

O SISTEMA IMUNE HUMANO E O AMBIENTE AEROESPACIAL

Fabiola Alves Alcântara, Lucas Rodrigues da Cunha Pereira, Carolina Boldi Frade, Pedro Henrique Gois de Oliveira, Marya Eduarda Guimarães Lopes, Marli do Carmo Cupertino, Thais Russomano, Sérgio Oliveira de Paula, Oswaldo Monteiro Del Cima, Rodrigo Siqueira-Batista. O sistema imune humano e o ambiente aeroespacial. Revista Saúde Dinâmica vol. 7, 2025. Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga.

Recebido em: 08/03/2024
Aprovado em: 20/02/2025
Publicado em: 21/02/2025

SAÚDE DINÂMICA – Revista Científica Eletrônica
FACULDADE DINÂMICA DO VALE DO PIRANGA

17ª Edição 2025 | Ano VIII- e072505 | ISSN – 2675-133X

DOI: 10.70406/2675-133X.2025.247

1º semestre de 2025

O sistema imune humano e o ambiente aeroespacial

Human immune system and aerospace environment

Fabiola Alves Alcântara¹, Lucas R. da Cunha Pereira², Carolina Boldi Frade³, Pedro Henrique Gois de Oliveira⁴, Marya Eduarda G. Lopes⁵, Marli do Carmo Cupertino⁶, Thais Russomano⁷, Sérgio Oliveira de Paula⁸, Oswaldo Monteiro Del Cima⁹, Rodrigo Siqueira-Batista¹⁰

¹Professora Adjunta do Curso de Fisioterapia, Universidade dos Guararapes, Jaboatão dos Guararapes, PE, Brasil. Estagiária de pós-doutorado no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil. ORCID: 0000-0001-7523-0458.

²Graduando em Medicina da Escola de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Ponte Nova, MG, Brasil. ORCID: 0009-0007-9871-5301.

³Graduanda em Medicina da Escola de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Ponte Nova, MG, Brasil. ORCID: ORCID: 0009-0009-2305-7951.

⁴Graduando em Medicina da Escola de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Ponte Nova, MG, Brasil. ORCID: 0009-0007-9478-8677.

⁵Graduanda em Medicina da Escola de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Ponte Nova, MG, Brasil. ORCID: 0009-0003-0036-287X.

⁶ Professora Adjunta do Departamento de Biologia Geral, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil. ORCID: 0000-0001-5790-0622.

⁷ Professor of Center for Aerospace Medicine Studies, University of Lisbon, Portugal, & Space Technology Center, AGH University of Krakow, Poland; CEO of InnovaSpace, London, United Kingdom. Diretora do Space Extreme Environment Research Center, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil. ORCID: 0000-0002-1633-4449

⁸ Professor Titular do Departamento de Biologia Geral, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil. ORCID: 0000-0002-2275-5768.

⁹ Professor Associado do Departamento de Física e Líder da Unidade de Mergulho Científico, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil. Membro (colaborador) do Space Extreme Environment Research Center, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil. ORCID: 0000-0002-9540-6083.

¹⁰ Professor Titular da Escola de Medicina, Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga, Ponte Nova, MG, Brasil. Professor Titular do Departamento de Medicina e Enfermagem e Membro da Unidade de Mergulho Científico, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, MG, Brasil. Membro (colaborador) do Space Extreme Environment Research Center, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil. ORCID: 0000-0002-3661-1570.

Resumo

Introdução: A exposição ao ambiente extraterrestre produz alterações fisiológicas complexas no organismo humano, dentre as quais se destacam as modificações do sistema imune (SI).

Objetivo: Descrever as alterações da imunidade humana relacionadas às missões espaciais.

Método: Procedeu-se revisão integrativa da literatura a partir de unitermos selecionados no DeCS (<https://decs.bvsalud.org/>) e no MeSH (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>), os quais foram combinados em estratégias de busca utilizadas para a pesquisa bibliográfica no PubMed/MEDLINE (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Resultados e Discussão: Selecionaram-se 26 artigos, cujas informações foram organizadas em termos das alterações do SI inato e do SI adaptativo. Os efeitos da microgravidade e da radiação cósmica foram destacados, com destaque para redução da atividade de determinados setores da imunidade e a possibilidade de infecção por patógenos geneticamente modificados e alienígenas. **Conclusão:** A compreensão dos impactos imunológicos da permanência no ambiente extraterrestre é crítico para a continuidade – em segurança – da atividade humana no espaço. Novos estudos são necessários para a abordagem das lacunas científicas sobre o assunto.

Palavras-chave: Ambiente Extraterrestre; Imunidade Adaptativa; Imunidade Inata; Voo Espacial.

Abstract

Introduction: The exposure to the extraterrestrial environment produces complex physiological changes in the human body, with the immune system (IS) being particularly affected. **Objective:** Describe changes in human immunity related to space missions. **Methods:** An integrative review of the literature was carried out using keywords selected in DeCS (<https://decs.bvsalud.org/>) and MeSH (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>), which were combined into search strategies used for bibliographic research in PubMed/MEDLINE (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). **Results and Discussion:** Twenty-six articles were selected, whose information was organized in terms of changes in innate and adaptive immunity. The effects of microgravity and cosmic radiation were highlighted, with emphasis on reducing the activity of certain sectors of immunity and the possibility of infection by genetically modified and alien pathogens. **Conclusion:** Understanding the immunological impacts of staying in the extraterrestrial environment is critical for the continuity – of a safe – human activity in space. New studies are needed to address gaps in knowledge on the subject.

Key words: *Adaptive Immunity; Immunity Innate; Extraterrestrial Environment; Space Flight.*

INTRODUÇÃO

O lançamento do Sputnik 1, primeiro satélite artificial da história, em 1957, o paradigmático voo espacial de Yuri Alekseyevich Gagarin, em 1961, e a salutar missão Apollo 11, em 1969, a qual levou o *Homo sapiens* à Lua – feito também sem precedentes – representaram significativos marcos da atividade humana no ambiente extraterrestre (Russomano, 2013; Pessoa Filho, 2021; Carvalho-e-Silva et al., 2023). Os referidos eventos abriram caminho para os avanços na área aeroespacial, com particular destaque para as colaborações entre diferentes nações, cujo coroamento foi a criação da *International Space Station* (ISS) (Figura 1) por agências espaciais como a *National Aeronautics and Space Administration* (NASA), a *European Space Agency* (ESA) e a *State Space Corporation ROSCOSMOS* (NASA, 2020; ESA, 2024; ROSCOSMOS, 2024).

A presença contínua de astronautas na ISS oferece oportunidades importantes para conduzir pesquisas multidisciplinares e testar tecnologias que podem ser críticas para futuras missões interplanetárias, como a viagem a Marte (NASA, 2023). Tais empreendimentos não estão isentos de riscos, dentre os quais se destacam os impactos do ambiente extraterreno no corpo humano, incluindo os efeitos do isolamento e da exposição à radiação cósmica e à microgravidade (Castro-Costa et al., 2024; Strigari et al., 2021). Deste modo, tornam-se necessárias investigações e inovação contínuas para garantir a segurança e o sucesso das missões espaciais (Pessoa Filho, 2021).



Figura 1. A Estação Espacial Internacional fotografada pelos tripulantes da Expedição 56 de uma espaçonave Soyuz após o desenganche. Os astronautas da NASA Andrew Feustel e Ricky Arnold e o cosmonauta da Roscosmos Oleg Artemyev voaram ao redor do laboratório em órbita para tirar fotos da estação antes de voltar para casa depois de passar 197 dias no espaço. A estação celebrou o 20º aniversário do lançamento do primeiro elemento Zarya em novembro de 2018. Crédito: NASA/Roscosmos (4 de outubro de 2018). Licença Creative Commons. Disponível em: <https://www.flickr.com/photos/nasa2explore/44911446704/in/photostream/>.

A exposição ao ambiente alienígena desencadeia alterações fisiológicas complexas no organismo humano (Carvalho-e-Silva et al., 2023). A microgravidade contribui para a rápida perda de massa muscular e a redução da densidade óssea, aumentando o risco de sarcopenia e osteoporose (Russomano et al., 2022). As alterações no funcionamento cardiovascular podem levar à hipotensão ortostática e a distúrbios circulatórios, tais como o aumento da rigidez arterial e a modificação da distribuição somática do fluxo sanguíneo (Krittanawong et al., 2023; Shibata et al., 2023). A pressão e a qualidade do ar na estação espacial afetam a função respiratória, enquanto a privação sensorial perturba o ritmo circadiano e causa disfunções do sono (Serrão; Rocha, 2018). O isolamento e o estresse psicológico podem afetar a saúde mental dos astronautas, resultando em ansiedade e depressão. Mudanças nos hábitos alimentares e no funcionamento gastrointestinal promovem desconforto abdominal. Além disso, a exposição à radiação cósmica é associada ao incremento do risco de câncer (Serrão; Rocha, 2018; Carvalho-e-Silva et al., 2023).

