

O sistema imunológico do recém-nascido

The newborn's immune system

Lilian Martins Oliveira Diniz¹ Bruna de Campos Guimarães e Figueiredo²

DOI: 10.5935/2238-3182.20140056

RESUMO

¹ Doutora em Ciências da Saúde: Medicina da Criança e do Adolescente. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Membro do Grupo de Infectologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Pediatra e Imunologista. Hospital Mater Dei. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Os recém-nascidos e lactentes jovens apresentam seu sistema imunológico imaturo, o que os torna mais suscetíveis aos agentes infecciosos presentes nesse período. Sabe-se que os neonatos são mais vulneráveis às infecções que as crianças e os adultos. Diferenças observadas na imunidade inata e adaptativa são responsáveis pelo prejuízo das defesas do neonato. Os defeitos da imunidade adaptativa requerem o contato prévio com antígenos, enquanto o sistema inato não necessita de experiência imunológica prévia. A imunidade inata é a primeira linha de defesa contra os patógenos e é composta pela resposta de granulócitos, monócitos, macrófagos, células dendríticas e *natural killer*. Alguns patógenos responsáveis pelas infecções intraútero, intraparto e pós-parto estimulam a resposta imune fetal e neonatal. Esses agentes incluem o estreptococo do grupo B, a *Escherichia coli*, a *Listeria monocytogenes*, o herpes simples, o citomegalovírus, o vírus Epstein-Barr, o vírus varicella-zoster, o vírus respiratório sincicial, o *Toxoplasma gondii* e a *Candida albicans*. O melhor entendimento do funcionamento do sistema imunológico no período neonatal é capaz de tornar o médico apto a desempenhar medidas preventivas e terapêuticas que melhorem os cuidados das infecções durante esse período. Essa revisão tem como objetivo discutir avanços recentes e o entendimento atual da imunidade do recém-nascido, dando ênfase aos aspectos imunológicos relacionados à acentuada susceptibilidade às infecções, as quais são responsáveis por significativa morbimortalidade no período neonatal.

Palavras-chave: Sistema Imunológico; Recém-Nascido; Lactente; Infecção; Imunidade Inata; Substâncias Nocivas.

ABSTRACT

Newborns and young infants present an immature immune system, which makes them more susceptible to infectious agents present during this period. It is known that newborns are more vulnerable to infections than children and adults. Observed differences in the innate and adaptive immunity are responsible for decreased neonate's defenses. The defects in the adaptive immunity require previous contact with antigens, while the innate system requires no prior immune experience. The innate immunity is the first line of defense against pathogens and is composed by the responses from granulocytes, monocytes, macrophages, and dendritic and natural killer cells. Some pathogens, responsible for intra-uterus, intra-partum, and postpartum infections stimulate fetal and neonatal immune responses. These agents include the group B streptococcus, Escherichia coli, Listeria monocytogenes, herpes simplex virus, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, varicella-zoster virus, respiratory syncytial virus, Toxoplasma gondii, and Candida albicans. A better understanding of the functioning of the immune system in the neonatal period allows the doctor to perform preventive and therapeutic measures that improve the care of infections during this period. This review aims to discuss recent advances and current understanding on the newborn's immunity focusing on immunological aspects re-

Recebido em: 25/05/2013
Aprovado em: 24/04/2014

Instituição:
Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Lilian Martins Oliveira Diniz
E-mail: lilianmodiniz@gmail.com

lated to their enhanced susceptibility to infections, which are responsible for significant morbidity and mortality in the neonatal period.

Key words: Immune System; Infant, Newborn; Infant; Infection; Immunity, Innate; Noxae.

