

MECANISMOS DE AGRESSÃO E DEFESA

PRINCÍPIOS BÁSICOS DE PARASITOLOGIA,
MICROBIOLOGIA, PATOLOGIA E IMUNOLOGIA

Organizadores

Tatiana Paschoalette R. Bachur

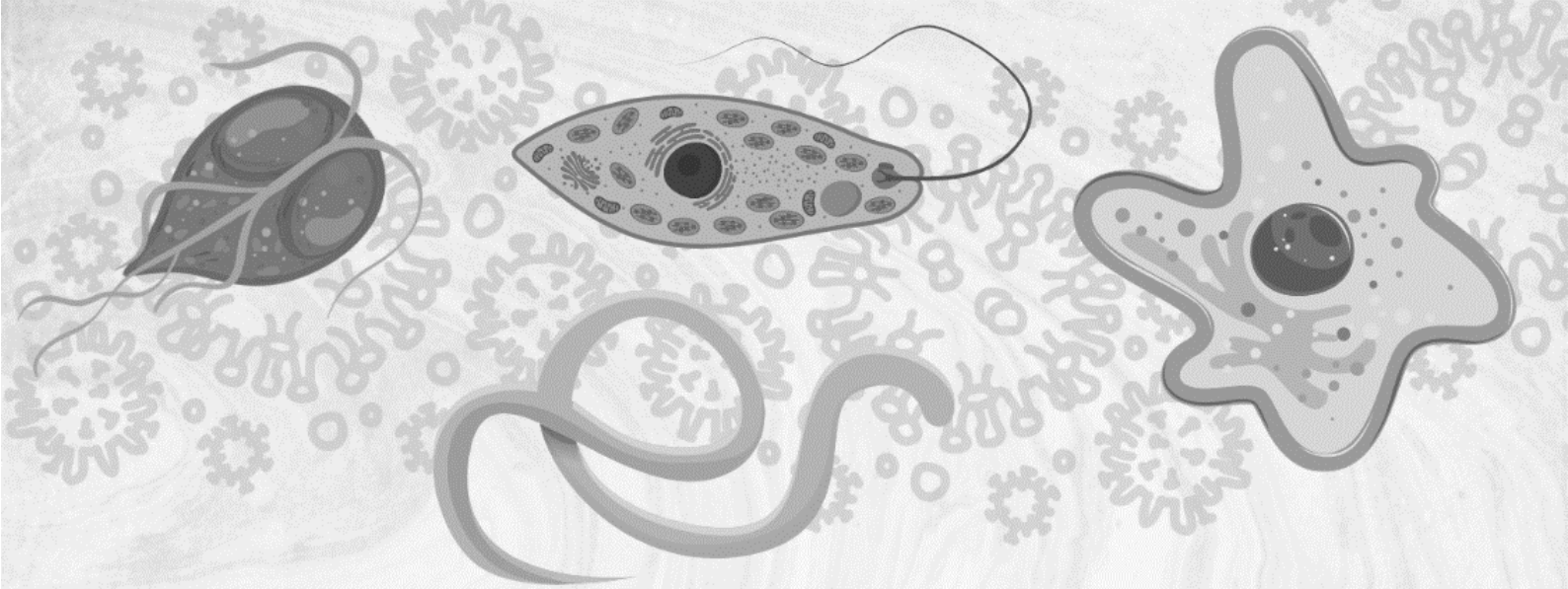
Gislei Frota Aragão

Sthefane Gomes Feitosa

Camila Fernandes



AMPLLA
EDITORA



MECANISMOS DE AGRESSÃO E DEFESA

PRINCÍPIOS BÁSICOS DE PARASITOLOGIA, MICROBIOLOGIA, PATOLOGIA E IMUNOLOGIA

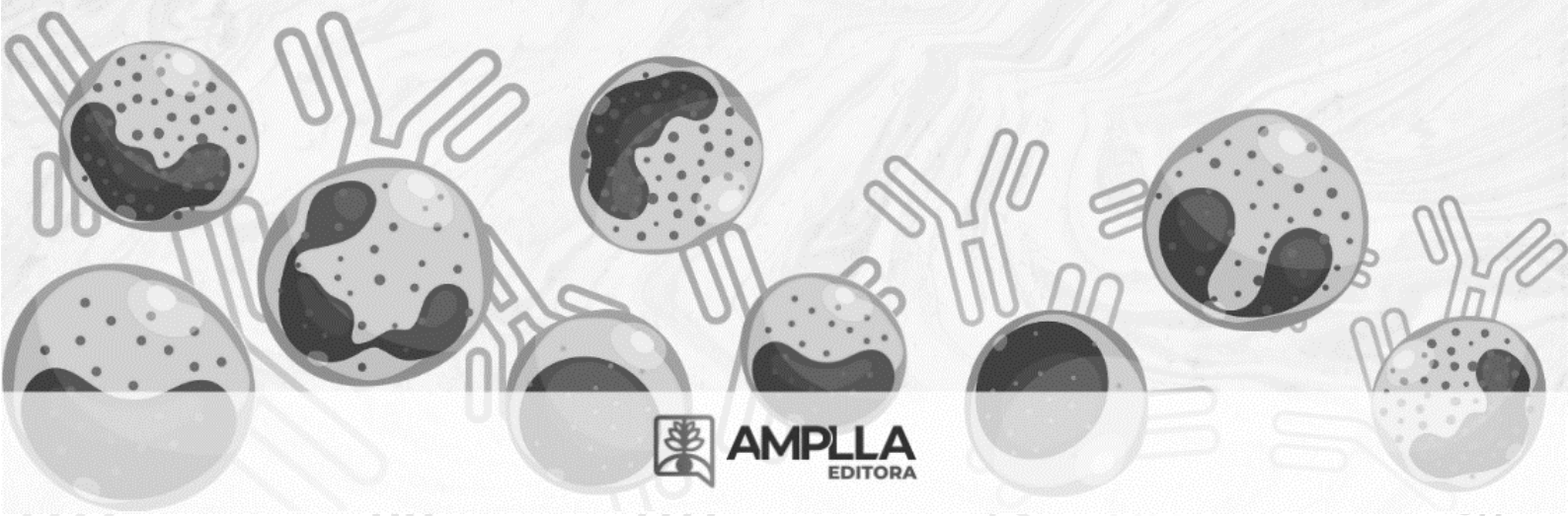
Organizadores

Tatiana Paschoalette R. Bachur

Gislei Frota Aragão

Sthefane Gomes Feitosa

Camila Fernandes



AMPLLA
EDITORA



2022 - Editora Ampla

Copyright © Editora Ampla

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Ampla

Diagramação: Felipe José Barros Meneses

Mecanismos de Agressão e Defesa: princípios básicos de Parasitologia, Microbiologia, Patologia e Imunologia está licenciado sob CC BY 4.0.



Esta licença exige que as reutilizações deem crédito ao criador. Ele permite que os reutilizadores distribuam, remixem, adaptem e construam o material em qualquer meio ou formato, mesmo para fins comerciais.

O conteúdo da obra e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, não representando a posição oficial da Editora Ampla. É permitido o download da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores. Todos os direitos para esta edição foram cedidos à Editora Ampla.

ISBN: 978-65-5381-011-2

DOI: 10.51859/ampla.mad112.1122-0

Editora Ampla

Campina Grande – PB – Brasil

contato@ampllaeditora.com.br

www.ampllaeditora.com.br



2022

CONSELHO EDITORIAL

Andréa Cátia Leal Badaró – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Andréia Monique Lermen – Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Antoniele Silvana de Melo Souza – Universidade Estadual do Ceará
Aryane de Azevedo Pinheiro – Universidade Federal do Ceará
Bergson Rodrigo Siqueira de Melo – Universidade Estadual do Ceará
Bruna Beatriz da Rocha – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais
Bruno Ferreira – Universidade Federal da Bahia
Caio César Costa Santos – Universidade Federal de Sergipe
Carina Alexandra Rondini – Universidade Estadual Paulista
Carla Caroline Alves Carvalho – Universidade Federal de Campina Grande
Carlos Augusto Trojaner – Prefeitura de Venâncio Aires
Carolina Carbonell Demori – Universidade Federal de Pelotas
Cícero Batista do Nascimento Filho – Universidade Federal do Ceará
Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Dandara Scarlet Sousa Gomes Bacelar – Universidade Federal do Piauí
Daniela de Freitas Lima – Universidade Federal de Campina Grande
Darlei Gutierrez Dantas Bernardo Oliveira – Universidade Estadual da Paraíba
Denise Barguil Nepomuceno – Universidade Federal de Minas Gerais
Dylan Ávila Alves – Instituto Federal Goiano
Edson Lourenço da Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Piauí
Elane da Silva Barbosa – Universidade Estadual do Ceará
Érica Rios de Carvalho – Universidade Católica do Salvador
Fernanda Beatriz Pereira Cavalcanti – Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”
Gabriel Gomes de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas
Gilberto de Melo Junior – Instituto Federal do Pará
Givanildo de Oliveira Santos – Instituto Brasileiro de Educação e Cultura
Higor Costa de Brito – Universidade Federal de Campina Grande
Isabel Fontgalland – Universidade Federal de Campina Grande
Isane Vera Karsburg – Universidade do Estado de Mato Grosso
Israel Gondres Torné – Universidade do Estado do Amazonas
Italan Carneiro Bezerra – Instituto Federal da Paraíba
Ivo Batista Conde – Universidade Estadual do Ceará
Jaqueline Rocha Borges dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Jessica Wanderley Souza do Nascimento – Instituto de Especialização do Amazonas
João Henriques de Sousa Júnior – Universidade Federal de Santa Catarina
João Manoel Da Silva – Universidade Federal de Alagoas
João Vitor Andrade – Universidade de São Paulo
Joilson Silva de Sousa – Instituto Federal do Rio Grande do Norte
José Cândido Rodrigues Neto – Universidade Estadual da Paraíba
Jose Henrique de Lacerda Furtado – Instituto Federal do Rio de Janeiro
Josenita Luiz da Silva – Faculdade Frassinetti do Recife
Josiney Farias de Araújo – Universidade Federal do Pará
Karina de Araújo Dias – SME/Prefeitura Municipal de Florianópolis
Katia Fernanda Alves Moreira – Universidade Federal de Rondônia
Laís Portugal Rios da Costa Pereira – Universidade Federal de São Carlos
Laíze Lantyer Luz – Universidade Católica do Salvador
Lindon Johnson Pontes Portela – Universidade Federal do Oeste do Pará
Lucas Araújo Ferreira – Universidade Federal do Pará
Lucas Capita Quarto – Universidade Federal do Oeste do Pará
Lúcia Magnólia Albuquerque Soares de Camargo – Unifacisa Centro Universitário
Luciana de Jesus Botelho Sodrê dos Santos – Universidade Estadual do Maranhão
Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas
Luiza Catarina Sobreira de Souza – Faculdade de Ciências Humanas do Sertão Central
Manoel Mariano Neto da Silva – Universidade Federal de Campina Grande
Marcelo Alves Pereira Eufrazio – Centro Universitário Unifacisa
Marcelo Williams Oliveira de Souza – Universidade Federal do Pará

Marcos Pereira dos Santos – Faculdade Rachel de Queiroz
Marcus Vinicius Peralva Santos – Universidade Federal da Bahia
Marina Magalhães de Moraes – Universidade Federal do Amazonas
Mário César de Oliveira – Universidade Federal de Uberlândia
Michele Antunes – Universidade Feevale
Milena Roberta Freire da Silva – Universidade Federal de Pernambuco
Nadja Maria Mourão – Universidade do Estado de Minas Gerais
Natan Galves Santana – Universidade Paranaense
Nathalia Bezerra da Silva Ferreira – Universidade do Estado do Rio Grande do Norte
Neide Kazue Sakugawa Shinohara – Universidade Federal Rural de Pernambuco
Neudson Johnson Martinho – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Mato Grosso
Patrícia Appelt – Universidade Tecnológica Federal do Paraná
Paula Milena Melo Casais – Universidade Federal da Bahia
Paulo Henrique Matos de Jesus – Universidade Federal do Maranhão
Rafael Rodrigues Gomides – Faculdade de Quatro Marcos
Reângela Cíntia Rodrigues de Oliveira Lima – Universidade Federal do Ceará
Rebeca Freitas Ivanicska – Universidade Federal de Lavras
Renan Gustavo Pacheco Soares – Autarquia do Ensino Superior de Garanhuns
Renan Monteiro do Nascimento – Universidade de Brasília
Ricardo Leoni Gonçalves Bastos – Universidade Federal do Ceará
Rodrigo da Rosa Pereira – Universidade Federal do Rio Grande
Sabrynna Brito Oliveira – Universidade Federal de Minas Gerais
Samuel Miranda Mattos – Universidade Estadual do Ceará
Shirley Santos Nascimento – Universidade Estadual Do Sudoeste Da Bahia
Silvana Carloto Andres – Universidade Federal de Santa Maria
Silvio de Almeida Junior – Universidade de Franca
Tatiana Paschoalette R. Bachur – Universidade Estadual do Ceará | Centro Universitário Christus
Telma Regina Stroparo – Universidade Estadual do Centro-Oeste
Thayla Amorim Santino – Universidade Federal do Rio Grande do Norte
Virgínia Maia de Araújo Oliveira – Instituto Federal da Paraíba
Virginia Tomaz Machado – Faculdade Santa Maria de Cajazeiras
Walmir Fernandes Pereira – Miami University of Science and Technology
Wanessa Dunga de Assis – Universidade Federal de Campina Grande
Wellington Alves Silva – Universidade Estadual de Roraima
Yáscara Maia Araújo de Brito – Universidade Federal de Campina Grande
Yasmin da Silva Santos – Fundação Oswaldo Cruz
Yuciara Barbosa Costa Ferreira – Universidade Federal de Campina Grande



2022 - Editora Ampla

Copyright © Editora Ampla

Editor Chefe: Leonardo Pereira Tavares

Design da Capa: Editora Ampla

Diagramação: Felipe José Barros Meneses

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Mecanismos de agressão e defesa [livro eletrônico]:
princípios básicos de parasitologia, microbiologia,
patologia e imunologia / Tatiana Paschoalette
Rodrigues Bachur. -- Campina Grande : Editora Ampla,
2022.
271 p.

Formato: PDF

ISBN: 978-65-5381-011-2

1. Parasitologia. 2. Microbiologia. 3. Patologia.
4. imunologia. 5. Agentes infecciosos. I. Bachur, Tatiana
Paschoalette Rodrigues. II. Título.

CDD-571.96

Sueli Costa - Bibliotecária - CRB-8/5213
(SC Assessoria Editorial, SP, Brasil)

Índices para catálogo sistemático:

1. Imunologia 571.96

Editora Ampla

Campina Grande - PB - Brasil
contato@ampllaeditora.com.br
www.ampllaeditora.com.br



2022

PREFÁCIO

O corpo humano está constantemente em busca de equilíbrio para manter-se vivo, o que significa estar em permanente estado de alerta para se defender dos potenciais e numerosos agentes agressores.

Diversos agentes infecciosos, entre helmintos, protozoários, ectoparasitos, bactérias, fungos e vírus, em determinadas condições relacionadas tanto a suas próprias características quanto relativas ao hospedeiro, podem causar um desequilíbrio no organismo que pode culminar no surgimento de doenças, com manifestações clínicas que podem ser brandas ou graves.

Em seu estado normal, o organismo tem a capacidade de enfrentar de modo controlado estes agentes agressores sendo capaz de conter ou debelar as infecções. Condições em que o corpo se encontra com algum tipo de deficiência em seus mecanismos de resposta contra estes agentes, favorecem o adoecimento. Ao mesmo tempo, quando os mecanismos de defesa são exacerbados, quer contra os agressores externos ou mesmo contra o próprio organismo, também ocorrem prejuízos ao organismo.

A busca pelo equilíbrio e manutenção da saúde faz parte do dia a dia de cada um de nós que, mergulhados em um mar de potenciais agressores, estamos constantemente sujeitos ao desenvolvimento de enfermidades.

O objetivo deste livro é trazer, especialmente aos acadêmicos da área da saúde, um conteúdo objetivo e prático acerca de potenciais agentes infecciosos e as principais respostas a estes agentes, a fim de proporcionar uma visão geral desta constante busca pelo equilíbrio a que estamos permanentemente submetidos.

Bons estudos!

Profa. Dra. Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Prof. Dr. Gislei Frota Aragão

SOBRE OS ORGANIZADORES



PROFA. TATIANA PASCHOALETTE RODRIGUES BACHUR

Farmacêutica, Especialista em Vigilância Ambiental, Mestre em Patologia e Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará. Professora de Parasitologia no curso de Medicina do Centro Universitário Christus. Ex-professora da disciplina de Mecanismos de Agressão e Defesa/Parasitologia, no curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará (UECE). Ex-professora de Parasitologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Docente Colaboradora da Liga Acadêmica de Infectologia da UECE.



PROF. GISLEI FROTA ARAGÃO

Farmacêutico, Mestre e Doutor em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará. Professor Adjunto do Curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará atuando nas disciplinas de Mecanismo de Agressão e Defesa/Microbiologia e de Farmacologia. Coordenador do Grupo de Estudos em Neuroinflamação e Neurotoxicologia (GENIT/UECE), do Laboratório de Exames Complementares e Toxicológicos do Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos (NPDM/UFC) e do Laboratório de Fisi-farmacologia da Inflamação (LAFFIN/UECE).



PROFA. STHEFANE GOMES FEITOSA

Cirurgiã-dentista graduada pela Universidade Federal do Ceará (UFC), Especialista em Biologia Molecular pela Universidade Estadual do Ceará, Mestra e doutoranda em Odontologia pelo Programa de Pós-graduação em Odontologia da UFC. Professora da disciplina de Mecanismos de Agressão e Defesa/Patologia Geral do curso de Medicina da Universidade Estadual do Ceará.



PROFA. CAMILA FERNANDES

Enfermeira, Mestre em Microbiologia Médica e Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará (UFC). Possui especialização em Imunologia pela Faculdade Metropolitana. Foi docente das disciplinas Mecanismos de Agressão e Defesa/Imunologia, Imunologia Clínica, Microbiologia e Farmacologia na Universidade Estadual do Ceará. Atualmente, é servidora técnica-administrativa da UFC e Pós-doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da UFC.

SOBRE OS COAUTORES

ACADÊMICOS MONITORES DA DISCIPLINA DE MECANISMOS DE AGRESSÃO E DEFESA DO CURSO DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DO CEARÁ

SEÇÃO I – PARASITOLOGIA

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra

Natan Ricardo Cutrim Ramos

SEÇÃO II - MICROBIOLOGIA

Amanda Colaço Teixeira

SEÇÃO III - PATOLOGIA

Paulo Victor Teixeira Firmino

SEÇÃO IV - IMUNOLOGIA

Daniel Girão Britto

Gustavo Rodrigues Ferreira Gomes

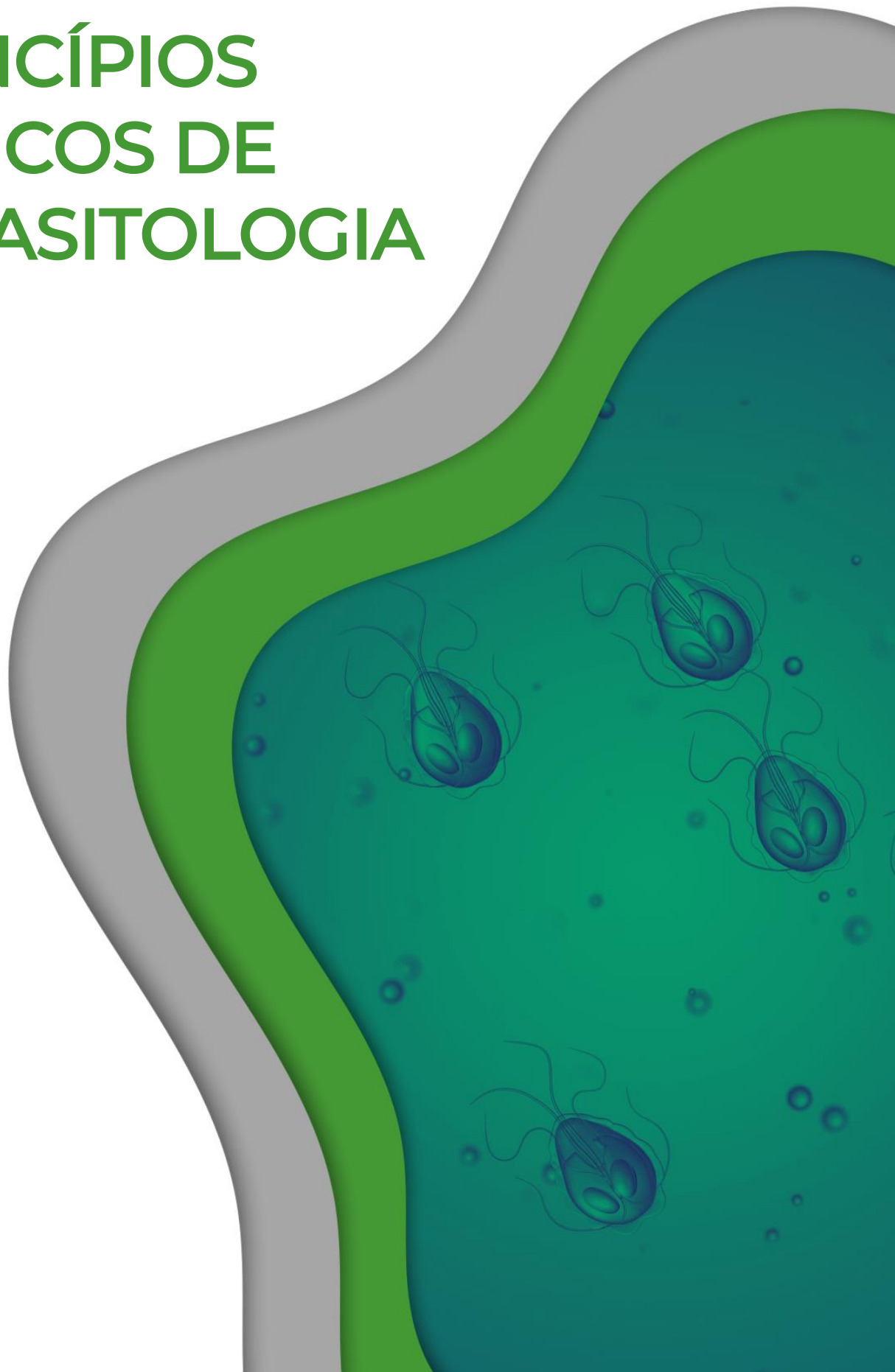
SUMÁRIO

SEÇÃO I - PRINCÍPIOS BÁSICOS DE PARASITOLOGIA	11
1. PRINCÍPIOS BÁSICOS DA RELAÇÃO PARASITO-HOSPEDEIRO	12
2. <i>ASCARIS LUMBRICOIDES</i> E ASCARIDÍASE.....	16
3. <i>TRICHURIS TRICHIURA</i> E TRICURÍASE.....	20
4. ANCILOSTOMÍDEOS – ANCILOSTOMÍASE E LARVA <i>MIGRANS</i>	23
5. <i>STRONGYLOIDES STERCORALIS</i> E ESTRONGILOIDÍASE	28
6. <i>ENTEROBIUS VERMICULARIS</i> E ENTEROBIOSE	32
7. <i>WUCHERERIA BANCROFTI</i> E FILARIOSE.....	36
8. <i>SCHISTOSOMA MANSONI</i> E ESQUISSOMOSE.....	39
9. <i>HYMENOLEPIS NANA</i> E HIMENOLEPÍASE.....	43
10. <i>TAENIA SAGINATA</i> E <i>TAENIA SOLIUM</i> – TENÍASE E CISTICERCOSE.....	46
11. <i>GIARDIA DUODENALIS</i> E GIARDÍASE	51
12. <i>TRICHOMONAS VAGINALIS</i> E TRICOMONÍASE	54
13. <i>ENTAMOEBAS HISTOLYTICA</i> E AMEBÍASE	56
14. <i>CYSTOISOSPORES BELLII</i> E CISTOISOSPORÍASE	59
15. <i>CRYPTOSPORIDIUM SP.</i> E CRIPTOSPORIDIOSE	61
16. <i>TOXOPLASMA GONDII</i> E TOXOPLASMOSE.....	63
17. <i>PLASMODIUM SP.</i> E MALÁRIA	68
18. <i>LEISHMANIA SP.</i> E LEISHMANIOSES.....	72
19. <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i> E DOENÇA DE CHAGAS.....	76
SEÇÃO II - PRINCÍPIOS BÁSICOS DE MICROBIOLOGIA	79
20. PRINCÍPIOS BÁSICOS DE MICROBIOLOGIA CLÍNICA.....	80
21. DIAGNÓSTICO LABORATORIAL MICROBIOLÓGICO	83
22. CONTROLE FÍSICO E QUÍMICO DO CRESCIMENTO BACTERIANO	87
23. MICROBIOTA NORMAL E PATOGENICA NO SER HUMANO.....	90
24. ANTIBIÓTICOS, RESISTÊNCIA MICROBIANA E ANTIBIOGRAMAS	93
25. ESTAFILOCOCCOS	97
26. CLOSTRÍDIOS E CORINEBACTÉRIAS	99
27. ESTREPTOCOCOS	102
28. MICOBACTÉRIAS.....	104

29. TREPONEMA	106
30. BACIOS GRAM-NEGATIVOS NÃO FERMENTADORES DE GLICOSE	108
31. <i>HAEMOPHILUS</i> E <i>NEISSERIA</i>	110
32. ENTEROBACTÉRIAS	112
33. FUNGOS	116
34. FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS.....	122
SEÇÃO III - PRINCÍPIOS BÁSICOS DE PATOLOGIA.....	124
35. INTRODUÇÃO À PATOLOGIA GERAL E AOS MÉTODOS DE ESTUDO EM PATOLOGIA CELULAR.....	125
36. DESENVOLVIMENTO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA AGUDA.....	145
37. DISTÚRBIOS HEMODINÂMICOS I: EDEMA, HIPEREMIA, CONGESTÃO E HEMORRAGIAS	157
38. DISTÚRBIOS HEMODINÂMICOS II: TROMBOSE, EMBOLIA, INFARTO E CHOQUES	160
39. PATOLOGIAS AMBIENTAIS E NUTRICIONAIS	172
40. NEOPLASIA I: INTRODUÇÃO, NOMENCLATURA, CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS TUMORES	183
41. NEOPLASIA II: BASES MOLECULARES DO CÂNCER	185
42. NEOPLASIA III: ANGIOGÊNESE, METÁSTASE E ASPECTOS CLÍNICOS DO TUMOR	188
SEÇÃO IV - PRINCÍPIOS BÁSICOS DE IMUNOLOGIA	194
43. O SISTEMA IMUNOLÓGICO E SEUS COMPONENTES: ÓRGÃOS LINFOIDES PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS	195
44. INFLAMAÇÃO	201
45. IMUNIDADE INATA E ADAPTATIVA	206
46. MHC E APRESENTAÇÃO ANTIGÊNICA	218
47. ATIVAÇÃO DOS LINFÓCITOS T E B	224
48. SISTEMA COMPLEMENTO	232
49. TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA E AUTOIMUNIDADE	235
50. REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE	237
51. IMUNOLOGIA DOS TRANSPLANTES	241
52. IMUNOLOGIA DOS TUMORES.....	248
53. IMUNODEFICIÊNCIAS	253
54. IMUNOTERAPIA E IMUNOPROFILAXIA.....	263
REFERÊNCIAS	270

SEÇÃO I

PRINCÍPIOS BÁSICOS DE PARASITOLOGIA



CAPÍTULO I

PRINCÍPIOS BÁSICOS DA RELAÇÃO PARASITO-HOSPEDEIRO

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra
Natan Ricardo Cutrim Ramos
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

O parasitismo é uma relação entre dois seres vivos em que um ser depende e se beneficia do outro, do ponto de vista metabólico, sem levá-lo a morte, tendendo ao equilíbrio. Assim, a presença de um parasito no hospedeiro, por si só, não é capaz de ocasionar doença e manifestações clínicas. No entanto, há fatores específicos, isto é, desequilíbrios, sejam em relação ao hospedeiro (fatores nutricionais, idade, resposta imunológica, hábitos) ou em relação ao parasito (quantidade, tamanho, virulência, local de adesão), que propiciam a ocorrência de inúmeras doenças.

Na Parasitologia, existem importantes atores a serem considerados e estudados:



Figura 1.1 – Atores da relação de parasitismo. Fonte: Próprio autor.

Hospedeiro → aquele que alberga o parasito. Classificações mais comuns:

Definitivo: Hospedeiro que alberga a forma adulta do parasito ou a que realiza reprodução sexuada.

Intermediário: Hospedeiro que aloja o parasito em sua fase larvária ou de reprodução assexuada.

Paratênico ou de transporte: Hospedeiro em que o parasito não sofre nenhum desenvolvimento, mas no qual permanece vivo e pode infectar outro hospedeiro.

OBS: Quando o hospedeiro não se encaixa nos conceitos de definitivo ou intermediário, utiliza-se os termos **hospedeiro vertebrado** e **hospedeiro invertebrado**.

Vetores são hospedeiros invertebrados (que podem ser definitivos ou intermediários) nos quais o parasito se desenvolve e que são capazes de transmitir o parasito entre hospedeiros vertebrados.

AMBIENTE

Os parasitos não se distribuem ao acaso nas várias regiões do globo, existindo uma “especificidade” parasitária; até mesmo no hospedeiro, o parasito possui um órgão/local de preferência, o qual denominamos de **habitat**. Assim, para que uma determinada parasitose se instale numa região e se propague, é necessário que existam condições ambientais específicas que são exigidas por cada espécie.

Também como fatores ambientais a serem considerados, não podemos dissociar a ocorrência de parasitoses a condições socioeconômicas deficientes que implicam em subalimentação, inadequação de moradia, ausência ou carência de saneamento básico e de educação. Deste modo, em geral, as medidas profiláticas para **prevenção, controle e erradicação** das parasitoses, estão relacionadas à melhoria destas condições.

Parasito → aquele que depende metabolicamente de outro ser para se desenvolver. Classificações mais comuns (não excludentes entre si):

- **Endoparasito:** Habita células, órgãos ou cavidades no interior do hospedeiro.
- **Ectoparasitas:** Habita superficialmente o hospedeiro. Todos dessa classe são artrópodes que causam infestações. No entanto, eles podem ser, também, vetores.

- **Microparasito:** correspondem aos parasitos pertencentes ao Reino Protista → protozoários.
- **Macroparasito:** correspondem aos parasitos pertencentes ao Reino Animalia → helmintos e artrópodes.
- **Permanentes/Obrigatórios:** Organismos que passam toda ou maior parte de seu ciclo de vida exercendo parasitismo. Possuem pelo menos um hospedeiro.
- **Temporários (intermitentes):** Organismos que são parasitos por períodos limitados de seu ciclo, exercendo parasitismo para alimentação ou reprodução.
- **Facultativos:** Organismos que, normalmente, não são parasitos, mas podem sobreviver por um período limitado exercendo parasitismo quando acidentalmente se encontram em um hospedeiro.
- **Adaptativos:** Organismos que têm capacidade de sobreviver em um ciclo de vida livre ou como parasitos.

FORMAS DE AÇÃO DOS PARASITOS SOBRE OS HOSPEDEIROS

- **Espoliativa:** Parasito retira nutrientes ou o sangue do seu hospedeiro para sua sobrevivência, podendo chegar à depleção.
- **Tóxica:** Parasito produz metabólitos que podem lesar o hospedeiro.
- **Mecânica:** Parasito se instala em determinada região, impedindo o fluxo ou absorção de alimentos.
- **Traumática:** Parasito destrói células, tecidos ou órgãos por processos mecânicos ou químicos.
- **Irritativa:** Parasito irrita determinada região devido sua presença constante, sem produzir lesões traumáticas.
- **Enzimática:** Parasito produz enzimas que podem lesar o hospedeiro.
- **Anoxia:** Parasito consome O₂ da hemoglobina, sendo capaz de provocar uma anoxia tecidual ou generalizada.

CICLO DE VIDA DOS PARASITOS

Consiste nos processos de crescimento, desenvolvimento e reprodução de um parasito. O estágio infectivo é a fase em que o parasito pode invadir o seu

hospedeiro, através de uma rota e um modo infectivo específico. O ciclo de vida dos parasitos pode ser:

- **Direto ou monoxênico:** caracteriza parasitos que apresentam um único hospedeiro no ciclo de vida.
- **Indireto ou heteroxênico:** caracteriza parasitos que possuem mais de um hospedeiro no ciclo de vida.

MECANISMOS DE TRANSMISSÃO DAS PARASIToses

A forma como os parasitos são transmitidos aos ser humano depende do parasito em si e de seu ciclo evolutiva. Em geral, os parasitos infectam o ser humano através das seguintes vias de transmissão:

- Fecal-oral
- Congênita
- Contato direto - pessoa a pessoa ou animal a pessoa
- Vetorial
- Por penetração ativa
- Acidentalmente (ex.: acidentes de laboratório)
- Transfusão sanguínea e transplantes de órgãos

MECANISMOS GERAIS DE ADAPTAÇÃO E/OU DE EVASÃO DOS PARASITOS ÀS RESPOSTAS DE DEFESA DO ORGANISMO

- Antropofilia
- Expansão geográfica
- Diferentes reservatórios
- Mecanismos de transmissão variados
- Evasão do sistema imunológico por diversos mecanismos
- Baixa patogenicidade
- Diferentes formas evolutivas

CAPÍTULO II

ASCARIS LUMBRICOIDES E ASCARIDÍASE

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra
Natan Ricardo Cutrim Ramos
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

O *Ascaris lumbricoides*, popularmente conhecido como “lombriga” ou “bicha”, é um parasito do intestino delgado de humanos, causador da patologia denominada ascaridíase e, menos frequentemente, ascaridose ou ascariose.

MORFOLOGIA

As formas adultas dos vermes são longas, robustas, cilíndricas e apresentam as extremidades afiladas.

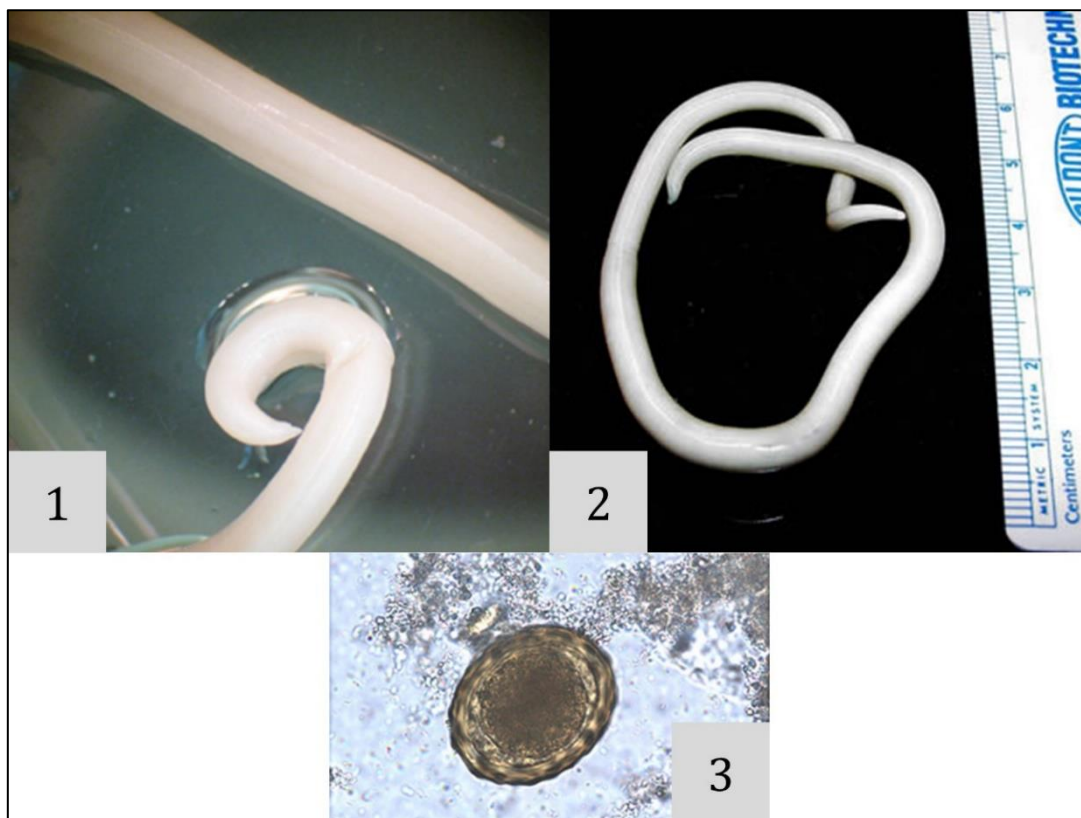


Figura 2.1 – Vermes adultos macho (1), fêmea (2) e ovo (3) de *A. lumbricoides*. Fonte: CDC, 2021.

- **Macho (1)**

Medem cerca de 20 a 30cm e apresentam cor leitosa. Sua boca apresenta três fortes lábios com serrilha de dentículos. Possui testículo e dois espículos iguais que funcionam como órgãos acessórios da cópula. A extremidade posterior é fortemente encurvada para a face ventral, como mostrado na figura.

- **Fêmea (2)**

Medem cerca de 30 a 40cm e são mais robustas que os machos. Sua extremidade posterior é retilínea

- **Ovo (3)**

Originalmente são brancos e adquirem coloração castanha devido ao contato com as fezes. São grandes e ovais, possuindo três membranas: externa (mamilonada), média proteica e a interna, conferindo ao ovo grande resistência. Internamente, apresentam uma massa de células germinativas. Os ovos inférteis são mais alongados, possuem membrana mamilonada mais delgada e o citoplasma granuloso.

CICLO DE VIDA

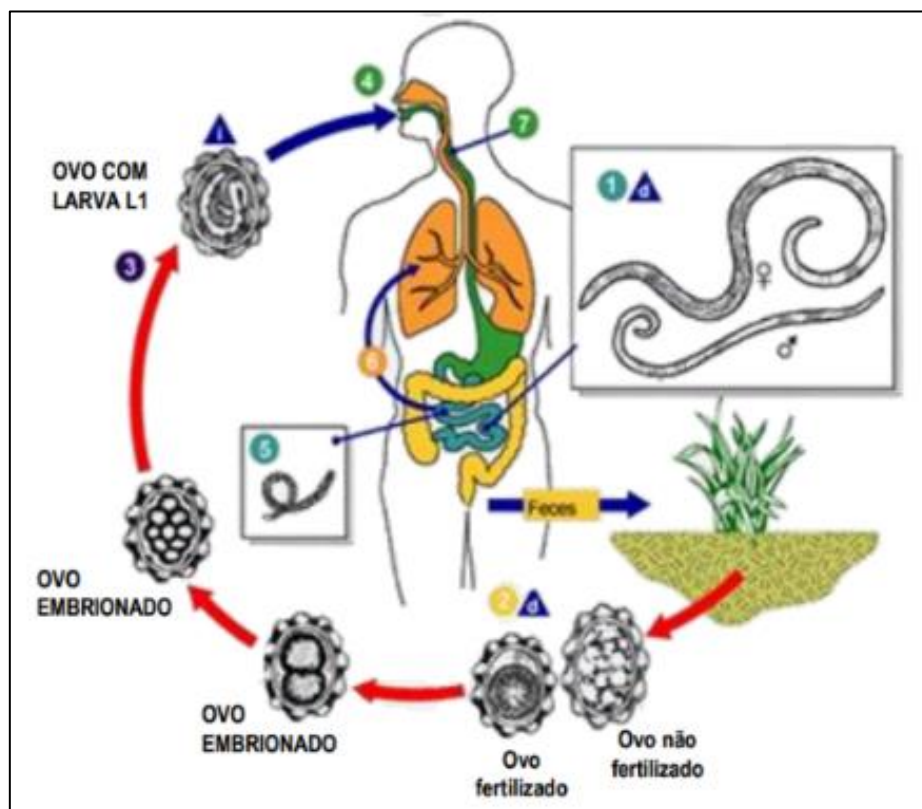


Figura 2.2 – Ciclo de vida do *A. lumbricoides*. Fonte: Adaptado de CDC, 2021.

O *A. lumbricoides* possui um ciclo monoxênico. Cada fêmea fecundada é capaz de colocar cerca de 200 mil ovos/dia não embrionados, expelidos junto com as fezes. No meio ambiente, os ovos se tornam embrionados. Ao formar-se a larva L1, o ovo se torna infectante. A ingestão de os ovos contendo a larva L1 permite que as larvas cheguem ao intestino delgado do hospedeiro. As larvas, uma vez liberadas dos ovos, atravessam a parede intestinal na altura do ceco, caem nas veias e vasos linfáticos, e seguem para o fígado. Em poucos dias são encontradas nos pulmões (ciclo de LOSS). Cerca de oito dias da infecção, as larvas alcançam o estágio de L4, já nos pulmões. Nesse estágio, sobem pela árvore brônquica, chegam até a faringe e podem, então, serem expelidas durante a expectoração ou serem deglutidas, fixando-se no intestino delgado. Após 60 dias de infecção, as larvas alcançam a maturidade sexual, fazem a cópula, ovipostura e são encontrados ovos nas fezes do hospedeiro. Os vermes adultos têm uma longevidade de 1 a 2 anos.

OBS: Pesquisas atuais mostraram que a larva infectante é a L1. No entanto, não há consenso na literatura, podendo ser citada nos livros como forma infectante o ovo contendo a larva L3. Para mais detalhes, leia o artigo abaixo:

JOURDAN, P. M. *et al.* Soil-transmitted helminth infections. **The Lancet**. v. 20, n. 391(10117), p. 252-265. Jan. 2018. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31930-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31930-X). Disponível em: <https://www.sciencedirect.ez76.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S014067361731930X?via%3Dihub>. Acesso em: 30 set. 2020.

TRANSMISSÃO

A transmissão do *A. lumbricoides* ocorre por meio da ingestão de água e/ou alimentos contaminados. Os ovos têm uma grande capacidade de aderência a superfícies e podem ser veiculados mecanicamente por aves e insetos. A resistência dos ovos a vários agentes terapêuticos é outra característica importante na transmissão da doença.

PATOGENIA

- **Larvas**

Em infecções fracas pode não ser observada nenhuma alteração. Já infecções maciças causam lesões hepáticas e pulmonares (pequenos focos hemorrágicos e necróticos). Pode haver um quadro pneumônico com febre, tosse e dispneia. Há edemaciação dos alvéolos com infiltrado parenquimatoso eosinofílico,

manifestações alérgicas, febre, bronquite e pneumonia (síndrome de Löeffler). Na tosse produtiva, o catarro pode ser sanguinolento e apresentar larvas do helminto.

- **Vermes adultos**
- **Ação espoliativa:** Causa, principalmente crianças, subnutrição e enfraquecimento físico e mental
- **Ação tóxica:** Causa edema, urticária, convulsões epileptiformes etc.
- **Ação mecânica:** Causa irritação na parede intestinal e podem enovelar-se, levando à sua obstrução.
- **Localização ectópica ("áscaris errático"):** Altas cargas parasitárias, uso impróprio de medicamentos e ingestão de alimentos muito condimentados faz com que o helminto se desloque para vários órgãos. É muito comum entre crianças o aparecimento de manchas circulares disseminadas pelo rosto, tronco e braços, popularmente denominadas "pano".

DIAGNÓSTICO

Usualmente a ascaridíase humana é pouco sintomática e, portanto, difícil de ser diagnosticada. Como o parasito não se multiplica dentro do hospedeiro, a exposição contínua a ovos infectados é a única fonte responsável pelo acúmulo de vermes adultos no intestino do hospedeiro.

- **Laboratorial:** Pesquisa de ovos nas fezes.

OBS: Infecções somente com vermes fêmeas ocorre a produção de ovos inférteis, já infecções somente com vermes machos não ocorre a produção de ovos.

TRATAMENTO

Como medida terapêutica contra a ascaridíase é possível utilizar os seguintes medicamentos: Mebendazol, Albendazol, Levamisol, Pamoato de Pirantel e Nitazoxanida. Deve-se repetir o esquema de tratamento após três semanas e, em caso de obstrução intestinal, fazer remoção cirúrgica.

CAPÍTULO III

TRICHURIS TRICURÍASE

TRICHIURA

E

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra
Natan Ricardo Cutrim Ramos
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

A tricuriase é uma verminose causada pelo parasito *Trichuris trichiura*, um nematódeo que habita o intestino grosso dos indivíduos infectados, principalmente no ceco e cólon ascendente.

MORFOLOGIA

- Verme adulto (1)

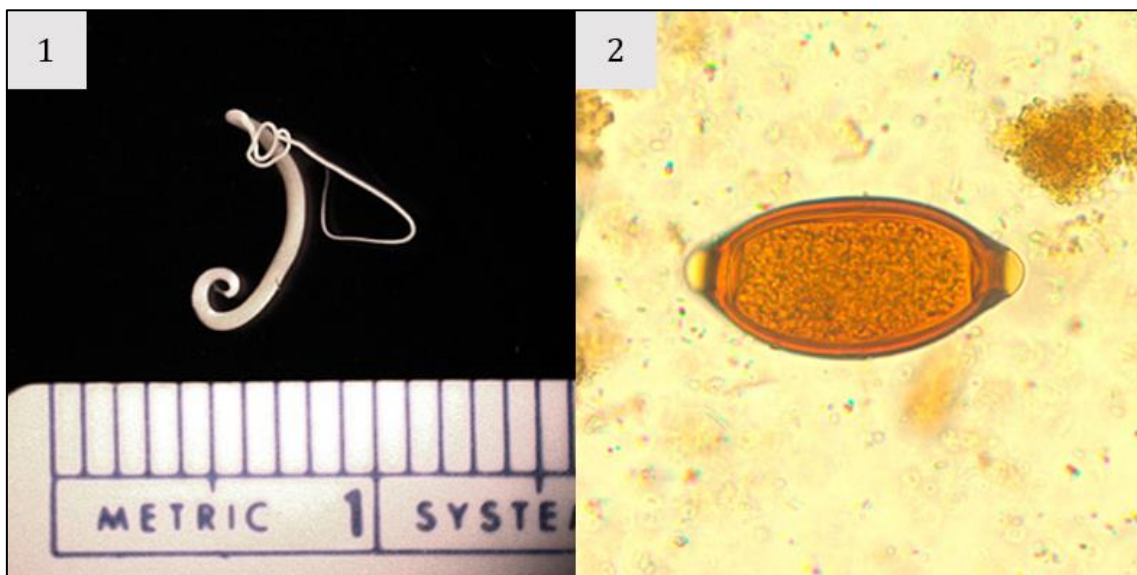


Figura 3.1 – Verme adulto macho (1) e ovo de *T. trichiura* (2). Fonte: CDC, 2021.

Os vermes adultos apresentam um formato típico semelhante a um chicote. São dioicos e possuem dimorfismo sexual, sendo os machos menores que as fêmeas. O macho (1) apresenta a extremidade posterior fortemente curvada ventralmente, apresentando o espículo protegido por uma bainha e recoberta por pequenos espinhos.

- **Ovo (2)**

Possui um formato elíptico com poros e é preenchido por um material lipídico. A casca do ovo é formada por três camadas distintas que favorecem a sua resistência.

CICLO DE VIDA

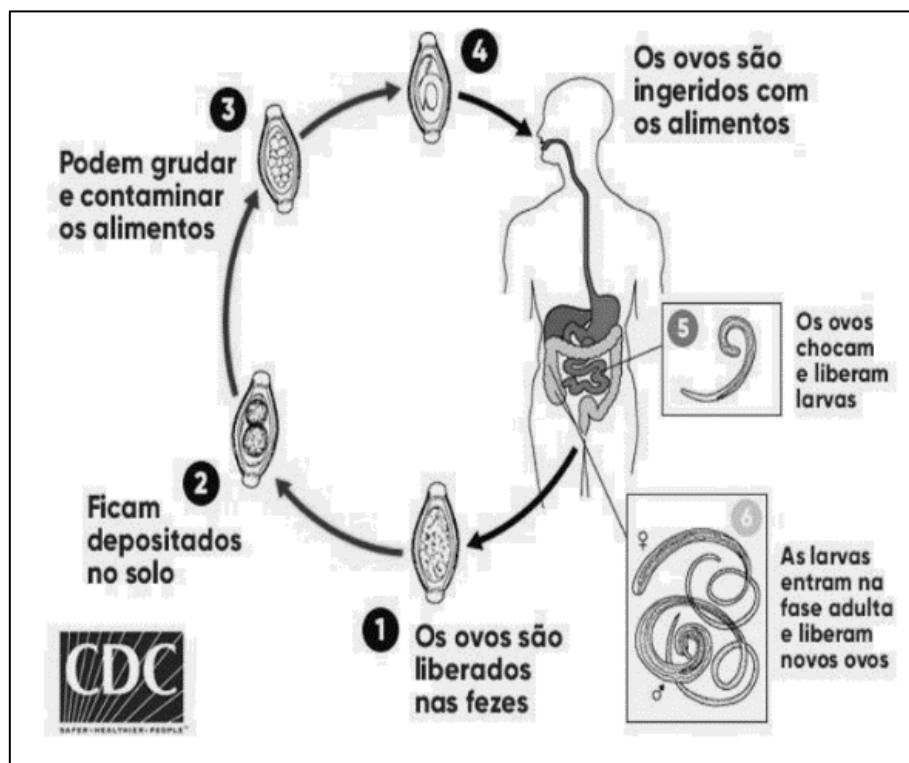


Figura 3.2 – Ciclo de vida do *T. trichiura*. Fonte: Adaptado de CDC, 2021.

Os vermes que habitam o intestino grosso se reproduzem sexualmente e seus ovos são eliminados com as fezes. O embrião contido no ovo torna-se infectante no ambiente (geohelmintose). Quando o ovo é ingerido, as larvas de *T. trichiura* eclodem no intestino delgado do hospedeiro. Na região do ceco, migram por dentro das células epiteliais, em direção do lúmen intestinal, formando túneis sinuosos na superfície epitelial da mucosa. O crescimento e desenvolvimento dos vermes levam ao rompimento das células epiteliais e a exposição da porção posterior do seu corpo na luz intestinal, facilitando a reprodução e a eliminação dos ovos. Os restos dos enterócitos lisados pela ação de enzimas proteolíticas secretadas por glândulas do parasito, esticócitos, são a sua fonte de nutrição.

TRANSMISSÃO

A transmissão do *T. trichiura* ocorre por meio da ingestão de alimentos sólidos ou líquidos infectados com os ovos

PATOGENIA

A maioria dos pacientes são assintomáticos ou apresentam sintomatologia intestinal discreta. No entanto, em infecções intensas, principalmente em crianças, ocorre um quadro de diarreia intermitente com presença abundante de muco e, algumas vezes, associada a sangue, dor abdominal, tenesmo, anemia e desnutrição grave, caracterizando a síndrome disentérica crônica. Como não existe migração sistêmica das larvas, as lesões provocadas pelo verme estão confinadas ao intestino. O processo inflamatório pode ser particularmente intenso quando os vermes atingem o reto. Nesse caso, ocorre edemaciação e intenso sangramento na mucosa retal, os quais iniciam o reflexo de defecação mesmo na ausência de fezes no reto. O esforço continuado de defecação associado a possíveis alterações nas terminações nervosas locais pode resultar em prolapso retal (reversível após a eliminação dos vermes.)

DIAGNÓSTICO

- **Laboratorial:** Demonstração dos ovos do parasito nas fezes.

TRATAMENTO

Como medida terapêutica contra a tricuriase é possível utilizar os seguintes medicamentos: Mebendazol, Albendazol e Nitazoxanida. Em infecções maciças, o tratamento pode ser prolongado por 5 a 7 dias. Após o tratamento, se ainda houver ovos, sugere-se a repetição do tratamento.

CAPÍTULO IV

ANCILOSTOMÍDEOS – ANCILOSTOMÍASE E LARVA MIGRANS

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra
Natan Ricardo Cutrim Ramos
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Os ancilostomídeos são helmintos nematódeos que podem habitar o intestino delgado do homem e de outros mamíferos. As principais espécies encontradas parasitando o homem são: *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus*., os quais pertencem às seguintes subfamílias:

- ***Ancylostominae***: Espécies que apresentam dentes na margem da boca (*A. duodenale*).
- ***Bunostominae***: Espécies que possuem lâminas cortantes circundando a margem da boca (*N. americanus*).

No Brasil, a ancilostomíase humana é mais frequente pelo *N. americanus*, também conhecida como amarelão, uma vez que esse verme tem preferência por regiões mais quentes.

MORFOLOGIA

- ***Ancylostoma duodenale***

Sua cápsula bucal apresenta dois pares de dentes ventrais e um par de dentes triangulares subventrais. Em ambos os sexos, a cor é róseo-avermelhada, a fresco, e esbranquiçada, após mortos por soluções fixadoras. O dimorfismo sexual é bem acentuado, tanto pelas maiores dimensões das fêmeas como, principalmente, pela sua extremidade posterior: os machos possuem bolsa copuladora bem desenvolvida e as fêmeas possuem uma abertura genital com um pequeno processo espiniforme terminal.

- ***Necator americanus***

Possuem forma cilíndrica e extremidade cefálica bem recurvada dorsalmente. O macho é menor do que a fêmea, além de apresentar uma bolsa copuladora bem desenvolvida com lobo dorsal simétrico. As fêmeas não possuem processo espiniforme terminal.

- **Ovo**

Os ovos de ambas as espécies não possuem diferenças microscópicas. Entre a casca e a massa germinativa existe um halo cristalino característico.

- **Larva rabditoide**

Possui vestíbulo bucal longo, um primórdio genital pouco visível e presença de cutícula única.

- **Larva Filarioide**

Apresenta cauda afilada e bainha constituída por uma dupla cutícula (interna e externa).

CICLO DE VIDA

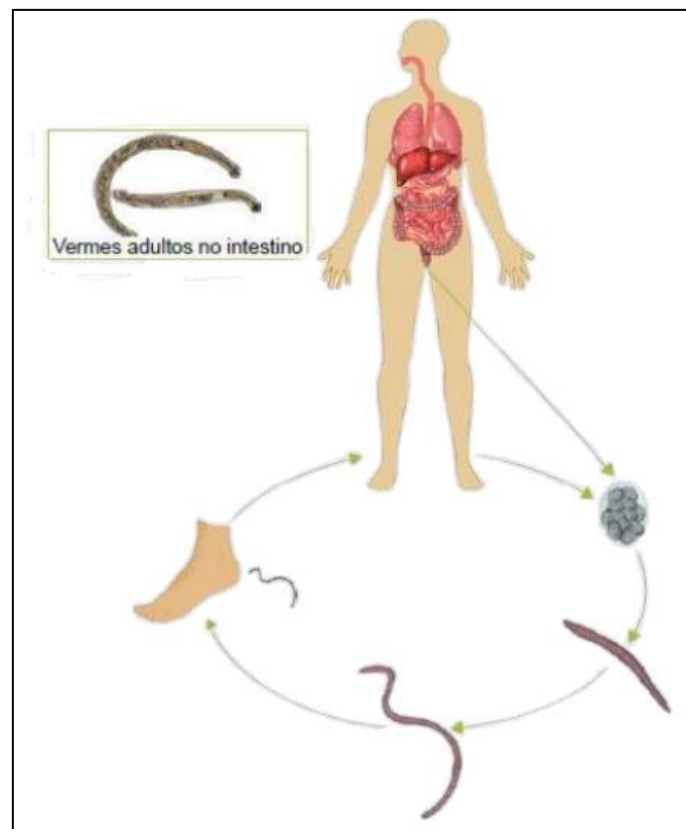


Figura 4.1 – Ciclo de vida dos Ancilostomídeos. Fonte: Adaptado de CDC, 2021.

Seu ciclo é monoxênico com duas fases bem definidas: de vida livre e de vida parasitária. Os ovos depositados pela fêmea são eliminados junto com as fezes. No meio externo, os ovos necessitam de um ambiente propício para que ocorra a formação da larva L1 rabditoide, seguido da larva L2 e começo da produção de uma nova cutícula interna que passa a ser coberta pela cutícula que já existia (agora cutícula externa), caracterizando o estágio de larva L3 filarioide infectante. A larva L3 pode penetrar ativamente através da pele, conjuntiva e mucosas ou passivamente pela via oral. Ao penetrar no hospedeiro, as larvas alcançam a circulação e seguem para os pulmões (Ciclo de Loss). Durante a passagem pelos pulmões, a larva perde sua cutícula e adquire uma nova, transformando-se em larva L4. Dos brônquios, as larvas seguem até a laringe, onde são ingeridas e chegam ao intestino delgado. No intestino, a larva inicia o parasitismo hematófago através da fixação de sua cápsula bucal na mucosa do duodeno. Os vermes adultos, exercendo o hematofagismo, iniciam a cópula e a ovipostura.

