bacterianas (DIONIGI; et al, 1977).

Além disso, a deficiência nutricional produz alterações estruturais e funcionais da mucosa intestinal. Na desnutrição protéico-calórica, por exemplo, a membrana da mucosa do intestino é fina com uma acentuada atrofia vilosa, a altura das vilosidades é consideravelmente reduzida, as células epiteliais são cuboidais e atípicas e a lâmina própria é infiltrada com células inflamatórias, as funções digestivas pancreáticas e intestinais são reduzidas e a resposta secretora de anticorpos é prejudicada. Todos

estes fatores são susceptíveis de facilitar a absorção mais livre de proteínas de grande peso molecular que teriam então acesso aos tecidos linfoides sistêmicos (CHANDRA, 1975).

As infecções são mais prevalentes em crianças com desnutrição do que no resto da população normal. A maioria das crianças com desnutrição possui concentrações normais de imunoglobulinas séricas, embora cerca de 10% das crianças possam ter um nível anormal alto ou baixo de imunoglobulina. Cohen & Hansen (1962) mostraram que o alto nível de gamaglobulinas na desnutrição era uma resposta à infecção concomitante. Watts (1969) sugeriu que é possível que o timo atrofiado presente na criança com desnutrição seja a causa mais provável da resposta imune celular prejudicada (HAMID; McFARLANE, 1973).

Crianças desnutridas apresentam no soro os anticorpos naturais, sugere-se que eles resultem da mucosa intestinal atrofiada e da redução da resposta imune secretora, o que permite a passagem de moléculas proteicas intactas ou incompletamente digeridas, e a função fagocítica prejudicada do sistema retículo-endotelial hepático. Esses anticorpos não parecem desempenhar qualquer papel imunopatológico imediato. Um dos mecanismos patogénéticos para a formação de anticorpos naturais é a penetração de proteínas dietéticas inalteradas ou incompletamente digeridas através da mucosa intestinal (CHANDRA, 1975).

Em idade precoce (durante o período de desmame) a desnutrição pode causar consequências deletérias para o desenvolvimento do sistema imunológico. Ao mesmo tempo, eles também indicam a possibilidade de intervenção terapêutica mais tarde na vida para restaurar a função imunológica. O defeito na produção de imunoglobulina, por exemplo, parece ser totalmente revertido dentro de um curto período de tempo devido a baixas quantidades de proteína na dieta (AMARAL; et al., 2006).

Dentre os muitos fatores que podem contribuir para o estado de deficiência imunológica da criança com desnutrição, a resposta imune mediada por células é talvez a mais importante, McFarlane (1971) sugeriu que a resposta das células T ou B podem ser afetados. Estudos feitos com ratos desnutridos mostrou uma diminuição do número de células linfóides no baço e no timo, sugerindo uma resposta imune mediada por células prejudicada. A redução marcante de células formadoras de

plaquetas (PFC) e células formadoras de rosetas (RFC) durante as respostas imunes primárias e secundárias indicou um comprometimento significativo das células secretoras de anticorpos, das células de memória e das células apresentadora de antígeno (HAMID; McFARLANE, 1973).

Sendo assim, a desnutrição prejudica os processos digestivos no intestino delgado. Há atrofia do pâncreas com redução correspondente na produção de enzimas tripsina e lipolíticas. A membrana da mucosa intestinal plana tem baixos níveis de dissacaridasas e possivelmente de outras enzimas. A digestão prejudicada permite a presença continuada de moléculas protéicas antigênicas que podem, então, ser absorvidas intactas através da mucosa. O intestino atrófico fino pode ser mais permeável a proteínas de grande peso molecular que podem ser absorvidas intactas sem digestão prévia e estimular tecidos linfóides imunologicamente competentes para formar anticorpos (CHANDRA, 1975).

5. CONCLUSÃO

A homeostase imune é atribuída a múltiplos mecanismos ativos e passivos que são conectados e intervêm em pontos de controle específicos do ciclo de vida das células imunes, porém existem diversas formas de desequilibrar a homeostase do sistema imune.

Foi visto que os microrganismos comensais do intestino afetam as funções nutricionais e defensivas, podendo interferir no desenvolvimento do sistema imunológico sistêmico, especialmente aumentando os anticorpos antimicrobianos naturais e específicos circulantes, e modulando a expressão gênica. Se ocorre uma desregulação da microbiota intestinal, a disbiose, as funções nutricionais e imune podem ser afetadas. A manipulação da microbiota pode representar uma possibilidade de prevenção ou manejo dos distúrbios fisiopatológicos do trato gastrointestinal. Sendo de suma importância a saúde da microbiota intestinal, que pode ser moldada e regulada pela alimentação.

Além disso, a imunidade celular na desnutrição é geralmente deprimida. Pacientes desnutridos podem apresentar hipoplasia linfóide e linfopenia, involução do timo, diminuição na porcentagem de formação de linfócitos e a redução dos linfócitos nas respostas proliferativas. Sendo, muitas vezes incapazes de produzirem anticorpos circulantes em resposta a certos antígenos. A depressão da imunidade durante a desnutrição também pode ser resultado de outros mecanismos, como aumento dos níveis de cortisol pelo estresse causado na doença. Com isso, as respostas imunológicas mediadas por células deprimidas aumentam a suscetibilidade a infecções.

Com essa revisão foi possível concluir que pacientes com quadro de desnutrição apresentam alterações significativas nas respostas imunes. Assim como a composição da microbiota intestinal, que pode ser afetada por alterações ambientais, como a dieta. Esses pacientes tornam-se mais suscetíveis a doenças, principalmente infecciosas. A nutrição e a alimentação adequada são de extrema importância para o equilíbrio homeostático como um todo, podendo serem vistas como um alvo terapêutico essencial para promoção da saúde.

