



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS**

***STRESS: O IMPACTO NO SISTEMA IMUNITÁRIO***

Trabalho submetido por  
**Maria Beatriz de Oliveira Martins**  
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

**fevereiro de 2022**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS  
FARMACÊUTICAS**

***STRESS: O IMPACTO NO SISTEMA IMUNITÁRIO***

Trabalho submetido por  
**Maria Beatriz de Oliveira Martins**  
para a obtenção do grau de **Mestre** em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Maria Guilhermina Martins Moutinho**

**fevereiro de 2022**



## Dedicatória

Dedico a presente dissertação a duas das grandes mulheres da minha vida a quem devo parte da pessoa que sou hoje, as minhas avós, Amélia e Maria. As minhas estrelas brilhantes que me guiam, apoiam, encorajam em todos os momentos da minha vida, incluindo o meu percurso académico. Um obrigado nunca será suficiente para agradecer todos os valores que me passaram, mas irei guardá-los para sempre, motivando-me a ser uma pessoa cada vez melhor, dia após dia, espelhando tudo aquilo que me ensinaram.

*“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós.  
Deixam um pouco de si, levam um pouco de nós”*

Antoine de Saint-Exupéry



## **Agradecimentos**

Mais importante que um objetivo alcançado são as pessoas que tornam a caminhada mais bonita e, por isso, quero deixar o meu grande agradecimento:

À Prof. Doutora Maria Guilhermina Moutinho, pelos conselhos e palavras que irei levar comigo para a vida, pela sua tranquilidade em momentos mais difíceis, por todo o apoio e por aceitar fazer parte desta dissertação.

Aos meus pilares, Pedro e Ilda, a quem devo tudo aquilo que sou e tudo aquilo que concretizei. As palavras não espelham a tamanha grandiosidade que lhes é característica, por sempre acreditarem em mim e nunca duvidarem daquilo que sou capaz mesmo em momentos de incerteza, por proporcionarem-me oportunidades e investirem em mim, pela sua dedicação, pela transmissão de valores de humildade, respeito, esforço, bondade, coragem, fé e perseverança e pelo seu apoio incondicional. A pessoa que sou hoje, devo sem dúvida alguma, aos meus pais e digo orgulhosamente que sou uma privilegiada e sortuda por poder ter nesta caminhada, que é a vida, os melhores pais do mundo.

À minha irmã Andreia, por sempre acreditar em mim, por todo o apoio e por mesmo longe fazer todos os possíveis para estar presente e sentir que está sempre lá a torcer por mim. Ao meu irmão Henrique, o meu pequeno homem, o meu grande companheiro e que sem se aperceber é um dos meus maiores apoios.

Às minhas amigas de sempre e para sempre, Ana, Mafalda e Daniela, por todo o apoio, por todos os momentos inesquecíveis, por acompanharem-me há tantos anos e por serem quem são significando tanto para mim.

Por fim, mas não menos importante, às minhas companheiras desta grande e dura viagem académica, por todos os momentos inesquecíveis que levarei comigo para a vida, pelo apoio nos momentos mais difíceis, por toda a ajuda, por todas as risadas e choro. Com vocês tudo isto teve mais significado e sentido.

As palavras nunca vão espelhar tudo aquilo que gostaria de dizer e o quanto estou agradecida por ter pessoas maravilhosas na minha vida e por toda esta caminhada que mesmo dura valeu todo o esforço. O meu mais sentido obrigada!





## Resumo

**Enquadramento teórico:** O maior desafio para o sistema imunitário consiste em manter a homeostasia perante mudanças constantes de natureza interna e externa. Este pode ser moldado por eventos *stressantes* e estados psicológicos do indivíduo. Sendo o *stress* uma característica bastante vigente na sociedade atual é pertinente perceber se este poderá ou não influenciar o sistema imunitário.

**Objetivos:** Primário: perceber como o *stress* poderá ter impacto no sistema imunitário, de forma a compreender o funcionamento deste e o modo como o *stress* interfere. Secundário: perceber a interação entre o sistema imunitário e o sistema nervoso, funcionando como base para a compreensão do *stress* na resposta imunitária.

**Materiais e métodos:** Foi efetuada uma revisão da narrativa com base numa recolha e pesquisa bibliográfica científica, com recurso a base de dados como: Pubmed e Cochrane Library e revistas científicas como: *Nature*.

**Resultados:** O sistema imunitário e o sistema nervoso interagem de forma bidirecional, existindo, quer em condições homeostáticas e patológicas, células e componentes do sistema imunitário permanentemente no sistema nervoso. A resposta ao *stress*, é mediada principalmente por duas vias, resultando na libertação de cortisol (glucocorticoides) e noradrenalina e adrenalina (catecolaminas). Dos estudos consultados, depreende-se que o sistema imunitário funcione como intermediário entre o *stress* e o desenvolvimento de doenças, por mecanismos desregulados de inflamação e imunossupressão. O *stress* está envolvido na/o: **(i)** ativação da imunidade materna, **(ii)** indução de alterações na microglia no período pós-natal, **(iii)** doenças cardíacas, **(iv)** asma e **(v)** cancro.

**Conclusão:** Sendo o *stress* frequente na sociedade atual e considerado um fator de risco para o desenvolvimento de patologias, é essencial que se façam estudos adicionais de forma a melhorar a compreensão de como este interfere com o sistema imunitário e o sistema nervoso, podendo providenciar conhecimento para a compreensão da patogenicidade das doenças e novas abordagens terapêuticas.

**Palavras-chave:** Sistema Imunitário, Neuroimunologia, *Stress*, Inflamação



Abstract

**Background:** The greatest challenge for the immune system is to maintain homeostasis in the face of constant internal and external changes. This can be shaped by stressful events and psychological states of the individual. Since stress is a very common feature in today's society, it is pertinent to understand whether or not it can influence the immune system.

**Objectives:** Primary: to understand how stress may impact the immune system, in order to understand how it works and how stress interferes. Secondary: to understand the interaction between the immune system and the nervous system, acting as a basis for understanding stress on the immune response.

**Materials and methods:** A narrative review was carried out based on a scientific literature search using databases such as Pubmed and Cochrane Library, and scientific journals such as Nature.

**Results:** The immune system and the nervous system interact in a bidirectional manner, with both homeostatic and pathological conditions, cells and components of the immune system permanently in the nervous system. The stress response is mediated mainly through two pathways, resulting in the release of cortisol (glucocorticoids) and noradrenaline and adrenaline (catecholamines). From the studies consulted, it appears that the immune system functions as an intermediary between stress and disease development, through dysregulated mechanisms of inflammation and immunosuppression. Stress is involved in/in: **(i)** activation of maternal immunity, **(ii)** induction of changes in microglia in the postnatal period, **(iii)** heart disease, **(iv)** asthma, and **(v)** cancer.

**Conclusion:** Since stress is common in today's society and is considered a risk factor for the development of diseases, it is essential that further studies be conducted to improve the understanding of how stress interferes with the immune system and nervous system and may provide knowledge for understanding the pathogenicity of diseases and new therapeutic approaches.

**Keywords:** Immune system, Neuroimmunology, Stress, Inflammation



**Índice**

Resumo .....	1
Abstract.....	3
Índice de Figuras .....	7
Índice de Tabelas .....	9
Lista de Abreviaturas.....	11
Glossário.....	15
<b>1. Introdução .....</b>	<b>17</b>
<b>2. Sistema Imunitário .....</b>	<b>19</b>
2.1 Organização do Sistema Imunitário.....	19
2.2 Imunidade Inata .....	20
2.2.1 Células da Imunidade Inata.....	23
2.2.1.1 Neutrófilos, Monócitos e Macrófagos.....	23
2.2.1.2 Células Dendríticas.....	25
2.2.1.3 Mastócitos, Basófilos e Eosinófilos .....	26
2.2.1.4 Células linfoides inatas.....	28
2.2.2 Sistema do Complemento .....	31
2.3 Complexo Major de Histocompatibilidade.....	33
2.4 Imunidade Adaptativa.....	34
2.4.1 Células T .....	34
2.4.1.1 Células T “ <i>helper</i> ” .....	35
2.4.1.2 Células T Citotóxicas .....	39
2.4.2 Células B.....	39
2.4.3 Imunoglobulinas.....	41
<b>3. Neuroimunologia .....</b>	<b>45</b>
3.1 Imunidade no Sistema Nervoso .....	47
3.1.1 Microglia .....	47

3.1.2 <i>Toll-like receptors</i> .....	49
3.1.3 Sistema do Complemento .....	49
3.1.4 Imunidade Meníngea.....	50
3.2 Psiconeuroimunologia .....	51
<b>4. Stress .....</b>	<b>55</b>
4.1 O Impacto do <i>Stress</i> .....	57
4.1.1 Principais vias envolvidas na percepção do <i>Stress</i> .....	57
4.1.2 O <i>stress</i> e a inflamação .....	59
4.1.2.1 O <i>stress</i> e a inflamação na gravidez e infância .....	60
4.1.2.2 O <i>stress</i> e a inflamação nas doenças cardíacas.....	61
4.1.3 O <i>stress</i> , a imunidade e a asma .....	61
4.1.4 O <i>stress</i> , a imunidade e o cancro.....	63
<b>5. Conclusões .....</b>	<b>67</b>
<b>6. Bibliografia.....</b>	<b>69</b>

## Índice de Figuras

<b>Figura 2.1.</b> Polarização dos macrófagos.....	25
<b>Figura 2.2.</b> Funções dos eosinófilos .....	28
<b>Figura 2.3.</b> Células linfoides inatas .....	29
<b>Figura 2.4.</b> Diversidade fenotípica das células NK .....	30
<b>Figura 2.5.</b> Sistematização do sistema do complemento.....	32
<b>Figura 2.6.</b> Linfócitos T CD4 <sup>+</sup> e T CD8 <sup>+</sup> e respectivas subclasses .....	35
<b>Figura 2.7.</b> Recetor das células T .....	36
<b>Figura 2.8.</b> Desenvolvimento das células B e suas funções .....	41
<b>Figura 3.1.</b> As principais áreas de pesquisa da Neuroimunologia.....	46
<b>Figura 3.2.</b> Ativação e funções da microglia.....	48
<b>Figura 3.3.</b> A Imunidade Meníngea e a sua composição celular.....	51
<b>Figura 4.1.</b> Tipos de <i>stress</i> em função do impacto na homeostase.....	56
<b>Figura 4.2.</b> Principais vias envolvidas na percepção do <i>stress</i> .....	58
<b>Figura 4.3.</b> As características do tumor que o <i>stress</i> pode afetar .....	63
<b>Figura 4.4.</b> Os efeitos do <i>stress</i> na metastização de um tumor no cérebro .....	65





**Índice de Tabelas**

**Tabela 2.1.** As diversas barreiras da imunidade inata e respectivos mecanismos..... 21

**Tabela 2.2.** Características relativas à atividade das classes e subclasses de imunoglobulinas ..... 42



## Lista de Abreviaturas

- ACTH**- Hormona adrenocorticotrópica (*Adrenocorticotropic hormone*)
- ADCC**- Citotoxicidade celular dependente de anticorpos (*Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity*)
- ADCP**- Fagocitose celular dependente de anticorpos (*Antibody-Dependent Cellular Phagocytosis*)
- APC**- Células apresentadoras de antígeno (*Antigen- Presenting Cell*)
- BCR**- Recetor das células B (*B-Cell Receptor*)
- BDNF**- Fator neurotrófico derivado do cérebro (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*)
- B<sub>eff</sub>**- Células B efetoras (*Effector B cell*)
- B<sub>reg</sub>**- Células B reguladoras (*Regulatory B cell*)
- CDC**- Citotoxicidade dependente do complemento (*Complement Dependent Cytotoxicity*)
- CD16**- Marcador de superfície da célula 16 (*Cluster of Differentiation 16*)
- CD4<sup>+</sup>**- Marcador de superfície da célula 4<sup>+</sup> (*Cluster of Differentiation 4<sup>+</sup>*)
- CD8<sup>+</sup>**- Marcador de superfície da célula 8<sup>+</sup> (*Cluster of Differentiation 8<sup>+</sup>*)
- CLR**- *C-type Lectin Receptors*
- DAMP**- *Damaged-Associated Molecular Patterns*
- DNA**- Ácido Desoxirribonucleico (*Deoxyribonucleic Acid*)
- ECP**- *Eosinophil Cationic Protein*
- EDN**- *Eosinophil-Derived Neurotoxin*
- EPX**- *Eosinophil Peroxidase*
- Fc**- *Fragment Crystalline*
- Fab**- *Fragment Antigen Binding*
- GINA**- *Global Initiative for Asthma*
- GM-CSF**- *Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor*
- HLA**- *Human Leukocyte Antigen*
- HPA**- Hipotálamo- Hipófise- Adrenal (*Hypothalamic-Pituitary-Adrenal*)
- IFN**- Interferão (*Interferon*)
- IFN  $\gamma$** - Interferão  $\gamma$  (*Interferon  $\gamma$* )
- IgA**- Imunoglobulina A (*Immunoglobulin A*)
- IgA1**- Imunoglobulina A1 (*Immunoglobulin A1*)
- IgA2**- Imunoglobulina A2 (*Immunoglobulin A2*)

- IgD-** Imunoglobulina D (*Immunoglobulin D*)
- IgE-** Imunoglobulina E (*Immunoglobulin E*)
- IgG-** Imunoglobulina G (*Immunoglobulin G*)
- IgG1-** Imunoglobulina G1 (*Immunoglobulin G1*)
- IgG2-** Imunoglobulina G2 (*Immunoglobulin G2*)
- IgG3-** Imunoglobulina G3 (*Immunoglobulin G3*)
- IgG4-** Imunoglobulina G4 (*Immunoglobulin G4*)
- IgM-** Imunoglobulina M (*Immunoglobulin M*)
- IL-1 $\beta$** - Interleucina-1 $\beta$  (*Interleukin-1 $\beta$* )
- IL-2-** Interleucina-2 (*Interleukin-2*)
- IL-4-** Interleucina-4 (*Interleukin-4*)
- IL-5-** Interleucina-5 (*Interleukin-5*)
- IL-6-** Interleucina-6 (*Interleukin-9*)
- IL-9-** Interleucina-9 (*Interleukin-2*)
- IL-10-** Interleucina-10 (*Interleukin-10*)
- IL-12-** Interleucina-12 (*Interleukin-12*)
- IL-13-** Interleucina-13 (*Interleukin-13*)
- IL-15-** Interleucina-15 (*Interleukin-15*)
- IL-17-** Interleucina-17 (*Interleukin-17*)
- IL-18-** Interleucina-18 (*Interleukin-18*)
- IL-21-** Interleucina-21 (*Interleukin-21*)
- IL-22-** Interleucina-22 (*Interleukin-22*)
- IL-35-** Interleucina-35 (*Interleukin-35*)
- ILC-** Células linfoides inatas (*Innate Lymphoid Cells*)
- ILC1-** Células linfoides inatas do grupo 1 (*Innate Lymphoid Cells group 1*)
- ILC2-** Células linfoides inatas do grupo 2 (*Innate Lymphoid Cells group 2*)
- ILC3-** Células linfoides inatas do grupo 3 (*Innate Lymphoid Cells group 3*)
- LTi-** Indutores de tecido linfoide (*Lymphoid Tissue-Inducer*)
- MALT-** Tecidos linfoides associado à mucosa (*Mucosal-Associated Lymphoid Tissues*)
- MAC-** Complexo de ataque à membrana (*Membrane Attack Complex*)
- MBL-** *Mannan-Binding-Lectin*
- MBP1-** *Major Basic Protein 1*
- M-CSF-** Fator estimulador de colónias de macrófagos (*Macrophage Colony-Stimulating Factor*)

- MHC-** Complexo maior de histocompatibilidade (*Major Histocompatibility Complex*)
- MHC-I-** Complexo maior de histocompatibilidade classe I (*Major Histocompatibility Complex class I*)
- MHC-II-** Complexo maior de histocompatibilidade classe II (*Major Histocompatibility Complex class II*)
- MHC-III-** Complexo maior de histocompatibilidade classe III (*Major Histocompatibility Complex class III*)
- MMP-** Metaloproteinases da matriz (*Matrix Metalloproteinases*)
- NET-** *Neutrophil Extracellular Trap*
- NGF-** Fator de crescimento nervoso (*Nerve Growth Factor*)
- NK-** *Natural Killer*
- NLR-** *NOD-Like Receptors*
- NT3-** Neurotrofina-3 (*Neurotrophin-3*)
- OMS-** Organização Mundial de Saúde
- PAMP-** *Pathogen – Associated Molecular Patterns*
- PNEI-** Psiconeuroendocrinoimunologia (*Psychoneuroendocrineimmunology*)
- PNIRS-** *PsychoNeuroImmunology Research Society*
- PPR-** *Pattern Recognition Receptors*
- RLR-** *RIG-I-Like Receptors*
- ROS-** Espécies reativas de oxigénio (**R**eadive **O**xxygen **S**pecies)
- SNA-** Sistema Nervoso Autónomo
- SNC-** Sistema Nervoso Central
- SNP-** Sistema Nervoso Periférico
- SNS-** Sistema Nervoso Simpático
- TCM-** Células T de memória central (*Central memory T cells*)
- TCR-** Recetor das células T (*T-Cell Receptor*)
- Tc1-** Células T citotóxicas 1 (*Cytotoxic T cell 1*)
- Tc2-** Células T citotóxicas 2 (*Cytotoxic T cell 2*)
- Tc9-** Células T citotóxicas 9 (*Cytotoxic T cell 9*)
- Tc17-** Células T citotóxicas 17 (*Cytotoxic T cell 17*)
- TEM-** Células T de memória efectoras (*Effector memory T cells*)
- Tfh-** Células T “*helper*” foliculares (*Follicular helper T cells*)
- TGF-β-** *Transforming Growth Factor β*
- Th-** T “*helper*”

**Th1-** T “*helper*” 1

**Th2-** T “*helper*” 2

**Th9-** T “*helper*” 9

**Th17-** T “*helper*” 17

**Th22-** T “*helper*” 22

**TLR-** *Toll- Like Receptors*

**TNF- $\alpha$ -** Fator de necrose tumoral- $\alpha$  (*Tumor Necrosis Factor- $\alpha$* )

**Treg-** Células T reguladoras (*Regulatory T cells*)

**TRM-** Células T de memória residentes (*Resident memory T cells*)

**VEGF-** Fator de crescimento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*)

## Glossário

**ADCP-** Um mecanismo pela qual as células alvo revestidas com anticorpos ativam as células fagocitárias promovendo e facilitando a fagocitose.

**ADCC-** Um mecanismo pelo qual as células NK, através do seu recetor CD16, eliminam uma célula alvo cujos antígenos de superfície da membrana foram ligados a um anticorpo específico.

**Aterosclerose-** É uma doença inflamatória crónica desencadeada pela acumulação de colesterol LDL na parede arterial.

**CDC-** Um mecanismo pela qual as células alvo revestidas com anticorpos ativam o sistema do complemento levando à formação de um complexo de ataque à membrana na superfície celular e consequente lise celular.

***Distress-*** Tipo de *stress* negativo. Representa um estado de homeostasia que é sujeito a níveis elevados de *stress*, que pode resultar numa resposta severa, desregulando o equilíbrio homeostático e acarretar riscos para a saúde.

***Eustress-*** Tipo de *stress* benéfico. Representa um estado de homeostasia que é sujeito a níveis moderados de *stress*, que pode resultar numa resposta ligeira, aumentando a capacidade de resposta do organismo e acarretar benefícios para a saúde.

**MMP-** As metaloproteinases da matriz são uma família de endopeptidases dependentes de zinco que degradam diversas proteínas da matriz extracelular.

**Opsonização-** É o mecanismo pelo qual os antígenos (microrganismos ou partículas) são revestidos por anticorpos, componentes do complemento, ou outros fatores facilitando o seu reconhecimento pelas células fagocitárias.

**Pró-angiogénicos-** Mediadores que promovem a angiogénese, sendo esta caracterizada pela formação de novos vasos sanguíneos.

***Sustress***- Tipo de *stress* inadequado. Representa um estado de homeostasia que não é estimulado, que pode resultar numa redução da capacidade de resposta do organismo e ter efeitos negativos na saúde.



## 1. Introdução

O sistema imunitário é um dos principais intervenientes e responsáveis pela manutenção da homeostasia do organismo, em resposta a mudanças externas e internas, monitorizando o aparecimento de problemas intrínsecos (J. S. Marshall, Warrington, Watson, & Kim, 2018; Hao Shi *et al.*, 2020). Este sistema é uma rede biológica complexa que orquestra uma resposta imunitária específica e competente, podendo ser mediada por dois tipos: a imunidade inata e a imunidade adaptativa (J. S. Marshall, Warrington, Watson, & Kim, 2018).

O estado mental do indivíduo e as experiências de vida geradoras de *stress*, podem interferir no modo como o sistema imunitário responde e conduzir ao desenvolvimento de patologias (Straub & Cutolo, 2018). Pelo que se levantam questões como: De que forma isto se procede? Qual o impacto do *stress* no sistema imunitário? Tendo em conta que o *stress* é um fator frequente na população, verificando-se um aumento nos últimos anos, torna-se imperativo perceber qual o papel que exerce no organismo.

De modo a fornecer informação sobre o possível papel que o *stress* poderá ter no sistema imunitário, foi realizada uma revisão da narrativa que compreende dois objetivos: o primário e o secundário. O objetivo primário é perceber como o *stress* poderá ter impacto no sistema imunitário e o objetivo secundário é perceber a interação entre o sistema imunitário e o sistema nervoso, funcionando como base para a compreensão do *stress* na resposta imunitária.

Neste sentido esta dissertação aborda assim 3 pontos muito importantes: **(i)** o sistema imunitário onde é efetuada uma breve explicação do mesmo e dos seus intervenientes, **(ii)** a neuroimunologia onde é abordada a relação entre o sistema imunitário e nervoso e a forma como interagem entre si e, por fim, **(iii)** o stress onde é referida a sua definição, as suas principais vias de perceção e o seu impacto em diversas patologias.



## **2. Sistema Imunitário**

A compreensão, no que concerne, à Imunologia tem sido bastante alargada ao longo dos últimos anos (Varadé, Magadán, & González-Fernández, 2021). Sabe-se que o sistema imunitário é composto por uma rede altamente complexa de órgãos, tecidos, células e outros componentes que exibem características específicas (Varadé *et al.*, 2021; Zhang *et al.*, 2021).

O sistema imunitário é fundamental para a manutenção da homeostasia, sendo responsável pelo reconhecimento dos componentes “*self* e *non-self*”, protegendo o organismo de alterações de natureza endógena (células senescentes e tumorais) e exógena, como agentes patogénicos (bactérias, fungos, parasitas e vírus), toxinas entre outros (Abbott & Ustoyev, 2019; Zhang *et al.*, 2021).

Para o seu correto funcionamento é necessário que haja uma cooperação estreita entre a imunidade inata e adaptativa providenciando um equilíbrio na resposta imune, de modo a evitar reações indesejadas a tecidos e células saudáveis que quando ocorrem, dão origem por exemplo, a doenças autoimunes (Hao Shi *et al.*, 2020).

### **2.1 Organização do Sistema Imunitário**

Uma resposta imunitária competente inclui contributos de células específicas da imunidade inata (que representa a primeira linha de defesa do organismo) e da imunidade adaptativa (Chaplin, 2010).

Da imunidade inata, fazem parte células específicas como: macrófagos, monócitos, neutrófilos, células dendríticas, mastócitos, basófilos, eosinófilos e células linfoides inatas (ILC), das quais fazem parte os linfócitos *Natural Killer* (NK) (J. S. Marshall *et al.*, 2018). Estas células, por sua vez, vão contribuir para a ativação de células específicas da imunidade adaptativa, tais como, os linfócitos B e T, que são células específicas de antígeno (Chaplin, 2010).

Adicionalmente, à resposta imunitária gerada pelas células específicas da imunidade inata e adaptativa, existe o contributo de células não-específicas como, células epiteliais, células endoteliais e fibroblastos (Takeuchi & Akira, 2010).

A origem e desenvolvimento das células da imunidade inata e adaptativa ocorre nos órgãos linfoides primários: a medula óssea e o timo (Yatim & Lakkis, 2015). Na medula óssea, a partir de células-tronco hematopoiéticas, são geradas as células da resposta imunitária inata e adaptativa e neste local, ocorre ainda o desenvolvimento e maturação dos linfócitos B (Yatim & Lakkis, 2015; Akiyama *et al.*, 2020). O Timo, é o local onde ocorre o desenvolvimento e maturação dos linfócitos T (Thapa & Farber, 2019).

Após o amadurecimento dos linfócitos nos órgãos linfoides primários, estes migram para os tecidos e órgãos linfoides secundários que incluem os gânglios linfáticos, baço e tecidos linfoides associados à mucosa (MALT), como as placas de Peyer's no intestino delgado (Ruddle & Akirav, 2009; Bonilla & Oettgen, 2010; Yatim & Lakkis, 2015). Nestes tecidos existem vasos sanguíneos e vasos linfáticos que permitem por um lado, a captação dos antígenos em circulação e, por outro, a apresentação de antígenos, pelas células apresentadoras de antígenos (APC), aos linfócitos T (Ruddle & Akirav, 2009).

Por fim, os linfócitos migram dos tecidos e órgãos linfoides secundários para diversos locais do organismo onde vão desempenhar diversas funções (Bonilla & Oettgen, 2010).

## **2.2 Imunidade Inata**

A imunidade inata constitui a primeira proteção do organismo, sendo considerada uma resposta sistêmica e não-específica, fundamental no controle e resolução de uma infecção e na manutenção do equilíbrio homeostático, atuando de forma relativamente rápida (minutos a horas) (Riera Romo, Pérez-Martínez, & Castillo Ferrer, 2016; Netea, Schlitzer, Placek, Joosten, & Schultze, 2019).

A sua ativação conduz à libertação de mediadores que podem contribuir para o desenvolvimento de uma reação inflamatória ou para a mobilização de células fagocitárias, de modo a que estas procedam à eliminação de, por exemplo, agentes patogénicos, através de um processo denominado de fagocitose (L. Sun *et al.*, 2020). Adicionalmente, podem contribuir para a ativação da imunidade adaptativa, desencadeando uma resposta específica e mais tardia (1-2 semanas) (Netea, Schlitzer, Placek, Joosten, & Schultze, 2019; L. Sun *et al.*, 2020).