OBS: Como as larvas L3 possuem uma bainha resistente, elas podem ser ingeridas pelo hospedeiro, resistir ao suco gástrico e alcançar o intestino sem a ocorrência do ciclo pulmonar.

TRANSMISSÃO

- ***A. duodenale***: Infecção se estabelece quando as L3 penetram tanto por via oral como transcutânea.
- ***N. americanus***: Infecção é mais provável de ocorrer quando as larvas penetram por via transcutânea.

As espécies *Ancylostoma braziliense* e *Ancylostoma caninum* habitam, normalmente, o intestino delgado de cães e gatos. No entanto, podem penetrar em hospedeiros acidentais, como o homem, ficando confinadas no tecido subcutâneo (*larva migrans* cutânea/ “bicho geográfico”), conforme demonstrado na Figura 4.2.

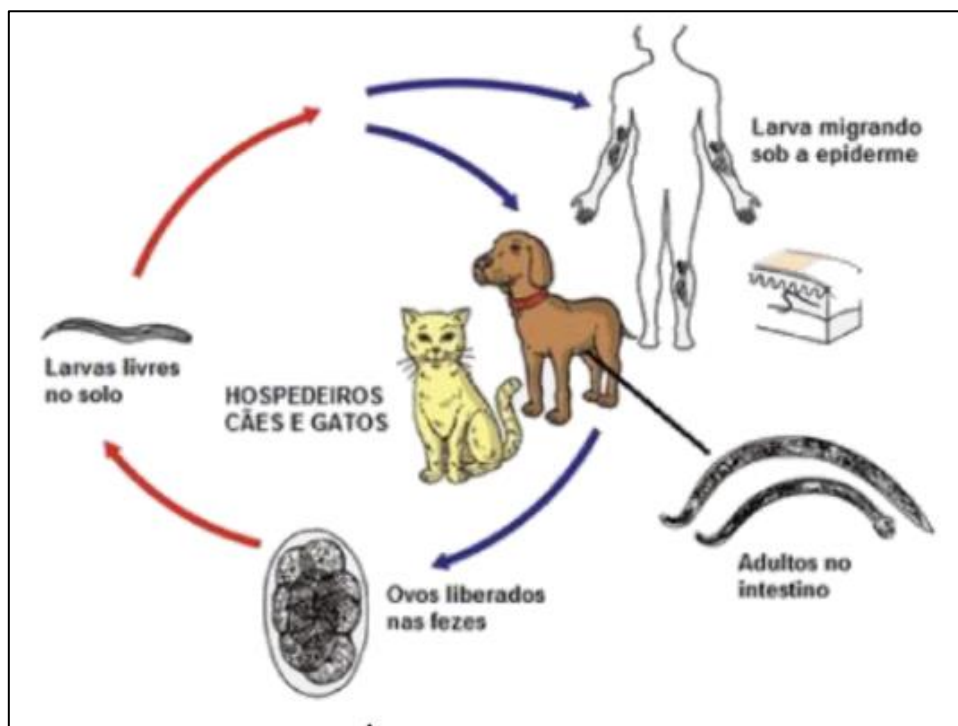


Figura 4.2 – Ciclo de vida/transmissão da larva *migrans*. Fonte: Adaptado de CDC, 2021.

PATOGENIA DA ANCILOSTOMOSE

- **De causa primária (fase aguda):** relacionada com a migração das larvas e a implantação dos parasitos adultos no intestino delgado do hospedeiro.
- **De causa secundária (fase crônica):** em razão da permanência dos parasitos adultos no intestino delgado.

CLÍNICA

Inicialmente, as larvas podem provocar lesões traumáticas e fenômenos vasculares no local de penetração. O primeiro sinal é uma sensação de “picada” seguido de hiperemia, prurido e edema ou dermatite urticariforme. As lesões são mais exacerbadas nas reinfecções, ocorrendo também pústulas e pequenas ulcerações.

Embora as alterações pulmonares sejam pouco usuais, pode ocorrer tosse e a síndrome de Loëffler. É o parasitismo intestinal que caracteriza a ancilostomose: dor epigástrica, anorexia, indigestão, cólica, indisposição, náuseas, vômitos, flatulências e até diarreia sanguinolenta. Estes sintomas agravam quando tem início a deposição de ovos.

A fase crônica apresenta sinais e sintomas de dois tipos:

- **Primários:** associados diretamente à atividade dos parasitos.

- **Secundários:** decorrentes da anemia e hipoproteinemia.

A anemia por deficiência de ferro ocorre na ancilostomíase crônica, havendo um fenômeno bem característico de apetite depravado (pica), principalmente por geofagia (ingestão de barro). Em casos fatais por *A. duodenale*, há jejunitis e jejuno-ileíte com ulcerações, graves hemorragias, supuração, necrose e gangrena.

DIAGNÓSTICO

- **Laboratorial:** Exames de fezes (não identifica o gênero ou espécie do agente etiológico → o laudo emitirá o resultado como “Ancilostomídeos”).

TRATAMENTO

Como medida terapêutica contra a ancilostomose é possível utilizar os seguintes medicamentos: Mebendazol, Albendazol e Nitazoxanida. Além disso, é importante realizar suplementação com ferro (anemia) e repetir o tratamento após 3 semanas.

CAPÍTULO V

STRONGYLOIDES STERCORALIS E ESTRONGILOIDÍASE

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra
Natan Ricardo Cutrim Ramos
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

A estromgiloidíase é uma doença parasitária intestinal causada pelo nematódeo *Strongyloides stercoralis*, cuja fêmea adulta partenogênica habita o intestino delgado do ser humano.

FORMAS EVOLUTIVAS

- **Ovo**

São elípticos de parede fina e transparentes. Podem ser observados nas fezes de indivíduos com diarreia grave ou após utilização de laxantes.

- **Larva rabditoide**

São as larvas L1 ou L2 originadas da fêmea partenogênica. Em casos graves, são encontradas na bile, escarro, urina, duodeno, líquido pleural e líquido cefalorraquiano.

- **Larva filarioide**

São as larvas L3 infectantes. Somente infecta quando possui constituição genética triploide.

- **Fêmea de vida livre**

Apresenta cutícula fina e transparente, contendo uma boca com três lábios. Possui receptáculo seminal. Sua constituição genética é 2n.

- **Macho de vida livre**

Apresenta extremidade anterior arredondada e a posterior recurvada ventralmente. Sua constituição genética é 1n.

- **Fêmea partenogênica**

Apresenta cutícula fina e transparente, levemente estriada no sentido transversal. Elimina 30 a 40 ovos larvados/dia. Sua constituição genética é 3n.

As larvas rabditoides eliminadas nas fezes do indivíduo parasitado podem seguir dois ciclos: direto (partenogenético) ou indireto (sexuado ou de vida livre), ambos monoxênicos. Isso ocorre devido a constituição genética das fêmeas partenogenéticas, o que possibilita a produção de três tipos de larvas rabditoides:

- **Larvas rabditoides triploides (3n):** evoluem para as larvas filarioides triploides infectantes, completando o ciclo direto.
- **Larvas rabditoides diploides (2n):** evoluem para as fêmeas de vida livre.
- **Larvas rabditoides haploides (1n):** evoluem para os machos de vida livre.

No ciclo direto as larvas rabditoides, presentes nas fezes ou sobre a pele da região perianal, se transformam em larvas filarioides infectantes e podem reinfestar o próprio hospedeiro ou outro, através do contato direto. No ciclo indireto as larvas rabditoides sofrem quatro transformações no solo até evoluírem para as fêmeas e machos de vida livre. Os ovos originados do acasalamento das formas adultas de vida livre serão triploides e as suas larvas rabditoides evoluem para larvas filarioides (3n) infectantes.

Os ciclos direto e indireto se completam pela penetração ativa das larvas L3 na pele ou mucosa oral/esofágica/gástrica do hospedeiro. Essas larvas secretam melanoproteases que as auxiliam tanto na penetração quanto na migração através dos tecidos até atingirem a circulação venosa ou linfática, seguindo para os pulmões. Nos capilares pulmonares, agora na fase L4, as larvas migram até a faringe, podendo ser expelidas durante a expectoração ou serem deglutidas.

No intestino delgado, as larvas se transformam em fêmeas partenogenéticas localizando-se, mais especificamente, no interior das criptas da mucosa duodenal. Em infecções graves, podem ser encontradas desde o piloro do estômago até o intestino grosso. Os ovos são depositados na mucosa intestinal, liberando, por fim, as larvas rabditoides na luz intestinal.

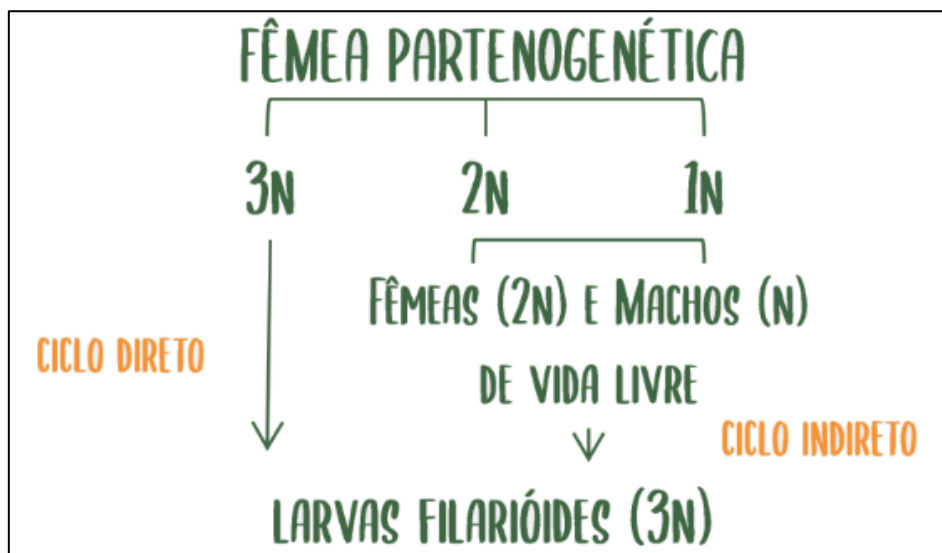


Figura 5.1 – Ciclos evolutivos resumidos do *S. stercoralis*. Fonte: Próprio autor.

TRANSMISSÃO

Penetração ativa das larvas L3 triploides provenientes do ciclo partenogenético ou do ciclo na pele ou mucosas do hospedeiro.

- **Heteroinfecção:** Larvas filarioides L3 penetram através da pele ou mucosas. Em pessoas que não usam calçados, a penetração ocorre através da pele dos pés (espaços interdigitais e lateralmente).
- **Autoinfecção externa:** Larvas rabditoides presentes na região perianal ou perineal de indivíduos infectados transformam-se em larvas filarioides infectantes e aí penetram, completando o ciclo direto.
- **Autoinfecção interna:** Larvas rabditoides, ainda na luz intestinal de indivíduos infectados, transformam-se em larvas filarioides e penetram na mucosa intestinal (mecanismo que pode cronificar a doença.) Essa situação pode ocorrer em indivíduos com infectados que apresentem constipação intestinal, pois há um retardamento da eliminação do bolo fecal. A autoinfecção interna pode acelerar-se, fenômeno conhecido como hiperinfecção, ou se disseminar por vários órgãos do paciente, conhecido como forma disseminada. Em casos raros, podem ser encontradas fêmeas partenogenéticas nos pulmões.

CLÍNICA

- **Forma cutânea:** reação que ocorre no local de penetração da larva. Em casos de reinfecção, há reação de hipersensibilidade com presença de edema,

eritema, prurido e púrpuras. Às vezes, observa-se migração das larvas filarioides no tecido subcutâneo, determinando um aspecto linear ou serpiginoso urticariforme com prurido, lesão caracterizada como larva *currens*.

- **Forma pulmonar:** presente em todos os indivíduos infectados. O paciente apresenta tosse, febre e dispneia. A passagem das larvas pelo pulmão pode provocar broncopneumonia, síndrome de Loëffler, edema pulmonar e insuficiência respiratória.
- **Forma intestinal:** presença de enterite catarral (aumento de secreção mucoide), enterite edematosa (reação inflamatória) e enterite ulcerosa irreversível (os sintomas vão desde dor epigástrica até síndromes disentéricas).
- **Forma disseminada:** Ocorrem sintomas diversos, como dor abdominal, vômitos, diarreia, pneumonia hemorrágica ou insuficiência respiratória. O quadro pode complicar com infecções bacterianas secundárias e culminar com óbito. Pacientes Imunossuprimidos ou em uso de corticoides (fármacos que possuem semelhança estrutural com os hormônios das larvas, estimulando sua transformação para larva filarioide e conseqüente postura de ovos), podem ter a infecção agravada.

DIAGNÓSTICO

- **Clínico:** a tríade clássica diarreia, dor abdominal e urticária é sugestiva, mas não específica.
- **Laboratorial:** Exame parasitológico de fezes com métodos específicos (encontra-se de larvas rabditoides).

TRATAMENTO

Como medida terapêutica contra a estrogiloidíase é possível utilizar os seguintes medicamentos: Tiabendazol (uso profilático em pacientes com AIDS), Albendazol (não utilizado nas formas disseminadas), Cambendazol e Nitazoxanida.

CAPÍTULO VI

ENTEROBIUS VERMICULARIS E ENTEROBIOSE

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra
Natan Ricardo Cutrim Ramos
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

A enterobiose é uma doença causada pelo helminto *Enterobius vermicularis*, popularmente conhecido como "oxiúros", que possui de alta prevalência em crianças na idade escolar.

MORFOLOGIA



Figura 6.1 – Vermes adultos fêmea e macho (1) e ovos (2) de *E. vermicularis*. Fonte: CDC, 2021.

- **Vermes adultos**

Embora apresente dimorfismo sexual, algumas características são comuns aos dois sexos: cor branca e filiformes. A fêmea tem a cauda pontiaguda e longa, enquanto o macho possui a cauda fortemente recurvada em sentido ventral. Na extremidade anterior, lateralmente à boca, notam-se expansões vesiculosas muito típicas, chamadas "asas cefálicas".

- **Ovo**

Possui uma membrana dupla, lisa e transparente. Já é liberado da fêmea com uma larva em seu interior.

CICLO DE VIDA

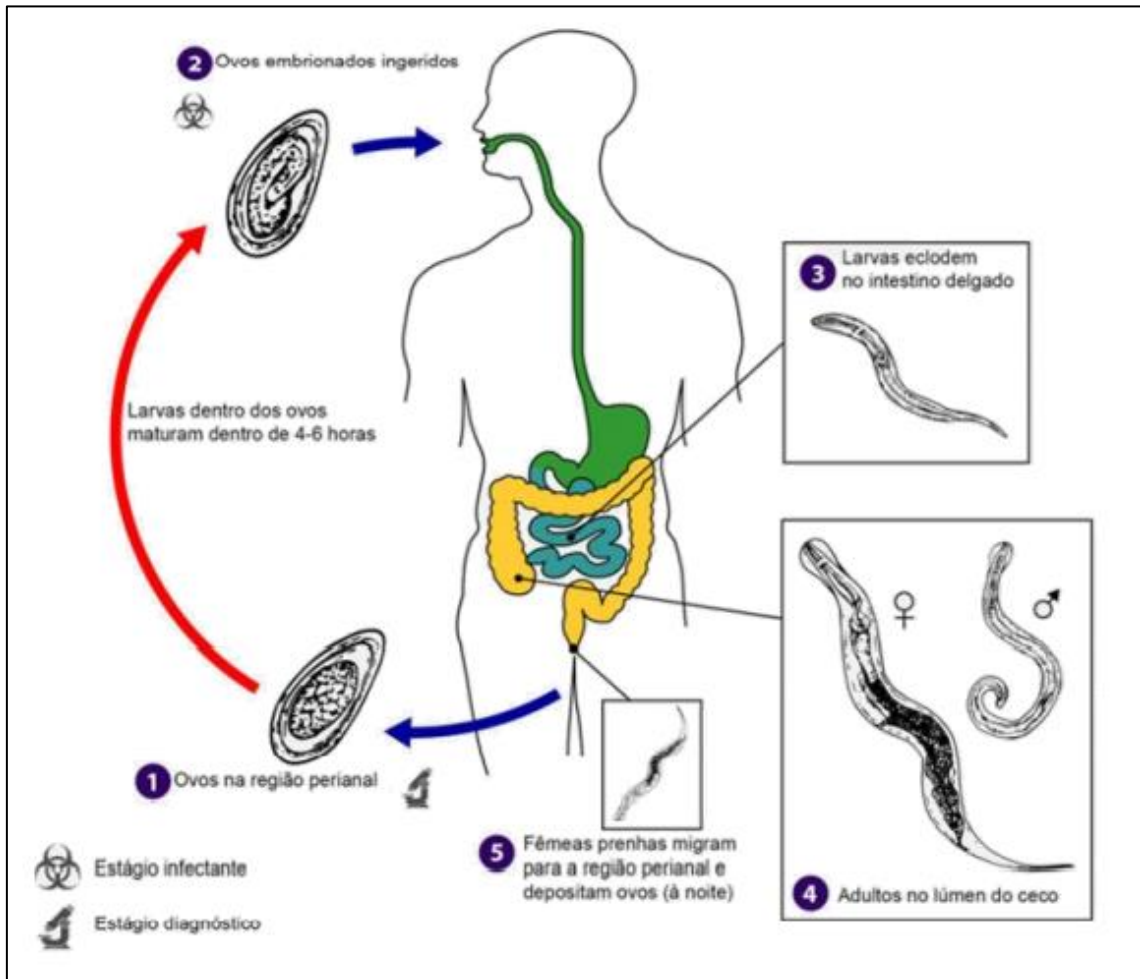


Figura 6.2 – Ciclo de vida do *E. vermicularis*. Fonte: Adaptado de CDC, 2021.

Os ovos eliminados, já embrionados, se tomam infectantes em poucas horas e são ingeridos pelo hospedeiro. No intestino delgado, as larvas rabditoides eclodem e sofrem duas mudas no trajeto intestinal até atingirem ceco, onde tornam-se vermes adultos. Após a cópula, os machos são eliminados com as fezes e morrem.

As fêmeas, repletas de ovos, se desprendem do ceco e dirigem-se para o ânus, principalmente à noite. Como elas se assemelham a um "saco de ovos", possuindo uma cutícula extremamente distendida, o rompimento da mesma se torna fácil. Um

a dois meses depois, as fêmeas são encontradas na região perianal. Não havendo reinfeção, a relação de parasitismo é extinguida.

TRANSMISSÃO

- **Heteroinfecção:** Ovos presentes na poeira ou alimentos atingem um novo hospedeiro (primoinfecção).
- **Indireta:** Ovos presentes na poeira ou alimentos atingem o mesmo hospedeiro que os eliminou.
- **Auto-infecção externa ou direta:** Hospedeiro infectado leva os ovos da região perianal a boca. É o principal mecanismo responsável pela cronicidade dessa verminose.
- **Auto-infecção interna:** Processo raro no qual as larvas eclodem ainda dentro do reto e depois migram até o ceco, transformando-se em vermes adultos;
- **Retroinfeção:** Larvas eclodem na região perianal (externamente), penetram pelo ânus e migram pelo intestino grosso até o ceco, onde se transformam em vermes adultos.

PATOGENIA

Na maioria dos casos, o parasitismo passa despercebido, sendo notado apenas ao sentir prurido anal (a noite, principalmente) ou pela visualização do verme nas fezes. Em infecções maiores, pode haver enterite catarral por ação mecânica e irritativa. O ceco apresenta-se inflamado e, as vezes, o apêndice também é atingido.

O ato de coçar a região anal pode lesar ainda mais o local, possibilitando infecções bacterianas secundárias. O prurido ainda provoca perda de sono, nervosismo e, devido à proximidade dos órgãos genitais, pode levar à masturbação e erotismo, principalmente em meninas. A presença de vermes nos órgãos genitais femininos pode levar a vaginite, metrite, salpingite e ovarite.

DIAGNÓSTICO

Clínico: O prurido anal noturno e continuado pode levar a uma suspeita.

Laboratorial: O melhor método é o da fita adesiva.

TRATAMENTO

Como medida terapêutica contra a enterobiose é possível utilizar os seguintes medicamentos: Albendazol, Mebendazol, Levamisol, Nitazoxanida e Pamoato de Pirantel.

CAPÍTULO VII

WUCHERERIA BANCROFTI E FILARIOSE

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra
Natan Ricardo Cutrim Ramos
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

A filariose linfática humana, também conhecida como “elefantíase”, é causada por helmintos das espécies *Wuchereria bancrofti*.

MORFOLOGIA

- **Vermes adultos**

Os vermes adultos são alongados e possuem cutícula lisa. A fêmea possui órgãos genitais duplos, com exceção da vagina, a qual é única e se exterioriza em uma vulva localizada próximo à extremidade anterior. O macho apresenta extremidade posterior enrolada ventralmente.

- **Microfilária**

Também conhecida como embrião, possuem uma membrana extremamente delicada que funciona como uma bainha flexível. Se movimentam ativamente na corrente sanguínea do hospedeiro.

CICLO DE VIDA

A fêmea do mosquito *Culex*, ao exercer o hematofagismo em pessoas parasitadas, ingere microfilárias que irão crescer até tornarem-se infectantes (larva L3). Nesse estágio, quando o vetor faz um novo repasto sanguíneo, as larvas L3 penetram pela solução de continuidade da pele do hospedeiro (não são inoculadas pelos mosquitos) e migram para os vasos linfáticos, tornam-se vermes adultos. Somente 6 a 8 meses após a infecção as fêmeas produzem as primeiras microfilárias.

Uma característica marcante é a periodicidade noturna das microfilárias no sangue periférico do hospedeiro humano: durante o dia se localizam em capilares profundos, principalmente dos pulmões, e, durante a noite, aparecem no sangue periférico, apresentando o pico da microfilaremia em torno da meia-noite. O pico

coincide, na maioria das regiões endêmicas, com o horário preferencial de hematofagismo do inseto transmissor, o *Culex quinquefasciatus* (muriçoca).

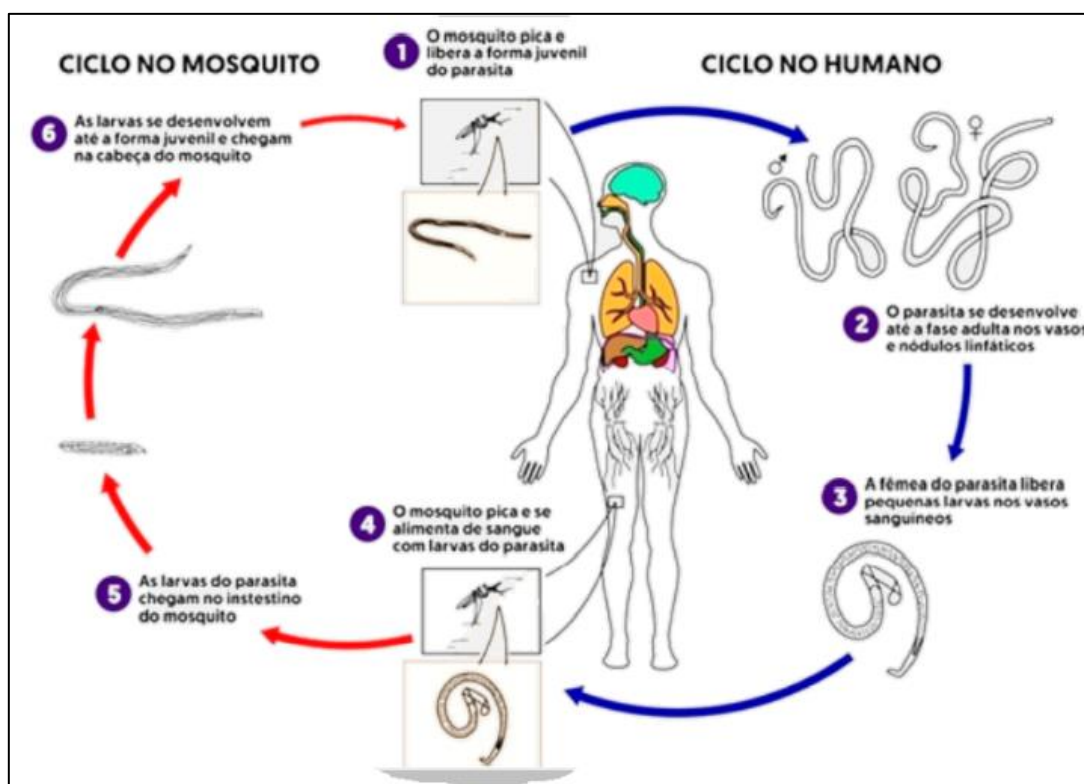


Figura 7.1 – Ciclo de vida do *W. bancrofti*. Fonte: Adaptado de CDC, 2021.

PATOGENIA

A infecção caracteriza apenas a presença de vermes/microfilárias, havendo sintomas ou não. Pacientes assintomáticos podem apresentar alta microfilaremia, assim como pacientes com elefantíase ou outras manifestações crônicas podem não apresentar microfilaremia periférica ou bastante reduzida.

- **Ação mecânica:** presença de vermes adultos no interior de um vaso linfático pode provocar estase linfática com linfangiectasia, derramamento linfático ou linforragia. Se o derramamento acontecer em tecidos ocorre o edema linfático.
- **Ação irritativa:** presença dos vermes adultos no interior dos vasos linfáticos associada a produtos oriundos do seu metabolismo ou de sua desintegração após a morte, provoca fenômenos inflamatórios.

CLÍNICA

As quatro principais formas clínicas da filariose linfática são:

1. **Assintomática ou doença subclínica.**
2. **Manifestações agudas:** Linfangite retrógrada associada a febre e mal-estar.
3. **Manifestações crônicas:** Linfedema, hidrocele, quilúria e elefantíase. A síndrome denominada elefantíase pode aparecer em casos com até mais de dez anos de parasitismo. A elefantíase é caracterizada por: Linfangite, linfadenite, linforragia, linfedema, hipertrofia da epiderme e aumento do volume do local (principalmente perna, escroto e mama).
4. **Eosinofilia pulmonar tropical (EPT):** Reação imunológica aos antígenos filariais que causa fibrose intersticial crônica dos pulmões.

DIAGNÓSTICO

- **Clínico:** Relato de febre recorrente associada adenolinfangite.
- **Laboratorial:** Pesquisa de microfilárias no sangue periférico.

TRATAMENTO

Como medida terapêutica contra a filariose, é possível utilizar o medicamento citrato de dietilcarbamazina (DEC), no entanto ele é utilizado apenas contra o parasito. Dessa forma, para o tratamento do linfedema, recomenda-se intensiva higiene local e, quando necessário, administração de antibióticos, para combater infecções bacterianas que agravam o quadro.

CAPÍTULO VIII

SCHISTOSOMA MANSONI E ESQUISTOSSOMOSE

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra
Natan Ricardo Cutrim Ramos
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

A esquistossomose, doença causada pelo platelminto *Schistosoma mansoni*, é conhecida popularmente no Brasil como "xistose", "barriga-d'água" ou "mal-do-caramujo".

MORFOLOGIA

- **Verme**

Apresenta dimorfismo sexual, sendo o macho menor que a fêmea. O corpo é dividido em porção anterior, local onde está a ventosa oral (promove adesão), e posterior, local do canal ginecóforo (dobras das laterais que alberga a fêmea e onde seus espermatozoides são liberados para fecundá-la).

- **Ovo**

É grande e apresenta um espículo lateral característico. Quando maduro possui um miracídio no seu interior.

FORMAS EVOLUTIVAS

- **Miracídio:** Forma ciliada móvel liberada no ambiente aquático (água doce). Seu objetivo é encontrar o caramujo *Biomphalaria*.
- **Cercária:** Tem origem no caramujo. Possui ventosas, corpo e uma cauda bifurcada. É atraída por mamíferos, liberando substâncias líticas que ajudam a penetrar o seu corpo no hospedeiro, caracterizando a forma infectante.
- **Esquistossômulo:** É o corpo da cercária, após perda da cauda no momento da penetração, que chega aos vasos do hospedeiro. O prurido é uma resposta imunológica à sua entrada, mas eles podem adsorver antígenos dos hospedeiros, camuflando-se e evadindo do sistema imune.

CICLO DE VIDA

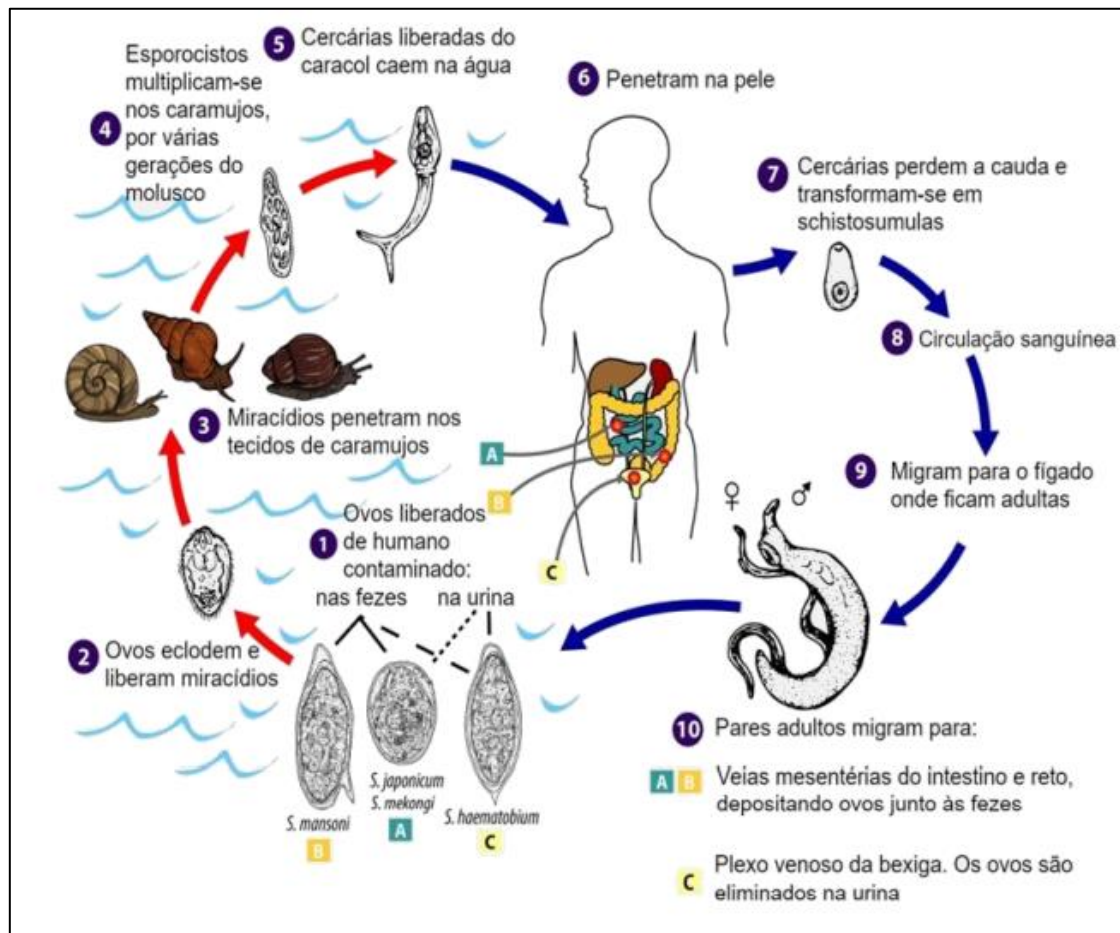


Figura 8.1 – Ciclo de vida de helmintos do gênero *Schistosoma*, incluindo *S. mansoni*. Fonte: Adaptado de CDC, 2021.

Quando os ovos eliminados alcançam a água, liberam o miracídio. O miracídio consegue detectar, através do seu órgão terebratorium, substâncias produzidas pelos moluscos e são atraídos. O miracídio penetra no tecido do molusco possibilitando que suas células germinativas, os esporocistos, iniciem um intenso processo de multiplicação (poliembrionia). Esse processo resulta na formação de milhares de cercárias que serão liberadas no meio aquático.

As cercárias nadam ativamente na água e são capazes de penetrar na pele e mucosas do homem por ação lítica (glândulas de penetração) e mecânica (movimentos intensos), perdendo a cauda durante o ato. Após a penetração, as larvas são denominadas esquistossômulos e se dirigem para o sistema porta.

No sistema porta intra-hepático, os esquistossômulos se desenvolvem nos vermes machos e fêmeas, migrando para os vasos do plexo hemorroidário (v. porta, v. mesentérica inferior, v. sigmoide, v. cólica esquerda), onde fazem oviposição.

Os ovos maduros chegam à luz intestinal após perfurarem a parede venular, podendo ficar presos na mucosa intestinal ou serem arrastados novamente para o fígado. Os ovos que conseguirem chegar à luz intestinal vão para o exterior junto com o bolo fecal. Os primeiros ovos são vistos nas fezes cerca de 42 dias após a infecção do hospedeiro.

OBS: As cercárias penetram de forma mais frequente os pés e as pernas no horário entre as 10 horas e 16 horas, pois a luz solar e o calor são mais intensos.

HOSPEDEIROS

- **Definitivo:** Mamíferos.
- **Intermediário:** Caramujos do Gênero *Biomphalaria* (*B. glabrata* – maior espécie; *B. tenagophila* – predomina na região Sudeste; *B. straminea* – menos espécie; presença principal na região Nordeste).

PATOGENIA

- **Fase aguda**

Caracterizada inicialmente pela dermatite cercariana exantêmica papular associada a prurido. É mais intensa em reinfecções. Essa dermatite é causada por uma resposta do sistema imune em tentar destruir o esquistossômulo.

Na fase aguda, o paciente pode apresentar febre, sudorese, calafrios, perda de peso, fenômenos alérgicos, diarreia, disenteria, cólicas, tenesmo, hepatoesplenomegalia discreta, linfadenia, leucocitose e alterações discretas das funções hepáticas.

- **Fase crônica**

O retorno dos ovos ao fígado caracteriza a fase crônica. Os ovos secretam um antígeno que provoca uma reação resposta inflamatória no organismo, resultando na formação de granulomas hepáticos. A manifestação mais típica e mais grave é a hipertensão portal, causando hepatoesplenomegalia (aumento do fígado e baço), varizes esofágicas e ascite (barriga d'água). Os sintomas intestinais são caracterizados por diarreia, dor e tenesmo.

Alguns ovos retidos nos pulmões dão origem a granulomas pulmonares e podem resultar insuficiência cardíaca ou na passagem de ovos do parasito para a circulação geral com formação de granulomas em outros locais, inclusive no SNC.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da esquistossomose é predominantemente clínico. Escute o paciente falar da sua origem, seus hábitos (pescarias, banhos). Pode ser auxiliado por um exame seriado de fezes. Se necessário, também realizar exame de imagem.

TRATAMENTO

Como medida terapêutica contra a esquistossomose é possível utilizar o medicamento Praziquantel, o qual causa lesão do tegumento do verme.

CAPÍTULO IX

HYMENOLEPIS NANA E HIMENOLEPÍASE

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra
Natan Ricardo Cutrim Ramos
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

A himenolepíase é uma parasitose causada pelo helminto *Hymenolepis nana*. No Brasil, essa infecção ocorre mais comumente na região sul, entretanto, na população em geral, sua prevalência é muito baixa.

FORMAS EVOLUTIVAS

- **Ovo:** São transparentes e incolores, apresentando uma oncosfera.
- **Larva:** Possui formato pequeno com presença de um escólex. Pode ser encontrada nas vilosidades intestinais do homem ou na cavidade do inseto hospedeiro intermediário.
- **Verme:** Mede cerca de 3 a 5cm, possuindo proglotes estreitas. Cada proglote possui uma genitália masculina e feminina.

CICLO DE VIDA

A *H. nana* pode apresentar dois tipos de ciclo: um monoxênico (homem é o hospedeiro definitivo) e outro heteroxênico (pugas e gorgulhos são hospedeiros intermediários). O ciclo monoxênico é o mais frequente. As larvas cisticercoides presentes nas vilosidades intestinais estimulam o sistema imune e conferem imunidade específica.

OBS: A imunidade é somente contra larvas. Se houver, por exemplo, ingestão do próprio inseto com vermes adultos, pode ocorrer uma hiperinfecção.

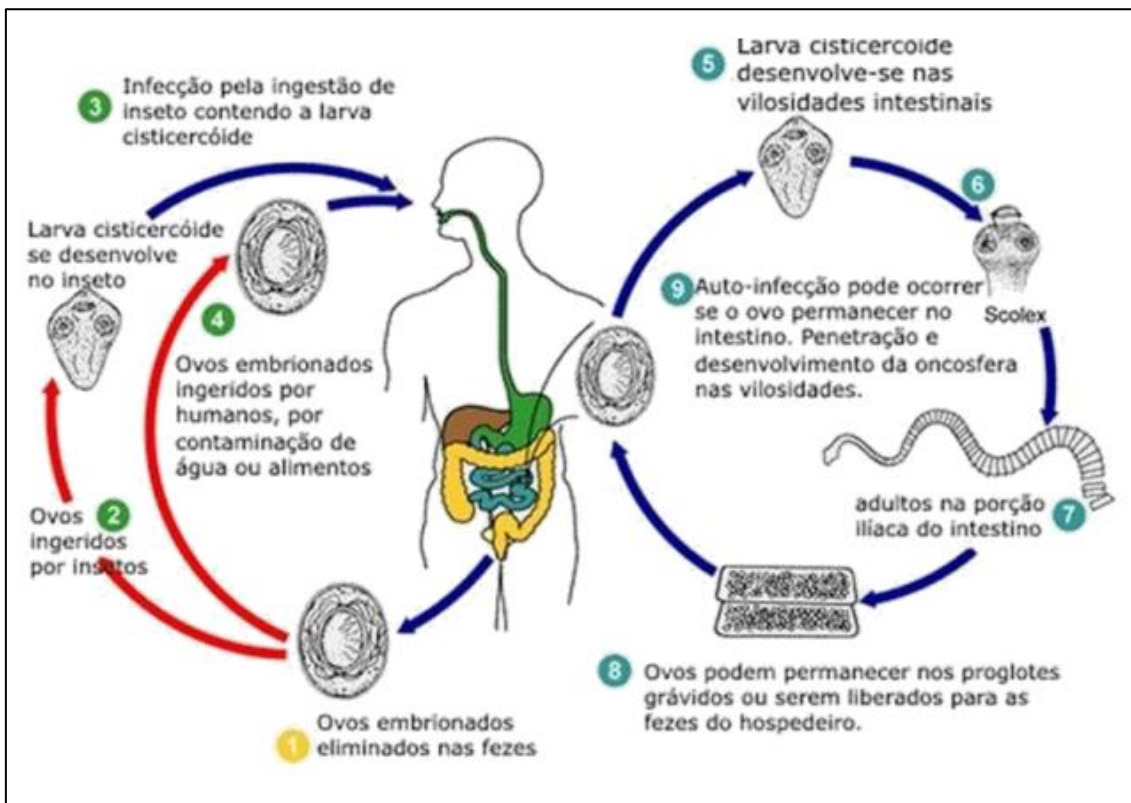


Figura 9.1 – Ciclo de vida do *H. nana*. Fonte: Adaptado de CDC, 2021.

TRANSMISSÃO

A transmissão do parasita ocorre normalmente pela ingestão de ovos. Como a primeira infecção confere forte imunidade, ocorrem poucas reinfecções. É por esse motivo que essa parasitose é mais comum em crianças do que nos adultos.

CLÍNICA

Dentre os sintomas da himenolepíase, os mais comuns são:

- Agitação;
- Diarreia;
- Insônia;
- Irritabilidade e dor abdominal.

DIAGNÓSTICO

- **Clínico:** Pouco útil e difícil diagnóstico.
- **Laboratorial:** Exame de fezes.

TRATAMENTO

Geralmente ocorre remissão dos sintomas espontaneamente. Se necessário: Praziquantel com dose intervalada de 10 dias. Esse intervalo é importante porque o medicamento só atua contra as formas adultas e não sobre as larvas cisticercoides.

CAPÍTULO X

TAENIA SAGINATA E TAENIA SOLIUM – TENÍASE E CISTICERCOSE

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra
Natan Ricardo Cutrim Ramos
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

A teníase é uma parasitose causada pelos vermes *Taenia solium* e *Taenia saginata*, popularmente conhecidas como “solitárias”. A teníase é provocada pela presença da forma adulta da *T. solium* ou *T. saginata* no intestino delgado dos humanos. Já a cisticercose é uma infecção ocasionada pela presença da larva de *T. solium* (cisticercos) nos tecidos.

MORFOLOGIA DOS VERMES ADULTOS

- **Escoléx**

Pequena dilatação situada na extremidade anterior que funciona como órgão de fixação à mucosa do intestino delgado humano. Apresenta quatro ventosas formadas. A *T. solium* possui o escoléx globuloso com um rostro situado em posição central contendo duas fileiras de acúleos (ganchos). A *T. saginata* tem o escoléx inerme, sem rostro ou acúleo.

- **Colo**

Zona de crescimento do parasito ou de formação das proglotes.

- **Estróbilo**

Formado por várias proglotes, onde pode ser visualizado os órgãos genitais (hermafrodita). As proglotes são subdivididas em jovens, maduras e grávidas (possuem ovos). Essas proglotes sofrem apólise, isto é, desprendem-se espontaneamente do estróbilo. Em *T. solium*, são eliminadas junto com as fezes, mas na *T. saginata*, podem se destacar separadamente, contaminando a roupa íntima do hospedeiro.

FORMAS EVOLUTIVAS

- **Ovo:** Morfologicamente indistinguíveis. É constituído por uma casca protetora (embrióforo) e internamente encontra-se o embrião (hexacanto ou oncosfera).
- **Cisticerco:** Refere-se as larvas. Podem ser denominadas *Cysticercus cellulosae* (*T. solium*) e *Cysticercus bovis* (*T. saginata*).

CICLO DE VIDA

O humano parasitado elimina proglotes grávidas cheias de ovos. No ambiente, um hospedeiro intermediário (suínos e bovinos) pode ingerir os ovos. Quando o homem ingere ovos de *T. solium*, especificamente, presentes em vegetais ou água contaminada, passa a atuar como um hospedeiro intermediário acidental, nos quais os ovos alcançam seu intestino e liberam as oncoferas, as quais penetram as vilosidades e seguem em direção para as veias e vasos linfáticos mesentéricos. Os embriões são transportados por todo o corpo e podem atravessar as paredes do vaso para qualquer tecido mole (ex.: pele, músculos, olhos), mas preferem os músculos de maior movimentação e oxigenação (masseter, língua, coração e cérebro).

No interior dos tecidos, cada oncosfera transforma-se em um pequeno cisticerco que começa a crescer até atingir o tamanho máximo de uma ervilha. Nos tecidos, os cisticercos não têm como evoluir e aí ficam até morrer, quando o organismo então promove a calcificação dos mesmos.

Caso o ser humano ingira carne crua ou malcozida contendo cisticercos vivos, após passar pelo estômago, o cisticerco fixa-se, através do escólex, na mucosa do intestino delgado, transformando-se em uma tênia adulta. Três meses após a ingestão do cisticerco, inicia-se a eliminação de proglotes grávidas. *T. solium* tem uma longevidade de três anos e pode atingir até 3m, enquanto a *T. saginata* até dez anos e pode atingir 8m.

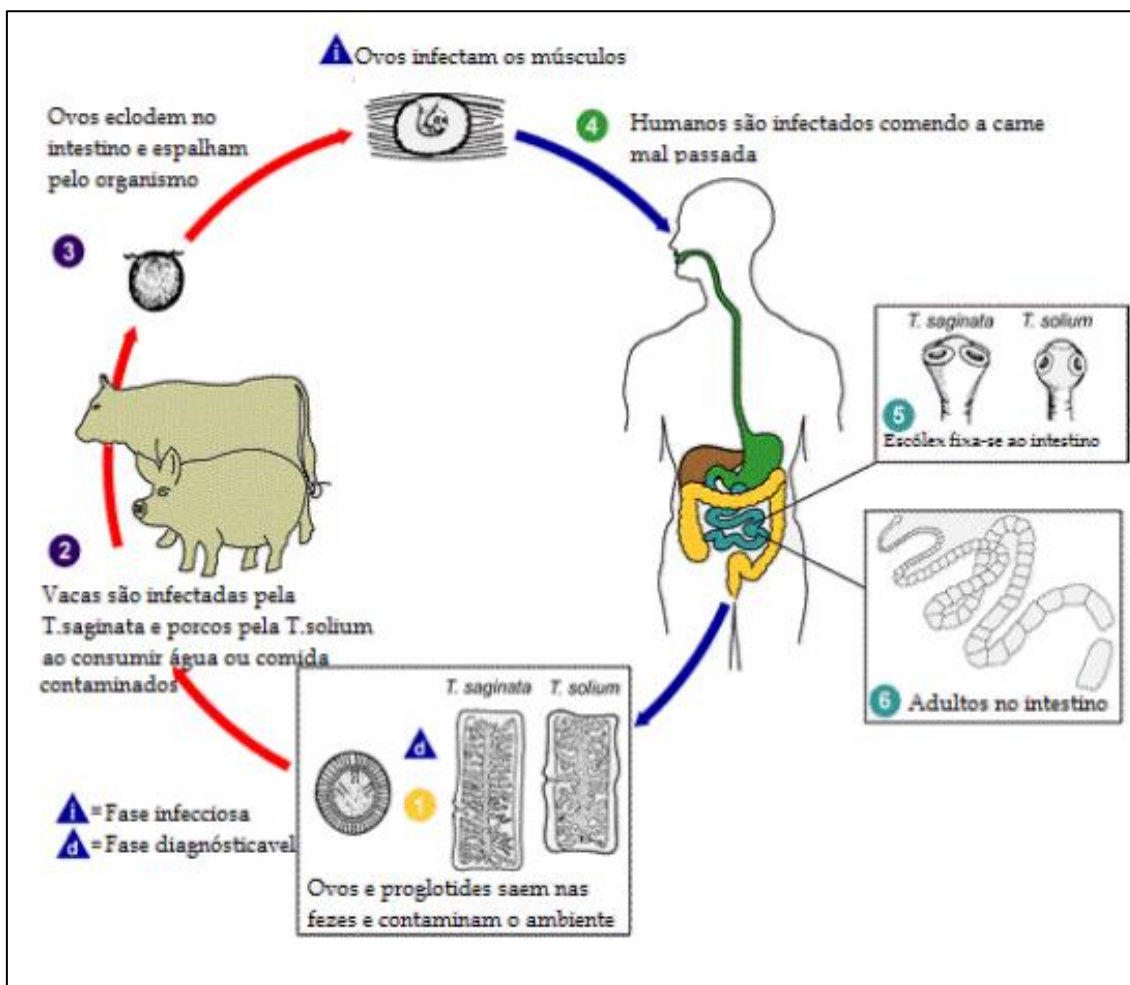


Figura 10.1 – Ciclo de vida de *Taenia solium* e *Taenia saginata*. Fonte: Adaptado de CDC, 2021.

TRANSMISSÃO

- **Teníase:** Ingestão de carne suína ou bovina, crua ou malcozida, infectada com cisticerco.
- **Cisticercose:** Ingestão acidental de ovos viáveis da *T. solium* que foram eliminados nas fezes de portadores de teníase.
- **Auto-infecção externa:** Indivíduos eliminam proglotes e ovos de sua própria tênia e os levam à boca pelas mãos contaminadas
- **Auto-infecção interna:** Vômitos ou movimentos retroperistálticos do intestino possibilitam a presença de proglotes grávidas/ovos de no estômago. Estes, depois da liberação das oncosferas, voltariam ao intestino delgado desenvolvendo o ciclo autoinfectante.

- **Heteroinfecção:** Ingestão de alimentos ou água contaminados com os ovos disseminados no ambiente através das dejeções de outro paciente.

PATOGENIA

TENÍASE

- Fenômenos tóxicos alérgicos por substâncias liberadas.
- Hemorragias ocasionadas pela fixação na mucosa e destruição do epitélio.
- Inflamação com infiltrado celular acompanhado de hipo ou hipersecreção de muco.

Tonturas, astenia, apetite excessivo, náuseas, vômitos, alargamento do abdômen, dores de vários graus de intensidade em diferentes regiões do abdômen e perda de peso são alguns dos sintomas observados em decorrência da infecção.

CISTICERCOSE

A cisticercose é uma doença pleomórfica cujas manifestações dependerão do local acometido com a presença dos cisticercos e da quantidade de larvas presentes no órgão ou tecido. No Brasil, especialmente, há uma maior prevalência da neurocisticercose.

CISTICERCOSE MUSCULAR/SUBCUTÂNEA

Causa poucas alterações e, em geral, é uma forma assintomática. Entretanto, quando numerosos cisticercos se instalam nos músculos esqueléticos, podem provocar dor, fadiga e câibras.

CISTICERCOSE OCULAR

O cisticerco instala-se e cresce na retina provocando o seu descolamento ou sua perfuração, atingindo o humor vítreo. As consequências são reações inflamatórias exsudativas que promovem opacificação do humor vítreo, sinéquias posteriores da íris, uveítes e até pantoftalmias. Essas alterações, dependendo da extensão, promovem a perda parcial ou total da visão e, às vezes, até perda do olho.

NEUROCISTICERCOSE

Os cisticercos presentes no sistema nervoso causam os sintomas por três processos:

1. **Cisticercos parenquimatosos:** podem ser responsáveis por processos compressivos, irritativos, vasculares e obstrutivos.
2. **Cisticercos intraventriculares:** podem causar a obstrução do fluxo líquido cefalorraquidiano, hipertensão intracraniana e hidrocefalia.
3. **Formação de calcificações:** correspondem a forma cicatricial da neurocisticercose e estão associadas a epileptogênese.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pode ser realizado pela pesquisa de proglotes ou ovos de tênia – mais raro – nas fezes. Também pode ser realizado o método da fita gomada.

O diagnóstico da cisticercose humana tem como base aspectos clínicos, epidemiológicos e laboratoriais. O cisticerco pode ser identificado por meio direto (exame oftalmoscópico de fundo de olho) ou ainda pela presença de nódulos subcutâneos no exame físico. A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM) são usadas para o diagnóstico de neurocisticercose.

TRATAMENTO

Como medida terapêutica contra a teníase é possível utilizar os medicamentos Niclosamida e Praziquantel, sendo importante ressaltar que apenas a expulsão e destruição do escólex assegura a cura da teníase

Já para o tratamento da neurocisticercose é utilizado o medicamento Albendazol, por causa de seu efeito mais sistêmico e da sua capacidade de penetrar na barreira hematoencefálica.

CAPÍTULO XI

GIARDIA DUODENALIS E GIARDÍASE

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra
Natan Ricardo Cutrim Ramos
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

A giardíase é uma zoonose causada pelo protozoário *Giardia duodenalis*, que habita o trato gastrointestinal (TGI) dos seres humanos e de outros animais, principalmente na região do duodeno e jejuno.

FORMAS EVOLUTIVAS

- **Cisto:** Apresenta morfologia oval e quatro núcleos em seu interior no estágio maduro. Por possuir uma membrana cística resistente pode sobreviver por até 2 meses no meio ambiente.
- **Trofozoíto:** Apresenta um formato de pera, possui simetria bilateral e flagelos. É a forma que mantém a infecção nos hospedeiros, uma vez que sofre divisão binária. O disco ventral é uma estrutura importante para a adesão do parasito à mucosa intestinal.

O hospedeiro contaminado possui a forma trofozoíta em seu intestino delgado. O parasito, ao perceber mudanças no ambiente intestinal, forma uma membrana (vira cisto) e é eliminado nas fezes. Quando ocorre sua ingestão, a membrana que havia sido criada é degradada e o trofozoíta novamente mantém a infecção no novo hospedeiro.

CICLO DE VIDA

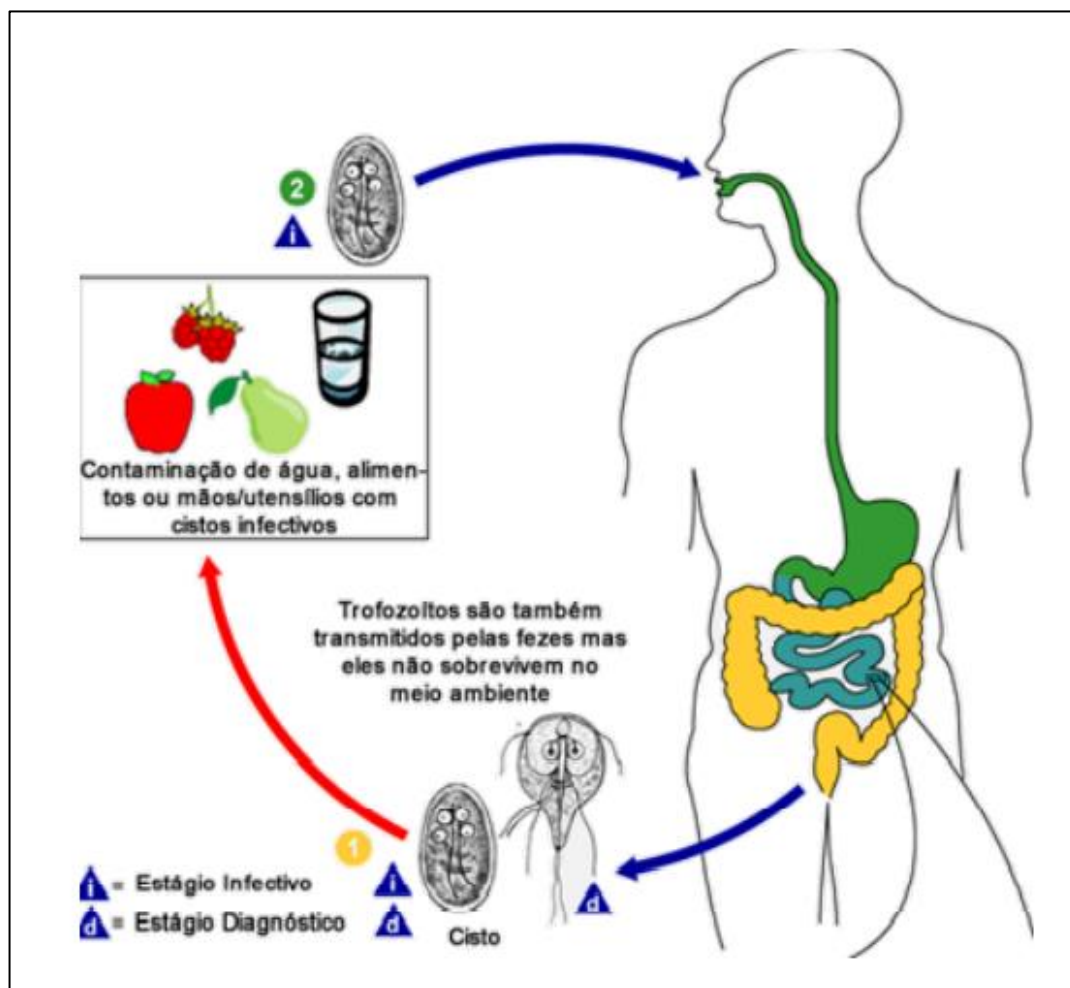


Figura 11.1 – Ciclo de vida da *G. duodenalis*. Fonte: Adaptado de CDC, 2021.

CLÍNICA

- Esteatorreia;
- Muco/sangue nas fezes;
- Diarreia e dor abdominal;
- Náuseas e anorexia.

OBS: A giardíase pode, comumente, ser assintomática.

DIAGNÓSTICO

- **Laboratorial:** Exame de fezes seriado.

OBS: O exame de fezes deve ser seriado, pois existem períodos em que não há eliminação de cistos.

TRATAMENTO

Como medida terapêutica contra a giardíase é recomendado utilizar os medicamentos Nitazoxanida, Secnidazol e Metronidazol, além de outros antiprotozoários.

CAPÍTULO XII

TRICHOMONAS VAGINALIS E TRICOMONÍASE

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra
Natan Ricardo Cutrim Ramos
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

A tricomoníase, doença causada pelo parasito *Trichomonas vaginalis*, é a infecção sexualmente transmissível (IST) não-viral mais comum do mundo.

FORMA EVOLUTIVA ÚNICA

- **Trofozoítos:** São pleomórficos e flagelados; multiplicam-se por divisão binária e sobrevivem melhor em um pH vaginal básico (lembre-se que o pH vaginal normal é ácido). O parasito não forma cistos.