Em particular, o sistema imune (SI) do astronauta é usualmente afetado pelas já mencionadas condições desafiadoras do ambiente aeroespacial (NASA, 2020). De fato, a supressão da resposta imunológica (RI) pela radiação extraterrestre e pelos efeitos da gravidade reduzida tornam os astronautas mais susceptíveis às condições infecciosas (Castro-Costa et al., 2024), no âmbito da imunidade inata e adaptativa (Crucian et al., 2020). Além disso, o estresse físico e psicológico associado à vida extraterrena prejudica ainda mais a RI (Córdova Martínez; Alvarez-Mon, 1999), em virtude das ações das catecolaminas e do cortisol sobre o padrão de resposta imunitária celular de padrão Th1 (Siqueira-Batista et al., 2024). A permanência em ambientes fechados – como aeronaves e estações espaciais – associa-se ao risco aumentado de propagação de agentes patogênicos (Cruvinel et al., 2010). Para proteger a saúde dos astronautas, as agências espaciais têm proposto distintas medidas, dentre as quais o oferecimento de imunobiológicos – p. ex., vacinação para herpes zoster (Crucian et al., 2018), agente etiológico cuja infecção pode ser reativada durante as missões extraterrestres – e a aplicação de rigorosos protocolos de biossegurança (NASA, 2020).

As modificações da RI dos astronautas são capazes de impactar suas interações com agentes infecciosos, uma vez que a capacidade do SI de reconhecer, controlar e eliminar patógenos pode tornar-se comprometida, resultando na maior suscetibilidade às infecções (NASA, 2019; Huang; Shao, 2023). Com base nessas considerações, a compreensão das alterações da imunidade de astronautas durante as missões espaciais – foco do presente artigo – ganha extrema relevância para mitigar díspares riscos à saúde, cabendo esforços conjuntos de investigação para o esclarecimento das lacunas ainda persistentes.

MÉTODOS

Estratégia de pesquisa

O primeiro passo foi a seleção dos unitermos – nos sites do DeCS (Descritores em Ciência da Saúde: <https://decs.bvsalud.org/>) e do MeSH (Medical Subject Headings: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>) – os quais são relacionados a seguir: (1) “*Adaptive Immunity*”, (2) “*Immune System*”; (3) “*Immune System Diseases*”; (4) “*Immunity*”; (5) “*Immunity, Innate*”; (6) “*Extraterrestrial Environment*”; and (7) “*Space Flight*”. Os descritores foram combinados em dez estratégias de busca, as quais foram utilizadas para a pesquisa

bibliográfica no PubMed/MEDLINE (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). Os números de citações obtidas estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1. Estratégia de busca utilizada na revisão de literatura e respectivos resultados.

Estratégia de busca	PubMed/MEDLINE
<i>(Adaptive Immunity) AND (Extraterrestrial Environment)</i>	02
<i>(Adaptive Immunity) AND (Space Flight)</i>	149
<i>(Immune System) AND (Extraterrestrial Environment)</i>	36
<i>(Immune System) AND (Space Flight)</i>	729
<i>(Immune System Diseases) AND (Extraterrestrial Environment)</i>	04
<i>(Immune System Diseases) AND (Space Flight)</i>	137
<i>(Immunity) AND (Extraterrestrial Environment)</i>	35
<i>(Immunity) AND (Space Flight)</i>	647
<i>(Immunity, Innate) AND (Extraterrestrial Environment)</i>	05
<i>(Immunity, Innate) AND (Space Flight)</i>	52
TOTAL	1796

Data final da busca: 30/06/2024.

Fonte: elaborados pelos autores.

Características do estudo, seleção dos artigos e critérios de exclusão/inclusão

A partir da leitura dos títulos e resumos, foi realizada a pré-seleção dos artigos, orientada para o objetivo já mencionado. Na sequência, os textos completos foram lidos, de modo a proceder-se a escolha dos manuscritos que contemplassem as alterações do SI humano ao ambiente extraterrestre, com ênfase nos voos espaciais; artigos publicados em espanhol, inglês e português e publicados até dia 30/06/2024 foram selecionados. O detalhamento desse passo a passo será exposto a seguir.

O diagrama de fluxo (Figura 2) ilustra o processo seguido na coleta e na seleção dos estudos incluídos na revisão. Inicialmente, foram identificadas um total de 1.796 citações, das quais apenas 215 estavam diretamente relacionadas ao tema da pesquisa (pré análise do título).

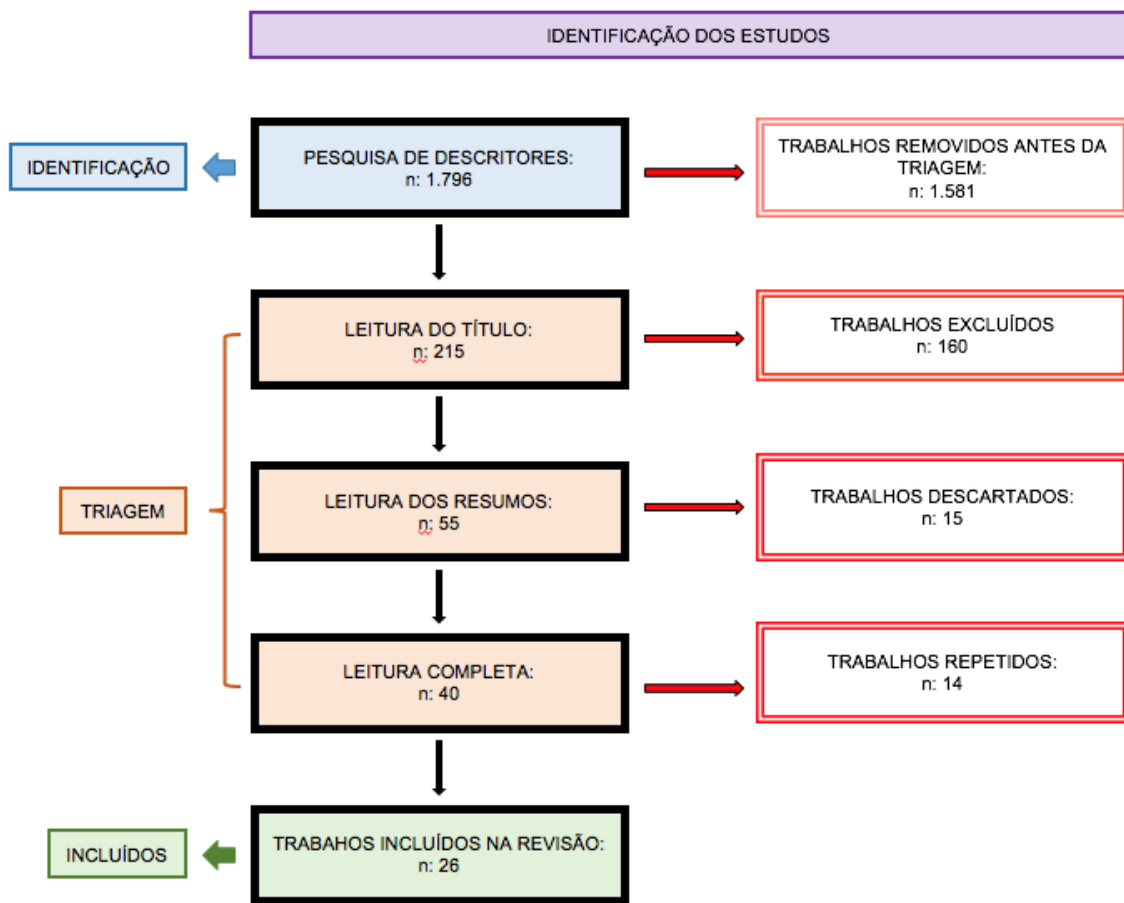


Figura 2. Diagrama de fluxo utilizado para a revisão integrativa.

Fonte: Elaborado pelos autores.

Após a apreciação detalhada dos títulos, 160 textos foram excluídos. Posteriormente, ato contínuo à leitura dos resumos, foram descartados 15 estudos e selecionados 40 para a leitura na íntegra, pois 14 eram estudos repetidos. Por fim, ao examinar os textos completos, foram selecionados 26 manuscritos (Quadro 2), para a elaboração do presente estudo, preferencialmente frutos de pesquisas originais (revisões da literatura – artigos e capítulos de livro – foram incluídas, quando continham novos *insights* sobre o problema em tela).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

O Quadro 2 sumariza os dados obtidos nos artigos escolhidos a partir da estratégia de busca e seleção.

Quadro 2. Artigos utilizados na composição da revisão integrativa da literatura.