A resposta imunitária inata é constituída por diversas barreiras que se encontram representadas na tabela 2.1, das quais fazem parte mediadores e componentes celulares (Riera Romo *et al.*, 2016; J. S. Marshall *et al.*, 2018). As barreiras anatómicas e fisiológicas, como a pele, as mucosas, o valor de pH baixo no estômago, entre outros representam o primeiro bloqueio à entrada de agentes patogénicos (Turvey & Broide, 2010).

No que concerne aos mediadores, estes incluem como título de exemplo, proteínas do sistema do complemento, quimiocinas e lisozimas e, no que se refere aos componentes celulares, incluem por exemplo, células fagocitárias (Turvey & Broide, 2010; Riera Romo *et al.*, 2016).

**Tabela 2.1** As diversas barreiras da imunidade inata e respetivos mecanismos (Adaptada de J. S. Marshall *et al.*, 2018).

<b>Barreira</b>		<b>Mecanismo</b>
<b>Anatómica</b>	<b>Pele</b>	- Barreira anatómica que retarda a entrada de microrganismos; - Ambiente ácido (pH 4-5) que retarda o crescimento de microrganismos.
	<b>Mucosas</b>	- A flora normal compete com os microrganismos por locais de fixação; - Retém microrganismos estranhos; - Os cílios têm uma função protetora e de limpeza.
<b>Fisiológica</b>	<b>Temperatura</b>	- A temperatura corporal / febre inibe o crescimento de alguns microrganismos.
	<b>pH baixo</b>	- O pH ácido do estômago inibe a proliferação de microrganismos e impede a sua entrada na circulação sanguínea.
	<b>Mediadores químicos</b>	- Lisozima cliva a parede celular bacteriana; - Complementam a lise de microrganismos ou facilitam a fagocitose;
<b>Fagocítica / endocítica</b>		- Diversas células internalizam (endocitose) e quebram macromoléculas estranhas ao organismo; - Células especializadas, como neutrófilos e macrófagos procedem à fagocitose e eliminam microrganismos;
<b>Inflamatória</b>		- O dano tecidual e a infeção induzem o aumento da permeabilidade vascular levando ao efluxo de células imunitárias para a área afetada.

A imunidade inata é a principal responsável pelo desenvolvimento de uma reação inflamatória como resposta a uma infecção ou danos num tecido (Takeuchi & Akira, 2010). Na inflamação, existe um aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação, ocorrendo conjuntamente um processo denominado de quimiotaxia devido a mediadores químicos como por exemplo, as quimiocinas (L. Chen *et al.*, 2018; Petri & Sanz, 2018). Estas são citocinas quimiotáticas, que em colaboração com outros mediadores, promovem a migração e posicionamento de células efetoras imunológicas para os respetivos locais de infecção ou lesão onde vão contribuir com: **(i)** a libertação de mediadores pró-inflamatórios (como fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleucina-6 (IL-6), entre outros) e **(ii)** a fagocitose (J. Yang, Zhang, Yu, Yang, & Wang, 2014; Sokol & Luster, 2015; Petri & Sanz, 2018).

Conjuntamente, a colaboração entre os mediadores químicos, permite a coordenação de interações entre células da resposta imune, isto é, promovem a interação entre as células da imunidade inata e as células da imunidade adaptativa (Sokol & Luster, 2015).

De forma a que haja ativação dos mecanismos supramencionados é imperativo que o sistema imunitário inato possua a capacidade de discriminar os componentes “*non-self*” e “*self*” (Gong, Liu, Jiang, & Zhou, 2020). Esta competência deve-se ao facto do sistema imunitário expressar uma variedade de *Pattern recognition receptors* (PRR) (Jin & Zhu, 2021).

Os PRR são proteínas que, por um lado, identificam moléculas específicas de diversos microrganismos patogénicos (PAMP), como componentes da parede celular bacteriana e fúngica e ácidos nucleicos virais e, por outro, identificam moléculas auto-derivadas de células danificadas (DAMP) (Iwasaki & Medzhitov, 2015; Amarante-Mendes *et al.*, 2018).

Os PRR com base na sua expressão num tecido específico e na sua localização em compartimentos celulares distintos como a membrana plasmática, citoplasma e endolisossomas são classificados em 5 classes: os *Toll-Like Receptors* (TLR), *C-Type Lectin Receptors* (CLR) ligados à membrana, *NOD-Like Receptors* (NLR), *RIG-I-Like Receptors* (RLR) citoplasmáticos e os diversos sensores de DNA (Iwasaki & Medzhitov, 2015; Gong *et al.*, 2020).

## 2.2.1 Células da Imunidade Inata

### 2.2.1.1 Neutrófilos, Monócitos e Macrófagos

Uma das primeiras respostas efetoras da imunidade inata é a extravasão de neutrófilos e monócitos para os tecidos inflamados ou danificados (Groeneweg, Hidalgo, & A-Gonzalez, 2020).

Os **neutrófilos** têm origem na medula óssea e são libertados na corrente sanguínea, após a sua diferenciação (Singhal & Kumar, 2022; Sollberger, Tilley, & Zychlinsky, 2018). Como são produzidos em larga escala (cerca de  $1 \times 10^{11}$  neutrófilos/dia), os neutrófilos são os leucócitos mais predominantes na corrente sanguínea estando aptos a responder rapidamente a sinais de infecção ou desequilíbrios homeostáticos (Lehman & Segal, 2020; Németh, Sperandio, & Mócsai, 2020).

Estas células desempenham diversas funções na resposta a agentes patogénicos, como: fagocitose, *oxidative burst*, desgranulação e *Neutrophil Extracellular Trap* (NET) (Silvestre-Roig, Fridlender, Glogauer, & Scapini, 2019; Singhal & Kumar, 2022). O *oxidative burst* é um mecanismo dos neutrófilos que consiste na ativação da NADPH oxidase (Lehman & Segal, 2020). A NADPH oxidase tem a capacidade de transformar o oxigénio em espécies reativas de oxigénio (ROS), como por exemplo, superóxido, capazes de eliminar agentes patogénicos, ativar proteases e induzir a formação de NET (G. T. Nguyen, Green, & Meccas, 2017; Lehman & Segal, 2020). As NET são a última resposta dos neutrófilos a um invasor e caracterizam-se por estruturas extracelulares grandes constituídas por cromatina descondensada ligada a proteínas com atividades antimicrobianas, que resultaram da extrusão de: DNA, proteínas citoplasmáticas e grânulos do próprio neutrófilo (Papayannopoulos, 2018; Németh *et al.*, 2020). As NET neutralizam e eliminam agentes patogénicos como bactérias, fungos, vírus e parasitas, representando uma característica notável dos neutrófilos (Papayannopoulos, 2018; Németh *et al.*, 2020).

Os **monócitos** têm origem na medula óssea, representando cerca de 10% dos leucócitos que circulam na corrente sanguínea (Jakubzick, Randolph, & Henson, 2017; Williams, Mildner, & Yona, 2018). A classificação destas células tem por base a expressão na sua superfície de marcadores celulares CD14 e CD16, sendo por isso, agrupadas em 3 subpopulações: os **monócitos “clássicos”** (são os mais predominantes,

correspondendo a 85% dos monócitos), os **monócitos “intermediários”** e os **monócitos “não-clássicos”** (Coillard & Segura, 2019).

Os “clássicos” são responsáveis pela resposta inflamatória e são os que se diferenciam em macrófagos, enquanto que os “não-clássicos” são responsáveis pela homeostasia vascular (Narasimhan, Marcovecchio, Hamers, & Hedrick, 2019).

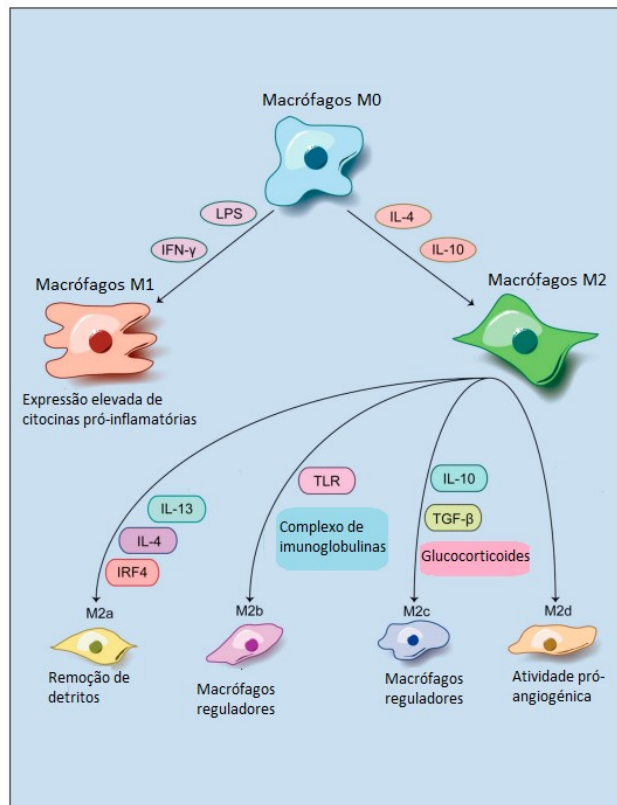
Tradicionalmente, os monócitos diferenciam-se em macrófagos, devido: **(i)** ao *Macrophage Colony-Stimulating Factor* (M-CSF) presente na circulação sanguínea e produzido pelas células nos tecidos e **(ii)** presença na resposta inflamatória de outras citocinas que vão influenciar tanto a diferenciação como a sobrevivência destas células fagocitárias (Ruytinx, Proost, Van Damme, & Struyf, 2018). No entanto, estudos sugerem, que os monócitos não dão origem à maioria dos macrófagos residentes nos tecidos (Ginhoux & Guilliams, 2016; Smigiel & Parks, 2018). Isto é, que alguns dos macrófagos são provenientes de precursores embrionários do saco vitelino e adicionalmente, têm a capacidade de autorrenovação (Ginhoux & Guilliams, 2016; Smigiel & Parks, 2018).

Os **macrófagos** estão presentes praticamente em todos os tecidos do organismo, onde desempenham uma dualidade de funções (Atri, Guerfali, & Laouini, 2018). Isto é, por um lado, protegem o organismo contra agentes patogénicos, devido à: **(i)** sua enorme capacidade de fagocitose, **(ii)** secreção de mediadores que contribuem para o processo de inflamação, **(iii)** apresentação de antígenos, sendo considerados APC e **(iv)** remoção de células mortas ou senescentes (N. Wang, Liang, & Zen, 2014; Yunna, Mengru, Lei, & Weidong, 2020). Por outro lado, têm a capacidade de cicatrização e manutenção de tecidos após uma infeção ou dano (Yunna *et al.*, 2020).

Os macrófagos são caracterizados por uma elevada heterogeneidade e plasticidade resultante da sua adaptação a sinais do meio envolvente onde residem (N. Wang *et al.*, 2014; Atri *et al.*, 2018). São classicamente divididos em 3 populações, conforme representando na figura 2.1: os **macrófagos M0** que em resposta a: citocinas, mediadores ativados por outras células do sistema imunitário, componentes microbianos, células danificadas, entre outros, se diferenciam em **macrófagos M1** (classicamente ativados) ou em **macrófagos M2** (alternativamente ativados) (N. Wang *et al.*, 2014; Y. Wang, Smith, Hao, He, & Kong, 2019). Por sua vez, os macrófagos M2 podem ser subdivididos em macrófagos M2a, M2b, M2c e M2d (Y. Wang *et al.*, 2019).



Os macrófagos M1 e M2 têm funções opostas, isto é, os macrófagos M1 são responsáveis por uma resposta pró-inflamatória enquanto que, os macrófagos M2 têm a capacidade de gerar respostas anti-inflamatórias e contribuir para a reparação de tecidos (Yunna *et al.*, 2020).



**Figura 2.1. Polarização dos macrófagos.** (LPS) Lipopolissacarídeo; (IRF4) Fator regulador de interferão induzido por IL-4 (Adaptada de Yunna *et al.*, 2020).

Adicionalmente, os macrófagos M2, incluem os macrófagos residentes nos tecidos (Davies, Jenkins, Allen, & Taylor, 2013). Os macrófagos residentes nos tecidos são células que diferem entre si, pois adaptam-se ao meio envolvente onde residem. (Davies *et al.*, 2013). A estes, podem ser atribuídos nomes distintos consoante a sua localização anatómica, nomeadamente: microglia (sistema nervoso central), macrófagos alveolares (pulmões), células de *Langerhans* (pele), células de *Kupffer* (fígado), entre outros (Ruytinx *et al.*, 2018; Ożańska, Szymczak, & Rybka, 2020).

### 2.2.1.2 Células Dendríticas

As células dendríticas são caracterizadas como as APC mais eficientes do sistema imunitário (Patente *et al.*, 2019). Estas células desempenham um papel muito

importante na interface entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa, podendo ser encontradas em diversos locais do organismo, como na circulação sanguínea, tecidos, órgãos linfoides, entre outros, de modo a detetar desequilíbrios homeostáticos (Collin & Bigley, 2018; Patente *et al.*, 2019).

As células dendríticas desempenham funções na resposta imunitária, que são dependentes da sua capacidade de captação de sinais do meio envolvente (Wculek *et al.*, 2020). Estes sinais são detetados por recetores expressos na sua superfície que reconhecem citocinas, PAMP e DAMP (Wculek *et al.*, 2020; Morante-Palacios, Fondelli, Ballestar, & Martínez-Cáceres, 2021). Por sua vez, este reconhecimento conduz: **(i)** à produção de citocinas, **(ii)** ao aumento da libertação de moléculas co-estimulatórias e **(iii)** à indução do processamento dos antigénios e respetiva apresentação às células T, estimulando a sua diferenciação e ativando a imunidade adaptativa celular (Qian & Cao, 2018; Morante-Palacios *et al.*, 2021).

Adicionalmente, as células dendríticas estão envolvidas na tolerância e na manutenção do equilíbrio da resposta imune através do/a: **(i)** controlo das respostas inflamatórias, **(ii)** indução da apoptose de células T autorreativas, **(iii)** proliferação de células T reguladoras, entre outros (Qian & Cao, 2018). As células dendríticas desempenham assim um papel central no desenvolvimento da imunidade adaptativa e tolerância (Wculek *et al.*, 2020).

### **2.2.1.3 Mastócitos, Basófilos e Eosinófilos**

Os **mastócitos** e os **basófilos** são células funcionalmente semelhantes, contudo diferem nas vias de desenvolvimento, na localização anatómica e no tempo de vida (Kabashima *et al.*, 2018). Relativamente à sua localização, os mastócitos são células residentes nos tecidos e os basófilos circulam maioritariamente na corrente sanguínea (Rigoni, Colombo, & Pucillo, 2018). Porém, numa resposta imune, a percentagem de basófilos aumenta existindo uma migração rápida destas células para os tecidos inflamados ou infetados (Rigoni *et al.*, 2018).

Apesar de ambos terem origem na medula óssea, desenvolvem-se de forma diferente. Ou seja, os basófilos desenvolvem-se e amadurecem na medula óssea, enquanto que, os mastócitos são libertados desta na forma imatura e vão migrar para os tecidos periféricos como a pele, a mucosa gastrointestinal e do trato respiratório, entre outros, onde vão amadurecer (Voehringer, 2013; Merluzzi *et al.*, 2015).

Os mastócitos e os basófilos possuem grânulos no seu citoplasma e expressam na sua superfície celular uma variedade de recetores, destacando-se o recetor FcεRI que possui grande afinidade para a imunoglobulina E (IgE) (Kabashima *et al.*, 2018; Varricchi, Raap, Rivellese, Marone, & Gibbs, 2018). O recetor FcεRI quando ativado leva rapidamente à desgranulação que inclui a libertação de substâncias vasodilatadoras (como a histamina), citocinas e mediadores inflamatórios lipídicos (como prostaglandinas e leucotrienos), responsáveis por respostas de natureza alérgica e por reações de anafilaxia (Voehringer, 2013; Merluzzi *et al.*, 2015; Varricchi *et al.*, 2018).

Adicionalmente, os mastócitos e os basófilos também podem ser ativados por outros recetores expressos na sua superfície, que libertam outra diversidade de mediadores, que vão influenciar a proliferação, o recrutamento e funções de diversas células do sistema imunitário (Merluzzi *et al.*, 2015). Estas células, devido a desequilíbrios na sua resposta, estão envolvidas na origem de várias doenças como: asma, urticária, dermatite atópica, entre outras (Kabashima *et al.*, 2018).

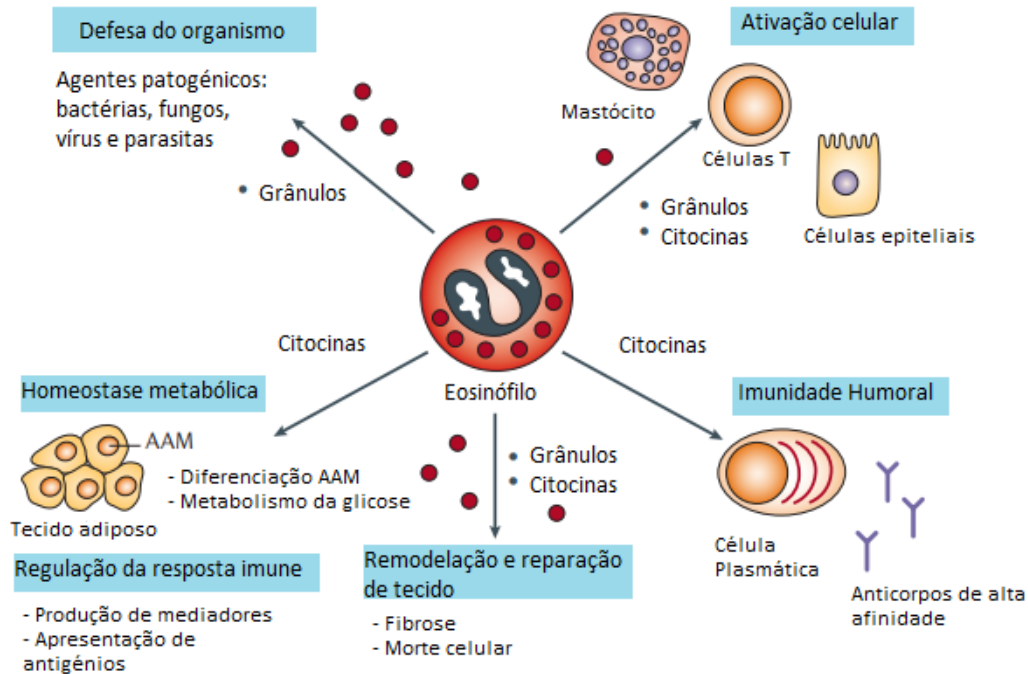
Os mastócitos e os basófilos estão assim maioritariamente envolvidos nas respostas geradas a alérgenos e na proteção contra agentes patogénicos intracelulares (Rigoni *et al.*, 2018).

Os **eosinófilos** têm origem na medula óssea e constituem menos de 5% dos leucócitos na corrente sanguínea (Fulkerson & Rothenberg, 2013). No entanto, podem ser encontrados em maior percentagem em locais como o timo, tecido adiposo, útero, glândulas mamárias e intestino (Fulkerson & Rothenberg, 2013; Shah, Ignacio, McCoy, & Harris, 2020). Estas células para serem devidamente ativadas e ocorrer a sua diferenciação é fundamental a presença da interleucina-5 (IL-5) produzida pelas células T “*helper*” 2 (Th2) e pelas ILC2 (Wen & Rothenberg, 2017).

Estas células possuem grânulos específicos, enriquecidos com 4 tipos de proteínas catiónicas: a *Major Basic Protein 1* (MBP1), *Eosinophil Cationic Protein* (ECP), *Eosinophil-Derived Neurotoxin* (EDN) e o *Eosinophil Peroxidase* (EPX) (Weller & Spencer, 2017). Adicionalmente, os eosinófilos também libertam citocinas e enzimas contribuindo para uma diversidade de vias da resposta imunitária (Fulkerson & Rothenberg, 2013).

Os eosinófilos são células essencialmente envolvidas na proteção do organismo contra agentes patogénicos e no desenvolvimento de respostas alérgicas (Wen &

Rothenberg, 2017). Adicionalmente parecem exercer funções homeostáticas que inclui a reparação de tecidos, manutenção de células plasmáticas na medula óssea, entre outros, conforme representado na figura 2.2 (Khoury, Grayson, & Klion, 2014).



**Figura 2.2. Funções dos eosinófilos.** (AAM) macrófagos alternativamente ativados (Adaptada de Fulkerson & Rothenberg, 2013).

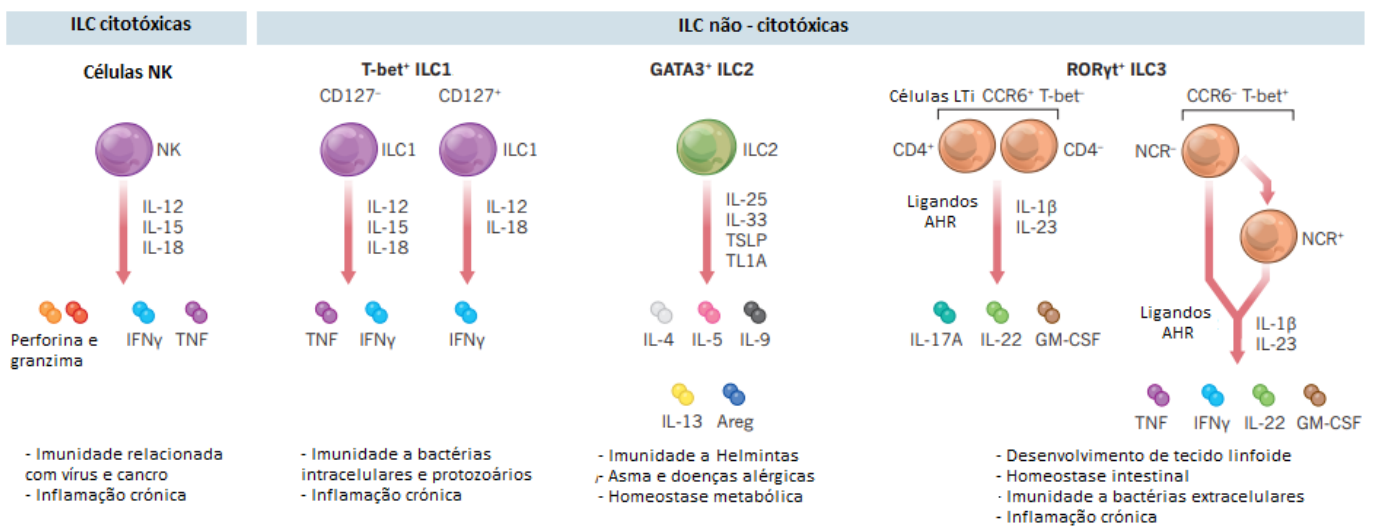
#### 2.2.1.4 Células linfoides inatas

As ILC são um conjunto de linfócitos majoritariamente encontrados nos tecidos que se assemelham às células T, no entanto, não expressam recetores específicos de antígeno (Vivier *et al.*, 2018; Panda & Colonna, 2019).

Estas células são organizadas primeiramente em 2 classes distintas: as ILC citotóxicas e as ILC não-citotóxicas (Artis & Spits, 2015). Por sua vez, as ILC não-citotóxicas são organizadas, considerando os seus perfis de libertação de citocinas, o seu fenótipo e os fatores de transcrição necessários para o seu desenvolvimento, em três grupos: ILC grupo 1 (**ILC1**), ILC grupo 2 (**ILC2**) e ILC grupo 3 (**ILC3**), dos quais também fazem parte as células indutoras de tecido linfóide (LTi), conforme representado na figura 2.3 (Chiossone, Dumas, Vienne, & Vivier, 2018; Salomé & Jandus, 2018; Panda & Colonna, 2019). Por outro lado, as ILC citotóxicas correspondem às células NK (Artis & Spits, 2015).

As ILC são sugeridas como as células da imunidade inata equivalentes às células T da imunidade adaptativa, isto é, por um lado as ILC1, ILC2 e ILC3 equivalem respetivamente, às células T “*helper*”, Th1, Th2 e Th17 no que concerne, às funções que desempenham e, por outro, as células NK equivalem às células T citotóxicas (Mazzurana, Rao, Van Acker, & Mjösberg, 2018; Vivier *et al.*, 2018).

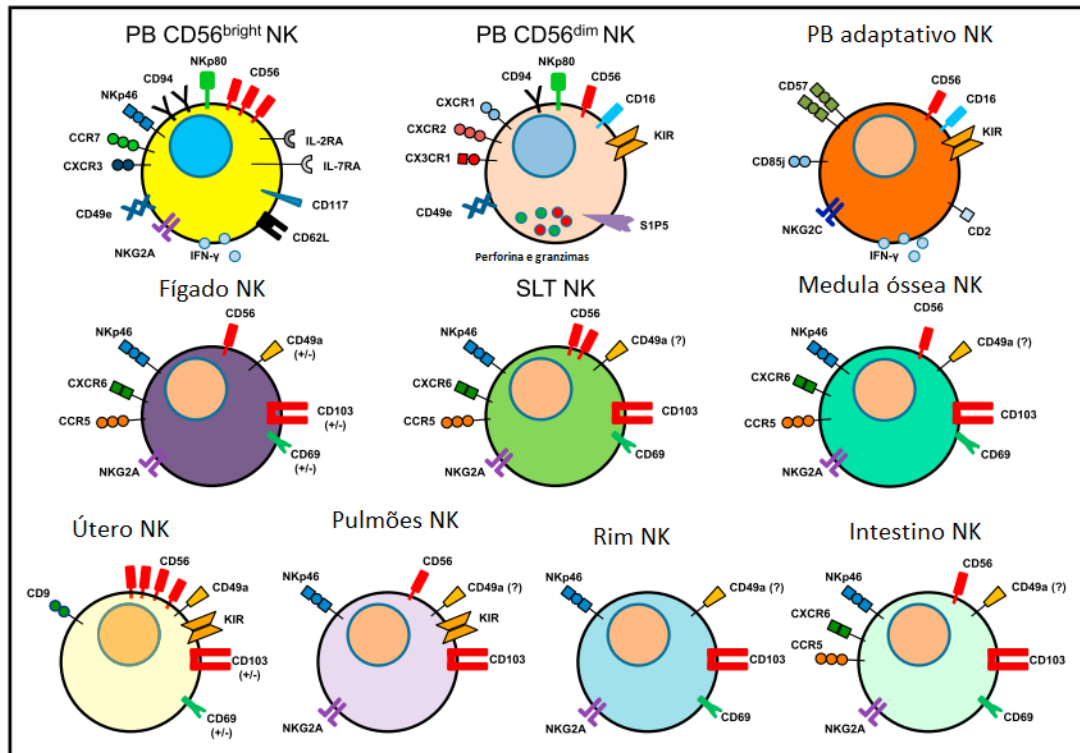
As ILC têm surgido como responsáveis por uma diversidade de processos, que vão desde o desenvolvimento do tecido linfoide, eliminação de diversos agentes patogénicos, manutenção da homeostasia nos tecidos e regulação das respostas da imunidade adaptativa (Salomé & Jandus, 2018). Deste grupo as que se encontram melhor descritas são as células NK e, portanto, possuem um papel de destaque (Mazzurana *et al.*, 2018).