CICLO DE VIDA

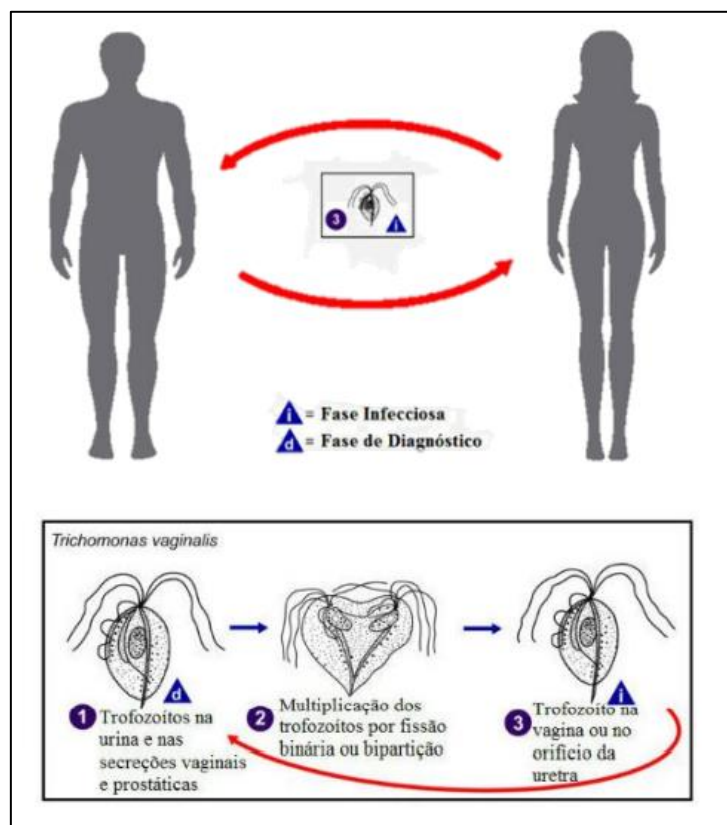


Figura 12.1 – Ciclo de vida do *T. vaginalis*. Fonte: Adaptado de CDC, 2021.

CLÍNICA

No sexo masculino a infecção costuma ser assintomática, sendo, conseqüentemente, um reservatório e vetor da doença. Já no sexo feminino, geralmente ocorre secreção, vaginite, vulvovaginite, prurido, ardor, dor no ato sexual, entre outros. Outras situações:

- **Gravidez:** Parto pré-maturo, recém-nascido com baixo peso e morte neonatal;
- **Infertilidade:** A resposta inflamatória pode destruir a estrutura tubária e inibir a passagem de espermatozoides ou óvulos;
- **HIV:** A resposta inflamatória induz a infiltração de leucócitos, como o TCD4 e macrófagos, no qual o HIV pode se ligar e ganhar acesso.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de tricomoníase é clínico e laboratorial. Os exames laboratoriais são realizados por meio da análise de secreções vaginal (mulher) e uretral (homem), além de meio de cultura.

TRATAMENTO

Como medida terapêutica contra a tricomoníase é possível utilizar os medicamentos Metronidazol, Tinidazol e Ornidazol, além de outros antiprotozoários. Vale ressaltar a importância de também tratar o parceiro ou a parceira sexual do paciente.

OBS: Em gestantes, o tratamento deve ser realizado através da aplicação de cremes.

CAPÍTULO XIII

ENTAMOEBA HISTOLYTICA E AMEBÍASE

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra
Natan Ricardo Cutrim Ramos
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

A amebíase, parasitose causada pelo protozoário *E. histolytica*, (morfologicamente igual à espécie *E. dispar* não patogênica), é a segunda causa de morte por parasitoses no mundo, disseminada principalmente devido aos portadores assintomáticos.

FORMAS EVOLUTIVAS

- **Cisto:** Forma resistente e infectante. Contém 1 a 4 núcleos dependendo do seu estado de maturação. No intestino delgado, o metacisto emerge do seu interior, estágio multinucleado que sofre divisões e dá origem aos trofozoítos.
- **Trofozoíto:** Presente no interior do intestino grosso do paciente infectado. Possui um único núcleo, pseudópodes e realiza divisão binária. Quando há disenteria (inflamação do intestino associada a diarreia sanguinolenta) é comum encontrar eritrócitos fagocitados em seu citoplasma.

CICLO DE VIDA

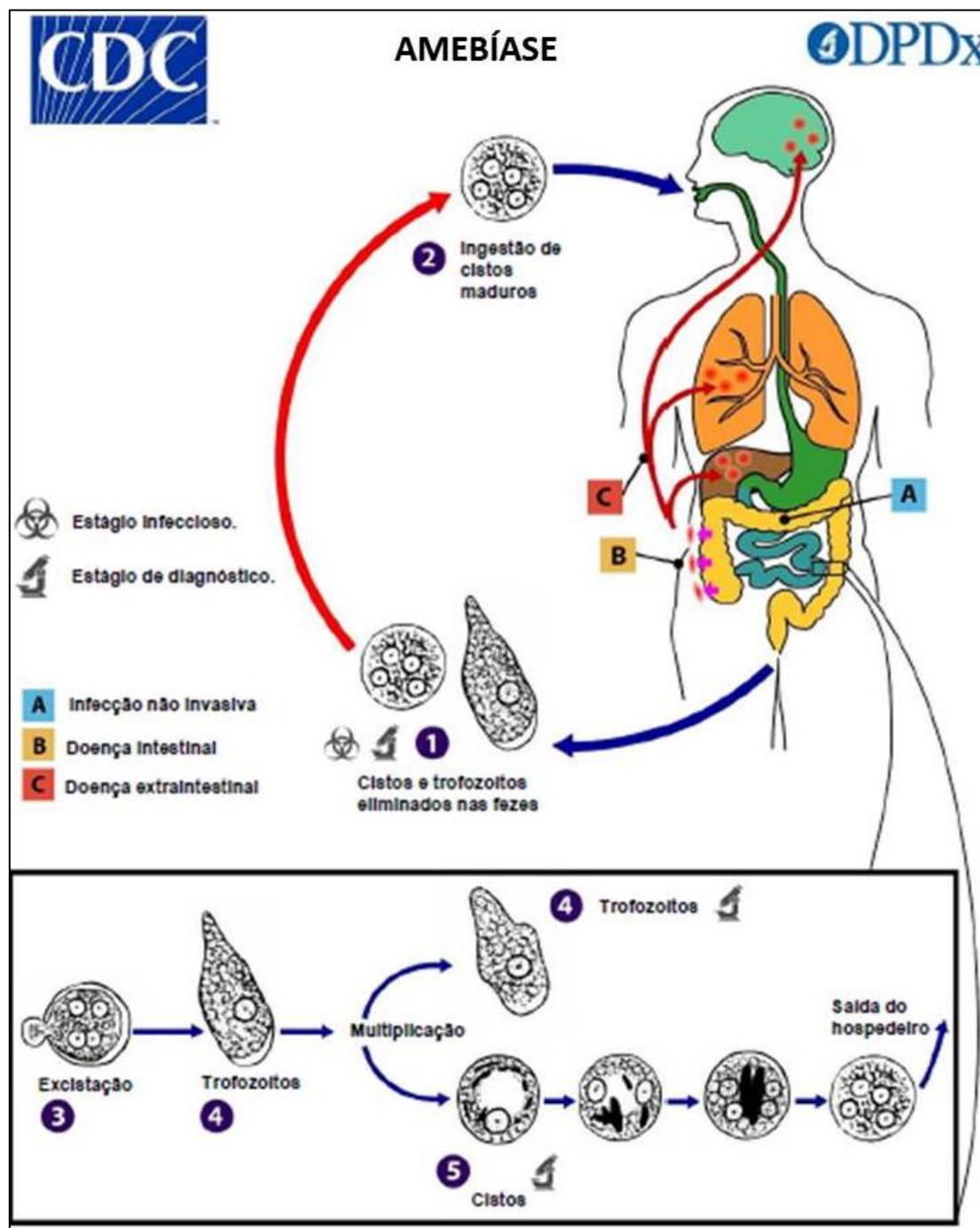


Figura 13.1 – Ciclo de vida do *E. histolytica*. Fonte: Adaptado de CDC, 2021.

PATOGENIA

Esse parasito tem a capacidade de digerir tecidos devido a presença de moléculas de adesão e enzimas em seu citoplasma, o que resulta em dor abdominal, disenterias ou úlceras. O que define o grau de consequências e de ataque teciduais é a virulência da cepa presente no hospedeiro. Algumas cepas podem atingir a

submucosa, alcançar a circulação e migrar para outros tecidos, como o fígado, pulmão, cérebro e rim.

CLÍNICA

Embora seja assintomática na maioria dos casos (80 a 90%), a amebíase pode causar os seguintes quadros:

- **Colites não-disentéricas:** Presença de até 4 evacuações por dia, diarreicas ou não, podendo conter muco/sangue, associado ou não de cólicas ou febre. Caracterizada por períodos de manifestações clínicas x períodos silenciosos.
- **Colites disintéricas aguda:** Presença de diarreia mucossanguinolenta associada a febre com calafrios e cólicas. Frequentemente ocorre perfuração intestinal, podendo causar peritonite. Pode haver 10 ou mais evacuações por dia.
- **Amebíase extra-intestinal:** A forma mais comum são os abscessos hepáticos, representados pela tríade: dor, febre e hepatomegalia dolorosa, além de febre intermitente associada a calafrio, anorexia e perda de peso.

DIAGNÓSTICO

Como é facilmente confundido com outras patologias em sua fase aguda, o diagnóstico definitivo é feito pelo encontro do parasito nas fezes, através de exames seriados. Se o conteúdo das fezes examinado possuir uma consistência mais líquida poderá ser encontrado trofozoítos, enquanto em uma consistência normal haverá cistos.

TRATAMENTO

O tratamento da amebíase pode ser dividido em relação à localização do parasito no organismo para a melhor eficácia, separando-o para as seguintes situações:

- **Casos extraintestinais e luminiais:** são utilizados os medicamentos Metronidazol e Tinidazol;
- **Somente para casos luminiais:** são utilizados os medicamentos Ornidazol e Nimorazol.

OBS: É indicado realizar outro exame de fezes após o tratamento para verificar se houve realmente a cura.

CAPÍTULO XIV

CYSTOISOSPORA BELLI E CISTOISOSPORÍASE

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra
Natan Ricardo Cutrim Ramos
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

A isosporíase humana é uma patologia causada pelo parasito *Cystoisospora belli*, ocorrendo mais frequentemente em regiões quentes onde as condições de higiene são precárias.

FORMA DE INFECTANTE E DE DIAGNÓSTICO

- **Oocistos:** São grandes e pouco resistentes. Contém dois esporocistos em seu interior, cada um com quatro esporozoítos. São eliminados nas fezes imaturos e esporulam no ambiente.

CICLO DE VIDA

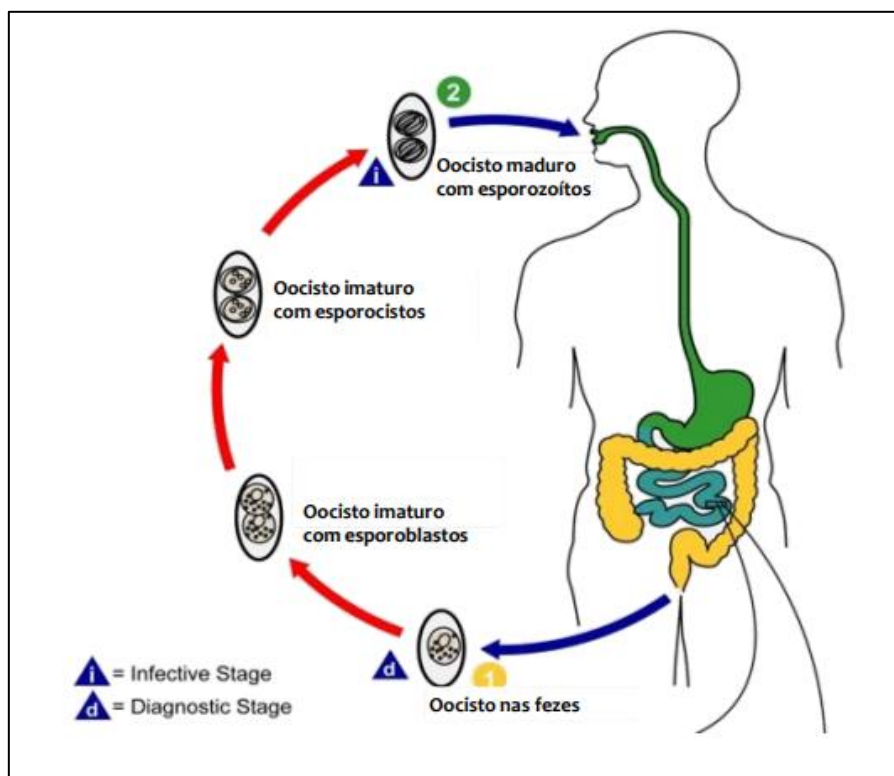


Figura 14.1 – Ciclo de vida do *C. belli*. Fonte: Adaptado de CDC, 2021.

O homem se infecta através da ingestão de alimentos ou água contaminados com oocistos esporulados. Os esporozoítos liberados do oocisto invadem o intestino delgado, local onde ocorre a evolução do parasito até a formação de novos oocistos.

PATOGENIA

A patogenia da isosporíase envolve alterações na mucosa do intestino delgado que resultam na síndrome da má absorção. As lesões são caracterizadas por destruição das células epiteliais e consequente atrofia das vilosidades. A infecção disseminada atinge a vesícula biliar.

CLÍNICA

Em geral, as infecções são benignas e autolimitantes. Os pacientes apresentam febre, diarreia, cólicas abdominais, esteatorreia, vômitos, desidratação, perda de peso e astenia. A doença apresenta uma maior gravidade em crianças. Em imunodeprimidos, pode haver diarreia aquosa crônica associada a desidratação e perda de peso e, frequentemente, requer hospitalização

DIAGNÓSTICO

- **Laboratorial:** Visualização de oocistos não esporulados nas fezes.

TRATAMENTO

Como medida terapêutica contra a isosporíase são utilizados os medicamentos Sulfametoxazol-Trimetoprim e Nitazoxanida.

CAPÍTULO XV

CRYPTOSPORIDIUM SP. E CRIPTOSPORIDIOSE

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra
Natan Ricardo Cutrim Ramos
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

Considerada a zoonose emergente mais importante da atualidade, a criptosporidiose é uma patologia causada por protozoários do gênero *Cryptosporidium*. Oito espécies já foram relatadas por parasitar o homem e outros animais. Dentre essas, as principais espécies são o *C. parvum* e o *C. hominis*, no entanto, como não é possível diferenciá-las, são descritas como “*Cryptosporidium sp.*”.

FORMAS EVOLUTIVAS

- **Oocisto:** São pequenos, leves e imóveis, dispersando-se através do ar, insetos, vestuário e fezes. Esporulam ainda no interior do hospedeiro e já são eliminados contendo quatro esporozoítos no seu interior. Podem ser de parede espessa (excretados com as fezes) ou de parede delgada (se rompem no intestino, causando autoinfecção). Em condições adequadas, permanecem infectantes no ambiente por várias semanas.

OBS: Os oocistos de parede espessa são eliminados nas fezes (meio externo), já os oocistos de parede delgada se rompem no intestino delgado e causam autoinfecção.

A infecção humana ocorre por meio da ingestão/inalação de oocistos ou pela autoinfecção. O *Cryptosporidium* se desenvolve, preferencialmente, nas microvilosidades de células epiteliais do TGI, mas pode se localizar em outras regiões, como parênquima pulmonar, vesícula biliar, ductos pancreáticos, esôfago e faringe. Ele parasita a parte mais externa do citoplasma da célula e dá a impressão de se localizar fora dela. O parasito apresenta diferentes formas estruturais que podem ser encontradas nos tecidos (formas endógenas), nas fezes e no meio ambiente (oocistos).

CICLO DE VIDA

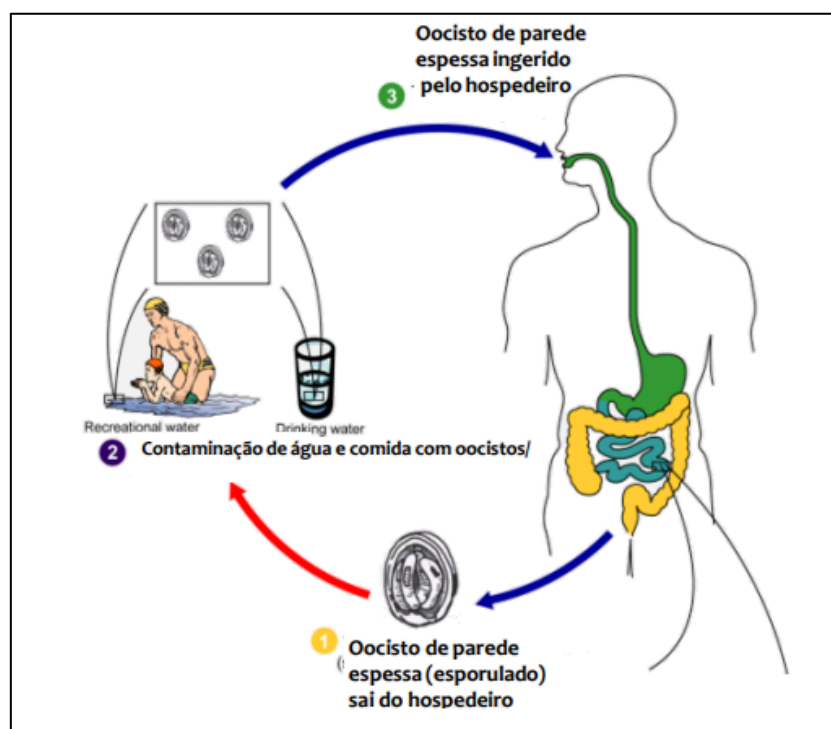


Figura 15.1 – Ciclo de vida dos *Cryptosporidium sp.* Fonte: Adaptado de CDC, 2021.

CLÍNICA

O quadro clínico é, geralmente, benigno e autolimitante. O paciente apresenta diarreia aquosa (três a dez evacuações diárias) com duração de 1 a 30 dias associada a anorexia, dor abdominal, náusea, flatulências, febre e dor de cabeça. Os sintomas são mais graves em crianças. Em imunodeficientes os sintomas são crônicos, pois a diarreia é refratária a qualquer medicação antimicrobiana. O *Cryptosporidium* é considerado como um dos responsáveis pela diarreia de verão e pela diarreia dos viajantes em várias partes do mundo.

DIAGNÓSTICO

- **Laboratorial:** demonstração de oocistos nas fezes, em material de biópsia intestinal ou raspado de mucosa.

TRATAMENTO

A medida terapêutica contra a criptosporidiose é essencialmente sintomática, com o objetivo de aliviar os efeitos da diarreia e da desidratação.

CAPÍTULO XVI

TOXOPLASMA GONDII E TOXOPLASMOSE

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra
Natan Ricardo Cutrim Ramos
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

A toxoplasmose é uma zoonose de alta prevalência sorológica devido ao fato de que seu agente etiológico, *Toxoplasma gondii*, possui muitas formas evolutivas, em muitos hospedeiros, que podem infectar por várias vias. São encontrados em vários tecidos e células do hospedeiro infectado (exceto hemácias), assim como em líquidos orgânicos.

FORMAS EVOLUTIVAS

- **Taquizoítos:** Forma presente durante a fase aguda da infecção, também denominada de proliferativa, livre ou trofozoíto. É móvel e multiplica-se rapidamente. Os taquizoítos são pouco resistentes à ação do suco gástrico.
- **Bradizoítos:** Forma presente durante a fase crônica da infecção, multiplicando-se lentamente. Localizam-se no interior de um vacúolo parasitóforo de uma célula infectada, cuja membrana forma uma cápsula do cisto tecidual. A parede do cisto isola os bradizoítos da ação dos mecanismos imunológicos do hospedeiro, o que viabiliza sua permanência nos tecidos por vários anos.
- **Oocistos:** Forma resistente produzida nas células intestinais de felídeos não imunes e eliminadas junto com as fezes. Sua esporulação ocorre no meio ambiente resultando dois esporocistos, cada um contendo quatro esporozoítos.

OBS: Os gatos domésticos e selvagens são os hospedeiros definitivos, pois somente no intestino dos felídeos não imunes o parasito consegue atingir sua forma infectante.

CICLO DE VIDA

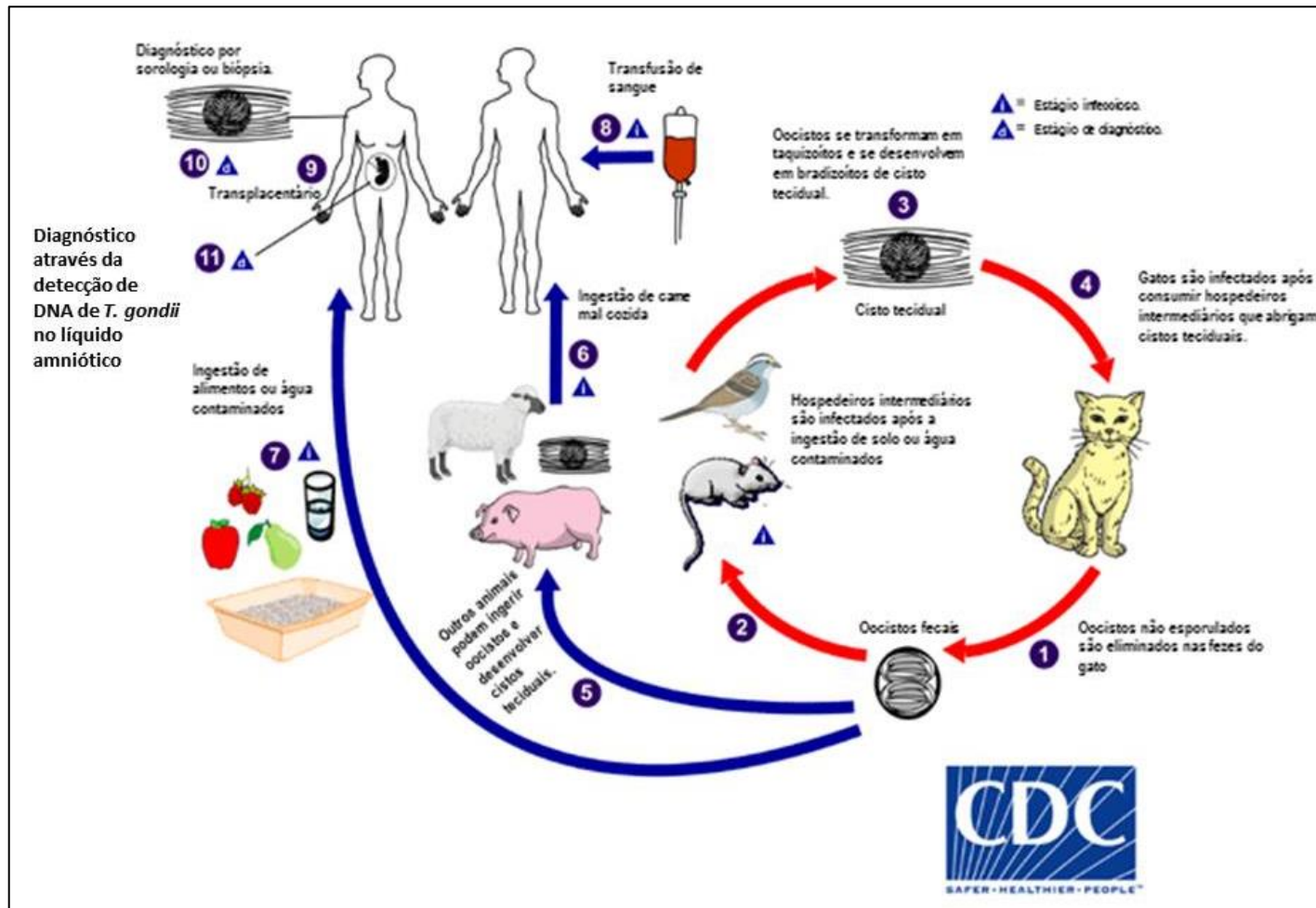


Figura 16.1 – Ciclo de vida do *T. gondii*. Fonte: Adaptado de CDC, 2021.

FASE COCCIDIANA

Os esporozoítos, bradizoítos ou taquizoítos, nas células do epitélio intestinal do gato, dão origem a vários merozoítos, os quais evoluem para a forma sexuada masculina ou feminina do parasito. Essas formas, após um processo de maturação, formarão os gametas masculinos (microgametas) e femininos (macrogametas) que fecundam e formam o ovo. O ovo evolui dentro do epitélio dando origem ao oocisto.

O rompimento da célula epitelial libera o oocisto ainda imaturo para o meio externo junto com as fezes. A sua maturação ocorre no ambiente por esporulação, apresentando dois esporocistos em que cada um contém quatro esporozoítos. Os felídeos jovens são capazes de eliminar oocistos durante um mês e o oocisto se mantém infectante por cerca de 12 a 18 meses.

FASE ASSEXUADA

A ingestão de oocistos maduros contendo esporozoítos, cistos contendo bradizoítos ou, mais raramente, a ingestão direta de taquizoítos, desencadeia a fase assexuada.

Independente da forma ingerida, o parasito é liberado no tubo digestivo, invade células e realiza intensa multiplicação intracelular na forma de taquizoíto (fase proliferativa). A grande quantidade do parasito intracelular causa rompimento da célula fazendo com que os taquizoítos espalhem-se para novas células provocando um quadro polissintomático. Essa fase inicial da infecção caracteriza a fase aguda da doença, podendo levar o hospedeiro a morte ou cessar com o aparecimento de resposta imune específica.

Com a imunidade, ocorre uma diminuição do parasitismo e alguns parasitos podem evoluir para a formação de cistos (contendo bradizoítos), caracterizando a fase crônica da doença.

TRANSMISSÃO

- **Via oocistos:** alimento/água contaminados, caixas de areia, disseminados mecanicamente por moscas, baratas, entre outros;
- **Via cistos:** carne crua ou malcozida, especialmente do porco e do carneiro;
- **Via taquizoítos:** leite, transplante de órgãos, transfusão sanguínea;
- **Congênita ou transplacentária.**

OBS: Em grávidas, a chance de infectar o feto é maior quando a primeira infecção ocorre durante a gestação em comparação aquelas que já possuíam sorologia positiva antes da gravidez.

CLÍNICA

TOXOPLASMOSE CONGÊNITA OU PRÉ-NATAL

- **Primeiro trimestre:** em geral, pode ocorrer aborto;
- **Segundo trimestre:** aborto ou nascimento prematuro;
- **Terceiro trimestre:** a criança pode nascer normal e apresentar evidências da doença alguns dias, semanas ou meses após o parto. Em geral há um comprometimento ganglionar generalizado, hepatoesplenomegalia, edema, miocardite, anemia, trombocitopenia e lesões oculares (patognomônica – foco em roseta).
- **Síndrome ou Tétrade de Sabin:** coriorretinite, calcificações cerebrais, perturbações neurológicas - retardamento psicomotor e alterações do volume craniano -, micro ou macrocefalia.

TOXOPLASMOSE PÓS-NATAL

- **Glanglionar ou Febril Aguda:** comprometimento ganglionar, generalizado ou não, associado a febre alta. Geralmente é de curso crônico e benigno;
- **Ocular:** Infecção localizada na retina. A retinocoroidite é a lesão mais frequente., podendo evoluir para uma cegueira parcial/total ou cicatrização. As bordas da cicatrização são frequentemente hiperpigmentadas e cistos teciduais podem estar presentes;
- **Cutânea ou Exantemática;**
- **Meningoencefálica:** Lesões focais múltiplas das células nervosas. Pode haver desde sintomas neurológicos leves até coma e morte do paciente;
- **Generalizada.**

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico clínico não é fácil de realizar, por isso a suspeita clínica deverá ser confirmada por meio de diagnóstico laboratorial. Demonstração do parasito: se obtida durante a fase aguda, a forma encontrada é o taquizoíto. Na fase crônica, a biópsia de diversos tecidos poderá acusar a presença de cistos. Sorológicos: Reação

de imunofluorescência indireta (RIF) e ELISA. Devem ser realizados testes com intervalos de duas a três semanas, verificando-se as alterações.

OBS: Em pacientes imunodeficientes recomenda-se a realização de tomografia computadorizada para a localização de possíveis lesões cerebrais.

TRATAMENTO

Como a maioria das pessoas com sorologia positiva não apresenta doença, e pelo fato de as drogas empregadas serem tóxicas em usos prolongados, recomenda-se o tratamento apenas dos casos agudos, da toxoplasmose ocular e dos indivíduos imunodeficientes com toxoplasmose de qualquer tipo ou fase.

- **Agudo:** Pirimetamina com Sulfadiazina ou a Sulfadoxina. Recomenda-se adicionar ácido fólico ou levedo de cerveja a dieta do paciente;
- **Toxoplasmose ocular:** As associações mais usadas são Cloridrato de Clindamicina, Sulfadiazina e Prednisona (alcança 93% de cura, porém a Clindamicina altera profundamente a flora intestinal causando colites);
- **Encefalite em pacientes com AIDS:** associação de Pirimetamina e Sulfadiazina.

OBS: Não existe um medicamento eficaz contra a toxoplasmose na fase crônica da infecção, pois as drogas não atuam contra os cistos teciduais.

CAPÍTULO XVII

PLASMODIUM SP. E MALÁRIA

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra
Natan Ricardo Cutrim Ramos
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

A malária é a doença parasitária que mais mata no mundo., cujo agente etiológico é o protozoário do gênero *Plasmodium*. Na América Latina, o maior número de casos é verificado na Amazônia brasileira. Nessa região, as precárias condições socioeconômicas da população migrante ocasionaram a rápida expansão da doença.

Existem várias espécies de *Plasmodium* capazes de infectar diferentes vertebrados. Dentre as que infectam o ser humano, destacam-se:

- ***P. falciparum***: Causa a forma mais grave de malária, podendo levar a danos neurológicos e óbito;
- ***P. vivax***: Espécie mais comum no Brasil. Tem como característica originar formas hipnozoítas que ficam latentes no fígado, responsáveis por recaídas da doença.
- ***P. ovale***: Espécie encontrada na África e que também pode formar hipnozoítos.
- ***P. malariae***: Presente em menor escala no Brasil.
- ***P. knowlesi* e *P. simium***: Espécies recentemente descritas parasitando o ser humano, sendo primariamente parasitos de primatas, representando caráter zoonótico para a transmissão da malária.

CICLO DE VIDA

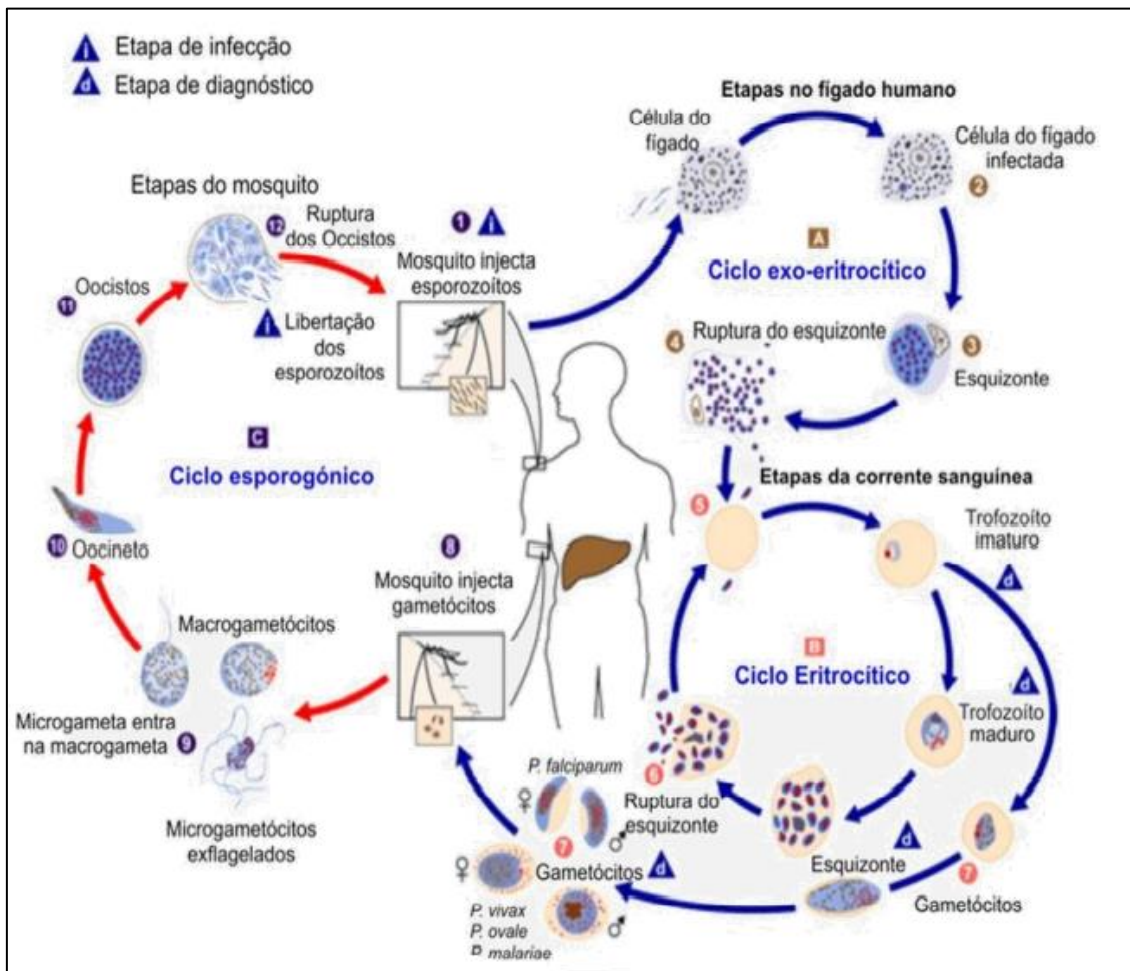


Figura 17.1 – Ciclo de vida do *Plasmodium*. Fonte: Adaptado de CDC, 2021.

FASE PRÉ-ERITROCÍTICA

Os esporozoítos são inoculados no ser humano e seguem pela circulação para os hepatócitos. No fígado, se multiplicam por reprodução assexuada e dão origem aos merozoítos. Nas infecções por *P. vivax* ou *P. ovale*, alguns parasitos permanecem nos hepatócitos, denominadas hipnozoítos, responsáveis pelas recaídas tardias da doença.

FASE ERITROCÍTICA

Os merozoítos infectam hemácias desencadeando o início dos sintomas. No interior do eritrócito, o parasito origina outros merozoítos, causando o rompimento da hemácia e propiciando o ataque de outros eritrócitos. O ciclo sanguíneo se repete sucessivas vezes. A hemoglobina é a fonte de nutrição para os parasitos e sua digestão forma o pigmento malárico.

OBS: Esses ataques aos eritrócitos caracterizam o acesso malárico: febre alta com calafrio, sudorese e anemia. Pode durar horas até normalizar.

Algumas formas dão origem a gametócitos macro (fêmea) e micro (macho), estado em que não saem da hemácia e podem ser ingeridos pelas fêmeas de mosquitos do gênero *Anopheles*. Os gametócitos são as únicas formas viáveis no vetor, onde realizam reprodução sexuada (logo, o *Anopheles* é o hospedeiro definitivo). Na luz do tubo digestivo do vetor ocorre a fecundação, formando o ovo/zigoto. Os zigotos são móveis e podem se mudar para o epitélio do intestino, passando a ser chamado de oocistos.

Em seguida ocorre o processo de divisão esporogônica, ruptura da parede do oocisto e liberação dos esporozoítos. Estes serão disseminados por todo o corpo do inseto até atingir as glândulas salivares, prontos para serem inoculados no hospedeiro vertebrado.

TRANSMISSÃO

A transmissão ocorre pela picada da fêmea do díptero do gênero *Anopheles* durante seu repasto sanguíneo. A principal espécie desse gênero é a *A. darlingi*. Raramente, pode haver transmissão via transfusão sanguínea ou transplantes.

OBS: O *Anopheles* possui hábitos noturnos de alimentação, por isso, recomenda-se evitar a aproximação de áreas de risco após o entardecer e logo ao amanhecer.

O *P. falciparum* pode invadir hemácias de todas as idades e possui capacidade reprodutiva maior, enquanto o *P. vivax* só acomete eritrócitos recém-formados (reticulócitos). Na maior parte dos casos, a anemia não se correlaciona com a parasitemia, mas com a hemólise, presença de autoanticorpos e disfunção da medula óssea.

CLÍNICA

A fase sintomática inicial é caracterizada por mal-estar geral, cefaleia, cansaço e mialgia. O início dos acessos maláricos causa intensa debilidade física, náuseas e vômitos. Ao exame físico, o paciente apresenta-se pálido e com baço palpável.

Adultos não imunes, bem como crianças e gestantes, podem apresentar manifestações mais graves infecção. Hipoglicemia, convulsões, vômitos repetidos,

hiperpirexia, icterícia e distúrbio da consciência são indicadores de pior prognóstico.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da malária é realizado por meio do esfregaço sanguíneo. A gota de sangue periférico retirada pode ser espessa (a desmoglobinização permite a visualização do parasito) ou delgada (visualização de hemácias parasitadas).

TRATAMENTO

O objetivo do tratamento é erradicar o ciclo eritrocítico, além de destruir os gametócitos e hipnozoítos. Para isso, existem esquemas terapêuticos preconizados:

- **Malária vivax:** Cloroquina + Primaquina;
- **Malária falciparum:** Doxiciclina + Primaquina + Quinina;
- **Malária malariae:** Cloroquina;
- **Malária Mista:** Primaquina + Mefloquinina.

OBS: A Primaquina atua sobre os hipnozoítos e esse medicamento deve ser repetido durante 7 ou 14 dias.

CAPÍTULO XVIII

LEISHMANIA SP. E LEISHMANIOSES

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra
Natan Ricardo Cutrim Ramos
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

A leishmaniose é uma zoonose causada por protozoários do gênero *Leishmania*, sendo classificada em:

- **Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA):** causada por várias espécies de *Leishmania*, de *braziliensis*;
- **Leishmaniose Visceral (LV):** *L. infantum chagasi* (no Novo Mundo) e *L. donovani* (no Velho Mundo).

Os hospedeiros vertebrados naturais são os mamíferos silvestres, acometidos com infecções assintomáticas, e os mamíferos domésticos, em que pode ocorrer manifestações a depender das condições desse hospedeiro. O homem é considerado um “hospedeiro acidental”. Os hospedeiros invertebrados são os flebotomíneos dos gêneros *Lutzomyia* e *Phlebotomus*, insetos dípteros conhecidos popularmente como “birigui” ou “mosquito palha”, sendo as fêmeas as únicas capazes de atuar como vetores, pois precisam realizar hematofagia para a maturação de seus ovos.

OBS: O *Lutzomyia longipalpis* é o vetor de leishmaniose visceral de maior importância epidemiológica no Brasil.

FORMAS EVOLUTIVAS PRINCIPAIS

- **Amastigotas:** Possuem formato arredondado com um flagelo armazenado na bolsa flagelar. É encontrada nos hospedeiros vertebrados, mais precisamente no interior de células do sistema monocítico fagocitário, principalmente os macrófagos. É, portanto, o estágio que mantém a infecção no hospedeiro vertebrado e é infectante para o inseto vetor;
- **Promastigotas:** Possui forma alongada com núcleo central e flagelo ocupando a região anterior ao núcleo, encontrada no tubo digestivo do

hospedeiro invertebrado; as promastigotas metacíclicas são as formas infectantes para o hospedeiro vertebrado ao serem inoculadas pelo vetor.

CICLO DE VIDA

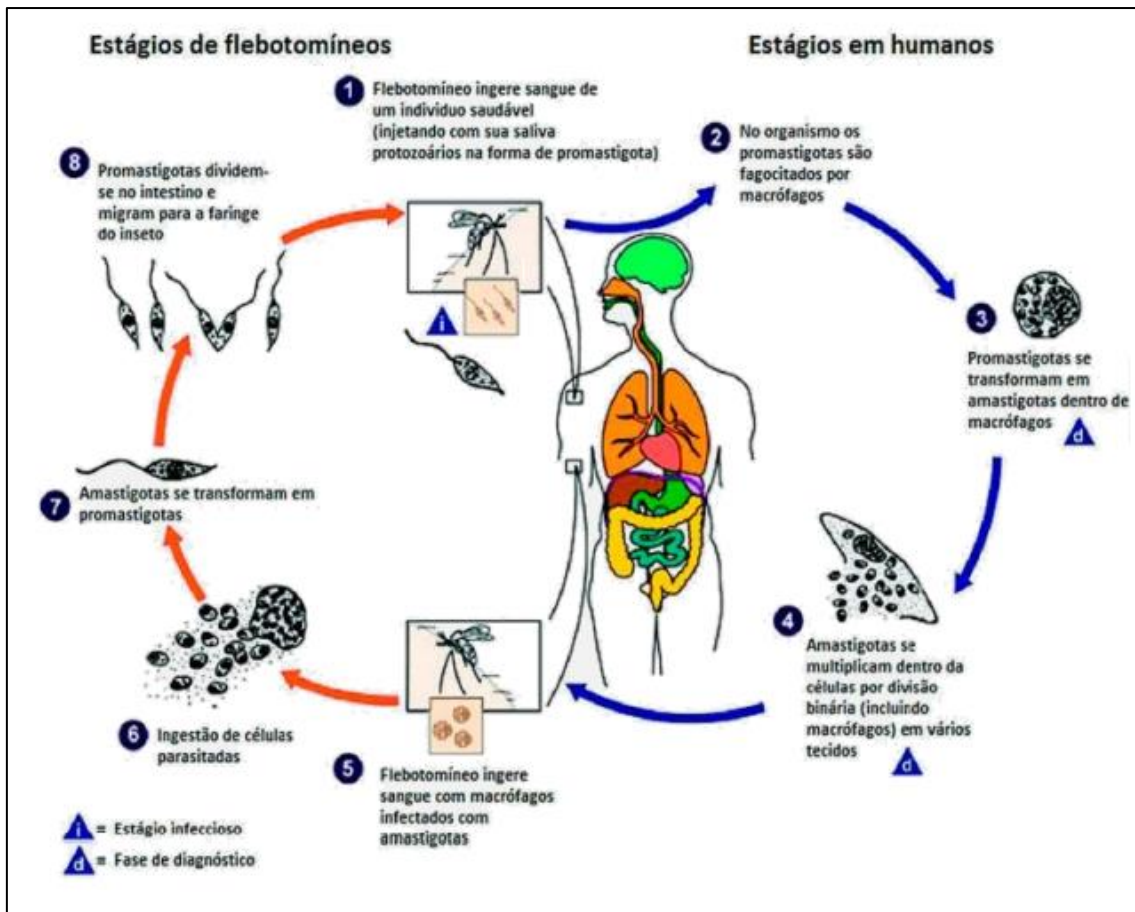


Figura 18.1 – Ciclo de vida do gênero *Leishmania*. Fonte: Adaptado de CDC, 2021.

FORMAS CLÍNICAS

Leishmaniose Tegumentar Americana (LTA)

Enfermidade polimórfica da pele e da mucosa. As lesões iniciais são semelhantes e podem estacionar ou evoluir para um nódulo dérmico chamado histiocitoma, em que ocorre necrose. A pequena úlcera inicial evolui para a típica úlcera leishmaniótica: circular, bordas altas, fundo granuloso, cor vermelho intenso, recoberto por exsudato seroso ou seropurulento. Dependendo da espécie de leishmânia envolvida, a LTA pode se apresentar diversas formas:

- **Forma cutânea localizada:** Lesões ulcerosas. O parasito está presente na borda durante sua fase inicial e são escassos nas úlceras crônicas. A espécie

L. braziliensis é a mais comum no Brasil, sendo responsável pela forma mais destrutiva;

- **Forma cutânea disseminada:** Múltiplas úlceras cutâneas causadas por disseminação hematogênica ou linfática;
- **Forma cutânea difusa:** Lesões não-ulceradas por toda a pele contendo grande número de amastigotas. Envolve, particularmente, as extremidades. No Brasil, é ocasionada por *L. amazonensis*;
- **Forma cutaneomucosa:** Lesões agressivas nas regiões nasofaríngeas. O parasito causa, após meses/anos da lesão primária, lesões destrutivas envolvendo mucosas e cartilagens. É um processo lento de curso crônico, tendo a espécie *L. braziliensis* como a causadora desta forma no Brasil.

Leishmaniose Visceral (LV)

Doença crônica grave e de mortalidade elevada, principalmente em crianças e idosos, causada pela *L. infantum chagasi*. Dentre os sintomas estão:

- Febre longa duração;
- Esplenomegalia causada pela hiperplasia e hipertrofia das células do SMF;
- Hepatomegalia causada pela hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer;
- Sintomas de anemia causados por hemólise e fagocitose de eritrócitos.

Desnutrição, HIV e uso de drogas imunossupressoras são fatores de risco para agravamento da infecção. Nas vísceras, os parasitos induzem uma infiltração focal ou difusa de macrófagos não parasitados, linfócitos e células plasmáticas, com focos de plasmocitogênese. A via de disseminação pode ser a hematogênica e/ou linfática.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de leishmaniose pode ser realizado por meio de:

- Biópsia (demonstração do parasito nos tecidos obtidos a partir da lesão - LTA);
- Detecção do DNA do parasito;
- Teste de Montenegro (LTA);
- Punção de medula para demonstração do parasito no aspirado medular (na LVI);
- Característica da lesão + anamnese (LTA);
- História clínica e epidemiológica.

TRATAMENTO

- **Primeira escolha**

A medida terapêutica de primeira escolha consiste no uso de Antimoniais Pentavalentes (Antimoniato de Meglumina e Estibogluconato de Sódio).

- **Segunda escolha**

A medida terapêutica de segunda escolha consiste na utilização de Anfotericina B Lipossomal (nefrotóxica), Pentamidina e Miltefosina (no Brasil, liberada para tratamento da LV canina e, mais recentemente, para uso na LTA humana).

CAPÍTULO XIX

TRYPANOSOMA CRUZI E DOENÇA DE CHAGAS

Hellen Cryslen Bernardo Bezerra
Natan Ricardo Cutrim Ramos
Tatiana Paschoalette Rodrigues Bachur

A Doença de Chagas é uma antropozoonose causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, um parasito que possui um ciclo heteroxeno, ou seja, possui dois tipos de hospedeiros:

- **Vertebrados:** Vários mamíferos silvestres;
- **Invertebrados:** Família dos Triatomíneos (Gêneros *Triatoma*, *Rhodnius* e *Panstrongylus*), hemípteros de hábitos noturnos conhecidos popularmente como barbeiros. Tanto o macho quanto a fêmea são hematófagos desde o seu primeiro estágio de vida (ninfas de primeiro estágio).

FORMAS EVOLUTIVAS

- **Tripomastigotas sanguíneas:** Presentes na corrente sanguínea do hospedeiro vertebrado. Possuem formato alongado, sinuoso e contém flagelo na região anterior e membrana ondulante ao longo do corpo do parasito. Como não sofre divisão nesse estágio, o parasito busca uma célula nucleada para entrar (especialmente no sistema monocítico fagocitário, muscular e nervoso), na qual se transformarão em amastigotas que irão se multiplicar por divisão binária. As tripomastigotas sanguíneas são as formas infectantes para o vetor.
- **Amastigotas:** Fase intracelular responsável pela manutenção da infecção. Devido a sua multiplicação, a célula hospedeira não suporta e se rompe liberando os parasitos na forma alongada - as tripomastigotas sanguíneas.
- **Epimastigota:** Forma alongada que apresenta cinetoplasto justanuclear e se encontra aderida ao tubo digestivo do vetor. Pode se dividir por divisão binária, mantendo a infecção no hospedeiro invertebrado/vetor. As

epimastigotas sofrem mudanças morfológicas e bioquímicas nas porções finais do tubo digestivo do inseto, transformando-se em tripomastigotas metacíclicas.

- **Tripomastigotas Metacíclicas:** São formas alongadas com flagelo anterior e membrana ondulante eliminadas nos dejetos do inseto vetor, sendo, portanto, a forma infectante para os hospedeiros vertebrados.

CICLO DE VIDA

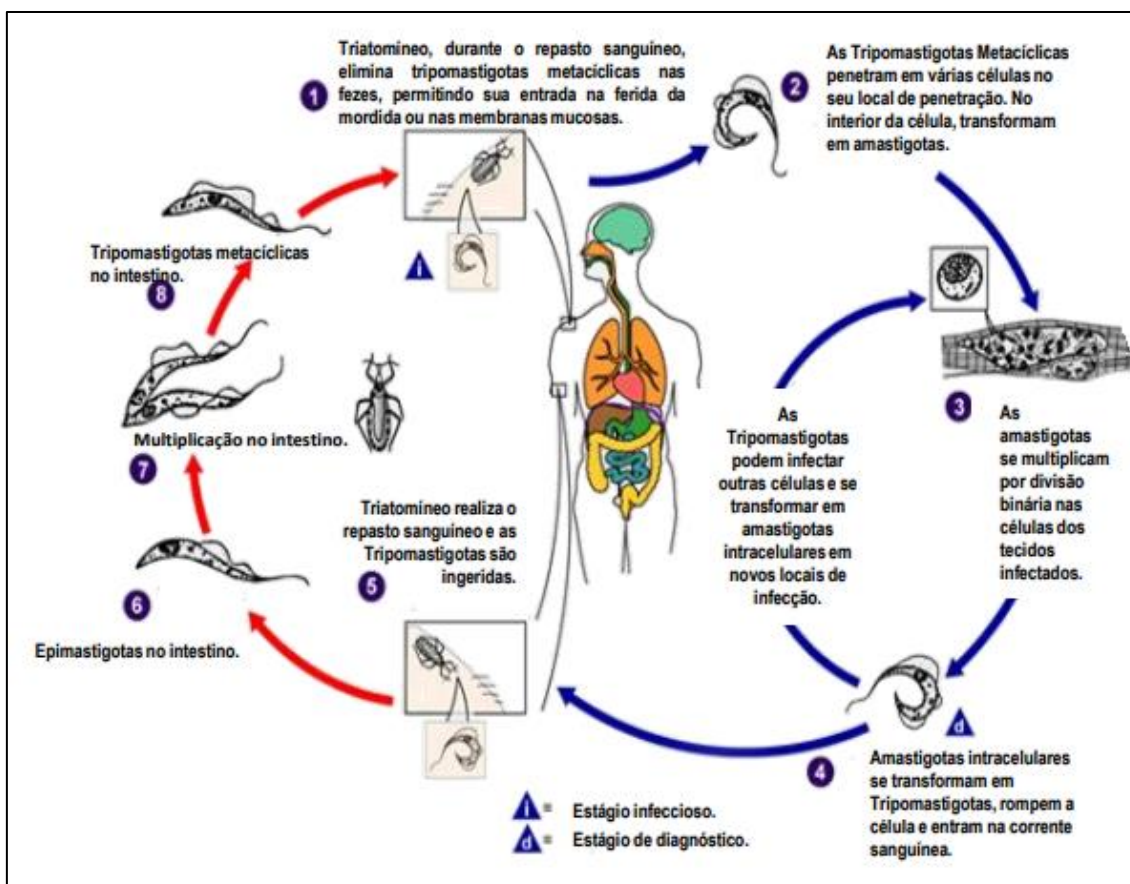


Figura 19.1 – Ciclo de vida do *T. cruzi*. Fonte: Adaptado de CDC, 2021.

TRANSMISSÃO

- **Vetorial** tripomastigotas metacíclicos eliminados nas fezes do triatomíneo penetram na pele lesada ou nas mucosas do hospedeiro vertebrado;
- **Oral:** triatomíneos infectados e/ou seus dejetos contaminando alimentos in natura como açaí e caldo de cana, através dos quais são ingeridas as formas tripomastigotas metacíclicas do parasito. Esta forma de transmissão está relacionada com formas agudas graves da infecção;

- **Congênita;**
- **Transfusão sanguínea:** Para a doação sanguínea, são realizados três testes sorológicos; dois resultados positivos excluem a possibilidade de doação;
- **Transplante de órgãos.**

CLÍNICA

As manifestações gerais são: febre, edema, hepatomegalia, esplenomegalia e, às vezes, insuficiência cardíaca e perturbações neurológicas. A fase aguda inicia-se através das manifestações locais:

- **Sinal de Romaña:** Edema bipalpebral unilateral. Ocorre quando a via de entrada do parasito no hospedeiro é a mucosa ocular;
- **Chagoma de inoculação:** Inchaço cutâneo localizado na região de entrada do parasito na pele.

OBS: Os sinais citados acima nem sempre ocorrem, mas quando ocorrem são patognomônicos.

Após a fase aguda, os sobreviventes passam por uma fase latente (10 a 30 anos), podendo apresentar posteriormente manifestações crônicas:

- **Cardíacas:** Apresenta-se por cardiopatia chagásica crônica, havendo cardiomegalia, congestão e dilatação valvar, devido destruição das fibras do SNA, evoluindo para insuficiência cardíaca congestiva;
- **Digestivas:** Megaesôfago e megacólon;
- **Mistas:** Digestiva + Cardíaca.

DIAGNÓSTICO

- **Fase aguda:** Demonstração do parasito no sangue periférico através de exame a fresco ou esfregaços sanguíneos fixados e corados;
- **Fase crônica:** Testes Sorológicos (Presença de IgM em 2 semanas e de IgG em 3 semanas.), Hemocultura e Xenodiagnóstico.

TRATAMENTO

Como medida terapêutica contra a doença de chagas é possível utilizar os medicamentos Benzonidazol e Nifurtimox. O uso dos fármacos deve seguir as recomendações vigentes do Ministério da Saúde, variando as orientações de uso conforme a fase clínica e a idade do paciente. Os medicamentos não revertem as alterações que já tenham se instalado nos órgãos.

SEÇÃO II

PRINCÍPIOS BÁSICOS DE MICROBIOLOGIA



CAPÍTULO XX

PRINCÍPIOS BÁSICOS DE MICROBIOLOGIA CLÍNICA

Amanda Colaço Teixeira
Gislei Frota Aragão

No estudo da microbiologia, é essencial que saibamos a diferenciação entre seres procariotos e eucariotos: enquanto os eucariotos apresentam membrana nuclear e várias organelas, como mitocôndrias, retículo endoplasmático e complexo de Golgi, os procariotos são desprovidos de carioteca e de organelas. As bactérias são seres procariotos de reprodução assexuada.

A classificação das bactérias pode se dar por meio de vários parâmetros:

- **Diferenciação macroscópica:** cor, tamanho, forma e odor do crescimento em colônia;
- **Diferenciação microscópica:** tamanho e forma (cocos, bastonetes, espirilos); capacidade de retenção de corantes (bactérias Gram-positivas e Gram-negativas);
- **Diferenciação metabólica:** exigências relacionadas a ambientes e nutrientes e produção de enzimas e metabólitos específicos;
- **Diferenciação antigênica e genética: uso de anticorpos e técnicas de DNA.**

Algumas das principais estruturas bacterianas são a membrana plasmática (bicamada lipídica sem esteroides), o cromossomo (fita única circular de cadeia dupla localizada em uma região específica, o nucleoide), os plasmídeos (fragmentos extracromossômicos de DNA circular, que viabilizam a resistência a antibióticos), os ribossomos 70S, o glicocálix ou cápsula (envoltório bacteriano que serve como meio de aderência, fator de virulência e barreira a moléculas tóxicas), o flagelo (mobilidade), a fímbria ou pili (fator de adesão) e o pili F ou pili sexual (transferência de DNA entre bactérias).

Por meio da coloração de Gram, as bactérias podem ser classificadas em Gram-positivas e Gram-negativas.

As bactérias Gram-positivas têm coloração roxa (mnemônico p-púrpura-positivo), espessa camada de peptidoglicano, com presença de ácidos teicoico e lipoteicoico, e membrana plasmática. Os ácidos teicoico e lipoteicoico têm função de aderência e viabilizam a distinção de sorotipos bacterianos. O primeiro é um fator de virulência, enquanto o segundo funciona similarmente a uma endotoxina, mas de forma mais branda. Tais bactérias podem produzir esporos, que viabilizam a sobrevivência em situações inóspitas.

Já no que concerne às bactérias Gram-negativas, estas apresentam coloração vermelha, com uma estrutura de lipopolissacarídeos (LPS; funciona como endotoxina), membrana externa, fina camada de peptidoglicano e membrana interna. Vale ressaltar que micobactérias e micoplasma não se coram com Gram.