INTRODUÇÃO

O sistema imunológico do recém-nascido apresenta habilidade limitada em montar uma resposta efetiva do ponto de vista quantitativo e qualitativo contra patógenos invasivos, implicando mais suscetibilidade a infecções. Sabe-se que quanto menor o período gestacional, menos desenvolvido será o sistema imunológico ao nascimento, de forma que recém-nascidos prematuros extremos (<28 semanas) apresentam risco 5-10 vezes mais alto de infecção que o recém-nascido a termo.¹

O neonato é altamente dependente da transferência materna passiva de anticorpos no início da vida fetal e neonatal. O desenvolvimento imunológico somente estará completo na infância tardia.¹ O leite materno é um exemplo importante de transferência de imunidade passiva no período pós-natal. Ele possui funções antimicrobianas, anti-inflamatórias e imunorreguladoras. Contém a IgA secretora, que coloniza o trato gastrointestinal e respiratório do neonato, células ativas (fagócitos, células *natural killer* e linfócitos), citocinas (IL-4, IL-6, IL-8, IL-10) além de lisozima, lactoferrina, peroxidase e lípidos antimicrobianos.²

Os progenitores linfóide e mieloide, que estão no saco vitelino desde a quarta semana de gestação, migram para o fígado, principal órgão hematopoietico durante esse período, no qual proliferam sofrendo somente discreta diferenciação. Posteriormente, são encontrados no baço, timo e medula óssea.¹ A imunidade pode ser classificada em inata (inespecífica) ou adquirida (específica), que, por sua vez, é dividida em imunidade humoral e celular. As vacinas atuam estimulando a imunidade específica, que é exercida por meio de anticorpos (imunidade humoral) e de linfócitos com função efetora (imunidade celular). Os anticorpos podem ser séricos, atuando na corrente sanguínea ou secretórios, bloqueando e impedindo a penetração de microrganismos através das mucosas. A defesa contra invasões microbianas inclui o desenvolvimento rápido e antígeno independente da imunidade inata e o desenvolvimento mais lento e específico da imunidade adaptativa.^{1,3,4}

METODOLOGIA

Este trabalho constitui-se em uma revisão da literatura especializada, no qual foi feita consulta a artigos científicos selecionados a partir da busca nos bancos de dados MEDLINE e LILACS. Foram selecionados artigos de relevância e representativos do tema, assim como livros-textos sobre o assunto.

REVISÃO DA LITERATURA

A imunologia do feto e do recém-nascido

Imunidade inata

A imunidade inata é a primeira linha de defesa na exposição a um agente infeccioso e é ativada independente do contato prévio com antígenos. Ela é composta de barreiras epiteliais (pele e mucosas), citocinas, proteínas do sistema complemento e das células circulantes (fagócitos e células *natural killer*).⁵

A pele do recém-nascido é imatura e tem mais permeabilidade, possivelmente em consequência à produção inadequada de ácidos-graxos livres e pH alcalino. A quebra da integridade da pele que ocorre nesse período em pacientes hospitalizados pode agir como facilitador da entrada de agentes patogênicos. A produção de IgA secretória está ausente nos primeiros dias de vida, levando a maior vulnerabilidade das mucosas dos tratos respiratório e gastrointestinal a invasões por microrganismos patogênicos.^{3,4}

As citocinas são proteínas de baixo peso molecular, secretadas em resposta a um antígeno, que modulam a intensidade e a duração da resposta imune e inflamatória. São produzidas pelos fagócitos (macrófagos e neutrófilos), células *natural killer* (NK) e linfócitos T *helper*. As principais citocinas da imunidade inata são interferon α , β e γ , fator de necrose tumoral (TNF) e interleucinas (1, 6, 10, 12, 15, 18).⁴

As proteínas do sistema complemento ativam-se em cascata e têm como função a opsonização de antígenos e a lise celular a partir de formação do complexo de ataque à membrana. Elas se encontram reduzidas nos recém-nascidos. Durante a gravidez, há pouca transferência materna de proteínas do complemento. Ao nascimento alcançam níveis próximos de 60-90% dos valores do adulto em recém-nascidos a

termo e 47-70% em recém-nascidos pré-termo.⁴ Níveis semelhantes aos dos adultos somente são atingidos após um ano de idade.⁶

A célula NK é um tipo de linfócito que destrói células infectadas por vírus, microrganismos intracelulares e células neoplásicas com base na produção do interferon γ (INF γ). As células NK dos recém-nascidos apresentam função reduzida com menos ação citotóxica contra vírus, embora sejam equivalentes em números às dos adultos.⁴