AUTORES	ANO	OBJETIVO	CONCLUSÕES
Burke et al.	2024	Avaliar as respostas imunológicas e endócrinas multissistêmicas, em camundongos de diferentes sexos, à radiação cósmica simulada.	As fêmeas possuem uma resposta imunológica mais veloz e específica e mais eficaz regulação no processo inflamatório até o 14º dia após a exposição à radiação simulada, quando comparada aos machos. Esses resultados sugerem um dimorfismo imunológico, entre os sexos, em condições de radiação cósmica.
Garcia-Medina et al.	2024	Investigar as adaptações imunológicas, a dinâmica do comprimento dos telômeros, a liberação de DNA livre de células, a estabilidade genômica, a análise transcriptômica de células únicas e as adaptações bioquímicas do tripulantes do I4 para determinar os efeitos do voo espacial de curta duração neste parâmetros.	Os telômeros se alongaram porém após retorno à Terra, logo encurtaram. A análise de DNA livre indicou um aumento nas assinaturas imunológicas das células após a missão. Não houve hematopoiese clonal com potencial indeterminado (CHIP) nem de instabilidade no genoma. As adaptações celulares se mantiveram ativas por meses após a missão.
Kim et al.	2024	Caracterizar as respostas imunológicas induzidas pelo voo espacial nos membros da missão SpaceX Inspiration4.	Dezoito citocinas/quimiocinas – relacionadas a processos inflamatórios, envelhecimento e manutenção da homeostase muscular – sofreram alterações após o voo espacial. Obteve-se uma assinatura genética única associada à missão, com desenvolvimento de fosforilação oxidativa, imunidade e TCF21. As células T elevaram a expressão de FOXP3, enquanto os genes de classe I do MHC foram inibidos de forma duradoura.
Jacob et al.	2023	Revisar a literatura acerca dos atuais efeitos da microgravidade e da radiação no sistema imunológico.	A microgravidade, a radiação ionizante e o estresse psicológico ocasionaram supressão do sistema imunológico, hiperinflamação, alergias (microrganismos promovem biofilmes e a poeira espacial originou irritações da pele e dos olhos), maior propensão ao cancer (a radiação e imunossupressão são condições importantes para o surgimento de neoplasias), eventos de autoimunidade e reativação de vírus latentes.
Moser et al.	2023	Investigar se a hipergravidade consegue neutralizar as alterações imunológicas induzidas pela microgravidade.	A hipergravidade, quando utilizada como pré-condicionamento, minimizou as alterações em células T; porém não foi capaz de neutralizar o elevado potencial pró-inflamatório dos monócitos.

Stratis et al.	2023	Examinar a resposta molecular através da captura em transcriptomas de leucócitos dos astronautas durante missões espaciais de longa duração.	Quando o astronauta entra no espaço existe uma redução transcriptômica relacionada ao sistema imune e aumentada nas funções celulares básicas, já quando o astronauta retorna à Terra, ocorre o inverso.
Kuzichkin et al.	2022	Estudar os níveis do fator de von Willebrand (vWF), trombosmodulina (TM) e proteína C-reativa altamente sensível (hs-CRP) no plasma sanguíneo de cosmonautas, após expedições orbitais de longo prazo, na ISS, e comparar os resultados com os parâmetros que caracterizam o estado do sistema imunológico, que pode estar envolvido na disfunção endotelial.	Houve um aumento nos níveis plasmáticos de vWF e hs-CRP e uma diminuição na concentração de TM após os voos espaciais. Observou-se variações nos parâmetros que mostram alterações no estado do sistema imunológico. Essas modificações podem ocasionar uma elevação na atividade pró-coagulante no sangue, redução na ativação da proteína C, inibição da trombina e amplificação do potencial adesivo das plaquetas, principalmente em alterações no fluxo sanguíneo durante a readaptação à Terra. É possível que o SI tenha um papel de impacto nos danos vasculares em missões espaciais prolongadas.
Ponomarev et al.	2022	Investigar os efeitos do confinamento de curto prazo na imunidade inata humana.	O confinamento de curto prazo pode ter um impacto negativo na imunidade inata humana, alterando os níveis de células imunes e citocinas. Efeitos do confinamento sobre o sistema imunológico podem ter implicações para indivíduos expostos a condições semelhantes, como astronautas ou pessoas em quarentena.
Dhar et al.	2021	Revisar as mudanças na imunidade adaptativa humana devido à microgravidade, com foco nas vias de sinalização das células T.	A microgravidade ocasiona disfunção imunológica nas células T por impactos na expressão gênica, estresse oxidativo, ativação inadequada e/ou mudanças na sinalização celular, influenciando na resposta imune adaptativa dos astronautas no espaço.
Green et al.	2021	Revisar como as bactérias conseguem se adaptar à microgravidade e o comportamento do sistema imune em resposta a esses microrganismos.	As bactérias proliferaram com maior facilidade, formam biofilmes e expressam genes de virulência. O sistema imunológico apresenta dificuldade para reconhecer patógenos. Ademais, há modificação na formação e expressão de citocinas, o que prejudica a resposta imune adaptativa.
Spatz et al.	2021	Caracterizar os efeitos da microgravidade simulada (μ G) sobre os marcadores de ativação de superfície e as respostas de sinalização intracelular células imunes, cultivadas no Vaso de Parede Rotativa.	O estudo indica que parâmetros específicos como distribuição de leucócitos, função de células T e perfis de produção de citocinas são alterados pela μ G. Esses achados distinguem a desregulação em μ G das alterações relacionadas ao estresse observadas imediatamente após o pouso. O estudo fornece uma leitura, em nível celular, das disfunções imunes induzidas pela μ G.

Buchheim et al.	2020	Explorar a imunidade inata durante voos espaciais e os efeitos do ambiente espacial no sistema imunológico.	É fundamental manter um sistema imunológico saudável durante viagens espaciais, principalmente no que diz respeito ao aspecto nutricional. Novas investigações são necessárias para aprofundar o entendimento sobre o assunto.
Crucian et al.	2020	Investigar as melhorias na disfunção imunológica, estresse e reativação de herpesvírus latentes em astronautas da ISS e identificar as possíveis causas dessas melhorias.	A disfunção imunológica associada ao voo espacial foi positivamente influenciada por melhorias operacionais e contramedidas biomédicas a bordo da ISS. Sugere-se que, embora seja um desafio operacional, as agências devam incorporar, dentro das limitações de <i>design</i> do veículo, contramedidas dietéticas, operacionais e de alívio do estresse no planejamento de missões de espaço profundo. Além disso, as contramedidas específicas que beneficiaram os astronautas também podem servir como um complemento terapêutico para pacientes terrestres com imunodeficiência adquirida.
Wang et al.	2020	Analisar como a microgravidade afeta a imunidade inata.	A microgravidade suprime a produção de citocinas inflamatórias e as vias de sinalização imunológica inata além de ocasionar alterações na microbiota intestinal (disbiose).
Bigley et al.	2019	Determinar se a função das células <i>natural killer</i> (NK) são afetadas durante uma missão de seis meses na ISS.	A capacidade citotóxica das células NK apresenta comprometimento durante e após o voo espacial, sendo percebido principalmente em astronautas que estão realizando sua primeira missão no espaço.
Garrett-Bakelman et al.	2019	Descrever, de forma longitudinal integrada e multidimensional, os efeitos de uma missão de 340 dias a bordo da ISS.	Durante o voo espacial, houve alterações na expressão de genes relacionados ao sistema imunológico. Após o retorno à Terra, a maioria dessas alterações retrocedeu ao estado original, porém aproximadamente 7% dos genes permaneceram modificados. A microgravidade induziu um pequeno estado inflamatório e elevou a atividade imunológica, ocasionando uma tentativa de adaptação ao ambiente hostil. Ainda durante a missão, os telômeros se alongaram, mas logo encurtaram ao regressar, atingindo níveis menores do que os iniciais. A microbiota intestinal também sofreu mudanças, mas voltou ao normal após o voo.
Bradley et al.	2017	Investigar se o ambiente de microgravidade simulada pode impactar o processo de ativação de células T.	A microgravidade pode comprometer a ativação das células T diminuindo a produção de IL-2 e propiciando o esgotamento das células.