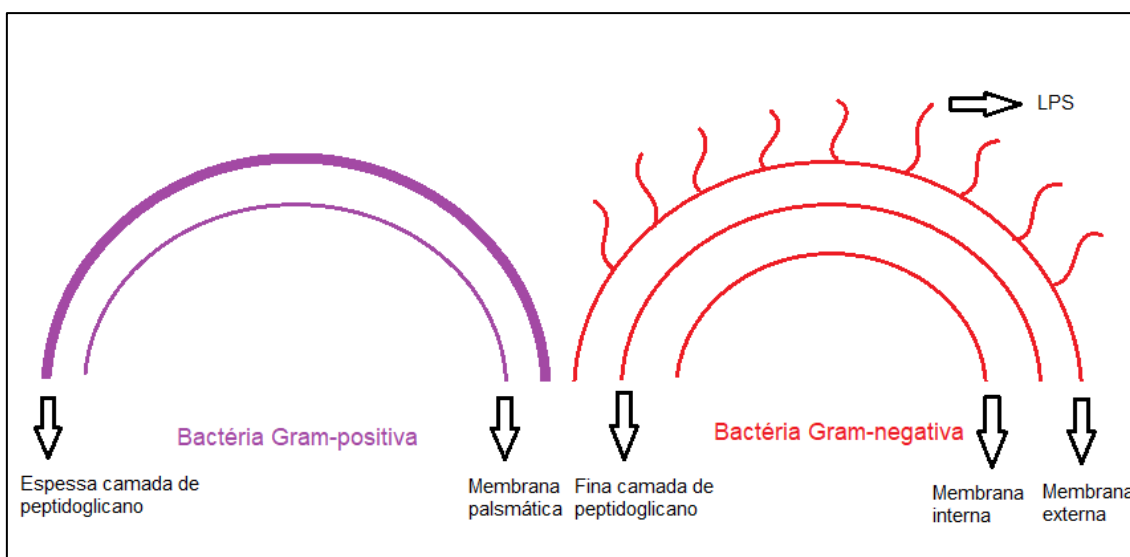


Figura 20.1 – Diferença estrutural entre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Fonte: Próprio autor.

Quanto aos mecanismos de patogênese bacteriana, as bactérias costumam agir da seguinte forma: invasão → adesão → colonização → proliferação → escape e danos. A doença é produzida por uma combinação de danos diretos causados pelo patógeno e de danos causados pela própria resposta imune ativada perante a infecção. Sua gravidade depende da cepa bacteriana, do tamanho do inóculo e do estado do hospedeiro. A doença possui vários estágios distintos, como:

- **Período de incubação:** intervalo entre a infecção e os primeiros sintomas;
- **Período prodrômico:** sintomas iniciais inespecíficos;

- **Período da doença:** manifestação por completo da doença;
- **Período de declínio:** remissão dos sintomas;
- **Período de convalescência:** retorno à normalidade.

Vale ressaltar a diferença entre **patogenicidade**, que é a capacidade do agente em causar a doença, e **virulência**, que é uma medida quantitativa indicadora da capacidade patogênica de um microrganismo baseada na mortalidade que ele produz.

Toxinas são enzimas que causam lise ou proteínas que desencadeiam reações tóxicas. São classificadas em endotoxinas, as quais são produzidas por bactérias Gram-negativas e geram ativação de fase aguda e inflamação, e exotoxinas, as quais podem ter ação de enzima citolítica ou de receptor proteico para alteração ou destruição celular, por exemplo, e são produzidas tanto por bactérias Gram-positivas quanto Gram-negativas.

Superantígenos são substratos que geram ativação de grande quantidade de células T, com consequente liberação de grande quantidade de citocinas. Vale mencionar a existência das chamadas bactérias oportunistas, que causam doença apenas diante da fragilidade do sistema imune do paciente.

Existem vários mecanismos de escape imunogênico:

- Evitar reconhecimento e morte pelas células fagocitárias. Ex: expressão de cápsula, inibição da fusão fagossomo-lisossomo, resistência a enzimas lisossômicas, saída do fagossomo;
- Evitar o reconhecimento por anticorpos. Ex: variação antigênica;
- Inativar o sistema complemento ou os anticorpos.

CAPÍTULO XXI

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL MICROBIOLÓGICO

Amanda Colaço Teixeira
Gislei Frota Aragão

O diagnóstico laboratorial confere maior precisão à conduta voltada para o paciente. Nesse contexto, a microscopia ou cultura revela se há bactérias na amostra analisada; as provas bioquímicas apontam quais seriam essas bactérias; e o teste de sensibilidade a antimicrobianos indica quais medicamentos teriam melhor eficácia perante uma infecção por determinada bactéria.

Os testes de semeadura (ou cultura) qualitativos indicam se há bactéria e, caso haja, ajudam na identificação de algumas de suas características, enquanto os quantitativos indicam a quantidade de microrganismos presentes.

As técnicas qualitativas incluem:

- **Cultura em meio líquido:** observação do tipo de respiração exercido pela bactéria. De acordo com a localização do crescimento bacteriano, indicado por criação de turvação, chega-se a uma certa conclusão:
 - a) **No topo:** bactéria aeróbica obrigatória;
 - b) **Na base:** bactéria anaeróbica;
 - c) **Em todo o recipiente, porém mais expressivamente no topo:** bactéria anaeróbica facultativa;
 - d) **Em região intermediária:** bactéria microaerófila;
 - e) **Distribuição homogênea:** bactéria aerotolerante.

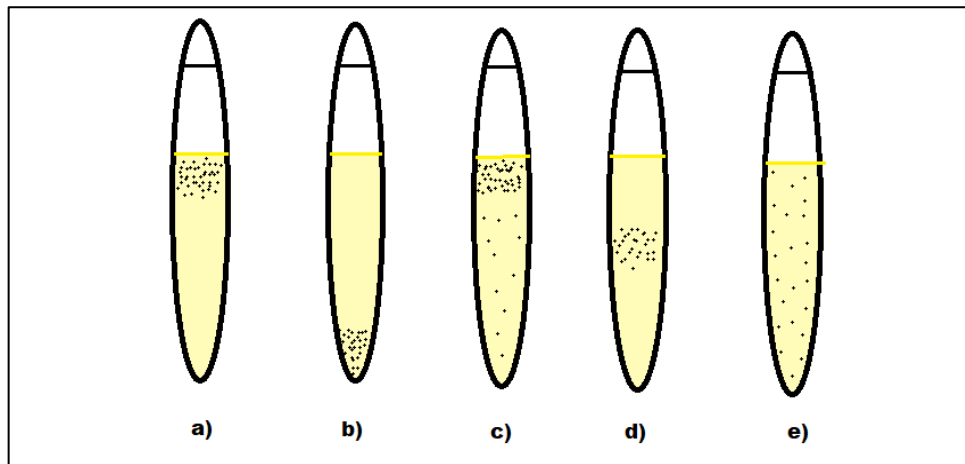


Figura 21.1 – Associação entre resultado visual e tipo de respiração bacteriana. Fonte: Próprio autor.

- **Cultura em meio semi-sólido:** observação da motilidade bacteriana. A proliferação ao longo de apenas uma região indica imobilidade, enquanto o crescimento difuso indica mobilidade;
- **Cultura em meio sólido:**
 - Em **ágar inclinado:** obtenção de uma concentração de massa bacteriana;

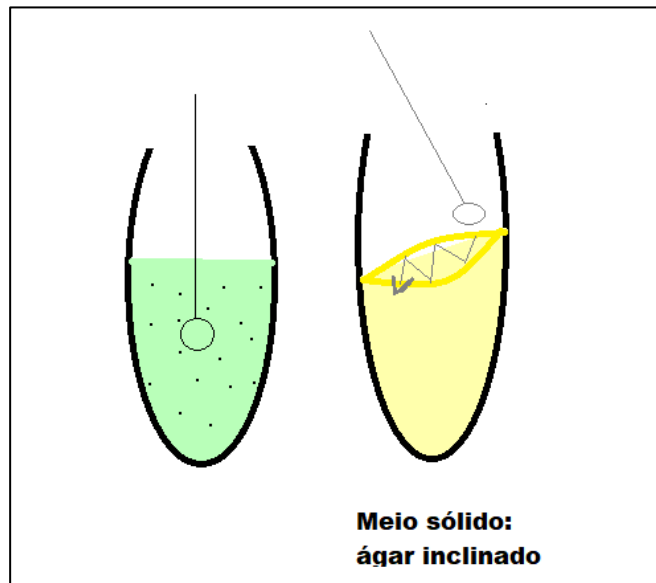


Figura 21.2 – Técnica de cultura em meio sólido com ágar inclinado. Fonte: Próprio autor.

-Em **placa de Petri (técnica do esgotamento):** isolamento de culturas puras a partir de fontes mistas ou estudo de morfologia da colônia.

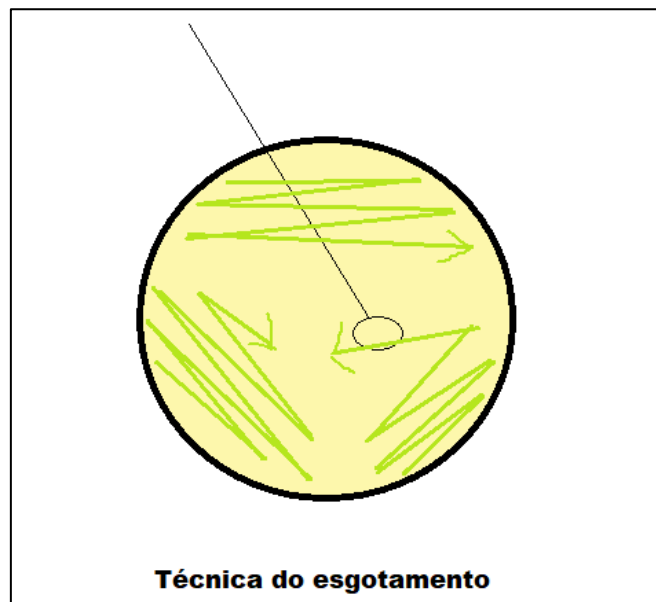


Figura 21.3 – Técnica de esgotamento. Fonte: Próprio autor.

As técnicas quantitativas visam à obtenção de colônias isoladas para contagem e incluem:

- **Cultura em meio sólido na Placa de Petri:**

- The pour plate method:** a diluição bacteriana é adicionada a uma placa de Petri vazia, com adição posterior do ágar, de forma que, ao fim, as colônias se localizarão dentro e sobre o meio sólido.

- The spread plate method:** a diluição bacteriana é adicionada a uma Placa de Petri já contendo o ágar, sobre o qual é espalhada, gerando colônias apenas na superfície do meio.

- **Técnica do espalhamento:**

As provas bioquímicas têm como princípio o estímulo à metabolização de moléculas orgânicas para geração de produtos que auxiliam na caracterização e identificação dos microrganismos em questão. Exemplos:

- Prova da catalase:** positiva para *Staphylococcus*, negativa para *Streptococcus*;

- Prova da coagulase:** positiva para *Staphylococcus aureus*, negativa para outras espécies do gênero *Staphylococcus*.

- Prova da citocromo oxidase:** positiva para *Neisseria gonorrhoeae* e para *Pseudomonas*, negativa para *Escherichia*;

-Prova do citrato: *Escherichia coli* não tem permease do citrato, portanto não cresce em meio cuja única fonte de carbono seja esse nutriente. O consumo de citrato gera alcalinização e mudança de coloração do meio de verde para azul;

-Prova da urease: ureia → 1 anidro de carbono + 2 amônias (pH fica alcalino → mudança de coloração de amarelo para rosa). Prova positiva para *Helicobacter pylori*;

-Prova do indol: capacidade de metabolização do triptofano;

-Prova da fermentação de carboidratos: o meio possui um único carboidrato e um indicador de pH. O catabolismo do carboidrato gera mudança no pH e, conseqüentemente, na cor do meio. Essa prova é usada para diferenciar, por exemplo, *Escherichia coli* patogênica, que não fermenta sorbitol, de *Escherichia coli* não patogênica, que fermenta.

Vale ressaltar, por fim, que a leitura e a interpretação de laudos devem levar em consideração a microbiota normal de cada parte do corpo humano.

CAPÍTULO XXII

CONTROLE FÍSICO E QUÍMICO DO CRESCIMENTO BACTERIANO

Amanda Colaço Teixeira
Gislei Frota Aragão

Em relação ao controle físico e químico do crescimento bacteriano, é importante o domínio de alguns conceitos: a **esterilização** é a destruição total dos microrganismos, incluindo os esporos, mas excetuando-se os príons; a **antisepsia** consiste na redução da quantidade de microrganismos na pele; a **desinfecção** é caracterizada por destruição de microrganismos em artigos e superfícies, podendo ser um processo de alto, intermediário ou baixo nível; e a **degermação** é a remoção de microrganismos em uma área limitada.

Os artigos podem ser classificados como **críticos**, que devem ser esterilizados ou descartáveis, pois penetram tecidos ou órgãos, **semicríticos**, que devem ser esterilizados ou desinfetados, pois entram em contato com mucosas ou pele não íntegra, e **não críticos**, que devem ser desinfetados ou limpos, sendo usados para contato com pele íntegra.

O controle físico do crescimento microbiano pode ser feito por meio de diversos métodos:

- **Fervura:** não confiável, pois não elimina esporos;
- **Autoclavação:** contato de um item com vapor a determinada pressão e temperatura, sob tempo determinado;
- **Pasteurização:** bastante utilizada na indústria de alimentos, para reduzir o número de microrganismos no produto e prolongar a sua qualidade sob refrigeração;
- **Esterilização por calor seco;**
- **Filtração:** remoção de bactérias e fungos do ar ou de soluções. Ineficiente para vírus e bactérias de tamanho muito reduzido;

- **Refrigeração:** microrganismos termófilos crescem entre 50°C e 60°C; mesófilos entre 30°C e 37°C; psicotróficos entre 20°C e 30°C; psicrófilos entre -5°C e 15°C. OBS: os microrganismos psicotróficos, embora não se proliferem bem em temperaturas mais baixas, podem se manter viáveis em temperatura de refrigeração, como no caso da *Listeria monocytogenes*;
- **Criodessecação ou liofilização:** congelamento para dessecação, de forma que o baixo índice hídrico iniba a ação dos microrganismos;
- **Pressão osmótica:** uso de altas concentrações de sais e açúcares para provocar a saída de água do meio hipotônico;
- **Radiação:** ionizante (raio gama, raio X) vs não ionizante;
- **Óxido de etileno:** age por alquilação. Método de baixo custo, sendo aplicado em plásticos e matérias termossensíveis, mas é neurotóxico e carcinogênico. Já o controle químico também pode ser realizado por intermédio de diferentes processos:

ANTISSEPSIA (TECIDOS VIVOS).

- **Triclosan:** usado em sabonetes e cremes dentais. *Pseudomonas aeruginosa* é resistente a esse antisséptico.
- **Álcool etílico:** não esporicida (portanto não esterilizante) e baixa ação residual (uso em procedimentos rápidos);
- **Quaternário de amônio:** age por desnaturação de membranas. *Pseudomonas*, micobactérias, esporos e muitos vírus são resistentes a esse antisséptico. *Pseudomonas* podem, inclusive, crescer no meio contendo essa substância.
- **Clorexidina:** boa ação residual (uso em procedimentos demorados). Gera ototoxicidade e irritação ocular e nervosa;
- **Cloroxilenol;**
- **Iodóforos:** são complexos (iodo + carreador) que causam precipitação de proteínas e oxidação de enzimas importantes. A combinação do iodo com o carreador aumenta a solubilidade e a ação residual do composto e reduz sua irritabilidade;
- **Hexaclorofeno:** mais eficaz contra bactérias Gram-positivas;

DESINFECÇÃO (SUPERFÍCIES INANIMADAS).

- **Glutaraldeído:** uso em materiais termossensíveis. Pode causar queimaduras na pele ou em mucosas;
- **Formaldeído:** carcinogênico;
- **Cloro:** usado no tratamento de água. É corrosivo em metais;
- **Agentes oxidantes:** peróxido de hidrogênio e ácido paracético.

CAPÍTULO XXIII

MICROBIOTA NORMAL E PATOGÊNICA NO SER HUMANO

Amanda Colaço Teixeira
Gislei Frota Aragão

Microbiota ou flora normal é o conjunto de microrganismos que habitam a pele e as mucosas de um indivíduo sadio, seja por tempo reduzido, constituindo uma flora transitória, seja de maneira fixa, constituindo uma flora residente. Tem como funções a constituição de uma primeira linha de defesa contra patógenos, o auxílio na digestão, a maturação do sistema imune, etc. Vale ressaltar que a flora residente não é patogênica em seu sítio normal.

Mudanças provocadas na microbiota normal por dietas, uso de antibióticos e alterações de hábitos de higiene ou de estado imune podem produzir doenças.

A microbiota normal da pele difere entre as diferentes regiões do corpo. As bactérias Gram-positivas são os organismos mais encontrados (*Staphylococcus* coagulase-negativos, como *S. epidermidis*; ocasionalmente *S. aureus*; corinebactérias; *Streptococcus viridans*; *Enterococcus*). *Acinetobacter* é um exemplo de gênero de bactérias Gram-negativas encontrada. *Candida* e *Malassezia* são fungos presentes. Alguns pontos importantes são os seguintes: sudorese ou banho não removem a flora residente e curativos oclusivos aumentam a população microbiana total.

No trato respiratório superior (TRS), a maioria das bactérias é anaeróbica, como os *Peptostreptococcus*. Entre as bactérias aeróbicas mais comuns estão *Streptococcus*, *Haemophilus* e *Neisseria* spp. Microrganismos potencialmente patogênicos, como *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* e *Enterobacteriaceae* podem ser encontrados, não indicando necessariamente a presença de infecção.

Laringe, traqueia, bronquíolos e vias aéreas inferiores são normalmente estéreis, mas pode haver colonização transitória por meio de secreções do TRS. A

aspiração de bactérias virulentas a partir da boca, como *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus aureus*, causa doença aguda.

A microbiota normal da boca, formada, a título de ilustração, por *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus* e *Actinomyces*, promove a formação da placa dental, um depósito aderente sobre o esmalte. Uma dieta rica em monossacarídeos e dissacarídeos, somada à falta de higiene bucal, fornece substratos para a glicólise bacteriana e a geração de ácidos orgânicos, os quais reduzem o pH, promovendo a desmineralização do esmalte, a degradação progressiva da dentina e da polpa dentária e, conseqüentemente, a formação da cárie.

Os ouvidos e os olhos têm *Staphylococcus* coagulase-negativos constituindo sua microbiota normal.

No trato gastrointestinal, a microbiota tem três funções principais: proteção ou efeito barreira (competição e liberação de antimicrobianos), fortalecimento do sistema imunológico (indução da secreção de IgA e modulação da resposta de células T e citocinas) e funções metabólicas (síntese de vitamina K, biotina e folato; melhoria da absorção de íons; metabolização de substâncias carcinogênicas; auxílio na fermentação de resíduos não digeríveis; desconjugação de sais biliares; controle da diferenciação epitelial intestinal por meio da produção de ácidos graxos de cadeia curta).

- No esôfago, a maioria dos microrganismos é considerada transitória;
- No estômago, sobrevivem, em pequena quantidade, apenas as bactérias acidotolerantes, como *Lactobacillus*, *Streptococcus* spp. e *Helicobacter pylori*. O uso de antiácidos resulta em aumento da microbiota estomacal;
- No intestino delgado, a maioria dos organismos é anaeróbia, como *Peptostreptococcus*, *Porphyromonas* e *Prevotella*;
- O intestino grosso é o sítio de maior número de microrganismos no corpo humano. *Eubacterium* e *Bifidobacterium* são as bactérias mais comuns nesse órgão. *Escherichia coli* representa menos de 1% da população intestinal, mas é o organismo aeróbico mais comumente responsável por doença intra-abdominal, enquanto *Bacterioides fragilis* é o representante anaeróbico responsável pelo mesmo. O tratamento com antibióticos pode alterar rapidamente a microbiota intestinal, promovendo o crescimento de

microrganismos resistentes, como *Enterococcus*, *Pseudomonas*, fungos e *Clostridium difficile*.

A uretra anterior e a vagina são as únicas partes do sistema geniturinário permanentemente colonizadas. A bexiga, porém, pode ser transitoriamente colonizada por ascensão de microrganismos da uretra.

- **Uretra anterior:** os organismos mais numerosos são lactobacilos, estreptococos e *Staphylococcus* coagulase-negativos. Pode ser colonizada transitoriamente por organismos fecais, como *Enterococcus*, *Enterobacteriaceae* e *Candida*, que podem causar doença significativa;
- **Vagina:** a composição da microbiota vaginal é influenciada por hormônios. Ao nascimento, os lactobacilos são predominantes e o pH é ácido, situação que se mantém por cerca de 6 semanas. Depois disso, os níveis de estrogênio materno diminuem no neonato, que passa a apresentar estafilococos, estreptococos e *Enterobacteriaceae* na microbiota da vagina, onde agora o pH é neutro. Na puberdade, com a elevação hormonal, os lactobacilos voltam a predominar e a contribuir para a manutenção do pH ácido, apesar de estafilococos (principalmente coagulase-negativos), estreptococos (incluindo *Streptococcus* do grupo B), *Enterococcus* e *Enterobacteriaceae* também serem encontrados. *Neisseria Gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, *Candida albicans* e *Candida glabrata* são possíveis causas de vaginite. Na menopausa, o número de lactobacilos cai novamente. Durante o parto, estreptococos do grupo B podem infectar a criança e causar sepse neonatal e meningite. O muco cervical apresenta atividade antibacteriana e lisozima.

CAPÍTULO XXIV

ANTIBIÓTICOS, RESISTÊNCIA MICROBIANA E ANTIBIOGRAMAS

Amanda Colaço Teixeira
Gislei Frota Aragão

Os antibióticos podem ser classificados de acordo com seu mecanismo de ação: inibição da síntese da parede celular, inibição da função da membrana celular, inibição da síntese proteica e inibição da síntese de ácidos nucleicos.

A parede celular bacteriana é composta por peptidoglicanos e construída por enzimas chamadas de proteínas ligantes de penicilina (PBP). Os beta-lactâmicos são antibacterianos os quais se ligam à PBP e inibem a síntese da parede, provocando ativação de autolisinas que ocasionam a morte bacteriana. Algumas bactérias apresentam as chamadas betalactamases, que degradam os beta-lactâmicos. Alguns exemplos de beta-lactâmicos são:

- **Penicilinas:** boa eficácia e baixa toxicidade;
- **Cefalosporinas:** espectro mais amplo e meia-vida mais longa que as penicilinas. Apresentam resistência contra certas betalactamases. As cefalosporinas de 1ª geração atuam apenas contra bactérias Gram-positivas;
- **Carbapenêmicos:** amplo espectro.

A vancomicina é um glicopeptídeo que inibe a síntese do peptidoglicano constituinte da parede celular. É eficaz contra bactérias Gram-positivas (o tamanho da molécula do medicamento é muito grande para atravessar a membrana externa das bactérias Gram-negativas) e contra MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina). Já a bacitracina é um polipeptídeo que inibe a síntese da parede celular por meio da ação sobre os transportadores responsáveis pela translocação de precursores de peptidoglicanos da membrana plasmática para a parede. É usada por meio de aplicação tópica contra bactérias Gram-positivas.

Quanto à interrupção da integridade da membrana plasmática, deve-se levar em conta que a perda de continuidade gera escape de macromoléculas e íons, ocasionando lesão e morte celular. As polimixinas B e E têm efeito nefrotóxico grave,

de forma que são mais utilizadas para infecções localizadas, como otite externa e infecções cutânea e ocular. A daptomicina é usada para VRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina).

Os medicamentos que fazem inibição da síntese proteica produzem alguns efeitos colaterais importantes:

- **Cloranfenicol:** anemia;
- **Tetraciclina:** descoloração dentária e inibição do crescimento ósseo;
- **Aminoglicosídeos:** danos à audição e aos rins;
- **Macrolídeos:** distúrbios gastrointestinais.

Quanto aos antibióticos inibidores da síntese de ácidos nucleicos, pode-se destacar os seguintes: as quinolonas fazem inibição da DNA topoisomerase II em bactérias Gram-negativas e da DNA topoisomerase IV em Gram-positivas, sendo usadas em infecções do trato urinário; a rifampicina gera inibição da síntese de RNA; a sulfonamida e o trimetropim promovem inibição da síntese de ácido fólico, um precursor da síntese de bases nucleicas.

Tabela 24.1 – Os diversos mecanismos de ação dos antibióticos e seus representantes.

Mecanismo de ação dos antibióticos	Exemplos
Inibição da síntese da parede celular	Penicilina, cefalosporina, carbapenêmicos, vancomicina, bacitracina
Inibição da função da membrana celular	Polimixina, daptomicina
Inibição da síntese proteica	Clorafenicol, tetraciclina, aminoglicosídeos, macrolídeos
Inibição da síntese de ácido nucleico	Quinolonas, rifampicina, sulfonamida, trimetropim

Fonte: Próprio autor.

Entre os fatores que promovem resistência a antimicrobianos estão o uso inadequado de antibióticos (uso exacerbado, desnecessário ou em doses subterapêuticas) e a ausência de farmacovigilância ideal. A origem dessa resistência pode ser cromossômica (mutação espontânea) ou extracromossômica (plasmídeo).

Existem vários mecanismos de resistência, como destruição enzimática da droga, modificação da permeabilidade ao fármaco, alteração do sítio ativo ou da via metabólica alvo e rápida ejeção da droga.

Antibiogramas são testes de susceptibilidade aos antimicrobianos, importantes para evitar o uso inadequado de medicamentos e a consequente geração de resistência, estando indicados, por exemplo, em casos de infecções fatais ou por microrganismos frequentemente resistentes. Podem ser feitos por meio de 2 métodos:

- **Método da diluição:** concentrações conhecidas de antimicrobianos cada vez mais diluídas são adicionadas a meios de cultura líquidos ou sólidos contendo a bactéria de interesse. A intensidade da turvação indica a intensidade do crescimento bacteriano e viabiliza a determinação da concentração inibitória mínima (CIM);

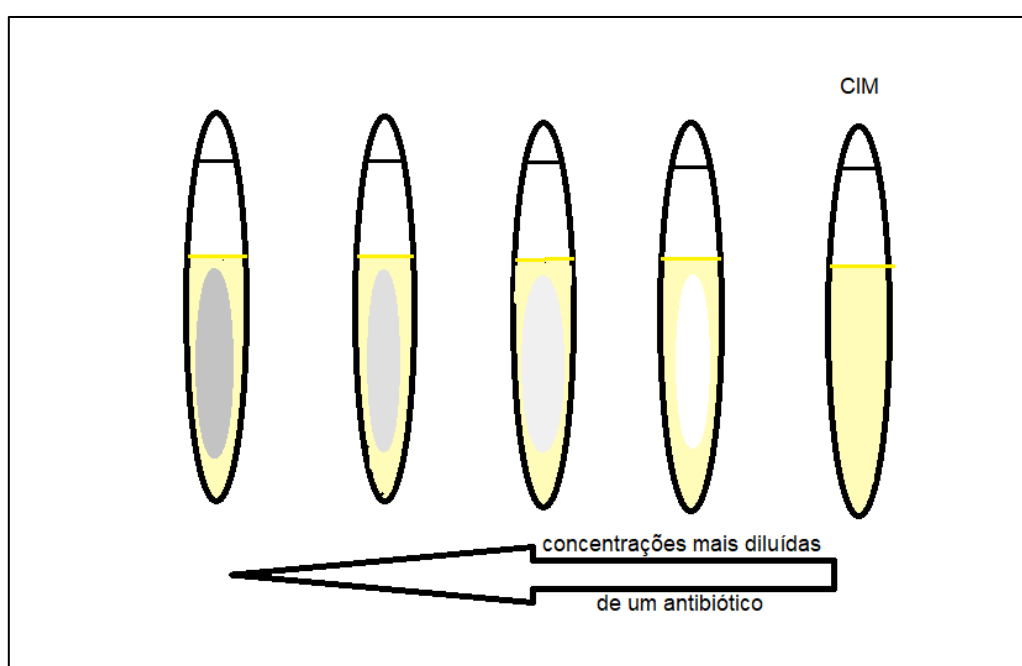


Figura 24.2 – Antibiograma e método da diluição. Fonte: Próprio autor.

- **Método da difusão:** discos de papel com diferentes antibióticos são adicionados à superfície de um meio de cultura sólido em placa de Petri contendo uma suspensão bacteriana. O tamanho dos halos formados ao redor dos discos indica a susceptibilidade bacteriana à ação do antibiótico em questão: maiores halos indicam maior sensibilidade da bactéria ao medicamento.

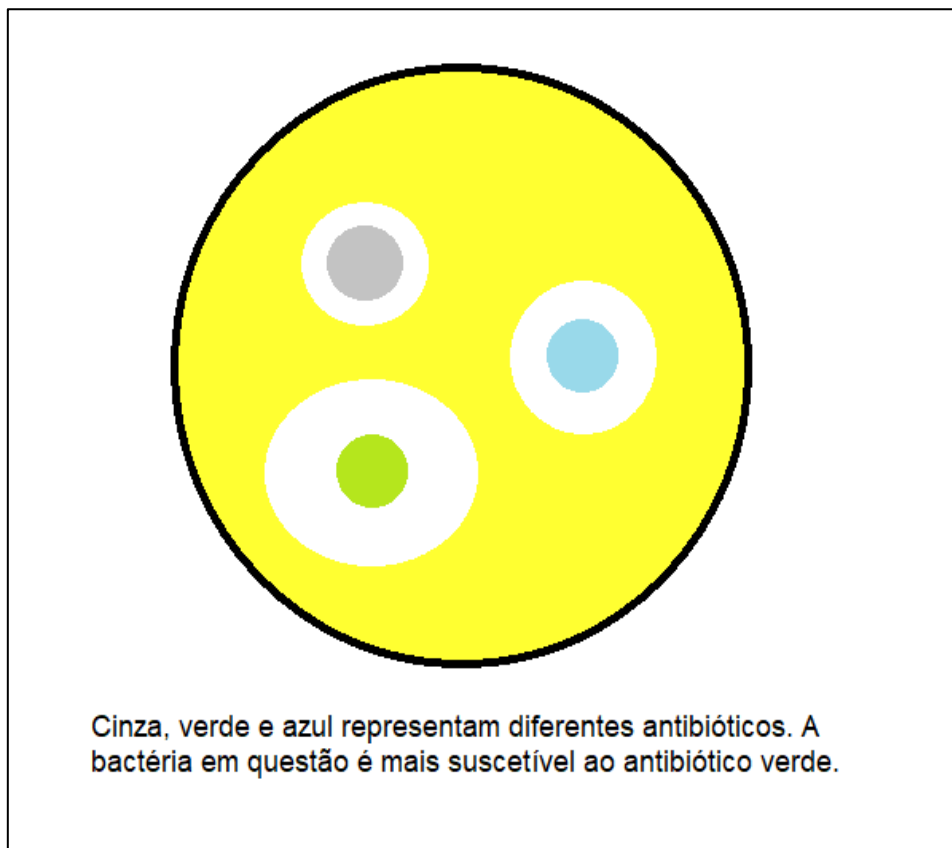


Figura 24.3 – Antibiograma e método da difusão. Fonte: Próprio autor.

CAPÍTULO XXV

ESTAFILOCOCOS

Amanda Colaço Teixeira
Gislei Frota Aragão

São organismos Gram-positivos, não produtores de esporos, anaeróbios facultativos e com capacidade de crescimento em meios com alta concentração de sal. Crescem assumindo uma morfologia de colônia em “cachos de uva”.

Estão presentes em pele e mucosas, compondo a microbiota normal de alguns sítios.

Os estafilococos expressam a proteína A, que dificulta a ação de anticorpos, e uma cápsula/glicocálix, que dificulta a fagocitose. Sua transmissão é feita por contato direto ou por meio de fômites.

Quanto a provas bioquímicas importantes, vale ressaltar que o teste da coagulase, quando positivo, aponta para a presença de *Staphylococcus aureus*, e, quando negativo, para a presença de outras espécies de estafilococos; já o teste da catalase, quando positivo, sugere infecção por estafilococos e, quando negativo, por estreptococos, enterococos ou microrganismos relacionados.

A síndrome da pele escaldada estafilocócica (SSSS) ou doença de Ritter consiste em eritema perioral que se espalha em 2 dias, bolhas e vesículas cutâneas (as quais são desprovidas de microrganismos, levando-se em conta que a etiologia da doença em questão é a toxina esfoliativa, a qual rompe a desmogleína 1 da camada granulosa da epiderme) e sinal de Nikolsky positivo (pequena pressão gera deslocamento da pele, formação de grandes vesículas ou bolhas e descamação do epitélio). O impetigo bolhoso é a manifestação localizada dessa doença e caracteriza-se por bolhas superficiais positivas para o microrganismo, eritema localizado apenas na borda das bolhas e sinal de Nikolsky negativo.

A intoxicação alimentar por estafilococos é resultado da ação da enterotoxina, um superantígeno resistente a calor e a enzimas gástricas. Seus sintomas (êmetese severa, diarreia e espasmos abdominais) aparecem dentro de 24

horas (diferente do que ocorre a partir da *Salmonella*, cujo período de incubação é de apenas 4 horas).

A síndrome do choque tóxico (SCT) é associada ao uso de tampões hiperabsorventes. Resulta do crescimento da bactéria em ferida ou na vagina, com consequente liberação e penetração, na mucosa, da exotoxina TSST-1, que funciona como um superantígeno. A entrada da toxina no sangue, então, gera sintomas como febre, prurido eritematoso macular difuso, hipotensão e até mesmo morte.

Outras manifestações clínicas resultantes de infecção por estafilococos são impetigo (vesículas purulentas sobre base eritematosa em face e membros; mais comum em crianças pequenas), foliculite (impetigo que envolve os folículos pilosos; chamada de terçol quando na pálpebra), furúnculos (nódulos purulentos grandes e doloridos na pele) e carbúnculos (furúnculos coalescidos, associados a calafrios e febre com bacteremia), endocardite, pneumonia e osteomielite.

Vale ressaltar a existência de MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a meticilina ou oxacilina), diante do qual se utiliza vancomicina, e VRSA (*Staphylococcus aureus* resistente a vancomicina), contra o qual se emprega a linezolida.

CAPÍTULO XXVI

CLOSTRÍDIOS CORINEBACTÉRIAS

E

Amanda Colaço Teixeira
Gislei Frota Aragão

CLOSTRÍDIOS

Organismos Gram-positivos, produtores de esporos, anaeróbios obrigatórios, ubíquos e constituintes da microbiota intestinal.

- ***Clostridium perfringes***

Esporos são raramente observados nessa espécie, que é dividida em 5 tipos (A-E). A toxina alfa é a única produzida por todos os 5 tipos e atua como fosfolipase C, fazendo lise de células sanguíneas e endoteliais.

Pode causar celulite (formação de edema e eritema localizados e de bolhas de odor fétido, com ausência de dor), miosite (supuração de músculo liso; mais comum em usuários de drogas parenterais) e mionecrose (destruição muscular rápida e dolorosa que evolui para bacteremia e choque, com alta mortalidade).

É também agente etiológico de intoxicações alimentares, a partir da ingestão de carne com alto número de *C. perfringes* produtores de enterotoxina tipo A (superantígeno termolábil liberado na esporulação e gerador de perda de fluidos e íons). Os esporos sobrevivem ao cozimento, germinam e se multiplicam em temperatura ambiente ou em resfriamento lento. A rápida refrigeração previne a ocorrência dessa germinação e multiplicação e o reaquecimento a 74°C destrói a enterotoxina. A doença tem período de incubação de 8 a 24 horas, após o qual ocorre manifestação de diarreia aquosa e espasmos intestinais, com ausência de febre, náuseas e vômitos.

A doença de pig-bel é produzida por ação da toxina beta, consistindo em uma enterite necrotizante com dor, vômito e diarreia com sangue. Pode ocorrer peritonite e choque em caso de perfuração intestinal. Está associada ao consumo de carne de porco malcozida e batata doce.

- ***Clostridium tetani***

A tetanoespasmina é uma toxina tetânica transportada retrogradamente ao tronco cerebral e à medula e impede, por agir como metaloproteinase sobre a proteína VAMP, a fusão e a liberação de vesículas contendo GABA e glicina na membrana pré-sináptica. Produz-se, assim, uma série de manifestações, como **paralisia espástica**, trismo, **opistótono (espasmos dorsais)** e riso sardônico. O envolvimento do sistema nervoso autônomo em pacientes mais graves gera problemas como arritmia cardíaca, hiperidrose, desidratação e flutuações da pressão arterial.

O período de incubação da doença é de dias a semanas, dependendo da distância entre o sítio da infecção e o sistema nervoso central.

A doença não induz imunidade, sendo importante o cumprimento do esquema vacinal: 3 doses, aos 2, 4 e 6 meses; reforço aos 15-18 meses, 4-6 anos e, depois, a cada 10 anos.

- ***Clostridium botulinum***.

A toxina botulínica se liga à proteína SNARE e impede a liberação de acetilcolina, produzindo **paralisia flácida**, xerostomia, pupilas fixas e dilatadas, tontura, dor abdominal, constipação.

Existem alguns tipos de botulismo: alimentar/clássico (ingestão de alimento contendo a toxina), infantil (ingestão de alimento, solo ou poeira contaminados com esporos, com consequente produção in vivo da neurotoxina pelo *C. botulinum*, tendo em vista a microbiota intestinal pouco desenvolvida em crianças menores de 1 ano), de ferida e por inalação.

- ***Clostridium difficile***

Provoca a Colite pseudomembranosa, que está associada ao uso de antibióticos, como clindamicina, cefalosporinas e fluoroquinolonas (patógeno multi-resistente).

CORINEBACTÉRIAS

- ***Corynebacterium diphtheriae***

São bactérias Gram-positivas, aeróbias, não produtoras de esporos. Sua disseminação é feita por contato com a pele ou com gotículas respiratórias infectadas.

O receptor da exotoxina diftérica é o fator de crescimento epidérmico ligante de heparina, comum em células cardíacas e nervosas, o que justifica os sintomas cardíacos e neurológicos em pacientes graves.

Na difteria respiratória, ocorre destruição do epitélio das mucosas, formação de pseudomembrana acinzentada nas tonsilas, na faringe e na laringe (com sangramento em tentativa de retirada; se desprende e é expectorada com a recuperação), faringite, febre baixa, prostração, dispneia, “pescoço de touro”. A infiltração da toxina no sangue pode gerar miocardite e neuropatia (deficiência de visão, fala, deglutição e movimentação).

Na difteria cutânea, há penetração no tecido subcutâneo por meio de fissuras cutâneas. O quadro clínico é composto por uma pápula que evolui para úlcera crônica que não cicatriza, às vezes coberta por uma membrana acinzentada.

A vacina DTP confere imunidade para difteria, tétano e pertussis, tendo o seguinte esquema: doses aos 2, 4 e 6 meses, 15 a 18 meses e 4 a 6 anos; doses de reforço a cada 10 anos.

CAPÍTULO XXVII

ESTREPTOCOCOS

Amanda Colaço Teixeira
Gislei Frota Aragão

São organismos Gram-positivos, anaeróbios facultativos e catalase-negativo.

***STREPTOCOCCUS PYOGENES* (BETA-HEMOLÍTICO):**

S. pyogenes apresenta **cápsula de ácido hialurônico** antifagocítica, além de **proteína M** (antígeno associado a cepas virulentas, interfere na fagocitose, participa da adesão e invasão), **proteína F** (um dos mediadores da aderência e invasão) e **ácido lipoteicoico** na parede celular. Produz **C5a peptidase**, que inibe esse componente do complemento. Produz também as toxinas: **exotoxina pirogênica estreptocócica**, um superantígeno termolábil; **estreptolisina S** e **estreptolisina O**, que são hemolisinas (a primeira é estável ao oxigênio e não é imunogênica, enquanto a segunda é lábil ao oxigênio e é imunogênica; O **teste anti-ASO** [anticorpos antiestreptolisina O] serve para documentar infecções recentes, com exceção daquelas localizadas na pele, visto que o colesterol dos lipídeos da pele inibe a enzima); estreptoquinase, uma enzima que lisa coágulos sanguíneos e depósitos de fibrina, viabilizando a disseminação do patógeno nos tecidos (anticorpos antiestreptoquinase são marcadores diagnósticos úteis); e DNase, que faz a despolimerização do DNA livre do pus, gerando redução da sua viscosidade e facilitando a disseminação bacteriana (o **teste anti-DNase B** é útil para o diagnóstico das infecções de pele).

Esta espécie pode causar **faringite**, que tem como importante complicação a **escarlatina**, quando há presença de bacteriófago. A escarlatina cursa com, 1-2 dias após o início da faringite, erupção eritematosa difusa (que vai do tórax às extremidades e que clareia após pressão, sem acometimento da palma das mãos e da sola dos pés), palidez perioral, “língua de morango” e descamação cutânea. Ainda como complicações da faringite, há a **febre reumática** (inflamação envolvendo coração, vasos sanguíneos, tecido subcutâneo e articulações - artralgia e artrite migratória) e a glomerulonefrite aguda.

Os estreptococos também causam piodermia ou impetigo (vesícula → pústula → crosta), celulite (afeta pele e tecidos subcutâneos) e fascite necrosante (gangrena estreptocócica; “bactéria carnívora”; celulite → bolha → gangrena → sintomas sistêmicos).

A erisipela é uma doença também comum provocada por esta bactéria, trata-se de uma infecção aguda da pele, com dor localizada, sinais flogísticos, aumento de linfonodos, calafrios, febre, leucocitose e regiões afetadas elevadas.

A Síndrome do choque tóxico estreptocócico é caracterizada por inflamação de tecido mole (às vezes com fascite necrosante), sintomas inespecíficos (febre, calafrios, mal-estar), **bacteremia (diferindo da síndrome do choque tóxico estafilocócico, gerada por toxina, e não bactéria, no sangue)**, choque e falência de órgãos.

Outras espécies patogênicas de *Streptococcus*:

- ***Streptococcus agalactiae***: um dos principais agentes da meningite neonatal, podendo, ainda, causar pneumonia neonatal e endometrite pós-parto em mulheres grávidas (rastreamento durante a gravidez).
- ***Streptococcus pneumoniae***: produz pneumolisina, que faz degradação da hemoglobina. **É a principal causa de meningite em crianças e adultos e é uma causa comum de sinusite e otite média.** Pode causar **pneumonia** por aspiração da microbiota da orofaringe. Um teste de identificação de *S. pneumoniae* é o teste de solubilidade da bile: a bactéria sofre lise quando exposta à bile.

CAPÍTULO XXVIII

MICOBACTÉRIAS

Amanda Colaço Teixeira
Gislei Frota Aragão

As micobactérias são organismos aeróbios, imóveis, não produtores de esporos e com crescimento lento. Apresentam acidorresistência (bacilos álcool-ácido resistentes – BAAR), de forma que, em vez da coloração de Gram, utiliza-se a coloração de Ziehl-Neelsen. Apresentam ácidos micólicos de 70-90 carbonos, alto conteúdo de citosina e guanina no DNA e parede celular rica em lipídeos (resistência a detergentes e antimicrobianos comuns).

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

O *M. tuberculosis* é um patógeno intracelular. Ele impede a fusão fagossomo-lisossomo por inibição do **EEA1** (autoantígeno 1 do endossoma primário), que medeia esta ligação.

A ocorrência de evolução de infecção a doença depende da dose infecciosa e do estado imune do paciente. A tuberculose geralmente é restrita ao pulmão, podendo, porém, tornar-se disseminada. A doença pulmonar caracteriza-se por mal-estar, perda de peso, tosse, sudorese noturna, escarro escasso ou sanguinolento e purulento e febre vespertina (ao final do dia).

O PPD é um derivado de proteína purificado, obtido a partir de um filtrado concentrado (a tuberculina envelhecida) contendo bacilos da tuberculose em cultura por 6 semanas. O PPD é utilizado no teste tuberculínico de reatividade da pele para diagnóstico de contato prévio ou doença ativa, a depender de outros dados coletados, pelo *M. tuberculosis*. Após a injeção no antebraço direito, a área é examinada em busca de endurecimento dentro de um período de 72h, sendo usada uma régua milimétrica para medir o maior diâmetro transversal da endureção, sem considerar a área circundante de eritema. O resultado é considerado positivo, segundo o *Centers for Disease Control*, quando:

- A endureção é maior que 5 mm, nos casos de pacientes HIV positivos ou de pacientes expostos a pessoas com tuberculose ativa;

- A enduração é maior que 10mm, nos casos em que os pacientes têm probabilidade maior de infecção recente, como profissionais de saúde e imigrantes de países com alta prevalência da doença;
- A enduração é maior que 15 mm, nos casos de pacientes com baixo risco.

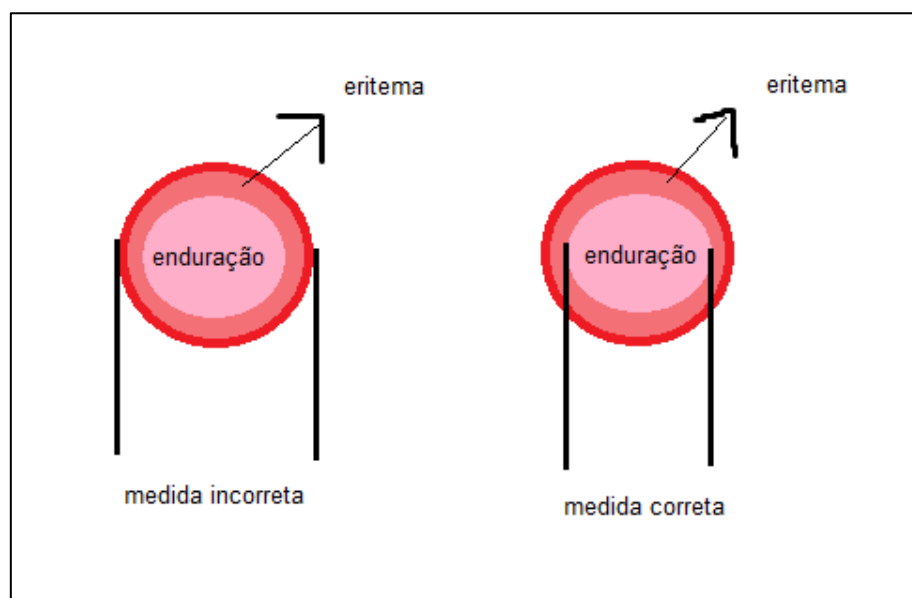


Figura 28.1 – A medição correta da enduração no exame PPD. Fonte: Próprio autor.

MYCOBACTERIUM LEPRAE

Os sintomas da hanseníase, doença provocada pelo patógeno, podem aparecer até 20 anos após a exposição. É caracterizada por lesões hipocrômicas com alteração da sensibilidade, acometimento neuronal, incapacidades e deformidades. É classificada em **formas tuberculoide ou paucibacilar** (baciloscopia negativa, achado de até 5 lesões, resposta Th1 e teste de Mitsuda positivo) e **lepromatosa, wirchoviana ou multibacilar** (baciloscopia positiva, achado de mais de 5 lesões, resposta Th2 e teste de Mitsuda negativo).

CAPÍTULO XXIX

TREPONEMA

Amanda Colaço Teixeira
Gislei Frota Aragão

O gênero é formado por espiroquetas Gram-negativos, helicoidais e finos. *Treponema pallidum* (com 3 subespécies) e *Treponema careteum* são morfologicamente idênticos, de mesma resposta sorológica e sensíveis à penicilina.

- ***Treponema pallidum* subespécie *pallidum*:**

Agente etiológico da sífilis (também chamada de **cancro duro** ou lues). Sua transmissão é feita por relação sexual, gravidez, parto, transfusão de sangue contaminado ou contato das mucosas oral ou ocular com lesões. Não é transmitida por fômites.

A sífilis primária é caracterizada por aumento indolor dos linfonodos inguinais e por **uma pápula que se transforma em uma úlcera indolor, sem coceira ou ardência**. A cicatrização espontânea da lesão, que costuma ocorrer em 2 meses, traz a **sensação falsa de cura**.

A sífilis secundária consiste em uma síndrome gripal combinada com a manifestação de **exantema mucocutâneo** macular, papular ou pustuloso **generalizado**. Os sintomas desaparecem dentro de algumas semanas.

Aproximadamente 1/3 dos casos não tratados evolui para sífilis terciária, com lesões granulomatosas (gomas) em ossos, pele, SNC, coração.

A sífilis congênita cursa com manifestação de rinite e de exantema maculopapular descamativo disseminado. Se não tratada, pode causar surdez, cegueira, malformação de dentes e ossos.

Dois testes são importantes para a identificação da infecção por *T. pallidum* subespécie *pallidum*:

- **Teste não treponêmico: VDRL** – detecção de IgG e IgM contra cardiolipina; é inespecífico e é de baixa sensibilidade nas sífilis primária e tardia;
- **Teste treponêmico: FTA-ABS** – detecção de anticorpo anti-*T. pallidum*.

- ***Treponema pallidum* subespécie *endemicum***: é o agente etiológico da sífilis endêmica (bejel), uma doença infantil, cuja transmissão ocorre por contato direto com lesões iniciais ou por utensílios alimentares contaminados. Lesões primárias são raras, mas, quando presentes, são orais. Lesões secundárias consistem em pápulas e placas. Lesões tardias são caracterizadas por gomas de pele, osso e nasofaringe.
- ***Treponema pallidum* subespécie *pertenue***: é o patógeno causador da doença chamada boubá, uma enfermidade granulomatosa, com lesões cutâneas iniciais e lesões tardias destrutivas de pele, linfonodos e ossos.
- ***Treponema carateum***: agente causador da pinta, uma doença de adultos jovens, com transmissão por contato direto. É caracterizada por pápulas pruriginosas, inicialmente pequenas, que crescem e persistem por meses a anos. Ocorre desenvolvimento de lesões hipopigmentadas, disseminadas e recorrentes ao longo de anos.

CAPÍTULO XXX

BACILOS GRAM-NEGATIVOS NÃO FERMENTADORES DE GLICOSE

Amanda Colaço Teixeira
Gislei Frota Aragão

PSEUDOMONAS AERUGINOSA

São bactérias Gram-negativas e aeróbias obrigatórias. Em semeadura e testes bioquímicos, apresentam odor semelhante a uva, beta-hemólise e reação positiva da oxidase. Possuem sistema de secreção do tipo III (“agulha”), usado para injetar toxinas nas células do hospedeiro. Produzem a exotoxina A (inibição da síntese proteica), piocianina (produção de formas tóxicas de oxigênio e liberação de IL-8), elastases (LasA e LasB), protease alcalina, fosfolipase C (hemolisina termolábil) e exoenzimas S e T. Apresentam resistência a muitos antibióticos, de forma que as infecções são principalmente oportunistas.

Após infecção pela *P. aeruginosa*, pode ocorrer: colonização assintomática, traqueobronquite, broncopneumonia necrotizante, infecção de queimadura (com possível necrose e bacteremia), foliculite, osteocondrite após lesão penetrante, otite em nadadores, infecções oculares após trauma na córnea e **ectima gangrenoso** (lesões cutâneas características em pacientes com bacteremia: vesículas eritematosas se tornam hemorrágicas, necróticas e ulceradas).

Há risco importante de infecção por *P. aeruginosa* em pacientes com infecções do trato urinário em uso de sonda vesical de demora.

BURKHOLDERIA PSEUDOMALLEI

Patógeno oportunista causador de melioidose. Esta doença pode ter duas formas:

-Infecção supurativa localizada da pele, juntamente a sintomas como linfadenite regional, febre e mal-estar, quando a transmissão se dá por via percutânea. Pode haver recuperação ou evolução para sepse;

-Doença pulmonar, quando a transmissão é por via respiratória, variando de bronquite leve a pneumonia necrotizante. Pode haver cavitação, sepse e morte perante tratamento inadequado.

- ***Burkholderia cepacia***: é um patógeno oportunista, causando infecções do trato urinário ou bacteremia em pacientes imunocomprometidos com cateter vesical ou intravascular contaminado, respectivamente, e infecções pulmonares em pacientes com doença granulomatosa crônica ou fibrose cística.
- ***Acinetobacter***: infecção oportunista de pulmão em pacientes com terapia respiratória e infecção de feridas.
- ***Moraxella***: infecções pulmonares em pacientes com doença pulmonar crônica.

CAPÍTULO XXXI

HAEMOPHILUS E NEISSERIA

Amanda Colaço Teixeira
Gislei Frota Aragão

HAEMOPHILUS

Microrganismo Gram-negativo que apresenta fenômeno do satelitismo quando em cultura de ágar-sangue sem aquecimento contendo *Staphylococcus aureus*.

H. INFLUENZAE

Causador de meningite, artrite (< 2 anos) em crianças não vacinadas, epiglote (celulite e edema dos tecidos supraglóticos, faringite, febre, dispneia, obstrução das vias aéreas e morte), celulite (placas azul-avermelhadas na face), pneumonia, otite e sinusite (os principais agentes causadores de otite e sinusite são *S. pneumoniae* e *H. influenzae*).

H. DUCREYI

Agente etiológico do **cancro mole**, doença caracterizada por **pápula que se torna ulcerada e dolorosa em homens, sendo a DST mais comum nesse sexo**. É subclínica e assintomática em mulheres.

H. AEGYPTICUS

Conjuntivite aguda purulenta.

NEISSERIA

Microrganismo Gram-negativo, aeróbio e com as provas bioquímicas da oxidase e da catalase positivas.

NEISSERIA GONORRHOEAE

A gonorreia, em homens, acomete a **uretra**, gerando corrimento uretral purulento e disúria. Em mulheres, há acometimento do **cérvix do colo uterino**, com

corrimento vaginal, disúria e dor abdominal. Metade das infecções no sexo feminino é **assintomática ou branda**, e o não tratamento pode levar a **gonococemia** (septicemia, febre, artralgia migratória, **artrite supurativa** em punhos, joelhos e tornozelos, lesões cutâneas grandes caracterizadas por exantema pustuloso de base eritematosa com necrose central acinzentada).

Esse microrganismo pode, ainda, causar oftalmia neonatal (conjuntivite purulenta pós-parto), faringite e gonorreia anorretal.

O tratamento consiste em ceftriaxona (1ª escolha). Quando a infecção é complicada com clamídia, há combinação com doxiciclina ou azitromicina. No recém-nascido, a profilaxia é feita com nitrato de prata.

NEISSERIA MENINGITIDIS

Esse patógeno é um causador de meningite: sua endotoxina provoca dor de cabeça, sinais meníngeos e febre. Além disso, há presença de um sinal marcante: erupção cutânea que permanece mesmo após compressão. É uma doença comum em crianças menores de 2 anos. A taxa de mortalidade entre os não tratados é total.

Pode causar, ainda, meningococemia (com ou sem meningite), em que há trombose de pequenos vasos, envolvimento de múltiplos órgãos, petéquias no tronco e nos membros inferiores que coalescem em lesões hemorrágicas, coagulação intravascular disseminada, artrite, febre.

CAPÍTULO XXXII

ENTEROBACTÉRIAS

Amanda Colaço Teixeira
Gislei Frota Aragão

São bactérias Gram-negativas e anaeróbias facultativas, componentes da microbiota normal. Representam 1/3 de todas as bacteremias e mais de 70% das infecções do trato urinário (ITU). Produzem sideróforos ou quelantes de ferro e hemolisina, reduzem nitratos a nitritos e têm sistema secretório do tipo III (em “agulha”).

ESCHERICHIA COLI

É o bastonete Gram-negativo aeróbio mais encontrado no **TGI** e o agente mais comum em pacientes com **seps**e e com **infecções do trato urinário (ITU)** adquiridas na comunidade. A maioria das infecções é endógena, a partir da saída do sítio normal.

Causa, sobretudo em crianças, gastroenterites com diarreia, as quais podem ser classificadas em: enterotoxigênica, enteropatogênica, enteroagregativa, enterohemorrágica e enteroinvasora.

A gastroenterite enterotoxigênica (EPEC) cursa da seguinte forma: toxinas termolábeis → ativação (+) da adenilato ciclase → aumento de AMPc → + da PKA → + de canais de cloro; toxinas termoestáveis → + guanilil ciclase → aumento de GMPc → + de canais de cloro. Sua transmissão é feita por alimentos com dose infectante alta.

A gastroenterite enteropatogênica (EPEC) é a principal causa de diarreia em crianças nos países subdesenvolvidos. Sua transmissão ocorre pessoa a pessoa, sendo necessárias apenas baixas doses infectantes. A aderência inicial das bactérias às células epiteliais intestinais por meio de pili, gerando microcolônias, é seguida pela secreção do receptor Tir (receptor de translocação da intimina), que se insere na membrana celular do epitélio intestinal e se liga, então, à intimina, uma adesina de membrana externa. Essa ligação permite uma adesão mais forte às células

epiteliais, gerando desorganização do citoesqueleto do epitélio intestinal e morte celular.