As células mononucleares inflamatórias, especialmente mastócitos e macrófagos, são as sentinelas do sistema de defesa contra os patógenos que vencem a barreira epitelial. Elas produzem fator de necrose tumoral α (TNF α) que recruta células do sistema inato (neutrófilos, monócitos e células dendríticas) e modula a apresentação de antígenos aos linfócitos T.^{3,5} O recém-nascido apresenta função reduzida de monócitos e macrófagos, com prejuízo na fagocitose.⁵

Os neutrófilos são as últimas células a aparecerem no feto e somente são produzidos em grande número após o nascimento. No recém-nascido estão reduzidos em número e efetividade. Sua concentração aumenta dramaticamente entre 12 e 24 horas após o nascimento.¹ Observa-se nos recém-nascidos prejuízo na quimiotaxia, rolamento, adesão e migração até o sítio de infecção e também redução de sua atividade oxidativa, que é o seu mecanismo de citotoxicidade.⁷ O recém-nascido está menos capacitado a elevar o número de neutrófilos circulantes em resposta a um estímulo. Dessa forma, acredita-se que a incapacidade em mobilizar a *pool* medular durante um estresse associa-se a quadros sépticos nessa idade.^{1,3}

Outros mediadores inflamatórios importantes como fibronectina, fatores da coagulação e sistema cinina também se encontram reduzidos ao nascimento. Todos esses déficits são parcialmente responsáveis pela reduzida capacidade de opsonização, reduzida capacidade em lisar bactérias Gram-negativas e alguns vírus, pouca geração de processo inflamatório, assim como reduzida quimiotaxia de polimorfonucleares e monócitos.^{4,6}

Imunidade adaptativa

O déficit na imunidade inata acarreta redução da ativação do sistema adaptativo, já que esses dois componentes estão interligados. A resposta imune adaptativa divide-se em resposta mediada por célu-

las e resposta mediada por anticorpos. Os linfócitos são suas células efetoras.

Imunidade celular

Os precursores das células T são identificados no fígado fetal na sétima semana de gravidez, mas ainda não expressam CD3 em sua superfície. Migram para o timo, onde completam sua proliferação. Entre 18 e 24 semanas, os linfócitos T já se encontram em número semelhante ao do adulto. É no timo que ocorre a formação do receptor de célula T, conferindo a essas células especificidade e capacidade de reconhecimento do que lhes é próprio (*self*).¹

Embora apresente número maior de células T na circulação ao nascimento que os adultos, a maioria são células imaturas e poucas são células de memória, fato explicado pela pequena exposição intraútero a antígenos.^{1,4}

A imunidade celular é exercida pelos linfócitos T com seus subtipos T *helper* (CD3+ e CD4+) e T citotóxicos (CD3+ e CD8+). Os linfócitos T *helper* apresentam ainda dois subtipos, conforme seu padrão de produção de citocinas: Th1, que modula a imunidade celular, e Th2, que estimula a imunidade humoral.¹

Enquanto os linfócitos B podem reconhecer antígenos diretamente com seus anticorpos, os linfócitos T somente reconhecem antígenos que lhe são apresentados pelas células apresentadoras de antígenos por meio dos antígenos maiores de histocompatibilidade de classe I e II.⁴

As propriedades fundamentais da imunidade celular são a produção de citocinas e a atividade citotóxica. As citocinas mais importantes da imunidade adaptativa são IL-2, 4, 5, 10 e 13 e INF γ β e TGF β .⁴

A produção das citocinas está desviada para o perfil de resposta Th2 até um ano de idade. A produção de IL-12 que ativa linfócitos T CD4 para o perfil Th1 está atrasada no recém-nascido.⁶ O déficit na resposta Th1 visto no neonato confere prejuízo na função de citotoxicidade.⁷ As citocinas criam um contexto imunoinflamatório que gera amplificação de resposta e recrutamento de células capazes de interferir em toda a resposta imune. Sendo assim, sua deficiência acarreta problemas em toda a imunidade. A menor produção de citocinas (IL-2, IL-4, IL-6 e IL-10) em resposta a antígenos ocorre, em parte, devido à baixa exposição intraútero, mas também devido à função secretória e inibitória da placenta.^{4,7,8}