Fernandez-Gonzalo et al.	2017	Revisar as modificações imunológicas locais e sistêmicas originadas pela irradiação de partículas.	A irradiação de partículas pode elevar a eficácia da resposta imune antitumoral. A radiação cósmica não atua positivamente no sistema imunológico.
Van Wallegghem et al.	2017	Avaliar as modificações imunológicas em microgravidade simulada através de um ensaio de liberação de citocinas <i>in vitro</i> .	As respostas de IL-2 e IFN- γ foram inibidas quando estimuladas por antígenos de recall e mitógenos. A microgravidade impactou nos níveis de todas as citocinas que foram estimuladas por antígeno de recall. Houve uma elevação da secreção do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) quando induzido por <i>Listeria monocytogenes</i> morta pelo calor (HKLM). Também foi percebida uma variação nas respostas imunes entre os indivíduos.
Benjamin et al.	2016	Medir o emigrantes tímicos recentes (RTE) dentro das células mononucleares do sangue periférico (PBMC) de astronautas retornando de voos a bordo da ISS e avaliar paralelamente os glicocorticoides associados ao estresse.	Redução importante nos níveis de RTE, indicando uma baixa no número de células T. Essa alteração perdurou por três meses após o retorno ao ambiente terrestre, apontando uma recuperação tímica lenta. Paralelamente, foram registrados aumentos importantes nos glicocorticoides endógenos contidos no plasma e na urina.
Sanzari et al.	2015	Comparar os efeitos na contagem de leucócitos após a exposição à radiação simulada de partículas solares, composta por prótons e elétrons.	A radiação por elétrons promoveu uma reestruturação mais rápida das contagens de leucócitos nos animais. A radiação por prótons conseguiu ser mais eficiente em diminuir as contagens periféricas de leucócitos e ocasionou maior dificuldade na restauração dos neutrófilos.
Verhaar et al.	2014	Elucidar os mecanismos pelos quais a microgravidade interage com a imunidade humana, o que pode fornecer pistas para desenvolver maneiras racionais de lidar com respostas imunológicas exageradas, como nas doenças autoimunes.	Os resultados identificam a quinase Jun-N-terminal como um alvo relevante na imunidade para a microgravidade e apoiam o uso de inibidores específicos da quinase Jun-N-terminal para o tratamento das condições autoimunes.
Crucian et al.	2013	Investigar os efeitos do voo espacial na imunidade adaptativa.	As alterações na distribuição de leucócitos, células T e produção de citocinas persistem durante o voo espacial de longa duração e podem ter implicações significativas para a saúde dos astronautas em missões futuras de longa duração no espaço.

Kinra et al.	2012	Examinar os parâmetros imunológicos em adultos saudáveis antes e depois da exposição à microgravidade simulada.	O experimento mostrou uma leve redução na imunidade mediada por células e nas citocinas envolvidas na imunidade inata.
Crucian e Choukèr	2011	Apresentar o sistema imunológico e a imunidade inata <i>versus</i> adaptativa, e discutir como o estresse e o voo espacial influenciam o sistema imunológico.	A maior parte dos dados sobre as alterações imunológicas relacionadas ao ambiente espacial diz respeito às avaliações realizadas após o voo, as quais não ilustram necessariamente a condição da imunidade durante a viagem. Há dados consistentes, contudo, sobre modificações na distribuição dos leucócitos no sangue periférico e redução da função de subpopulações específicas de linfócitos (p. ex., linfócitos T e células <i>natural killer</i>), além de incremento nos níveis do hormônio do estresse.
Martinelli et al.	2009	Investigar a proliferação e a viabilidade de linfócitos por ocasião da exposição à rotação em um clinostato tridimensional (3-D).	Após 48 horas de rotação no clinostato foram apresentadas diminuição na proliferação e viabilidade celular, não percebida em 24 horas. A depressão imunológica também pode estar relacionada a microgravidade.

Fonte: elaborado pelos autores.

As informações das referências bibliográficas listadas no Quadro 2 consultadas para a elaboração do texto – acrescidas de dados obtidos de textos adicionais de conhecimento prévio dos autores – foram organizadas em dois subtópicos – (1) a resposta imune inata e (2) a resposta imune adaptativa – os quais serão apresentados na sequência.

Resposta imune inata

O adequado funcionamento da imunidade inata – a primeira linha de resposta do organismo humano aos patógenos – pressupõe a articulação de distintos domínios orgânicos, com destaque para (1) as barreiras epiteliais (pele e mucosas), (2) as proteínas do sistema complemento e (3) os componentes celulares [células *natural killer* (NK), neutrófilos, macrófagos e suas citocinas] (Siqueira-Batista et al., 2015; Siqueira-Batista et al., 2024). As características mais marcantes da RI inata incluem (i) a rápida atuação em presença de um agente estranho (por exemplo, um microrganismo), com (ii) a manutenção do mesmo padrão em presença de novos contatos com o mesmo estímulo, (iii) sem, contudo, constituir memória (Vaillant et al., 2022).

Recentes estudos têm avaliado como a microgravidade afeta essa RI primordial. As pesquisas têm sido realizadas com amostras biológicas humanas, obtidas de astronautas (Figura

3), e não humanas – p. ex., de modelos de animais – e de sistemas de cultura de células. De fato, voluntários submetidos à ambientes com simulação de gravidade reduzida expressaram leve decréscimo da imunidade mediada por células e citocinas, indicando uma possível influência do ambiente espacial nessa modalidade de resposta (Kinra et al., 2012). Além disso, observou-se uma diminuição significativa no número de células NK e neutrófilos após um período de confinamento em condições simuladas de microgravidade, ressaltando a complexidade do comportamento do SI nesse contexto (Verhaar et al., 2014; Ponomarev et al., 2022). Vale ressaltar a existência de diferenças entre os sexos no que concerne à regulação do processo inflamatório, em contexto experimental de radiação cósmica simulada (Burke et al., 2024).



Figura 2. A astronauta da NASA Peggy Whitson coleta uma amostra de sangue no módulo “Columbus” da Agência Espacial Europeia a bordo da Estação Espacial Internacional (ISS). A amostra de sangue foi para o estudo do sistema imunológico dos astronautas. As amostras de sangue foram transportadas, em temperatura ambiente para preservar a viabilidade celular, para a Terra para análises terrestres. O indivíduo retratado forneceu consentimento por escrito para a publicação desta imagem. Para manter a viabilidade, amostras foram coletadas durante voos espaciais em tubos anticoagulados. O tempo médio desde a coleta a bordo da ISS, passando pelo pouso, até a análise terrestre em Houston, Texas, foi de aproximadamente 37 horas.

Crédito: CRUCIAN, B. E. et al. *Frontiers in Immunology*, v. 9, p. 1437, 2018. Licença Creative Commons. Autorização para publicação também obtida de *Frontiers in Immunology*. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2018.01437/full>.

A importância da RI inata durante viagens espaciais foi destacada em investigações realizadas com astronautas. Durante voos espaciais de longa duração, como as missões na ISS, ocorre uma disfunção do SI humano – com envolvimento das células NK – a qual provavelmente persiste por toda a duração da viagem (Crucian; Choukèr, 2011; Bigley et al. 2019; Crucian et al., 2020). Alguns trabalhos têm demonstrado a manutenção de adaptações celulares do SI por meses após a missão (Benjamin et al., 2016; Garcia-Medina et al., 2024). Essas descobertas realçam a necessidade de manter o bom funcionamento do SI durante as viagens espaciais para garantir a saúde dos astronautas (Buchheim et al., 2020).

Além disso, pesquisas mais recentes, como aquela conduzida por Stratis et al. (2023), exploraram a resposta molecular envolvida na perda do condicionamento de múltiplos sistemas corporais, incluindo o sistema imunológico, durante voos espaciais de longa duração. Esse estudo revelou adaptações rápidas no transcriptoma dos leucócitos em resposta à entrada no espaço, seguidas por mudanças opostas ao retornar à Terra. Durante a viagem espacial, houve supressão imunológica, aumento das funções de manutenção celular e redução da proliferação celular, enquanto o retorno à Terra esteve associado à reativação imunológica (Stratis et al., 2023). Demonstrou-se, igualmente, que alterações de componentes humorais (citocinas/quimiocinas) envolvidas em diferentes processos orgânicos – inflamação, senescência e manutenção da homeostase muscular – sofreram alterações após o voo espacial (Garrett-Bakelman et al., 2019; Kim et al., 2024).

Outro estudo relevante, conduzido por Kuzichkin et al. (2022), investigou marcadores de ativação e dano endotelial em cosmonautas após permanência em ambiente extraterrestre de longa duração. Os resultados revelaram um aumento significativo nos níveis plasmáticos de certos marcadores – como fator de von Willebrand (vWF) e proteína C reativa altamente sensível (hs-CRP) –, indicando uma potencial ligação entre mudanças no SI, alterações de coagulação e danos vasculares durante missões prolongadas no espaço.

A influência da microgravidade simulada na RI inata e na microbiota intestinal, em camundongos infectados com *Escherichia coli*, foi também motivo de investigação (Wang et al., 2020). Os resultados mostraram que a microgravidade simulada não apenas reduz a imunidade inata, mas também aumenta o risco de infecção bacteriana, causando disbiose na microbiota intestinal e alterando o metabolismo dos ácidos graxos de cadeia curta, evidenciando

os efeitos complexos da microgravidade no sistema imunológico e na saúde intestinal do organismo (Castro-Costa et al., 2024; Wang et al., 2020).

