

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ÁDRIA LOURRANE BRITO PEREIRA LIMA

**O PAPEL DOS LINFÓCITOS TCD4+ NA RESPOSTA IMUNOLÓGICA
CONTRA O HIV: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Juazeiro do Norte – CE
2022

ÁDRIA LOURRANE BRITO PEREIRA LIMA

**O PAPEL DOS LINFÓCITOS TCD4+ NA RESPOSTA IMUNOLÓGICA
CONTRA O HIV: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Arcélio Viana Colares

Juazeiro do Norte – CE
2022

ÁDRIA LOURRANE BRITO PEREIRA LIMA

**O PAPEL DOS LINFÓCITOS TCD4+ NA RESPOSTA IMUNOLÓGICA
CONTRA O HIV: UMA REVISÃO NARRATIVA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Artigo científico, apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Prof. Dr. Aracélio Viana Colares

Data de aprovação: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Aracélio Viana Colares

Orientador

Profª. Ma. Helenicy Nogueira Holanda Veras

Examinador 1

Prof. Esp. José Walber Gonçalves Castro

Examinador 2

O PAPEL DOS LINFÓCITOS TCD4+ NA RESPOSTA IMUNOLÓGICA CONTRA O HIV: UMA REVISÃO NARRATIVA

Ádria Lourrane Brito Pereira Lima¹; Aracélio Viana Colares².

RESUMO

A pesquisa teve como objetivo avaliar o papel dos Linfócitos TCD4+ na resposta imunológica contra o HIV, tendo em vista a importância do estudo dessas células. Tratou-se de uma revisão narrativa de literatura, de abordagem qualitativa descritiva que desenvolveu discussão e reflexão sobre o tema. Os artigos selecionados foram apenas artigos disponíveis na íntegra nas bases de dados LILACS, PubMed e Scielo, na língua inglesa e portuguesa, sendo artigos, dissertações e/ou teses, publicadas durante os anos de 2017 a 2021, ao final foram coletados 08 estudos de acordo com sua relevância e objetivo da pesquisa. O vírus invade principalmente a proteína transmembrana CD4+, e à medida que os Linfócitos T aparecem na infecção, causam a diminuição da replicação viral e diminui a destruição dos CD4+. O HIV causa a destruição dos LT, conseqüentemente ocorre uma imunossupressão no indivíduo, o que o torna susceptível a doenças oportunistas, diminuindo sua qualidade de vida. Estudos mostram obstáculos no desenvolvimento de imunizantes com estudos de resultados insatisfatórios. Ao final da pesquisa, observa-se que, a destruição dos CD4+ diminui funções importantes para o sistema imunológico e que mesmo com essa resposta contra o vírus, não é possível o indivíduo infectado ter um quadro clínico estável sem intervenção médica.

Palavras-chave: HIV; Imunodeficiência; Linfócito T.

THE IMMUNOLOGICAL ROLE OF TCD4+ LYMPHOCYTES IN THE IMMUNOLOGICAL RESPONSE AGAINST HIV: A NARRATIVE REVIEW

ABSTRACT

The research aimed to evaluate the role of TCD4+ lymphocytes in the immune response against HIV, considering the importance of studying these cells. This was a narrative literature review of a qualitative descriptive approach that developed discussion and reflection on the subject. The selected articles were only articles available in full in LILACS, PubMed and Scielo databases, in English and Portuguese, being articles, dissertations and/or theses, published during the years 2017 to 2021, at the end, 08 studies were collected according to their relevance and research objective. The virus mainly invades the CD4+ transmembrane protein, and as T Lymphocytes appear in the infection, they cause the decrease of viral replication and decrease the destruction of CD4+. HIV causes T lymphocyte depletion, which consequently leads to immunosuppression of the individual, making him susceptible to opportunistic diseases and decreasing his quality of life. Studies show obstacles in the development of immunizers with unsatisfactory results. At the end of the research, it is observed that the destruction of CD4+ decreases important functions for the immune system and that even with this response against the virus, it is not possible for the infected individual to have a stable clinical picture without medical intervention.