**Figura 2.3. Células linfoides inatas.** As ILC podem ser ativadas por uma ampla gama de estímulos, incluindo neuropéptidos, hormonas, eicosanóides, citocinas entre outros, e podem contribuir para a imunidade, inflamação e manutenção da homeostasia nos tecidos. Respostas desreguladas de ILC também podem contribuir para processos inflamatórios crónicos, patologias, distúrbios metabólicos e cancro. (Areg) Anfirregulina, (NCR) Recetor de citotoxicidade natural, (TLSP) *Thymic stromal lymphopietin*. (Adaptada de Artis & Spits, 2015).

As células NK são linfócitos granulares citotóxicos que correspondem a cerca de 10-15% dos linfócitos que circulam na corrente sanguínea (Mandal & Viswanathan, 2015; Freud, Mundy-Bosse, Yu, & Caligiuri, 2017). Adicionalmente, podem ser encontradas noutros tecidos e órgãos como no baço, fígado, medula óssea, intestino, tecidos linfoides secundários e no útero durante a gestação. (Mandal & Viswanathan, 2015).

As células NK expressas no sangue periférico, tecidos e órgãos são distintas fenotipicamente, apresentando uma diversidade de marcadores de superfície, conforme representado na figura 2.4 (Freud, Mundy-Bosse, Yu, & Caligiuri, 2017; Zitti & Bryceson, 2018).



**Figura 2.4. Diversidade fenotípica das células NK.** Tradicionalmente, foram definidos dois subconjuntos principais de células NK que foram caracterizados no sangue periférico (PB), tendo em conta a expressão diferencial de CD56<sup>bright</sup> e CD16<sup>dim</sup>. No entanto, esta definição foi expandida, caracterizando as células NK em tecidos humanos adicionais, cada um possuindo um fenótipo distinto. Apesar de algumas destas células partilharem o CD56, estas não são necessariamente idênticas entre si, provavelmente devido à influência de um microambiente único em cada tecido. (Adaptada de Freud *et al.*, 2017).

As células NK são ativadas rapidamente sem a necessidade de exposição prévia ao antígeno (Becker *et al.*, 2016). Estas desempenham duas grandes funções, por um lado, podem provocar a lise celular de células cancerígenas ou de células infetadas por vírus mediante a libertação de grânulos citotóxicos e, por outro lado, podem libertar diversas citocinas inflamatórias podendo: **(i)** conduzir a uma reação inflamatória, **(ii)** ativar outras células do sistema imunitário e **(iii)** promover a resposta imune adaptativa (Mandal & Viswanathan, 2015; Abel, Yang, Thakar, & Malarkannan, 2018).

De modo a que possam desempenhar as funções supramencionadas, estas células dependem de um equilíbrio entre os recetores ativadores e os recetores inibidores expressos nas suas superfícies, que permitem a discriminação de células

saudáveis de células alvo (Zitti & Bryceson, 2018; Cong & Wei, 2019; C. Zhang, Hu, & Shi, 2020). As células normalmente expressam na sua superfície o complexo major de histocompatibilidade classe I (MHC-classe I) que é reconhecido pelos recetores inibidores das células NK, permitindo assim uma tolerância destes linfócitos a células saudáveis do organismo (Hammer, Rückert, & Romagnani, 2018; Cong & Wei, 2019). No entanto, quando há alterações e desregulação do MHC-I (característica de células cancerígenas e células infetadas), os recetores inibidores não conseguem estabelecer ligação o que permite a deteção de células danificadas conduzindo assim à sua eliminação (Hammer *et al.*, 2018; Cong & Wei, 2019).

Os recetores ativadores, são ativados por citocinas (como IL-12, IL-15, IL-18 e interferão (IFN) tipo I) que podem ser produzidas por células infetadas por vírus ou APC, levando à produção de citocinas pelas células NK (Cong & Wei, 2019; Björkström, Strunz, & Ljunggren, 2021). Adicionalmente, as células NK podem eliminar células infetadas por vírus através de uma resposta denominada de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) (Björkström, Strunz, & Ljunggren, 2021).

### **2.2.2 Sistema do Complemento**

O sistema do complemento é uma peça fundamental na resposta imunitária inata (Merle, Noe, Halbwachs-Mecarelli, Fremeaux-Bacchi, & Roumenina, 2015). Este envolve aproximadamente 50 proteínas que são produzidas maioritariamente pelo fígado, no entanto, estudos sugerem a sua secreção local pelos tecidos e por células infiltradas (Merle *et al.*, 2015; Hajishengallis, Reis, Mastellos, Ricklin, & Lambris, 2017).

Este sistema desempenha enumeras funções nomeadamente: **(i)** eliminação de agentes patogénicos através da formação de um complexo de ataque à membrana (MAC) promovendo a lise celular, **(ii)** opsonização **(iii)** promoção da inflamação mediante a libertação de mediadores com consequente recrutamento e ativação de células como macrófagos e neutrófilos e **(iv)** ativação de células B, conduzindo à produção de anticorpos (Ling & Murali, 2019; Schröder-Braunstein & Kirschfink, 2019). Adicionalmente, sugere-se que o sistema do complemento desempenhe um papel na reparação e manutenção de tecidos (Schröder-Braunstein & Kirschfink, 2019).

O sistema do complemento pode ser ativado por 3 vias: a **clássica**, a da **lectina** e a **alternativa**, conforme representado na figura 2.5 (Bordron *et al.*, 2020). Estas vias possuem ativações diferentes, ou seja, a clássica é ativada através da ligação do complexo C1 a uma célula apoptótica ou a um complexo anticorpo-antígeno (IgG ou IgM), a da lectina é acionada mediante o reconhecimento de resíduos de manose através de um complexo denominado de *Mannan-Binding-Lectin* (MBL) e a alternativa é ativada pela hidrólise espontânea da molécula C3 (Revel, Daugan, Sautés-Fridman, Fridman, & Roumenina, 2020).

Estas 3 vias conduzem à formação de C3 convertase que cliva o componente C3 em dois componentes essenciais nomeadamente, a C3a que consiste numa anafilotoxina contribuindo para a inflamação e a C3b que corresponde a uma opsonina que vai originar um processo denominado de opsonização (Bordron *et al.*, 2020; Sinha, Singh, Tandon, & Mohan Srivastava, 2020). Conjuntamente, todas elas dão origem à C5 convertase que cliva o componente C5 em C5a correspondendo a outra anafilatoxina, finalizando com uma fase terminal comum a todas com a formação de (MAC) que é responsável pela lise celular (Sinha *et al.*, 2020).

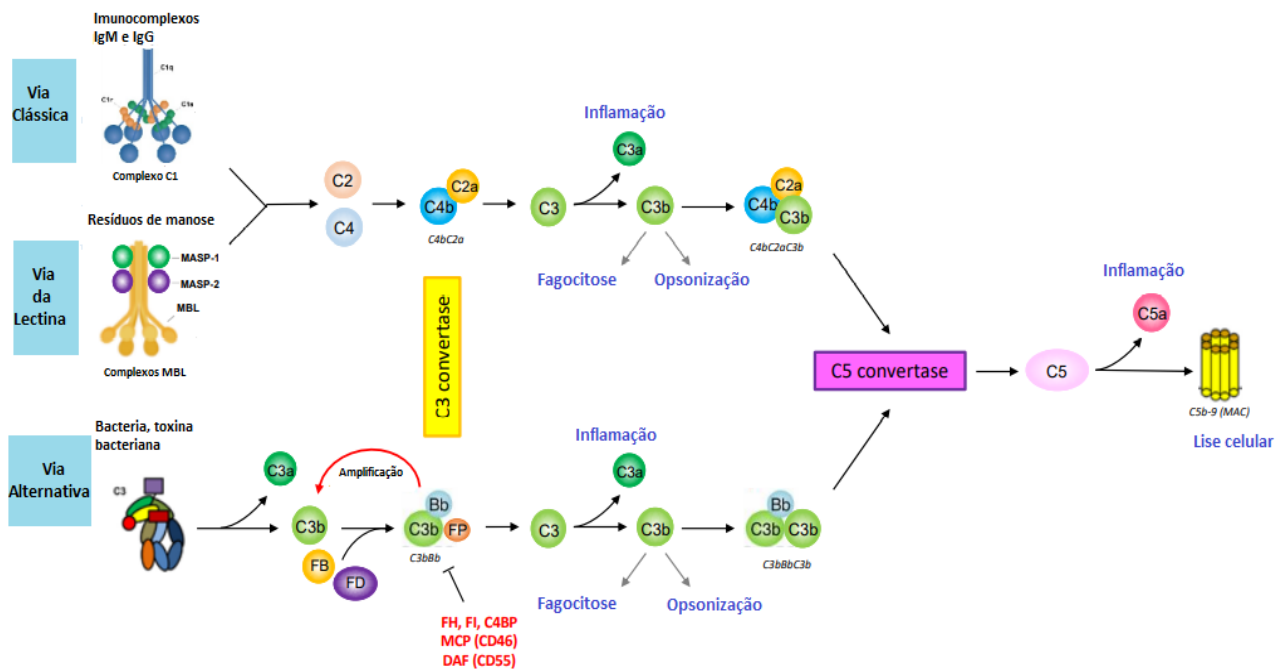


Figura 2.5. Sistematização do sistema do complemento (Adaptada de Revel *et al.*, 2020).



### 2.3 Complexo Major de Histocompatibilidade

O MHC humano, também conhecido como *Human Leukocyte Antigen* (HLA), consiste num grupo de moléculas expressas na superfície das células que desempenham um papel central no desenvolvimento da resposta imunitária adaptativa (Wieczorek *et al.*, 2017; Bertaina & Andreani, 2018).

Este é fundamental, pois, na sua ausência, as células T são incapazes de reconhecer por si só as células que foram infetadas por bactérias ou aquelas que estão a sintetizar proteínas virais ou mutadas e, por isso, o MHC apresenta os antígenos de modo a que sejam reconhecidos pelos recetores das células T (TCR), acionando assim a imunidade adaptativa (Rock, Reits, & Neefjes, 2016; Bakela & Athanassakis, 2018).

O MHC é dividido em 3 classes: MHC classe I (**MHC-I**), MHC classe II (**MHC-II**) e o MHC classe III (**MHC-III**) (Bertaina & Andreani, 2018; Dendrou, Petersen, Rossjohn, & Fugger, 2018). O MHC-III expressa proteínas que diferem das restantes classes, pois inclui os componentes do sistema do complemento, citocinas que vão contribuir para respostas inflamatórias como TNF- $\alpha$ , entre outros (Bertaina & Andreani, 2018; Dendrou *et al.*, 2018).

O MHC-I e o MHC-II têm ambos a capacidade de apresentar péptidos na superfície celular ao recetor das células T, diferindo no tipo de linfócitos T pelos quais são reconhecidos (Rock, Reits, & Neefjes, 2016). As moléculas de MHC-I são expressas nas células nucleadas e apresentam os antígenos, como por exemplo os péptidos derivados de vírus, às células T citotóxicas ou T CD8<sup>+</sup>, enquanto que as moléculas de MHC-II são expressas nas APC como as células dendríticas, os macrófagos e as células B e são responsáveis por apresentar os antígenos que foram processados previamente pelas mesmas às células T “*helper*” ou T CD4<sup>+</sup> (Rock *et al.*, 2016; Wieczorek *et al.*, 2017)

## 2.4 Imunidade Adaptativa

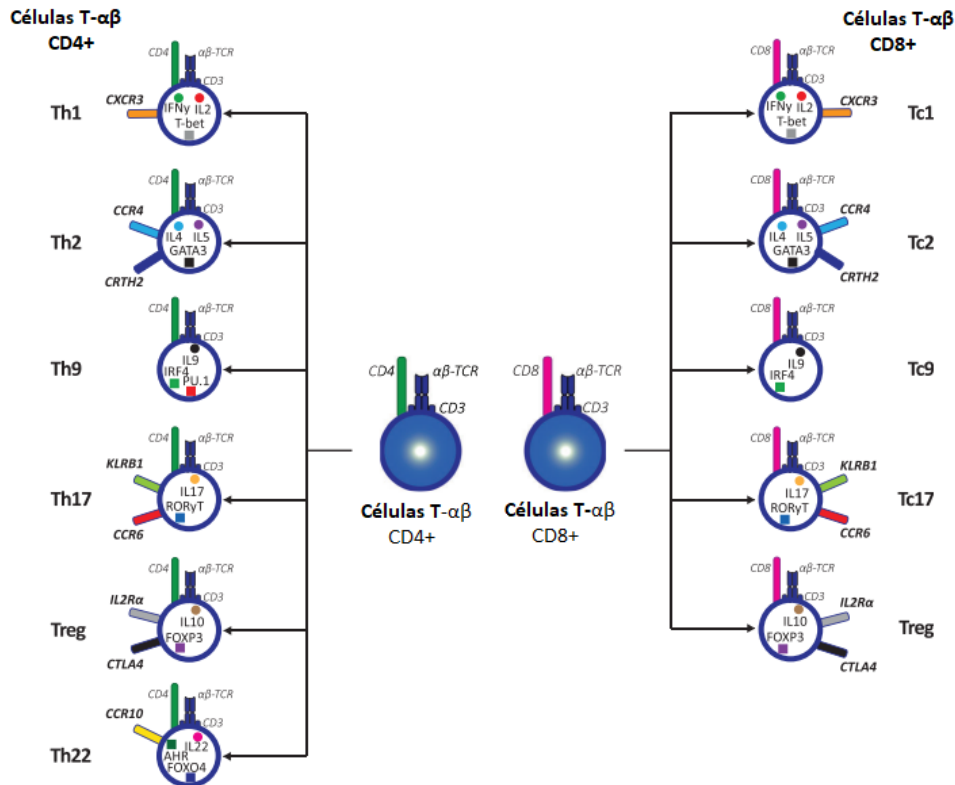
A imunidade adaptativa é uma parte essencial do Sistema Imunitário que providencia, contrariamente à imunidade inata, uma resposta altamente específica conferindo uma proteção de longa duração (Shuai *et al.*, 2016). Esta capacidade deve-se ao facto da imunidade adaptativa possuir uma particularidade, denominada de Memória Imunológica (Shuai *et al.*, 2016).

A resposta adaptativa é dividida em dois mecanismos, nomeadamente a imunidade humoral (anticorpos) e a imunidade celular (células), mediados respetivamente pelos linfócitos B e T (Song & Deng, 2020; Yang, Gu, Zhang, & Hu, 2020). De modo, a que esta resposta seja ativada é imprescindível a expressão de recetores na superfície das células T (TCR) e das células B (BCR) (Minervina, Pogorelyy, & Mamedov, 2019; Yang *et al.*, 2020). Para que o TCR reconheça os antígenos é necessário que estes sejam apresentados ligados ao MHC, porém o mesmo não se verifica para o BCR e os anticorpos, pois estes ligam-se de forma direta ao antígeno (Minervina *et al.*, 2019). Os linfócitos B e T desempenham assim um papel central na imunidade adaptativa (Song & Deng, 2020).

### 2.4.1 Células T

Os linfócitos T correspondem a 60-80% dos linfócitos na corrente sanguínea, sendo responsáveis: pelo reconhecimento de antígenos provenientes de diversas origens (patogénica, tumoral entre outros) e pela capacidade de autotolerância e memória imunológica (B. V. Kumar, Connors, & Farber, 2018; Shaw, Merien, Braakhuis, & Dulson, 2018). Adicionalmente, as células T estão relacionadas com o desenvolvimento de processos inflamatórios e de doenças autoimunes (B. V. Kumar *et al.*, 2018).

As células T podem ser, consoante os marcadores que expressam na sua superfície, divididas em dois tipos: as células T **“helper”** que expressam o CD4<sup>+</sup> e as células T **citotóxicas** que expressam o CD8<sup>+</sup>, que se encontram representadas na figura 2.6 (Shuai *et al.*, 2016; Shaw *et al.*, 2018).



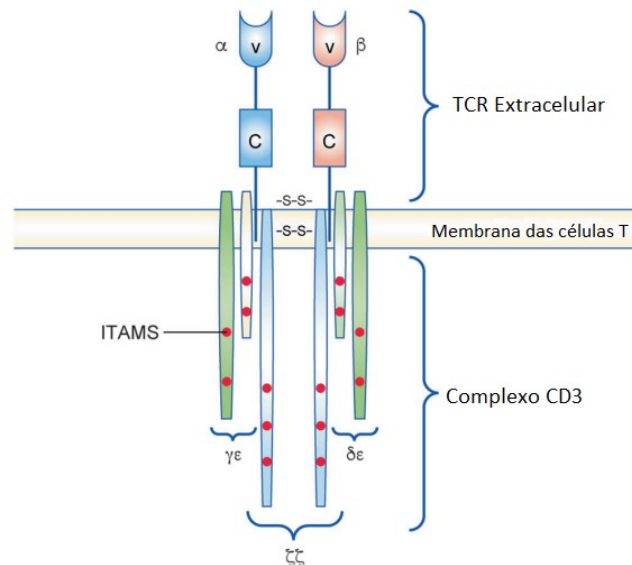
**Figura 2.6. Linfócitos T CD4<sup>+</sup> e T CD8<sup>+</sup> e respectivas subclasses.** As proteínas de superfície que cada um expressa, estão representadas na sua superfície. As citocinas intracelulares estão representadas em forma de círculo e os principais fatores de transcrição em forma de quadrado (Adaptada de Mousset *et al.*, 2019).

### 2.4.1.1 Células T “helper”

As células T “helper” (Th) ou também denominadas de linfócitos T CD4<sup>+</sup> são fundamentais na imunidade adaptativa (Cosmi, Maggi, Santarlasci, Liotta, & Annunziato, 2014). Estas células protegem o organismo através da produção de citocinas efetoras que vão ativar as células da imunidade inata como os macrófagos, as células da imunidade adaptativa e vão mediar a produção de anticorpos, intervindo assim conjuntamente na imunidade humoral (Zhu & Zhu, 2020).

De modo a que as células T sejam estimuladas é necessário que o seu recetor TCR e o co-recetor CD4, reconheça antígenos que são apresentados pelas APC mediante o MHC-II, que se encontra expresso na superfície destas (Luckheeram, Zhou, Verma, & Xia, 2012). Consequentemente, o recetor das células T (representado na figura 2.7) ao ser ativado como está acoplado a 3 subunidades de CD3, vai desencadear uma rede de sinalização contribuindo para a ativação e diferenciação das células

CD4<sup>+</sup> naíve em células T efetoras específicas (Luckheeram *et al.*, 2012; Raskov, Orhan, Christensen, & Gögenur, 2021).



**Figura 2.7. Recetor das células T.** Extracelularmente, o TCR é constituído pelas cadeias  $\alpha$  e  $\beta$ , ambas com uma região constante (C) e uma região variável (V), sendo esta última que determina a especificidade antigénica. A subunidade de ligação ao antigénio (TCR extracelular) é ligada não covalentemente a 3 subunidades de sinalização do recetor CD3. (ITAMS) *Immunoreceptor tyrosine-based activation motifs* (Adaptada de Raskov *et al.*, 2021).

Tendo em conta o género de: **(i)** citocinas que libertam e percecionam do meio envolvente, **(ii)** a expressão de fatores de transcrição específicos e **(iii)** dos antigénios envolvidos, as células T CD4<sup>+</sup> naíve podem diferenciar-se em 7 tipos de células T efetoras específicas: as células T **convencionais (Th1, Th2, Th9, Th17, Th22)**, as células T **reguladoras (Treg)** e as células T **foliculares (Tfh)** (Shaw *et al.*, 2018; Q. P. Nguyen, Deng, Witherden, & Goldrath, 2019; X. Zhu & Zhu, 2020).

Os linfócitos T **“helper” 1 (Th1)** interferem na ativação de fagócitos e na proteção contra agentes patogénicos intracelulares (Cosmi *et al.*, 2014). A diferenciação de células T naíve em Th1 ainda não se encontra totalmente bem estabelecida existindo alguma controvérsia nesta temática (Chatzileontiadou, Sloane, Nguyen, Gras, & Grant, 2021). No entanto, a hipótese mais comumente aceite é a sua diferenciação como resultado da libertação da IL-12 pelas APC, que por sua vez, induz a expressão do *T-box transcription* (T-bet), levando à produção da citocina mais predominante neste tipo de células o interferão (IFN- $\gamma$ ) (Luckheeram *et al.*, 2012; Chatzileontiadou *et al.*, 2021). Adicionalmente produzem a IL-2, TNF- $\alpha$ , linfotoxina e o GM-CSF (Raphael, Nalawade, Eagar, & Forsthuber, 2015; Chatzileontiadou *et al.*, 2021).

Os linfócitos T **“helper” 2 (Th2)** são essenciais: **(i)** na proteção contra parasitas extracelulares como helmintas, **(ii)** no recrutamento de eosinófilos pela liberação de IL-5, **(iii)** na intervenção nas reações alérgicas através da liberação de IL-4, que consequentemente induz o *“switching”* de classe nas células B para IgE, **(iv)** na ativação do fenótipo M2 nos macrófagos e **(v)** na reparação de tecidos (J. Zhu, 2015; Walker & McKenzie, 2018; Stark, Tibbitt, & Coquet, 2019). A sua diferenciação depende da presença da IL-4, que por sua vez, induz a expressão do GATA 3 levando à produção de citocinas características deste tipo de células a IL-4, IL-5 e IL-13 (Stark, Tibbitt, & Coquet, 2019).

Os linfócitos T **“helper” 9 (Th9)** e T **“helper” 22 (Th22)** foram dos últimos a ser descobertos pelo que ainda não estão bem definidas as suas funções, sendo necessário estudos adicionais (Zhu & Zhu, 2020). No entanto, sugere-se que os Th22 estejam envolvidos na imunidade associada às mucosas e que os Th9 sejam linfócitos pró-inflamatórios (Cosmi *et al.*, 2014). Relativamente à sua diferenciação pensa-se que a das células Th9 seja devido à presença de IL-4 e TGF- $\beta$  que leva à expressão do fator de transcrição principal PU.1 resultando na liberação de IL-9 (Varadé *et al.*, 2021). Enquanto que a das Th22 seja resultado da presença de IL-6 e TNF- $\alpha$ , que por sua vez, induz a expressão do fator de transcrição principal *Aryl Hydrocarbon Receptor* (AHR) levando à produção de IL-22 (Raphael *et al.*, 2015; Knochelmann *et al.*, 2018; Saigusa, Winkels, & Ley, 2020).

Os linfócitos T **“helper” 17 (Th17)** desempenham um papel essencial na defesa contra agentes patogénicos como bactérias e fungos, mediante a liberação e indução de citocinas inflamatórias e outras proteínas como péptidos antimicrobianos e no recrutamento de neutrófilos (Bedoya, Lam, Lau, & Larkin, 2013; Yasuda, Takeuchi, & Hirota, 2019). A sua diferenciação ocorre devido à presença de IL-6, IL-21 e TGF- $\beta$  que induz a expressão do ROR $\gamma$  levando à produção da citocina mais predominante destes linfócitos a IL-17 (Stadhouders, Lubberts, & Hendriks, 2018; Yasuda *et al.*, 2019).

Os linfócitos T **reguladores (Treg)** são fundamentais na supressão de respostas imunológicas exacerbadas a antígenos *“non-self”* e de natureza autoimune, estando assim envolvidos no equilíbrio da resposta imunitária e na tolerância (Ryba-Stanisławowska, Sakowska, Zieliński, Ławrynowicz, & Trzonkowski, 2019). A sua diferenciação é devida à presença de TGF- $\beta$ , que por sua vez, leva à expressão do

FOXP3 conduzindo à libertação de IL-10, IL-35 e TGF- $\beta$  (Raphael, Nalawade, Eagar, & Forsthuber, 2015; Scheinecker, Göschl, & Bonelli, 2020).

Os linfócitos T **“helper” foliculares (Tfh)** são cruciais: **(i)** no auxílio das células B, **(ii)** na formação de centros germinativos, **(iii)** *switching* das classes de anticorpos, **(iv)** no desenvolvimento de anticorpos de alta afinidade e de células B de memória e **(v)** na produção de imunoglobulinas (IgM, IgA e IgE) pelas células plasmáticas (Crotty, 2014; Jogdand, Mohanty, & Devadas, 2016; Varricchi *et al.*, 2020).

Contrariamente, às células T **“helper”** previamente referidas, que migram dos tecidos linfoides para os locais onde ocorre infecção e inflamação para exercer as suas funções, as células Tfh permanecem nos gânglios linfáticos e no baço de modo a interagir com as células B (Crotty, 2019). A sua diferenciação apresenta particularidades distintas das restantes, uma vez que, esta é um processo de diversas fases e de origem multifatorial, necessitando da interação com 2 APC, nomeadamente as células dendríticas e as células B (Crotty, 2014, 2019; Varricchi *et al.*, 2020). No entanto, também se destaca o fator de transcrição BCL6 e a IL-21 (Varricchi *et al.*, 2020).