Imunidade humoral

A imunidade humoral é exercida por linfócitos B, os quais, estimulados por antígenos, diferenciam-se em plasmócitos produtores de anticorpos. Eles são reconhecidos por apresentarem em sua superfície os marcadores CD19 e CD20.⁴

Os precursores dos linfócitos B estão no fígado com oito semanas, onde já iniciam sua diferenciação. Após o nascimento, a maturação das células B se verifica na medula óssea. A produção de imunoglobulinas fetais já se inicia desde a 10ª semana de gestação, atingindo pico com 26 semanas. A partir de então, cai drasticamente até o nascimento. Isso ocorre devido à baixa exposição intrauterina a antígenos e aos altos níveis de imunoglobulinas maternas transferidas passivamente ao feto. Dessa forma, ao nascimento a criança apresenta baixos níveis de imunoglobulinas (IgM, IgA e IgE), sendo a grande maioria da IgG de origem materna.¹

Após o nascimento, inicia-se a produção própria de imunoglobulinas em resposta a antígenos alimentares e ambientais. O período compreendido entre a queda dos anticorpos maternos e a produção sustentada de anticorpos próprios é chamado hipogamaglobulinemia transitória ou fisiológica. Ocorre entre o terceiro e o quinto meses de vida, com resolução completa entre dois e cinco anos.⁴

Estudos em humanos e em animais têm mostrado que a efetividade dos anticorpos produzidos pelas células B nos recém-nascidos difere da observada em adultos. A resposta neonatal é atrasada, os anticorpos atingem menores picos séricos e têm curta duração. A produção reduzida de anticorpos pelas células B nesse momento deve-se parcialmente a: anticorpos maternos, imaturidade das células B e imaturidade das células T *helper*, seu estimulante.⁸

Para que ocorra o “switch” de classe, ou seja, que o linfócito B apresente outras classes de imunoglobulinas em sua superfície, é necessária a interação com linfócitos T CD4. Na interação entre o linfócito T CD4 padrão Th2 e o linfócito B, ocorre produção de citocinas e, de acordo com o predomínio de algumas delas, o linfócito B produz uma ou outra classe de imunoglobulina. No recém-nascido essa interação está prejudicada.¹

O desenvolvimento completo da microarquitetura do tecido linfóide acontece após o nascimento, de maneira que os centros germinativos se tornam aparentes por volta do quarto mês de vida. É provável que esse processo de desenvolvimento possa limitar a resposta de anticorpos no período neonatal.⁸

Resposta específica a patógenos no período neonatal

Estreptococo do grupo B (EGB)

O EGB é importante causa de infecção bacteriana no período neonatal. A mortalidade secundária a essa infecção permanece alta a despeito dos avanços obtidos nos cuidados intensivos desses pacientes. A colonização por estreptococos patogênicos do grupo B é facilitada pela grande capacidade de adesão às células da mucosa epitelial de neonatos e pela ausência de IgA secretora na primeira semana de vida.⁶ Além disso, a falta de anticorpos maternos específicos contra os polissacarídeos da cápsula da bactéria aliada à falha na síntese neonatal de anticorpos específicos é importante fator contribuinte para a alta mortalidade.⁶

Os neutrófilos são as células fagocitárias presentes na circulação, que contribuem para a morte dos EGBs de forma significativa. No entanto, a limitada gênese de fatores quimiotáticos pode retardar o recrutamento de neutrófilos, cuja capacidade de adesão é deficitária.⁹ O INF γ parece aumentar a defesa dos neonatos, promovendo a ativação dos neutrófilos, no entanto, sua produção encontra-se deficiente nesses pacientes. Além disso, a deficiência na produção de interleucina-12 pelas células fagocitárias tem sido proposta recentemente como outro mecanismo associado à má-resposta imune ao EGB.⁷