Keywords: HIV; Immunodeficiency; T lymphocyte.

1 INTRODUÇÃO

O HIV (sigla em inglês para vírus da imunodeficiência humana) é um retrovírus de RNA

¹ Discente do curso de Biomedicina. pereiraadria53@gmail.com. Centro Universitário Leão Sampaio.

² Docente do curso de Biomedicina. aracelio@leaosampaio.com.br. Centro Universitário Leão Sampaio.

e tem os Linfócitos TCD4⁺ do sistema imunológico humano como alvo. Essas células atuam de modo a impedir a infecção viral, porém este vírus possui tropismos pelos Linfócitos T (LT) (RIBAS et al., 2020; SANTOS et al., 2020).

Existem dois tipos de Linfócito T, que são as células B e as células T, essas células podem ser diferenciadas através dos receptores de superfície específicos dos antígenos e pelas moléculas “cluster of differentiation” (CD), o LT reconhece um antígeno a partir dessa molécula, que atua na sinalização e adesão celular. As células B agem na resposta imune primária e secundária (se maturam na medula óssea), enquanto a célula T sofre maturação no Timo e se subdivide em T Helper, T reguladora e T citotóxica (ZHU, 2018).

A resposta imunológica começa pelas células dendríticas, que serão atraídas pelos patógenos e irão capturar e internalizar esses invasores, apresentando-os para os LT, que se subdividem em células T citotóxicas, secretando proteínas para induzir a apoptose na célula infectada, e células T auxiliares, que reconhecem antígenos fagocitados (MILFONT, 2020; POSCH et al., 2020).

Com a infecção, ocorre a diminuição do número de CD4⁺ através de diversos mecanismos, entre eles: a apoptose, a morte viral de células infectadas e a morte dos CD4⁺ por meio de Linfócitos T citotóxicos CD8⁺, que irão reconhecer as células infectadas (PINTO, 2021).

Após o contato com o vírus, acontece a contaminação das células através de uma multiplicação intensa e o organismo para de produzir os LT, causando imunossupressão e fazendo com que o indivíduo portador se torne susceptível a doenças oportunistas (RODRIGUES; FONSECA; ALMEIDA, 2018; SANTOS et al., 2020).

Percebeu-se um aumento na incidência de doenças oportunistas raras, um exemplo foi a pneumonia causada pelo *Pneumocystis jirovecii*, uma doença que se aproveita da imunodeficiência para se manifestar no organismo, principalmente de pacientes com HIV (HELMUT et al., 2018).

Para o desenvolvimento de um imunizante a variabilidade antigênica do envelope viral, a conservação dos epítomos de neutralização e a alta frequência de mutação, se tornam grandes obstáculos. Apenas um único ensaio de vacina conseguiu produzir um baixo grau de proteção (aproximadamente 30%), enquanto outros modelos pré-clínicos e estudos clínicos obtiveram resultados insatisfatórios (ZHANG et al., 2021).

No Brasil, cerca de 900 mil pessoas vivem com HIV e aproximadamente 40 mil novos casos são registrados todos os anos, passando a ter maior incidência entre heterossexuais, acompanhada do acometimento da população de maior faixa etária (KOLLING; OLIVEIRA;

MERCHAN-HAMANN, 2021; SANTOS et al., 2018).

Diante desse contexto, justifica-se o direcionamento do referido estudo, conhecer as alterações estruturais e funcionais que ocorrem nessa célula em função da infecção viral é o primeiro passo para muitos caminhos diferentes como, por exemplo, o desenvolvimento de um imunizante. Com isso, o objetivo deste trabalho foi avaliar o papel imunológico dos Linfócitos TCD4+ na resposta imunológica contra o HIV.

2 DESENVOLVIMENTO

Esse estudo tratou-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo que sintetiza os resultados obtidos e desenvolve discussão e reflexão sobre o tema (BATISTA; KUMADA, 2021).