Resposta imune adaptativa

A imunidade adaptativa ou adquirida – produzida a partir da seleção clonal de linfócitos B e T – tem (1) a especificidade e a diversidade de interações e (2) o desenvolvimento de memória imunológica – o que permite uma resposta mais efetiva em caso de nova exposição ao mesmo agente – suas características principais (Cruvinel et al., 2010). Os receptores de linfócitos reconhecem, especificamente, distintos componentes não próprios (p. ex., proteínas de patógenos) ao organismo do hospedeiro. Dois padrões básicos de RI adaptativa são descritos: imunidade humoral, dirigida a microrganismos extracelulares e cuja atuação depende da produção de anticorpos; e imunidade celular, orientada especialmente aos patógenos intracelulares e cujos efetores são células do SI (Siqueira-Batista et al., 2024).

A RI adaptativa pode ser afetada por díspares fatores ambientais, dentre os quais a microgravidade, condição frequentemente encontrada no espaço e que pode desencadear um efeito negativo na imunidade, incluindo a produção de disfunções imunológicas caracterizadas pelo incremento de estados pró-inflamatórios de monócitos e pela redução da capacidade de ativação das células T (Crucian et al., 2013; Bradley et al., 2017; Moser et al., 2023) e a alteração no perfil de liberação de citocinas *in vitro* (Van Walleghem et al., 2017). Como consequência, cabe destacar que a exposição a ambientes com gravidade reduzida está associada à reativação de agentes patogênicos latentes, como o vírus herpes (Simon et al., 2021).

Nesse sentido, estudo realizado por Green et al. (2021) tornou possível observar os efeitos da microgravidade sobre as adaptações dos procariontes e aspectos da imunidade humana no espaço. Os resultados assinalam que a microgravidade pode causar disfunção imune nos astronautas, aumentando o risco de infecções oportunistas por bactérias e vírus. Ademais, foram descritas espécies de procariontes a bordo das missões espaciais – ou cultivadas em um análogo de microgravidade – as quais exibem maior virulência, formação de biofilmes e resistência a antibióticos (Green et al., 2021). A compreensão dos efeitos da microgravidade sobre os procariontes e o sistema imune pode ter implicações para a saúde dos astronautas, para o desenvolvimento de novas terapias e vacinas e para a exploração espacial de longa duração.

A verificação realizada por Martinelli et al. (2009) – na qual o efeito da microgravidade no SI humano não diz respeito apenas ao estresse físico e psicológico, mas também a aspectos intrínsecos da imunidade, principalmente a atuação de linfócitos – trouxe luz à temática. Os resultados indicaram uma diminuição significativa na proliferação e viabilidade celular após 48 horas de rotação no clinostato 3-D, sugerindo que a microgravidade em si afeta negativamente esses processos. A pesquisa também apontou que a exposição a um campo gravitacional reduzido pode resultar em uma diminuição na resposta proliferativa das células imunológicas, o que tem potencialidade para comprometer o sistema imunológico. Esses achados sugerem que a microgravidade, mesmo que simulada, pode ser um fator significativo na redução da imunidade celular. Os mecanismos moleculares e celulares envolvidos nessas mudanças, incluiriam a alteração na expressão gênica, na sinalização celular, na produção de citocinas e na diferenciação de células imunes.

Estudos como o realizado por Crucian & Choukér (2011) têm explorado como a microgravidade pode afetar a RI adaptativa. Foi destacado que o voo espacial resulta em disfunção do sistema imunológico humano que persiste por toda a duração de um voo orbital de seis meses. Da mesma forma, foi observado que as alterações na imunidade adaptativa persistem durante o voo espacial de longa duração. Ainda sobre a microgravidade, recente investigação utilizou uma abordagem de citometria de massa de 41 parâmetros para avaliar as respostas funcionais de células específicas em amostras de sangue periférico mononuclear (PBMCs) de oito doadores adultos saudáveis, expostos a 1G ou μ G por 24 horas. Foi observado que a maioria dos subconjuntos de leucócitos não foram alterados pela μ G, mas foram alterados após o pouso (Spatz et al., 2021).

A expressão e função de vários receptores e moléculas de sinalização nas células T – como o complexo TCR/CD3, o CD28, o CD95, o NF-KB, o MAPK, O PI3K/Akt e o calcineurina/NFAT – foi estudada em termos da RI adaptativa. Notou-se que a microgravidade influencia a morfologia e o citoesqueleto das células T, afetando sua adesão, migração, polarização e secreção de citocinas (Dhar et al., 2021).

Os efeitos deletérios para o SI, no contexto das viagens espaciais, mais relacionadas à radiação cósmica, também têm sido investigados. A exposição dos astronautas, cronicamente, aos diferentes componentes dos raios e partículas – sem a proteção da atmosfera e da magnetosfera da Terra – representa um significativo óbice para as atividades extraterrestres de

mais longa duração, por exemplo a missão a Marte e a permanência por período longo na Lua. Os potenciais impactos imunológicos da radiação cósmica simulada foram analisados por Fernandez-Gonzalo et al. (2017), com destaque para o surgimento de alterações funcionais das células brancas e para a redução das populações de linfócitos T (CD8+ mais sensíveis do que os CD4+) e linfócitos B, de forma mais pronunciada para estes últimos. Dados de Sanzari et al. (2015) já assinalavam para a ocorrência de redução das contagens de leucócitos circulantes – particularmente linfócitos –, observação documentada já quatro horas após a exposição. Por fim, resta esclarecer, de modo mais definitivo, o eventual papel da microgravidade como potencializador dos efeitos deletérios da radiação sobre a RI do *Homo sapiens* (Russomano; Rehnberg, 2018).

Um ponto significativo e que precisa ser levado em conta no contexto das alterações imunitárias no ambiente espacial diz respeito às eventuais consequências de processos infecciosos desencadeados por patógenos geneticamente modificados (p. ex., em função da microgravidade e/ou da radiação) e, mais do que isso, da possibilidade de contato humano com formas de vida alienígenas, por exemplo, microbianas (Warmflash et al., 2007; Netea et al., 2020). Os desfechos dessa situação são por ora imprevisíveis, de modo que uma reflexão séria sobre o assunto – buscando dimensionar as questões científicas e éticas envolvidas (Siqueira-Batista; Gómez, 2025) – precisará ser considerada para os desenvolvimentos tecnológicos vindouros.

Para enfrentar esses desafios, o conceito de ESA Astronauta 2.0 tem por escopo preparar uma nova geração de viajantes espaciais para as futuras missões de exploração espacial na órbita terrestre baixa, na Lua e em Marte. Esse conceito envolve o estudo da imunidade no espaço, bem como o desenvolvimento de novas terapias e vacinas para proteger os astronautas. O estudo realizado por Jacob et al. (2023) discute essa perspectiva e revisa os estudos atuais que investigam os mecanismos moleculares e celulares envolvidos na RI no espaço e em análogos de microgravidade, como o leito de repouso com inclinação para baixo, o voo parabólico e o modelo de rotação aleatória. Também aborda as oportunidades e os desafios para o estudo da imunidade no espaço, como o uso de inteligência artificial, de sistemas de cultura celular tridimensionais e de nanotecnologia.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As modificações produzidas na imunidade nos ambientes extraterrestres influenciam diretamente a forma como o organismo humano desempenha diferentes aspectos da homeostase, dentre os quais a montagem de resposta efetiva para os patógenos e a consequente capacidade de controlar distintas condições infecciosas.

Os estudos arrolados no presente artigo destacam as principais alterações imunes descritas no contexto espacial e ressalta a necessidade de investigações mais detalhadas para a compreensão ampliada das complexas modificações no SI induzidas pela permanência em ambientes extraterrenos, particularmente ao se considerar a possibilidade de infecção por germes geneticamente modificados (p. ex. em decorrência da alteração das condições gravitacionais e da exposição radioativa) e, inclusive, por formas de vida não terráqueas.

Outro ponto essencial de investigação diz respeito à avaliação genética dos astronautas, visto que o material genético é próprio de cada ser humano e o comportamento de replicação pode ser diferente de indivíduo para indivíduo. Tais fronteiras científicas ganham maior relevância face à necessidade de compreensão dos efeitos da microgravidade e da radiação, respectivamente, no âmbito da imunogenética e/ou das diferenças sexuais das respostas imunes no espaço.

Os avanços científicos nesse campo poderão fornecer *insights* essenciais para a saúde e o bem-estar dos astronautas, em futuras missões, com destaque para a pesquisa de contramedidas aos efeitos deletérios do ambiente extraterrestre – tais como adoção sistemática de atividade física, aprimoramento da circulação sanguínea e ampliação da oferta de nutrientes essenciais ao bom funcionamento da resposta imune –, o que poderá impactar diretamente na manutenção de uma homeostase adequada, especialmente em contextos de missões de longa duração, como na fictícia Jornada nas Estrelas, rumo ao “*espaço, a fronteira final*”.