E. coli

A *E. coli* é uma das principais bactérias Gram-negativas causadoras de meningite e sepse no período neonatal. A sobrevivência da bactéria dentro das células do hospedeiro, como macrófagos e monócitos do sangue periférico, representa um mecanismo patogênico importante da bactéria.⁷

Sabe-se que a IgG não consegue se ligar de forma eficiente à superfície da bactéria, permitindo, dessa forma, que a mesma escape ao mecanismo de reconhecimento do sistema imune. A deficiência na cascata de complemento observada no sangue de cordão de recém-nascidos contribui também para o defeito de opsonização dos neonatos contra a *E. coli*. Dessa forma, a sobrevivência da bactéria dentro dos macrófagos pode exercer importante papel no surgimento de quadros como sepse e meningite.⁷

Lysteria monocytogenes

A infecção pela *Lysteria* em humanos ocorre mais comumente em recém-nascidos e crianças ou em adultos imunodeprimidos. A infecção perinatal é causada normalmente pela colonização ou infecção proveniente da mãe. A *Lysteria monocytogenes* causa uma infecção geralmente fulminante quando adquirida intra-útero ou no período neonatal precoce, enquanto, quando adquirida mais tarde, se manifesta como uma infecção meníngea de natureza insidiosa.⁹

A habilidade do organismo em se defender da infecção envolve elevado número de respostas integradas, grandemente influenciadas pela imunidade adaptativa, determinada principalmente por linfócitos T e anticorpos, na qual a especificidade, a memória e o reconhecimento do que é não próprio (*nonself*) são características importantes. Apesar da imunidade inata ser efetiva em promover alguma proteção contra a bactéria, a adequada resposta imunológica só é possível com o surgimento da imunidade adquirida.⁷

A bactéria inicialmente induz uma resposta imune humoral, que consiste na síntese e liberação de anticorpos no sangue circulante a partir de células plasmáticas, os quais neutralizam as exotoxinas dessa bactéria e favorecem sua fagocitose. Já a resposta celular que se segue é mais importante nesse tipo de bactéria, que tem multiplicação intracelular.⁶ A ativação macrofágica é de suma importância para a destruição eficiente da bactéria e a ativação pelo INF γ é fundamental nesse processo, sendo sua produção deficitária relacionada à escassez e ao atraso no desenvolvimento de células T de memória no período neonatal.^{7,9}

Herpes-vírus

O herpes-vírus é um patógeno capaz de causar infecção sistêmica disseminada ou doença do sistema nervoso central com altas taxas de mortalidade nas primeiras semanas de vida. A infecção congênita é usualmente causada pelo herpes-vírus tipo 2 presente no canal de parto. Anticorpos maternos específicos no recém-nascido exercem importante papel na proteção contra o desenvolvimento da doença após a exposição. Dessa forma, sabe-se que as taxas de infecção em recém-nascidos de mães que apresentam a doença primária são mais altas que aquelas observadas em recém-nascidos de mães com infecções recorrentes.¹⁰

Tanto a resposta celular quanto a humoral estão envolvidas no controle da infecção pelo herpes.⁷ A resposta celular pelos linfócitos T, comprometida em recém-natos, pode ser responsável pela rápida progressão da doença. A evolução fatal após o período neonatal é rara e acomete crianças com imunodeficiência relacionada às células T, em uso de quimioterapia ou radioterapia.⁷ O atraso na resposta das células Th 1 à infecção, na proliferação dos linfócitos T CD4, na secreção de INF γ e do fator de necrose tumoral, além da produção deficiente de anticorpos específicos contra o vírus, permite que a infecção torne-se disseminada, causando danos importantes a todos os órgãos.⁷

Alguns estudos mostram que há expressiva produção de IL-6 e IL-8 nos recém-nascidos a termo e pré-termo, em resposta à infecção pelo herpes-vírus. No entanto, a produção exagerada de citocinas inflamatórias parece estar associada à maior intensidade das manifestações clínicas da doença, na comparação com adultos.^{7,10}

Citomegalovírus (CMV)