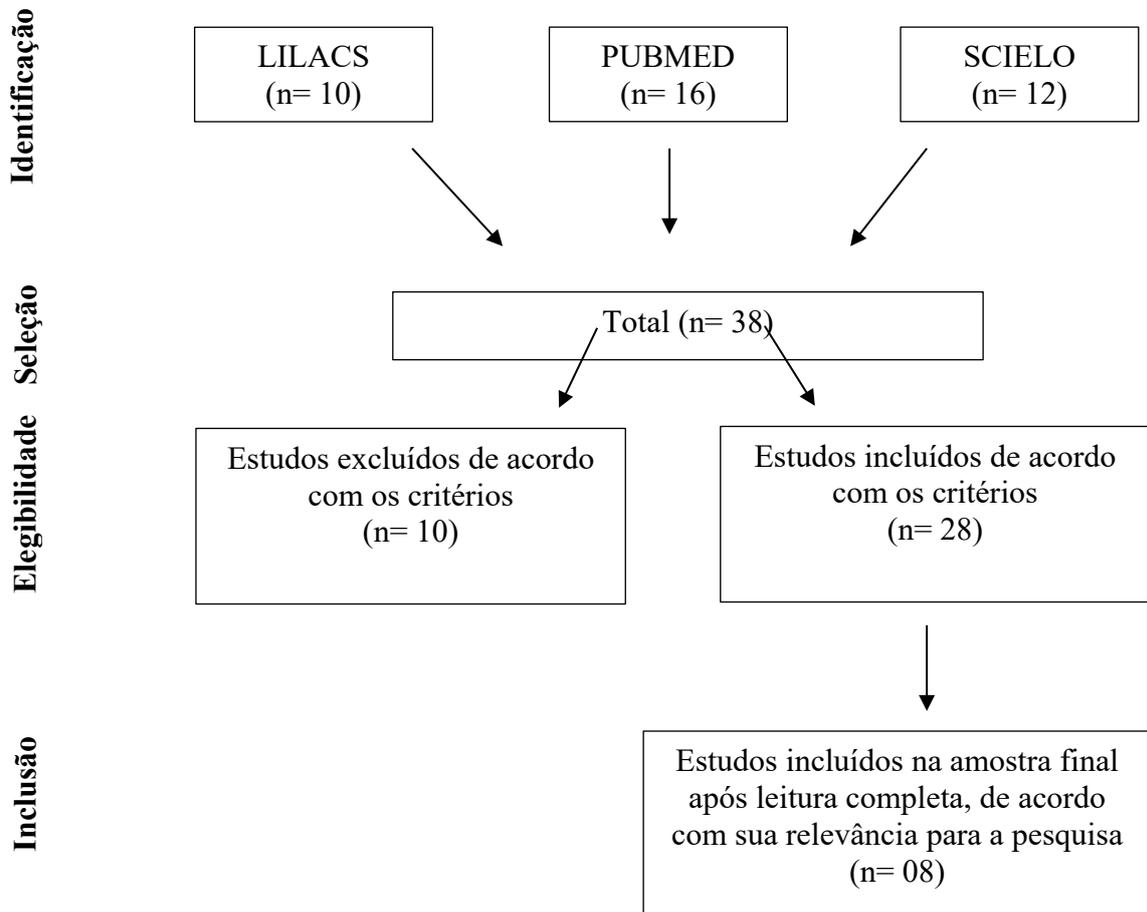
Para a busca digital dos artigos, foram utilizados as bases de dados *Literatura Latino-Americana e do Caribe* (LILACS), *US National Library of Medicine* (PubMed) e *Scientific Electronic Library Online* (SCIELO), utilizando o operador booleano E (AND) na associação dos seguintes descritores: imunodeficiência adquirida; HIV; linfócito TCD4+. O período de realização das buscas foi durante os meses de fevereiro a maio do ano de 2022.

Foi definido como critério de inclusão os artigos que: 1) estão disponíveis na íntegra; 2) estudos em inglês e português; 3) artigos, dissertações e teses 4) no período de 2017 a 2021. Os critérios de exclusão foram: capítulos de livros, artigos de revisão, trabalhos de conclusão de curso e resumos de congressos.