REFERÊNCIAS

BENJAMIN, C. L.; STOWE, R. P.; ST JOHN, L.; SAMS, C. F.; MEHTA, S. K.; CRUCIAN, B. E.; PIERSON, D. L.; KOMANDURI, K. V. Decreases in thymopoiesis of astronauts returning from space flight. **JCI Insight**, v. 1, n. 12, p. e88787, 2016. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5033888/>>. Acesso em: [15/10/2024]

BIGLEY, A. B.; AGHA, N. H.; BAKER, F. L.; SPIELMANN, G.; KUNZ, H. E.; MYLABATHULA, P. L.; ROONEY, B. V.; LAUGHLIN, M. S.; MEHTA, S. K.; PIERSON, D. L.; CRUCIAN, B. E.; SIMPSON, R. J. NK cell function is impaired during long-duration spaceflight. **Journal of Applied Physiology (1985)**, v. 126, n. 4, p. 842-853, 2019. Disponível em: <<https://journals.physiology.org/doi/epdf/10.1152/jappphysiol.00761.2018>>. Acesso em: [01/10/2024]

BRADLEY, J. H.; STEIN, R.; RANDOLPH, B.; MOLINA, E.; ARNOLD, J. P.; GREGG, R. K. T cell resistance to activation by dendritic cells requires long-term culture in simulated microgravity. **Life Sciences in Space Research (Amst)**, v. 15, p. 55-61, 2017 Disponível em: <[https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214-5524\(17\)30045-7](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214-5524(17)30045-7)>. Acesso em: [30/11/2024].

BUCHHEIM, J.-I.; FEUERHECKER, M.; CHOUKER, A. Innate immunity under the exposome of space flight. In: CHOUKÈR, A. **Stress challenges and immunity in space**. Springer, Cham. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/978-3-030-16996-1_12>. Acesso em: [30/09/2024]

BURKE, M.; WONG, K.; TALYANSKY, Y.; MHATRE, S. D.; MITCHELL, C.; JURAN, C. M.; OLSON, M.; IYER, J.; PUUKILA, S.; TAHIMIC, C. G. T.; CHRISTENSON, L. K.; LOWE, M.; RUBINSTEIN, L.; SHIRAZI-FARD, Y.; SOWA, M. B.; ALWOOD, J. S.; RONCA, A. E.; PAUL, A. M. Sexual dimorphism during integrative endocrine and immune responses to ionizing radiation in mice. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 7334, 2024. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10897391/>>. Acesso em: [31/07/2024]

CARVALHO-E-SILVA, I.; RUSSOMANO, T.; ALVES FERREIRA, R.; CUPERTINO, M. C.; ALCANTARA, F. A.; GELLER, M.; DEL CIMA, O. M.; SIQUEIRA-BATISTA, R. Physiological adaptations to life in space: an update. **Journal of Aerospace Technology and Management**, v. 15, p. e2823, 2023. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jatm/a/Q38wqzr3znk7qZRGf3tkrpC/?lang=en>>. Acesso em: [30/04/2024]

CASTRO-COSTA, A. R. C.; SIQUEIRA-BATISTA, R.; ALCÂNTARA, F. A.; RUSSOMANO, T.; SANTOS, M. A.; CARVALHO-E-SILVA, I.; DEL CIMA, O. M. Infectious diseases and the use of antimicrobials on space missions. **Space: Science & Technology**, v. 4, p. 0205, 2024. Disponível em: <<https://spj.science.org/doi/10.34133/space.0205>>. Acesso em: [30/12/2024]

CÓRDOVA MARTÍNEZ, A.; ALVAREZ-MON, M. O sistema imunológico (I): conceitos gerais, adaptação ao exercício físico e implicações clínicas. **Revista Brasileira de Medicina**

do Esporte, v. 5, n. 3, p. 120-130, 1999. Disponível em:

<<https://www.scielo.br/j/rbme/a/KzSkBYkSszWjrzwzDtsdnwg/>>. Acesso em: [10/09/2024]

CRUCIAN, B.; CHOUKÈR, A. Immune system in space: general introduction and observations on stress-sensitive regulations. In: CHOUKÈR, A **Stress challenges and immunity in space: from mechanisms to monitoring and preventive strategies**. Springer, 2011. Disponível em: <https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-642-22272-6_9>. Acesso em: [15/11/2024]

CRUCIAN, B. E.; STOWE, R.; MEHTA, S.; UCHAKIN, P.; QUIRIARTE, H.; PIERSON, D.; SAMS, C. Immune system dysregulation occurs during short duration spaceflight on board the space shuttle. **Journal of Clinical Immunology**, v. 33, n. 2, p. 456-65, 2013. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23100144/>>. Acesso em: [10/11/2024]

CRUCIAN, B. E.; CHOUKÈR, A.; SIMPSON, R. J.; MEHTA, S.; MARSHALL, G.; SMITH, S. M.; ZWART, S. R.; HEER, M.; PONOMAREV, S.; WHITMIRE, A.; FRIPPIAT, J. P.; DOUGLAS, G. L.; LORENZI, H.; BUCHHEIM, J. I.; MAKEDONAS, G.; GINSBURG, G. S.; OTT, C. M.; PIERSON, D. L.; KRIEGER, S. S.; BAECKER, N.; SAMS, C. Immune system dysregulation during spaceflight: potential countermeasures for deep space exploration missions. **Frontiers in Immunology**, v. 9, p. 1437, 2018. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2018.01437/full>>. Acesso em: [15/06/2024]

CRUCIAN, B. E.; MAKEDONAS, G.; SAMS, C. F.; PIERSON, D. L.; SIMPSON, R.; STOWE, R. P.; SMITH, S. M.; ZWART, S. R.; KRIEGER, S. S.; ROONEY, B.; DOUGLAS, G.; DOWNS, M.; NELMAN-GONZALEZ, M.; WILLIAMS, T. J.; MEHTA, S. Countermeasures-based improvements in stress, immune system dysregulation and latent herpesvirus reactivation onboard the International Space Station – relevance for deep space missions and terrestrial medicine. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, [S.l.], v. 115, p. 68-76, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763420304103>>. Acesso em: [30/04/2024]

CRUVINEL, W. M.; JUNIOR, D. M.; ARAUJO, J. A. P.; CATELAN, T. T. T.; SOUZA, A. W. S.; SILVA, N. P.; ANDRADE, L. E. C. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, v. 50, n. 4, p. 434-61, 2010. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rbr/a/QdW9KFBP3XsLvCYRJ8Q7SRb/>>. Acesso em: [05/08/2024]

DHAR, S.; KAELEY, D. K.; KANAN, M. J.; AYAN, E. Y. Mechano-Immunomodulation in space: mechanisms involving microgravity-induced changes in T cells. **Life**, v. 11, n. 10, p. 1043, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34685414/>>. Acesso em: [12/11/2024]

ESA. **European Space Agency**. 2024. Disponível em: <<https://www.esa.int/>>. Acesso em: [15/05/2024]

FERNANDEZ-GONZALO, R.; BAATOUT, S.; MOREELS, M. Impact of particle irradiation on the immune system: from the clinic to Mars. **Frontiers in Immunology**, v. 8, p. 177, 2017. Disponível em: <[10.3389/fimmu.2017.00177](https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.00177)>. Acesso em: [15/07/2024]

GARCIA-MEDINA, J. S.; SIENKIEWICZ, K.; NARAYANAN, S. A.; OVERBEY, E. G.; GRIGOREV, K.; RYON, K. A.; BURKE, M.; PROSZYNSKI, J.; TIERNEY, B.; SCHMIDT, C. M.; MENCIA-TRINCHANT, N.; KLOTZ, R.; ORTIZ, V.; FOOX, J.; CHIN, C.; NAJJAR, D.; MATEI, I.; CHAN, I.; CRUCHAGA, C.; KLEINMAN, A.; KIM, J.; LUCACI, A.; LOY, C.; MZAVA, O.; DE VLAMINCK, I.; SINGARAJU, A.; TAYLOR, L. E.; SCHMIDT, J. C.; SCHMIDT, M. A.; BLEASE, K.; MORENO, J.; BODDICKER, A.; ZHAO, J.; LAJOIE, B.; ALTOMARE, A.; KRUGLYAK, S.; LEVY, S.; YU, M.; HASSANE, D. C.; BAILEY, S. M.; BOLTON, K.; MATEUS, J.; MASON, C. E. Genome and clonal hematopoiesis stability contrasts with immune, cfDNA, mitochondrial, and telomere length changes during short duration spaceflight. **Precision Clinical Medicine**, v. 7, n. 1, p. pbae007, 2024. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11022651/>>. Acesso em: [15/06/2024]