6. REFERÊNCIAS

ABBAS, A; LICHTMAN, A; PILLAI, S. *Imunologia: Celular e Molecular*. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.

AMARAL, J.F; et al. Immunoglobulin production is impaired in protein-deprived mice and can be restored by dietary protein supplementation. **Braz J Med Biol Res**, Ribeirão Preto, v.39, n.12, p.1581-1586, Dec. 2006.

BESEDOVSKY, L; LANGE, T; HAACK, M. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. **Physiological reviews**. v.99, n.3, p.1325-1380, Jul. 2019.

BOURKE, CD; BERKLEY, JA; PRENDERGAST, AJ. Immune Dysfunction as a Cause and Consequence of Malnutrition. **Trends Immunol**, v.37, n.6, p.386–398, 2016.

CEBRA, J.J. Influences of microbiota on intestinal immune system development. **The American Journal of Clinical Nutrition**, Oxford, v.69, n.5, p.1046-1051, Mai. 1999.

CHANDRA, R.K. Food antibodies in malnutrition. **Archives of Disease in Childhood**, v.50, n.7, p.532 – 534, Jul. 1975.

COHEN, S; HANSEN, J.D.L. Metabolism of albumin and γ -globulin in kwashiorkor. **Clin. Sci**. 23, 2461, 1962. McFARLANE, H; HAMID, J. Cell-mediated Immune Response in Malnutrition. **Clinical and Experimental Immunology**, v.13, n.1, p.153–164, 1973.

DIONIGI, R; et al. The effects of total parenteral nutrition on immunodepression due to malnutrition. **Annals of surgery**. v.185, n.4, p.467-74, 1977.

FRANCA, TGD et al. Impact of malnutrition on immunity and infection. **J. Venom. Anim. Toxins incl. Trop. Dis**, v.15, n.3, p.374-390, Botucatu: 2009.

GOUBA, N; et al. Digestive tract mycobiota and microbiota and the effects on the immune system. **Human Microbiome Journal**. v.12, Jun 2019.

HAGHIGHI, H.R; et al. Probiotics Stimulate Production of Natural Antibodies in Chickens. **Clinical and Vaccine Immunology**, Washington, v.13, n.9, p.975–980, Set. 2006.

HOGENOVA, H.T; et al. Interaction of Mucosal Microbiota with the Innate Immune System. **Scandinavian Journal of Immunology**. v.62, n.1, p.106–113, Jul. 2005.

HOPKINS, M.J; SHARP, R; MACFARLANE, G.T. Variation in human intestinal microbiota with age. **Digestive Liver Disease**. v.34, n.2, p.12-18, Set. 2002.

KIDD, P. Th1/Th2 Balance: The Hypothesis, its Limitations, and Implications for Health and Disease. **Alternative Medicine Review**. V.8, n.3, p.223 – 246, 2003.

KROEMER, G; MARTINEZ-A, C. Mechanisms of self tolerance. **Immunology Today**. Reino Unido, v.13, n.10, p.401-404, 1992.

MALYS, M; CAMPBELL, L; MALYS, N. Symbiotic and antibiotic interactions between gut commensal microbiota and host immune system. **Medicina**, v.51, n.2, p.69-75, 2015.

McFARLANE, H; HAMID, J. Cell-mediated Immune Response in Malnutrition. **Clinical and Experimental Immunology**, v.13, n.1, p.153–164, 1973.

McFARLANE, H. Cell mediated immunity in protein-calorie malnutrition. **Lancet**, ii, 1146, 1971. *apud* McFARLANE, H; HAMID, J. Cell-mediated Immune Response in Malnutrition. **Clinical and Experimental Immunology**, v.13, n.1, p.153–164, 1973.

MONTEIRO, Carlos Augusto. A dimensão da pobreza, da desnutrição e da fome no Brasil. **Estud. av.** v.17, n.48, p.7-20, São Paulo: Ago. 2003.

MURPHY, K. *Imunobiologia de Janeway*. 8. ed. Porto Alegre : Artmed, 2014.

PASSOS, M; MORAES-FILHO, J. Intestinal microbiota in digestive diseases. **Arq. Gastroenterol.**, v.54, n.3, p.255-262, São Paulo: July 2017.

RINGEL-SCAIA, V. M; et al. The Goldilocks Conundrum: NLR Inflammasome Modulation of Gastrointestinal Inflammation during Inflammatory Bowel Disease. **Critical reviews in immunology**, v.36, n.4, p.283-314, 2016.

SCHIFFRIN, E.J; BLUM, S. Interactions between the microbiota and the intestinal mucosa. **European Journal of Clinical Nutrition**. v.56, n.3, p.60-64, 2002.

SIMON, A.K; HOLLANDER, G.A; MCMICHEAL, A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. **Proceeding of The Royal Society B**. v.282, Dec. 2015.

VAILLANT, A.A.J; JAN, A. Physiology, Immune Response. **StatPearls Publishing**. Treasure Island: Jan. 2019.

WATTS, T. Thymus weights in malnourished children. **J. trop. Paediat.** 15, 155, 1969.
apud McFARLANE, H; HAMID, J. Cell-mediated Immune Response in Malnutrition.
Clinical and Experimental Immunology, v.13, n.1, p.153–164, 1973.

ZHOU, X; et al. Early-life food nutrition, microbiota maturation and immune development shape life-long health. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition.** v.59, n.S1, p.30–38. 2019