Após a apresentação de antígeno pelas APC, que origina uma estimulação e diferenciação das células T naïve em células T efetoras e que conseqüentemente resulta numa resposta imune eficiente e específica, apenas uma pequena porção destas células sobrevive (Rosenblum, Way, & Abbas, 2016). Isto é, a maioria sofre apoptose enquanto que uma pequena parte persiste sendo denominadas de **células T de memória** (Rosenblum *et al.*, 2016; Tough, Rioja, Modis, & Prinjha, 2020). Estas podem ser classificadas em 3 tipos: as células T de memória efetoras (**TEM**) que migram do sangue para os tecidos inflamados possuindo a capacidade de rápida atuação libertando citocinas efetoras, as células T de memória central (**TCM**) que circulam entre o sangue e a linfa e as células T de memória residentes (**TRM**) que residem nos tecidos periféricos como as mucosas atuando rapidamente numa reinfeção (Ando, Ito, Srirat, Kondo, & Yoshimura, 2020; Tough *et al.*, 2020).

### 2.4.1.2 Células T Citotóxicas

As células T citotóxicas (Tc) ou também denominadas de linfócitos T CD8<sup>+</sup>, são fundamentais na eliminação de células malignas e de agentes patogênicos intracelulares, como vírus (Verdon, Mulazzani, & Jenkins, 2020). A sua ativação e diferenciação ocorre de forma muito semelhante à das células T “*helper*”. No entanto, as células T citotóxicas são ativadas pelo reconhecimento pelas moléculas MHC-I, que se encontram expressas na superfície da maioria das células nucleadas, através do recetor TCR e co-recetor CD8 (Mittrücker, Visekruna, & Huber, 2014; Raskov *et al.*, 2021). Adicionalmente, contribuindo também para a estimulação destas células são libertadas pelas APC e pelos linfócitos T CD4<sup>+</sup> citocinas e sinais co-estimulatórios (Mittrücker *et al.*, 2014).

Estes linfócitos tal como os linfócitos T CD4<sup>+</sup> podem diferenciar-se a partir de células T CD8<sup>+</sup> naïve em diferentes tipos de células **Tc efectoras: Tc1, Tc2, Tc9, Tc17** e células **T CD8<sup>+</sup> reguladoras**, em resposta a diversas citocinas e na expressão de fatores de transcrição específicos, podendo no final da resposta imune uma porção sobreviver e diferenciar-se em células **T citotóxicas de memória** (Mittrücker *et al.*, 2014; St. Paul & Ohashi, 2020; Schäfer & Zerneck, 2021). Adicionalmente à partilha de semelhanças nas diversas linhagens que são geradas, as citocinas e fatores de transcrição que lhes dão origem são também idênticos aos dos linfócitos T CD4<sup>+</sup> (Mousset *et al.*, 2019). No entanto, como as células Tc são comumente vistas como um grupo homogêneo que partilha a capacidade de libertação de extensas quantidades de perforinas, granzima B, INF- $\gamma$  e TNF- $\alpha$  que vão conduzir para um objetivo comum que é a eliminação de agentes patogênicos intracelulares e células tumorais, as suas linhagens não estão tão bem definidas e estudadas como as das células T “*helper*” (St. Paul & Ohashi, 2020).

### 2.4.2 Células B

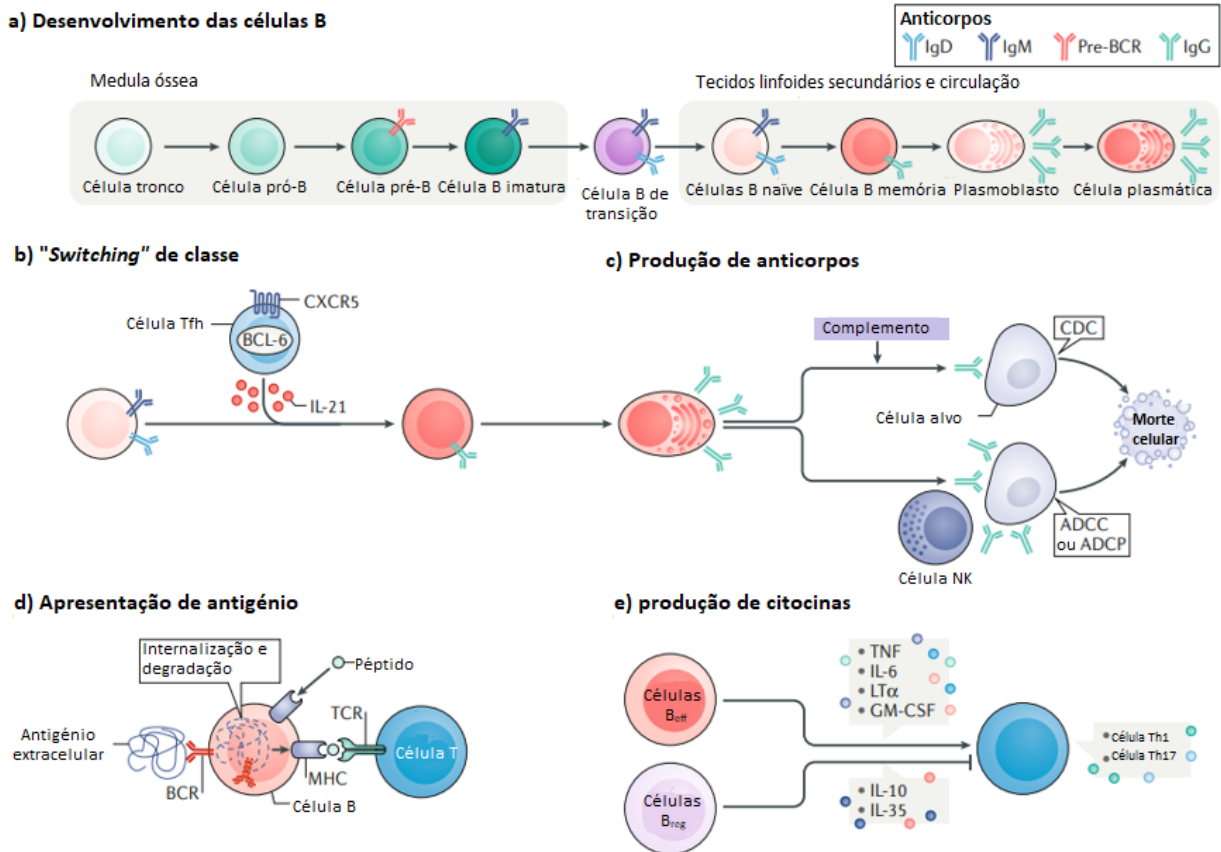
As células B têm origem na medula óssea e são fundamentais na imunidade adaptativa (Petkau & Turner, 2019). Estes linfócitos destacam-se pela sua diferenciação em células plasmáticas que possuem uma enorme capacidade de produção de anticorpos e, por isso, são comparadas a “autênticas fábricas” (Yatim & Lakkis, 2015; Matsushita, 2019).

Durante o desenvolvimento das células B, onde ocorre a diferenciação, expansão e seleção das mesmas, há contacto com o meio envolvente que possui diversas citocinas, moléculas de adesão e antigénios de natureza “self” e “non-self” e ainda onde são sujeitas a interações com outras células, que vão resultar numa alteração de expressão e rearranjos de genes de imunoglobulinas com alternância entre ativação e apoptose celular (Petkau & Turner, 2019). Ou seja, durante este processo existem fases de controlo, de modo a garantir que as células B libertadas expressam BCR dirigidos a antigénios “non-self” e não a antigénios de natureza “self” (Oleinika, Mauri, & Salama, 2019). Caso sejam detetadas inconformidades é induzida a sua apoptose, no sentido de evitar que estas formem autoanticorpos e consequentemente origem doenças autoimunes (Hofmann, Clauder, & Manz, 2018; Oleinika *et al.*, 2019).

A sua estimulação pode ser feita de duas formas, isto é: pode ser gerada uma resposta humoral independente das células T, dando origem a células plasmáticas que produzem anticorpos com baixa afinidade não se verificando a formação de células B de memória e, por outro, pode ser gerada uma resposta humoral dependente das células T podendo diferenciar-se em células plasmáticas e células B de memória que produzem anticorpos com alta afinidade (Eibel, Kraus, Sic, Kienzler, & Rizzi, 2014; Seifert & Küppers, 2016).

As células B desempenham 3 grandes funções: **(i)** produção de anticorpos, **(ii)** apresentação de antigénios e **(iii)** produção de citocinas pelas células B efetoras ( $B_{eff}$ ) e células B reguladoras ( $B_{reg}$ ), conforme representado na figura 2.8 (Sabatino, Pröbstel, & Zamvil, 2019). As  $B_{reg}$  são responsáveis pela libertação de IL-10, IL-35 e TGF- $\beta$  regulando a resposta imune, enquanto que as  $B_{eff}$  libertam IL-2, IL-4, IL-6, IL-12, IL-17, INF- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF, entre outros (Matsushita, 2019; Cherukuri, Mohib, & Rothstein, 2021).





**Figura 2.8. Desenvolvimento das células B e suas funções.** **a)** Desenvolvimento das células B **b)** No tecido linfóide, as células Tfh promovem a ativação e o “switching” da classe de células B naíve através da secreção de IL-21. **c)** As células B ativadas dão origem a células plasmáticas podendo originar também células B de memória. As células plasmáticas e as células B de memória produzem anticorpos, que se ligam aos alvos celulares e causam citotoxicidade dependente do complemento (CDC) ou fagocitose celular dependente de anticorpo (ADCP) ou citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC). A ADCC envolve particularmente as células NK, no entanto, os macrófagos, neutrófilos e eosinófilos também participam. **d)** As células B apresentam antígeno às células T através da internalização, mediada pelo BCR, de antígenos extracelulares, que são então processados e apresentados ao MHC-II às células T. Alternativamente, péptidos livres podem ligar-se diretamente ao MHC-II sem a necessidade de internalização e processamento. **e)** As células B secretam uma variedade de citocinas pró-inflamatórias, levando à polarização de células Th1 e Th17. As células B<sub>reg</sub> secretam citocinas anti-inflamatórias, que podem suprimir as células T inflamatórias. (LT $\alpha$ ) Linfotóxina  $\alpha$  (Adaptada de Sabatino *et al.*, 2019).

### 2.4.3 Imunoglobulinas

As imunoglobulinas são definidas como “*heterodimeric proteins composed of 2 heavy and 2 light chains*” (Schroeder & Cavacini, 2010). As imunoglobulinas possuem duas regiões importantes: **(i)** o domínio constante (Fc) que determina as propriedades do anticorpo, como a ativação da via clássica do complemento ou ligação a determinados receptores de células específicas e **(ii)** o domínio variável (Fab) que reconhece um determinado antígeno (Schroeder & Cavacini, 2010). Estas podem ser classificadas em

5 isotipos: IgA, IgD, IgG, IgE e IgM, conforme representado na tabela 2.2 com as respetivas subclasses e características importantes da sua atividade (Gorovits, 2020). No entanto, a IgD não se encontra mencionada nesta tabela pois é a imunoglobulina que comparativamente às restantes se encontra menos definida.

**Tabela 2.2. Características relativas à atividade das classes e subclasses de imunoglobulinas**  
(Adaptada de Gorovits, 2020).

Classes de Imunoglobulinas	Subclasses de Imunoglobulinas	Tempo de ativação	Capacidade de ativação da via clássica do complemento	Afinidade de ligação ao antigénio
<b>IgA</b>	IgA1	Dias a semanas	Baixa	Baixa a elevada
	IgA2			
<b>IgE</b>	_____	Tardia, meses	_____	Baixa a elevada
<b>IgG</b>	IgG1	Semanas	Alta	Alta a muito alta
	IgG2	Varia	Baixa	Baixa a elevada
	IgG3	Varia	Alta	Baixa a elevada
	IgG4	Semanas a meses	_____	Alta a muito alta
<b>IgM</b>	_____	Rápida, dias a semanas	Alta	Baixa

A **imunoglobulina D (IgD)** é o isotipo que é expresso juntamente com a IgM na superfície das células B, durante o seu desenvolvimento, sugerindo-se que exerça funções na seleção dos linfócitos B e na tolerância (Y. Sun, Huang, & Zhao, 2020). Adicionalmente, poderá estar presente nas mucosas do trato respiratório superior podendo conferir proteção contra algumas bactérias e intervir no controlo de alérgenos (K. Chen & Cerutti, 2011; K. Chen, Magri, Grasset, & Cerutti, 2020). Contribuindo também para a imunidade associada às mucosas, a IgD poderá ligar-se à superfície de diversas células como mastócitos e basófilos (Gutzeit, Chen, & Cerutti, 2018).

A **imunoglobulina A (IgA)** é o segundo isotipo mais prevalente no sangue, podendo também ser predominantemente encontrada nas mucosas como as do trato gastrointestinal, geniturinário e respiratório (de Sousa-Pereira & Woof, 2019). A IgA divide-se em 2 subclasses: a IgA1 e a IgA2 apresentando concentrações diferentes, ou

seja, no soro a IgA1 é a subclasse mais predominante enquanto que nas mucosas estão ambas presentes de forma mais equilibrada e (de Sousa-Pereira & Woof, 2019; Steffen *et al.*, 2020). Este anticorpo é responsável pela/o: **(i)** neutralização **(ii)** impedimento à entrada de agentes patogénicos através da barreira epitelial das mucosas e **(iii)** manutenção da flora normal das mesmas (Perše & Večerić-Haler, 2019).

A **imunoglobulina G (IgG)** é o isotipo mais predominante no sangue e divide-se em 4 subclasses: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4 desempenhando respetivamente funções distintas (Valenzuela & Schaub, 2018). A IgG1 é responsável pela resposta a proteínas, como, por exemplo, proteínas de membrana, a IgG2 é responsável pela resposta a polissacáridos capsulares bacterianos, a IgG3 é um anticorpo fortemente associado a respostas inflamatórias e a IgG4 é responsável pela resposta a alérgenos e o seu desenvolvimento é frequentemente resultado de uma exposição contínua a um antígeno (Vidarsson, Dekkers, & Rispens, 2014; de Taeye, Rispens, & Vidarsson, 2019). Adicionalmente, a IgG1 e a IgG3 estão envolvidos na indução de processos como a ADCC, citotoxicidade dependente do complemento (CDC) e fagocitose celular dependente de anticorpos (ADCP) (de Taeye, Rispens, & Vidarsson, 2019).

A **imunoglobulina M (IgM)** é o primeiro anticorpo a ser expresso na superfície celular das células B, durante o seu desenvolvimento, e o primeiro a ser produzido após a exposição a um antígeno (Schroeder & Cavacini, 2010; Keyt, Baliga, Sinclair, Carroll, & Peterson, 2020). Esta tem um papel essencial nos mecanismos de defesa do organismo juntamente com as células da imunidade inata, no reconhecimento de agentes patogénicos e células cancerígenas e com a IgA na manutenção da flora das mucosas (Jones, Savulescu, Brombacher, & Hadebe, 2020; Keyt, Baliga, Sinclair, Carroll, & Peterson, 2020). Adicionalmente, possui uma forte capacidade de opsonização, pois interfere na ativação da via clássica do complemento, tornando-a fundamental na resposta imune contra bactérias e vírus (Gorovits, 2020; Keyt *et al.*, 2020).

A **imunoglobulina E (IgE)** é um anticorpo que desempenha um papel muito importante nas reações alérgicas, assim como na proteção contra helmintas, desempenhando funções predominantemente mediadas por ligações a recetores na superfície das células (Wu & Zarrin, 2014; Sutton, Davies, Bax, & Karagiannis, 2019). Os recetores presentes na superfície das células para este isotipo, são de dois géneros: o

FcεRI para o qual apresenta alta afinidade e que se encontra expresso em células como os mastócitos e os basófilos e o FcεRII para o qual apresenta baixa afinidade e que é expresso em diversas células como os linfócitos B, de modo a regular a produção de IgE, e os macrófagos de modo a facilitar a apresentação de antígenos, entre outros (Galli & Tsai, 2012; Wu & Zarrin, 2014).

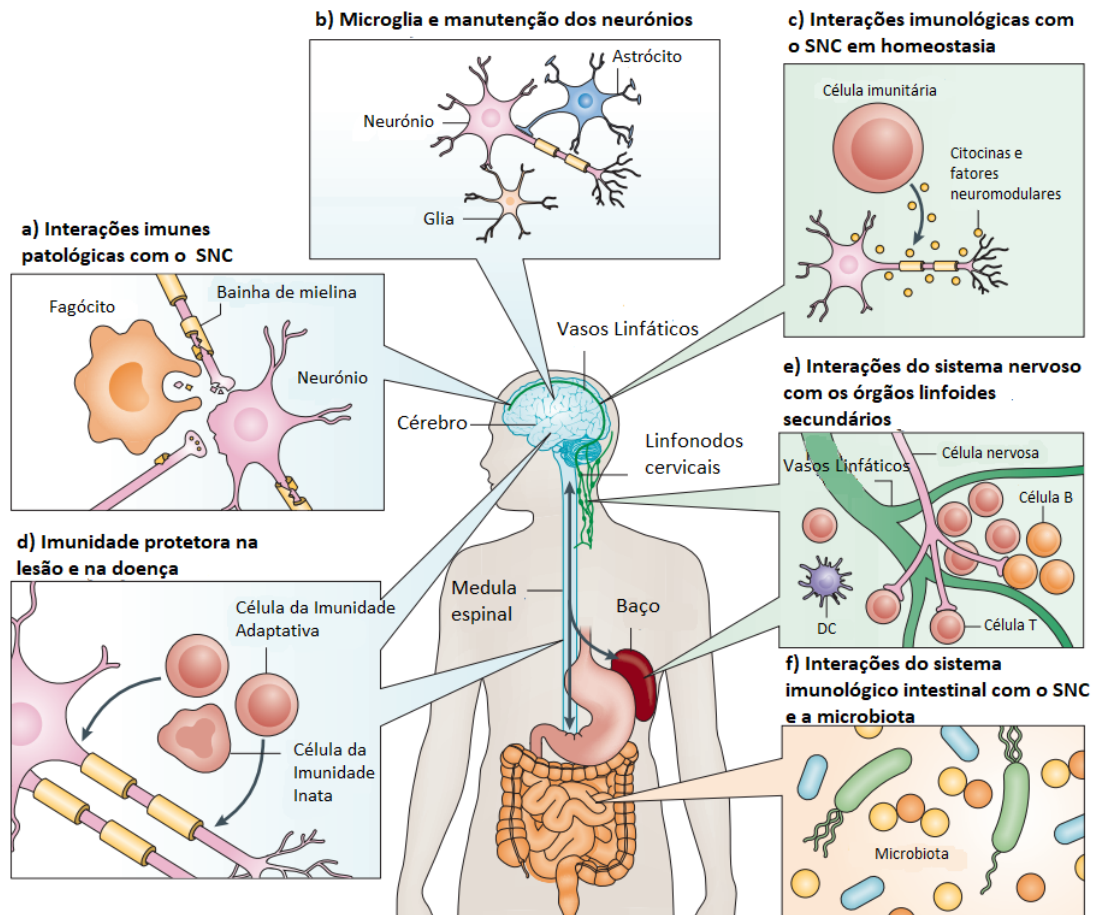
### 3. Neuroimunologia

O sistema imunitário conforme revisto anteriormente, é uma rede altamente complexa, heterogénea e específica, porém impõem-se várias questões: será que este interage diretamente com o sistema nervoso e vice-versa? Será que comunicam de forma bidirecional moldando as respostas de ambos? Se assim for, de que forma isto se procede?

Primeiramente, pensava-se que estes sistemas atuavam independentemente não existindo comunicação entre ambos e que as interações entre estes apenas se restringiam a estados patológicos como o desenvolvimento de doenças autoimunes (Schiller, Ben-Shanan, & Rolls, 2021). No entanto, a partir dos anos 30, com a introdução da neuroimunologia, a compreensão da relação entre o sistema imunitário e o sistema nervoso evoluiu, permitindo responder a questões como as supramencionadas (Kipnis & Filiano, 2018; Schiller *et al.*, 2021).

Desde então, têm sido verificadas interações bidirecionais entre ambos os sistemas, quer em diversas patologias como esclerose múltipla, leucemia aguda, entre outras, como na manutenção do equilíbrio homeostático, sendo uma área de pesquisa com grande crescimento nos últimos anos providenciando conhecimento com grande impacto na saúde (Veiga-Fernandes & Mucida, 2016; Caldwell, Subramaniam, MacKenzie, & Shah, 2020).

O sistema nervoso e o sistema imunitário são os sistemas mais predominantemente envolvidos nas interfaces sensoriais do corpo, percecionando, interpretando e desenvolvendo respostas adequadas a mudanças do meio interno e do meio envolvente (Veiga-Fernandes & Mucida, 2016). O estudo do envolvimento destes dois grandes e complexos sistemas pode ser categorizado em 6 tópicos centrais de pesquisa, que se encontram representados na figura 3.1: **(i)** interações imunes patológicas com o sistema nervoso central (SNC), **(ii)** microglia e manutenção dos neurónios, **(iii)** interações imunológicas com o SNC em homeostasia, **(iv)** imunidade protetora na lesão e na doença, **(v)** interações do sistema nervoso com os órgãos linfoides secundários e **(vi)** interações do sistema imunológico intestinal com o SNC e a microbiota (Kipnis & Filiano, 2018).



**Figura 3.1. As principais áreas de pesquisa da Neuroimunologia. a)** Compreender os mecanismos subjacentes da entrada de células imunológicas no SNC e as interações patológicas entre os mesmos. **b)** O estudo da microglia como sentinelas cerebrais e as suas funções no desenvolvimento e manutenção das sinapses neuronais. **c)** Definições das interações entre o sistema imunológico e o nervoso sob condições homeostáticas e seus efeitos na função cerebral, incluindo uma nova visão das citocinas como neuromoduladores. **d)** O estudo da “imunidade protetora”, abordando os infiltrados imunitários benéficos no SNC após lesão e em doenças neurodegenerativas. **e)** Investigar a inervação de órgãos linfoides secundários e a regulação da atividade imunológica pelo SNC e, por outro lado, os sinais que as células imunológicas e seus produtos transmitem aos nervos periféricos. **f)** Explorar os mecanismos subjacentes ao eixo intestino- imunidade- cérebro (Adaptada de Kipnis & Filiano, 2018).

As interações entre o sistema imunitário e o sistema nervoso podem ocorrer no SNC e no Sistema Nervoso Periférico (SNP) (Godinho-Silva, Cardoso, & Veiga-Fernandes, 2019). No entanto, as respostas imunológicas são moldadas pelo SNP, mais precisamente pelo Sistema Nervoso Autónomo (SNA), assim como pela via sensorial, endócrina e meníngea (Godinho-Silva *et al.*, 2019; Schiller *et al.*, 2021).

O SNC é constituído por neurónios e células gliais, das quais fazem parte principalmente os astrócitos, oligodendrócitos e a microglia que são células imunológicas da imunidade inata que residem no sistema nervoso funcionando em estados homeostáticos (Jha, Jo, Kim, & Suk, 2019). A microglia

são macrófagos residentes no parênquima do SNC, porém existem outros, nomeadamente os macrófagos não-parenquimatosos que são localizados nas meninges, espaços perivasculares e plexo coroide, como por exemplo as células *Kolmer epiplexus* (Ransohoff & Engelhardt, 2012; Voet, Prinz, & van Loo, 2019).

Para além da microglia sabe-se que são expressos no SNC outros componentes da imunidade inata como os TLR e as proteínas do complemento (Webers, Heneka, & Gleeson, 2020). Adicionalmente, há evidências da importância crescente da imunidade meníngea, pois possuem uma diversidade de células imunológicas (Prinz & Priller, 2017).

### 3.1 Imunidade no Sistema Nervoso

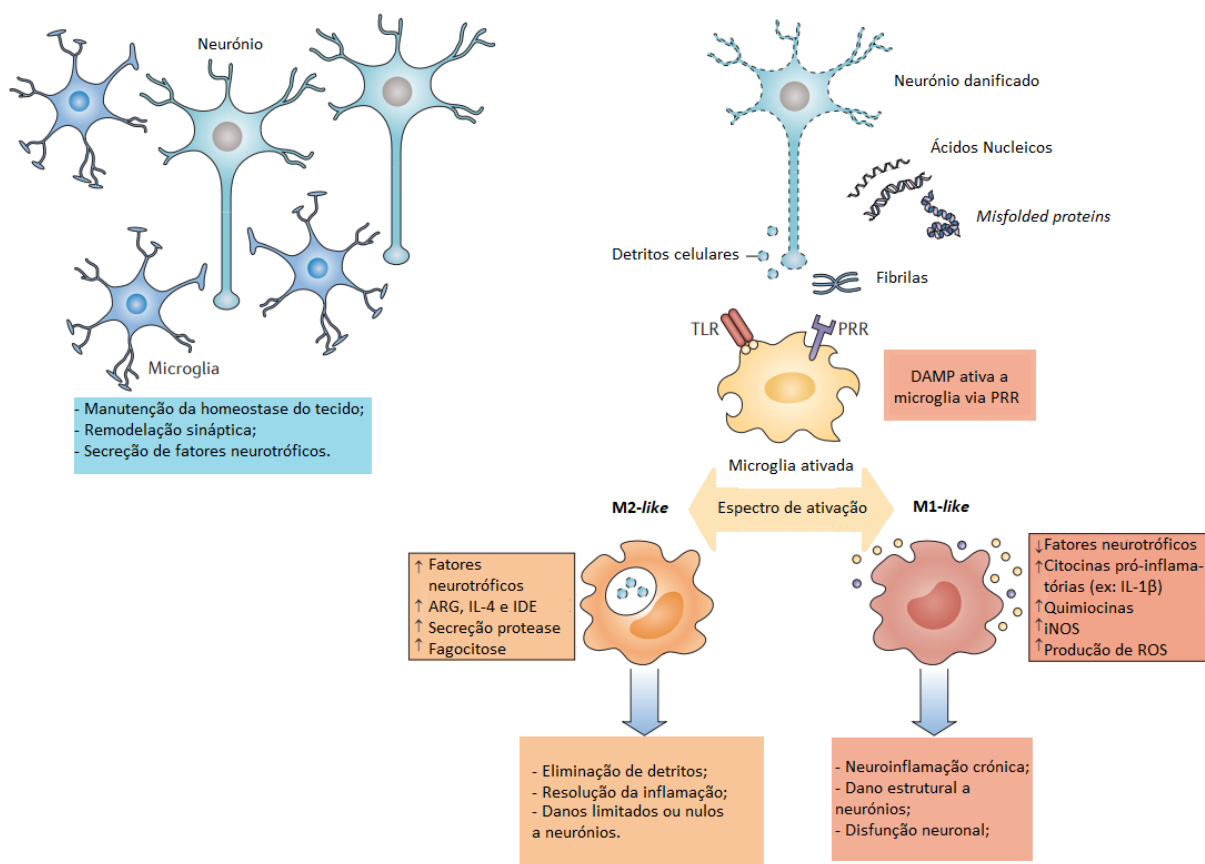
#### 3.1.1 Microglia

A microglia, microgliócitos ou células de Hortega são as células da imunidade inata mais estudadas e definidas em contexto neurológico, representando cerca de 10% das células do SNC, sendo os fagócitos mononucleares mais predominantes neste sistema (Webers *et al.*, 2020; Zengeler & Lukens, 2021).