A gastroenterite enteroagregativa (EAEC) é uma diarreia crônica, com retardo do crescimento em crianças. Ocorre formação de um biofilme espesso, por meio de autoaglutinação, promovida pelas fímbrias bacterianas (“tijolos empilhados”), e estímulo à secreção de muco e fluidos.

A gastroenterite êntero-hemorrágica (EHEC) é uma ocorrência frequente em países desenvolvidos, sobretudo em meses quentes e em crianças menores de 5 anos de idade. A transmissão é realizada entre pessoas ou por consumo de carne ou vegetal malcozidos, água, leite não pasteurizado, frutas e suco de frutas. A expressão da toxina Shiga inibe a síntese proteica nas células-alvo, além de haver produção do fator A/E. Pode causar desde uma diarreia branda até uma colite hemorrágica associada a dores abdominais e diarreia com sangue. Pode causar a **síndrome hemolítico-urêmica**: falha renal aguda, trombocitopenia e anemia hemolítica microangiopática.

A gastroenterite enteroinvasora evolui da seguinte maneira: invasão e destruição do epitélio do cólon → lise do vacúolo fagocítico → multiplicação intracelular. A migração para outras células intestinais se dá por intermédio de filamentos de actina.

As infecções do trato urinário decorrem de contaminação da uretra por bacilos do cólon, com ascensão até a bexiga e possível migração para rim ou próstata.

Pode ocorrer septicemia, com origem em infecção urinária ou em perfuração do TGI.

Vale ressaltar que ***E. coli* e *S. agalactiae* são responsáveis pela maioria das infecções do sistema nervoso central em recém-nascidos com menos de 1 mês de idade.**

SALMONELLA

A gastroenterite é a forma mais comum de Salmonelose e é caracterizada por náuseas, vômitos e diarreia sem sangue.

Há risco de septicemia em crianças, idosos e imunocomprometidos.

A febre entérica pode ser **tifoide, por *S. typhi*, ou paratifoide (mais branda), por *S. paratyphi***. Ocorre gastroenterite, bacteremia e disseminação para

fígado, baço e medula óssea. Há colonização da vesícula biliar, com consequente risco de reinfecção do TGI. Cursa com febre crescente, cefaleia, mialgia, mal-estar e anorexia.

A *Salmonella* também pode fazer colonização assintomática.

SHIGELLA

Causa uma diarreia aquosa que evolui para dores abdominais e tenesmo (fezes sanguinolentas ou não) dentro de 1 a 2 dias. As fezes apresentam grande quantidade de neutrófilos, eritrócitos, muco e pus. Corresponde a **60% das infecções em crianças menores de 10 anos**.

Ocorre adesão e invasão de células M das placas de Peyer, por meio de engolfamento mediado por proteínas liberadas pela bactéria, rompimento do vacúolo fagocítico, proliferação dentro do citoplasma e passagem célula-célula. A transmissão é orofecal.

YERSINIA PESTIS

O homem é um hospedeiro acidental, com ocorrência de peste pulmonar e bubônica. A transmissão é feita por aerossóis, mordida de pulga ou contato com tecidos infectados. Na peste bubônica, a bactéria ataca o sistema linfático, gerando a ocorrência de febre alta e a formação de um bubão doloroso (linfonodo inflamado e inchado) na virilha ou na axila. **Bacteremia ocorre rapidamente quando não há tratamento**, com morte de 75% dos pacientes.

KLEBSIELLA

A *Klebsiella pneumoniae* causa pneumonia destrutiva com necrose, hemorragia e escarro espesso e sanguinolento. **Ocorre morte de 25-50% dos pacientes, apesar do tratamento**. *K. pneumoniae* carbapenase (KPC) é uma superbactéria com resistência a carbapenêmicos.

A *K. granulomatis* é o agente etiológico da **donovase**. Cursa com nódulos subcutâneos que arrebentam, formando lesões granulomatosas que ulceram sem dor. Ausência de adenopatia inguinal.

PROTEUS:

Proteus mirabilis causa infecções do trato urinário. Essa bactéria produz urease: ureia → CO₂ + NH₃ → aumento do pH da urina → precipitação de cálcio e magnésio → formação de cálculos renais.

CAPÍTULO XXXIII

FUNGOS

Amanda Colaço Teixeira
Gislei Frota Aragão

São organismos eucariotos: presença de núcleo bem definido, mitocôndrias, complexo de Golgi e retículo endoplasmático. Apresentam parede celular de quitina e glicana e membrana plasmática com ergosterol (em vez de colesterol).

Podem ser heterotróficos ou saprófitas (nutrição a partir de decomposição ou materiais mortos), simbiontes (benefício mútuo), comensais (um é beneficiado e o outro não é prejudicado) ou parasitas (um é beneficiado e o outro é prejudicado). A maioria tem respiração aeróbia.

É a principal causa de doença em humanos, especialmente em pacientes imunocomprometidos, como portadores de AIDS ou de câncer, transplantados ou gravemente hospitalizados.

São divididos em:

- **Leveduras:** chamadas também de pseudo-hifas; unicelulares; reprodução assexuada por brotamento ou fissão; células-filhas podem assumir forma de “salsicha”;
- **Formas filamentosas:** multicelulares; formadas por estruturas tubulares chamadas de hifas, que podem ser septadas ou não septadas/cenocíticas; hifas unidas em “tapete”: micélio; em superfície sólida, hifas sobre ou abaixo do meio são chamadas de hifas vegetativas e hifas acima do meio, de aéreas; as hifas aéreas podem produzir conídeos. PS: fungos dimórficos são aqueles que podem existir tanto na forma filamentosa quanto na forma de levedura.

A reprodução dos fungos se dá por meio da produção de esporos, que pode ser sexuada, envolvendo meiose, ou assexuada, envolvendo apenas mitoses. Os esporos assexuados podem ser esporangiósporos, produzidos no interior de uma estrutura chamada de esporângio, ou conídeos, que se desenvolvem em estruturas especializadas.

As classes de fungos são: *Mucormicetos* (antes chamados de *Zigomicetos*), *Basidiomicetos*, *Pneumocistidiomicetos*, *Sacaromicetos* e *Euascomicetos*.

Os *Mucormicetos* são constituídos por formas filamentosas dotadas de hifas largas, irregulares e com poucos septos (paucisseptadas). Produzem esporos sexuados e esporos assexuados. Os esporos assexuados são abrigados em esporângios localizados na extremidade dos esporangióforos, em uma estrutura chamada de columela. Essa classe inclui os *Mucorales* e os *Entomoftorales*. Estruturas em forma de raiz chamadas de rizoides auxiliam na identificação dos *Mucorales*.

Os *Basidiomicetos* são compostos por formas filamentosas e leveduras e englobam os gêneros *Cryptococcus*, *Malassezia* e *Trichosporon*.

Os *Pneumocistidiomicetos* são uma classe criada recentemente para conter o *Pneumocystis jirovecii*, antes considerado um protozoário.

Os *Sacaromicetos* contêm, entre outros, o gênero *Candida*.

Os *Euascomicetos* abrangem 12 ordens, as quais contêm importantes agentes patogênicos para os humanos, como os dermatófitos, os famosos gêneros *Aspergillus* e *Penicillium* e alguns fungos sistêmicos dimórficos, a exemplo do *Histoplasma capsulatum* e do *Blastomyces dermatitides*.

- **Micoses superficiais:** são restritas às camadas mais externas da pele e dos pelos e têm apenas valor estético. Desencadeiam pouca ou nenhuma resposta imune.

A pitiríase (tinea) versicolor é uma doença crônica e persistente que tem como agente etiológico a levedura *Malassezia furfur*. É muito comum, especialmente em países tropicais e subtropicais, acometendo, sobretudo, adultos jovens. A transmissão ocorre pessoa a pessoa. A enfermidade é caracterizada por pequenas máculas hipo ou hiperpigmentadas, irregulares e bem delimitadas, principalmente no tronco, nos braços, no tórax, nos ombros, na face e no pescoço. As lesões podem ser cobertas por uma escama fina. Em pessoas de pele clara, são rosadas ou castanho-claras e não sofrem bronzeamento depois de exposição ao sol, enquanto em pessoas de pele escura, são hipopigmentadas.

A tinea nigra tem como agente etiológico a *Hortaea werneckii*. Ocorre em países tropicais e subtropicais, acometendo, principalmente, crianças e adultos jovens, especialmente o sexo feminino. É caracterizada pelo aparecimento de uma

mácula isolada, irregular e pigmentada (cor variando de castanho a negro), localizada na palma das mãos ou na planta dos pés. Não é contagiosa.

A piedra branca ocorre em áreas tropicais e subtropicais e é associada à falta de higiene. Acomete os pelos das axilas e da região inguinal, onde são formados nódulos branco/castanhos moles e facilmente removíveis que não danificam a haste do pelo.

A piedra preta ocorre em áreas tropicais e é associada à falta de higiene. Ocorrem nódulos pequenos e escuros ao redor dos pelos, sobretudo do couro cabeludo.

- **Micoses cutâneas:** envolvem as camadas mais profundas da epiderme e de seus anexos, ou seja, os pelos e as unhas, mas ficam restritas às camadas queratinizadas. Incluem as dermatofitoses, causadas por fungos dermatofíticos (gêneros *Trichophyton*, *Microsporum* e *Epidermophyton*), e dermatomicoses, causadas por fungos não dermatofíticos.

As dermatofitoses (tineas) são transmitidas por contato direto ou via fômites. São chamadas de tinea capitis quando acometem o couro cabeludo, tinea barbae quando afetam a barba, tinea corporis quando ocorrem na pele glabra, tinea cruris quando acometem a região inguinal, tinea pedis quando afetam o pé e tinea unguium ou onicomicose quando ocorrem nas unhas.

Apresentam o chamado padrão *ringworm*: o anel de escamação inflamatória apresenta redução da inflamação em direção ao centro da lesão.

Tineas de áreas cobertas por pelos produzem manchas circulares, elevadas e eritematosas com escamação e queda de pelos ou pápulas, pústulas, vesículas e quérions difusos. Já as tineas de pele lisa geram manchas eritematosas e escamosas com expansão centrípeta e clareamento central. Na onicomicose, as unhas ficam grossas, friáveis, elevadas, deformadas e descoloridas.

- **Micoses subcutâneas:** envolvem a derme, os tecidos subcutâneos e conjuntivos e os músculos. São resultado de trauma e geralmente não sofrem disseminação, ficando restritas ao local de inoculação, onde ocorre destruição tecidual, formação de abscessos e úlceras que não cicatrizam e, até mesmo, hiperplasia epiteliomatosa. Costumam ser infecções crônicas, insidiosas e refratárias a tratamento.

A esporotricose linfocutânea tem como agente etiológico o *Sporothrix schenckii*. Nódulos subcutâneos indolores, que podem ulcerar e liberar pus, surgem ao longo dos linfáticos que drenam o sítio primário da infecção.

A cromoblastomicose é uma doença crônica, pruriginosa, progressiva e indolor. Sua ocorrência costuma ser associada a trabalhadores homens de áreas rurais dos trópicos, geralmente acometendo as pernas e os braços. As lesões iniciais são pequenas pápulas verrucosas de crescimento lento, que terminam por originar placas verrucosas “couve-flor” expansivas, com ocorrência de hiperkeratose, distorção do membro afetado, fibrose, linfedema, infecção bacteriana secundária e linfadenite.

A entomofotoromicose subcutânea tem como agentes causadores: *Conidiobolus coronatus* (acomete a face em adultos) e *Basidiobolus ranarum* (acomete os membros proximais em crianças). O *C. coronatus* gera tumefação firme e indolor envolvendo a ponte nasal e o resto da face. O *B. ranarum* produz massas discoides flexíveis e móveis, possivelmente grandes e ulceradas, localizadas no ombro, na pelve, nos quadris e nas coxas.

- **Micoses sistêmicas:** acometem tanto hospedeiros saudáveis como imunocomprometidos. A inalação de esporos permite a disseminação do fungo para as vísceras a partir dos pulmões.

A coccidiomicose tem como patógenos causadores: *Coccidioides immitis* e *Coccidioides posadasii*. A doença varia de infecção assintomática a morte. A coccidiomicose primária consiste em doença pulmonar assintomática ou autolimitada (semelhante a resfriado). A persistência da sintomatologia por 6 semanas ou mais leva à evolução para coccidiomicose secundária: nódulos, doença cavitária ou doença pulmonar progressiva. Em 1% dos casos, ocorre disseminação, que pode ser para a pele, tecidos moles, ossos, articulações e meninges. Homens, mulheres no 3º trimestre da gravidez, pessoas imunocomprometidas e pessoas com idade avançada estão em maior risco para a ocorrência de disseminação.

A histoplasmose tem como agentes causadores 2 variedades do *Histoplasma capsulatum*: *H. capsulatum* var. *capsulatum* (clássico) e *H. capsulatum* var. *duboisii* (restrito à África).

Pequenos inóculos de *H. capsulatum* var. *capsulatum* não geram sintomatologia, enquanto grandes inóculos provocam a manifestação da histoplasmose:

- **Aguda:** semelhança com resfriado, adenopatia hilar ou mediastinal e infiltrados pulmonares irregulares em radiografia. Possíveis sequelas são linfadenopatia persistente, obstrução brônquica, artrite e artralguas. A fibrose mediastinal é uma sequela rara;
- **Pulmonar progressiva:** ocorre em parte dos pacientes, provavelmente naqueles com doença pulmonar prévia de base;
- **Disseminada:** pode ser crônica (perda de peso, fadiga, úlceras orais e hepatoesplenomegalia), subaguda (febre, perda de peso, mal-estar, úlceras orofaríngeas, hepatoesplenomegalia, envolvimento da medula óssea) ou aguda (fulminante, semelhante a choque séptico).

A paracoccidiodomicose é causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis*. A doença primária em pessoas jovens produz doença pulmonar autolimitada. A reativação de uma lesão quiescente primária pode ocorrer posteriormente em momento de imunodeficiência, gerando doença pulmonar progressiva com ou sem envolvimento de outros órgãos, como pele e mucosa, linfonodos, glândulas adrenais, fígado, baço, sistema nervoso central e ossos. As lesões de mucosa geralmente ocorrem em boca, lábios, gengiva e palato e são dolorosas e ulceradas.

- **Micoses oportunistas:**

A candidíase é causada por fungos do gênero *Candida*, que contém os patógenos fúngicos oportunistas mais importantes. *Candida* spp. são a terceira causa mais frequente de infecções sanguíneas (excluindo aquelas causadas por patógenos Gram-negativos individuais). *C. albicans* é o principal agente da candidíase humana. Em 25%-50% das pessoas saudáveis, a *Candida* faz parte da microbiota normal da boca. A doença ocorre quando há imunodeficiência, mudança na constituição da microbiota ou saída do agente de seu sítio normal, ou seja, a maioria das candidíases é endógena. Pode gerar desde um acometimento superficial até uma ampla disseminação. Infecções da mucosa por *Candida* spp. (“sapinho”) cursam com manchas brancas (“queijo cottage”) na superfície da orofaringe, TGI como um todo, vagina. Infecção de dobras cutâneas ocluídas e úmidas (região inguinal, axilas, dobras mamárias) por *Candida* spp. produz erupções vesiculopustulares, eritematosas e pruriginosas.

A criptococose tem como agentes patológicos o *Cryptococcus neoformans* e o *Cryptococcus gattii*. A infecção se dá por inalação de células de *C. neoformans* e *C. gattii* em aerossóis. Ocorre disseminação do patógeno dos pulmões ao sistema nervoso central (SNC). A doença pode se apresentar como um processo pneumônico ou como uma infecção do SNC pós-disseminação hematogênica/linfática a partir do pulmão (forma mais frequente). A criptococose no SNC produz meningoencefalite com febre, cefaleia, distúrbios visuais, alterações mentais e convulsões. *C. neoformans* é o agente mais comum de meningite fúngica.

A aspergilose é causada por membros do gênero *Aspergillus*, que podem gerar reações alérgicas ou doença pulmonar invasiva e disseminada em indivíduos imunossuprimidos. A colonização dos seios paranasais e das vias aéreas inferiores em pacientes com fibrose cística, bronquite crônica ou bronquiectasia causa a chamada aspergilose obstrutiva brônquica: formação de aspergiloma (“bola fúngica”, contendo hifas e mucina), sendo a maioria dos casos assintomática e sem necessidade de tratamento.

A pneumocistose é produzida por infecção com *Pneumocystis jirovecii*. É a micose oportunista mais frequente em pacientes AIDS positivos. Causa pneumonite intersticial com infiltrado mononuclear e com manifestação de dispneia, cianose, taquipneia, tosse não produtiva e febre. Pode ocorrer óbito por falência respiratória.

CAPÍTULO XXXIV

FÁRMACOS ANTIFÚNGICOS

Amanda Colaço Teixeira
Gislei Frota Aragão

DROGAS USADAS EM INFECÇÕES MICÓTICAS SISTÊMICAS

A anfotericina B é o antifúngico de **maior espectro de ação**. Existe nas formas tradicional e lipossomal. É administrada por via intravenosa ou intratecal (má absorção pelo TGI). Tem meia-vida longa (15 dias, por causa de sua excreção lenta) e apresenta baixa concentração no líquido, humor vítreo e fluido amniótico. Se liga aos esteroides da membrana do fungo, alterando sua permeabilidade e causando sua morte. Pode causar **reações bem tóxicas** no paciente, como febre e calafrios intensos e prolongados (de forma que há necessidade de infusão lenta e uso de anti-inflamatórios e corticoides), cefaleia, vômito, hipotensão, prejuízo da função renal e hepatotoxicidade. É eficaz contra quase todas as infecções potencialmente fatais, mas foi substituída por fármacos menos tóxicos. A associação de anfotericina B com Flucitosina é funcional, mas a de **anfotericina B com azólicos não**. Persiste como o fármaco **mais eficaz para infecções sistêmicas graves**.

A flucitosina é empregada contra micoses sistêmicas e meningite por *Cryptococcus neoformans* e *Candida albicans*. É administrada por via oral e captada pelas células fúngicas por meio da citocina permeasse, sendo transformada em metabólitos que inibem a síntese de RNA e DNA. Encontra-se resistência em muitos pacientes, portanto o fármaco não é mais usado em monoterapia. Pode ocorrer mielotoxicidade (anemia, leucopenia e trombocitopenia) como reação adversa.

O cetoconazol (núcleo azólico) penetra bem nos tecidos, com exceção do SNC. É metabolizado no fígado e liberado na bile, portanto, **não se acumula em pacientes com insuficiência renal**. Exerce inibição da síntese de ergosterol por inibição das enzimas do citocromo P450 dos fungos, gerando alteração da permeabilidade da membrana. Foi substituído pelo itraconazol e fluconazol, que são mais eficazes e menos tóxicos. O cetoconazol é menos seletivo: tem maior propensão

a inibir as enzimas do citocromo P450 de mamíferos. **Empregado também para tratamento da caspa e calvície.**

O itraconazol (núcleo triazólico) é dado por via oral ou intravenosa e penetra mal no SNC. Seu mecanismo de ação é a inibição da síntese de ergosterol pelo citocromo P450. É usado em casos de doença por *Histoplasma*, *Blastomyces* e *Sporothrix*. Muito utilizado também em casos de dermatofitose e onicomicose.

O fluconazol (núcleo triazólico) é administrado por via oral ou intravenosa. Atinge boas concentrações no **SNC**, nos líquidos oculares, na vagina, na saliva, na pele e nas unhas. Inibe a síntese de ergosterol pelo citocromo P450. É empregado no tratamento e profilaxia secundária de meningite criptocócica e no tratamento de candidíase mucocutânea. É bem tolerado. Seu uso profilático em receptores de transplantes e pacientes com Aids gerou preocupações por geração de resistência.

O voriconazol (núcleo triazólico) é o tratamento de escolha na aspergilose invasiva.

É uma exceção dentro dos azólicos, pois apresenta sinergia com a anfotericina.

O posaconazol (núcleo triazólico) é indicado para portadores de infecções fúngicas invasivas graves. Tem o maior espectro da família dos azóis.

As equinocandinas (caspofungina, micafungina e anidulafungina) são administradas por via intravenosa e fazem a inibição da síntese do beta-glicano (componente da parede celular), causando ruptura e morte do patógeno. São utilizadas em casos de candidíase e aspergilose.

A terbinafina (do grupo das alilaminas) realiza bloqueio da síntese do ergosterol e é o fármaco de escolha para **onicomicose**.

DROGAS USADAS EM INFECÇÕES MICÓTICAS SUPERFICIAIS.

A nistatina (antibiótico poliênico) é usada em casos de **candidíase oral e vaginal**. Apresenta mecanismo semelhante ao da anfotericina.

Os imidazólicos (clotrimazol, miconazol, econazol, tioconazol) são muito eficazes e pouco tóxicos e têm baixo nível de resistência e baixo custo. São, portanto, agentes de escolha nas **micoses superficiais** (tinea pedis e corporis).

A almorofina é usada de forma tópica em casos de onicomicose, sendo aplicada por meio de esmalte.

SEÇÃO III

PRINCÍPIOS BÁSICOS DE PATOLOGIA



CAPÍTULO XXXV

INTRODUÇÃO À PATOLOGIA GERAL E AOS MÉTODOS DE ESTUDO EM PATOLOGIA CELULAR

Paulo Victor Teixeira Firmino
Sthefane Gomes Feitosa

A patologia, na modernidade, foi dividida em Patologia Geral mais preocupada com as reações celulares e teciduais frente às agressões ambientais e em Patologia Sistêmica mais preocupada com a interrelação entre os tecidos e órgãos, frente a agressões e distúrbios que possam levar os organismos a estados de desequilíbrio da homeostase.

A definição mais simplista de Patologia seria o estudo da doença, com o prefixo grego *Pathos* (doença) e *logia* (estudo). Contudo, a Patologia vai muito além e poderia ser descrita e definida, segundo Robbins et al. (2010) como “estudo das alterações estruturais, bioquímicas e funcionais nas células, tecidos e órgãos que fundamentam a doença”.

Nesse trabalho nos propusemos a expor de forma sistematizada os conceitos mais importantes da patologia geral, sem a pretensão de substituir a leitura dos manuais que versam sobre o assunto.

Diante desta tarefa, a Patologia Geral se utiliza de uma trilha norteadora da investigação necessária para se chegar aos porquês da doença a partir da busca pela etiologia ou causa, patogenia, alterações moleculares e morfológicas, bem como perturbações funcionais e manifestações clínicas por meio de um arsenal tecnológico poderoso disponível na atualidade.

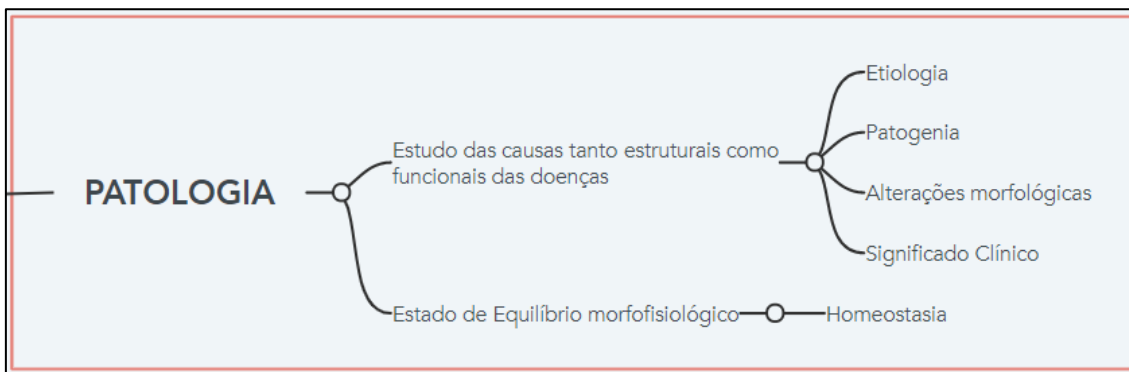


Figura 35.1 - Conceitos integrados no estudo da Patologia. Fonte: Próprio autor.

Para facilitar a compreensão faremos uso de mapas mentais e conceituais de elaboração do próprio autor com a finalidade última de condensar o supressumo de cada assunto abordado pelo presente trabalho.

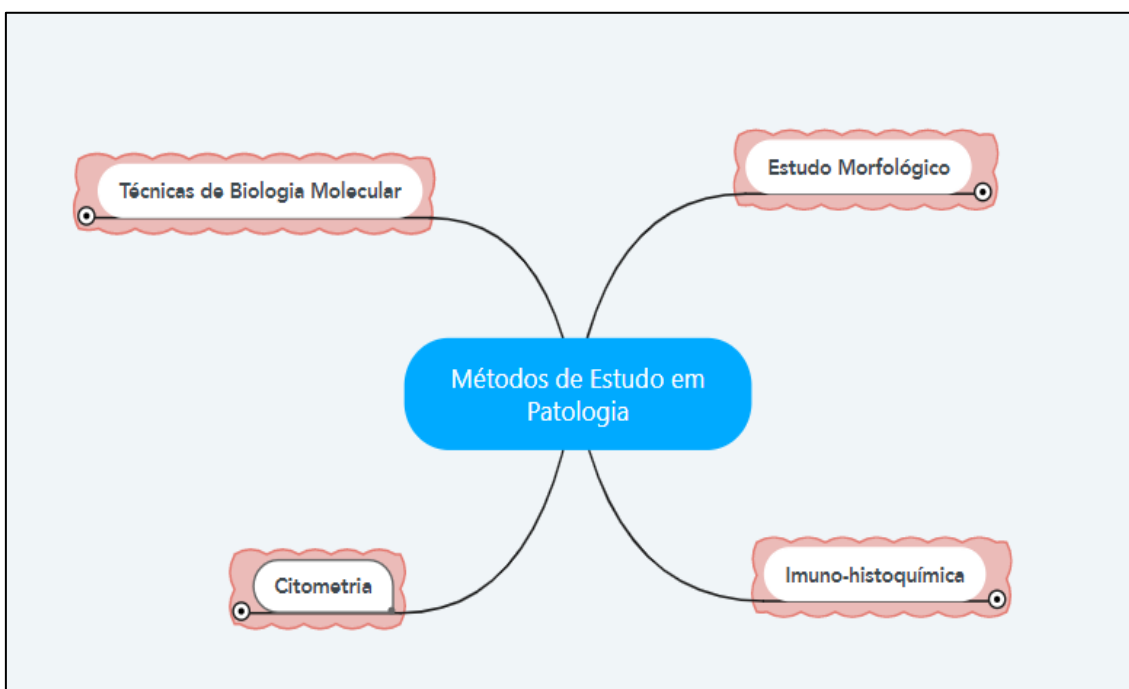


Figura 35.2 - Alguns métodos de estudo em Patologia. Fonte: Próprio autor.

O estudo morfológico se divide em exames citológicos, investigação micro e macroscópica, peças cirúrgicas e exame anatomopatológico. Esses tipos de estudo tanto macro como microscópicos compõem a tradicional forma de análise em patologia. Abaixo, temos o mapa ilustrando os tipos ou formas de estudos morfológicos.

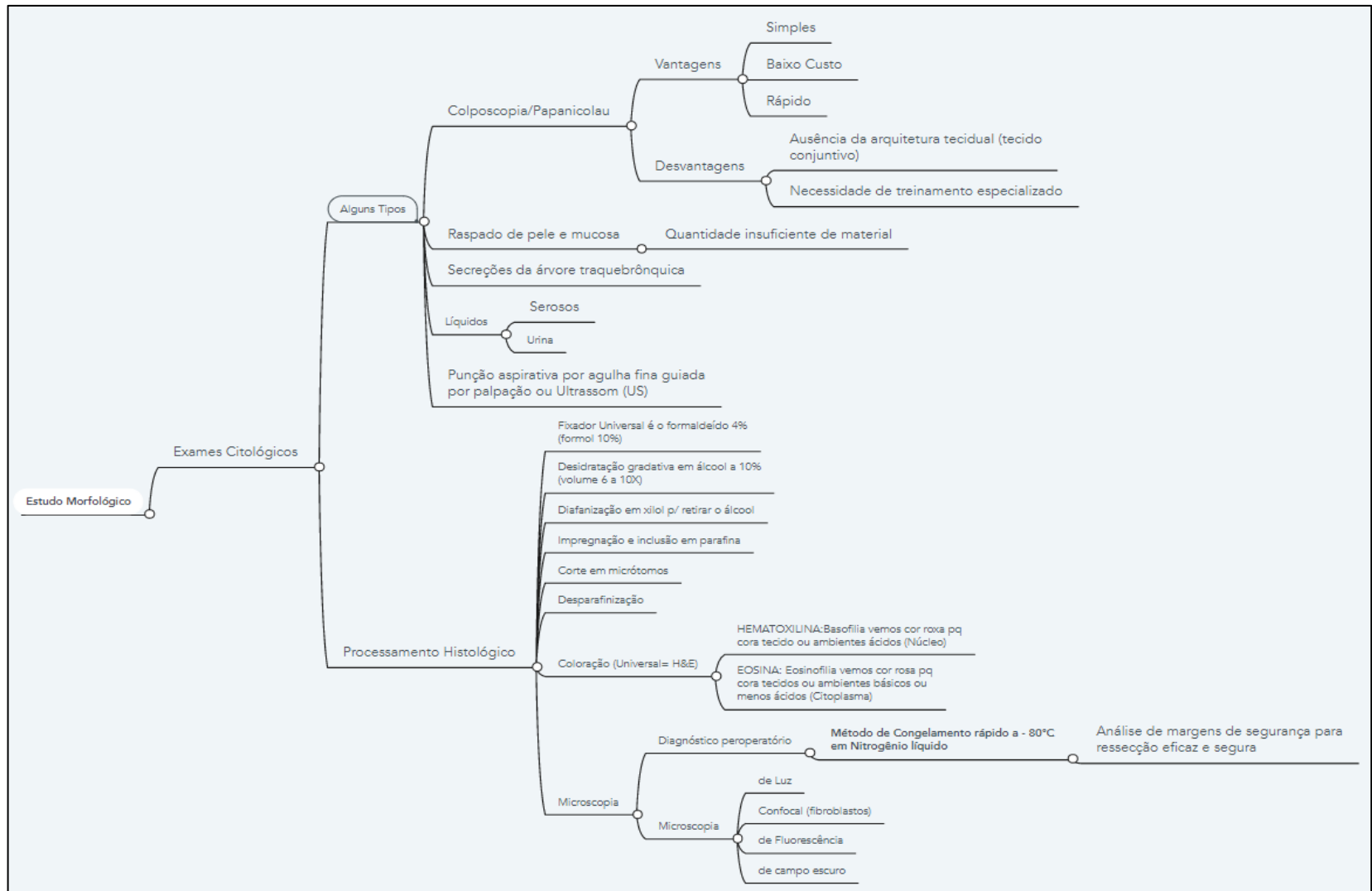


Figura 35.3 - Mapa mental referente às minúcias do estudo morfológico. Fonte: Próprio autor.

IMUNO-HISTOQUÍMICA

A Imuno-histoquímica se utiliza da reação específica de anticorpos mono ou policlonais como reagentes para identificar antígenos em células e tecidos. Desde a primeira reação imuno-histoquímica realizada no século 20, essa área tem recebido destaque e investimentos na área da pesquisa científica. É importante ressaltar que a imuno-histoquímica não se confunde com outros tipos de testes imunológicos que fornecem resultados quantitativos, como o radioimunoensaio e Elisa.

Como funcionam os testes imunoenzimáticos?

Funcionam basicamente com a marcação de antígenos com enzima que viabilizam o surgimento de substâncias coloridas no sítio da reação (cromógenos).

LESÃO E ADAPTAÇÃO CELULAR

A célula representa a unidade morfofisiológica da vida, possuindo uma estrutura biomolecular fantástica e ainda repleta de segredos que aos poucos a ciência, com muito esforço, tem decifrado ao longo dos tempos. Apesar da incrível adaptabilidade da célula ao microambiente ao qual está inserida, não são poucas as possibilidades de agentes promotores de agressão e estresse celular, seja por meios físicos como a insolação e radiação ou químico por meio de radicais livres e citocinas pró-inflamatórias mesmo por meios biológicos por meio da ação direta de vírus, bactérias e/ou fungos.

Diante das repercussões provocadas pela lesão celular, durante um certo tempo, as alterações macroscópicas e teciduais muitas vezes são imperceptíveis, no entanto as alterações ultraestruturais já se delinearam de modo que será uma questão de tempo caso as lesões sejam importantes.

De todo modo, as lesões reversíveis geralmente são caracterizadas pela tumefação generalizada da célula e de suas organelas citoplasmáticas, além de formações de bolhas na membrana plasmática com possibilidade de destacamento de ribossomos do retículo endoplasmático e agregação de cromatina. Todas essas alterações prejudicam a dinâmica energética da célula com impacto bastante negativo sobre a produção de ATP. No caso das lesões reversíveis, a célula consegue reequilibrar-se, apesar de todas as adversidades a célula não cruza o ponto de não retorno, evitando maiores prejuízos como a ativação de mecanismos de autodestruição como a apoptose.

TIPOS DE ADAPTAÇÃO CELULAR

- **Hiperplasia:** Aumento no número de células em um tecido ou órgão. Tanto pode ser fisiológica como no caso do crescimento do tecido glandular mamário quanto patológica no caso de um crescimento proliferativo causado por vírus como HPV.

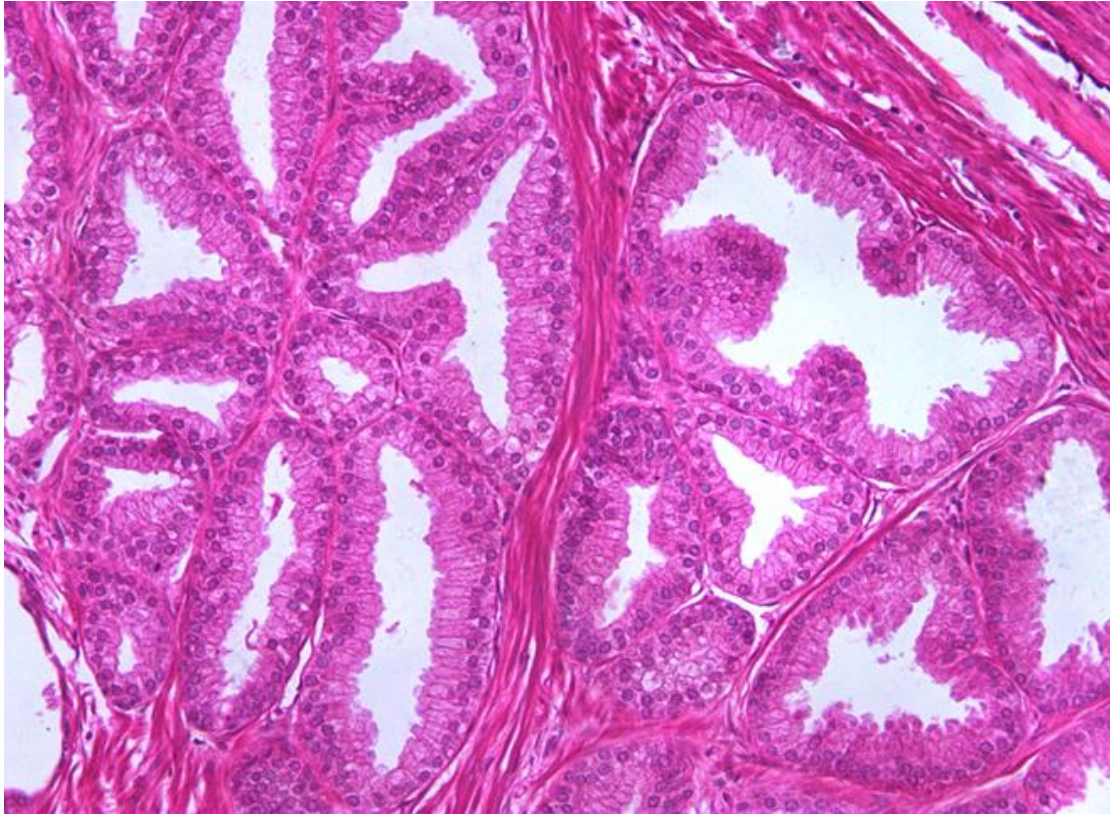


Figura 35.5 - Fotomicrografia de hiperplasia prostática, HE 20x. Imagem cedida por Sthefane Feitosa – arquivo pessoal.

- **Atrofia:** redução do tamanho de um tecido e/ou de um órgão em virtude da redução de vários fatores como o metabolismo celular, a carga de trabalho, o suprimento sanguíneo e nutricional.
- **Metaplasia:** É uma adaptação reversível em que um tipo de célula já especializada é substituída por outro grupo celular, fruto de reprogramação gênica, das próprias células sob pressão, por outro grupo celular que tenha as condições de suportar o microambiente adverso ao qual se estão submetidas. É o que ocorre, por exemplo, na presença exagerada de vitamina A ou na mudança do epitélio pseudoestratificado cilíndrico ciliado por epitélio estratificado escamoso no trato respiratório superior.

É notório que o estresse causado pelas agressões poderá causar danos irreversíveis ao material genético, contudo a depender da intensidade e do tempo da agressão existe a possibilidade que certos tipos de danos irreparáveis, levando, dessa forma, a célula a ativar um programa de suicídio denominado apoptose ou pior, em caso de a violência da agressão ser tamanha a ponto de causar morte celular sem qualquer regulação, no caso da necrose.

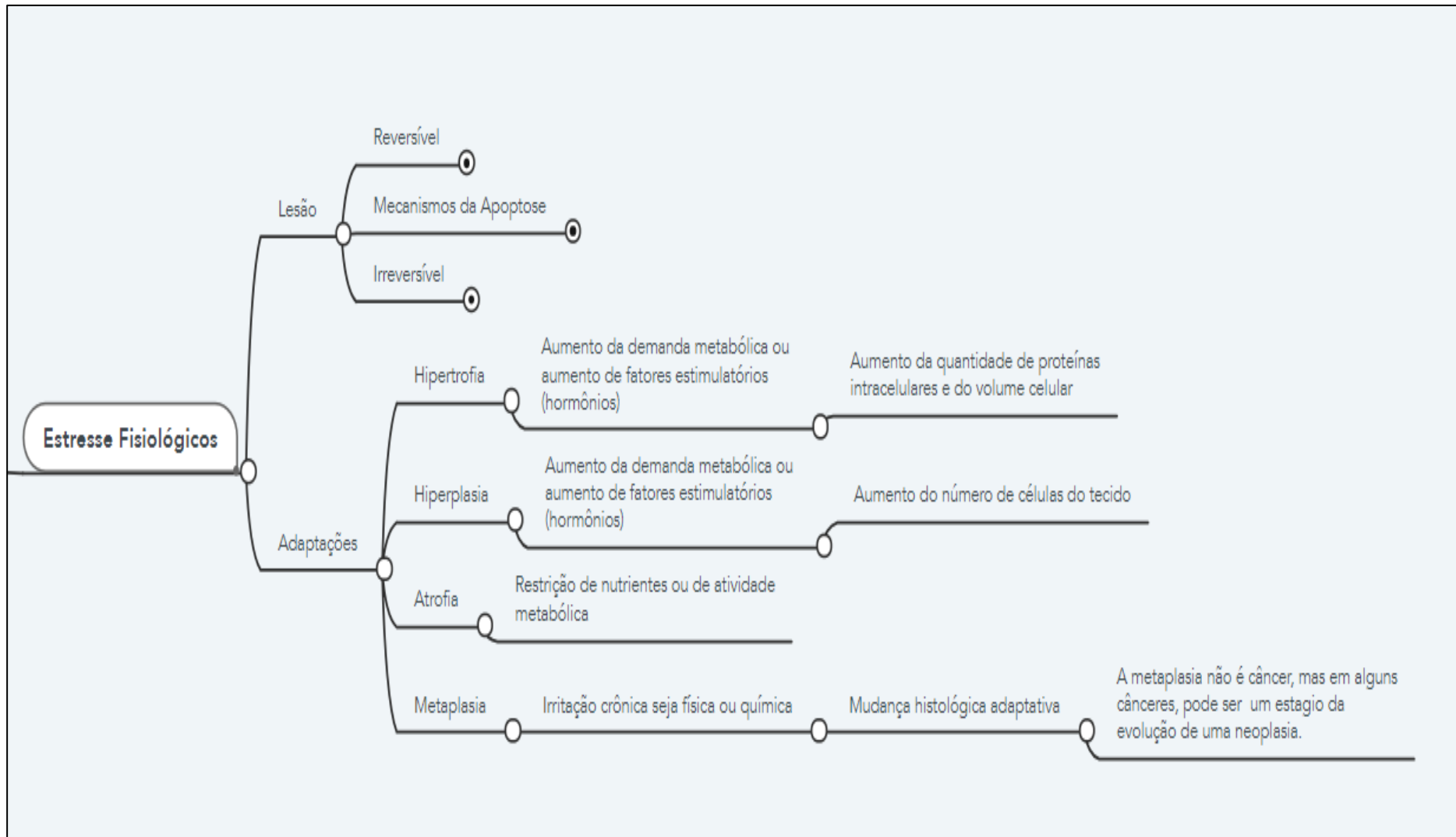


Figura 35.6 - Adaptações celulares. Fonte: Próprio autor.

TIPOS DE MORTE CELULAR: NECROSE, APOPTOSE, AUTOFAGIA E NECROPTOSE

Apesar de haver desequilíbrios hidroeletrolíticos das bombas iônicas e degeneração gordurosa bem perceptível pela visualização na microscopia óptica, além de tumefação com alterações hidrópicas e degenerações vacuolares, a lesão reversível não ultrapassa o ponto de não retorno.

Contudo, quando o tempo de lesão se torna mais pronunciado as alterações bioquímicas, seguidas das alterações ultraestruturais, alterações microscópicas e, por fim, alterações morfológicas macroscópicas tendem a romper o ponto de não retorno com possibilidade real de levar a célula a apoptose ou necrose.

Por fim, as lesões celulares podem ser causadas por agentes físicos, químicos e biológicos levando a possíveis distúrbios moleculares no âmbito gênico. A geração de espécies reativas de oxigênio (EROs) capazes de promover peroxidação das membranas celulares, alterando desta forma a permeabilidade membranas tanto das membranas externas quanto internas como a membrana plasmática e a membrana mitocondrial, respectivamente. Além disso, a alteração da fosforilação oxidativa essencial a formação de energia na forma de ATP também é comprometida, principalmente, como já fora dito, devido ao desequilíbrio iônico facilitador do influxo exacerbado de cálcio e água para o interior da célula, promotores da tumefação celular, perda de microvilosidades, formação de bolhas na membrana, aumento das concentrações séricas de ácido lático, aumento do PH sanguíneo dentre muitos outros processos danosos a célula.

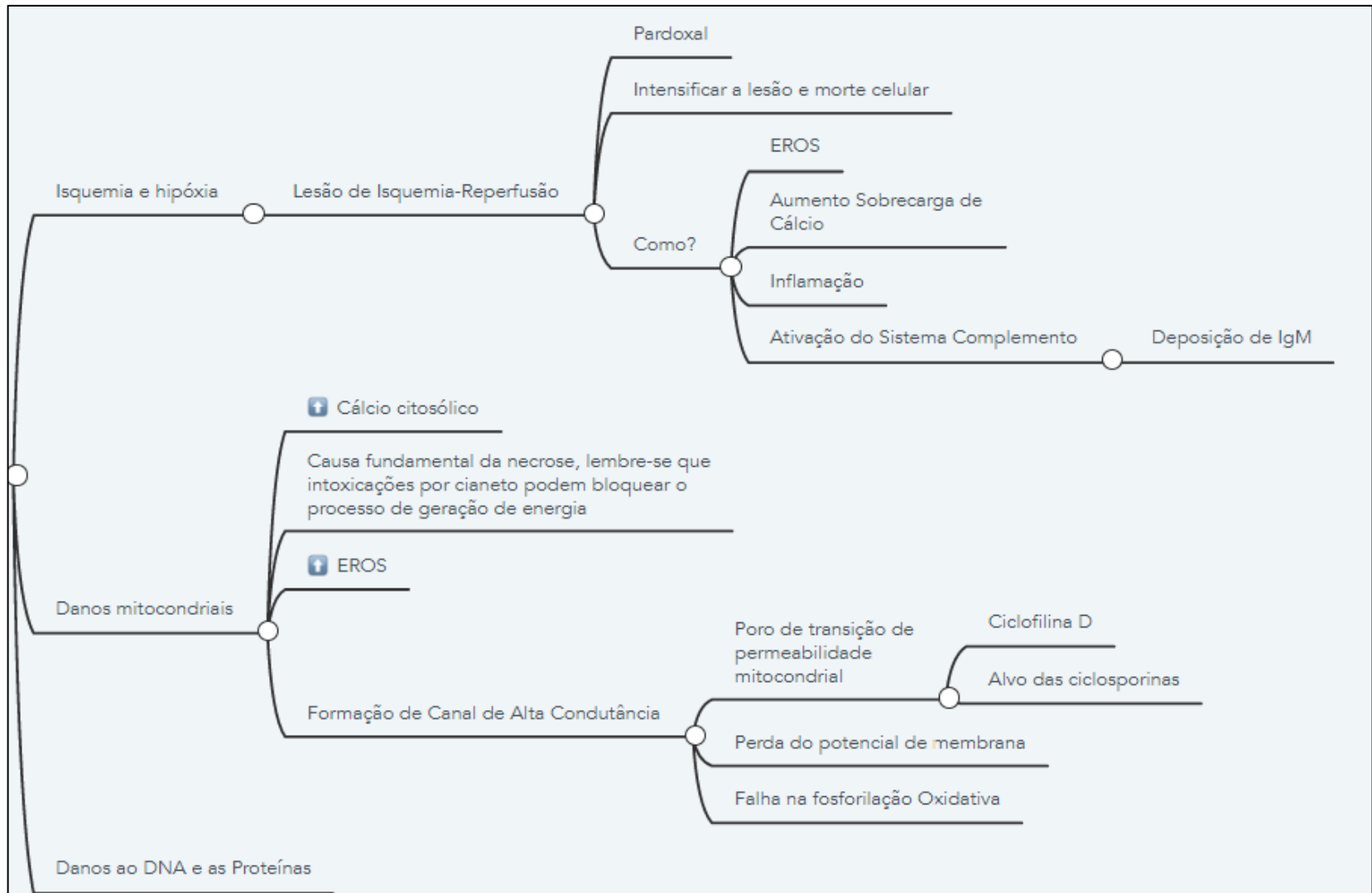


Figura 35.7 - Mecanismos de lesão celular. Fonte: Próprio autor.

NECROSE

A necrose é um tipo de morte celular, no qual a célula é destruída devido a desnaturação proteica provocada por agressão de modo que a inflamação é uma de suas consequências naturais. Essa desnaturação é provocada pela ruptura dos lisossomos com extravasamento de enzimas hidrolíticas que digerem as organelas celulares, o citoesqueleto e parte do ambiente extracelular, provocando recrutamento de leucócitos para a região do dano, ou seja, induzindo à inflamação local.

Tipos de Necrose:

- **Necrose coagulativa:** É um tipo de necrose em que se percebe a preservação dos contornos celulares e teciduais preservados, mantendo, desta forma, a arquitetura básica e o arcabouço celular bem firme e intacto, por algumas horas ou dias, até que ocorra o extravasamento natural das enzimas lisossômicas. Esse tipo de necrose ocorre com frequência no infarto de tecidos sejam eles cardíacos ou não, com exceção do cérebro.
- **Necrose Liquefativa:** É um tipo de necrose que apresenta como principal causa infecção bacteriana ou fúngica, e não há qualquer manutenção do arcabouço celular ou tecidual. Nesse tipo de necrose, a digestão das células mortas faz surgir uma massa viscosa líquida, cujo material amarelo-cremoso apresenta-se repleto de células de defesa mortas. No caso de hipóxia grave provocado por AVE isquêmico, o tecido nervoso sofre esse tipo de necrose.
- **Necrose Gangrenosa:** É mais um termo clínico utilizado na prática médica do que um padrão específico de morte celular, geralmente ocorre pela redução do suprimento sanguíneo.
- **Necrose Caseosa:** É um tipo de necrose em que há formação de granuloma com células mortas e rompidas em seu centro, presença de grumos, aparência esbranquiçada e friável, bem comum na tuberculose. Na necrose caseosa a borda inflamatória se distingue do centro granulomatoso preenchido com células gigantes advindas da fusão dos macrófagos.

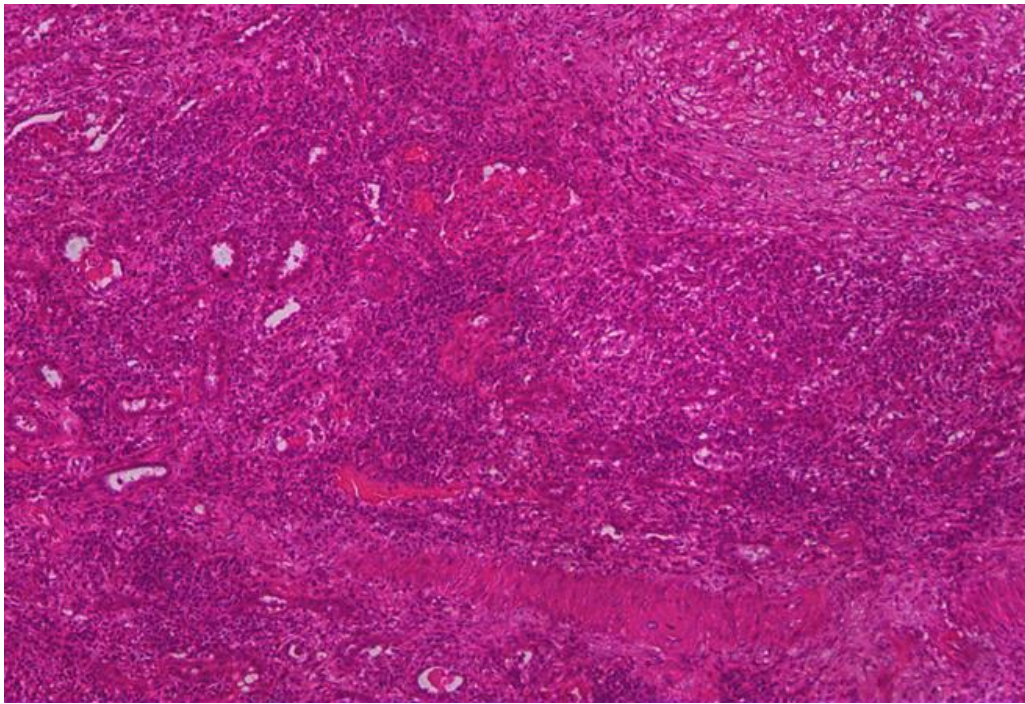


Figura 35.8 - Granuloma em rim (HE, 10 X). Imagem cedida por Sthefane Feitosa – arquivo pessoal.

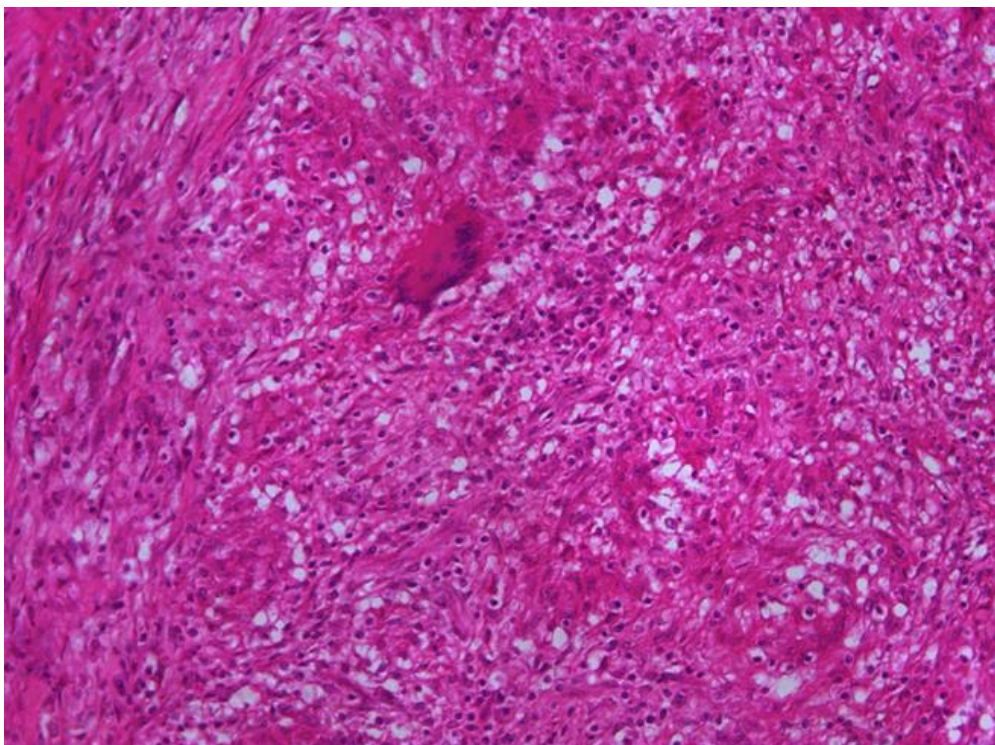


Figura 35.9 - Célula gigante multinucleada (HE, 10 X). Imagem cedida por Sthefane Feitosa – arquivo pessoal.

- **Necrose Gordurosa:** Possui áreas focais de destruição adiposa devido a ação de lipases pancreáticas ativadas no interior do pâncreas e da cavidade

peritoneal, formando áreas calcárias (ácido graxo + cálcio). Caso não haja a reabsorção ou destruição dessas células necróticas pelos leucócitos ou macrófagos M2, ocorrerá depósitos de sais de cálcio (calcificação distrófica).

- **Necrose Fibrinoide:** Bem comum nas vasculites, a necrose fibrinoide ocorre devido a reações imunes entre anticorpos e/ou sistema complemento em interação com o endotélio vascular de maneira que haja deposição de anticorpos e/ou proteínas do complemento capazes de ativar o sistema imune, atraindo células de defesa, liberação de citocinas pró-inflamatórias. Tais reações mediadas por imunocomplexos em combinação com fibrina extravasada podem ajudar a ocluir vasos sanguíneos, desencadeando inflamação local na qual um tecido róseo brilhante pode ser visualizado.

APOPTOSE

- É um mecanismo de morte intracelular programada no qual proteínas de checagem do ciclo celular e de atividade metabólica, como a RAS e a P53, disparam um programa de morte capaz de autodestruir a célula de forma regulada, com o intuito de eliminar as células que já cumpriram com seu papel vital, ou mesmo de evitar que células filhas com problemas gênicos ou metabólicos importantes se perpetuem em meio aos tecidos e órgãos saudáveis.
- Na apoptose, tem-se a ativação de enzimas endonucleases que destroem o DNA e o citoesqueleto celular, formando corpos apoptóticos marcados por fosfatidilserina, o que facilita o reconhecimento destes pelos macrófagos. Interessante salientar que na membrana dos corpos apoptóticos há trombospondina, uma proteína adesiva necessária para que evite erros de reconhecimento dos corpos apoptóticos em relação às células normais.

Peculiaridades e fatores indutores da apoptose:

- A membrana plasmática não perde a integridade;
- Não ocorre inflamação;
- Pode ser um evento fisiológico ou patológico;
- Possui duas vias de ação: Extrínseca e Intrínseca;
- As vias de ativação convergem e interagem entre si;
- Privação de fatores de crescimento e outros sinais de sobrevivência promovem a produção de membros anti-apoptóticos da família Bcl-2.