O CMV é a principal causa de infecção intraútero, afetando 0,3 a 2,2% dos recém-nascidos vivos. A infecção congênita é importante causa de deficiência auditiva, visual ou paralisia cerebral no recém-nascido. O vírus pode ser transmitido para o feto durante a infecção primária da mãe, podendo ainda ser transmitido anos após a mãe ter adquirido a infecção. Anticorpos maternos não impedem a transmissão viral, mas parece proteger o feto de uma infecção maciça, reduzindo a intensidade dos sintomas.⁹

A resposta imune do hospedeiro à infecção pelo CMV desempenha importante papel como limitante da infecção e das manifestações clínicas da doença. Estudos mostram que a grande suscetibilidade do feto à infecção pelo CMV pode estar relacionada a problemas na imunidade celular, tanto inata (células *natural killer*) quanto adaptativa (linfócitos T).

A resposta específica das células T CD4 e T CD8 à infecção primária pelo citomegalovírus parece estar reduzida quando comparada à resposta observada em adultos. A resposta deficiente das células T CD4 está associada à eliminação prolongada do vírus na urina dos pacientes infectados, o que sugere seu papel fundamental no controle da replicação viral em superfícies mucosas.¹⁰

Recentemente, têm sido descritos linfócitos T citotóxicos (T CD8) em recém-nascidos com infecção

congênita pelo CMV. Esse achado sugere que a estimulação intrauterina antigênica tenha o potencial de estimular a resposta imunológica protetora do feto e que, ao contrário dos linfócitos T CD4, a resposta dos linfócitos T CD8 possa estar preservada. No entanto, a eficiência da resposta mediada por essas células no recém-nascido ainda não está clara.^{7,10}

Ebstein-Barr vírus (EBV)

A infecção pelo EBV ocorrendo na primeira infância não está associada a algum quadro clínico específico. No entanto, quando ocorre na adolescência ou em adultos, grande proporção de indivíduos desenvolve o quadro clínico da mononucleose, o qual se verifica quando a infecção primária pelo EBV não está adequadamente controlada, levando ao estímulo exagerado das células T CD8 pelos linfócitos B infectados. Esses achados sugerem que a infecção seja mais bem controlada em recém-nascidos e lactentes que em adultos. Isso ocorre porque a resposta dos linfócitos TCD8 parece ser reduzida em neonatos e lactentes, o que explica a ausência de manifestações clínicas da doença.⁹

Vírus varicela-zoster

A síndrome da varicela fetal ocorre em cerca de 2% dos pacientes cujas mães desenvolvem varicela nas primeiras 20 semanas de gestação. Já a varicela no recém-nascido pode resultar de infecção vertical ou horizontal. A varicela no recém-nascido adquirida no período perinatal (cinco dias antes a dois dias após o parto) ocorre em decorrência da viremia materna, havendo transmissão do vírus sem que haja tempo para a transmissão de anticorpos maternos. O envolvimento visceral e a alta mortalidade são características dessa apresentação da doença. Dessa forma, a imunidade inata durante o período em que a criança encontra-se sem anticorpos maternos é crítica para o controle da infecção.⁷

Durante a gestação, anticorpos maternos transmitidos por via transplacentária à criança cuja mãe adquiriu a varicela até seis dias antes do parto desempenham papel importante na proteção do recém-nascido contra as manifestações da doença.⁷

O papel exato da resposta humoral e celular do neonato na proteção contra o vírus varicela-zoster tem sido continuamente estudado. No entanto, a

resposta humoral parece não desempenhar proteção completa contra o vírus. A imunidade mediada por células assim como a imunidade secretória exercem papéis importantes.⁷

A grande produção de INF γ observada nos pacientes com infecção congênita pelo vírus da varicela sugere que a resposta dos linfócitos Th 1 é importante como primeiro mecanismo de defesa da infecção, ainda que não seja eficaz para o controle da mesma.² A falência em se desenvolver uma resposta imune celular adequada a partir das células T, macrófagos e células *natural killer* tem se correlacionado com o óbito dos pacientes infectados.¹¹

Vírus respiratório sincicial (VRS)

A infecção pelo VRS é uma das doenças mais comuns no mundo e estima-se que toda criança esteja infectada até o terceiro ano de vida. O vírus não se replica fora da árvore respiratória, sendo a infecção restrita à mucosa respiratória. O espectro clínico da doença é extremamente variável de uma infecção leve do trato respiratório à pneumonia grave.