Os trabalhos que permaneceram na amostra, após passar pelos critérios de inclusão e exclusão, passaram por outra seleção, focando na relevância e se estava de acordo com o objetivo da pesquisa.

A figura a seguir mostra como foi realizada a seleção dos artigos nas plataformas de pesquisa.

Figura 1: Fluxograma de seleção de artigos incluídos no estudo.



Inicialmente, foram selecionados 10 estudos da base de dados LILACS, 16 da PubMed e 12 da Scielo. Após os critérios de inclusão e exclusão, elegeu-se 28 artigos, sendo somente 08 incluídos na amostra final após a leitura completa.

A partir de estudos, POSCH et al. (2020) relatou que a resposta imunológica começa pelas células dendríticas, atraídas pelos patógenos, irão capturar e internalizar esses invasores, migram para os linfonodos mais próximos e apresentam estes componentes para os LT, só então as células T serão sensibilizadas e ativadas para desenvolver suas funções, tais como produção de citocinas e atividade citotóxica.

As células T, quando sensibilizadas, conseguem ativar as células B, então ocorre a produção de citocinas e anticorpos. Essa produção de citocinas induziu à descrição de várias subpopulações de células T (ALONSO; FOMIN; RIZZO, 2021).

Esse LT se subdivide em células T citotóxicas (CD8+), que secretam proteínas para induzir a apoptose na célula infectada, e células T auxiliares (CD4+), que reconhecem antígenos

fagocitados, atuando na resposta imune celular e possuem receptores específicos para reconhecer antígenos somente quando forem apresentados (MILFONT, 2020).

Na superfície dessas células existe o receptor CD4, que tem como função reconhecer os macrófagos que foram ativados, e é o principal alvo do HIV. É um importante mensageiro do sistema imunológico, enviando comandos para os leucócitos realizarem a resposta imunológica contra o agente agressor (YUKL et al., 2018).

No envelope do HIV tem a glicoproteína 41 (gp41), que é fundamental na entrada do vírus, e a glicoproteína 120 (gp120), que se liga ao CD4+ durante a infecção. Dentro deste contexto a diminuição da expressão do receptor viral CD4 é um dos mais importantes eventos durante a infecção (CHEN, 2019).

Para a entrada do vírus na célula, a gp120 envolve o CD4+ e ativa a gp41, que vai fazer a fusão do envelope viral com a membrana celular. Já no citoplasma, a transcriptase reversa gera um DNA de fita dupla para o vírus, a integrase insere o DNA viral nos cromossomos humanos e a protease cliva uma poliproteína viral, fazendo com que o RNA e as proteínas virais agrupem-se na superfície da célula (GUAN, 2019).

Os LT citotóxicos agem na diminuição da replicação viral, através de diferentes citocinas e quimiocinas, de maneira que os pacientes apresentem muitos LT citotóxicos, pouca carga viral e diminuição lenta dos T CD4+. Essas células citotóxicas ajudam as células B e os T CD8+ na imunologia anti-HIV, se tornando importantes marcadores para acompanhamento da infecção (MERAVIDGLIA et al., 2019).

Estudos apontam quem os LT CD4+ em repouso ainda conseguem transcrever e traduzir as proteínas do HIV, sendo assim um grande obstáculo para os estudos, pois essas células viram um “reservatório” para o vírus em latência e após um estímulo são capazes de liberar vírions que vão infectar novas células (AGOSTO et al., 2018).

Embora a terapia antiretroviral consiga reduzir a quantidade de vírus na corrente sanguínea a um nível indetectável, pessoas na fase crônica da doença não conseguem restaurar a saúde totalmente, pois a terapia não consegue eliminar esses “reservatórios” de vírus (MERAVIDGLIA et al., 2019).

3 CONCLUSÃO

Desse modo, o LT auxiliar é uma importante célula para o combate contra doenças e o principal alvo do HIV, o vírus irá neutralizá-las e alterá-las geneticamente, essa perda de T CD4+ diminui funções efetoras e reguladoras imunológicas, levando a uma imunodeficiência. Quando sinalizados durante o processo de infecção, os LT citotóxicos produzem citocinas e

quimiocinas a fim de destruir o agente invasor, mas que mesmo essas células em repouso o HIV consegue se replicar, dificultando os estudos para um possível imunizante ou até mesmo a cura.