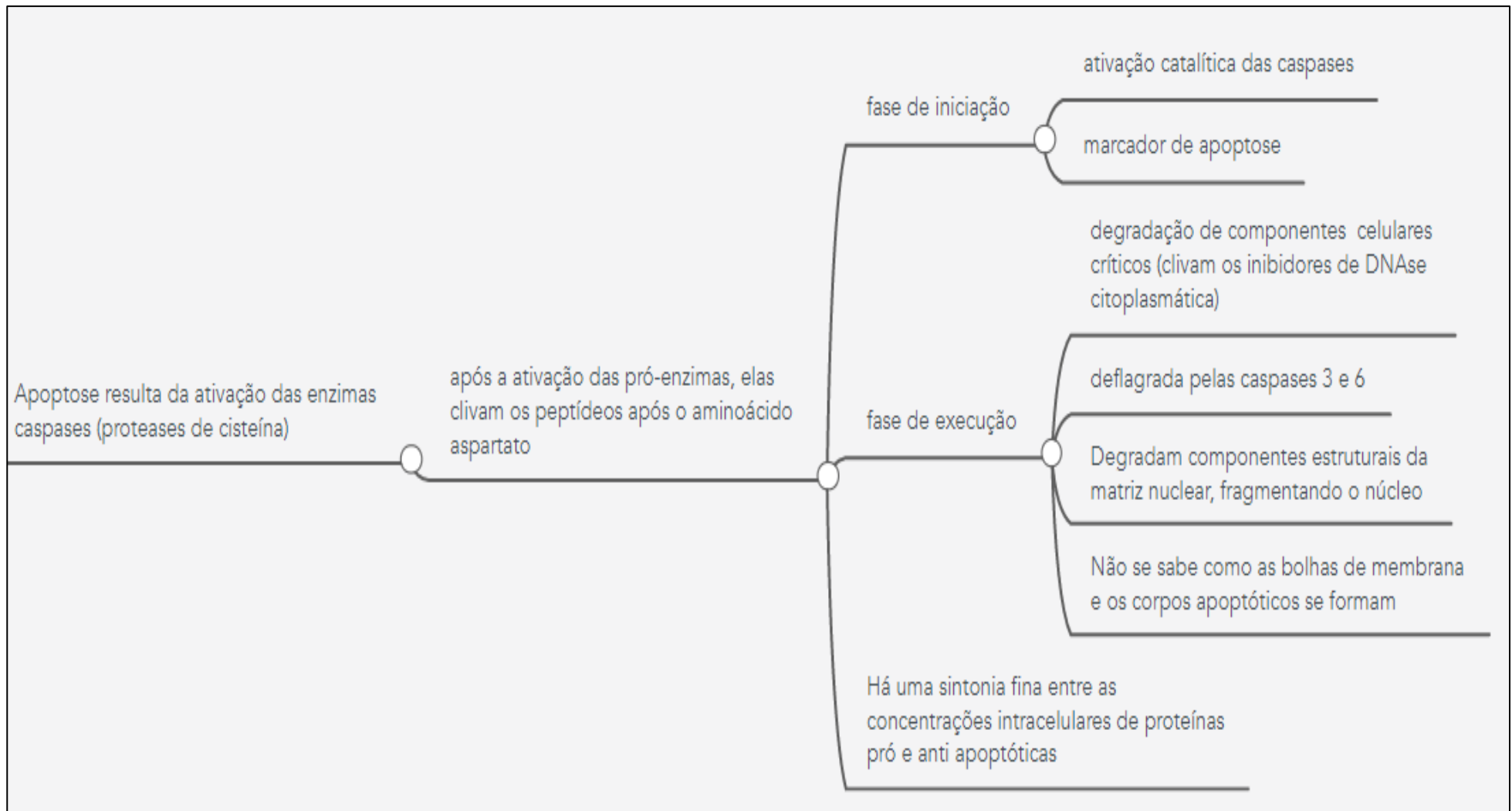


Figura 35.10 – Fluxograma sobre ativação das caspases na apoptose. Fonte: Arquivo pessoal.

VIA EXTRÍNSECA

- Ativação do receptor de morte TNFR1 pelo Fas ligante do Linfócito T;
- Ativação de FADD que ativa a pró-caspase 8 em caspase 8;
- A caspase 8 ajuda na ativação de membros da família Bcl-2 pró-apoptóticos como: BID, BAD, BIM, NOXA e PUMA (proteínas sensores do tipo BH3).

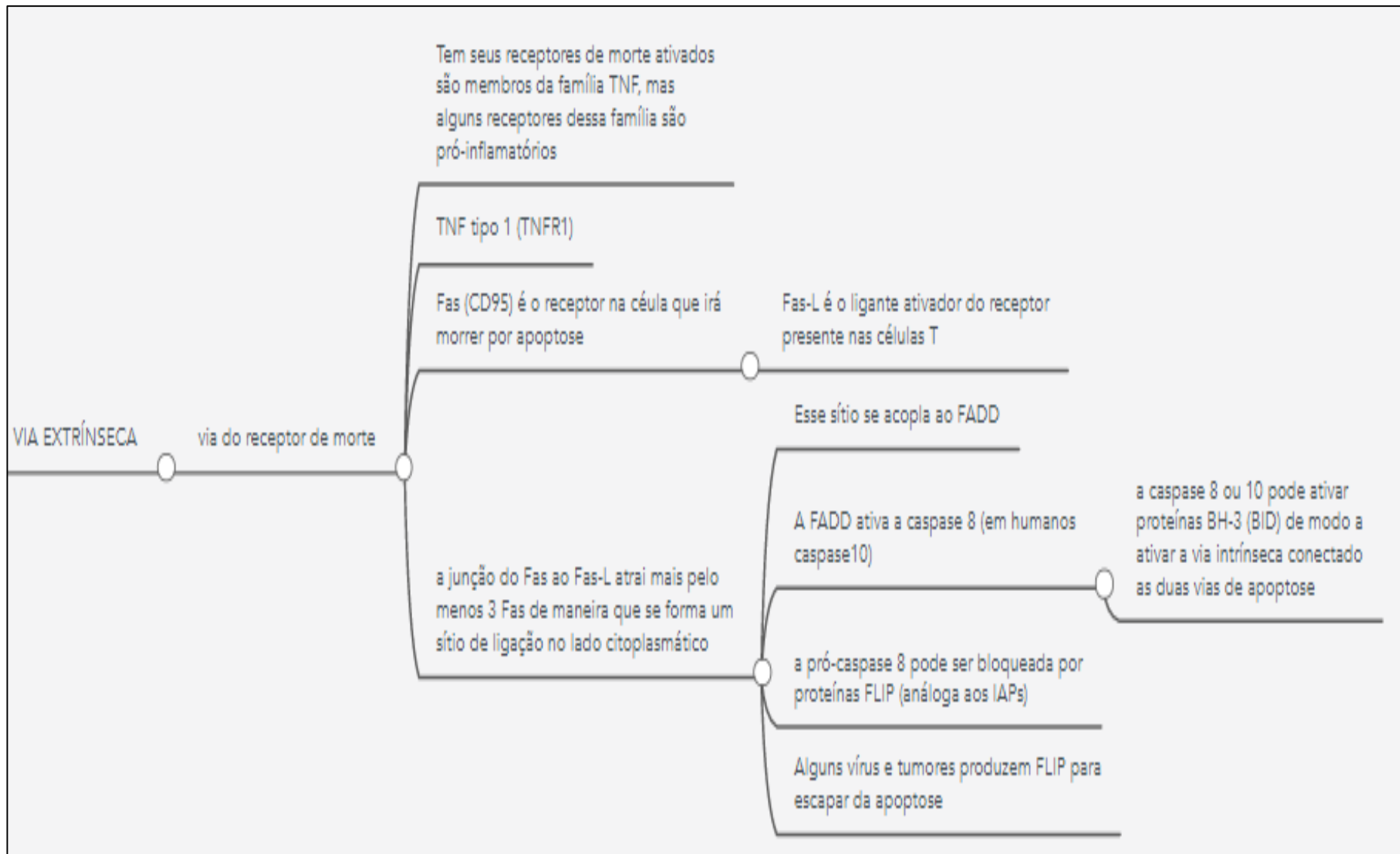


Figura 35.11 - Via extrínseca da apoptose. Fonte: Arquivo pessoal.

VIA INTRÍNSECA

- Aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial devido a maior força de ação de proteínas pró-apoptóticas;
- Ativação de proteínas pró-apoptóticas como a BAX e BAK, ambos membros da família Bcl-2 do tipo pró-apoptótico;
- A BAX e BAK se entrelaçam na membrana mitocondrial de maneira a formar canais que permitirão a passagem do citocromo c. Elemento fundamental para a ativação irreversível da apoptose por meio da ligação ao APAF-1 para formar o apoptossomo;
- O citocromo c em conjunto com outros cofatores ativam a caspase 9, uma ativadora crítica da apoptose;
- Ativação da cascata de caspases para a formação final do apoptossomo;
- A via mitocondrial é a maior responsável pelo desencadeamento da apoptose.

APOPTOSE MEDIADA POR LINFÓCITO T CITOTÓXICO (LTC)

Se dá pelo reconhecimento através do MHC tipo 1 nas células infectadas ou com expressão membranar de que estão com problemas. Nelas os LTC liberam perforinas capazes de expor o ambiente intracelular para que as granzimas adentrem sem dificuldade. As granzimas clivam proteínas exatamente nos resíduos de aspartato de modo que as vias finais da apoptose são ativadas sem a necessidade de participação das mitocôndrias ou mesmo dos receptores de morte.

AUTOFAGIA

- Nessa modalidade, há uma autodigestão lisossômica dos próprios componentes celulares, sendo um mecanismo de sobrevivência em caso de restrições nutricionais ou quando a presença das células e de suas funções se tornam dispensáveis.
- A autofagia também funciona como uma estratégia de renovação celular na qual organelas já envelhecidas são substituídas por uma linhagem mais jovem, o que pode ser percebida pela proteína marcadora de cadeia leve 3 (Lc3) capaz de selecionar células ou organelas envelhecidas para serem destruídas.

São objetivos da autofagia:

- Controle de crescimento celular;
- Supressão tumoral;
- Prevenção de danos ao DNA por estresse metabólico;
- Inibição da formação de vasos sanguíneos.

No processo de autofagia, temos as seguintes etapas:

Complexo de iniciação- Alongamento- Maturação do autofagossomo - Fusão com lisossomo - Degradação - Reciclagem dos metabólitos.

NECROPTOSE

É um sistema híbrido de morte celular, onde alguns fatores da necrose e da apoptose interpodem-se de modo a livrar a célula, por exemplo, da necessidade da ativação de caspases.

Na necroptose tem-se:

- Depleção de ATP;
- Tumefação celular;
- Liberação de enzimas lisossômicas;
- Ruptura da membrana plasmática;
- Utiliza a via extrínseca para recrutar o receptor de TNFR1 para ativar RIP 1 e RIP 2 em um complexo protéico no qual há caspase 8.

Não podemos esquecer das seguintes ações das proteínas:

- IAP: Proteínas antiapoptóticas, como a FLIP(inibe a caspase 8);
- SMAC E DIABLO: bloqueiam a ação das proteínas IAP.

ACÚMULOS INTRACELULARES, PIGMENTAÇÕES E CALCIFICAÇÕES

É possível que ocorra acúmulos de substâncias normais ou não em células, em tecidos ou em órgãos que possam ocasionar armazenamento exacerbado causador de possíveis prejuízos de ordem metabólica. Tais acúmulos podem se consequência da presença de proteínas mal-dobradas, de ausência de enzimas lisossômicas ou de ingestão de materiais.

A sílica e o amianto são exemplos de materiais não digeríveis.

ESTEATOSE (DEGENERAÇÃO GORDUROSA)

Se dá por acúmulos anormais de triglicerídeos dentro das células parenquimatosas, tanto por colesterol como por ésteres de colesterol.

Causas da esteatose:

- Substâncias tóxicas;
- Desnutrição proteica;
- Diabetes mellitus;
- Obesidade;
- Anoxia.

A obesidade pode gerar doença hepática não alcoólica gordurosa, facilitar o acúmulo de colesterol na túnica íntima dos vasos potencializando o surgimento de arteriosclerose.

O colesterol e os ésteres de colesterol são finalmente regulados pois são usados na síntese de membranas.

O acúmulo de colesterol recruta macrófagos scavenger que o metaboliza e transforma-se em células espumosas.

- **Colesterolose:** eu acúmulo de colesterol na vesícula biliar.
- **Xantoma:** aglomerado de células escamosas no tecido conjuntivo subepitelial da pele e de tendões.

PROTEÍNAS

Acumulam-se na forma de gotículas, vacúolos, agregados arredondados e eosinofílicos no citoplasma, geralmente, com aparência amorfa.

- Corpúsculos de Russel;
- Corpos de Mallory;
- Acúmulos no citoesqueleto;
- Gotículas de reabsorção nos túbulos renais.

Os acúmulos protéicos são causas de doenças como amiloidose e proteinopatias.

DEGENERAÇÃO HIALINA

Geralmente são alterações não específicas, geralmente, utilizado como um termo histológico em que alterações intracelulares ou extracelulares de aparência

rósea vítrea homogênea aparecem ao microscópio devido ao extravasamento e o depósito de proteínas plasmáticas nas arteríolas renais devido aos efeitos da hipertensão arterial, por exemplo.

GLICOGÊNIO

O glicogênio pode se acumular de forma anormal caso ocorra anormalidades no metabolismo tanto da glicose como do glicogênio na forma de vacúolos claros dentro do citoplasma.

GLICOGENOSE HEPÁTICA DO TIPO 1:

Se dá pela ausência da glicose 6 fosfatase, ocorre na doença de Von Gierke, visualizados na microscopia óptica em que os hepatócitos aparecem na forma vacuolada em tons claros.

Pigmentos exógenos não fazem parte do metabolismo celular.

CARBONO (POEIRA DE CARVÃO):

Linfócitos alveolares os transportam para linfonodos. O acúmulo de pigmentos de carbono nos pulmões é denominado de antracose.

Da mesma forma o amálgama possui prata e também pode se acumular intracelularmente.

LIPOFUSCINA:

É um polímero de lipídios e fosfolipídios, não sendo nociva, ela é insolúvel, em células mais envelhecidas. Seu aparecimento evidencia o desgaste metabólico celular, lesões por radicais livres e peroxidação lipídica de modo que a coloração amarelo ouro ou marrom se torna evidente principalmente no fígado no coração dentre outros tecidos orgânicos.

MELANINA:

É um pigmento granuloso de coloração castanho ou ocre produzido pelo metabolismo da oxidação da tirosina por meio da enzima tirosinase. O acúmulo exacerbado da melanina na pele pode indicar a doença genética de caráter recessivo conhecida por alcaptonúria. Nesse caso específico, o acúmulo de melanina é chamado de ocronose.

HEMOSSIDERINA:

A hemossiderina é um pigmento granular derivado da degradação da hemoglobina em que temos o acúmulo de ferro e de seus agregados na forma de micelas de ferritina, principalmente, em vários tecidos e órgãos como o coração o fígado e o pâncreas. O acúmulo de ferro nesses tecidos é visualizado na microscopia óptica o qual denominamos hemocromatose (acúmulo de grânulos de ferritina).

CALCIFICAÇÕES:

Processo em que ocorre deposição anormal de sais de cálcio junto com quantidades menores de ferro e de magnésio. Na placa de ateroma, por exemplo, temos calcificações.

CALCIFICAÇÃO DISTRÓFICA:

São identificados como áreas basofílicas em que ocorre necrose bem comum nas valvas semilunares devido ao acúmulo de cálcio.

CALCIFICAÇÃO METASTÁTICA:

Nesse tipo de calcificação o tecido é normal que resulta quase sempre de hipercalcemia secundária, ou seja, o tecido está vivo ao contrário do que ocorre na calcificação distrófica.

Dessa forma, níveis elevados de cálcio na corrente sanguínea pela ação do paratormônio (PTH) indicativos de hiperparatireoidismo podem desequilibrar o metabolismo do cálcio provocando esse distúrbio gerador de uma possível calcificação metastática. Uma das consequências da calcificação pode ser a geração de tumores ósseos, principalmente por conta do desequilíbrio ou distúrbio do metabolismo da vitamina D, ou mesmo por intoxicação que podem culminar com insuficiência renal.

CAPÍTULO XXXVI

DESENVOLVIMENTO DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA AGUDA

Paulo Victor Teixeira Firmino
Sthefane Gomes Feitosa

INFLAMAÇÃO

O médico e escritor romano Celsus, no Século I d.C, descreveu os 4 sinais cardinais da inflamação aguda, quais sejam: rubor (vermelhidão), tumor (inchaço), ardor (calor) e dolor (dor). Posteriormente, Rudolf Virchow adicionou a perda de função como o quinto sinal cardinal da inflamação aguda.

A inflamação aguda pode ser considerada uma resposta dos tecidos vascularizados às infecções que disparam a liberação de citocinas pró-inflamatórias e sensores de dano devido a liberação de toxinas necrose tecidual ativadoras de leucócitos. Os corpos estranhos, as reações imunes de hipersensibilidade e as lesões térmicas, também, podem ser causadores da inflamação.

Em termos gerais, a inflamação pode ser do tipo aguda ou crônica. Na inflamação aguda o início dos sintomas ocorrem de forma rápida, em minutos ou horas, o infiltrado celular se dá pela ação dos neutrófilos e a lesão tecidual em geral é do tipo leve e autolimitada apesar dos sinais locais e sistêmicos serem bem proeminentes. Quanto à inflamação crônica o início dos sintomas se dá de forma lenta, em dias ou meses, em relação ao filtrado celular temos a presença de monócitos/macrófagos e linfócitos. Quanto à lesão tecidual teremos maior severidade devido a forma progressiva do impacto da cronicidade danosa que confere sintomas e sinais locais e sistêmicos aparentemente menores e não tão preocupantes.

INFLAMAÇÃO AGUDA

A inflamação aguda se dá de forma rápida e tem curta duração, nela ocorre a liberação de exsudato e de proteínas plasmáticas formando o edema, além da

emigração de leucócitos (principalmente neutrófilos entre às 6h pós-dano até às primeiras 24 horas).

São características da inflamação

- Dilatação de pequenos vasos e levando ao aumento no fluxo sanguíneo;
- Aumento da permeabilidade da microvasculatura permite que proteínas do plasma e os leucócitos deixem a circulação sanguínea;
- A imigração de leucócitos da microcirculação, acumula-se no foco da lesão com ativação para eliminar o agente agressor;
- Aumento da pressão hidrostática junto com a redução da pressão coloidosmótica acarreta exsudação rica em proteínas plasmáticas para os tecidos.

O edema indica o excesso de fluido do tecido intersticial ou nas cavidades serosas podendo ser do tipo exsudativo ou transudativo:

Exsudato: Pode ser considerado um fluido extravascular rico em proteínas com presença de restos celulares e maior densidade, sua presença denota que a permeabilidade vascular foi aumentada por alguma injúria ou reação inflamatória vascular.

Transudato: pode ser considerado ultrafiltrado de plasma sanguíneo em razão do desbalanço coloidosmótico ao longo de algum trecho da vasculatura acometida por injúria tecidual capaz de aumentar a permeabilidade vascular. Ao contrário do exsudato, o transudato apresenta baixíssimo conteúdo proteico, ou seja, menor presença de albuminas e de outras imunoglobulinas séricas.

Fases do Recrutamento de leucócitos

- No vaso: marginação, rolamento e adesão ao endotélio;
- Diapedese (migração através do endotélio após ativação das integrinas pelas quimiocinas);
- Migração quimiotática tecidual em busca dos agentes infecciosos.

O processo de transmigração se dá, inicialmente, pelo rolamento perfeito dos leucócitos de modo que as glicoproteínas e integrinas de baixa afinidade presentes na membrana externa do leucócito rolam como uma catraca de uma bicicleta sobre o endotélio íntegro encaixando e desencaixando nas P-selectinas e E-selectinas na medida em que o movimento giratório acontece.

Todavia, caso haja alguma área de dano produtora de quimiocinas e de citocinas locais haverá a ligação destas aos próprios glicanos do endotélio vascular de modo que haverá uma adesão a superfície leucocitária em plena rolagem ativando, com isso, integrinas de alta afinidade capazes de interagir com uma integrina endotelial denominada ICAM-1 (molécula de adesão intercelular-1).

Em seguida, a transmigração que ocorre mais comumente no endotélio venular pós-capilar ou capilar pulmonar é viabilizada pela Molécula de Adesão de Célula Endotelial e Plaqueta (PCAM-1 ou CD31) promotora da liberação de colagenases e por outras proteínas de adesão como a Molécula de Adesão de Célula Vascular (VCAM-1) e a proteína de membrana CD 44 capaz de manter os leucócitos retidos na matriz extracelular dos locais em que eles forem imprescindíveis, após o processo de atração quimiotática no ambiente micro tecidual guiado por gradiente químico.

Existem doenças genéticas em que a produção das proteínas de adesão é prejudicada, e essas doenças a transmigração não ocorre efetivamente prejudicando o combate a agentes infecciosos no ambiente tecidual.

Não esqueça:

- Nas primeiras 6 a 24 horas da infecção há uma predominância de infiltrado de neutrófilos;
- Após às 24h a 48h, os neutrófilos tendem a ser substituídos por monócitos.

MEDIADORES DA INFLAMAÇÃO AGUDA

Histamina: liberada por mastócitos e basófilos devido a degranulação provocada por lesão física, química ou biológica, sendo todos esses processos lesivos.

Anafilotoxinas: são produtos do sistema complemento que também podem desencadear reações alérgicas mediadoras da inflamação aguda, capaz de provocar dilatação arteriolar com aumento de permeabilidade das vênulas. No sistema complemento nós temos ação de três vias de ação quais sejam: a via alternativa, via clássica e via da lectina.

Produtos do ácido araquidônico: Os fosfolipídeos de membrana podem ser mobilizados pela fosfolipase C de modo a formar o ácido araquidônico que por sua vez é metabolizado pela enzima Cox em prostaglandinas PGE2 e PGI2 que são precursoras das prostaciclina e do tromboxano A2.

No caso da PGI₂ ou prostaciclina temos uma ação que aumenta a vasodilatação e reduz a agregação plaquetária, já o tromboxano A₂ funciona como um vasoconstritor potencializador do aumento da agregação plaquetária.

É possível que o ácido araquidônico seja mobilizado pela ação da 5-lipoxigenase com intuito de formar leucotrienos (LTC₄, LTD₄) que, em geral, possuem tanto uma ação que permite o aumento da permeabilidade vascular como do aumento do broncoespasmo. No caso do leucotrieno LTE₄ temos como sua função principal a quimiotaxia de células de defesa.

PADRÕES MORFOLÓGICOS DA INFLAMAÇÃO AGUDA

É importante salientar que toda inflamação causa dilatação de pequenos vasos, acúmulo de leucócitos e extravasamento vascular de fluido para os tecidos

- **Inflamação serosa:** é um padrão morfológico inflamatório em que ocorre exsudação de fluido claro e de aspecto seroso com poucas células nos espaços criados pela lesão nas células ou nas cavidades corporais revestidas pelo peritônio, pleura ou pericárdio.
- **Inflamação fibrinosa:** é um padrão morfológica inflamatório em que ocorre aumento da permeabilidade vascular, permitindo a passagem de grandes moléculas para fora dos vasos através das quais é formada fibrina no espaço extracelular com aspecto de uma rede de fios eosinofílica.
- **Inflamação purulenta (supurativa):** é um tipo de padrão inflamatório em que a presença de pús (edema), no exsudato constituído por neutrófilos, células necróticas e fluido de edema com a presença de bactérias piogênicas mortas bastante comum na apendicite supurativa.
- **Úlceras:** é um defeito local ou escavação da superfície de um órgão ou tecido produzido pela perda ou desprendimento de um tecido necrótico inflamado que pode ocorrer pela perda do epitélio por ação física (pressão), química (abrasão) ou biológica (toxinas).

QUAIS OS POSSÍVEIS DESFECHOS DA INFLAMAÇÃO AGUDA?

A inflamação pode ter três desfechos possíveis quais sejam: a resolução completa ou cura, a fibrose (perda da função).

Segundo John Hunter, a inflamação não é uma doença, mas uma resposta estereotipada que tem efeito salutar para o hospedeiro.

EFEITOS SISTÊMICOS DA INFLAMAÇÃO

Qualquer pessoa que tenha sofrido uma infecção bacteriana na garganta, por exemplo, pode apresentar uma intensa irritação ou infecção devido à ação de toxinas, como o LPS, liberadas por bactérias, capazes de promover reações imunes que liberam citocinas pró-inflamatórias. Essas reações biológicas podem ser categorizadas como resposta de fase aguda da inflamação ou simplesmente síndrome da resposta inflamatória sistêmica capaz de promover alguns sinais e sintomas clínico-patológicos bem conhecidos quais sejam:

FEBRE

- Provoca elevação de 1 a 4°C na temperatura corporal;
- É provocado pela ação da interleucina 1 e TNF (pirógenos endógenos) que aumentam a concentração de enzimas no ambiente intrahipotalâmico capazes de ativar ação de neurotransmissores AMPc;
- Isso eleva o ponto de ajuste térmico hipotalâmico (*check point*);
- Os agentes inflamatórios não esteroidais (AINE) como aspirina tem o condão de inibir a síntese de prostaglandinas intrahipotalâmicas, evitando a febre.

PROTEÍNAS DE FASE AGUDA

- São proteínas plasmáticas sintetizadas pelo fígado em resposta às citocinas IL-6(CRP e fibrinogênio), IL-1 ou TNF (SAA);
- Tem a concentração elevada na presença de estímulos inflamatórios;
- Representada pela proteína C reativa (CRP), fibrinogênio proteína sérica amiloide A (SAA);
- Podem-se ligar as paredes de células microbianas para ajudar, como opsoninas, na ação do sistema complemento;
- Fibrinogênio pode-se ligar as hemácias de modo a facilitar sua deposição o que pode ser mensurado pela taxa de sedimentação do eritrócito;
- Níveis elevados CRP têm levado risco de sofrer infarto agudo do miocárdio, principalmente, em pacientes com doença arterial coronariana.

LEUCOCITOSE

- Ocorre de maneira mais pronunciada nas infecções bacterianas;

- A leucocitose ocorre pela liberação acelerada dos estoques de reserva, pois mitóticos da medula óssea;
- Essa reação imune em que neutrófilos imaturos são colocados no sangue, precocemente, é denominada de “desvio para esquerda”;
- O prolongamento da infecção estimula precursores mieloides para compensar a perda das células de defesa no combate à infecção;
- A neutrofilia é um aumento importante da contagem do número de neutrófilos;
- Nas infecções virais é comum que haja linfocitose, ou seja, aumento na contagem de linfócitos;
- Na asma brônquica, nas alergias e nas infestações parasitárias é comum que haja eosinofilia, ou seja aumento no número de eosinófilos.

Além da resposta de fase aguda outros fatores podem indicar a presença de inflamação como: pressão sanguínea e pulsos aumentados, suor diminuído, tremores, calafrios, anorexia, sonolência e mal-estar.

É importante estar atento, principalmente, nas infecções bacterianas graves potencialmente causadoras de sepse devido a liberação de LPS em alta quantidade no sangue capaz de provocar uma liberação exacerbada de IL-1 e TNF que: Induz manifestações graves como a coagulação intravascular disseminada, falência cardiovascular e distúrbios metabólicos que podem levar ao choque séptico.

INFLAMAÇÃO CRÔNICA E REPARO

A inflamação crônica pode ser consequência de uma reação aguda não resolvida, mas também pode ser uma resposta de baixo grau, silenciosa e sem qualquer aparente inflamação anterior prévia.

Em geral, apresenta duração prolongada em que a inflamação, a lesão tecidual e as tentativas de reparo coexistem em variadas combinações.

Causas:

INFECÇÕES PERSISTENTE

- Estimulam a hipersensibilidade tardia
- Tuberculose com formação de granulomas, células gigantes e presença de macrófagos, linfócitos potencializando o surgimento de necrose caseosa em alguns casos.

DOENÇAS AUTOIMUNES

- Os auto antígenos estimulam uma reação imunológica autoperpetuante que resulta em danos teciduais crônicos de natureza inflamatória como na artrite reumatoide esclerose múltipla e asma crônica.

Exposição prolongada a agentes tóxicos

- Silicose (nódulos silicóticos);
- Aterosclerose (presença de placas de gordura no epitélio vascular).

CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DA INFLAMAÇÃO CRÔNICA

- Infiltração mononuclear;
- Destruição tecidual;
- Tentativas de reparo (presença de áreas de fibrose).

AÇÃO DOS MACRÓFAGOS

- Produzem interleucina tipo 1 (IL-1) e fator de necrose tumoral (TNF) responsáveis pela destruição tecidual na inflamação crônica;
- Estão presente em maior número da inflamação crônica;
- Os macrófagos tipo M2 são responsáveis pelas tentativas de reparo;
- Eliminam microorganismos invasores;
- Possuem função de célula apresentadora de antígeno (APC);
- Os macrófagos possuem dupla origem, sendo a primeira na medula óssea a partir de células tronco hematopoiéticas formadoras de monócitos que serão convertidos em macrófagos após adentrarem nos tecidos, já a segunda origem se dá ainda no período embrionário na região do saco vitelínico e do fígado. Ao final de ambos os processos haverá macrófagos residentes nos tecidos corporais fruto de ambas as origens.
- Os macrófagos podem ser ativados pela via clássica (macrófagos do tipo M1) por meio da ação do interferon Gama através da resposta do tipo Th1, já a ativação da via alternativa se dá pela ação das interleucinas 13 e 14 responsáveis pelo surgimento dos macrófagos do tipo M2.
- A via clássica produz espécies reativas de oxigênio e óxido nítrico além de outras enzimas lisossômicas capazes de tentar destruir a gente biológicos invasores do ambiente intracelular amplificando a resposta inflamatória por

meio de interleucinas pró-inflamatórias como a IL-1, IL-12, IL-23 e quimiocinas.

- A via alternativa, através dos macrófagos M2, tenta produzir fatores de crescimento como o TGF, como tentativa do estabelecimento do reparo tecidual, por meio da fibrose capaz de gerar efeitos anti-inflamatórios neutralizadores da inflamação.

O QUE É UM GRANULOMA?

O Granuloma pode ser percebido na microscopia óptica como um foco de inflamação crônica em que há presença de macrófagos, células gigantes e epitelioides, rodeadas por um colar de células mononucleares repleto de linfócitos e, em menor quantidade, de plasmócitos. Pode apresentar área central de necrose, como na necrose caseosa. O granuloma nada mais é do que uma estratégia imune que ocorre devido a ativação da resposta do tipo th1 com a finalidade de juntar os esforços dos macrófagos em um único sentido e direção de modo a potencializar o combate a agentes infecciosos de difícil destruição.

REPARO TECIDUAL E CURA

Tem como objetivo a restauração da arquitetura dos tecidos após a lesão provocada pelo processo inflamatório

- Regeneração: ocorre principalmente nas lesões superficiais leves por meio da proliferação de células residuais sobreviventes não lesadas que substituem as células lesadas, restaurando o tecido injuriado às condições normais antes da lesão. Além disso, as células que sofreram danos apresentam potencial de diferenciação.
- Cicatriz: Ocorre principalmente nas lesões severas. Nela o tecido é intensamente injuriado de tal forma que não há viabilidade para a recomposição por completo. Desta forma, a deposição de tecido conjuntivo fibroso rico em colágeno compromete parcial ou totalmente a função original do tecido.

Caso o processo de inflamação seja defeituoso haverá maiores chances de infecções devido uma falha desses mecanismos iniciais de defesa da imunidade inata.

Se porventura a inflamação for excessiva a intensidade da injúria tecidual pode desregular o sistema imune potencializando o surgimento de autoantígenos antes bem tolerados, mostrando que os mecanismos inflamatórios possuem uma regulação fina importante para a homeostase corporal.

REGENERAÇÃO E REPARO

TIPOS DE TECIDOS

- **Tecidos Lábeis ou Instáveis**

São células com baixo nível de especialização e diferenciação, podendo ser substituídas devido a presença de células-tronco proliferativas, esse evento é presente em revestimento das mucosas e na pele.

- **Tecidos Estáveis**

As células estáveis têm uma capacidade proliferativa mais limitada, dependendo da ativação de células quiescentes em estado de repouso em nível de G0 do ciclo celular por respostas à lesão ou à perda de massa tecidual. Como exemplo, temos as células musculares nas quais estão presentes células satélites, os hepatócitos, os pneumócitos, as células renais e as pancreáticas.

- **Tecidos Permanentes**

Os tecidos permanentes são bem diferenciados, não se proliferando na vida pós-natal. Os neurônios e os cardiomiócitos são exemplos clássicos.

REGENERAÇÃO

Para que a regeneração seja efetiva é necessário que ocorra uma perfeita interação entre as células proliferativa e a matriz extracelular (MEC) composta por proteínas estruturais fibrosas como colágeno e elastina, glicoproteínas adesivas e proteoglicanos capazes de ancorar e dar o suporte necessário para que as células se organizem satisfatoriamente.

- A regeneração é a proliferação celular controlada pelos fatores de crescimento e pelo desenvolvimento de células maduras a partir de células tronco que necessita da presença do arcabouço de estroma da matriz extracelular para poderem proliferar-se de maneira organizada;
- A matriz extracelular (MEC) oferece ao microambiente tecidual suporte mecânico, controle do crescimento celular, manutenção da diferenciação

celular, arcabouço para a renovação tecidual, além de armazenamento e apresentação de moléculas reguladoras como FGF e HGF;

- Ocorre nos órgãos parenquimatosos com populações de células estáveis como o pâncreas, as supra-renais, a tireoide, o fígado dentre outros órgãos;
- O fígado tem uma capacidade ilimitada de regeneração em condições saudáveis, ou seja, sem que seja acometimento por infecções ou inflamações;
- As células de Kupffer produzem IL-1 em uma primeira fase regenerativa que atua sobre os hepatócitos de modo a expressar receptores EGFR e met para TGF-alfa e HGF, respectivamente, deslocando o ciclo celular de G0 para G1 para a promoção da proliferação celular dos hepatócitos;
- No caso da hepatectomia parcial há hiperplasia compensatória que aumenta o volume e a capacidade funcional dos lobos ficaram após o procedimento cirúrgico;
- A regeneração necessita que a angiogênese seja eficaz para suprir os tecidos com oxigênio e nutrientes. Além disso, é necessária a formação de um tecido de granulação.

CURA DE FERIDAS CUTÂNEAS

Ocorre em três fases: inflamação, proliferação e maturação, não necessariamente nessa ordem podendo haver sobreposição de fases;

Desde a lesão inicial ocorre agregação plaquetária e formação de coágulo típico da fase inflamatória que ajuda na formação do arcabouço para as células migratórias que são atraídas pelos fatores de crescimento e pelas citocinas liberadas na área lesada;

Desse momento em diante, ocorre a formação do tecido de granulação após 24 a 72h da ocorrência da lesão, seguida de proliferação e migração de células do tecido conjuntivo(fibroblastos) para reepitelizar a superfície lesada se dará em 5 a 7 dias com neovascularização máxima e preenchimento da ferida;

Por fim, ocorre o depósito de matriz extracelular com o consequente remodelamento tecidual seguido por contração da ferida já em cicatrização.

NOTAS IMPORTANTES:

- Entre 48 e 96 horas após a lesão, ocorre uma importante substituição dos neutrófilos pelos macrófagos M2 que serão responsáveis pelo reparo tecidual.
- Os macrófagos M2 removem tecidos resíduos extracelulares mortos, além de promover angiogênese e deposição de matriz extracelular juntamente com os fibroblastos.
- Os macrófagos M2 liberam várias citocinas e quimiocinas como TNF, PDGF, TGF- β e FGF que não só atraem os fibroblastos quimiotaticamente, mas os estimulam a produzir o conteúdo da MEC.

CICATRIZAÇÃO DE PRIMEIRA INTENÇÃO

- É a forma de cicatrização quando ocorre lesão com perda da camada epitelial, apenas;
- No decurso de 3 a 7 dias ocorre deposição de tecido de granulação, culminando com a união fibrosa dos tecidos pela deposição de colágeno e tecido conjuntivo;
- É o processo que se desenvolve nas incisões cirúrgicas;
- Viabilizada pelos três processos: inflamação, proliferação e maturação

CICATRIZAÇÃO POR SEGUNDA INTENÇÃO

- É a forma de cicatrização quando ocorre uma perda mais extensa de células, como ocorre em grandes feridas, em abscessos e em ulcerações;
- A contração da ferida se dá em grandes feridas de superfície, na maioria das vezes. A contração diminui as margens dérmicas e a área de superfície da ferida;
- Geralmente, a resistência da pele fruto do processo de cicatrização chega a 80 a 90 % da pele íntegra após 1 mês do início do processo de reparo.

ÚLCERA

É a exposição do tecido conjuntivo devido a ocorrência de danos no revestimento epitelial.

FIBROSE

Apesar da deposição de colágeno fazer parte do processo natural de reparo, na fibrose temos excesso de deposição de colágeno dentre outros componentes da matriz extracelular. Normalmente, esse processo se dá em lesões teciduais de natureza crônica causando, a depender do tamanho da lesão, disfunção e insuficiência nos órgãos acometidos.

QUELOIDES

Acúmulo excessivo de colágeno em que a cicatriz se torna hipertrófica ou saliente. É comum em pessoas de pele negra que tenham sofridos traumas que tenham atingido áreas profundas;

- **Deiscência:** É a abertura espontânea dos pontos cirúrgicos ou da cicatriz ao longo da linha de incisão cirúrgica. É comum que ocorra devido ao desrespeito às orientações do pós-operatório, mas pode ocorrer pelo aumento da pressão intra-abdominal por tosse ou por vômito devido a fraqueza do tecido;
- **Evisceração:** É a extrusão das vísceras abdominais através de uma ferida cirúrgica.

CAPÍTULO XXXVII

DISTÚRBIOS HEMODINÂMICOS I: EDEMA, HIPEREMIA, CONGESTÃO E HEMORRAGIAS

Paulo Victor Teixeira Firmino
Sthefane Gomes Feitosa

As doenças que influenciam na homeostase do sistema cardiovascular serão analisadas neste capítulo devido ao fato de serem precursoras de desequilíbrios hemodinâmicos que pode ser potencializado por movimentos de líquidos e de solutos entre o meio intracelular e o meio intersticial.

EDEMA

O aumento da pressão capilar ou a diminuição da pressão osmótica pode aumentar a saída de líquido para o ambiente intersticial. Esse líquido pode ser exsudato inflamatório rico em proteínas plasmáticas ou transudato, um tipo de líquido pobre em proteínas plasmáticas bem próximo a ultrafiltrado de plasma comum aos estados de insuficiência cardíaca, renal, hepática e alguns tipos de desnutrição;

O aumento da pressão capilar ou a diminuição da pressão coloidosmótica pode aumentar o volume de líquido intersticial, principalmente se a drenagem venosa e linfática estiver, de alguma forma, comprometida;

Se o edema no meio intersticial for generalizado em todo tecido conjuntivo subcutâneo daremos a denominação de anasarca, se o edema for localizado em um compartimento específico receberá a devida denominação de efusão relacionada aos ambientes anatômicos considerados como:

- **Hidrotórax:** Presença de acúmulo líquido no espaço pleural;
- **Hidropericárdio:** presença de líquido no espaço pericárdico;
- **Hidroperitônio ou ascite:** presença de líquido espaço peritoneal.

Sinal de cacifo: É um sinal evidenciado pela marca de depressão da pressão digital sobre um tecido cutâneo edemaciado.

Possíveis causas do edema não inflamatório:

- Aumento da pressão hidrostática;
- Redução da pressão osmótica plasmática;
- Retenção de sódio e água;
- Obstrução linfática.

Edema dependente: É aquele influenciado pela gravidade, pode ser evidenciado pelo inchaço das pernas quando o paciente está em posição ortostática

Edema cerebral: Pode ser localizado, no caso do edema cerebral generalizado há expansão da massa cefálica suficiente para estreitar os sulcos e giros devido a maior pressão contra a calota craniana.

Possíveis consequências do edema:

- O edema nos espaços alveolares pode comprometer a troca gasosa a partir do acúmulo de líquidos nos septos alveolares;
- O edema cerebral apresenta risco de morte, principalmente se houver herniação de alguma estrutura, como as tonsilas cerebelares, seja expulsa pelo forame magno e ocasione lesão nas estruturas bulbares.

HIPEREMIA E CONGESTÃO

São o resultado do aumento do volume sanguíneo nos tecidos corporais.

A hiperemia é um processo ativo resultante da dilatação arteriolar, levando a um aumento do fluxo sanguíneo, evidenciado pelo eritema presente no esforço físico dos músculos esqueléticos, na coloração da pele durante a manobra de valsalva e nos locais inflamados;

Já a congestão é um processo passivo fruto da redução fluxo sanguíneo em um tecido em nível local ou sistêmico;

A estase dos eritrócitos provoca um aspecto visual no tecido que varia do vermelho ao azul cianótico;

Caso a congestão passiva tenha status de cronicidade no tempo, o risco de hipóxia crônica pode resultar em lesão tecidual isquêmica e cicatrização.

HEMORRAGIA

É definida como o extravasamento de sangue para o espaço extravascular. Dessa forma o sangue pode extravasar para o ambiente extracorpóreo ou se acumular em tecidos (hematomas) e em espaços corporais fechados;

Petéquias: São micro hemorragias na pele com tamanho que varia de 1 a 2 mm, comum na trombocitopenia ou em situações de aumento da pressão intravascular;

Púrpuras: São hemorragias mais pronunciadas maiores que 3 mm decorrentes de inflamação vascular, no exemplo, das vasculites ou mesmo ter associação com traumas e com fragilidade vascular;

Equimose: São hematomas subcutâneos maiores que 1 ou 2cm em que os glóbulos vermelhos são degradados e fagocitados pelos macrófagos. Neles a hemoglobina de cor vermelho-azulada é metabolizada em bilirrubina de cor azul-esverdeado e, às vezes, em hemossiderina de cor marrom dourada.

O acúmulo de sangue em uma cavidade corporal pode ser denominado de acordo com a localização, como é o caso do hemotórax, hemopericárdio ou hemartrose (nas articulações).

Pacientes com hemorragias excessivas podem desenvolver icterícias devido à intensa destruição eritrocitária e de hemoglobina.

Os impactos clínicos da hemorragia dependem do percentual de volume sanguíneo perdido.

Sendo que maiores perdas volêmicas podem ocasionar choque hemorrágico ou hipovolêmico.

CAPÍTULO XXXVIII

DISTÚRBIOS HEMODINÂMICOS II: TROMBOSE, EMBOLIA, INFARTO E CHOQUES

Paulo Victor Teixeira Firmino
Sthefane Gomes Feitosa

HEMOSTASIA

A hemostasia normal tem a capacidade de conferir o sangue no estado líquido, facilitando a fluidez necessária para que a hemodinâmica circulatória possa ocorrer de modo satisfatório com a distribuição dos gases respiratórios e dos nutrientes necessários à vida. Contudo, em alguns casos em que há lesão tecidual ou mesmo endotelial é necessário que um coágulo sanguíneo seja produzido para evitar hemorragias e perdas volêmicas por meio do processo da coagulação sanguínea.

Em suma, podemos afirmar que a hemostasia é o processo pelo qual sangue coagula nos locais de lesão vascular devido à formação do tampão fibrino-plaquetário;

A ocorrência de uma lesão endotelial provoca o acionamento de mecanismos neurogênicos reflexos liberadores de vasoconstritores potentes como em endotelina, capaz de promover vasoconstrição arteriolar para amenizar o extravasamento de sangue, além de agregantes plaquetários como o tromboxano A₂ (TxA₂);

A referida lesão endotelial expõe a matriz extracelular e o colágeno subendotelial, nela está presente o fator de Von Willebrand capaz de ativar mecanismos trombogênicos que facilitam a aderência e ativação plaquetária. Com isso, em alguns instantes ocorrerá a adesão da plaqueta ao endotélio lesado, alteração de sua forma, liberação de grânulos para recrutar outras plaquetas, além

de formação do tampão hemostático, finalizando a etapa inicial da hemostasia primária;

Na etapa seguinte, a hemostasia secundária mobiliza o fator tecidual e a expressão de complexos fosfolipídios para ativar o processo de transformação da trombina em fibrina polimerizada através do processo da cascata de coagulação que promove a deposição de fibrina;

Posteriormente, a fibrina polimerizada e o agregado plaquetário sofrem contração de modo a formar um tampão permanente, sólido capaz de prevenir hemorragias. Dessa fazendo diante após a recuperação do tecido endotelial haverá uma tendência de o agente fibrinolítico suplantar em os agentes trombogênicos;

É importante salientar que o tempo de protrombina (TP avalia a função proteica da via extrínseca da cascata de coagulação onde estão envolvidos: o fator tecidual, fosfolipídios e o cálcio;

Já o tempo de tromboplastina parcial (TTP) tem como função avaliar as funções das proteínas envolvidas na via intrínseca;

O plasma sanguíneo pode ser coagulado por meio da adição de cargas negativas que provocam a ativação do fator XII (fator Hageman), também ativado pelos fosfolipídios e pelo cálcio;

A via intrínseca é um processo de coagulação que ocorre no ambiente intravascular na presença de sangue e de uma superfície carregada representada pelo colágeno subendotelial;

A via extrínseca é um processo de coagulação que tende a ocorrer no ambiente extravascular, ou seja, intersticial devido à influência do fator tecidual capaz de formar um complexo trimolecular, junto com o cálcio e com o fator VII ativado;

A via intrínseca inicia-se por meio da ativação do fator XII (Fator de Hageman) por meio da ação da calicreína e de proteínas de carga negativa. O fator XII ativado ajuda a ativar o fator XI que por sua vez ativa o fator IX. A trombina ajuda a ativar o fator VIII. O auge da via intrínseca se dá com a formação de um complexo trimolecular fruto da união dos fatores VIII e IX entrelaçados com o cálcio. Esse complexo trimolecular ativa o fator X que representa o ponto de convergência entre as vias intrínseca e extrínseca;

A via extrínseca também forma um complexo trimolecular, sendo seus componentes: o fator tecidual (ativador do fator VII), o fator VII e o cálcio. Juntos esse complexo tem a capacidade de ativar o fator X, porém com uma intensidade 50 vezes menor que o complexo trimolecular da via intrínseca;

O próximo passo seria a conversão da protrombina em trombina que necessita de um complexo de enzimas trimolecular denominado protrombinase (união dos fatores X ativado, fator V ativado e cálcio);

Por fim, teremos a disponibilidade de trombina capaz de converter o fibrinogênio em monômeros de fibrina que serão estabilizados pela ação do fator VIII na formação das ligações alfa-gama entre as moléculas de fibrina.

É importante salientar que o endotélio vascular libera fatores paracrinos com os vasodilatadores óxido nítrico e prostaciclina responsáveis pelo aumento do fluxo sanguíneo e pela inibição da adesão plaquetária ao endotélio vascular, respectivamente.

A fibrina retém eritrócitos, leucócitos e plaquetas que interagem entre si numa trama que contém actina e miosina responsáveis pela contração do coágulo, expelindo o soro e estabilizando o tampão plaquetário.

Realizado o processo de cura no endotélio vascular, tem-se como oportuno destruir o coágulo por meio do processo de fibrinólise. Esse processo utiliza o plasminogênio produzido no fígado como substrato para produzir a plasmina, uma protease fibrinolítica ativada pela ação de catalisadores como o ativador do plasminogênio tecidual t-PA.

Não esqueça:

- O PAI (inibidor do ativador de plasminogênio) tanto pode ser produzido pelo endotélio (PAI-1) como pela placenta (PAI-2). Sua função é inibir a conversão do plasminogênio em plasmina.
- Antitrombina III inibe o fator X e a trombina, principalmente devido a ação da heparina que potencializa a afeição de sua ligação pelo fator X e pela trombina
- A trombomodulina pode se ligar à trombina, transformando-a em um agente anticoagulante, devido a consequente ativação da proteína C capaz de inibir o fator V ativado e o fator VIII ativado;
- A proteína S é um cofator que ajuda a proteína C a realizar sua função;

- Além de inibir o fator V e VIII, a proteína C inibe o PAI, facilitando a fibrinólise;
- A maioria dos fatores e proteínas da coagulação dependem da vitamina K;
- Os subprodutos da fibrina (FSP) na degradação do tampão plaquetário(trombo) atuam como anticoagulantes fracos, sendo o dímero-D utilizados no diagnóstico de estados trombóticos anormais como na coagulação intravascular disseminada (CID), trombose venosa profunda (TVP) e no tromboembolia pulmonar (TEP).

TROMBOSE

- A trombose é caracterizada pela solidificação do sangue no leito vascular ou mesmo no interior das câmaras cardíacas de um indivíduo vivo
- Na Tríade de Virchow que é consubstanciada pela lesão endotelial, pelo estado de hipercoagulabilidade e pelo fluxo sanguíneo anormal.

1. LESÃO ENDOTELIAL

- As lesões endoteliais provocam ativação plaquetária necessária a formação de trombos tanto no interior das câmaras cardíacas quanto na vasculatura sistêmica;
- O aumento da tensão de cisalhamento contribui para a formação do trombo;
- Esse tipo de lesão expõe o colágeno subendotelial, o fator de Von Willebrand e o fator tecidual responsáveis pela disfunção endotelial;
- Um dos impactos dessa disfunção é a alteração funcional na ação da trombomodulina, importante modulador da atividade da trombina na interação pelo PAR;
- Além disso, o endotélio inflamado pode reduzir a função de substâncias anticoagulantes como a proteína C e a proteína inibidora do fator tecidual, estabelecendo o estado pró-trombótico potencializado pela redução da atividade fibrinolítica das substâncias ativadoras do plasminogênio tecidual (t-PA) devido a liberação de inibidores do plasminogênio tecidual (PAI) pelo endotélio.

2. ALTERAÇÕES DO FLUXO SANGUÍNEO NORMAL

- O turbilhonamento do fluxo sanguíneo permite uma maior interação das paquitas com endotélio. Além disso, o fluxo sanguíneo contracorrente promove o aparecimento de bolsas de estase local.
- A estase é um dos principais fatores que contribuem para ativação do endotélio e o consequente aparecimento da trombose venosa.
- Esse processo aumenta as concentrações de fatores pró-coagulantes, adesão de leucócitos e liberação de citocinas pró-inflamatórias.
- Dilatações aórticas (aneurismas) provoca estase local e são propensas a trombose e rupturas
- A presença de placas ateroscleróticas além de expor o fator de Von Willebrand e o fator tecidual causa turbulência do fluxo sanguíneo, é como se você colocasse uma pedra no meio do fluxo da água corrente. A consequência natural seria uma alteração do fluxo laminar de água e consequente turbilhonamento.

3. ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDADE

Também chamada de trombofilia, o estado de hipercoagulabilidade ocorre devido a distúrbios sanguíneos que predisõem o surgimento da trombose.

Distúrbios primários

- São as mutações do gene do fator V e do gene da protrombina
- A substituição de arginina por glutamina no resíduo a 506 causa resistência à inativação pela proteína C reativa do fator 5 de Leiden.
- Alterações no gene da protrombina elevam os níveis dos fatores V, IX e XI e fibrinogênio.

Secundários

São adquiridos a partir do estilo de vida de cada pessoa

A obesidade e o tabagismo provocam um estado de hipercoagulabilidade cujos mecanismos ainda são desconhecidos.

O avançar da idade provoca estados de hipercoagulabilidade devido a menor produção de prostaciclina pelo endotélio vascular.

A trombocitopenia induzida por heparina não fracionada (TIH) e a síndrome do anticorpo fosfolípide são fortes indutores do estado de hipercoagulabilidade.

São estados de hipercoagulabilidade:

Causados por defeitos genéticos ou primários:

- Mutação do fator 5;
- Mutação do gene da protrombina.

Causas raras de hipercoagulabilidade:

- Deficiência de antitrombina 3;
- Deficiência de proteína C;
- Deficiência de proteína S.

Causas muito raras:

- Defeitos na fibrinólise;
- Homocistinúria homozigótica.

Causados por defeitos secundários

Alto risco de trombose

- Repouso ou imobilização prolongada;
- Infarto do miocárdio;
- Fibrilação atrial;
- Lesão tecidual causada por cirurgia fratura ou queimadura;
- Câncer;
- Válvulas cardíacas protéticas;
- Coagulação intravascular disseminada;
- Trombocitopenia induzida por heparina;
- Síndrome do anticorpo fosfolípide.

Baixo risco de trombose

- Cardiomiopatia;
- Síndrome nefrótica;
- Estados hiper-estrogênicos;
- Uso de anticoncepcional oral;
- Anemia falciforme;
- Tabagismo.

A síndrome da trombocitopenia induzida por heparina não fracionada reduz o número de plaquetas e induz a formação de anticorpos que reconhecem a heparina

e o fator lactário 4 na superfície plaquetária ponto essa combinação potencializa o estado pró trombótico, podendo ser evitada com o uso de heparina de baixo peso molecular inibidores do fator X e da trombina.

A síndrome do anticorpo antifosfolípide (antiga síndrome da do anticoagulante lúpico) pode provocar desde trombozes recorrentes, aborto, vegetações das valvas cardíacas e trombocitopenia, além de microangiopatias na microvasculatura dos rins, o que pode causar insuficiência renal. Nessa síndrome os anticorpos antifosfolípídeos se associam a B2 glicoproteína I, causando coagulação. É importante salientar que essa síndrome prejudica a placentação, sendo causa de abortos recorrentes.

O trombo é uma massa sólida de sangue que fica preso à superfície vascular onde foi gerado.

Destinos do trombo

- **Propagação:** os trombos acumulam plaquetas e fibrina as adicionais que provocam seu crescimento
- **Embolização:** É o desprendimento ou desalojamento do trombo da parede vascular na qual foi gerado, passando a viajar pelos vasos sanguíneos.
- **Dissolução:** É um processo de desfazimento do trombo por meio da ação de agentes fibrinolíticos como a plasmina devido a ação do t-PA.
- **Organização e recanalização:** é um processo de formação de canais capilares devido a proliferação de células endoteliais, células lisas e fibroblastos para dentro do trombo já organizado. Em geral, a recanalização incorporou trombo a parede vascular, transformando em uma massa de tecido conjuntivo.

Detalhes importantes sobre Hemostasia:

- Os trombos de válvulas cardíacas são denominados vegetações.
- As linhas de Zahn estão no trombo, elas representam depósitos esbranquiçados mais claros de fibrina, alternando-se com camadas avermelhadas mais escuras ricas em hemácias.
- O êmbolo é um coágulo que se move, enquanto o trombo é um coágulo fixo.
- Os êmbolos podem causar congestão e edema dolorosos em locais distantes de sua origem, aumentando o risco de mobilizarem-se nos pulmões na forma de tromboembolia pulmonar (TEP).

- A trombose venosa (flebotrombose) pode ser classificada em superficial e profunda. A trombose venosa profunda (TVP), geralmente, envolve as veias profundas da região ilíaca, da coxa, da região poplíteia e da perna, enquanto a trombose venosa superficial provoca dilatações varicosas superficiais na veia safena.
- A circulação colateral é fundamental para que o fluxo sanguíneo seu curso sem que as obstruções prejudiquem a perfusão tecidual. O escape via circulação colateral pode tornar as obstruções assintomáticas em até 50 % dos casos de TVP.
- A trombose arterial, potencializada pela aterosclerose, é ainda mais grave devido haver impedimento da perfusão sanguínea aos tecidos corporais, caso ela ocorra em um tronco importante de uma artéria como a ilíaca todo membro inferior pode necrosar devido à falta de suprimento sanguíneo se não houver uma rápida intervenção médica.
- Já a trombose cardíaca se dá no interior das câmaras atriais ou ventriculares quando ocorrem infartos do miocárdio que predisõem o surgimento de trombos murais, dada a discinesia miocárdica associada às lesões endocárdicas, são propensos à embolização ou tromboembolismo sistêmico.

EMBOLIA

O termo *embulos* foi utilizado pela primeira vez por Rudolf Virchow, em 1848. O êmbolo é uma massa sólida, líquida ou mesmo gasosa parte de um trombo que se desprende do endotélio vascular e que irá viajar pela trama vascular até um ponto desconhecido da trama vascular de calibre bem pequeno distal a sua região de origem.

EMBOLIA PULMONAR OU TEP

Em geral, 95% das embolias pulmonares são decorrentes de fragmentos advindos de TVP dos membros inferiores. A depender das dimensões do êmbolo, poderá haver oclusão total da bifurcação da artéria pulmonar (êmbolo em sela) impedindo a troca gasosa e a perfusão da rede capilar pulmonar.

Caso a obstrução embólica ocorra em vasos menos calibrosos formadores dos ramos pulmonares poderá haver hemorragia com formação de hemotórax ou infarto do parênquima pulmonar associado e irrigado pelos vasos ocluídos.

EMBOLIA GORDUROSA E DE MEDULA ÓSSEA

- Pode ser ocasionada tanto por glóbulos gordurosos microscópicos associados ou não a constituintes da medula óssea. Em geral, a ruptura dos ossos longos após traumas mecânicos desencadeia o extravasamento desse conteúdo gorduroso capaz de se acumular nos vasos pulmonares. É uma causa fatal em 5% a 15% dos casos, nela temos a caracterização de sintomas que vão desde anemia e trombocitopenia até os neurológicos, culminando na insuficiência pulmonar.