O recém-nascido nos primeiros dias de vida é capaz de desenvolver a resposta inata ao vírus, no entanto, devido à falta de estímulos antigênicos intraútero, a resposta adaptativa se faz necessária para o adequado controle da infecção.⁷ O receptor *toll-like 4* (TLR4) participa do reconhecimento do VSR pela imunidade inata. Os recém-nascidos prematuros apresentam pouca quantidade de TLR4 e reduzida produção de citocinas após sua ativação, o que implica maior suscetibilidade à infecção por esse vírus.¹²

A resposta adaptativa eficiente a patógenos virais é mediada pelas citocinas produzidas pelas células Th1. No entanto, a produção destas pode ser inibida por citocinas secretadas pelos linfócitos Th2, de maneira que um balanço adequado entre ambas seja essencial para a erradicação do VRS.⁷

Proteínas virais como as glicoproteínas e proteínas de fusão são importantes para a penetração viral nas células do hospedeiro, assim como iniciam a resposta imune reacional. Elas são capazes de induzir a formação de anticorpos neutralizantes, no entanto, em recém-nascidos essa resposta pode contribuir para a doença pulmonar. Da mesma forma, alguns estudos mostram que anticorpos maternos transferidos passivamente nos primeiros meses de vida podem contribuir para quadros mais graves da doença.⁷

Toxoplasma gondii

O toxoplasma é um patógeno intracelular obrigatório que acomete especialmente o feto e o recém-nascido. Cerca de 60% das infecções maternas não são transmitidas ao feto, pois a placenta pode agir como barreira à passagem hematogênica dos taquizoítos, que ocorre em especial no terceiro trimestre. A doença pode resultar em lesões cerebrais ou oculares, no entanto, a infecção disseminada é rara no neonato. Sugere-se que as diferentes taxas de transmissão dependem do fluxo sanguíneo placentário, da virulência da cepa do toxoplasma, da suscetibilidade genética do paciente e do número de parasitas.¹¹

Como se verifica em outras doenças congênicas, a gravidade da infecção adquirida na gestação se relaciona à capacidade de os parasitas intracelulares lesarem os órgãos do feto em formação, assim como à imaturidade imunológica do feto e à barreira placentária que separa a resposta humoral materna e fetal.⁷ O equilíbrio entre as respostas Th1 e Th2 influenciam a presença ou não de manifestações clínicas.⁹

A parasitemia estimula a resposta imunológica do hospedeiro, inicialmente humoral e após alguns dias, celular. A ativação dos linfócitos T leva à produção de alto número de interleucinas e à redução da parasitemia.⁹ No entanto, sabe-se que a sobrevivência no ambiente intracelular promove proteção do parasita contra o sistema imune.¹⁴ O INF γ desempenha importante papel no controle da infecção como forte ativador dos macrófagos infectados, limitando o crescimento intracelular dos taquizoítos. No entanto, nos neonatos a produção do INF γ encontra-se prejudicada, sendo um importante fator relacionado à alta suscetibilidade do recém-nascido.⁹

Candidíase

A *Candida albicans* é a principal espécie causadora de infecção fúngica em recém-nascidos, sendo responsável por 40 a 70% dos casos de candidemia nessas crianças. A pele é colonizada ao nascimento por espécies de *Candida* que residem no canal do parto e a proliferação do fungo leva à doença mucosa ou mucocutânea.

A incapacidade em localizar, controlar e erradicar infecções pela *Candida albicans* é característica nessa faixa etária e decorre da deficiência relativa dos mecanismos de defesa específicos e inespecíficos que predispõem às infecções invasivas por fungos.⁹ A suscetibilidade aumentada do neonato à infecção,

em especial da cavidade oral, resulta da imaturidade da resposta dos linfócitos T CD4 comumente observada nessa idade.⁷ Além disso, sabe-se que o papel dos anticorpos passivamente adquiridos na defesa do recém-nascido é insignificante.⁷

Mycobacterium tuberculosis

A infecção tuberculosa em neonatos geralmente manifesta-se de forma disseminada e resulta em quadros graves como a tuberculose miliar ou a meningite tuberculosa. Tais manifestações são acompanhadas da resposta imunológica deficitária das células T, observada nas respostas negativas aos testes cutâneos de sensibilidade.