Esta tem a sua origem no saco vitelino, colonizando o parênquima do SNC no início do seu desenvolvimento, antes da barreira hematoencefálica estar constituída e funcional, possuindo uma morfologia distinta dos restantes macrófagos do sistema imunitário (Shastri, Bonifati, & Kishore, 2013; Zengeler & Lukens, 2021). A microglia está sempre em movimento, para permitir uma interação constante com os vasos sanguíneos, neurónios e astrócitos, de modo a captar todos os sinais do meio envolvente, uma vez que na sua superfície celular são expressos diversos recetores de citocinas, neurotransmissores, neurohormonas, neuromoduladores, assim como PRR (Heneka, Kummer, & Latz, 2014).

Esta é responsável pela manutenção e desenvolvimento do SNC, pois: **(i)** interfere na remodelação sináptica, **(ii)** providencia suporte trófico através da libertação de neurotrofinas, como fator de crescimento nervoso (NGF), fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), neurotrofina-3 (NT3), entre outros e **(iii)** influencia a manutenção do equilíbrio homeostático mediante a fagocitose com conseqüente remoção de inibidores de mielina, detritos e células mortas do SNC (Ousman & Kubers, 2012; Heneka *et al.*, 2014; Wesselingh *et al.*, 2019). Adicionalmente é responsável pela resposta imune local a uma lesão ou infeção (Wesselingh *et al.*, 2019).

A microglia apresenta morfologias distintas, isto é, em repouso apresenta uma morfologia ramificada de modo a monitorizar o meio envolvente estando relacionada com a sua capacidade de manutenção do SNC, porém, quando ativada essencialmente mediante os TLR e citocinas há alteração desta, ocorrendo a retração das suas ramificações e posterior polarização em fenótipo M1 “tóxico” ou M2 “protetor”, conforme representado na figura 3.2 (Shastri *et al.*, 2013; Li & Barres, 2018; Wesselingh *et al.*, 2019). O M1 corresponde a uma resposta inflamatória frequentemente associada a doenças neurológicas e o M2 corresponde a uma resposta anti-inflamatória e remodeladora de tecido (Li & Barres, 2018; Wesselingh *et al.*, 2019).



**Figura 3.2. Ativação e funções da microglia.** A sua ativação depende da força de sinalização, local do tecido e condições do meio, podendo a microglia responder, aumentando a remoção do estimulante ou pela secreção de mediadores inflamatórios. Geralmente a ativação do M2 está associada: (i) ao aumento de secreção de fatores neurotróficos e proteases, (ii) à produção de IL-4, (iii) à expressão das enzimas arginase 1 (ARG1) e da enzima que degrada a insulina (IDE) e (iv) ao aumento da atividade fagocítica. Em contraste a ativação do M1 está associada: (i) à expressão de óxido nítrico sintase induzível (iNOS), (ii) à produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e de mediadores pró-inflamatórios (ex: IL-1β) e (iii) à diminuição da secreção de fatores neurotróficos. Estas respostas divergentes podem determinar se a atividade da microglia conduz à eliminação de fragmentos de tecido e resolução da resposta inflamatória ou se conduz à neuroinflamação crónica. A neuroinflamação crónica pode causar disfunções das células nervosas (Adaptada de Heneka *et al.*, 2014).



### 3.1.2 Toll-like receptors

Os *Toll-like receptors* são *Pattern Recognition Receptors* (PRR) responsáveis pelo reconhecimento de *Damaged-Associated Molecular Patterns* (DAMP) e *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMP), desenvolvendo uma resposta imunitária inata através da ativação de fatores de transcrição como o NF- $\kappa$ B que resulta consequentemente na produção de mediadores pró-inflamatórios (V. Kumar, 2019). O grupo dos TLR é constituído por 10 tipos diferentes (TLR1–TLR10), estando uns restritos à superfície celular e outros às membranas intracelulares (Abg Abd Wahab *et al.*, 2019). Estes estão presentes em diversas células imunitárias, mas conjuntamente tem-se verificado a sua expressão nas células do sistema nervoso central, nomeadamente na microglia, neurónios, oligodendrócitos e astrócitos (Pascual *et al.*, 2021). No entanto, não são todos expressos da mesma forma nestas células, isto é, a microglia e os astrócitos apresentam na sua superfície a maioria dos 10 tipos de TLR, enquanto que nas restantes apenas alguns destes estão presentes (V. Kumar, 2019; Pascual *et al.*, 2021).

Os TLR são um dos componentes da imunidade inata mais importantes nas interações neuroimunes (Abg Abd Wahab *et al.*, 2019). Adicionalmente à sua função de mediação de respostas imunológicas, estes são muito importantes no SNC, isto é, por um lado no seu desenvolvimento mediante a intervenção em diversos processos como a neurogénese e, por outro, na sua reparação, estando também relacionados com a patogenicidade associada à neuroinflamação e às doenças neurológicas (Hemmati *et al.*, 2014).

### 3.1.3 Sistema do Complemento

O sistema do complemento é um mecanismo muito importante na imunidade inata que desempenha diversas funções. Conforme mencionado anteriormente, no capítulo 2, ponto 2.2.2 desta dissertação, estas proteínas são produzidas essencialmente pelo fígado. Adicionalmente a este fator, estes componentes não possuem a capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica o que levaria a deduzir que estes não são encontrados neste sistema (Brennan, Anderson, Taylor, Woodruff, & Ruitenberg, 2012). Mas, contrariamente a este pressuposto estudos têm demonstrado que a maioria dos componentes do sistema do complemento podem ser expressos no SNC, sendo provável a presença de um sistema funcional no mesmo (Brennan *et al.*, 2012; Carpanini,

Torvell, & Morgan, 2019). A microglia e os astrócitos são as células do sistema nervoso que mais expressam proteínas do complemento (Li & Barres, 2018; Carpanini *et al.*, 2019).

Há evidências das funções importantes que o sistema do complemento desempenha no SNC, intervindo no seu desenvolvimento, na manutenção do seu equilíbrio homeostático e na regulação da plasticidade neuronal através de processos como a neurogênese, controlo da função sináptica, entre outros (Brennan *et al.*, 2012; Pekna & Pekny, 2021). Porém, também interfere no desenvolvimento de processos de neurodegeneração mediante a perda de sinapses associadas à idade e declínio cognitivo (Pekna & Pekny, 2021).

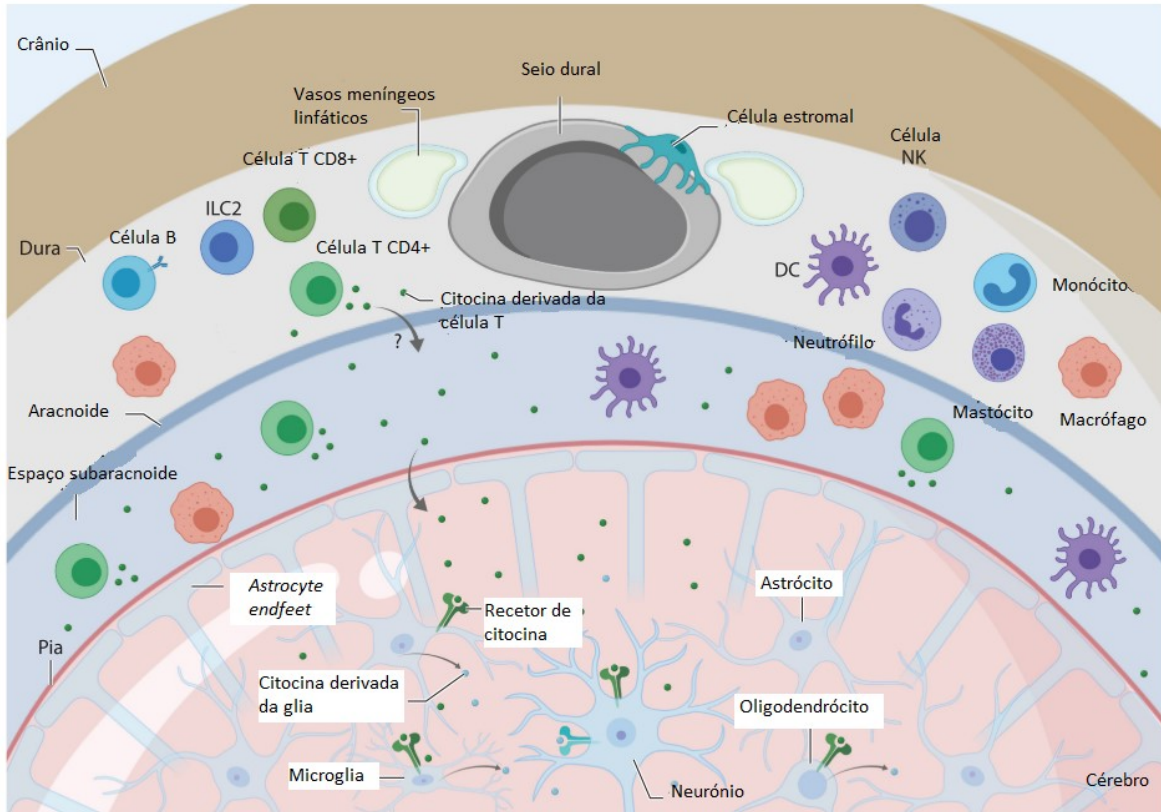
### 3.1.4 Imunidade Meníngea

O sistema nervoso central é protegido por camadas de membranas denominadas de meninges: a dura-máter, que possui vasos linfáticos, a aracnoide-máter e a pia-máter, onde existe entre estas duas últimas camadas referenciadas o espaço subaracnoide onde circula o líquido cefalorraquidiano (Rua & McGavern, 2018; Alves De Lima, Rustenhoven, & Kipnis, 2020).

As meninges têm sido alvo de interesse por possuírem uma diversidade de células da imunidade inata e adaptativa (Papadopoulos, Herz, & Kipnis, 2020): Estudos recentes revelaram não só, a presença de macrófagos, como também de monócitos, células dendríticas e neutrófilos sugerindo-se que sejam células residentes e não apenas células migratórias (Papadopoulos *et al.*, 2020; Ma, Wang, Xu, & Huang, 2021). Adicionalmente, também podem ser encontrados mastócitos, células linfoides inatas e células T, entre outras, mesmo em estados não patológicos (Papadopoulos *et al.*, 2020; Ma *et al.*, 2021). Esta diversidade de células (representada na figura 3.3) está essencialmente presente na dura-máter e algumas no espaço subaracnoide, sendo sugestivo que os vasos linfáticos meníngeos possam intervir na migração das células imunológicas para as meninges (Prinz & Priller, 2017; Alves De Lima *et al.*, 2020).

As meninges para além de conferir proteção ao SNC funcionam como interface, entre este e os tecidos periféricos (Rua & McGavern, 2018). As células imunitárias presentes nas meninges podem: **(i)** influenciar o equilíbrio homeostático do SNC, **(ii)** providenciar proteção contra agentes patogénicos, **(iii)** interferir diretamente na função neuronal através da libertação de citocinas neuromoduladoras, **(iv)** controlar a

sinalização neuronal, entre outros (Rua & McGavern, 2018; Ma *et al.*, 2021). Adicionalmente, a sua disfunção poderá estar associada ao desenvolvimento de doenças neurológicas (Ma, Wang, Xu, & Huang, 2021).



**Figura 3.3. A Imunidade Meníngea e a sua composição celular.** As meninges abrigam uma diversidade de células do sistema imunitário, sendo que, a maior heterogeneidade é encontrada na dura-máter. Embora esta não esteja diretamente em contacto com o parênquima cerebral, as citocinas produzidas pelas células T podem modular a atividade neuronal. No entanto, não está bem clarificado como é que as citocinas penetram a aracnoide para chegar ao líquido cefalorraquidiano. Uma vez neste, as citocinas, provavelmente, têm acesso ao parênquima cerebral por vias perivasculares e podem ativar os neurónios através da sinalização direta do recetor de citocinas ou por outras vias indiretas. Nas vias indiretas, as citocinas são reconhecidas pelas células da glia (astrócitos, microglia, oligodendrócitos), que por sua vez, libertam citocinas capazes de modular a função dos neurónios (DC) *Dendritic cells* (Adaptada de Alves De Lima *et al.*, 2020).

### 3.2 Psiconeuroimunologia

O sistema imunitário e o sistema nervoso comunicam entre si de forma bidirecional, moldando as respostas de ambos (Soria *et al.*, 2018). No entanto, outros fatores poderão influenciar esta intercomunicação, existindo por isso, um aumento progressivo do interesse, pela área médica e científica, na provável influência do comportamento e fatores sociais na ligação entre o sistema imunitário e o sistema nervoso (Zachariae, 2009).

Pelo que se levantam questões como: Poderão estes sistemas ser afetados por experiências de vida, como eventos de vida *stressantes*/comportamentos? Poderá, por exemplo, o *stress* alterar a resposta imunitária e nervosa e contribuir para o aumento da suscetibilidade ou desenvolvimento de patologias? De forma a providenciar respostas, surgiu outro conceito subjacente à neuroimunologia,- a psiconeuroimunologia (Straub & Cutolo, 2018).

Esta área interdisciplinar, surgiu nos anos 70 preenchendo a lacuna existente entre o comportamento, o sistema nervoso e o sistema imunitário, podendo adicionalmente denominar-se de psiconeuroendocrinoimunologia (PNEI) (Dinan & Cryan, 2017; Soria *et al.*, 2018). Isto é, à semelhança da comunicação bidirecional que se verifica entre o sistema nervoso e o sistema imunitário, mediante a PNEI, tem-se constatado a existência de outro interveniente nesta intercomunicação, o sistema endócrino (Vojvodic *et al.*, 2019). Esta inter-relação resulta de uma extensa rede de hormonas, citocinas entre outros que modelam diversas respostas, nomeadamente a resposta imune (Vojvodic *et al.*, 2019).

À luz da PNEI, a forma como é conhecida e encarada a ligação entre a mente e a fisiologia humana tem mudado ao longo dos anos, emergindo um modelo em que ambas são mutuamente influenciadas e coordenadas (Bottaccioli *et al.*, 2021). De modo a contribuir para avanços no conhecimento nesta área surgiu a *PsychoNeuroImmunology Research Society* (PNIRS).

A PNIRS é uma organização internacional que engloba informação proveniente de diversas áreas, como: psicologia, imunologia, psiquiatria, medicina comportamental, neurociências entre outras, de modo a providenciar conhecimento, no que concerne, à influência comportamental e da mente na saúde, na doença e nas interações entre os sistemas envolvidos (“PNIRS,” n.d.).

Um marco importante desta organização foi a criação, em 1987, do jornal oficial *Brain, Behaviour, and Immunity* (“PNIRS,” n.d.). Este jornal reúne diversos estudos que preenchem progressivamente a lacuna existente na intercomunicação entre a mente, o comportamento, o cérebro e a imunidade e inclui áreas de investigação como: **(i)** as hormonas e neurotransmissores envolvidos na resposta ao *stress* e as suas implicações no sistema imunitário e no cérebro, **(ii)** funções das hormonas e citocinas no sistema imunitário e no SNC, **(iii)** inflamação, neurociência e comportamento, **(iv)** cancro, cérebro e imunidade, **(v)** influências psicossociais, comportamentais e neuroendócrinas na imunidade e no desenvolvimento, assim como na progressão de patologias mediadas

imunologicamente, entre outras (Bonneau, Padgett, & Sheridan, 2007; “PNIRS,” n.d.). O crescimento e desenvolvimento da investigação nestas áreas de pesquisa, permitiu responder a diversas questões como as supramencionadas neste subcapítulo.

Um dos fatores sociais que ganha cada vez mais destaque na sociedade é o *stress*, exercendo uma importante influência na saúde humana (Veru, Laplante, Luheshi, & King, 2014; Vasileva, Ivanovska, Murdjeva, Saracheva, & Georgiev, 2019). Esta influência gera preocupações, no que concerne, à possível relação entre o *stress* e os riscos que acarreta para a saúde, mediante a desregulação e disfunções que provocam desequilíbrio homeostático no organismo, podendo conduzir a um aumento da suscetibilidade do indivíduo a patologias, ou, até para o desenvolvimento das mesmas (G. D. Marshall, 2011; Vasileva, Ivanovska, Murdjeva, Saracheva, & Georgiev, 2019). Estas consequências poderão ser explicadas pela presença de uma rede imunológica cerebral e pela ligação estreita que existe entre a inflamação e o sistema imunitário (Veru *et al.*, 2014; Bottaccioli *et al.*, 2021).

Os efeitos negativos provocados pelo *stress* serão mencionados, no capítulo 4, ponto 4.1 desta dissertação, no entanto, primeiramente é pertinente perceber no que consiste o *stress* e a forma como este é percebido pelo organismo.



#### 4. Stress

A Organização Mundial de Saúde (OMS) classificou o *stress* como a “*Epidemia de saúde do século XXI*” (“WHO | World Health Organization”). O *stress* tornou-se uma característica bastante vigente na sociedade moderna, que perante o contexto pandémico em que vivemos desde 2019, com o aparecimento da COVID-19, aumentou significativamente em todo o mundo (Pascoe, Thompson, Jenkins, & Ski, 2017; Cui *et al.*, 2021). Este aumento do *stress* em contexto pandémico já é constatado em estudos, nomeadamente, numa revisão sistemática e meta-análise (Salari *et al.*, 2020) que teve como objetivo verificar a prevalência da ansiedade, depressão e *stress* na população em geral durante a pandemia. Mediante este estudo, Salari e col. constataram que em 5 estudos com uma amostra total de 9074 indivíduos a prevalência de *stress* foi cerca de 29,6% (Salari *et al.*, 2020).

O *stress*, conforme supramencionado, é bastante frequente, no entanto, surgem questões pertinentes: Em que consiste? Poderá ser classificado em vários tipos? Será um fator necessariamente negativo? Será o *stress* percebido de forma idêntica por todos os indivíduos?

O conceito de *stress* foi introduzido pela primeira vez na linguagem científica e médica, em 1956, por Hans Selye que o descreveu como “*nonspecific response of the body to any demand*”(Goldstein, 2010; Tan & Yip, 2018). Desde então, foram realizados esforços, de modo a tornar esta definição mais concreta e objetiva (Romero, Dickens, & Cyr, 2009). Por se tratar de um conceito ambíguo que engloba vários fatores como: *stressor*, *stressful stimulus* e *stress response* e ser difícil de determinar quando a resposta ao *stress* se torna patológica, esta definição não se tornou fácil de obter (Romero *et al.*, 2009). Porém, com a introdução do conceito de homeostasia na compreensão do *stress*, esta definição tornou-se mais completa, isto é, o *stress* começou a ser visto como “*a sensed threat to homeostasis, in which the response has a degree of specificity depending on the particular challenge to homeostasis and the organism’s perceptions of the stressor and ability to cope with it*” (Goldstein & Kopin, 2007; Goldstein, 2010). Atualmente, esta definição foi simplificada e o *stress* é definido como “*A state of homeostasis being challenged*”(Lu, Wei, & Li, 2021).

O *stress* pode ser classificado em duas formas: (i) tendo em conta a sua definição, ou seja, dependendo da forma como “desafia” a homeostasia do organismo ou (ii) dependendo da sua duração e intensidade, sendo esta a mais comumente utilizada (Bakusic, Schaufeli, Claes, & Godderis, 2017; Cui *et al.*, 2021; Lu *et al.*, 2021).

Tendo em conta a classificação (i) pode ser classificado em *sustress*, *distress* e *eustress* (representado na figura 4.1) (Lu *et al.*, 2021).

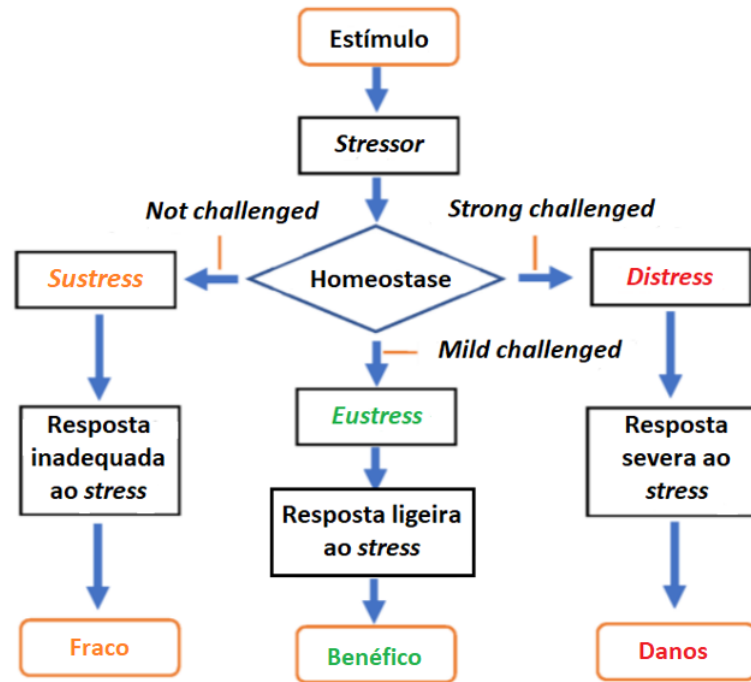


Figura 4.1. Tipos de *stress* em função do impacto na homeostase (Adaptada de Lu *et al.*, 2021).

Tendo por base a classificação (ii) o *stress* pode ser dividido em agudo e crónico (Cui *et al.*, 2021). O **stress agudo** é aquele que precede um episódio único, que não se repete e é de pouca durabilidade, podendo desempenhar um papel benéfico de adaptação e reação do organismo a mudanças ambientais e sociais (Bakusic *et al.*, 2017; Cui *et al.*, 2021). O **stress crónico** é resultado da exposição frequente e prolongada a um episódio stressante acarretando risco elevado de desenvolvimento de perturbações em múltiplos sistemas (Bakusic *et al.*, 2017; Miao, Wang, & Sun, 2020; Cui *et al.*, 2021).

O efeito que o *stress* provoca no indivíduo é influenciado pela forma como o mesmo o percebe tendo em conta a sua experiência, comportamentos, resistência e até fatores genéticos (Pondeljčak & Lugović-Mihić, 2020). Por isso, a forma como o



*stress* é gerido pelo organismo varia de indivíduo para indivíduo, podendo apresentar manifestações distintas.

Segundo o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), o *stress* pode causar sentimentos como medo, raiva e frustração; mudanças no apetite, energia, desejos e interesses; dificuldade de concentração e na tomada de decisões; dificuldades para dormir ou pesadelos; reações físicas como dores de cabeça, dores no corpo, problemas de estômago e erupções cutâneas; piora problemas crônicos de saúde assim como do estado mental; estimula o aumento do uso de tabaco, álcool e outras substâncias (“Coping with Stress,” n.d.).

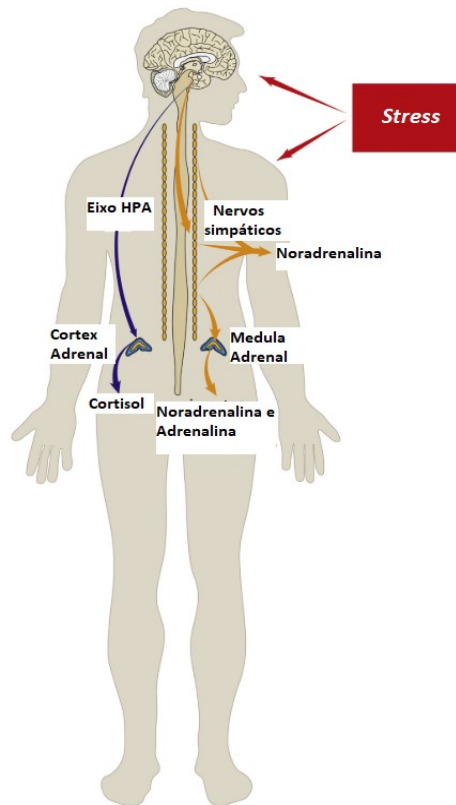
Em Portugal, um estudo realizado pelo Instituto Ricardo Jorge em 2015, com uma amostra de 4911 indivíduos, teve como objetivo perceber a prevalência de *distress* na população portuguesa e a sua associação a diversas variáveis sociodemográficas (Santos *et al.*, 2017). Neste estudo constataram que 22,5% da população com idades compreendidas entre os 25 e os 74 anos apresentava *distress* (Santos *et al.*, 2017). Adicionalmente, a prevalência de *distress* nas mulheres foi o dobro do observado nos homens (Santos *et al.*, 2017).

Sabe-se que o *stress* é considerado um fator de risco entre 75%-90% das doenças (Liu, Wang, & Jiang, 2017). Este risco está associado a situações como: **(i)** nos efeitos a longo-prazo do impacto de eventos *stressantes* na gravidez e na infância, **(ii)** doenças cardíacas **(iii)** asma e **(iv)** cancro (Straub & Cutolo, 2018).

## 4.1 O Impacto do *Stress*

### 4.1.1 Principais vias envolvidas na perceção do *Stress*

O *stress* é percecionado pelo organismo através do sistema nervoso central (Pondeljak & Lugović-Mihić, 2020). Pensa-se que este seja mediado por duas vias principais, representadas na figura 4.2: o **eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA)** e o **sistema nervoso simpático (SNS)**, resultando respetivamente na libertação de glucocorticoides e na secreção de noradrenalina e adrenalina podendo atuar diretamente nas células do sistema imunitário, pois estas expressam recetores  $\alpha$ -adrenérgicos e  $\beta$ -adrenérgicos (Pondeljak & Lugović-Mihić, 2020; Schiller *et al.*, 2021).