EMBOLIA GASOSA

- Bolhas gasosas presentes na vasculatura tendem a formar massas espumosas e coalescentes que obstruem o fluxo vascular, causando lesões isquêmicas distais. Essas bolhas podem ser introduzidas por seringas em procedimentos cirúrgicos. O problema é que esses êmbolos gasosos podem ser aprisionados em artérias coronárias ou em artérias encefálicas, trazendo sérios riscos à saúde da pessoa acometida.
- Por muito tempo, mergulhadores de grandes profundidades não conheciam as técnicas de decompressão, daí a redução drástica e rápida de pressão no processo de subida de volta a superfície provocava a saída dos gases dissolvidos no meio aquoso para a forma de gases não dissolvidos no sangue com formação de microbolhas no sangue. Esse mecanismo explica a doença da decompressão que provoca encurvamento, ou seja, dores musculares intensas devido a formação das bolhas na musculatura esquelética.
- Subidas ou descidas vertiginosas de forma rápida sem os devidos cuidados de pressurização devidos, trazem riscos à formação de microbolhas no organismo, por isso é importante que a decompressão seja lenta e gradual para que os gases retornem a forma aquosa. Contudo, se ocorrer a doença da decompressão aguda, uma das formas de tratamento seria a colocação do paciente em uma câmara hiperbárica para ajudar nesse processo de dissolução gradual das microbolhas nas soluções corporais.

EMBOLIA DE LÍQUIDO AMNIÓTICO

- É um evento de ocorrência rara, em geral, 1 para cada 40.000 partos com taxa de mortalidade de até 80%. Seus sinais clínicos são dispnéia grave súbita, cianose e choque, além de alterações neurológicas que podem cursar com uma simples cefaléia até convulsões e coma.
- A embolia de líquido amniótico é causada devido a infusão desse líquido ou de tecidos fetais (células escamosas, lanugo e verniz caseoso) nos vasos sanguíneos maternos devido a ruptura das veias uterinas.

INFARTO

É uma área de necrose isquêmica causada pela oclusão arterial coronariana ou pela drenagem venosa por algum tipo de trombo, vasoespasmos e hemorragias de placas ateromatosas.

Além dessas causas comuns de infarto, a torção de vasos ou compressão vascular por massas tumorais ou herniações também são prováveis causas um pouco mais incomuns do infarto.

TIPOS DE INFARTO

- **Infartos Vermelhos**

São hemorrágicos, neles o sangue se acumula na zona infartada. Ocorrem nas oclusões venosas de ovários, nos pulmões e no restabelecimento do fluxo ao local onde havia oclusão como na pós-angioplastia arterial.

- **Infartos Brancos**

Não são hemorrágicos, neles ocorrem oclusões arteriais que suprem órgãos sólidos, de tal forma que a densidade do tecido acometido não permite a penetração de sangue advindo de leitos capilares adjacentes como no coração, no baço e nos rins.

ALGUNS DETALHES SOBRE O INFARTO:

- Os infartos se apresentam morfológicamente no formato de cunha
- No caso dos infartos agudos, há mal definição de sua área, sendo levemente hemorrágicos.
- Com as oclusões arteriais tornam-se pálidos e melhor percebidos histologicamente com o tempo.

- A necrose coagulativa isquêmica é a característica morfológica dominante do infarto.
- As alterações podem ser percebidas em 4 a 12 horas após a oclusão vascular.
- Ao longo das margens infartadas temos a presença de inflamação aguda.
- A maioria dos infartos tem seu tecido substituído por cicatriz de tecido conjuntivo disfuncional.
- O infarto séptico ocorre quando as vegetações nas valvas cardíacas são infectadas por micro-organismos patogênicos capazes de provocar embolizações vegetativas. Nesse tipo de infarto pode haver a formação de abscessos com inflamação ainda mais intensa.
- A indisponibilidade de suprimento sanguíneo alternativo pode aumentar ainda mais as chances de danos teciduais irreversíveis.
- As oclusões lentas apresentam menor probabilidade de causar infarto devido a angiogênese compensatória capaz de gerar uma circulação alternativa capaz de suprir a perda perfusional inicial.
- O miocárdio suporta, em média, de 20 a 30 minutos em estado de isquemia.
- Nas áreas infartadas temos intensa deposição de colágeno e de fibroblastos.
- O infarto do Sistema Nervoso Central provoca necrose liquefativa nos tecidos neurais.

CHOQUE

É uma condição caracterizada pela hipotensão sistêmica devido à redução do volume sanguíneo circulante e/ou redução do débito cardíaco. Com isso, a perfusão tecidual se torna comprometida, gerando hipóxia tecidual e lesões celulares que dependem do tempo do choque podem ser reversíveis ou não.

TIPOS DE CHOQUE

- **Choque Cardiogênico:** A falência na bomba cardíaca devido a danos intrínsecos do miocárdio, arritmias, obstrução do fluxo ou compressão extrínseca podem gerar um baixo débito cardíaco.
- **Choque hipovolêmico:** A perda expressiva de volume sanguíneo ou plasmático resulta em baixo débito cardíaco, bem comum em hemorragias graves ou na perda de líquidos corporais ocasionada por queimaduras graves.

- **Choque séptico:** É consequência da vasodilatação generalizada da vasculatura corporal, geralmente, devido a uma reação imunológica causada pelas endotoxinas e outros produtos microbianos liberados pelas infecções bacterianas ou fúngicas, com acúmulos de sangue, ativação endotelial, além de coagulação intravascular disseminada, gerando impactos significativos na redução da pressão arterial e da perfusão dos tecidos corporais.
- **Choque neurogênico:** É ocasionado por traumas, anestésias ou rupturas na medula espinal com perda do tônus vascular e acúmulo sanguíneo periférico.
- **Choque Anafilático:** É ocasionado pelo aumento sistêmico da permeabilidade vascular devido a ocorrência de uma reação de hipersensibilidade orquestrada pela IgE, promovendo degranulação dos depósitos de histamina dos mastócitos.

AS FASES DO CHOQUE

- **Fase inicial não progressiva:** Nesse momento mecanismos compensatórios reflexos fisiológicos tentam a todo custo compensar a perda de perfusão não progressiva, principalmente em órgãos vitais.
- **Estágio progressivo:** Nesse momento há hipoperfusão tecidual e início de um agravamento circulatório e desequilíbrio metabólico, cursando com acidose devido a produção de lactato pela respiração anaeróbica, reduzindo com isso o pH.
- **Estágio Irreversível:** Se dá após lesão celular e tecidual tão intensa que mesmo com a correção dos efeitos hemodinâmicos a sobrevivência não seria plausível.

Ao final, temos taquicardia, vasoconstrição periférica e a conservação do líquido renal. Pacientes em estado de choque apresentam vasoconstrição cutânea pálida e fria.

CAPÍTULO XXXIX

PATOLOGIAS AMBIENTAIS E NUTRICIONAIS

Paulo Victor Teixeira Firmino
Sthefane Gomes Feitosa

As doenças ambientais são causadas pelas condições e pela exposição a agentes químicos ou físicos no meio ambiente, nos locais de trabalho, e no ambiente pessoal sem desconsiderar aí doenças de origem nutricional.

A subnutrição é causa de uma perda significativa de saúde por parte da população mundial, sendo que um terço das doenças em países em desenvolvimento é direta ou indiretamente ligada a deficiências nutricionais.

A doença cardíaca isquêmica e as doenças cerebrovasculares são as causas principais de morte nos países desenvolvidos, já em países em desenvolvimento as doenças infecto-parasitárias constituem cinco das dez principais causas de morte.

Um detalhe importante curioso é de que 70% de todas as mortes infantis são atribuídas apenas a 5 patologias completamente evitáveis quais sejam: pneumonia, doenças diarreicas, malária, sarampo, problemas neonatais e perinatais.

Existe no mundo, atualmente doenças infecciosas emergentes tais como: novas cepas de bactérias multirresistentes e síndrome respiratória aguda grave (SARS).

A terra tem aquecido em um ritmo acelerado durante os últimos 40 anos. É provável que o aquecimento atual seja maior do que nos últimos mil anos, sendo que a média global aumentou 0,6 °C. Todas essas alterações, em sua maioria são atribuídas ao aumento da concentração do dióxido de carbono (CO₂), do metano (CH₄) e do ozônio (O₃), os maiores agentes do efeito estufa.

O futuro do aquecimento global dependerá do quão extenso e rápido for as alterações climáticas em âmbito global.

Desta forma, a poluição do ar contribui para a incidência de infecções respiratórias em crianças e AVE, CA de pulmão e asma no público adulto.

TOXICIDADE DOS AGENTES QUÍMICOS E FÍSICOS

- **Veneno:** É um conceito quantitativo estritamente dependente das drogas, conforme apregoava Paracelsus
- **Xenobiótico:** São substâncias químicas exógenas presentes no ambiente e que podem ser absorvidas pelo corpo.

A maioria dos solventes é lipofílico, isso favorece o transporte no sangue através da ação das lipoproteínas.

ENVENENAMENTO POR MONÓXIDO DE CARBONO (CO)

- Produzido pela combustão incompleta de hidrocarbonetos. Se dá devido a ligação estável (covalente) entre a hemoglobina e o CO, formando a hipóxia pode ser insidiosa devido esse gás ser inodoro, incolor e não irritante. É possível realizar a aferição dos níveis de carboxihemoglobina para diagnosticar o envenenamento por CO, no entanto o sinal vermelho cereja na pele é um bom indicativo semiológico na análise da pele.;
- Afinidade do monóxido de carbono pela hemoglobina é 200 vezes maior do que a afinidade de óxido de carbono
- Ozônio (O₃);
- Formado pela reação do dióxido de nitrogênio somada a compostos orgânicos voláteis;
- Forma radicais no organismo que agride as células epiteliais do trato respiratório como os pneumócitos tipo 1, causando a liberação de mediadores inflamatórios;
- As práticas integrativas complementares utilizam a terapia.

POLUIÇÃO DO AR EM AMBIENTES FECHADOS

FUMAÇA DO TABACO

- Contém múltiplos óxidos de nitrogênio assim como hidrocarbonetos cancerígenas policíclicos.

RADÔNIO

- Gás radioativo;
- Derivado do urânio;

- Pode causar câncer de pulmão.

FORMALDEÍDO (FORMOL)

- Presente em materiais de construção (armários, móveis e adesivos);
- É um carcinógeno;
- Utilizado para conservação de peças anatômicas biológicas.

METAIS COMO POLUENTES DO AMBIENTE

CHUMBO

- Liga-se aos grupos sulfidril da das proteínas;
- Interfere no metabolismo do cálcio e na remodelação osteocartilagínea;
- Inibe a cicatrização de fraturas ósseas (aumenta a condrogênese e reduz mineralização óssea);
- Toxicidade hematológica e distúrbios do SNC em adultos e crianças;
- Presente em fundições, spray e água de baterias de veículos;
- A partir de 10 ug/mL já ocorre alterações orgânicas com redução de QI, audição e crescimento;
- Cólicas de chumbo são caracterizadas por dor abdominal mal localizada e muito grave;
- 100 ug/mL pode causar encefalopatia enquanto 150 ug/mL pode causar óbito.

MERCÚRIO

- Assim como o chumbo, liga-se a grupamento sulfidril;
- Geralmente a exploração de metais preciosos necessita mercúrio;
- Há três tipos de mercúrio: Mercúrio metálico, mercúrio inorgânico (cloreto mercúrico) e mercúrio orgânico (metil mercúrio);
- Os peixes contaminados sofrem processo de magnificação trófica e acumulam metilmercúrio;
- A amálgama dentária utiliza mercúrio na composição;
- O cérebro em desenvolvimento é muito sensível ao metil mercúrio;

- São sintomas do envenenamento por mercúrio na doença de minamata: Paralisia cerebral, surdez, cegueira, retardo mental, e grandes defeitos no SNC em crianças expostas no útero;
- O mercúrio liga-se com grande afinidade aos grupos tiol, uma propriedade que contribui para a sua toxicidade;
- A glutatona intracelular é o principal mecanismo de proteção contra o mercúrio no SNC.

ARSÊNICO

- Forma tóxica: trióxido de arsênico, arsenito de sódio e tricloreto de arsenito;
- É encontrado em alguns solos e águas;
- É um conservante da madeira;
- Pode ser liberado no meio ambiente por minas de fundição;
- Pode causar efeitos tóxicos agudos com distúrbios no TGI, SCV e SNC;
- O efeito bioquímico interfere na fosforilação oxidativa;
- Efeitos neurológicos aparecem em 2 a 8 semanas;
- Em contato com a pele, produz hiperpigmentação e hiperkeratose, potencializando o surgimento de carcinomas celulares basais e escamosos;
- Pode causar doença respiratória benigna, quando ingerido em água potável de níveis razoáveis.

CÁDMIO

- Poluente ambiental e ocupacional moderno;
- Presente nas baterias de níquel-cádmio;
- Contaminante de solos e águas via fertilização;
- Podem causar DPOC causada por necrose alveolar, danos renais que podem progredir para doença renal crônica;
- Anormalidades esqueléticas devido a perda de cálcio;
- Aumento do risco de câncer de pulmão.

TABAGISMO E CÂNCER DE PULMÃO

- As nitrosaminas e hidrocarbonetos policíclicos provoca a ação de adutos de DNA capazes de provocar mutações nos proto oncogenes e nos genes supressores de tumor;

- Aumento na produção de muco(bronquite) e na produção de elastase também é um indício de alteração metastática de mudança do epitélio pseudoestratificado cilíndrico ciliado com células caliciformes por epitélio pavimentoso estratificado indicativo de inflamação;
- A conitina é um dos metabólitos da nicotina, sendo o indicativo sanguíneo da inalação passiva de fumaça do cigarro;
- O tabaco é responsável por 90% dos cânceres de pulmão, sendo a maior causa evitável de morte humana.

EFEITOS DO ÁLCOOL

- O consumo de álcool em quantidades moderadas não é prejudicial;
- O etanol é absorvido sem alteração pelo estômago e pelo intestino delgado;
- Depois é distribuído para todos os tecidos e fluidos do corpo em proporção direta ao nível sanguíneo;
- Menos de 10% são eliminados sem alteração pela urina, suor e respiração;
- O fígado é o local principal da agressão crônica;
- Além da degeneração gordurosa, o alcoolismo crônico causa hepatite alcoólica e cirrose hepática;
- O alcoolismo crônico pode causar hemorragia maciça devido a gastrite, úlcera gástrica ou varizes esofagianas, aumenta risco de pancreatite;
- A deficiência de tiamina (vitamina B1) é comum nos alcoólatras crônicos;
- Cardiomiopatia dilatada congestiva, aumento na incidência da hipertensão e o consumo intenso de álcool, com presença de lesões hepáticas, resulta na redução dos níveis do HDL, aumentando a probabilidade de uma doença cardíaca coronariana;
- O consumo crônico de álcool está associado ao aumento na incidência de câncer na cavidade oral, esôfago, fígado;
- O uso do etanol durante a gestação pode causar síndrome alcoólica fetal, a qual é marcada por microcefalia, retardo no crescimento, anormalidades faciais no recém-nascido, e redução das funções mentais à medida que a criança cresce;
- O acetaldeído é considerado o agente principal associado ao câncer de laringe e esôfago induzido pelo álcool;

- O álcool e o fumo do cigarro atuam sinergicamente na causa de diversos cânceres;
- Há uma evidente relação dose-resposta entre o consumo de bebidas alcoólicas e o risco de câncer: quanto maior a dose ingerida e o tempo de exposição, maior será o risco de desenvolver câncer (INCA,2021).

ACETAMINOFENO (PARACETAMOL)

- É um dos analgésicos a classe dos anti-inflamatórios não esteroidais (AINES) mais usados nos EUA
- 50% das causas de insuficiência hepática aguda, com 30% de mortalidade
- 95% é metabolizado pelo fígado pelas enzimas de fase II, sendo excretado pela urina conjugado ao ácido glicurônico e sulfatos
- 5% são metabolizados pela CYP em NAPQI(N-acetil-p-benzoquinoneimina)
- O NAPQI é um metabólito reativo que se conjuga a glutathione para não causar lesão hepática e dano às membranas celulares pelas EROs
- A toxicidade está na janela entre 5g a 15g com sintomas os seguintes sintomas: náuseas, vômito, diarreia, choque em alguns casos, icterícia após alguns dias
- A N-acetilcisteína restaura o GSH, evitando a depleção da glutathione e o grave dano hepático

DOENÇAS NUTRICIONAIS

VITAMINAS LIPOSSOLÚVEIS

- **Vitamina A**

-As principais funções da vitamina A são a manutenção da visão normal, a regulação do crescimento e da diferenciação celular e a regulação do metabolismo lipídico.

-A vitamina A refere-se a um grupo de compostos que incluem o retinol (álcool de vitamina A), o retinal (aldeído de vitamina A), e o ácido retinóico (ácido de vitamina A).

- **Vitamina D**

-Facilitar a absorção intestinal de cálcio e fósforo;

-Atua positivamente na mineralização óssea;

-Previne o raquitismo em crianças e a osteomalacia em adultos.

- **Vitamina K**

-Contribui com a coagulação sanguínea através da síntese de substâncias pró-coagulantes no fígado.

VITAMINAS HIDROSSOLÚVEIS

- **Vitamina C**

-Tem uma leve ação anti-histamínica no início de seus efeitos;

-A disponibilidade fisiológica é bem limitada;

-É instável, mal absorvida no TGI e rapidamente excretada pela urina;

-Previne o escorbuto;

-Cofator em reações redox e ativo na hidroxilação formativa do colágeno;

- **Folato**

-Previne a anemia megaloblástica e defeitos do tubo neural;

-Essencial na transferência de unidades de carbono;

- **Vitamina B1**

-Previne o beribéri seco e úmido, síndrome de Wernick e síndrome de Korsakoff;

-Funciona como coenzima nas reações de descarboxilação;

-Previne o Beribéri.

OBESIDADE

- É uma condição de excesso de peso corporal devido ao acúmulo exacerbado de tecido adiposo suficiente para comprometer a saúde e a qualidade de vida da pessoa humana.
- O IMC é o índice de massa corpórea um importante preditor de sobrepeso e obesidade.
- A gordura corporal pode ser medida pela espessura das dobras, no tríceps, perímetro braquial e relação entre a circunferência da cintura e do quadril.
- Na obesidade central, ou visceral, o acúmulo de gordura se dá no tronco e na cavidade abdominal.
- A ingestão excessiva de calorias acima das necessidades energéticas corporais promove um excedente de energia guardado na forma de gordura ou colesterol no tecido adiposo.

- Os mecanismos energéticos são controlados por mecanismos neurohumorais.
- Leptina e adiponectina são produzidas nas células gordurosas.
- O núcleo arqueado do hipotálamo tem a função de processar e integrar os sinais vindo da periferia, promovendo uma resposta efetora após o referido processamento.
- Os neurônios da POMC/CART aumentam o gasto de energia levando a perda de peso devido a produção de hormônios anorexígenos que estimulam os alfa-melanócitos (MSH) e ativam receptores de melanocortina em neurônios.
- Os neurônios NPY/AgRP aumentam a ingestão de alimentos, promovendo efeito orexígeno de ganho de peso por meio da ativação dos receptores Y1/5.
- A leptina é um hormônio capaz de regular o nível de armazenamento das gorduras e o gasto de energia corporal. Resistências dos receptores desse hormônio podem provocar ganho de peso exacerbado, levando a graves quadros de obesidade.
- A leptina inibe os circuitos anabólicos através da estimulação dos neurônios da POMC/CART e da inibição dos neurônios NPY/AgRP, levando a sensação de saciedade alimentar.
- A termogênese é um efeito catabólico mediado pela leptina e controlado por sinais hipotalâmicos que aumentam a liberação de catecolaminas (noradrenalina) nas terminações nervosas simpáticas do tecido adiposo.

ADIPONECTINA

- É um hormônio produzido pelos adipócitos que tem a capacidade de estimular oxidação de ácidos graxos no tecido muscular estriado esquelético, causando redução da massa de gordura corporal.
- A ligação da adiponectina aos seus receptores adipoR1 e adipoR2 provoca uma cascata metabólica na qual a ativação do AMPc fosforila e inativa a enzima acetil coenzima a carboxilase responsável pela SÍNTESE dos ácidos graxos.
- O tecido adiposo consegue produzir citocinas pró-inflamatórias do tipo TNF, IL-1, IL-6, IL-18, quimiocinas e hormônios esteróides. Por isso, as pessoas obesas são acometidas por um estado inflamatório subclínico crônico, muitas

vezes assintomático, com altos níveis de proteína C reativa circulantes, extremamente prejudiciais à saúde.

HORMÔNIOS INTESTINAIS

- A grelina tem sua produção realizada no estômago e no núcleo arqueado do hipotálamo 1 a 2 horas antes das refeições, dentre os hormônios intestinais é o único que aumenta a ingestão de alimentos estimulando a fome, ou seja, um efeito orexigênico, por meio da estimulação dos neurônios NPY/AgRP.
- O PYY é sintetizado pelas células endócrinas do íleo e do cólon, mantendo seus níveis plasmáticos baixos no jejum e altos após o desjejum. Dessa forma, o PYY reduz a ingestão de energia por meio da alimentação, o que o torna uma importante substância no combate a obesidade.
- A amilina é um dos peptídeos secretados pelas células Beta pancreáticas capaz de reduzir a ingestão de alimentos e o ganho de peso corporal. Assim como o PYY, a amilina estimula os neurônios da POMC/CART no hipotálamo.

CONSEQUÊNCIAS DA OBESIDADE

- A obesidade é um dos pressupostos da ativação de síndromes metabólicas.
- Associação a resistência insulínica e hiperinsulinemia, potencializando o desencadeamento da diabetes mellitus do tipo 2.
- Aumento do risco de desenvolvimento de hipertensão proporcionalmente ao aumento de peso.
- Hipertrigliceridemia e baixo HDL.
- Associação a doença hepática gordurosa não alcoólica, podendo progredir para fibrose e cirrose hepática.
- Possibilidade do surgimento de colelitíase (cálculos na vesícula) seis vezes maior do que em pessoas magras.
- Hipoventilação, hipersonolência e fadiga.
- Aumento do risco do surgimento de doenças articulares degenerativas como a osteoartrite.
- Homens com IMC $>25\text{kg}/\text{m}^2$ tem risco aumentado para adenocarcinoma de esôfago, tireóide, cólon e rins.

- Mulheres com IMC $>25\text{kg}/\text{m}^2$ tem risco aumentado para adenocarcinoma de esôfago, endométrio, vesícula biliar e rins.

DESNUTRIÇÃO PROTÉICO-ENERGÉTICA (DPE)

É uma doença recorrente em países em que a renda da população é baixa, fato que influencia a nutrição e alavanca os índices de mortalidade infantil.

A desnutrição ocorre quando o IMC for abaixo de $16\text{ kg}/\text{m}^2$ ou perda de 80% ou mais do peso corporal da criança, sendo necessário avaliar as reservas de gordura (dobras cutâneas), massa muscular (perímetro braquial) e proteínas séricas (albumina e transferrina).

O marasmo é considerado em casos em que o peso corporal é 60% do normal, com impactos na perda muscular e capacidade cognitiva da criança acometida.

No marasmo os níveis de albumina sérica são quase normais, no entanto a perda de gordura se torna mais proeminente devido a maior liberação de leptina capaz de ativar o eixo-hipofisário-hipotalâmico e, com isso, a liberação de maiores níveis de cortisol agem na efetivação da lipólise.

Assim, a criança com marasmo apresenta-se com:

- Perda importante de massa muscular e de gordura subcutânea;
- Níveis normais ou poucos reduzidos de albumina sérica (sem edema generalizado);
- Medula óssea hipoplásica;
- Altos níveis de leptina e cortisol;
- Extremidades edemaciadas;
- Cabeça grande e desproporcional em relação ao corpo;
- Anemia e déficit imune um pouco menor do que no Kwashiorkor.

No Kwashiorkor a falta de proteína se torna um problema bem maior do que a falta de ingestão calórica. Essa ingestão calórica é quase que exclusivamente carboidrática devido às limitações econômico-sociais impostas às famílias de baixa renda.

Essa escassez proteica reduz os níveis proteicos de albumina sérica do compartimento visceral ao ponto de diminuir a força coloidosmótica capaz de manter o plasma sanguíneo em equilíbrio dinâmico entre a vasculatura e o ambiente intersticial. Com isso, há um importante extravasamento de plasma para o

interstício e cavidades corporais, provocando um estado de inchaço generalizado que pode ser confundido com um estado de falsa obesidade.

Assim, a criança com Kwashiorkor apresenta-se com:

- Atrofia muscular;
- Edema generalizado com ascite e inchaços na face, nas mãos e nas pernas;
- Intestino delgado com menor capacidade mitótica e absorptiva;
- Medula óssea hipoplásica;
- Anemia de leve a moderada;
- Deficiência de ferro, folato e proteínas;
- Atrofia tímica e linfóide.

CAPÍTULO XL

NEOPLASIA I: INTRODUÇÃO, NOMENCLATURA, CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS TUMORES

Paulo Vítor Teixeira Firmino
Sthefane Gomes Feitosa

Definir neoplasia não é tão simples devido a complexidade que essa patologia representa. Para o autor Brasileiro Filho, neoplasia significa lesão constituída por proliferação celular anormal, descontrolada e autônoma, processo que acaba gerando perda ou redução de diferenciação, devido às alterações em genes ou proteínas que regulam a multiplicação e a diferenciação das células. É importante ressaltar que o termo “tumor” é utilizado como sinônimo para neoplasia, entretanto, a palavra câncer, que deriva de *karkinos* = crustáceo, caranguejo, refere-se a neoplasia maligna. Clinicamente, as neoplasias são divididas em duas grandes categorias: benignas e malignas. Tanto as neoplasias benignas e malignas têm dois componentes: (1) células neoplásicas (parênquima) e o (2) estroma conjuntivo vascular.

Vale destacar que existem diferenças importantes entre neoplasias benignas e malignas, vamos observar o quadro abaixo:

Quadro 40.1 – Comparação das neoplasias benignas e malignas.

Característica	Neoplasia Benigna	Neoplasia Maligna
Diferenciação	Bem diferenciado	Pode apresentar graus de indiferenciação
Taxa de Crescimento	Lento	Rápido
Cápsula	Presente	Geralmente ausente
Metástase	Ausente	Presente

Fonte: Próprio autor.

A diferenciação corresponde ao grau de semelhança das células neoplásicas com o tecido ao qual foi originada, portanto, as neoplasias benignas geralmente são bem

diferenciadas, e as neoplasias malignas, podem apresentar graus de indiferenciação. A falta de diferenciação é definida como anaplasia. Destaca-se que as neoplasias malignas também podem ser bem diferenciadas.

Agora, vamos abordar a nomenclatura das neoplasias. Existem regras gerais que buscam agrupar e nomear as neoplasias conforme sua origem e comportamento. Segundo Brasileiro Filho, o critério mais adotado para se dar nome a um tumor é o histomorfológico, pelo qual a neoplasia é identificada pelo tecido ou célula proliferante. Algumas regras são importantes:

1. O sufixo -oma é empregado na denominação de qualquer neoplasia, benigna ou maligna;
2. A palavra carcinoma indica tumor maligno que reproduz epitélio de revestimento; quando usada como sufixo, também indica malignidade (p. ex., adenocarcinoma, hepatocarcinoma);
3. O termo sarcoma refere-se a uma neoplasia maligna mesenquimal; usado como sufixo, indica tumor maligno de determinado tecido (p. ex., fibrossarcoma, lipossarcoma);
4. A palavra blastoma pode ser usada como sinônimo de neoplasia e, quando empregada como sufixo, indica que o tumor reproduz estruturas com características embrionárias (nefroblastoma, neuroblastoma).

CAPÍTULO XLI

NEOPLASIA II: BASES MOLECULARES DO CÂNCER

Paulo Victor Teixeira Firmino
Sthefane Gomes Feitosa

Vamos discutir, agora, sobre genes, proteínas, metabólitos e mecanismos que contribuem para que uma neoplasia maligna ocorra, ou seja, as bases moleculares do câncer. Esse tema é bem abrangente e alvo constante de pesquisa porque é sempre desafiador buscar elucidar a interação entre moléculas e vias de sinalização no câncer. Então, caro aluno, neste material você terá uma visão geral de alguns desses mecanismos. Para isso precisamos lembrar que a autonomia e o descontrole do crescimento que ocorre nas neoplasias é um ponto determinante para o processo de malignização, e dentro desse contexto, o ciclo celular encontra-se desregulado, o que contribui para as características citadas anteriormente.

Os tumores são clonais, isto é, quando uma célula sofre uma alteração no seu DNA, essa alteração passa a ser hereditária, passando para as células filhas que vão formar o tumor. Dessa forma, todas as células que compõem o tumor, partilham do mesmo conjunto de alterações que estão presentes no momento da transformação celular maligna.

O fenótipo maligno acontece não somente pela presença de uma mutação iniciadora, que estará presente em todas as células-filhas do câncer. As mutações vão ocorrendo ao longo do tempo, promovendo o desenvolvimento da doença, que são as mutações condutoras, que geralmente acarretam mudanças fenotípicas. Além disso, existem outras mutações que são mais comuns do que as mutações condutoras, que são as mutações passageiras.

Os principais alvos das mutações que levam ao câncer são os proto-oncogenes, uma vez que quando há mutação, ocorre a ativação desses proto-oncogenes, levando-os ao aumento excessivo de suas funções ou dando uma função completamente nova. Por exemplo, os proto-oncogenes responsáveis por promover o crescimento celular, uma vez

mutados aumentam sua função promovendo o grande crescimento celular, proliferação celular, levando ao câncer. Já os supressores tumorais que possuem a função de controlar o desenvolvimento de tumores, adquirem uma função nova, diferente, contrária: não suprimir o desenvolvimento dos tumores. Nesse âmbito, os oncogenes são genes que induzem um fenótipo transformado quando expresso em células, e as oncoproteínas apresentam mutações que muitas vezes inativam elementos reguladores internos, conseqüentemente, a sua atividade nas células não depende de sinais externos, contribuindo assim para a *autossuficiência nos sinais de crescimento*.

Enquanto os oncogenes conduzem a proliferação de células, os produtos da maioria dos genes supressores de tumores aplicam freios na proliferação celular, e alterações nesses genes levam à insuficiência da inibição de crescimento, uma outra marca fundamental da carcinogênese. As proteínas supressoras tumorais formam uma rede de pontos de checagem que evitam o crescimento descontrolado. Muitos supressores de tumor, tais como o RB e a p53, são parte de uma rede regulatória que reconhece o estresse genotóxico de qualquer fonte e respondem através da finalização da proliferação (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2016).

Dentro desse processo da carcinogênese, é importante destacar que uma característica marcante é a insensibilidade aos fatores inibidores de crescimento, ou seja, os genes supressores tumorais encontram-se alterados, impedindo assim sua atuação no controle do ciclo celular. Precisamos entender que as proteínas supressoras tumorais formam uma rede de pontos de checagem que evitam o crescimento descontrolado.

De acordo com Kumar, Abbas, Aster (2016) muitos supressores de tumor, tais como o RB e a p53, são parte de uma rede regulatória que reconhece o estresse genotóxico de qualquer fonte e respondem através da finalização da proliferação. A proteína RB hiperfosforilada com os fatores de transcrição E2F se liga ao DNA, recruta fatores de remodelação da cromatina e inibe a transcrição de genes, cujos produtos são necessários para a fase S do ciclo celular. Quando RB é fosforilada por complexos de ciclina, ela libera o E2F. Esse último, em seguida, ativa a transcrição de genes na fase S do ciclo celular. A fosforilação da RB é inibida por inibidores da cinase dependente de ciclina, pois eles inativam os complexos de ciclina-CDK. Praticamente todas as células cancerígenas mostram desregulação do ponto de checagem G1-S como resultado da mutação em um dos quatro genes que regulam a fosforilação da RB, esses genes são a RB, a CDK4, os genes que codificam proteínas de ciclina D, e a CDKN2A (p16).

Já o gene *TP53* exerce papel na manutenção da integridade do genoma. A ativação da proteína p53 normal, por agentes danificadores do DNA ou por hipóxia, leva à interrupção do ciclo celular em G1 e à indução do reparo do DNA por regulação positiva transcricional do inibidor da cinase dependente de ciclina da *CDKN1A* (que codifica o inibidor da cinase dependente de ciclina da p21) e os genes *GADD45*. O reparo bem-sucedido do DNA permite que as células prossigam com o ciclo celular; se o reparo do DNA falhar, a p53 desencadeia a apoptose ou a senescência. Em células com perda ou mutações do gene da p53, danos no DNA não induzem à interrupção do ciclo celular ou ao reparo do DNA, e as células geneticamente danificadas proliferam, dando origem finalmente a neoplasias malignas.

De fato, a expressão de um oncogene em uma célula normal com genes supressores de tumor intactos leva à quiescência ou à uma interrupção permanente do ciclo celular (senescência induzida por oncogenes, discutida a seguir), em vez de levar à proliferação descontrolada. Finalmente, as vias inibitórias do crescimento podem levar as células à apoptose. Outro conjunto de supressores de tumor parece estar envolvido na diferenciação celular, levando as células a entrar em uma população celular pós-mitótica, diferenciada, sem potencial replicativo.

A célula neoplásica é realmente muito versátil, não é mesmo? Ela apresenta mecanismos para sua sobrevivência mesmo em situações inóspitas. Outra característica importante é que mesmo na presença de oxigênio suficiente, as células cancerígenas demonstram uma forma distinta de metabolismo celular caracterizada por altos níveis de absorção de glicose e aumento da conversão de glicose para a lactose (fermentação) através da via glicolítica. Esse mecanismo é chamado de efeito Warburg e também conhecido como glicólise aeróbica. Esse evento ocorre porque a glicólise aeróbica proporciona às células tumorais de divisão rápida, intermediários metabólicos que são necessários para a síntese de componentes celulares.

Uma outra característica marcante é a evasão da apoptose, principalmente da via intrínseca, associada à superexpressão da proteína antiapoptótica BCL-2, e a mutações na proteína p53. Além dessa característica, a evasão da senescência, fuga da crise mitótica com a ativação contínua da telomerase, e a autorrenovação são fenômenos determinantes para a ocorrência das neoplasias malignas. Essas características moleculares contribuem para que outros mecanismos ocorram, sejam eles relacionados ao microambiente tumoral, ou até mesmo, do próprio tumor, contribuindo assim para manifestações clínicas importantes que abordaremos no próximo tópico.

CAPÍTULO XLII

NEOPLASIA III: ANGIOGÊNESE, METÁSTASE E ASPECTOS CLÍNICOS DO TUMOR

Paulo Vítor Teixeira Firmino
Sthefane Gomes Feitosa

Cânceres em crescimento estimulam a neoangiogênese, durante a qual os vasos brotam a partir dos capilares previamente existentes. A neovascularização possui um efeito duplo no crescimento do tumor: a perfusão provê nutrientes e oxigênio e as células endoteliais recém-formadas estimulam o crescimento de células tumorais adjacentes através da secreção de fatores de crescimento. Esse processo é controlado por um equilíbrio entre os promotores e inibidores da angiogênese.

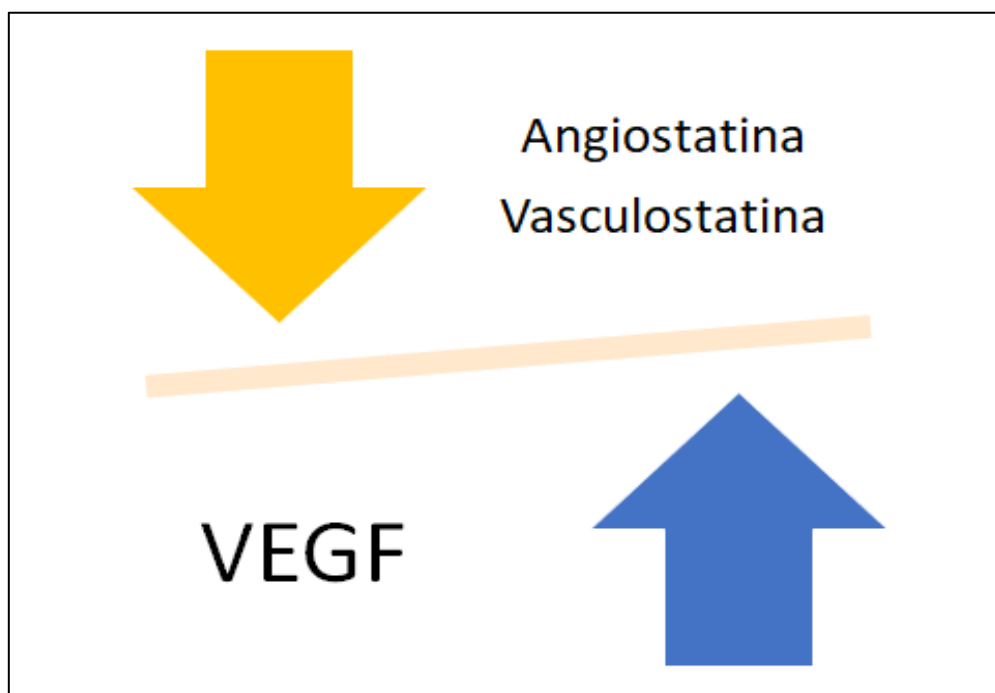


Figura 42.1 – Crescimento angiogênico X inibição angiogênica. Fonte: Próprio autor.

Segundo Kumar, Abbas, Aster (2016) o equilíbrio local dos fatores angiogênicos e antiangiogênicos é influenciado por fatores, como a falta relativa de oxigênio devido à

hipóxia que estabiliza o HIF1 α , um fator de transcrição sensível ao oxigênio, que então ativa a transcrição das citocinas pró-angiogênicas VEGF e bFGF. Esses fatores criam um gradiente angiogênico que estimula a proliferação de células endoteliais e guia o crescimento de novos vasos em direção ao tumor. Além disso, mutações envolvendo supressores tumorais e oncogenes no câncer também levam a balança a favor da angiogênese. A proteína p53, por exemplo, pode estimular a expressão de moléculas antiangiogênicas, como a trombospondina-1, e reprimir a expressão de moléculas pró-angiogênicas, como o VEGF. Assim, a perda de p53 nas células tumorais não somente remove os pontos de checagem do ciclo celular e altera o metabolismo da célula tumoral, mas também gera um ambiente favorável para a angiogênese.

METÁSTASES

As metástases representam as marcas inequívocas da identidade biológica maligna dos tumores, sendo uma das principais causas de morbimortalidade relacionadas ao câncer.

O carcinoma "in situ" ocorre quando uma neoplasia encontra-se em um ponto focal de um dado tecido, obedecendo os limites da membrana basal sem que a mesma seja rompida, invadida ou transpassada por meses ou anos.

De forma bem simples, a metástase é uma migração de uma ou mais células tumorais para um ambiente tecidual diferente do qual foi, inicialmente, gerado por meio da migração pela via linfática, via hematogênica ou via invasão da matriz extracelular das cavidades corpórea circunjacentes através da:

- Invasão da matriz extracelular (MEC)
- Disseminação, instalação e colonização

INVASÃO LOCAL DA MATRIZ EXTRACELULAR

- É uma infiltração progressiva com invasão e destruição do tecido circunjacente que ocorre apenas em tumores malignos, já que tumores benignos não são invasivos por possuírem uma cápsula fibrótica não impeditiva do crescimento tumoral em torno desses limites.
- Inicia-se com alterações das interações intercelulares das células tumorais de modo a enfraquecer a força de ligação das E-caderinas as Beta-cateninas e actina do citoesqueleto da MEC.

- Degradação da MEC por meio da liberação de enzimas proteolíticas por meio das células tumorais ou por meio da indução de células estromais como os fibroblastos e as células inflamatórias que são capazes de secretar além das metaloproteinases, catepsina D e ativador de plasminogênio uroquinase, remodelando inclusive componentes insolúveis da membrana basal.
- Ligação a novos componentes da matriz extracelular devido à transposição da membrana basal, principalmente devido a perda da interação das integrinas com laminina da membrana basal. Em células normais a perda de adesão à membrana basal levaria a apoptose nem tanto as células tumorais são resistentes a essa forma de morte celular.
- Migração das células tumorigênicas é a última etapa do processo que invasão capaz de impulsionar as células tumorais a transpor a membrana basal degradada em direção a fonte de sinalização quimiotática autócrina ou não capaz de induzir o deslocamento da célula tumoral.

DISSEMINAÇÃO LINFÁTICA

É a via mais comum de disseminação, principal mecanismo utilizado pelos sarcomas. Nessa via, o aumento de linfonodos próximo a massa tumoral levanta suspeitas que podem ser investigadas pela análise do linfonodo sentinela, como pode ser visto no câncer de mama que tem no quadrante superior externo uma fonte de linfa para os linfonodos axilares.

DISSEMINAÇÃO HEMATOGÊNICA

Nessa via temos a disseminação de células tumorais por meio da vasculatura sanguínea venosa ou arterial para áreas fisicamente descontínuas da massa tumoral primária.

DISSEMINAÇÃO POR IMPLANTE DIRETO NAS CAVIDADES OU SUPERFÍCIES CORPÓREAS

Geralmente, essa via ocorre em carcinomas de origem peritoneal, pleural, pericárdica e subaracnoide.

ASPECTOS CLÍNICOS DO TUMOR

De fato, as repercussões das neoplasias na vida dos pacientes têm muitos aspectos físicos, biológicos e psíquicos. Juntos elas promovem repercussões clínicas visualizadas

pelo surgimento tanto de tumores malignos quanto benignos, principalmente, devido a localização e a invasão de estruturas adjacentes, atividades funcionais desde a síntese de hormônios capazes de ocasionar síndromes paraneoplásicas, sangramentos e infecções que podem ulcerar tecidos adjacentes, além da possibilidade de infartos, caquexia e fraqueza.

EFEITOS LOCAIS E HORMONAIS

São extremamente importantes um adenoma hipofisário de 1cm, por exemplo, pode comprimir estruturas Vasco nervosas na região circunjacente da fossa hipofisial.

Da mesma forma, adenomas tanto benignos quanto malignos do intestino podem provocar obstrução ou alteração dos movimentos peristálticos devido a projeção do neoplasma na luz intestinal.

Em geral, os adenomas de glândulas endócrinas produzem se o seu hormônio específico em demasia alterando completamente a fisiologia endócrina do hormônio afetado. É possível, por exemplo, que um adenoma de células Beta pancreáticas produza insulina a um nível tão elevado a ponto que possa causar uma hipoglicemia fatal.

Diante disso, a presença de sangue nas fezes (melena ou hematoquezia) e na urina (hematúria) pode ser um sinal de possíveis neoplasias do TGI ou do TGU.

CAQUEXIA POR CÂNCER

A perda progressiva de gordura corporal e de massa magra corpórea associada a astenia, anorexia e anemia são indicativos de possível processo de caquexia ocasionado pelo câncer que inclusive prejudicam o tratamento quimioterápico impondo a redução de dosagens.

Um terço dos óbitos por câncer ocorre devido à caquexia, um processo cuja perda de gordura corporal e massa magra é orquestrado induzido pelo fator de necrose tumoral (TNF) produzido pelos macrófagos muitas vezes em resposta às células tumorais.

O fator de necrose tumoral (TNF) em concentrações elevadas mobiliza depósitos teciduais de gordura e inibe o apetite da mesma forma que as citocinas IL-1, interferon gama e o fator inibidor da leucemia, dentre outros fatores que são indutores da proteólise capaz de potencializar o catabolismo do tecido muscular e adiposo.

Em síntese, esses fatores têm o condão de reduzir processos tradicionais do RNAm necessários ao anabolismo e amplificar o catabolismo protéico por meio da ativação da via ubiquitina-proteassoma ATP-dependente.

SÍNDROMES PARANEOPLÁSICAS

É um conjunto de sintomas ou de sinais clínicos que surgem em concomitância ou não ao estado neoplásico capaz de liberar fatores humorais ativadores dessa condição desenvolvida por 20% das pessoas com câncer, sem que haja relação direta com os processos metastáticos.

Nessa condição podem surgir problemas no trato respiratório superior e inferior, no trato gastrointestinal, no sistema endócrino, na pele, no sistema nervoso, no sistema hematopoiético ou em qualquer outro sistema corporal. São exemplos de patologias que podem ocorrer em razão da síndrome paraneoplásica:

- Câncer de pulmão (mais comum)
- Câncer do rim
- Carcinoma hepatocelular
- Leucemias e neutropenia febril
- Linfomas
- Tumores de mama
- Câncer ovariano
- Câncer cerebral
- Câncer de estômago
- Cânceres pancreático

Dicas importantes sobre neoplasias:

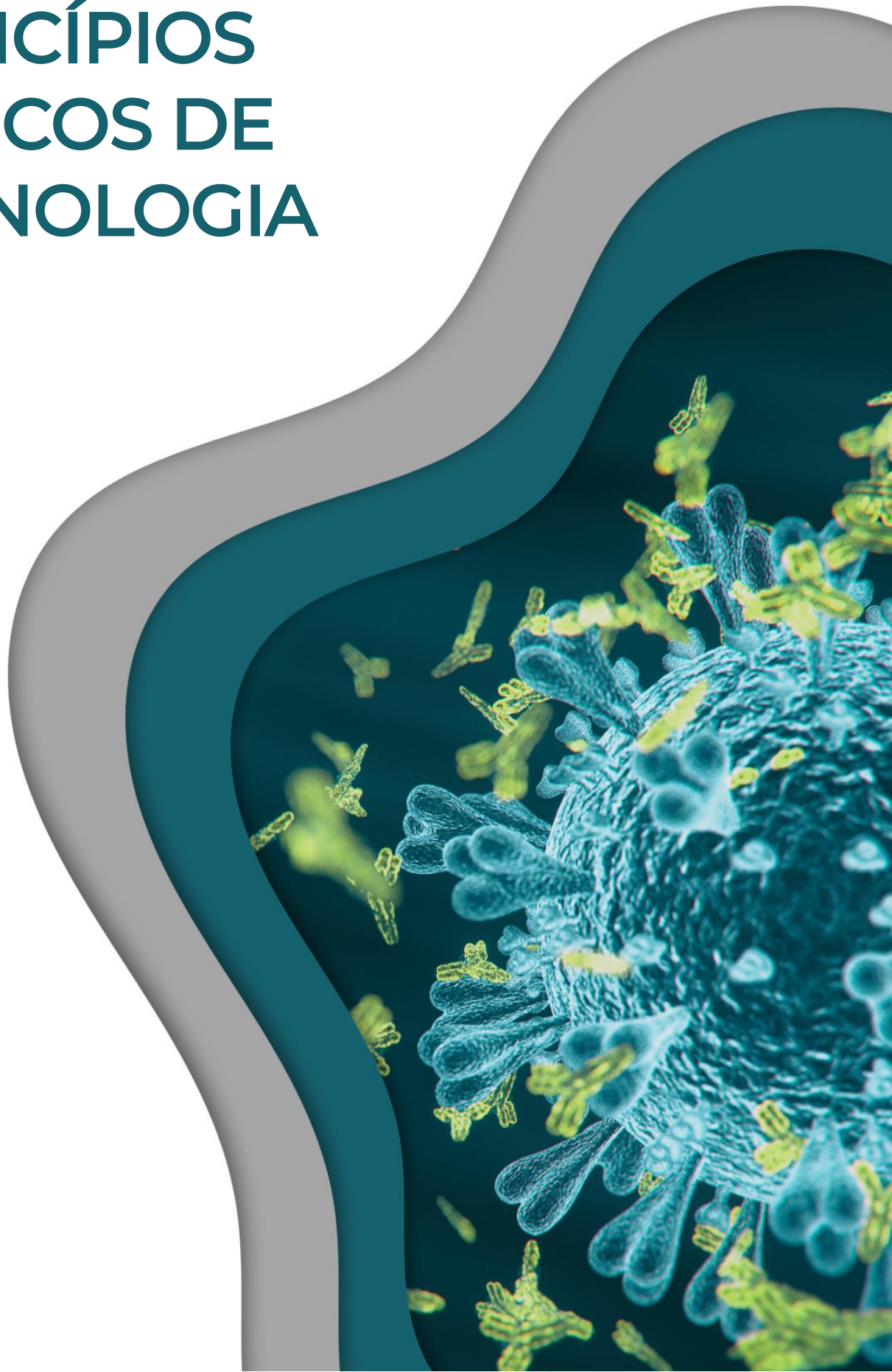
- As células tumorais malignas são imortais, quando em cultura, multiplicam-se indefinidamente.
- As lesões ao DNA, quando não são devidamente reparados, provocam instabilidade genômica capaz de favorecer o surgimento e a progressão de uma neoplasia devido à mudança de genótipo e de fenótipo, o que favorece a agressividade e a resistência aos tratamentos antineoplásicos.
- Há uma heterogeneidade molecular e gênica progressiva devido a ação das mutações e da seleção natural em relação às linhagens de subclones derivadas da célula cancerígena primordial.

Os mecanismos de escape do sistema imune estão em constante aprimoramento de tal forma que a supressão de respostas imunes citotóxicas que são suprimidas pelo estímulo de células Treg, pela perda de reconhecimento tumoral pelas células T em razão de mutações nos genes responsáveis pela expressão do MHC (complexo principal de

histocompatibilidade), pela expressão aumentada de ligantes de PD-1 e CTLA-4 capazes de inibir a resposta imune contra as células tumorais.

SEÇÃO IV

PRINCÍPIOS BÁSICOS DE IMUNOLOGIA



CAPÍTULO XLIII

O SISTEMA IMUNOLÓGICO E SEUS COMPONENTES: ÓRGÃOS LINFOIDES PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS

Daniel Girão Britto
Gustavo Rodrigues Ferreira Gomes
Camila Fernandes

O sistema imune é o sistema de defesa do corpo, que gera mecanismos de reconhecimento e resposta para eliminar substâncias "estranhas" (non-self), sendo programado para não gerar essa resposta contra o próprio organismo (self).

Os **leucócitos** são células sanguíneas que participam da resposta imune e são originadas da **hematopoese**, um processo de proliferação mitótica que constantemente renova as células do sangue. Há as linhagens **mieloide** e **linfoide**. A linhagem mieloide origina as linhagens eritrocíticas, granulocíticas, megacariocíticas e monocíticas. A linhagem linfoide gera os vários tipos e subtipos de linfócitos (T, B e NK). Os leucócitos são compostos pelos **granulócitos** (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) e **agranulócitos** (monócitos e linfócitos). Vale salientar que precursores monocíticos originam macrófagos e células dendríticas.

Os **antígenos** são as diversas moléculas identificadas pelo sistema imune, por meio dos anticorpos e receptores de linfócitos T e B, como polissacarídeos, carboidratos, ácidos nucleicos, proteínas ou haptenos. Os **epítomos** são regiões específicas dos antígenos onde os anticorpos e receptores de antígeno se ligam. Os **imunógenos** são antígenos que, além de identificados pelo corpo, também induzem a produção de uma resposta imune. Dessa forma, nem todo antígeno é imunógeno, mas todo imunógeno é um antígeno. Os antígenos vacinais devem ser bons imunógenos para poder desencadear uma resposta imune eficaz naqueles que a recebem. Para tanto, eles precisam das seguintes características para se tornarem mais imunogênicos:

- Antígenos estranhos ao organismo, de tamanho molecular grande e com composição química favorável ao reconhecimento.
- Em ordem crescente de imunogenicidade: hapteno, lipídios, ácidos nucléicos, polissacarídeos e proteínas.

Um dos produtos da resposta imune adaptativa são os anticorpos, que se ligam aos antígenos, desencadeando mecanismos efetores. Anticorpos de alta **afinidade** tendem a se ligar de maneira mais forte a antígenos específicos. A afinidade está relacionada a cada interação individual, enquanto a **avidez** é a soma das interações (afinidades) de cada anticorpo.

ÓRGÃOS LINFOIDES

Os órgãos linfoides primários, compreendendo a medula óssea e o timo, são onde os linfócitos amadurecem fenotipicamente e passam a expressar receptores antigênicos funcionais. Na medula óssea, ocorre a produção tanto de linfócitos B quanto de linfócitos T, além da maturação dos linfócitos B, enquanto os linfócitos T amadurecem no timo.

Após o amadurecimento, os linfócitos ainda não apresentam função efetora, uma vez que não entraram em contato com antígenos para serem ativados, sendo, portanto, denominados linfócitos *naive* (ou virgens). São nos órgãos linfoides secundários, baço, os linfonodos, as amígdalas, e as placas de Peyer, que as células imunitárias interagem com antígenos, tornando-se células maduras efetoras.

LINFONODO

O linfonodo é um órgão linfoide secundário que tem muitos vasos linfáticos aferentes e um ou mais eferentes. É um órgão encapsulado, com trabéculas, que tem como funções: filtração de antígenos pelos macrófagos, armazenamento de células B e T e ativação da resposta imune adaptativa. As partes do linfonodo são descritas a seguir:

- **Folículo:** Local de proliferação e armazenamento de linfócitos B, fica no córtex externo.
 - Folículos primários são densos e dormentes, contendo a maioria dos linfócitos B virgens.
 - Folículos secundários têm pálidos centros germinativos e são ativos, local de proliferação e seleção de linfócitos B.

- **Medula:** Consiste em cordões medulares (linfócitos e plasmócitos intimamente compactados) e seios medulares. Os seios medulares comunicam-se com linfáticos eferentes e contêm células reticulares e macrófagos.
- **Paracórtex:** Local onde são armazenados os linfócitos T, na região do córtex entre folículos e medula. Contém vênulas de endotélio alto, através das quais os linfócitos T e B do sangue entram no linfonodo. Não é bem desenvolvido em pacientes com síndrome de DiGeorge. Paracortex aumenta em situação de resposta imune celular extrema (por exemplo, infecção viral).

BAÇO

Análogo a um linfonodo da corrente sanguínea, o baço é localizado no quadrante superior esquerdo do abdome, anterior ao rim esquerdo, protegido pelas costelas 9 a 11. Tem como funções: imunidade celular e humoral, filtração mecânica e hemocaterese e hematopoiese extramedular. É o principal órgão secundário estimulado em uma infecção por via sanguínea.

Os seios esplênicos são longos anais vasculares na polpa vermelha com membrana basal fenestrada. As células T são encontradas na bainha linfoide periarteriolar (PALS), dentro da polpa branca. As células B são encontradas nos folículos da polpa branca. A zona marginal, entre a polpa vermelha e a polpa branca, contém macrófagos e células B especializados que facilitam a opsonização, principalmente removendo bactérias encapsuladas, e é onde as células apresentadoras de antígenos (APCs) capturam antígenos no sangue para a ativação dos linfócitos.

O baço é um órgão de importante função, tanto que após esplenectomia, alguns achados podem ser esperados:

- Corpos Howell-Jolly (restos nucleares);
- Células em alvo (Hemácias bicôncavas, o que gera uma impressão do formato de um alvo);
- Trombocitose (perda de sequestro e remoção);
- Linfocitose (perda de sequestro);
- Disfunção esplênica: (por exemplo, estado pós-esplenectomia): ↓ IgM (Perda da polpa branca esplênica rica em linfócitos) + Perda da polpa vermelha

(perda do filtro de macrófagos) → ↑ suscetibilidade à organismos encapsulados. Vacinar os pacientes submetidos à esplenectomia contra organismos encapsulados (pneumocócica, HiB, meningocócica).

TIMO

O timo é um órgão localizado no mediastino ântero-superior. É um órgão encapsulado derivado da terceira bolsa faríngea e é o sítio de diferenciação e maturação dos linfócitos T.

O córtex concentra linfócitos T imaturos, de origem na medula óssea. A medula é mais pálida, com mais linfócitos T maduros e corpúsculos de Hassall contendo células reticulares epiteliais.

IMUNIDADE ATIVA X PASSIVA

Há mais de uma maneira de obter-se proteção imunológica adaptativa. Nesse caso, há a imunidade ativa e passiva. Na imunidade passiva, o hospedeiro não participa diretamente no processo imune, visto que ocorre transferência externa de anticorpos ou células, o que não resulta em uma ativação imune. O efeito da imunidade passiva é de curta duração e não induz memória imunológica, sendo utilizada em caso de urgências, como picada de cobra por exemplo. Na imunidade ativa, contudo, o hospedeiro participa ativamente no processo imune, produzindo e ativando ele mesmo as células responsáveis pela imunidade, conferindo uma resposta duradoura e que produz memória. Essa resposta possui uma duração maior do que a resposta passiva. O quadro 43.2 traz uma comparação entre ambas as formas de imunização.

Quadro 43.2 - Comparação entre imunidade passiva e ativa.

Tipo de Imunidade	Ativa	Passiva
Meio de Aquisição	Exposição a antígenos estranhos.	Transferência de anticorpos pré-formados.
Tempo de estabelecimento do tratamento	Lento	Rápido
Tempo de duração do tratamento	Proteção duradoura (resposta de memória).	Tempo que durar os anticorpos (meia-vida de três semanas).