GARRETT-BAKELMAN, F. E.; DARSHI, M.; GREEN, S. J.; GUR, RC.; LIN, L.; MACIAS, B. R.; MCKENNA, M. J.; MEYDAN, C.; MISHRA, T.; NASRINI, J.; PIENING, B. D.; RIZZARDI, L. F.; SHARMA, K.; SIAMWALA, J. H.; TAYLOR, L.; VITATERNA, M. H.; AFKARIAN, M.; AFSHINNEKOO, E.; AHADI, S.; AMBATI, A.; ARYA, M.; BEZDAN, D.; CALLAHAN, C. M.; CHEN, S.; CHOI, A. M. K.; CHLIPALA, G. E.; CONTREPOIS, K.; COVINGTON, M.; CRUCIAN, B. E.; DE VIVO, I.; DINGES, D. F.; EBERT, D. J.; FEINBERG, J. I.; GANDARA, J. A.; GEORGE, K. A.; GOUTSIAS, J.; GRILLS, G. S.; HARGENS, A. R.; HEER, M.; HILLARY, R. P.; HOOFNAGLE, A. N.; HOOK, V. Y. H.; JENKINSON, G.; JIANG, P.; KESHAVARZIAN, A.; LAURIE, S. S.; LEE-MCMULLEN, B.; LUMPKINS, S. B.; MACKAY, M.; MAIENSCHN-CLINE, M. G.; MELNICK, A. M.; MOORE, T. M.; NAKAHIRA, K.; PATEL, H. H.; PIETRZYK, R.; RAO, V.; SAITO, R.; SALINS, D. N.; SCHILLING, J. M.; SEARS, D. D.; SHERIDAN, C. K.; STENGER, M. B.; TRYGGVADOTTIR, R.; URBAN, A. E.; VAISAR, T.; VAN ESPEN, B.; ZHANG, J.; ZIEGLER, M. G.; ZWART, S. R.; CHARLES, J. B.; KUNDROT, C. E.; SCOTT, G. B. I.; BAILEY, S. M.; BASNER, M.; FEINBERG, A. P.; LEE, S. M. C.; MASON, C. E.; MIGNOT, E.; RANA, B. K.; SMITH, S. M.; SNYDER, M. P.; TUREK, F. W. The NASA Twins Study: A multidimensional analysis of a year-long human spaceflight. **Science**, v. 364, n. 6436, p. eaau8650, 2019. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7580864/>>. Acesso em: [15/07/2024].

GREEN, M. J.; AYLOTT, J. W.; WILLIAMS, P.; GHAEMMAGHAMI, A. M.; WILLIAMS, P. M. Immunity in space: prokaryote adaptations and immune response in microgravity. **Life (Basel)**, v. 11, n. 2, p. 112, 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2075-1729/11/2/112>>. Acesso em: [15/10/2024]

HUANG, Q.; SHAO, D. Microgravity and immune cells. **Journal of The Royal Society Interface**, p.1-19, 2023. Disponível em: <https://royalsocietypublishing.org/doi/full/10.1098/rsif.2022.0869?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org>. Acesso em: [27/08/2024].

JACOB, P.; OERTLIN, C.; BASELET, B.; WESTERBERG, L. S.; FRIPPIAT, J. P.; BAATOUT, S. Next generation of astronauts or ESA astronaut 2.0 concept and spotlight on immunity. **NPJ Microgravity**, v. 9, n. 1, p. 51, 2023. Disponível em: <[10.1038/s41526-023-00294-z](https://doi.org/10.1038/s41526-023-00294-z)>. Acesso em: [01/09/2024]

KIM, J.; TIERNEY, B. T.; OVERBEY, E. G.; DANTAS, E.; FUENTEALBA, M.; PARK, J.; NARAYANAN, S. A.; WU, F.; NAJJAR, D.; CHIN, C. R.; MEYDAN, C.; LOY, C.; MATHYK, B.; KLOTZ, R.; ORTIZ, V.; NGUYEN, K.; RYON, K. A.; DAMLE, N.; HOUEBI, N.; PATRAS, L. I.; SCHANZER, N.; HUTCHINSON, G. A.; FOOX, J.; BHATTACHARYA, C.; MACKAY, M.; AFSHIN, E. E.; HIRSCHBERG, J. W.; KLEINMAN, A. S.; SCHMIDT, J. C.; SCHMIDT, C. M.; SCHMIDT, M. A.; BEHESHTI, A.; MATEI, I.; LYDEN, D.; MULLANE, S.; ASADI, A.; LENZ, J. S.; MZAVA, O.; YU, M.; GANESAN, S.; DE VLAMINCK, I.; MELNICK, A. M.; BARISIC, D.; WINER, DA.; ZWART, S. R.; CRUCIAN, B. E.; SMITH, S. M.; MATEUS, J.; FURMAN, D.; MASON, C. E. Single-cell multi-ome and immune profiles of the Inspiration4 crew reveal conserved, cell-type, and sex-specific responses to spaceflight. **Nature Communications**, v. 15, n. 1, p. 4954, 2024. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41467-024-49211-2>>. Acesso em: [01/09/2024]

KINRA, P; ASHOK, N; TYAGI, P; DUTTA, V. Study of simulated microgravity on immunological parameters. **Indian Journal of Aerospace Medicine**, v. 56, n. 1, p. 21-28, 2012. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/262565998_Study_of_Simulated_Microgravity_on_Immunological_Parameters>. Acesso em: [26/11/2024].

KRITTANAWONG, C.; ISATH, A.; KAPLIN, S.; VIRK, H. U. H.; FOGG, S.; WANG, Z.; SHEPANEK, M.; SCHEURING, R. A.; LAVIE, C. J. Cardiovascular disease in space: A systematic review. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 81, p. 33-41, 2023. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0033062023000750?via%3DiHub>>. Acesso em: [01/07/2024]

KUZICHKIN, D. S.; NICHIPORUK, I. A.; ZHURAVLEVA, O. A.; MARKIN, A. A.; RYKOVA, M. P.; ZHURAVLEVA, T. V.; SADOVA, A. A.; KUTKO, O. V.; SHMAROV, V. A.; PONOMAREV, S. A. Endothelial dysfunction markers and immune response indices in cosmonauts' blood after long-duration space flights. **NPJ Microgravity**, v. 8, n. 1, p. 46, 2022. Disponível em: <[10.1038/s41526-022-00237-0](https://doi.org/10.1038/s41526-022-00237-0)>. Acesso em: [31/10/2024]

MARTINELLI, L. K., RUSSOMANO, T., DOS SANTOS, M. A., FALCÃO, F. P., BAUER, M. E., MACHADO, A., SUNDARESAN, A. Effect of microgravity on immune cell viability and proliferation: simulation using 3-D clinostat. **IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine**, v. 28, n. 4, p. 85-90, 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19622430/>> Acesso em: [05/11/2024]

MOSER, D.; BIERE, K.; LIEMERSDORF, C.; TUSCHEN, M.; HEMMERSBACH, R.; CHOUKER, A. Differential effects of hypergravity on immune dysfunctions induced by simulated microgravity. **FASEB Journal**, v. 37, n. 5, e22910, 2023. Disponível em: <[doi:10.1096/fj.202201781R](https://doi.org/10.1096/fj.202201781R)>. Acesso em: [05/11/2024]

NASA. **Human adaptation to spaceflight: the role of nutrition**. Washington, DC: NASA, 2020. Disponível em: <https://www.nasa.gov/wpcontent/uploads/2015/02/human_adaptation_2021_final.pdf?emrc=106b80>. Acesso em: [05/09/2024]

NASA. **NASA investiga como vírus dormentes se comportam durante o voo espacial**. Washington D.C.: NASA, 2019. Disponível em: <<https://www.nasa.gov/feature/nasainvestigates-how-dormant-viruses-behave-during-spaceflight/>>. Acesso em: [29/08/2024].

NASA. NASA, European Space Agency formalize Artemis Gateway Partnership. Washington D.C.: NASA, 2020. Disponível em: <<https://www.nasa.gov/pressrelease/nasa-european-space-agency-formalize-artemis-gateway-partnership>>. Acesso em: [15/06/2024]

NASA. NASA and ESA Exploring New Joint Satellite Mission Concepts. 2023. **Science News**. Disponível em: <https://science.nasa.gov/sciencenews/nasa_and_esa_exploring_new_joint_satellite_mission_concepts>. Acesso em: [29/11/2024].