**Figura 4.2.** Principais vias envolvidas na percepção do *stress* (Adaptada de Mravec, Tibensky, & Horvathova, 2020).

O **eixo HPA**, quando ativado, de modo a gerar uma resposta ao *stress*, induz a produção, pelo hipotálamo, de fator de libertação de corticotrofina, que por sua vez é transportada até à adeno-hipófise estimulando a secreção de hormona adrenocorticotrófica (ACTH) (Y. Chen & Lyga, 2014; Umamaheswaran, Dasari, Yang, Lutgendorf, & Sood, 2018). A ACTH é libertada na corrente sanguínea onde vai mediar a secreção, pelo córtex adrenal, de glucocorticoides como o cortisol, que é uma das hormonas envolvida na resposta ao *stress* (Y. Chen & Lyga, 2014; Umamaheswaran *et al.*, 2018).

Quando o eixo HPA é ativado cronicamente, pode resultar no seu desequilíbrio com consequente libertação excessiva de glucocorticoides levando ao desenvolvimento de patologias e desregulação do sistema imunitário (Russell & Lightman, 2019; Pondeljak & Lugović-Mihić, 2020). Esta desregulação, deve-se ao facto de os glucocorticoides possuírem a capacidade de intervir em diversos componentes e processos do sistema imunitário como: **(i)** indução da apoptose de células da imunidade adaptativa como os linfócitos T e de células da imunidade inata como neutrófilos,

basófilos e eosinófilos, **(ii)** regulação de diversos genes pró-inflamatórios que codificam para citocinas e enzimas inflamatórias e **(iii)** inibição da apresentação de antígenos, da expressão do MHC-II e de anticorpos (Russell & Lightman, 2019).

O **sistema nervoso simpático** quando ativado conduz à libertação de noradrenalina e promove a libertação de adrenalina pela medula adrenal, assim como pelos nervos simpáticos que enervam o baço, gânglios linfáticos, medula óssea, entre outros (Y. Chen & Lyga, 2014; Eckerling, Ricon-Becker, Sorski, Sandbank, & Ben-Eliyahu, 2021). Estas são responsáveis pela resposta de “luta ou fuga”, levando, por exemplo, ao aumento da frequência cardíaca, da respiração e da transpiração, constrição de vasos sanguíneos e dilatação da pupila (Y. Chen & Lyga, 2014). O SNS pode desempenhar funções contraditórias na resposta imune, ou seja, por um lado pode ter um papel estimulador que leva por exemplo à ativação, migração e proliferação de células imunitárias, produção de citocinas pelas mesmas e ativação da imunidade humoral, ou mais especificamente através dos recetores  $\beta$ -adrenérgicos com a proliferação de linfócitos T CD4<sup>+</sup> (Racosta & Kimpinski, 2016; Schiller *et al.*, 2021). Por outro lado, pode ter um papel imunossupressor, por exemplo, com a inibição da libertação de TNF pelos macrófagos mediante os recetores  $\beta$ -adrenérgicos (Schiller *et al.*, 2021).

#### 4.1.2 O stress e a inflamação

A inflamação é uma resposta essencial do sistema imunitário a infeções e danos nos tecidos, podendo ser regulada localmente ou sistemicamente (Dolsen, Crosswell, & Prather, 2019). No entanto, quando excessivamente ativada devido, por exemplo, à exposição prolongada ao *stress*, pode levar a efeitos prejudiciais em diversos sistemas (Liu *et al.*, 2017; Müller, 2018).

Existe assim a libertação de determinados mediadores pró-inflamatórios que são comuns ao *stress* crónico e à inflamação, nomeadamente a/o: **IL-6** que, por sua vez, o seu aumento induz a libertação de proteína C reativa, **TNF- $\alpha$**  e **IL-1 $\beta$**  (Liu *et al.*, 2017; Dolsen *et al.*, 2019). A IL-1 $\beta$  é uma citocina pró-inflamatória potente que intervém na síntese de prostaglandinas e na ativação de neutrófilos, linfócitos T e B (Zefferino, Di Gioia, & Conese, 2021). Adicionalmente, à libertação de mediadores pró-inflamatórios, há a ativação do fator de transcrição **NF- $\kappa$ B** (Liu *et al.*, 2017).

Há evidências do papel central que os processos inflamatórios desempenham na conexão entre o impacto do *stress* crônico e o desenvolvimento de determinadas doenças, como patologias neurológicas e cardíacas, comprovando que a exposição crônica ao *stress*, acarreta problemas a longo prazo, principalmente aqueles que estejam relacionados com a inflamação (Rohleder, 2019).

#### **4.1.2.1 O *stress* e a inflamação na gravidez e infância**

Ao longo do desenvolvimento e crescimento do ser humano, existem períodos vulneráveis (Pervanidou & Chrousos, 2018). Alguns estudos sugerem, por exemplo, que as crianças quando sujeitas ao *stress* podem revelar efeitos significativos nas estruturas e funções cerebrais que podem ter impacto na vida futura (Danese & J Lewis, 2017; Pervanidou & Chrousos, 2018). Isto pode ocorrer mediante diversos mecanismos, como: **(i)** os efeitos da inflamação na função cerebral, **(ii)** a precoce ativação do sistema imunitário no desenvolvimento do cérebro, **(iii)** a maior sensibilização das células do sistema nervoso e **(iv)** a ativação do eixo HPA (Danese & J Lewis, 2017).

Um período especialmente vulnerável é a gravidez, pois representa uma fase onde ocorre o desenvolvimento do sistema nervoso do feto, caracterizado particularmente por um aumento da neuroplasticidade, tornando o cérebro bastante sensível a mudanças do meio (Avitsur, Levy, Goren, & Grinshpahet, 2015; Hantsoo, Kornfield, Anguera, & Epperson, 2019).

Há evidências de que a exposição da mãe a *stress* crônico pode moldar ou reprogramar alterações que podem persistir no tempo, aumentando a vulnerabilidade dos indivíduos para o desenvolvimento de diversas patologias (Avitsur *et al.*, 2015). Depreende-se que o *stress* na gravidez pode conduzir a um processo denominado de ativação imune materna (Minakova & Warner, 2018). A ativação imune materna consiste em: **(i)** alterações nas concentrações dos mediadores inflamatórios na circulação sanguínea materna, **(ii)** aumento da transcrição de genes pró-inflamatórios na placenta e **(iii)** aumento da produção pelas células do sistema imunitário de citocinas pró-inflamatórias, conduzindo a um estado de inflamação persistente (Minakova & Warner, 2018).

Um dos fatores que tem emergido como um papel muito importante na ativação imune materna é a microglia, que são células da imunidade inata, que interferem no desenvolvimento do cérebro, conforme mencionado anteriormente nesta dissertação,

sendo por isso, bastante sensíveis a alterações no meio (Han, Patel, Jones, & Dale, 2021). Adicionalmente, sugere-se que o *stress* no início de vida, isto é, no período pós-natal pode também estar relacionado com a indução de alterações na microglia, através, por exemplo, da desregulação de genes expressos nestas células no seu estado imaturo e do aumento da capacidade fagocitária da microglia (Lenz & Nelson, 2018).

#### 4.1.2.2 O *stress* e a inflamação nas doenças cardíacas

O *stress* crónico está associado a efeitos negativos nas doenças cardíacas, sendo considerado um fator de risco para o desenvolvimento destas patologias e para o seu prognóstico (Wirtz & von Känel, 2017; Vaccarino *et al.*, 2021). Como o *stress* está principalmente associado a patologias que têm por base processos inflamatórios, destaca-se assim as suas implicações em doenças coronárias e aterosclerose (Wirtz & von Känel, 2017; Straub & Cutolo, 2018).

Numa revisão levada a cabo por Fioranelli e col, os autores sugerem que o impacto negativo que o *stress* possui se deva, por um lado, à desregulação do eixo HPA que leva a: (i) formação de placas ateroscleróticas, (ii) aumento da tensão arterial, (iii) resistência insulínica e (iv) adiposidade (Fioranelli *et al.*, 2018). E, por outro, por processos inflamatórios, pela presença de fatores como IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , proteína C reativa e o fator de transcrição NF- $\kappa$ B, que são identificados em doentes cardíacos, conduzindo a uma resposta imune pró-inflamatória com consequências como, disfunção endotelial e trombose (Halaris, 2013a, 2013b; Fioranelli *et al.*, 2018). No entanto, estudos adicionais são necessários de modo a perceber de forma mais pormenorizada os mecanismos subjacentes.

#### 4.1.3 O *stress*, a imunidade e a asma

Há evidência do papel que o *stress* poderá desempenhar em patologias de natureza alérgica, destacando-se o seu impacto na asma (Theoharides *et al.*, 2012). Segundo a *Global Initiative for Asthma* (GINA), a asma é definida como “*heterogeneous disease, usually characterized by chronic airway inflammation*”, que se deve ao envolvimento de diversas células do sistema imunitário como, por exemplo: Th2, eosinófilos e mastócitos, que se acumulam na mucosa respiratória, e de células não específicas como: fibroblastos, células do músculo liso, entre outros (Global Initiative

Asthma, n.d.; Palumbo, Prochnik, Wald, & Genaro, 2020). Adicionalmente, a GINA, refere que esta patologia apresenta vários fenótipos, tendo em conta características clínicas, demográficas e fisiopatológicas destacando-se a asma alérgica, asma não-alérgica e asma associada à obesidade (Global Initiative Asthma, n.d.).

Estudos têm demonstrado um possível envolvimento do *stress* crónico na asma, que poderá levar a **efeitos diretos** como: **(i)** exacerbação de sintomas, **(ii)** diminuição dos recetores de glucocorticoides e  $\beta$ 2-adrenérgicos e **(iii)** diminuição da resposta à terapêutica (Landeo-Gutierrez & Celedón, 2020; Grant, Croce, & Matsui, 2022). Por outro lado, poderá levar a **efeitos indiretos** através do: aumento de peso, uso de tabaco entre outros, que conseqüentemente levam a efeitos diretos na patologia (Landeo-Gutierrez & Celedón, 2020).

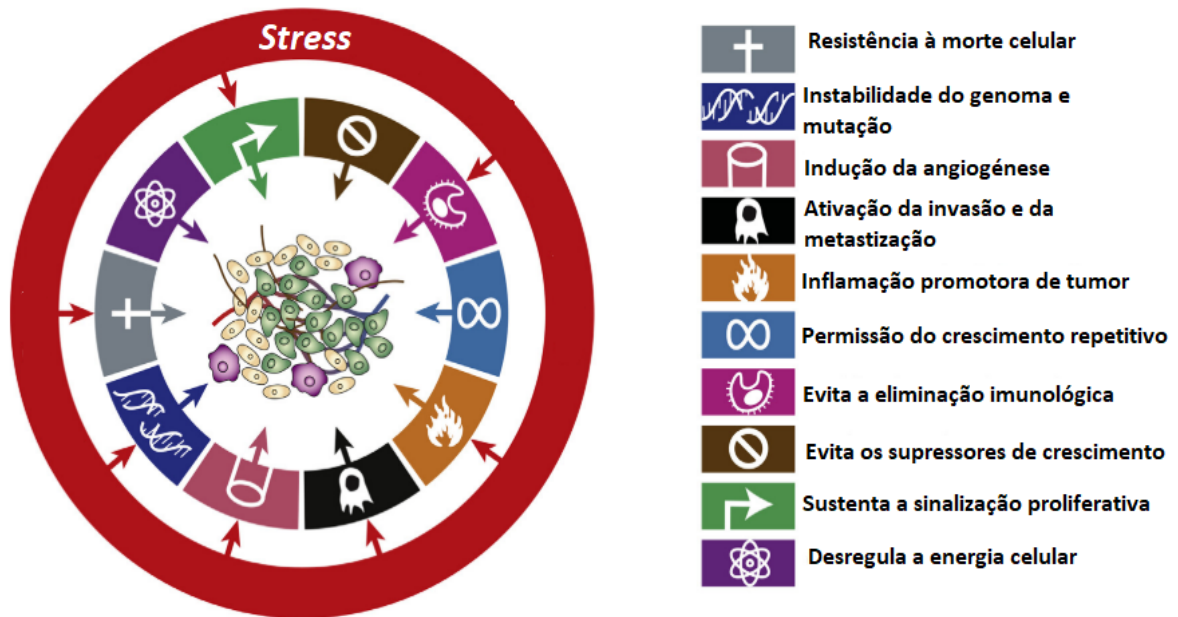
A exacerbação de sintomas, poderá estar mais associada ao fenótipo de asma alérgica pela predominância de resposta das Th2 em detrimento das Th1 (Grant *et al.*, 2022). Isto é, sugere-se que como o *stress* conduz à ativação do eixo HPA com libertação de glucocorticoides de forma desequilibrada, resulte na diminuição da capacidade das APC libertarem IL-12, suprimindo, por isso, a diferenciação em Th1 (Ohno, 2017; Miyasaka, Dobashi-Okuyama, Takahashi, Takayanagi, & Ohno, 2018). No entanto, por outro lado, promove a libertação de IL-4 conduzindo a uma estimulação da diferenciação em Th2 (Ohno, 2017; Miyasaka *et al.*, 2018). Conseqüentemente, com o aumento de Th2 existe uma predominância de citocinas destes linfócitos, como IL-4, IL-5 e IL-13 que conduzem a um aumento da produção de IgE, mastócitos e eosinófilos, exacerbando a inflamação (G. D. Marshall & Tull, 2018; Miyasaka *et al.*, 2018).

Adicionalmente, sugere-se que a libertação excessiva de glucocorticoides conduz à supressão da atividade das Treg, contribuindo para o desequilíbrio na resposta imunitária (Theoharides *et al.*, 2012; Ohno, 2017; Miyasaka *et al.*, 2018).

A diminuição dos recetores de glucocorticoides e  $\beta$ 2-adrenérgicos, como resultado à exposição do *stress*, poderá estar associada à diminuição da expressão de genes que codificam para estes dois recetores nas células do sistema imunitário, podendo conduzir a uma menor resposta à terapêutica (Rosenberg, Miller, Brehm, & Celedón, 2014; Palumbo *et al.*, 2020).

#### 4.1.4 O *stress*, a imunidade e o cancro

O *stress* crónico está associado a múltiplas patologias, entre elas o cancro (Liu *et al.*, 2017). Há evidências de que o *stress* esteja envolvido no crescimento, progressão e aumento da metastização de tumores malignos (Liu *et al.*, 2017). Adicionalmente, há dados que sugerem que o *stress* pode afetar 7 das 10 características do cancro, conforme representado na figura 4.3 (Mravec *et al.*, 2020).



**Figura 4.3.** As características do tumor que o *stress* pode afetar (Adaptada de Mravec *et al.*, 2020).

Estas características do tumor que podem ser afetadas pelo *stress* sugere-se que sejam essencialmente mediadas por um lado, devido à estimulação do eixo HPA e do SNS, resultando na libertação, sistemicamente ou localmente, de glucocorticoides e catecolaminas que, por sua vez, podem ligar-se diretamente aos recetores expressos nas células cancerígenas e células do sistema imunitário (Mravec *et al.*, 2020; Eckerling *et al.*, 2021). E, por outro lado, indiretamente através da supressão do Sistema Imunitário e de alterações no microambiente do tumor, contribuindo para o “escape do mesmo” (Mravec *et al.*, 2020).

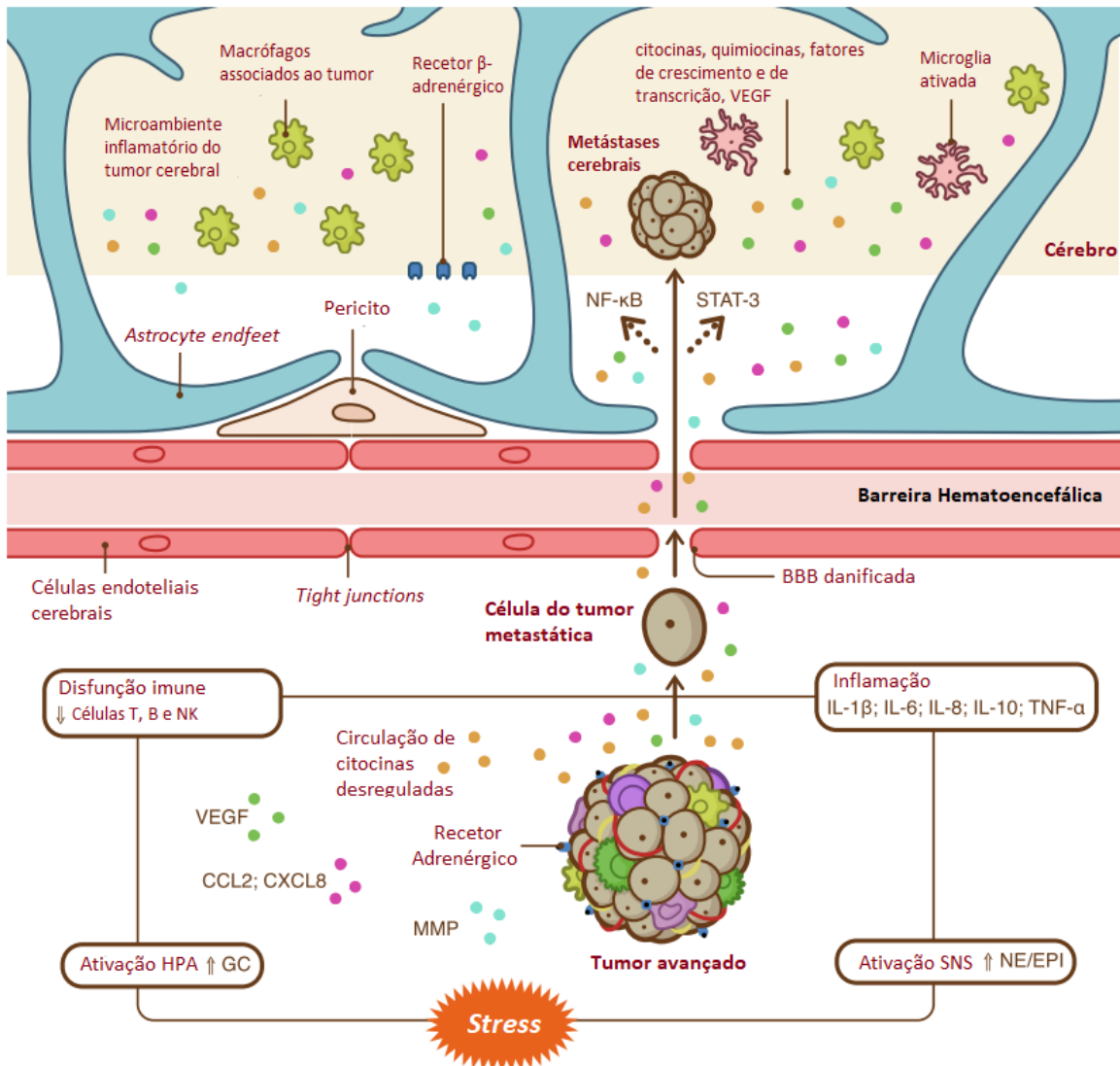
Apesar de existir diversos mecanismos a partir dos quais o *stress* pode interferir no tumor, para a presente dissertação é pertinente a forma como o sistema imunitário intervém na relação entre o *stress* e o cancro. É sugerido que esta relação seja essencialmente mediada por mecanismos, como: **(i) a imunossupressão** e **(ii) a inflamação crónica** - estado persistente de inflamação (Abbott & Ustoyev, 2019).

A **imunossupressão** contribui para a progressão e evasão do tumor, pois o *stress* pode inibir processos como: a proliferação de células do sistema imunitário e a atividade das células dendríticas, B, T e NK e, por outro lado, ativar células imunossupressoras como linfócitos T e B reguladores e macrófagos associados a tumores (Antoni & Dhabhar, 2019; Dai *et al.*, 2020; Cui *et al.*, 2021). Por sua vez, há evidência do papel que estes macrófagos exercem no crescimento do tumor, através da produção de extensas quantidades de mediadores pró-inflamatórios e fatores pro-angiogénicos como fatores de crescimento endotelial vascular (VEGF), IL-8 e metaloproteinases da matriz (MMP) (Umamaheswaran *et al.*, 2018; Eckerling *et al.*, 2021).

A **inflamação crónica** contribui para a progressão maligna e até para o aumento da agressividade do crescimento do tumor, mediante: **(i)** a indução de alterações no microambiente tumoral através da presença de mediadores inflamatórios como citocinas (como IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ ), quimiocinas, prostaglandinas, entre outros e da presença de células inflamatórias e **(ii)** a ativação de fatores de transcrição como o NF- $\kappa$ B e STAT-3 (Dai *et al.*, 2020; Seiler, Sood, Jenewein, & Fagundes, 2020). Os fatores de transcrição NF- $\kappa$ B e STAT-3 regulam a expressão de genes envolvidos em diversos processos como respostas inflamatórias, proliferação de células e apoptose (Seiler *et al.*, 2020).

Adicionalmente, há evidências de que a inflamação crónica esteja envolvida na indução da formação do tumor (Antoni & Dhabhar, 2019). Este facto poderá explicar, por exemplo, a maior probabilidade de desenvolvimento de cancro colorretal associada a patologias inflamatórias como síndrome do intestino irritável, doença de Crohn e colite ulcerosa (Antoni & Dhabhar, 2019). A figura 4.4 representa os efeitos que o *stress* pode ter na metastização de um tumor, nomeadamente no cérebro.





**Figura 4.4. Os efeitos do *stress* na metastização de um tumor no cérebro.** O *stress* induz a desregulação do eixo HPA e SNS, através da libertação de glucocorticoides, noradrenalina e adrenalina, contribuindo para o aumento da resposta inflamatória. A libertação desregulada de glucocorticoides e catecolaminas suprime a atividade das células T, B e NK. A inflamação sistêmica é associada ao aumento da expressão de marcadores inflamatórios, que consequentemente podem alterar a estrutura e função da barreira hematoencefálica (BBB), incluindo a rutura da interface, perda da função das *tight junction* e dano endotelial resultando no aumento da permeabilidade vascular. Consequentemente os defeitos na BBB, permitem não só a passagem de citocinas como também a disseminação de células tumorais para o cérebro. As hormonas do *stress* estimulam a produção de fatores pro-angiogénicos como VEGF e outros fatores de crescimento mediante a sinalização  $\beta$ -adrenérgica e aumentam a migração, invasão e adesão ao endotélio. As citocinas também promovem a invasão de metástases tumorais ativando as vias de sinalização mediante o STAT3 e NF- $\kappa$ B. (VEGF) Fator de crescimento endotelial vascular; (CCL2, CXCL8) quimiocinas; (NE) Norepinephrine; (E) Epinephrine; (GC) Glucocorticoids (Adaptada de Seiler *et al.*, 2020).



## 5. Conclusões

O sistema imunitário é uma rede de células, tecidos e órgãos altamente específicos que desempenham uma heterogeneidade de funções estando em permanente comunicação com outros sistemas do organismo e com o exterior. A sua complexidade, a capacidade de intervenção em múltiplos processos do organismo, a especificidade, a adaptação, a exposição diária a fatores intrínsecos e a fatores extrínsecos, como mudanças do ambiente e o modo de vida da sociedade vigente, torna-o um aliado à compreensão de como estes fatores nos afetam e o seu impacto no aumento da suscetibilidade para o desenvolvimento de patologias.

Apesar da sua capacidade de interação com outros sistemas, há algumas lacunas no que se refere à sua interação com o sistema nervoso, sendo a Neuroimunologia uma área de pesquisa que ainda padece de compreensão.

A partir da informação consultada foi possível constatar que há células do sistema imunitário expressas no SNC, como a microglia e que o sistema nervoso também possui outros componentes do sistema imunitário, nomeadamente o sistema do complemento e TLR. Adicionalmente, depreende-se que haja migração das células imunitárias para o sistema nervoso em estados patológicos e até em homeostasia, devido à presença de vasos linfáticos nas meninges e que estas possuem uma diversidade de células imunológicas.

Estes componentes supramencionados não só estão envolvidos em funções imunológicas, como também estão envolvidos no desenvolvimento e na manutenção do SNC, desempenhando um papel no desenvolvimento de doenças neurológicas. É, por isso, imperativo que sejam feitos estudos adicionais nesta área, pois cria uma janela de oportunidade para um conhecimento mais aprofundado da forma como ocorre o desenvolvimento de determinadas patologias, podendo no futuro providenciar novos alvos terapêuticos e novas abordagens que seguramente terão um grande impacto na saúde.

Sabe-se que há fatores que poderão aumentar a suscetibilidade do indivíduo para o desenvolvimento de patologias, nomeadamente o *stress*. Este tem grande impacto na população atual sendo transversal à maioria dos indivíduos.

Uma vez que o sistema imunitário e o sistema nervoso interagem entre si, é de prever que o *stress* tenha repercussão na resposta imunitária levando ao desenvolvimento de patologias. Este impacto é explicado e compreendido mediante a psiconeuroimunologia que relaciona o comportamento, o sistema imunitário e o sistema nervoso.

Mediante a informação consultada, a resposta ao *stress* é mediada essencialmente por duas vias: pelo eixo HPA e pelo SNS, contribuindo para a libertação de glucocorticoides e catecolaminas com impacto em funções do sistema imunitário.

Depreende-se que o sistema imunitário funcione como intermediário entre o *stress* e o desenvolvimento de doenças, através de mecanismos desregulados de inflamação e imunossupressão. Assim, o *stress* pode conduzir à/ao: **(i)** ativação da imunidade materna **(ii)** indução de alterações na microglia no período pós-natal, **(iii)** doenças cardíacas, **(iv)** exacerbação da asma **(v)** crescimento, progressão e aumento da metastização de tumores malignos.

A complexidade associada à compreensão do impacto do *stress* no sistema imunitário deve-se a diversos fatores, como: **(i)** o facto do *stress* ser um fenómeno bastante complexo, multifatorial, podendo expressar-se de formas distintas no individuo, **(ii)** de ser difícil de medir em contexto de investigação não existindo biomarcadores próprios, **(iii)** de ser passível de impactos diferentes em indivíduos distintos pois também depende da forma como este o percebe e das suas experiências de vida e **(iv)** de existirem lacunas no conhecimento entre a interação do sistema nervoso e o sistema imunitário que levam a dificuldades na compreensão de como é que o eixo *stress*-sistema nervoso-sistema imunitário funciona.