O mecanismo exato pelo qual a bactéria escapa da resposta elaborada pelo sistema imune ainda não foi bem explicado. A resistência do bacilo aos macrófagos tem sido bastante estudada. Micobactérias viáveis parecem inibir a fusão dos fagossomos com os lisossomos, os quais contêm substâncias tóxicas que promovem a morte do bacilo.¹³

A imunidade mediada por células tem sido a principal responsável pela resposta imunológica ao bacilo da tuberculose. A resposta mediada por células T é fundamental no processo de estabelecimento da memória imunológica e de proteção. Além disso, as citocinas produzidas são capazes de direcionar as células do sistema macrofágico de modo a conter e destruir os bacilos infectantes.¹³

O recém-nascido é capaz de desenvolver significativo número de INF γ produzido pelas células T CD4 em resposta ao estímulo pela vacina BCG com o bacilo vivo atenuado. No entanto, a resposta das células T ao bacilo virulento nas infecções pelo *Mycobacterium bovis* ou *Mycobacterium tuberculosis* ainda encontra-se deficitária.¹⁰

CONCLUSÃO

O recém-nascido tem capacidade de defesa limitada contra agressões de seu meio, decorrente das características de seu sistema imunológico ao nascimento. Esse conhecimento sustenta a prevenção de agravos infecciosos, seja a partir do reconhecimento precoce e tratamento adequado das doenças já instaladas e especialmente da restrição à exposição a antígenos das crianças durante esse período de fragilidade imunológica.

REFERÊNCIAS

1. Holt PG, Jones CA. The development of the immune system during pregnancy and early life. *Allergy*. 2000; 55:588-697.
2. Goldman AS. The immune system in human milk and the developing infant. *Breastfeed Med*. 2007; 2(4):195-204.
3. Clapp DW. Developmental Regulation of the Immune System. *Sem Perinatol*. 2006; 30(2):69-72.
4. Jacob CMA, Pastorino AC. Desenvolvimento do sistema imunológico. In: Jacob CMA, Pastorino AC, editors. *Alergia e imunologia para o pediatra*. São Paulo: Manole; 2010. p. 3-17.
5. Yoon HS. Neonatal innate immunity and Toll-like receptor. *J Pediatr*. 2010; 53(12):985-8.
6. Carvalho BTC, Nudelman V, Carneiro-Sampaio MMS. Mecanismos de defesa contra infecções. *J Pediatr (Rio J)*. 1998; 74 (Supl.1):S3-S11.
7. Ofer L. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Immunology*. 2007; 7:379-90.
8. Adkins B, Leclerc C, Marshall-Clarke S. Neonatal adaptive immunity comes of age. *Immunology*. 2004; 4:553-64.
9. Kovalhuk LCS, Rosário Filho NA. Imunologia do feto e do recém-nascido. In: Couto JCF, Andrade GMQ, Tonelli E, editores. *Infecções perinatais*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2006, p. 16-35.
10. Lewis DB, Gern JE, Hill HR, Friedlander SL, Pine TR, Lemanske RF, et al. Newborn Immunology: relevance to the clinician. *Curr Problem Pediatr Adolesc Health Care*. 2006; 36:189-204.
11. Roberts F, Boyer K, McLeod R. Toxoplasmosis. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, editors. *Infectious Disease of Children*. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 697-730.
12. Gershon AA, LaRussa P. Varicella-zoster virus infections. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, editors. *Infectious disease of children*. Philadelphia: Mosby. 2004, p. 785-816.
13. Starke JR. Tuberculosis. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, editors. *Infectious disease of children*. Philadelphia: Mosby; 2004. p. 731-68.