NETEA, M. G.; DOMÍNGUEZ-ANDRÉS, J.; ELEVELD, M.; OP DEN CAMP, H. J. M.; VAN DER MEER, J. W. M.; GOW, N. A. R.; DE JONGE, M. I. Immune recognition of putative alien microbial structures: Host-pathogen interactions in the age of space travel. **PLOS Pathogens**, v.16, n. 1, p. e1008153, 2020 Disponível em: <[10.1371/journal.ppat.1008153](https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008153)>. Acesso em: [28/09/2024]

PESSOA FILHO, J. B. Space age: past, present and possible futures. **Journal of Aerospace Technology and Management**, v. 13, 2021. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/jatm/a/xmNdv3CdWTG3hmPWSGgR7Hn/?format=html>>. Acesso em: [31/05/2024]

PONOMAREV, S. A; SADOVA, A. A; RYKOVA, M. P; ORLOVA, K. D; VLASOVA, D. D; SHULGINA, S. M; ANTROPOVA, E. N; KUTKO, O. V; GERMANOV, N. S; GALINA, V. S; SHMAROV, V. A. The impact of short-term confinement on human innate immunity. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 8372, 2022. Disponível em: <<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9120181/>>. Acesso em: [15/11/2024].

ROSCOSMOS. **State Space Corporation ROSCOSMOS**. Disponível em: <<https://web.archive.org/web/20210412225725/http://en.roscosmos.ru/>>. Acesso em: [10/05/2024]

RUSSOMANO, T. Gravity: learning about life on earth by going into space? An interview with Joan Vernikos. **Aviation in Focus**, v. 4, p. 5-9, 2013. Disponível em: <<https://revistaseletronicas.pucrs.br/aviation/article/view/16362>>. Acesso em: [30/04/2024]

RUSSOMANO, T.; REHNBERG, L. **Into Space - A journey of how humans adapt and live in microgravity**. London, UK: IntechOpen, 2018.

RUSSOMANO, T.; KNECHTLE, B.; DE LIRA, C. A. B.; ANDRADE, M. S.; VANCINI, R. L. Physiological changes associated with space missions: how physical exercise helps. **International Journal of Sport Studies for Health**, v. 5, p. 1-3, 2022. Disponível em: <<https://journals.kmanpub.com/index.php/Intjssh/article/view/2155>>. Acesso em: [15/06/2024]

SANZARI, J. K.; WAN, X. S.; MUEHLMATT, A.; LIN, L.; KENNEDY, A. R. Comparison of changes over time in leukocyte counts in Yucatan minipigs irradiated with simulated solar particle event-like radiation. **Life Sciences in Space Research** (Amst), v. 4, p.11-16, 2015 Disponível em: <[10.1016/j.lssr.2014.12.002](https://doi.org/10.1016/j.lssr.2014.12.002)>. Acesso em: [15/12/2024]

SERRÃO, M. L.; ROCHA, A. **Adaptações fisiológicas do homem ao espaço**. Clínica Universitária de Otorrinolaringologia. 2018. Disponível em: <<https://repositorio.ul.pt/bitstream/10451/42338/1/MargaridaARocha.pdf>>. Acesso em: [05/05/2024]

SHIBATA, S.; WAKEHAM, D. J.; THOMAS, J. D.; ABDULLAH, S. M.; PLATTS, S.; BUNGO, M. W.; LEVINE, B. D. Cardiac effects of long-duration space flight. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 82, n. 8, p. 674-684, 2023. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109723059673?via%3Dihub>>. Acesso em: [01/06/2024]

SIMON, A.; SMARANDACHE, A.; IANCU, V.; PASCU, M. L. Stability of antimicrobial drug molecules in different gravitational and radiation conditions in view of applications during outer space missions. **Molecules**, v. 26, n. 8, p. 2221, 2021. Disponível em: <[10.3390/molecules26082221](https://doi.org/10.3390/molecules26082221)>. Acesso em: [01/09/2024]

SIQUEIRA-BATISTA, R.; GOMES, A. P.; BASTOS, C. A.; SANTOS, E. P.; AZEVEDO, S. F. M.; MENDES, T. A.; OLIVEIRA, A. P.; CERQUEIRA, F. R.; PAULA, S. O.; GELLER, M. The complement system: importance in clinical practice. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 72, p. 95-100, 2015. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/282301703_The_complement_system_Importance_in_clinical_practice>. Acesso em: [15/07/2024]

SIQUEIRA-BATISTA, R.; PESSOTTI, J. H.; RIBEIRO JÚNIOR, A. N.; DE PAULA, S. O. Relações entre patógenos e *Homo sapiens*: sistema imune e seus “papéis” na homeostase. In: GOMES, A. P.; MIGUEL, P. S. B.; SANTANA, L. A.; ALVAREZ-PEREZ, M. C.; SIQUEIRA-BATISTA, R. **Doenças infecciosas na prática clínica**. Rio de Janeiro: Thieme Revinter, 2024.

SIQUEIRA-BATISTA, R.; GÓMEZ, F. **Astrobiología y (Bio)ética: un “puente hacia el futuro”**. Granada: Facultad de Filosofía y Letras de la Universidad de Granada, 29 y 30 de enero de 2025. Disponível em: <<https://xxiisemana.wixsite.com/aeefp>>. Acesso em: [31/01/2025]

SPATZ, J. M.; FULFORD, M. H.; TASAI, A.; GAUDILLIERE, D.; HEDOU, J.; GANIO, E.; ANGST, M.; AGHAEPOUR, N.; GAUDILLIERE, B. Human immune system adaptations to simulated microgravity revealed by single-cell mass cytometry. **Scientific Reports**, v. 11, n.

1, p. 11872, 2021. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34099760/>>. Acesso em: [10/11/2024].

STRATIS, D.; TRUDEL, G.; ROCHELEAU, L.; MARTIN, P.; LANEUVILLE, O. The transcriptome response of astronaut leukocytes to long missions aboard the International Space Station reveals immune modulation. **Frontiers in Immunology**, v. 22, 14:1171103, 2023. Disponível em: <[10.3389/fimmu.2023.1171103](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1171103)>. Acesso em: [15/01/2025].

STRIGARI, L.; STROLIN, S.; MORGANTI, A. G.; BARTOLONI, A. Dose-effects models for space radiobiology: an overview on dose-effect relationships. **Frontiers in Public Health**, v. 9, p. 733337, 2021. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpubh.2021.733337/full>>. Acesso em: [05/06/2024]

VAILLANT, J; ANGEL, A.; SABIR, S.; JAN, A. **Physiology, immune response**. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Sep 26. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539801/>>. Acesso em: [05/09/2024]

VAN WALLEGHEM, M.; TABURY, K; GONZALO, R. F; JANSSEN, A; BUCHHEIM, J. I; CHOUKER, A; BAATOUT, S; MOREELS, M. Gravity-related immunological changes in human whole blood cultured under simulated microgravity using an in vitro cytokine release assay. **Journal of Interferon & Cytokine Research**, v. 37, n. 12, p. 531-540, 2017. Disponível em: <[10.1089/jir.2017.0065](https://doi.org/10.1089/jir.2017.0065)>. Acesso em: [10/09/2024]

VERHAAR, A; HOEKSTRA, E; TJON, A. S. W; UTOMO, W. K; DEURING, J. J; BAKKER, E. R. M; MUNCAN, V; PEPPELENBOSCH, M. P. Dichotomous effect of space flight-associated microgravity on stress-activated protein kinases in innate immunity. **Scientific Reports**, v. 4, p. 5468, 2014. Disponível em: <[10.1038/srep05468](https://doi.org/10.1038/srep05468)>. Acesso em: [05/11/2024]

WARMFLASH, D.; LARIOS-SANZ, M.; JONES, J.; FOX, G. E.; MCKAY, D. S. Biohazard potential of putative Martian organisms during missions to Mars. **Aviation, Space, and Environmental Medicine**, v. 78, 4 Suppl, p. A79-88, 2007. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17511302/>>. Acesso em: [05/12/2024]

WANG, J; HAN, C; LU, Z; GE, P; CUI, Y; ZHAO, D; YANG, X; XU, B; QIANG, L; ZHANG, Y; CHAI, Q; LEI, Z; LI, L; LIU, C. H; ZHANG, L. Simulated microgravity suppresses MAPK pathway-mediated innate immune response to bacterial infection and induces gut microbiota dysbiosis. **FASEB Journal**, v. 34, n. 11, p. 14631-14644, 2020. Disponível em: <[10.1096/fj.202001428R](https://doi.org/10.1096/fj.202001428R)>. Acesso em: [10/09/2024]

Declaração de Interesse

Os autores declaram não haver nenhum conflito de interesse

Financiamento

Financiamento próprio; apoio do CNPq e da FADIP.

Agradecimentos

Ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e à FADIP (Faculdade Dinâmica do Vale do Piranga) pelo apoio à pesquisa.

Colaboração entre autores

O presente artigo foi concebido por R Siqueira-Batista e FA Alcântara, cabendo a LRC Pereira, CB Frade, PHG Oliveira e MEG Lopes a redação da primeira versão; MC Cupertino, T Russomano, SO de Paula procederam substantivos ajustes no texto. Após as revisões finais de OM Del Cima e R Siqueira-Batista, todos os autores leram e aprovaram o manuscrito.