Uma vez que o *stress* é, cada vez mais, uma constante na sociedade atual, aliado às evidências que o definem como fator de risco e como este pode interferir no sistema imunitário contribuindo para o desenvolvimento de patologias, torna-se essencial desenvolver estudos adicionais na área da psiconeuroimunologia, de modo a providenciar conhecimento na compreensão da patogenicidade das doenças, no desenvolvimento de novos alvos terapêuticos e na criação de novas abordagens na gestão das patologias.

## 6. Bibliografia

- Abbott, M., & Ustoyev, Y. (2019). Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Seminars in Oncology Nursing*, 35(5). <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.002>
- Abel, A. M., Yang, C., Thakar, M. S., & Malarkannan, S. (2018). Natural killer cells: Development, maturation, and clinical utilization. *Frontiers in Immunology*, 9(Agosto), 1–23. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01869>
- Abg Abd Wahab, D. Y., Gau, C. H., Zakaria, R., Muthu Karuppan, M. K., A-Rahbi, B. S., Abdullah, Z., ... Muthuraju, S. (2019). Review on Cross Talk between Neurotransmitters and Neuroinflammation in Striatum and Cerebellum in the Mediation of Motor Behaviour. *BioMed Research International*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/1767203>
- Akiyama, T., Horie, K., Hinoi, E., Hiraiwa, M., Kato, A., Maekawa, Y., ... Furukawa, S. (2020). How does spaceflight affect the acquired immune system? *Npj Microgravity*, 6(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41526-020-0104-1>
- Alves De Lima, K., Rustenhoven, J., & Kipnis, J. (2020). Meningeal Immunity and Its Function in Maintenance of the Central Nervous System in Health and Disease. *Annual Review of Immunology*, 38, 597–620. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-102319-103410>
- Amarante-Mendes, G. P., Adjemian, S., Branco, L. M., Zanetti, L. C., Weinlich, R., & Bortoluci, K. R. (2018). Pattern recognition receptors and the host cell death molecular machinery. *Frontiers in Immunology*, 9(Outubro), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02379>
- Ando, M., Ito, M., Srirat, T., Kondo, T., & Yoshimura, A. (2020). Memory T cell, exhaustion, and tumor immunity. *Immunological Medicine*, 43(1), 1–9. <https://doi.org/10.1080/25785826.2019.1698261>
- Antoni, M. H., & Dhabhar, F. S. (2019). The impact of psychosocial stress and stress management on immune responses in patients with cancer. *Cancer*, 125(9), 1417–1431. <https://doi.org/10.1002/cncr.31943>
- Artis, D., & Spits, H. (2015). The biology of innate lymphoid cells. *Nature*, 517(7534), 293–301. <https://doi.org/10.1038/nature14189>
- Atri, C., Guerfali, F. Z., & Laouini, D. (2018). Role of human macrophage polarization in inflammation during infectious diseases. *International Journal of Molecular*

- Sciences*, 19(6). <https://doi.org/10.3390/ijms19061801>
- Avitsur, R., Levy, S., Goren, N., & Grinshpahet, R. (2015). Early adversity, immunity and infectious disease. *Stress*, 18(3), 289–296. <https://doi.org/10.3109/10253890.2015.1017464>
- Bakela, K., & Athanassakis, I. (2018). Soluble major histocompatibility complex molecules in immune regulation: highlighting class II antigens. *Immunology*, 153(3), 315–324. <https://doi.org/10.1111/imm.12868>
- Bakusic, J., Schaufeli, W., Claes, S., & Godderis, L. (2017). Stress, burnout and depression: A systematic review on DNA methylation mechanisms. *Journal of Psychosomatic Research*, 92, 34–44. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2016.11.005>
- Becker, P. S. A., Suck, G., Nowakowska, P., Ullrich, E., Seifried, E., Bader, P., ... Seidl, C. (2016). Selection and expansion of natural killer cells for NK cell-based immunotherapy. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 65(4), 477–484. <https://doi.org/10.1007/s00262-016-1792-y>
- Bedoya, S. K., Lam, B., Lau, K., & Larkin, J. (2013). Th17 cells in immunity and autoimmunity. *Clinical & Developmental Immunology*, 2013, 986789. <https://doi.org/10.1155/2013/986789>
- Bertaina, A., & Andreani, M. (2018). Major histocompatibility complex and hematopoietic stem cell transplantation: Beyond the classical HLA polymorphism. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(2), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijms19020621>
- Björkström, N. K., Strunz, B., & Ljunggren, H. G. (2021). Natural killer cells in antiviral immunity. *Nature Reviews Immunology*, 0123456789. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00558-3>
- Bonilla, F. A., & Oettgen, H. C. (2010). Adaptive immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2 SUPPL. 2), S33–S40. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.017>
- Bonneau, R. H., Padgett, D. A., & Sheridan, J. F. (2007). Twenty years of psychoneuroimmunology and viral infections in Brain, Behavior, and Immunity. *Brain, Behavior, and Immunity*, 21(3), 273–280. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2006.10.004>
- Bordron, A., Bagacean, C., Tempescul, A., Berthou, C., Bettacchioli, E., Hillion, S., & Renaudineau, Y. (2020). Complement System: a Neglected Pathway in

- Immunotherapy. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*, 58(2), 155–171.  
<https://doi.org/10.1007/s12016-019-08741-0>
- Bottaccioli, F., Bottaccioli, A. G., Marzola, E., Longo, P., Minelli, A., & Abbate-Daga, G. (2021). Nutrition, Exercise, and Stress Management for Treatment and Prevention of Psychiatric Disorders. A Narrative Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based. *Endocrines*, 2(3), 226–240.  
<https://doi.org/10.3390/endocrines2030022>
- Brennan, F. H., Anderson, A. J., Taylor, S. M., Woodruff, T. M., & Ruitenber, M. J. (2012). Complement activation in the injured central nervous system: Another dual-edged sword? *Journal of Neuroinflammation*, 9, 1–13.  
<https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-137>
- Caldwell, L. J., Subramaniam, S., MacKenzie, G., & Shah, D. K. (2020). Maximising the potential of neuroimmunology. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87(Março)189–192. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.010>
- Carpanini, S. M., Torvell, M., & Morgan, B. P. (2019). Therapeutic inhibition of the complement system in diseases of the central nervous system. *Frontiers in Immunology*, 10(Março), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00362>
- Chaplin, D. D. (2010). Overview of the immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2 SUPPL. 2), S3–S23.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.980>
- Chatzileontiadou, D. S. M., Sloane, H., Nguyen, A. T., Gras, S., & Grant, E. J. (2021). The many faces of CD4+ T cells: Immunological and structural characteristics. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 1–27.  
<https://doi.org/10.3390/ijms22010073>
- Chen, K., & Cerutti, A. (2011). The function and regulation of immunoglobulin D. *Current Opinion in Immunology*, 23(3), 345–352.  
<https://doi.org/10.1016/j.coi.2011.01.006>
- Chen, K., Magri, G., Grasset, E. K., & Cerutti, A. (2020). Rethinking mucosal antibody responses: IgM, IgG and IgD join IgA. *Nature Reviews Immunology*, 20(7), 427–441. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0261-1>
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., ... Zhao, L. (2018). Oncotarget 7204 [www.impactjournals.com/oncotarget](http://www.impactjournals.com/oncotarget) Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218. Disponível em [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)

- Chen, Y., & Lyga, J. (2014). Brain-skin connection: Stress, inflammation and skin aging. *Inflammation and Allergy - Drug Targets*, 13(3), 177–190. <https://doi.org/10.2174/1871528113666140522104422>
- Cherukuri, A., Mohib, K., & Rothstein, D. M. (2021). Regulatory B cells: TIM-1, transplant tolerance, and rejection. *Immunological Reviews*, 299(1), 31–44. <https://doi.org/10.1111/imr.12933>
- Chiossone, L., Dumas, P. Y., Vienne, M., & Vivier, E. (2018). Natural killer cells and other innate lymphoid cells in cancer. *Nature Reviews Immunology*, 18(11), 671–688. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0061-z>
- Coillard, A., & Segura, E. (2019). In vivo differentiation of human monocytes. *Frontiers in Immunology*, 10(Agosto), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01907>
- Collin, M., & Bigley, V. (2018). Human dendritic cell subsets: an update. *Immunology*, 154(1), 3–20. <https://doi.org/10.1111/imm.12888>
- Cong, J., & Wei, H. (2019). Natural killer cells in the lungs. *Frontiers in Immunology*, 10(Junho), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01416>
- Coping with Stress. (n.d.). Disponível Outubro 25, 2021, em <https://www.cdc.gov/mentalhealth/stress-coping/cope-with-stress/index.html>
- Cosmi, L., Maggi, L., Santarlasci, V., Liotta, F., & Annunziato, F. (2014). T helper cells plasticity in inflammation. *Cytometry Part A*, 85(1), 36–42. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22348>
- Crotty, S. (2014). T Follicular Helper Cell Differentiation, Function, and Roles in Disease. *Immunity*, 41(4), 529–542. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.10.004>
- Crotty, S. (2019). T Follicular Helper Cell Biology: A Decade of Discovery and Diseases. *Immunity*, 50(5), 1132–1148. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.04.011>
- Cui, B., Peng, F., Lu, J., He, B., Su, Q., Luo, H., ... Liu, Q. (2021). Cancer and stress: NextGen strategies. *Brain, Behavior, and Immunity*, 93, 368–383. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.005>
- Dai, S., Mo, Y., Wang, Y., Xiang, B., Liao, Q., Zhou, M., ... Zeng, Z. (2020). Chronic Stress Promotes Cancer Development. *Frontiers in Oncology*, 10(August), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01492>
- Danese, A., & J Lewis, S. (2017). Psychoneuroimmunology of Early-Life Stress: The Hidden Wounds of Childhood Trauma. *Neuropsychopharmacology*, 42(1), 99–114.



- <https://doi.org/10.1038/npp.2016.198>
- Davies, L. C., Jenkins, S. J., Allen, J. E., & Taylor, P. R. (2013). Tissue-resident macrophages. *Nature Immunology*, *14*(10), 986–995. <https://doi.org/10.1038/ni.2705>
- de Sousa-Pereira, P., & Woof, J. M. (2019). IgA: Structure, Function, and Developability. *Antibodies*, *8*(4), 57. <https://doi.org/10.3390/antib8040057>
- de Taeye, S. W., Rispens, T., & Vidarsson, G. (2019). The Ligands for Human IgG and Their Effector Functions. *Antibodies*, *8*(2), 30. <https://doi.org/10.3390/antib8020030>
- Dendrou, C. A., Petersen, J., Rossjohn, J., & Fugger, L. (2018). HLA variation and disease. *Nature Reviews Immunology*, *18*(5), 325–339. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.143>
- Dinan, T. G., & Cryan, J. F. (2017). Microbes Immunity and Behavior: Psychoneuroimmunology Meets the Microbiome. *Neuropsychopharmacology*, *42*(1), 178–192. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.103>
- Dolsen, M. R., Crosswell, A. D., & Prather, A. A. (2019). Links Between Stress, Sleep, and Inflammation: Are there Sex Differences? *Current Psychiatry Reports*, *21*(2), 4–9. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-0993-4>
- Eckerling, A., Ricon-Becker, I., Sorski, L., Sandbank, E., & Ben-Eliyahu, S. (2021). Stress and cancer: mechanisms, significance and future directions. *Nature Reviews Cancer*, *21*(12), 767–785. <https://doi.org/10.1038/s41568-021-00395-5>
- Eibel, H., Kraus, H., Sic, H., Kienzler, A. K., & Rizzi, M. (2014). B cell biology: An overview topical collection on basic and applied science. *Current Allergy and Asthma Reports*, *14*(5). <https://doi.org/10.1007/s11882-014-0434-8>
- Fioranelli, M., Bottaccioli, A. G., Bottaccioli, F., Bianchi, M., Rovesti, M., & Roccia, M. G. (2018). Stress and inflammation in coronary artery disease: A review psychoneuroendocrineimmunology-based. *Frontiers in Immunology*, *9*(Setembro). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02031>
- Freud, A. G., Mundy-Bosse, B. L., Yu, J., & Caligiuri, M. A. (2017). The Broad Spectrum of Human Natural Killer Cell Diversity. *Immunity*, *47*(5), 820–833. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.10.008>
- Fulkerson, P. C., & Rothenberg, M. E. (2013). Targeting eosinophils in allergy, inflammation and beyond. *Nature Reviews Drug Discovery*, *12*(2), 117–129. <https://doi.org/10.1038/nrd3838>

- Galli, S. J., & Tsai, M. (2012). IgE and mast cells in allergic disease. *Nature Medicine*, 18(5), 693–704. <https://doi.org/10.1038/nm.2755>
- Ginhoux, F., & Williams, M. (2016). Tissue-Resident Macrophage Ontogeny and Homeostasis. *Immunity*, 44(3), 439–449. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2016.02.024>
- Global Initiative Asthma. (n.d.). Global strategy for Asthma Management and Prevention 2021. Disponível em <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2021/05/GINA-Main-Report-2021-V2-WMS.pdf>
- Godinho-Silva, C., Cardoso, F., & Veiga-Fernandes, H. (2019). Neuro-Immune Cell Units: A New Paradigm in Physiology. *Annual Review of Immunology*, 37, 19–46. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042718-041812>
- Goldstein, D. S. (2010). Adrenal responses to stress. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 30(8), 1433–1440. <https://doi.org/10.1007/s10571-010-9606-9>
- Goldstein, D. S., & Kopin, I. J. (2007). Evolution of concepts of stress. *Stress*, 10(2), 109–120. <https://doi.org/10.1080/10253890701288935>
- Gong, T., Liu, L., Jiang, W., & Zhou, R. (2020). DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nature Reviews Immunology*, 20(2), 95–112. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0215-7>
- Gorovits, B. (2020). Current Considerations for Immunoglobulin Isotype Characterization of Antibody Response against Biotherapeutics. *AAPS Journal*, 22(6), 1–11. <https://doi.org/10.1208/s12248-020-00530-4>
- Grant, T., Croce, E., & Matsui, E. C. (2022). Asthma and the social determinants of health. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 128(1), 5–11. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2021.10.002>
- Groeneweg, L., Hidalgo, A., & A-Gonzalez, N. (2020). Emerging roles of infiltrating granulocytes and monocytes in homeostasis. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 77(19), 3823–3830. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03509-8>
- Williams, M., Mildner, A., & Yona, S. (2018). Developmental and Functional Heterogeneity of Monocytes. *Immunity*, 49(4), 595–613. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.10.005>
- Gutzeit, C., Chen, K., & Cerutti, A. (2018). The enigmatic function of IgD: some answers at last. *European Journal of Immunology*, 48(7), 1101–1113. <https://doi.org/10.1002/eji.201646547>
- Hajishengallis, G., Reis, E. S., Mastellos, D. C., Ricklin, D., & Lambris, J. D. (2017).

- Novel mechanisms and functions of complement. *Nature Immunology*, *18*(12), 1288–1298. <https://doi.org/10.1038/ni.3858>
- Halaris, A. (2013a). Co-morbidity between cardiovascular pathology and depression: Role of inflammation. *Inflammation in Psychiatry*, *28*(Cvd), 144–161. <https://doi.org/10.1159/000343981>
- Halaris, A. (2013b). Inflammation, heart disease, and depression topical collection on complex medical-psychiatric issues. *Current Psychiatry Reports*, *15*(10). <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0400-5>
- Hammer, Q., Rückert, T., & Romagnani, C. (2018). Natural killer cell specificity for viral infections. *Nature Immunology*, *19*(8), 800–808. <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0163-6>
- Han, V. X., Patel, S., Jones, H. F., & Dale, R. C. (2021). Maternal immune activation and neuroinflammation in human neurodevelopmental disorders. *Nature Reviews Neurology*, *17*(9), 564–579. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00530-8>
- Hantsoo, L., Kornfield, S., Anguera, M. C., & Epperson, C. N. (2019). Inflammation: A Proposed Intermediary Between Maternal Stress and Offspring Neuropsychiatric Risk. *Biological Psychiatry*, *85*(2), 97–106. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.08.018>
- Hao Shi, Yan, K. K., Ding, L., Qian, C., Chi, H., & Yu, J. (2020). Network Approaches for Dissecting the Immune System. *IScience*, *23*(8), 101354. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101354>
- Hemmati, F., Ghasemi, R., Mohamed Ibrahim, N., Dargahi, L., Mohamed, Z., Raymond, A. A., & Ahmadiani, A. (2014). Crosstalk Between Insulin and Toll-like Receptor Signaling Pathways in the Central Nervous system. *Molecular Neurobiology*, *50*(3), 797–810. <https://doi.org/10.1007/s12035-013-8631-3>
- Heneka, M. T., Kummer, M. P., & Latz, E. (2014). Innate immune activation in neurodegenerative disease. *Nature Reviews Immunology*, *14*(7), 463–477. <https://doi.org/10.1038/nri3705>
- Hofmann, K., Clauder, A. K., & Manz, R. A. (2018). Targeting B cells and plasma cells in autoimmune diseases. *Frontiers in Immunology*, *9*(Abril). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00835>
- Iwasaki, A., & Medzhitov, R. (2015). Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nature Immunology*, *16*(4), 343–353. <https://doi.org/10.1038/ni.3123>

- Jakubzick, C. V., Randolph, G. J., & Henson, P. M. (2017). Monocyte differentiation and antigen-presenting functions. *Nature Reviews Immunology*, *17*(6), 349–362. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.28>
- Jha, M. K., Jo, M., Kim, J. H., & Suk, K. (2019). Microglia-Astrocyte Crosstalk: An Intimate Molecular Conversation. *Neuroscientist*, *25*(3), 227–240. <https://doi.org/10.1177/1073858418783959>
- Jin, Z., & Zhu, Z. (2021). The role of TRIM proteins in PRR signaling pathways and immune-related diseases. *International Immunopharmacology*, *98*(June), 107813. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107813>
- Jogdand, G. M., Mohanty, S., & Devadas, S. (2016). Regulators of Tfh cell differentiation. *Frontiers in Immunology*, *7*(NOV), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00520>
- Jones, K., Savulescu, A. F., Brombacher, F., & Hadebe, S. (2020). Immunoglobulin M in Health and Diseases: How Far Have We Come and What Next? *Frontiers in Immunology*, *11*(Outubro), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.595535>
- Kabashima, K., Nakashima, C., Nonomura, Y., Otsuka, A., Cardamone, C., Parente, R., ... Triggiani, M. (2018). Biomarkers for evaluation of mast cell and basophil activation. *Immunological Reviews*, *282*(1), 114–120. <https://doi.org/10.1111/imr.12639>
- Keyt, B. A., Baliga, R., Sinclair, A. M., Carroll, S. F., & Peterson, M. S. (2020). Structure, Function, and Therapeutic Use of IgM Antibodies. *Antibodies*, *9*(4), 53. <https://doi.org/10.3390/antib9040053>
- Khoury, P., Grayson, P. C., & Klion, A. D. (2014). Eosinophils in vasculitis: Characteristics and roles in pathogenesis. *Nature Reviews Rheumatology*, *10*(8), 474–483. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.98>
- Kipnis, J., & Filiano, A. J. (2018). Neuroimmunology in 2017: The central nervous system: Privileged by immune connections. *Nature Reviews Immunology*, *18*(2), 83–84. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.152>
- Knochelmann, H. M., Dwyer, C. J., Bailey, S. R., Amaya, S. M., Elston, D. M., Mazza-McCrann, J. M., & Paulos, C. M. (2018). When worlds collide: Th17 and Treg cells in cancer and autoimmunity. *Cellular and Molecular Immunology*, *15*(5), 458–469. <https://doi.org/10.1038/s41423-018-0004-4>
- Kumar, V. (2019). Toll-like receptors in the pathogenesis of neuroinflammation. *Journal of Neuroimmunology*, *332*(Março), 16–30.

- <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.03.012>
- Kumar, B. V., Connors, T. J., & Farber, D. L. (2018). Human T Cell Development, Localization, and Function throughout Life. *Immunity*, 48(2), 202–213. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.01.007>
- Landeo-Gutierrez, J., & Celedón, J. C. (2020). Chronic stress and asthma in adolescents. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 125(4), 393–398. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.07.001>
- Lehman, H. K., & Segal, B. H. (2020). The role of neutrophils in host defense and disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 145(6), 1535–1544. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.038>
- Lenz, K. M., & Nelson, L. H. (2018). Microglia and beyond: Innate immune cells as regulators of brain development and behavioral function. *Frontiers in Immunology*, 9(Abril). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00698>
- Li, Q., & Barres, B. A. (2018). Microglia and macrophages in brain homeostasis and disease. *Nature Reviews Immunology*, 18(4), 225–242. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.125>
- Ling, M., & Murali, M. (2019). Analysis of the Complement System in the Clinical Immunology Laboratory. *Clinics in Laboratory Medicine*, 39(4), 579–590. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2019.07.006>
- Liu, Y. Z., Wang, Y. X., & Jiang, C. L. (2017). Inflammation: The common pathway of stress-related diseases. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11(Junho), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00316>
- Lu, S., Wei, F., & Li, G. (2021). The evolution of the concept of stress and the framework of the stress system. *Cell Stress*, 5(6), 76–85. <https://doi.org/10.15698/CST2021.06.250>
- Luckheeram, R. V., Zhou, R., Verma, A. D., & Xia, B. (2012). CD4 +T cells: Differentiation and functions. *Clinical and Developmental Immunology*, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/925135>
- Ma, T., Wang, F., Xu, S., & Huang, J. H. (2021). Meningeal immunity: Structure, function and a potential therapeutic target of neurodegenerative diseases. *Brain, Behavior, and Immunity*, 93(Janeiro), 264–276. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.01.028>
- Mandal, A., & Viswanathan, C. (2015). Natural killer cells: In health and disease. *Hematology/ Oncology and Stem Cell Therapy*, 8(2), 47–55.

- <https://doi.org/10.1016/j.hemonc.2014.11.006>
- Marshall, G. D. (2011). The Adverse Effects of Psychological Stress on Immunoregulatory Balance: Applications to Human Inflammatory Diseases. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 31(1), 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2010.09.013>
- Marshall, G. D., & Tull, M. T. (2018). Stress, mindfulness, and the allergic patient. *Expert Review of Clinical Immunology*, 14(12), 1065–1079. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1536547>
- Marshall, J. S., Warrington, R., Watson, W., & Kim, H. L. (2018). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*, 14(s2), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s13223-018-0278-1>
- Matsushita, T. (2019). Regulatory and effector B cells: Friends or foes? *Journal of Dermatological Science*, 93(1), 2–7. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2018.11.008>
- Mazzurana, L., Rao, A., Van Acker, A., & Mjösberg, J. (2018). The roles for innate lymphoid cells in the human immune system. *Seminars in Immunopathology*, 40(4), 407–419. <https://doi.org/10.1007/s00281-018-0688-7>
- Merle, N. S., Noe, R., Halbwachs-Mecarelli, L., Fremeaux-Bacchi, V., & Roumenina, L. T. (2015). Complement system part II: Role in immunity. *Frontiers in Immunology*, 6(Maio), 1–26. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00257>
- Merluzzi, S., Betto, E., Ceccaroni, A. A., Magris, R., Giunta, M., & Mion, F. (2015). Mast cells, basophils and B cell connection network. *Molecular Immunology*, 63(1), 94–103. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2014.02.016>
- Miao, Z., Wang, Y., & Sun, Z. (2020). The relationships between stress, mental disorders, and epigenetic regulation of bdnf. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1–22. <https://doi.org/10.3390/ijms21041375>
- Minakova, E., & Warner, B. B. (2018). Maternal immune activation, central nervous system development and behavioral phenotypes. *Birth Defects Research*, 110(20), 1539–1550. <https://doi.org/10.1002/bdr2.1416>
- Minervina, A., Pogorelyy, M., & Mamedov, I. (2019). T-cell receptor and B-cell receptor repertoire profiling in adaptive immunity. *Transplant International*, 32(11), 1111–1123. <https://doi.org/10.1111/tri.13475>
- Mittrücker, H. W., Visekruna, A., & Huber, M. (2014). Heterogeneity in the Differentiation and Function of CD8+ T Cells. *Archivum Immunologiae et*

- Therapiae Experimentalis*, 62(6), 449–458. <https://doi.org/10.1007/s00005-014-0293-y>
- Miyasaka, T., Dobashi-Okuyama, K., Takahashi, T., Takayanagi, M., & Ohno, I. (2018). The interplay between neuroendocrine activity and psychological stress-induced exacerbation of allergic asthma. *Allergology International*, 67(1), 32–42. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.04.013>
- Morante-Palacios, O., Fondelli, F., Ballestar, E., & Martínez-Cáceres, E. M. (2021). Tolerogenic Dendritic Cells in Autoimmunity and Inflammatory Diseases. *Trends in Immunology*, 42(1), 59–75. <https://doi.org/10.1016/j.it.2020.11.001>
- Mousset, C. M., Hobo, W., Woestenenk, R., Preijers, F., Dolstra, H., & van der Waart, A. B. (2019). Comprehensive Phenotyping of T Cells Using Flow Cytometry. *Cytometry Part A*, 95(6), 647–654. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.23724>
- Mravec, B., Tibensky, M., & Horvathova, L. (2020). Stress and cancer. Part I: Mechanisms mediating the effect of stressors on cancer. *Journal of Neuroimmunology*, 346(Janeiro), 577311. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577311>
- Müller, N. (2018). Inflammation in schizophrenia: Pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophrenia Bulletin*, 44(5), 973–982. <https://doi.org/10.1093/schbul/sby024>
- Narasimhan, P. B., Marcovecchio, P., Hamers, A. A. J., & Hedrick, C. C. (2019). Nonclassical Monocytes in Health and Disease. *Annual Review of Immunology*, 37, 439–456. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-042617-053119>
- Németh, T., Sperandio, M., & Mócsai, A. (2020). Neutrophils as emerging therapeutic targets. *Nature Reviews Drug Discovery*, 19(4), 253–275. <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0054-z>
- Netea, M. G., Schlitzer, A., Placek, K., Joosten, L. A. B., & Schultze, J. L. (2019). Innate and Adaptive Immune Memory: an Evolutionary Continuum in the Host's Response to Pathogens. *Cell Host and Microbe*, 25(1), 13–26. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.12.006>
- Nguyen, G. T., Green, E. R., & Meccas, J. (2017). Neutrophils to the ROScUE: Mechanisms of NADPH oxidase activation and bacterial resistance. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7(Agosto). <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00373>
- Nguyen, Q. P., Deng, T. Z., Witherden, D. A., & Goldrath, A. W. (2019). Origins of