REFERÊNCIAS

- AGOSTO, L. M. et al. HIV-1-Infected CD4⁺ T Cells Facilitate Latent Infection Of Resting CD4⁺ T Cells Through Cell-Cell Contact. **Cell Reports**, v. 24, 2018.
- ALONSO, G. T.; FOMIN, D. S.; RIZZO, L. V. Human follicular helper T lymphocytes critical players in antibody responses. **Hospital Israelita Albert Einstein**, São Paulo, 2021.
- BATISTA, L. S.; KUMADA, K. M. O. Análise Metodológica Sobre As Diferentes Configurações Da Pesquisa Bibliográfica. **Revista Brasileira De Iniciação Científica**, v. 8, 2021.
- CHEN, B. Molecular Mechanism of HIV-1 Entry. **Trends in Microbiology**, 2019.
- GUAN, Y. The First Structure Of HIV-1 Gp120 With CD4 And CCR5 Receptors. **Cell & Bioscience**, 2019.
- HELMUT, J. F. S. et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIV-Infected Immunocompromised Patients with Pneumocystis jirovecii Pneumonia. **Respiration**, 2018.
- KOLLING, A. F.; OLIVEIRA, S. B.; MERCHAN-HAMANN, E. Factors Associated With Knowledge And Use Of Hiv Prevention Strategies Among Female Sex Workers In 12 Brazilian Cities. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 8, 2021.
- MERAVIGLIA, S. et al. T-Cell Subsets (TCM, TEM, TEMRA) And Poly-Functional Immune Response In Patients With Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection And Different T-CD4 Cell Response. **Annals of Clinical & Laboratory Science**, v. 49, n. 4, 2019.
- MILFONT, F. L. L. **Resposta Inflamatória Primária Associada Ao Tumor No Carcinoma Invasivo Da Vulva E O Status Do HPV**. 2020. Tese (Doutorado em Oncologia) – Fundação Antônio Prudente, São Paulo, 2020.
- PINTO, L. F. S. et al. Protocolo Brasileiro Para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: Infecção Pelo HIV Em Adolescentes E Adultos. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 30, n. 1, 2021.
- POSCH, W. et al. Role of Complement Receptors (CRs) on DCs in Anti-HIV-1 Immunity. **Frontiers in Immunology**, v. 11, 2020.
- RIBAS, J. L. C. et al. HIV: Pathologies Associated With The Use Of Therapy With Antiretrovirals. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, 2020.
- RODRIGUES, J. S.; FONSECA, L. C.; ALMEIDA, T. A. N. C. Avaliação Da Imunidade Celular Do CD4 No Combate Ao Vírus Do Hiv. **Revista Saúde em Foco**, ed. 10, 2018.

SANTOS, A. C. F. et al. Perfil Epidemiológico Dos Pacientes Internados Por HIV No Brasil. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 48, 2020.

SANTOS, M. C. F. et al. Diagnósticos De Enfermagem Para Mulheres Idosas Com Vulnerabilidade Ao HIV/Aids. **Revista brasileira de enfermagem**, v. 71, 2018.

SANTOS, K. C. et al. Hiv/Aids: Tratamento E Prevenção. **Revista Liberum Accessum**, v. 1, n. 1, 2020.

YUKL, S. A et al. HIV Latency In Isolated Patient CD4+ T Cells May Be Due To Blocks In HIV Transcriptional Elongation, Completion, And Splicing. **Science Translational Medicine**, 2018.

ZHU, J. T Helper Cell Differentiation, Heterogeneity, and Plasticity. **Cold Spring Harbor Perspectives in Biology**, 2018.

ZHANG, P. et al. A Multiclade Env–Gag VLP Mrna Vaccine Elicits Tier-2 HIV-1-Neutralizing Antibodies And Reduces The Risk Of Heterologous SHIV Infection In Macaques. **Nature Medicine**, v. 27, 2021.