- CD4<sup>+</sup> circulating and tissue-resident memory T-cells. *Immunology*, 157(1), 3–12. <https://doi.org/10.1111/imm.13059>
- Ohno, I. (2017). Neuropsychiatry phenotype in asthma: Psychological stress-induced alterations of the neuroendocrine-immune system in allergic airway inflammation. *Allergology International*, 66, S2–S8. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2017.06.005>
- Oleinika, K., Mauri, C., & Salama, A. D. (2019). Effector and regulatory B cells in immune-mediated kidney disease. *Nature Reviews Nephrology*, 15(1), 11–26. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0074-7>
- Ousman, S. S., & Kubes, P. (2012). Immune surveillance in the central nervous system. *Nature Neuroscience*, 15(8), 1096–1101. <https://doi.org/10.1038/nn.3161>
- Ożańska, A., Szymczak, D., & Rybka, J. (2020). Pattern of human monocyte subpopulations in health and disease. *Scandinavian Journal of Immunology*, 92(1), 1–13. <https://doi.org/10.1111/sji.12883>
- Palumbo, M. L., Prochnik, A., Wald, M. R., & Genaro, A. M. (2020). Chronic Stress and Glucocorticoid Receptor Resistance in Asthma. *Clinical Therapeutics*, 42(6), 993–1006. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.03.002>
- Panda, S. K., & Colonna, M. (2019). Innate lymphoid cells in mucosal immunity. *Frontiers in Immunology*, 10(Maio), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00861>
- Papadopoulos, Z., Herz, J., & Kipnis, J. (2020). Meningeal Lymphatics: From Anatomy to Central Nervous System Immune Surveillance. *The Journal of Immunology*, 204(2), 286–293. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1900838>
- Papayannopoulos, V. (2018). Neutrophil extracellular traps in immunity and disease. *Nature Reviews Immunology*, 18(2), 134–147. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.105>
- Pascoe, M. C., Thompson, D. R., Jenkins, Z. M., & Ski, C. F. (2017). Mindfulness mediates the physiological markers of stress: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychiatric Research*, 95, 156–178. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.08.004>
- Pascual, M., Calvo-Rodriguez, M., Núñez, L., Villalobos, C., Ureña, J., & Guerri, C. (2021). Toll-like receptors in neuroinflammation, neurodegeneration, and alcohol-induced brain damage. *IUBMB Life*, 73(7), 900–915. <https://doi.org/10.1002/iub.2510>
- Patente, T. A., Pinho, M. P., Oliveira, A. A., Evangelista, G. C. M., Bergami-Santos, P. C., & Barbuto, J. A. M. (2019). Human dendritic cells: Their heterogeneity and



- clinical application potential in cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, *10*(Janeiro), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.03176>
- Pekna, M., & Pekny, M. (2021). The complement system: A powerful modulator and effector of astrocyte function in the healthy and diseased central nervous system. *Cells*, *10*(7). <https://doi.org/10.3390/cells10071812>
- Perše, M., & Večerić-Haler, Ž. (2019). The role of IgA in the pathogenesis of IgA nephropathy. *International Journal of Molecular Sciences*, *20*(24), 1–19. <https://doi.org/10.3390/ijms20246199>
- Pervanidou, P., & Chrousos, G. P. (2018). Early-Life Stress: From Neuroendocrine Mechanisms to Stress-Related Disorders. *Hormone Research in Paediatrics*, *89*(5), 372–379. <https://doi.org/10.1159/000488468>
- Petkau, G., & Turner, M. (2019). Signalling circuits that direct early B-cell development. *Biochemical Journal*, *476*(5), 769–778. <https://doi.org/10.1042/BCJ20180565>
- Petri, B., & Sanz, M. J. (2018). Neutrophil chemotaxis. *Cell and Tissue Research*, *371*(3), 425–436. <https://doi.org/10.1007/s00441-017-2776-8>
- PNIRS. (n.d.). Disponível Novembro 19, 2021, em <https://pnirs.memberclicks.net/>
- Pondeljak, N., & Lugović-Mihić, L. (2020). Stress-induced Interaction of Skin Immune Cells, Hormones, and Neurotransmitters. *Clinical Therapeutics*, *42*(5), 757–770. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2020.03.008>
- Prinz, M., & Priller, J. (2017). The role of peripheral immune cells in the CNS in steady state and disease. *Nature Neuroscience*, *20*(2), 136–144. <https://doi.org/10.1038/nn.4475>
- Qian, C., & Cao, X. (2018). Dendritic cells in the regulation of immunity and inflammation. *Seminars in Immunology*, *35*(December), 3–11. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2017.12.002>
- Racosta, J. M., & Kimpinski, K. (2016). Autonomic dysfunction, immune regulation, and multiple sclerosis. *Clinical Autonomic Research*, *26*(1), 23–31. <https://doi.org/10.1007/s10286-015-0325-7>
- Ransohoff, R. M., & Engelhardt, B. (2012). The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the central nervous system. *Nature Reviews Immunology*, *12*(9), 623–635. <https://doi.org/10.1038/nri3265>
- Raphael, I., Nalawade, S., Eagar, T. N., & Forsthuber, T. G. (2015). T cell subsets and their signature cytokines in autoimmune and inflammatory diseases. *Cytokine*,

- 74(1), 5–17. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2014.09.011>
- Raskov, H., Orhan, A., Christensen, J. P., & Gögenur, I. (2021). Cytotoxic CD8+ T cells in cancer and cancer immunotherapy. *British Journal of Cancer*, *124*(2), 359–367. <https://doi.org/10.1038/s41416-020-01048-4>
- Revel, M., Daugan, M., Sautés-Fridman, C., Fridman, W., & Roumenina, L. (2020). Complement System: Promoter or Suppressor of Cancer Progression? *Antibodies*, *9*(4), 57. <https://doi.org/10.3390/antib9040057>
- Riera Romo, M., Pérez-Martínez, D., & Castillo Ferrer, C. (2016). Innate immunity in vertebrates: An overview. *Immunology*, *148*(2), 125–139. <https://doi.org/10.1111/imm.12597>
- Rigoni, A., Colombo, M. P., & Pucillo, C. (2018). Mast cells, basophils and eosinophils: From allergy to cancer. *Seminars in Immunology*, *35*(Agosto 2017), 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.02.001>
- Rock, K. L., Reits, E., & Neefjes, J. (2016). Present Yourself! By MHC Class I and MHC Class II Molecules. *Trends in Immunology*, *37*(11), 724–737. <https://doi.org/10.1016/j.it.2016.08.010>
- Rohleder, N. (2019). Stress and inflammation – The need to address the gap in the transition between acute and chronic stress effects. *Psychoneuroendocrinology*, *105*(February), 164–171. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2019.02.021>
- Romero, L. M., Dickens, M. J., & Cyr, N. E. (2009). The reactive scope model - A new model integrating homeostasis, allostasis, and stress. *Hormones and Behavior*, *55*(3), 375–389. <https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2008.12.009>
- Rosenberg, S. L., Miller, G. E., Brehm, J. M., & Celedón, J. C. (2014). Stress and asthma: Novel insights on genetic, epigenetic, and immunologic mechanisms. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *134*(5), 1009–1015. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.005>
- Rosenblum, M. D., Way, S. S., & Abbas, A. K. (2016). Regulatory T cell memory. *Nature Reviews Immunology*, *16*(2), 90–101. <https://doi.org/10.1038/nri.2015.1>
- Rua, R., & McGavern, D. B. (2018). Advances in Meningeal Immunity. *Trends in Molecular Medicine*, *24*(6), 542–559. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.04.003>
- Ruddle, N. H., & Akirav, E. M. (2009). Secondary Lymphoid Organs: Responding to Genetic and Environmental Cues in Ontogeny and the Immune Response. *The Journal of Immunology*, *183*(4), 2205–2212.

- <https://doi.org/10.4049/jimmunol.0804324>
- Russell, G., & Lightman, S. (2019). The human stress response. *Nature Reviews Endocrinology*, *15*(9), 525–534. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0228-0>
- Ruytinx, P., Proost, P., Van Damme, J., & Struyf, S. (2018). Chemokine-induced macrophage polarization in inflammatory conditions. *Frontiers in Immunology*, *9*(SEP), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01930>
- Ryba-Stanisławowska, M., Sakowska, J., Zieliński, M., Ławrynowicz, U., & Trzaskowski, P. (2019). Regulatory T cells: the future of autoimmune disease treatment. *Expert Review of Clinical Immunology*, *15*(7), 777–789. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1620602>
- Sabatino, J. J., Pröbstel, A. K., & Zamvil, S. S. (2019). B cells in autoimmune and neurodegenerative central nervous system diseases. *Nature Reviews Neuroscience*, *20*(12), 728–745. <https://doi.org/10.1038/s41583-019-0233-2>
- Saigusa, R., Winkels, H., & Ley, K. (2020). T cell subsets and functions in atherosclerosis. *Nature Reviews Cardiology*, *17*(7), 387–401. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0352-5>
- Salari, N., Hosseini-Far, A., Jalali, R., Vaisi-Raygani, A., Rasoulpoor, S., Mohammadi, M., ... Khaledi-Paveh, B. (2020). Prevalence of stress, anxiety, depression among the general population during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *Globalization and Health*, *16*(1), 1–11.
- Salomé, B., & Jandus, C. (2018). Innate lymphoid cells in antitumor immunity. *Journal of Leukocyte Biology*, *103*(3), 479–483. <https://doi.org/10.1189/JLB.5MR0617-266R>
- Santos, A. J., Kislalya, I., Gil, A. P., Namorado, S., Barreto, M., Gaio, V., ... Dias, C. M. (2017). O distress psicológico – prevalência e fatores associados na população residente em Portugal em 2015 : resultados do Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico. *Instituto Nacional de Saúde, Doutor Ricardo Jorge*, *6*(19), 4–7. Disponível em <http://hdl.handle.net/10400.18/4862>
- Schäfer, S., & Zerneck, A. (2021). CD8+ T cells in atherosclerosis. *Cells*, *10*(1), 1–16. <https://doi.org/10.3390/cells10010037>
- Scheinecker, C., Göschl, L., & Bonelli, M. (2020). Treg cells in health and autoimmune diseases: New insights from single cell analysis. *Journal of Autoimmunity*, *110*(November), 102376. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2019.102376>
- Schiller, M., Ben-Shaan, T. L., & Rolls, A. (2021). Neuronal regulation of immunity:

- why, how and where? *Nature Reviews Immunology*, 21(1), 20–36.  
<https://doi.org/10.1038/s41577-020-0387-1>
- Schröder-Braunstein, J., & Kirschfink, M. (2019). Complement deficiencies and dysregulation: Pathophysiological consequences, modern analysis, and clinical management. *Molecular Immunology*, 114(Julho), 299–311.  
<https://doi.org/10.1016/j.molimm.2019.08.002>
- Schroeder, H. W., & Cavacini, L. (2010). Structure and function of immunoglobulins. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2 SUPPL. 2), S41–S52.  
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.046>
- Seifert, M., & Küppers, R. (2016). Human memory B cells. *Leukemia*, 30(12), 2283–2292. <https://doi.org/10.1038/leu.2016.226>
- Seiler, A., Sood, A. K., Jenewein, J., & Fagundes, C. P. (2020). Can stress promote the pathophysiology of brain metastases? A critical review of biobehavioral mechanisms. *Brain, Behavior, and Immunity*, 87(Dezembro 2019), 860–880.  
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2019.12.013>
- Shah, K., Ignacio, A., McCoy, K. D., & Harris, N. L. (2020). The emerging roles of eosinophils in mucosal homeostasis. *Mucosal Immunology*, 13(4), 574–583.  
<https://doi.org/10.1038/s41385-020-0281-y>
- Shastri, A., Bonifati, D. M., & Kishore, U. (2013). Innate immunity and neuroinflammation. *Mediators of Inflammation*, 2013.  
<https://doi.org/10.1155/2013/342931>
- Shaw, D. M., Merien, F., Braakhuis, A., & Dulson, D. (2018). T-cells and their cytokine production: The anti-inflammatory and immunosuppressive effects of strenuous exercise. *Cytokine*, 104(Outubro 2017), 136–142.  
<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.10.001>
- Shuai, Z., Leung, M. W. Y., He, X., Zhang, W., Yang, G., Leung, P. S. C., & Eric Gershwin, M. (2016). Adaptive immunity in the liver. *Cellular and Molecular Immunology*, 13(3), 354–368. <https://doi.org/10.1038/cmi.2016.4>
- Silvestre-Roig, C., Fridlender, Z. G., Glogauer, M., & Scapini, P. (2019). Neutrophil Diversity in Health and Disease. *Trends in Immunology*, 40(7), 565–583.  
<https://doi.org/10.1016/j.it.2019.04.012>
- Singhal, A., & Kumar, S. (2022). Neutrophil and remnant clearance in immunity and inflammation. *Immunology*, 165(1), 22–43. <https://doi.org/10.1111/imm.13423>
- Sinha, A., Singh, V., Tandon, R., & Mohan Srivastava, L. (2020). Dichotomy of

- complement system: Tumorigenesis or destruction. *Immunology Letters*, 223(Outubro 2019), 89–96. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.04.013>
- Smigiel, K. S., & Parks, W. C. (2018). Macrophages, Wound Healing, and Fibrosis: Recent Insights. *Current Rheumatology Reports*, 20(4). <https://doi.org/10.1007/s11926-018-0725-5>
- Sokol, C. L., & Luster, A. D. (2015). The chemokine system in innate immunity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(5), 1–20. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016303>
- Sollberger, G., Tilley, D. O., & Zychlinsky, A. (2018). Neutrophil Extracellular Traps: The Biology of Chromatin Externalization. *Developmental Cell*, 44(5), 542–553. <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2018.01.019>
- Song, J., & Deng, T. (2020). The Adipocyte and Adaptive Immunity. *Frontiers in Immunology*, 11(Novembro), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.593058>
- Soria, V., Uribe, J., Salvat-Pujol, N., Palao, D., Menchón, J. M., & Labad, J. (2018). Psychoneuroimmunology of mental disorders. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental (English Edition)*, 11(2), 115–124. <https://doi.org/10.1016/j.rpsmen.2017.07.002>
- St. Paul, M., & Ohashi, P. S. (2020). The Roles of CD8+ T Cell Subsets in Antitumor Immunity. *Trends in Cell Biology*, 30(9), 695–704. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2020.06.003>
- Stadhouders, R., Lubberts, E., & Hendriks, R. W. (2018). A cellular and molecular view of T helper 17 cell plasticity in autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*, 87, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.12.007>
- Stark, J. M., Tibbitt, C. A., & Coquet, J. M. (2019). The metabolic requirements of Th2 cell differentiation. *Frontiers in Immunology*, 10(Setembro), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02318>
- Steffen, U., Koeleman, C. A., Sokolova, M. V., Bang, H., Kleyer, A., Rech, J., ... Schett, G. (2020). IgA subclasses have different effector functions associated with distinct glycosylation profiles. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-019-13992-8>
- Straub, R. H., & Cutolo, M. (2018). Psychoneuroimmunology—developments in stress research. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 168(3–4), 76–84. <https://doi.org/10.1007/s10354-017-0574-2>
- Sun, L., Wang, X., Saredy, J., Yuan, Z., Yang, X., & Wang, H. (2020). Innate-adaptive

- immunity interplay and redox regulation in immune response. *Redox Biology*, 37, 101759. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2020.101759>
- Sun, Y., Huang, T., & Zhao, Y. (2020). The Immunoglobulins: New Insights, Implications, and Applications. Retrieved from <https://doi.org/10.1146/annurev-animal-021419-083720>
- Sutton, B., Davies, A., Bax, H., & Karagiannis, S. (2019). IgE Antibodies: From Structure to Function and Clinical Translation. *Antibodies*, 8(1), 19. <https://doi.org/10.3390/antib8010019>
- Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell*, 140(6), 805–820. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.022>
- Tan, S. Y., & Yip, A. (2018). Hans Selye (1907-1982): Founder of the stress theory. *Singapore Medical Journal*, 59(4), 170–171. <https://doi.org/10.11622/smedj.2018043>
- Thapa, P., & Farber, D. L. (2019). The Role of the Thymus in the Immune Response. *Thoracic Surgery Clinics*, 29(2), 123–131. <https://doi.org/10.1016/j.thorsurg.2018.12.001>
- Theoharides, T. C., Enakuaa, S., Sismanopoulos, N., Asadi, S., Papadimas, E. C., Angelidou, A., & Alysandratos, K. D. (2012). Contribution of stress to asthma worsening through mast cell activation. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*, 109(1), 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2012.03.003>
- Tough, D. F., Rioja, I., Modis, L. K., & Prinjha, R. K. (2020). Epigenetic Regulation of T Cell Memory: Recalling Therapeutic Implications. *Trends in Immunology*, 41(1), 29–45. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.11.008>
- Turvey, S. E., & Broide, D. H. (2010). Innate immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2 SUPPL. 2), S24–S32. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.016>
- Umamaheswaran, S., Dasari, S. K., Yang, P., Lutgendorf, S. K., & Sood, A. K. (2018). Stress, inflammation, and eicosanoids: an emerging perspective. *Cancer and Metastasis Reviews*, 37(2–3), 203–211. <https://doi.org/10.1007/s10555-018-9741-1>
- Vaccarino, V., Shah, A. J., Mehta, P. K., Pearce, B., Raggi, P., Bremner, J. D., & Quyyumi, A. A. (2021). Brain-heart connections in stress and cardiovascular disease: Implications for the cardiac patient. *Atherosclerosis*, 328(Março), 74–82. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.05.020>
- Valenzuela, N. M., & Schaub, S. (2018). The biology of IgG subclasses and their

- clinical relevance to transplantation. *Transplantation*, 102(1S), S7–S13. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001816>
- Varadé, J., Magadán, S., & González-Fernández, Á. (2021). Human immunology and immunotherapy: main achievements and challenges. *Cellular and Molecular Immunology*, 18(4), 805–828. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00530-6>
- Varricchi, G., Bencivenga, L., Poto, R., Pecoraro, A., Shamji, M. H., & Rengo, G. (2020). The emerging role of T follicular helper (TFH) cells in aging: Influence on the immune frailty. *Ageing Research Reviews*, 61(Abril). <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101071>
- Varricchi, G., Raap, U., Rivellese, F., Marone, G., & Gibbs, B. F. (2018). Human mast cells and basophils—How are they similar how are they different? *Immunological Reviews*, 282(1), 8–34. <https://doi.org/10.1111/imr.12627>
- Vasileva, L. V., Ivanovska, M. V., Murdjeva, M. A., Saracheva, K. E., & Georgiev, M. I. (2019). Immunoregulatory natural compounds in stress-induced depression: An alternative or an adjunct to conventional antidepressant therapy? *Food and Chemical Toxicology*, 127(Janeiro), 81–88. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.03.004>
- Veiga-Fernandes, H., & Mucida, D. (2016). Neuro-Immune Interactions at Barrier Surfaces. *Cell*, 165(4), 801–811. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.04.041>
- Verdon, D. J., Mulazzani, M., & Jenkins, M. R. (2020). Cellular and molecular mechanisms of CD8<sup>+</sup> T cell differentiation, dysfunction and exhaustion. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(19), 1–28. <https://doi.org/10.3390/ijms21197357>
- Veru, F., Laplante, D. P., Luheshi, G., & King, S. (2014). Prenatal maternal stress exposure and immune function in the offspring. *Stress*, 17(2), 133–148. <https://doi.org/10.3109/10253890.2013.876404>
- Vidarsson, G., Dekkers, G., & Rispens, T. (2014). IgG subclasses and allotypes: From structure to effector functions. *Frontiers in Immunology*, 5(Outubro), 1–17. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00520>
- Vivier, E., Artis, D., Colonna, M., Diefenbach, A., Di Santo, J. P., Eberl, G., ... Spits, H. (2018). Innate Lymphoid Cells: 10 Years On. *Cell*, 174(5), 1054–1066. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.07.017>
- Voehringer, D. (2013). Protective and pathological roles of mast cells and basophils. *Nature Reviews Immunology*, 13(5), 362–375. <https://doi.org/10.1038/nri3427>

- Voet, S., Prinz, M., & van Loo, G. (2019). Microglia in Central Nervous System Inflammation and Multiple Sclerosis Pathology. *Trends in Molecular Medicine*, 25(2), 112–123. <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2018.11.005>
- Vojvodic, A., Peric-Hajzler, Z., Matovic, D., Vojvodic, P., Vlaskovic-Jovicevic, T., Sijan, G., ... Lotti, T. (2019). Gut microbiota and the alteration of immune balance in skin diseases: From nutraceuticals to fecal transplantation. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(18), 3034–3038. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.827>
- Walker, J. A., & McKenzie, A. N. J. (2018). TH2 cell development and function. *Nature Reviews Immunology*, 18(2), 121–133. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.118>
- Wang, N., Liang, H., & Zen, K. (2014). Molecular mechanisms that influence the macrophage M1-M2 polarization balance. *Frontiers in Immunology*, 5(Novembro), 1–10. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00614>
- Wang, Y., Smith, W., Hao, D., He, B., & Kong, L. (2019). M1 and M2 macrophage polarization and potentially therapeutic naturally occurring compounds. *International Immunopharmacology*, 70(Fevereiro), 459–466. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.02.050>
- Wculek, S. K., Cueto, F. J., Mujal, A. M., Melero, I., Krummel, M. F., & Sancho, D. (2020). Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, 20(1), 7–24. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0210-z>
- Webers, A., Heneka, M. T., & Gleeson, P. A. (2020). The role of innate immune responses and neuroinflammation in amyloid accumulation and progression of Alzheimer's disease. *Immunology and Cell Biology*, 98(1), 28–41. <https://doi.org/10.1111/imcb.12301>
- Weller, P. F., & Spencer, L. A. (2017). Functions of tissue-resident eosinophils. *Nature Reviews Immunology*, 17(12), 746–760. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.95>
- Wen, T., & Rothenberg, M. E. (2017). The regulatory function of eosinophils. *Myeloid Cells in Health and Disease: A Synthesis*, 257–269. <https://doi.org/10.1128/9781555819194.ch14>
- Wesselingh, R., Butzkueven, H., Buzzard, K., Tarlinton, D., O'Brien, T. J., & Monif, M. (2019). Innate Immunity in the Central Nervous System: A Missing Piece of the Autoimmune Encephalitis Puzzle? *Frontiers in Immunology*, 10(Setembro), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02066>
- WHO | World Health Organization. (n.d.). Disponível Outubro 25, 2021, em



- <https://www.who.int/>
- Wieczorek, M., Abualrous, E. T., Sticht, J., Álvaro-Benito, M., Stolzenberg, S., Noé, F., & Freund, C. (2017). Major histocompatibility complex (MHC) class I and MHC class II proteins: Conformational plasticity in antigen presentation. *Frontiers in Immunology*, 8(Março), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00292>
- Wirtz, P. H., & von Känel, R. (2017). Psychological Stress, Inflammation, and Coronary Heart Disease. *Current Cardiology Reports*, 19(11). <https://doi.org/10.1007/s11886-017-0919-x>
- Wu, L. C., & Zarrin, A. A. (2014). The production and regulation of IgE by the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 14(4), 247–259. <https://doi.org/10.1038/nri3632>
- Yang, J., Zhang, L., Yu, C., Yang, X. F., & Wang, H. (2014). Monocyte and macrophage differentiation: Circulation inflammatory monocyte as biomarker for inflammatory diseases. *Biomarker Research*, 2(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/2050-7771-2-1>
- Yang, W., Gu, Z., Zhang, H., & Hu, H. (2020). To TRIM the Immunity: From Innate to Adaptive Immunity. *Frontiers in Immunology*, 11(Outubro), 1–18. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02157>
- Yasuda, K., Takeuchi, Y., & Hirota, K. (2019). The pathogenicity of Th17 cells in autoimmune diseases. *Seminars in Immunopathology*, 41(3), 283–297. <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00733-8>
- Yatim, K. M., & Lakkis, F. G. (2015). A brief journey through the immune system. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(7), 1274–1281. <https://doi.org/10.2215/CJN.10031014>
- Yunna, C., Mengru, H., Lei, W., & Weidong, C. (2020). Macrophage M1/M2 polarization. *European Journal of Pharmacology*, 877(Novembro 2019), 173090. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173090>
- Zachariae, R. (2009). Psychoneuroimmunology: A bio-psycho-social approach to health and disease. *Scandinavian Journal of Psychology*, 50(6), 645–651. <https://doi.org/10.1111/j.1467-9450.2009.00779.x>
- Zefferino, R., Di Gioia, S., & Conese, M. (2021). Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain and Behavior*, 11(2), 1–15. <https://doi.org/10.1002/brb3.1960>
- Zengeler, K. E., & Lukens, J. R. (2021). Innate immunity at the crossroads of healthy

- brain maturation and neurodevelopmental disorders. *Nature Reviews Immunology*, 21(7), 454–468. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-00487-7>
- Zhang, A., Zou, T., Guo, D., Wang, Q., Shen, Y., Hu, H., ... Xiang, M. (2021). The Immune System Can Hear Noise. *Frontiers in Immunology*, 11(Fevereiro), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.619189>
- Zhang, C., Hu, Y., & Shi, C. (2020). Targeting Natural Killer Cells for Tumor Immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 11(Fevereiro). <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00060>
- Zhu, J. (2015). T helper 2 (Th2) cell differentiation, type 2 innate lymphoid cell (ILC2) development and regulation of interleukin-4 (IL-4) and IL-13 production. *Cytokine*, 75(1), 14–24. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.010>
- Zhu, X., & Zhu, J. (2020). CD4 T helper cell subsets and related human immunological disorders. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(21), 1–26. <https://doi.org/10.3390/ijms21218011>
- Zitti, B., & Bryceson, Y. T. (2018). Natural killer cells in inflammation and autoimmunity. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 42, 37–46. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2018.08.001>