Tipo de Imunidade	Ativa	Passiva
Exemplos e algumas notas	<p>Infecção natural, vacinas, toxóide.</p> <p>Imunizações passivas e ativas podem ser combinadas para hepatite B ou exposição a raiva.</p>	<p>IgA no leite materno, IgG materno do cruzamento pela placenta, antitoxina, anticorpo monoclonal humanizado.</p> <p>Após exposição à toxina do tétano, toxina botulínica, HBV, varicela, vírus da raiva ou toxina diftérica, os pacientes não vacinados devem receber anticorpos pré-formados (passivos).</p>

Fonte: Próprio autor.

DESENVOLVIMENTO DOS LINFÓCITOS

Os linfócitos T e B podem passar pelos seguintes estados celulares de maturação: Linfócitos imaturos, linfócitos maduros virgens (*naive* ou Th0), células efetoras e células de memória. Essa é uma caracterização geral, mas que tem suas diferenças para cada um.

- **Linfócitos *naive* (virgens-Th0):** são células pequenas, que surgem da hematopoese e são amadurecidas nos órgãos linfoides primários (células T no timo; células B na medula óssea). Não fazem divisão celular. Elas circulam no organismo a procura de linfonodos periféricos, para encontrarem alguma APC com antígeno para ativá-los e assim diferenciá-los em células efetoras e, algumas poucas, em células de memória.
- **Linfócitos efetores:** São células maiores, com mais citoplasma e que surgem da ativação de linfócitos *naive*. Células T efetoras CD4+, por exemplo, secretam citocinas, enquanto CD8+ possuem atividade citotóxica. Células B se diferenciam em plasmócitos, os quais são eficientes na produção de anticorpos.
- **Linfócitos de memória:** Após a resposta imune primária, e como resultado da homeostasia, as células efetoras sofrem apoptose, sobrando apenas as células de memória, pequenas e quiescentes (em “dormência”), porém mantendo características das células efetoras para que estejam preparadas para uma segunda resposta. Elas ficam circulando pelo organismo à procura

de um local inflamado ou mucosas e se mantêm em constante divisão mitótica. Há também os plasmócitos de vida mais longa, os quais migram para a medula e mantêm uma produção constante e basal de anticorpos por vários anos, conferindo uma barreira inicial de proteção contra infecções de mesma natureza.

MIGRAÇÃO E RECIRCULAÇÃO DOS LINFÓCITOS T

Os linfócitos T estão em contínuo movimento, e seus movimentos vão depender da maturação e do local onde transitam.

- **Recirculação dos linfócitos:** as células T virgem estabelecem residência nos linfonodos, baço e, também, outros tecidos linfoides do corpo, migrando para as zonas de células T. Após um tempo sem entrar em contato com um antígeno que o ative, ele deixa o órgão linfoide secundário para sangue e então repete o processo.
- Esse processo maximiza a probabilidade de que o número limitado de linfócitos T virgens, específicos para determinado antígeno estranho, encontre o antígeno, se ele estiver presente em qualquer parte do corpo.
- As células T que forem ativadas nos linfonodos entrarão em expansão clonal, originando células efectoras e de memória, as quais podem retornar à corrente sanguínea e, em seguida, migrar para locais de infecções ou de inflamação dos tecidos periféricos.
- **Homing:** linfócitos T de diferentes maturações e de diferentes subtipos migram preferencialmente para determinados tecidos. Esse processo também é chamado de endereçamento dos linfócitos. É guiado pelos receptores de quimiocinas expressos por essas células. Por exemplo, alguns linfócitos migram preferencialmente para mucosa intestinal, outros para pele etc.

CAPÍTULO XLIV

Daniel Girão Britto
Gustavo Rodrigues Ferreira Gomes
Camila Fernandes

INFLAMAÇÃO

A inflamação é uma reação de defesa (contra danos ou infecção) na qual os tecidos vascularizados recrutam moléculas e células para o lugar em questão com o objetivo de mitigar o estímulo nocivo e posteriormente iniciar o processo de reparo tecidual. No meio médico ela é descrita por com seus sinais cardinais: O calor, o rubor, a dor, o edema, e a perda de função do tecido. Tal resposta, contudo, nem sempre é localizada, podendo tornar-se sistêmica quando se tem a sepse, por exemplo. A figura 44.1 provê uma visão geral sobre a inflamação. Além disso, a inflamação pode ser caracterizada de acordo com o tempo de duração, sendo aguda ou crônica (Quadro 44.1).

Quadro 44.1 - Comparação entre inflamação aguda e crônica.

Tipo de inflamação	Aguda	Crônica
Definição	Resposta transitória e precoce a lesões ou infecções. Caracterizado por células polimorfonucleares (neutrófilos) no tecido, muitas vezes com edema associado. Início rápido (segundos a minutos) e curta duração (minutos a dias). Representa uma reação do sistema imunológico inato (ou seja, resposta menos específica do que a crônica). inflamação).	Inflamação de duração prolongada, caracterizada por infiltração de tecido por células mononucleares (macrófagos, linfócitos e plasmócitos). Destruição e reparação de tecidos (incluindo angiogênese e fibrose) ocorrem simultaneamente. Pode ou não ser precedido por inflamação aguda.
Fontes	Bactérias e vírus nocivos e células necróticas de uma lesão física ou química.	Exposição persistente a determinados patógenos (<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Treponema Pallidum</i> , certos vírus e fungos), agentes tóxicos (silica, asbesto), auto-imunidade e respostas alérgicas a substâncias benignas.

Tipo de inflamação	Aguda	Crônica
Componentes e mediadores principais	Os 5 “Rs”: Reconhecimento do agente lesivo; Recrutamento dos leucócitos; Remoção do agente; Regulação da resposta; Resolução.	Macrófagos são as células dominantes. A inflamação crônica é resultado da interação entre macrófagos e células T helper (descrito em “Interação dos macrófagos e linfócitos”).
Efeito	O desfecho da inflamação aguda pode ser: Resolução e regeneração; Cicatrização por fibrose; Inflamação crônica.	Dano persistente a células saudáveis: Fibrose do tecido (perda de função); Amiloidose sistêmica reativa; Transformação neoplásica (ex: infecção por <i>Helicobacter pylori</i> , vírus da hepatite C).

Fonte: Próprio autor.

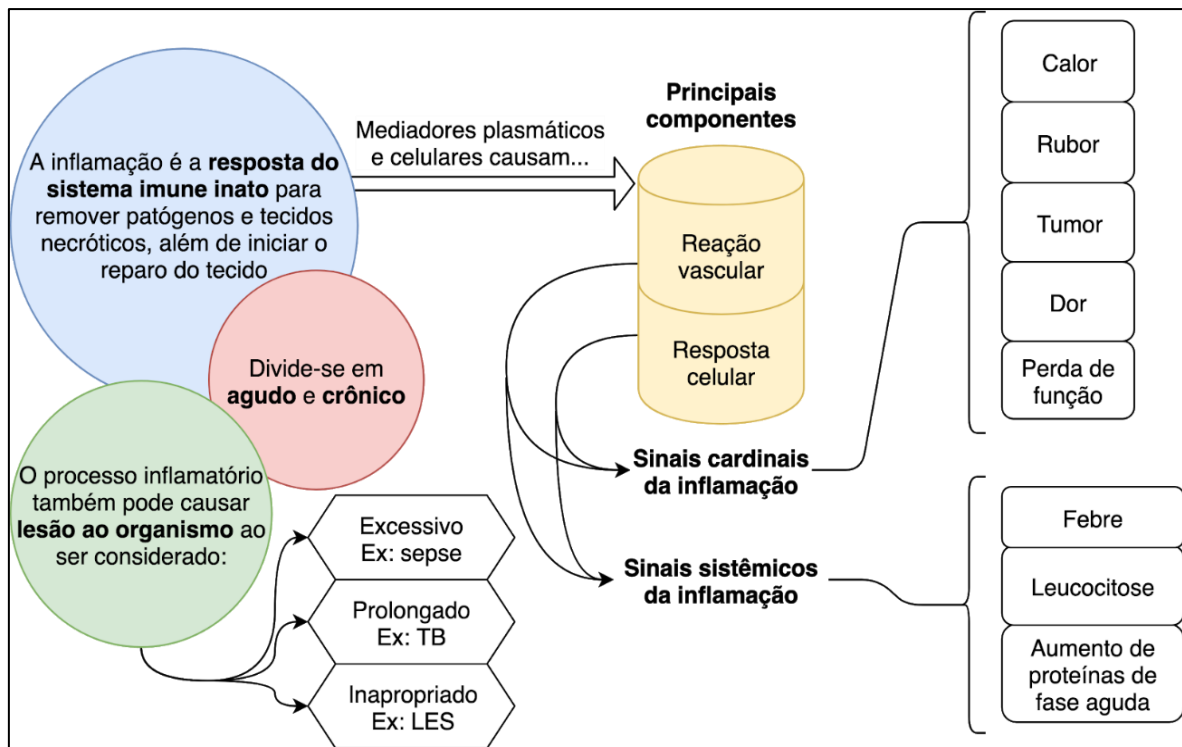


Figura 44.1 – Visão Geral do Processo Inflamatório. Fonte: Próprio autor.

A inflamação ocorre em estágios, os quais são descritos a seguir:

RECONHECIMENTO DO AGENTE LESIVO

Células dendríticas, fagócitos, células B e células epiteliais, além de várias outras, expressam receptores de reconhecimento de padrões (**RRP** ou **PRRs**) designados a sentir a presença de patógenos infecciosos (**PAMPs**. Exemplo:

infecções por bactérias, vírus, fungos e parasitas.) e substâncias liberadas das células mortas (**DAMPs**. Exemplo: trauma e necrose tecidual). **Os principais são:**

- Receptores do tipo Toll (TLRs) — reconhecem produtos bacterianos (como endotoxina e DNA bacteriano) e outros patógenos.
- Receptores do tipo NOD (NLRs)- citoplasmáticos e responsáveis pela formação do inflamassomo. Inflamassomos — complexo citoplasmático multiproteico que reconhece produtos das células morta, microrganismos e cristais → ativa a IL-1 e a resposta inflamatória. A inflamação também pode ser iniciada por objetos estranhos, formando granulomas não-imunes.

RECRUTAMENTO DE LEUCÓCITOS

As células do sítio de lesão, ao reconhecerem os padrões de lesão, são ativados e sintetizam citocinas (TNF, IL-1) e quimiocinas inflamatórias, mediadoras do recrutamento de leucócitos do sangue. Além disso, TNF, IL-1 e IL-6 podem cair no sangue, chegando à medula óssea, onde aumentam a produção de neutrófilos. O Quadro 44.2 ilustra a migração de leucócitos para os tecidos.

Quadro 44.2 - Etapas do recrutamento leucocitário.

Marginalização e rolagem			
Os leucócitos, lentificados na circulação pela vasodilatação local, se encontram próximos às paredes das vênulas, fazendo várias ligações com as selectinas recém-sintetizadas pelo endotélio local. O defeito nessa etapa ocasiona deficiência de adesão leucocitária tipo 2 (↓ Sialil-Lewis X).			
Molécula endotelial	P-selectina (lesão do endotélio, liberado pelos corpos de Weibel-Palade)	E-selectina (induzido pelo TNF e IL-1)	GlyCam-1, CD34
Molécula do leucócito	Proteínas Sialil-Lewis X modificadas	Proteínas Sialil-Lewis X modificadas	L-selectina
Adesão estável			
As quimiocinas produzidas no tecido caracterizam a migração específica de diferentes leucócitos ao tecido. A ligação dos receptores de quimiocinas às quimiocinas apresentadas por glicosaminoglicanos ativam sinais no leucócito para alterar para um estado de alta afinidade das integrinas dos leucócitos, resultando na fixação mais consistente dos leucócitos ao endotélio. O defeito nessa etapa ocasiona deficiência de adesão leucocitária tipo 1 (↓ subunidade da integrina CD18).			

Molécula endotelial	ICAM-1 (família das imunoglobulinas)	VCAM-1 (família das imunoglobulinas)
Molécula do leucócito	Integrinas CD11/CD18 (LFA-1, Mac-1)	Integrina VLA-4
Transmigração		
Os leucócitos atravessam entre as células endoteliais e saem dos vasos sanguíneos para o tecido.		
Molécula endotelial	PECAM-1 ou CD31 (interação homotípica)	
Molécula do leucócito	PECAM-1 ou CD31 (interação homotípica)	
Quimiotaxia		
Os leucócitos, após a transmigração, viajam através do interstício para o local da lesão ou infecção, guiados por sinais quimiotáticos ali criados.		
Molécula do estroma	Produtos quimiotáticos liberados em resposta a bactérias: C5a, IL-8, LTB4, calicreína, fator ativador de plaquetas	
Molécula do leucócito	Vários	

Fonte: Próprio autor.

Os neutrófilos e monócitos só têm suas funções efetuadas quando migram para os locais de infecção, envolvendo todas as etapas descritas acima, do extravasamento dos leucócitos.

Uma diferença na migração dos neutrófilos e monócitos é que os **neutrófilos** normalmente constituem o **primeiro leucócito inicial** a ser recrutado para o local de infecção ou lesão tecidual. O recrutamento dos **monócitos** ocorre com mais **algumas horas depois**. Isso se deve ao fato de que diferentes quimiocinas são expressas em locais ou momentos distintos. A **IL-8 (CXCL8)** é a principal quimiocina que sustenta a migração dos **neutrófilos** para os tecidos, fazendo ligação com o **CXCR1 e o CXCR2** dos neutrófilos.

A **CCL2** vai ser produzida pelas células do tecido com algumas horas, sendo a principal quimiocina ligante ao receptor de quimiocina do **monócito**, o **CCR2**.

FAGOCITOSE E EXPLOSÃO RESPIRATÓRIA

Microrganismos podem ser ligados e aderidos a diferentes receptores de membrana dos fagócitos; alguns se ligam diretamente aos microrganismos e outros a patógenos opsonizados (como receptor de manose e integrina Mac-1,

respectivamente). Os microrganismos são internalizados em fagossomos, que se fundem com os lisossomos formando fagolisossomos, onde os microrganismos são mortos por espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e enzimas proteolíticas.

Fagócitos fortemente ativados podem danificar tecidos normais do hospedeiro através da liberação de enzimas lisossômicas, ROS e NOS.

- A explosão (*burst*) respiratória envolve a ativação do **complexo NADPH oxidase** do fagócito (por exemplo, em neutrófilos, monócitos), que utiliza o O_2 como substrato. Desempenha um papel importante na resposta imune → **rápida liberação de espécies reativas de oxigênio (ROS)**. O **NADPH** desempenha um **papel tanto na criação como na neutralização de ROS**. A mieloperoxidase contém um pigmento contendo heme azul-esverdeado que confere ao escarro a sua cor.
- Fagócitos de pacientes com doença granulomatosa crônica (**DGC**) podem utilizar o H_2O_2 , gerado por organismos invasores, e convertê-lo para ROS. Esses pacientes estão em **risco de infecção por bactérias catalase-positiva** (por exemplo, *S aureus*, *Aspergillus*) capazes de neutralizar seu próprio H_2O_2 , deixando os fagócitos sem ROS para combater infecções.
- Piocianina de *P. aeruginosa* gera ROS para matar patógenos concorrentes. Explosão oxidativa também leva a Influxo de K^+ , que libera enzimas lisossomais de proteoglicanos. A lactoferrina é uma proteína encontrada em fluidos secretórios e neutrófilos que inibem o crescimento microbiano via quelação de ferro.

1. Ativação da imunidade adaptativa

A resposta imune inata, e mais especificamente as células dendríticas, fornecem os sinais necessários para iniciar a resposta imune adaptativa. Para tanto, a **hipótese dos três sinais** fala que para ativar os linfócitos, são necessários três sinais:

- O primeiro é a **apresentação do antígeno**, com a ligação do antígeno ao TCR ou ao BCR, que garante a especificidade da resposta imune adaptativa.
- O segundo é a coestimulação, promovendo a proliferação e diferenciação. No caso da ativação de linfócitos T, ocorre a ligação do B7 da APC com a molécula CD28 do LT; na ativação T-Dependente do linfócito B, ocorre a ligação do CD40 do LB com o CD40L presente no LT.
- Por fim, o terceiro sinal é a liberação de citocinas, como a IL-12, por parte das APCs na ativação do LT, e por parte dos LT na ativação T-dependente dos LB.

CAPÍTULO XLV

IMUNIDADE INATA E ADAPTATIVA

Daniel Girão Britto
Gustavo Rodrigues Ferreira Gomes
Camila Fernandes

Dentre as linhas de defesa do corpo contra micro-organismos, há duas linhas principais, a imunidade inata e a imunidade adaptativa. A imunidade inata é composta pelos fagócitos (Células dendríticas, macrófagos e neutrófilos), Células NK, mastócitos, eosinófilos e basófilos, além de moléculas como o complemento e citocinas, e é a primeira barreira de defesa imune contra invasores, reconhecendo PAMPS de diversidade limitada (por meio de receptores de reconhecimento de padrões). Já a imunidade adaptativa é composta por linfócitos T e B, além de anticorpos. A imunidade adaptativa é ativada posteriormente à inata, sendo dependente desta para ser devidamente ativada, e é extremamente específica com seus receptores, produzindo respostas singulares a cada epítipo imunogênico. A Tabela 45.1 destrincha e compara os dois tipos de imunidade e a Tabela 45.2 exemplifica as diferenças fenotípicas entre as células.

Quadro 45.1 - Comparação entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa.

Características das imunidades	Inata	Adaptativa
Barreiras físicas/químicas	Barreiras físicas epiteliais (pele, mucosas)	Linfócitos nos epitélios, anticorpos secretados nas superfícies de epitélios
Células	Neutrófilos, macrófagos, monócitos, células dendríticas, linfócitos natural killer (NK)	Linfócitos T e B
Proteínas	Enzimas secretadas, sistema complemento	Anticorpos
Especificidade	Receptores de reconhecimento de padrões (RRP ou PRRs) reconhecem: <ul style="list-style-type: none">• Padrões de moleculares associadas a patógenos (PMAP ou PAMPs);• Padrões de moleculares associadas a danos (PMAD ou DAMPs)	MHC apresentam para TCR antígenos microbianos ou não-microbianos

Características das imunidades	Inata	Adaptativa
Mecanismo e resistência	Diversidade limitada ; codificada pela linhagem germinativa. A resistência aos microrganismos persiste através das gerações ; não muda na vida de um organismo.	Muito grande diversidade , variação através da recombinação V(D)J durante desenvolvimento de linfócitos Resistência microbiana não hereditária
Resposta aos patógeno	Não específico. Ocorre rapidamente (minutos a horas). Nenhuma resposta de memória.	Altamente específico, refinado ao longo do tempo Desenvolve-se por longos períodos (semanas a meses) Resposta de memória é mais rápida e mais robusta
Proteínas secretadas	Lisozima, complemento, proteína C reativa (PCR), defensinas.	Imunoglobulinas
Conceitos-chave do reconhecimento de microrganismos	Receptores do tipo Toll (TLRs), uma classe de PRR, reconhecem PAMPs e levam à ativação da via de NF-κB. Exemplos de PAMPs: LPS (bactérias Gram-negativas) flagelina (bactérias) e ácidos nucleicos (vírus)	Células de memória: células B e T ativadas; exposição após encontro anterior do antígeno → resposta imune mais forte, mais rápida

Fonte: Próprio autor.

Quadro 45.2 - Proteínas de superfície das células.

Células	Proteínas de superfície
Linfócitos T	TCR (liga-se ao complexo antígeno-MHC)
	CD3 (associado com a transdução de sinal do TCR)
	CD28 (se liga a família B7 da APC)
Linfócitos T auxiliares	CD4 (co-receptor de MHC II)
	CD40L (CD154; liga-se ao CD40 da APC)
	CXCR4/CCR5 (co-receptor para o HIV)
Linfócitos T citotóxicos	CD8 (co-receptor de MHC I)
Linfócitos T regulatórios	CD4
	CD25
Linfócitos B	Imunoglobulinas (IgD, IgM; liga-se ao antígeno)
	CD19
	CD20
	CD21 (receptor do EBV)
	CD40
	MHC II
Macrófagos	B7 (CD80/86)
	CD14 (receptor LPS)

Células	Proteínas de superfície
	CD40
	MHC II
	B7 (CD80/86)
	Vários receptores Fc e C3b (melhoram fagocitose)
Células NK	CD16 (receptor Fc, melhora ADCC)
	CD56 (marcador associado)
Células-tronco hematopoiéticas	CD34

Fonte: Próprio autor.

IMUNIDADE INATA

A **imunidade inata, natural ou nativa** tem como objetivo principal montar uma **resposta imediata a uma infecção**, de forma a tentar controlar e prevenir sua progressão. Ela também surge ao reconhecer restos de lesão ou morte celular do local infectado, e assim **começa o processo de reparo tecidual**, além do microambiente onde está ocorrendo a resposta inflamatória **estimular a imunidade adaptativa** a ser montada contra aquele patógeno.

COMPONENTES DA IMUNIDADE INATA

MACRÓFAGOS

O sistema fagocítico mononuclear dá origem a várias células fagocíticas dos tecidos, especialmente chamadas de macrófagos. Os macrófagos (Figura 45.1) surgem da linhagem mieloide, de um precursor comum às células dendríticas, e depois se tornam monoblastos, e em seguida monócitos no sangue periférico. Estes, então, migram para os tecidos, se diferenciando em macrófagos de denominações diferentes para cada tecido:

- Micróglia (SNC);
- Células de Kupffer (fígado);
- Macrófagos alveolares pulmão; Osteoclasto (osso) (nesse caso, com funções na homeostase óssea).

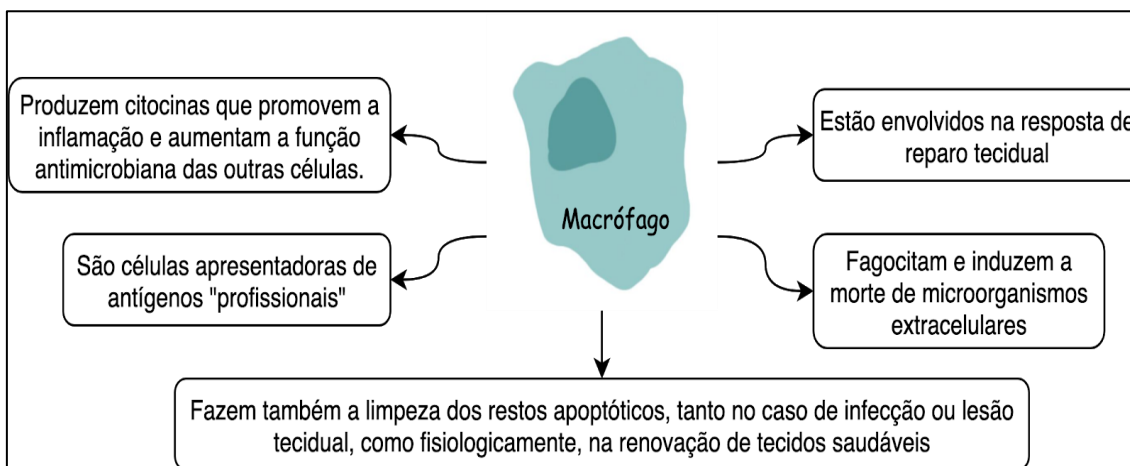


Figura 45.1 – Visão Geral do Macrófago e suas funções. Fonte: Próprio autor.

INTERAÇÃO MACRÓFAGO-LINFÓCITO

As células Th1 secretam IFN- γ , o que aumenta a capacidade de macrófagos de matar microorganismos os quais ingerem. Esta função também é aumentada pela interação de CD40L dos Th1 com CD40 dos macrófagos.

GRANULÓCITOS

Os granulócitos são os leucócitos caracterizados por seus grânulos no citoplasma, e todos são derivados da linhagem mieloide da hematopoiese.

- O **neutrófilo** é conhecido por ser o leucócito polimorfonuclear (PMN), são bastante abundantes no sangue. Quando convocadas por moléculas quimiotáticas produzidas pelas células residentes no sítio lesionado, são os **principais fagócitos da fase inicial da inflamação**, ocasionando a morte dos microorganismos extracelulares e até dano tecidual, se houver excesso de sua ativação, extravasando o conteúdo enzimático de seus grânulos.
- Os **basófilos** estão mais presentes no sangue do que em tecidos, e produzem grânulos de proteínas na **defesa contra parasitas helmintos**. Não tem um mecanismo esclarecido nas doenças alérgicas.
- Os **eosinófilos** estão presentes no sangue e nos tecidos, e produzem grânulos de proteínas na **defesa contra parasitas helmintos**. Contribui na **fase tardia das doenças alérgicas** ao produzir citocinas e leucotrienos.

MASTÓCITOS

Os mastócitos advêm da hematopoese, da linhagem mieloide. Quando sensibilizados por um antígeno e têm contato secundário, liberam grânulos de histamina e citocinas que alteram os vasos e promovem inflamação. Importantes na defesa de helmintos, mas mais importantes como peças-centrais das doenças alérgicas.

CÉLULA NK

A célula NK é um linfócito membro do sistema imune inato que usa perforina e granzimas para induzir a apoptose de células infectadas por vírus e células tumorais. É induzida para matar quando exposta a um sinal de ativação inespecífico na célula-alvo e/ou a uma ausência de MHC I na superfície da célula-alvo (Figura 45.2). Também mata por via ADCC (citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos), na qual a CD16 liga a região Fc da Ig ligada à célula, ativando a célula NK. Sua atividade aumentada por IL-2, IL-12, IFN- α e IFN- β .

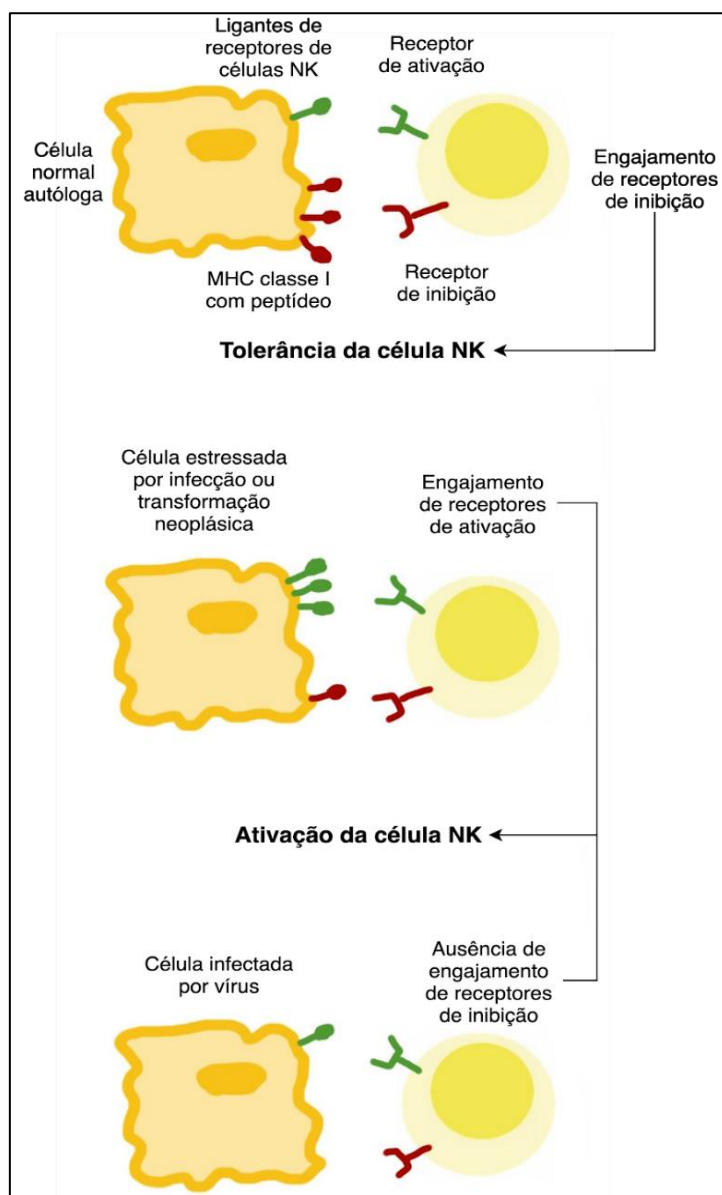


Figura 45.2 – Ativação e Tolerância das Células NK. Fonte: Próprio autor.

INTERFERON- α E INTERFERON- β (TIPO I)

Os interferons α e β fazem parte da defesa inata do hospedeiro contra os vírus RNA e DNA sintetizadas por células infectadas por vírus que atuam nas outras células locais, “preparando-as” para a defesa viral.

Atuam diminuindo a síntese de proteínas para resistir à potencial replicação viral e aumentando a expressão de MHC para facilitar o reconhecimento das células infectadas, além de ativar as células NK.

CÉLULAS DENDRÍTICAS

Células dendríticas são células de longas projeções, fagocíticas e amplamente espalhadas no corpo. Advêm da hematopoese e tem como função: capturar antígenos; produzir citocinas pro-inflamatórias; e migrar para o linfonodo, onde vão apresentar os antígenos aos linfócitos T. São células decisivas na resposta imune inata e adaptativa

Uma subpopulação de células dendríticas, chamada CD plasmocitoide, é otimizada para a resposta antiviral, produzindo grandes quantidades de IFN-I. CD foliculares não são precursoras da medula óssea e nem se relacionam com as CD. Elas surgem de células mesenquimais e são encontradas em folículos dos linfonodos, baço e tecidos linfoides, interagindo com células B no processo de maturação da resposta humoral.

CÉLULAS APRESENTADORAS DE ANTÍGENO

Toda célula nucleada, expressam MHC tipo I, apresentando antígenos presentes em seu citoplasma para células T citotóxicas que já estiverem ativadas. Porém, a verdadeira classe de células apresentadoras de antígeno, que expressam também MHC tipo II, é composto pelas três a seguir.

Células dendríticas: ativam as células T CD4+ e TCD8+virgens, determinando a diferenciação e o tipo de resposta ao microrganismo da célula T. São consideradas APCs “profissionais” por apresentarem simultaneamente MHC I e II.

Macrófagos: ativam as células T CD4+ e TCD8+ efetoras, ativando a resposta celular do macrófago (inflamação e microbicida).

Células B: ativam as células T CD4+ efetoras, ativando a resposta humoral da célula B (produção de anticorpos).

APRESENTAÇÃO CRUZADA

Quando uma célula dendrítica engloba uma célula infectada por um vírus ou uma célula tumoral, os antígenos presentes na superfície dessas células escapam para o citoplasma, de forma que esses peptídeos citosólicos também possam ser apresentados às células T CD8+, assim ativando a resposta de células T citotóxicas, além de obviamente as células T CD4+ (células fagocitadas → fragmentos extracelulares em endossomos). Tal mecanismo aparenta ser redundante, pois as

próprias células infectadas já poderiam apresentar o antígeno às células TCD8+. Porém, convém notar que, para uma resposta imune ser efetiva, é necessário a presença de coestimuladores, e as células dendríticas possuem bastante deles. Dessa forma, a resposta a esse antígeno é amplificada via apresentação cruzada.

IMUNIDADE ADAPTATIVA

A resposta imune adaptativa tem como característica ser bastante específica ao patógeno, causando uma resposta robusta apenas contra ele. Dessa forma, o primeiro passo é as células apresentadoras de antígeno (células “profissionais” em apresentar antígenos a células T virgens) capturarem os antígenos do patógeno. Esses antígenos são então apresentados às células T.

A resposta imune inata, e mais especificamente as células dendríticas, fornecem os sinais necessários para iniciar a resposta imune adaptativa. Para tanto, a **hipótese dos três sinais** fala que para ativar os linfócitos, são necessários três sinais, já mencionados anteriormente.

Respostas imunes secundárias (após uma infecção primária) serão sempre mais eficiente contra uma mesma infecção por alguns motivos: Após a ativação da resposta imune adaptativa e fim da infecção, há o processo de homeostasia, no qual há uma retração na resposta, com apoptose das células imunes contra o patógeno em questão (se não há mais infecção, elas gastariam nutrientes sem necessidade), contudo, algumas células tornam-se quiescentes, as células de memória, as quais após a infecção repetida do mesmo patógeno irá se ativar de forma mais rápida e mais eficiente, tornando a resposta secundária mais forte. Além disso, há outros fatores que ajudam na maior efetividade de uma resposta imune adaptativa secundária, como a maturação da afinidade dos plasmócitos e a existência dos plasmócitos de vida longa, os quais migram para a medula óssea e continuam produzindo anticorpos por muito tempo, o que irá conferir uma proteção adicional após a nova infecção

CÉLULAS T CD8+ (CITOTÓXICAS)

Também conhecidas por CTL (do inglês, *Cytotoxic T Lymphocytes*), matam células infectadas por vírus; células neoplásicas e células de enxerto de doadores, induzindo a apoptose delas. Existem dois mecanismos de ação:

- **Perforinas e granzimas** (proteínas pré-formadas) são endocitadas pelas células; **perforinas** juntam-se na membrana da célula **formando poros** que permitem a **captação de granzimas** liberadas para o citoplasma e **ativando as caspases**, causando a **apoptose da célula-alvo** .
- A **ligação do FasL** do CTL **com o Fas** da célula alvo também **induz apoptose** . As células T citotóxicas são CD8+, o qual se liga ao MHC I presente nas células do organismo.

CÉLULAS T REGULADORAS

Células T reguladoras (Tregs) ajudam a manter a tolerância imunológica, suprimindo as funções efectoras das células T CD4+ e CD8+. Identificadas pela expressão de CD3, CD4, CD25 e FOXP3. As células Tregs produzem citocinas anti-inflamatórias (por exemplo, IL-10, TGF- β), as quais também estimulam o reparo tecidual.

Síndrome IPEX: (desregulação imune, poliendocrinopatia, enteropatia, ligada ao X) ocorre na deficiência genética de FOXP3 \rightarrow autoimunidade. Caracterizado por enteropatia, endocrinopatia, distrofia ungueal, dermatites, e/ou outras condições dermatológicas autoimune. Associada a diabetes em jovens meninos.

CÉLULAS T CD4+ EFETORAS

Os linfócitos T CD4+ efetores, em geral, são formados nos órgãos linfoides secundários após contato com o antígeno, e posteriormente migram para sítios infecciosos, atuando no combate da infecção. Há basicamente 4 tipos principais de grupos celulares, 3 deles atuando na defesa contra micro-organismos e o outro atuando controlando a resposta imune. O primeiro conjunto de tipos celulares, o que atua diretamente nas infecções, é constituído pelos linfócitos Th1, Th2 e Th17, e possuem diferentes funções de defesa, enquanto as células T foliculares são as que atuam controlando as reações a antígenos próprios ou externos. A função dos diferentes grupos celulares é destacada pela Figura 45.3.

O subgrupo dos linfócitos T CD4+ que atua diretamente em infecções é composto pelos linfócitos Th1, Th2 e Th17, sendo diferenciados principalmente pelas citocinas que eles liberam, como mostra a Figura 45.3 cujas funções, exemplificadas pelo quadro 45.3, determinam o seu papel na resposta imune. Por exemplo, células Th1 produzem marcadamente IFN- γ ; células Th2 produzem IL-4,

IL-5 e IL-13; e, por fim, células Th17 produzem IL-17 e IL-22. Valem mencionar que diferentes estímulos, produzidos, por exemplo, por outras APCs, irão resultar no favorecimento dos diferentes grupos (Figura 45.3).

Células Tfh surgem nos linfonodos, após 4 a 7 dias da exposição ao antígeno, quando as células B interagem com algumas suscetíveis células T ativadas pelas CD, as quais previamente tiveram uma forte interação MHC-II e TCR, havendo **inibição da produção de IL-2**. A expressão e interação de **ICOS** pela célula **T CD4+** e **ICOS-L** pela **célula B** promove a diferenciação da célula T em Tfh. A célula Tfh então migra para o **centro germinativo** e **sintetiza IL-21**, aumentando a **ativação dos linfócitos B** e a **produção de anticorpos IgG**.

CÉLULAS B

No ramo humoral da imunidade adaptativa, diferentemente do ramo celular, composto pelos linfócitos T, há os linfócitos B, cuja ativação gera células produtoras de anticorpos, os plasmócitos, além de células de memória. A imunidade humoral possui duas vias de ativação, uma dependente de linfócitos T e outras independente, as quais serão discutidas posteriormente.

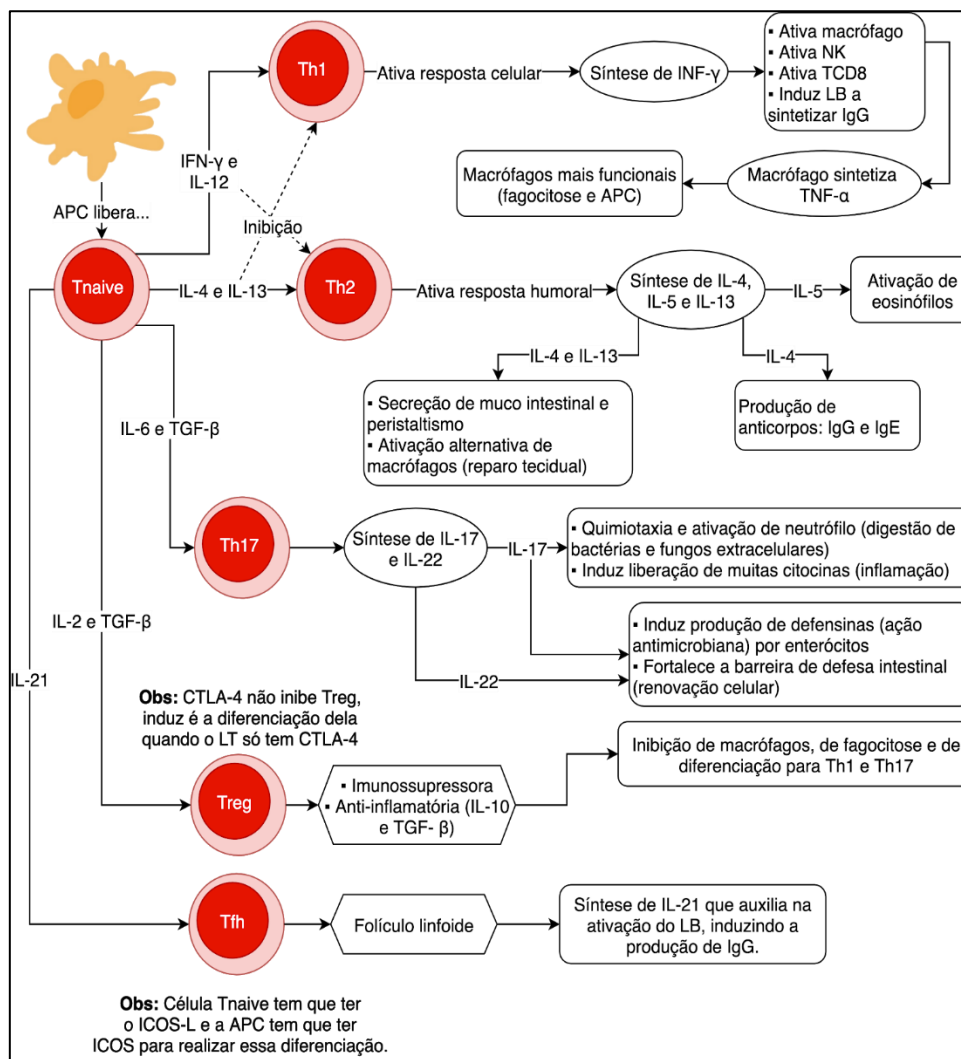


Figura 45.3 – Diferenciação dos Linfócitos T CD4+. Fonte: Próprio autor.

Quadro 45.3 - Citocinas Importantes.

Interleucina-1
Produzido por: macrófagos e outras células. Causa febre, inflamação aguda. Ativa o endotélio para expressar moléculas de adesão. Induz a secreção de quimiocinas para recrutar leucócitos. Também conhecido como fator de ativação de osteoclastos.
Interleucina-2
Produzido por: todos linfócitos T. Estimula o crescimento de linfócitos T auxiliares, citotóxicos e reguladoras e células NK.
Interleucina-3
Produzido por: todos linfócitos T. Estimula o crescimento e diferenciação de células-tronco da medula óssea. Funções similares com o GM-CSF (Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos)

(Continua)

Interleucina-4
Produzido por: linfócitos Th2. Induz a diferenciação de linfócitos T naive em linfócitos Th2. Promove o crescimento de linfócitos B. Melhora a mudança de classe para IgE e IgG.
Interleucina-5
Produzido por: linfócitos Th2. Promove o crescimento e diferenciação de células B. Melhora a mudança de classe para IgA. Estimula o crescimento e diferenciação de eosinófilos.
Interleucina-6
Produzido por: macrófagos. <ul style="list-style-type: none"> • Causa febre e estimula a produção de proteínas de fase aguda.
Interleucina-8
Produzido por: macrófagos. <ul style="list-style-type: none"> • Fator quimiotático para neutrófilos.
Interleucina-10
Produzido por: macrófagos, linfócitos Treg. Atenua a resposta inflamatória. Inibe macrófagos e células dendríticas, diminuindo a expressão do MHC de classe II e secreção de citocinas de Th1 (IL-12).
Interleucina-12
Produzido por: macrófagos e células dendríticas. Induz a diferenciação de linfócitos T naive em linfócitos Th1. Ativa as células NK.
Fator de necrose tumoral-α (TNF-α)
Produzido por: macrófagos. Ativa o endotélio para expressar moléculas de adesão. Induz a secreção de quimiocinas para recrutar de leucócitos, vazamento vascular. Causa de caquexia em cânceres. Mantém granulomas na tuberculose.
Interferon-γ (INF-γ)
Produzido por: linfócitos Th1. Estimula macrófagos a matar patógenos fagocitados. Inibe a diferenciação de células Th2. Ativa as células NK para matar as células infectadas por vírus. Aumenta a expressão de MHC e a apresentação de antígeno por todas as células.
Fator de transformação do crescimento-β (TGF-β)
Produzido por: macrófagos e linfócitos Treg. Atenua a resposta inflamatória. Estimula produção de fatores angiogênicos. Aumento de síntese de colágeno.

Fonte: Próprio autor

CAPÍTULO XLVI

MHC E APRESENTAÇÃO ANTIGÊNICA

Daniel Girão Britto
Gustavo Rodrigues Ferreira Gomes
Camila Fernandes

MHC (Complexos Principais de Histocompatibilidade) é um grande locus genético onde se localizam os genes HLA (sistema “Antígeno Leucocitário Humano”). Esses genes sintetizam proteínas para fazer complexo com peptídeos (presentes no interior celular), e então serem expressas na superfície das células humanas, para serem apresentadas aos linfócitos T, por meio do TCR. Desse modo linfócitos T conseguem apenas reconhecer antígenos proteicos, já que o MHC, que os apresenta aos TCRs, apenas se liga a peptídeos. Linfócitos B, contanto, podem reconhecer outros tipos moleculares.

MHC foi descoberto em 1937, em transplantes de tecidos com ratos, enquanto o HLA foi descoberto em 1958, em pessoas transfundidas, quando o soro aglutinava leucócitos; por isso seus nomes.

Lembre-se: as moléculas de genes HLA vêm de regiões específicas do MHC, enquanto que falando em moléculas de MHC, estamos falando de todas as moléculas de diferentes classes. MHC contém **classes de moléculas polimórficas**, que são I, II e III. As moléculas do tipo III não parecem não ter importância na imunologia do transplante.

As regiões gênicas polimórficas de MHC são **hipervariáveis** na população, o que significa que suas moléculas são bastante polimórficas de indivíduo para indivíduo, possibilitando a capacidade de defesa contra a diversidade de micro-organismo pela espécie. A **expressão da herança genética é co-dominante**, expressando tanto haplótipos maternos quanto paternos, na superfície das células.

Também inclui nesse locus genes **não polimórficos** para citocinas, moléculas do processamento de antígenos e proteínas do complemento.

A interação do MHC + peptídeo se caracteriza por ser:

- Inespecífica; as fendas de ligação de peptídeo são diferentes um do outro, mas têm capacidade de se ligar a diferentes peptídeos. Somente pode se ligar a um por vez.
- Estável; a taxa de degradação é muito lenta, com meia-vida de horas a vários dias.
- Não distingue peptídeos próprio dos estranhos.

Os TCRs criam a **especificidade** ao se ligarem com o complexo MHC-peptídeo, pois eles só reconhecem o antígeno apresentado pelo MHC se forem específicos para o antígeno. A **restrição ao MHC próprio** significa que as células T só respondem o antígeno se reconhecerem o MHC como próprio, processo desenvolvido no timo. **Antígeno imunodominante** são peptídeos do antígeno que melhor se ligam às moléculas de MHC de classe I e classe II disponíveis, sendo esse epítipo imunodominante apresentado às células T e eles responderão, de todos os epítipos do antígeno, àquele que foi apresentado.

Os MHC-I e MHC-II se ligam respectivamente a TCRs de linfócitos TCD8+ e TCD4+, produzindo, assim, diferentes resultados quando for a célula ativada. O quadro 46.1 traz uma comparação entre as duas moléculas.

TIPOS DE ANTÍGENOS E MEMÓRIA

Devido ao fato de o MHC conseguir ligar-se apenas com moléculas proteicas, antígenos não proteicos não são capazes de ativar linfócitos T. Desse modo, os antígenos imunogênicos podem ser divididos em 2 classes principais:

TIMO-INDEPENDENTE

- Antígenos sem componente peptídico (por exemplo, lipopolissacarídeos de bactérias Gram-negativa).
- Não pode ser apresentado pelo MHC às células T.
- Fracamente imunogênico.
- Vacinas muitas vezes exigem serem conjugadas, terem mais reforços e adjuvantes (por exemplo, vacina polissacarídica pneumocócica).
- Resulta em uma ativação imune menos intensa e produzem poucas células de memória.

TIMO-DEPENDENTE

- Antígenos contendo um componente proteico (por exemplo, vacina contra difteria).
- Mudança de classe e a memória imunológica ocorre como resultado do contato direto das células B com as células Th.
- Resulta em uma ativação imune mais intensa e produzem células de memória.

Quadro 46.1 - Comparação entre MHC-I e MHC-II.

	MHC I	MHC II
Loci gênico	HLA-A, HLA-B, HLA-C <i>Dica: loci de MHC I têm 1 letra</i>	HLA-DP, HLA-DQ, HLA-DR <i>Dica: loci de MHC II têm 2 letras</i>
Receptor e co-receptor	TCR + CD8 (ligação ao MHC I , no segmento $\alpha 3$)	TCR + CD4 (ligação ao MHC II , no segmento $\beta 2$)
Estrutura	1 cadeia longa, 1 cadeia curta	2 cadeias de iguais comprimentos (2 α e 2 β)
Expressão	Todas as células nucleadas (incluindo APCs) e plaquetas. Não tem nas hemácias	APCs
Função	Apresentar antígenos endogenamente sintetizados (por exemplo, proteínas virais ou citosólicas) a Linfócitos T CD8+ <i>Dica: A multiplicação é igual a 8 (MHC-I x LT CD8+)</i>	Apresentar antígenos sintetizados exogenamente (por exemplo, proteínas bacterianas) a Linfócitos T CD4+ <i>Dica: A multiplicação é igual a 8 (MHC-II x LT CD4+)</i>
Aquisição da carga peptídica	Peptídeos antigênicos carregados no MHC I em RER após a entrega via TAP (transportador associado ao processamento de antígeno)	Antígeno carregado após a liberação da cadeia invariante em um endossomo acidificado
Proteínas associadas	$\beta 2$ -microglobulina	Cadeia invariante

Fonte: Próprio autor.

VIAS DO MHC

É interessante notar que é a própria diferença das duas vias do MHC I e II que resultará nas diferenças de ação de cada um.

VIA DO MHC I

O MHC I, presente em todas as células nucleadas, apresenta peptídeos para linfócitos TCD8+, os linfócitos citotóxicos, que, devido a sua capacidade de destruição celular, destroem especialmente reservatórios de micro-organismos intracelulares, além células tumorais. Desse modo, se uma célula nucleada está infectada com micro-organismos intracelulares, na maioria dos casos os vírus, essa célula terá que sinalizar ao linfócito TCD8+ que está infectada. Essa sinalização é justamente a via do MHC I.

- a) A proteína intracelular (antígeno) livre no citosol, geralmente uma proteína viral feita nos ribossomos citoplasmáticos, é degradada a peptídeos pelo proteossomo
- b) Proteína transportadora de peptídeos leva o peptídeo ao RER
- c) Proteínas MHC I são feitas no RER
- d) Ainda no RER o MHC I e o peptídeo se associam
- e) Peptídeo com o MHC I vai para o complexo de golgi e são empacotados
- f) As vesículas exocíticas se fundem com a membrana plasmática e o MHC I passa a apresentar o peptídeo aos linfócitos T citotóxicos, sinalizante que essa célula em questão está infectada e que precisa ser destruída

Portanto, o MHC I se liga ao peptídeo intracelular já no RER, ao contrário do MHC II. Desse modo, a célula consegue sinalizar para o sistema imune que está atuando como reservatório de micro-organismos intracelulares (ou no caso de células tumorais, como célula indesejada), estimulando os linfócitos T CD8+ a destruírem-na

VIA DO MHC II

O MHC II, presente em células dendríticas, linfócitos B, macrófagos e células epiteliais do timo, apresenta peptídeos para linfócitos TCD4+, que terão papel de auxiliar outras células como linfócitos B e macrófagos, além de estimularem a inflamação. Desse modo há de se esperar que o MHC II possa apresentar, portanto, antígenos extracelulares

No MHC-II, a série de eventos é a seguinte:

- a) Endocitose da proteína globular
- b) Processamento da proteína a peptídeos no endossomo ou no lisossoma
- c) Síntese do MHC II com a CADEIA INVARIANTE* no RER, com posterior empacotamento no corpúsculo de golgi em vesículas exocíticas
- d) Fusão da vesícula exocítica (com o MHC II ligado à cadeia invariante) com o endossomo (com o peptídeo), com destruição da cadeia invariante (ainda dentro da vesícula resultante da fusão)
- e) Ligação MHC-II ao peptídeo (ainda dentro da vesícula)
- f) Fusão da vesícula com a membrana plasmática
- g) Apresentação do peptídeo a célula T auxiliares

Desse modo, é impossível de algum peptídeo originado do interior da célula ligar-se ao MHC II, já que a cadeia invariante é destruída apenas após com a fusão dos endossomas contendo o peptídeo extracelular com a vesícula exocítica contendo

o MHC II e a cadeira invariante, o que impede a ligação de qualquer peptídeo livre no interior da célula ao MHC II. O próprio processo de formação do MHC II restringe o tipo de antígeno que ele pode apresentar, o que por sua vez, direciona a resposta imune para uma direção específica, no caso contra, na maioria dos casos, organismos extracelulares cujos antígenos podem ser reconhecidos no ambiente extracelular.

CAPÍTULO XLVII

ATIVACÃO DOS LINFÓCITOS T E B

Daniel Girão Britto
Gustavo Rodrigues Ferreira Gomes
Camila Fernandes

Os linfócitos B terminam sua maturação na medula óssea, enquanto os linfócitos T a terminam no timo. Após esse processo de maturação, os linfócitos maduros, porém ainda virgens, estão preparados para serem ativados por antígenos imunogênicos, processo pelo qual tornam-se linfócitos efetores com função bem definida. Para que ocorra essa ativação linfocitária, destacam-se alguns componentes celulares, as APCs, como células B, macrófagos e células dendríticas; além de 3 componentes de ativação propriamente ditos, classicamente descritos como a ligação antígeno-receptor, a presença de coestimuladores e de citocinas.

ATIVACÃO DE LINFÓCITOS T

A ativação dos linfócitos T é descrita a seguir pelos seguintes processos:

1. A célula dendrítica (APC especializada) coleta e processa amostras do antígeno e migra para o linfonodo de drenagem.
2. A ativação de células T ocorre por meio de três sinais (Figura 47.1):
 - **Reconhecimento do antígeno:** o antígeno no MHC II é reconhecido pelo TCR no linfócito T helper (CD4+). O antígeno endógeno ou de apresentação cruzada no MHC I é reconhecido pelo TCR no linfócito T citotóxico (CD8+).
 - **Coestimulação:** a APC ativada cria sinais coestimulatórios, ao expressar B7-1 e B7-2 (CD80 e CD86), que interagem com o CD28 em linfócitos T virgens.
 - **Licenciamento:** esse sinal extra faz o linfócito T auxiliar, ativado por uma APC com coestimulação, expressar CD40L, o qual interage com o CD40 na APC, aumentando sua expressão de B7 e secreção de IL-12. No caso de macrófagos e linfócitos B, as funções dessas APCs são mais ativadas.
 - **Citocinas produzidas pela APC:** a depender da citocina produzida pela APC, o linfócito CD4 Th0 vai se diferenciar em diferentes subpopulações de

linfócitos T CD4. Ex: IL-12 guia a diferenciação para o fenótipo Th1; IL-4, IL-13 para o fenótipo Th2; IL-2 e TGF-beta para o fenótipo T regulador; TGF beta e IL-6 para o fenótipo Th17.

3. O linfócito T helper ativa e produz citocinas. O linfócito T citotóxico ativa e é capaz de reconhecer e matar células alteradas por meio da liberação de perforinas e granzimas.

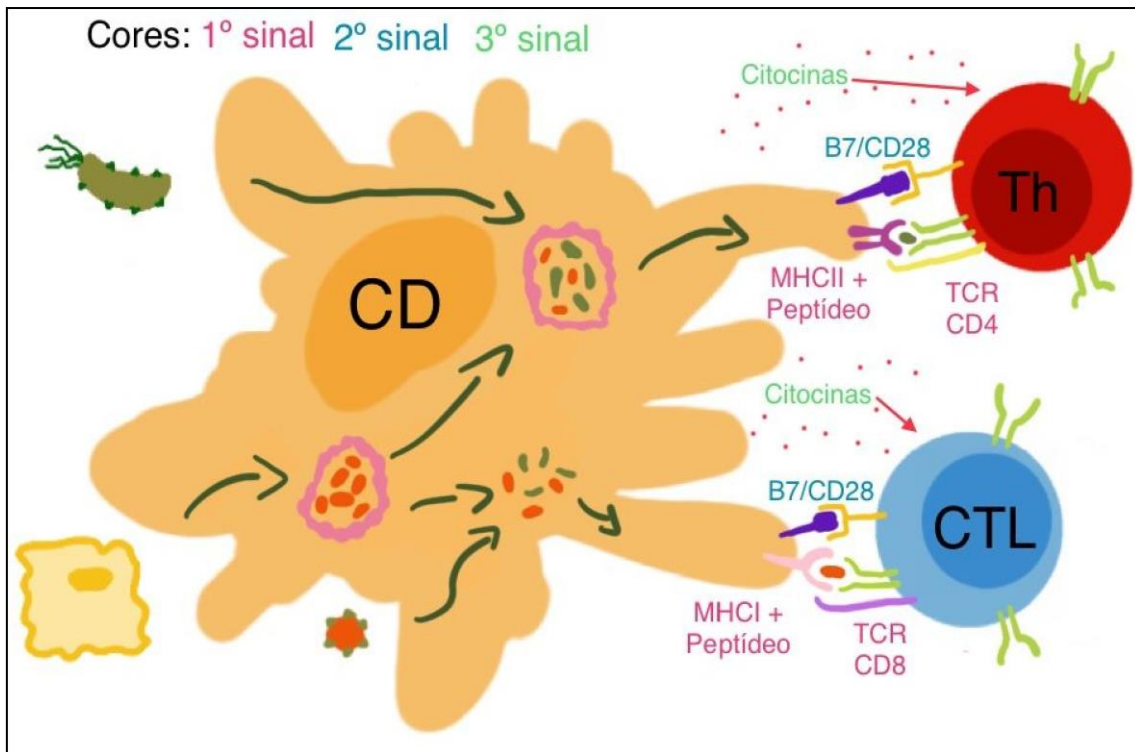


Figura 47.1 – Ativação do Linfócito T. Fonte: Próprio autor.

ATIVACÃO DE LINFÓCITOS B

A ativação de linfócitos B ocorre basicamente de duas maneiras distintas, a depender da natureza química do antígeno. Antígenos proteicos normalmente não possuem múltiplos determinantes antigênicos repetidos, não sendo, portanto, capazes de ativar a célula B sem o auxílio da T. Antígenos polissacarídeos, por sua vez, conseguem ativar os linfócitos B de forma independente da T.

ATIVACÃO T-DEPENDENTE DE LINFÓCITOS B

A ativação de células T auxiliares é necessária para produção de anticorpos contra antígenos proteicos, uma vez que esses antígenos não conseguem ativar a célula B sem a ajuda das células T. Esse tipo de ativação gera uma resposta imune

mais intensa, com maior produção de células de memória e de plasmócitos de vida longa, os quais passam a habitar a medula óssea e continuam a produzir anticorpos continuamente por muito tempo. Os processos para a ativação T-dependente de linfócitos B, como mostra a figura 47.2, são descritos a seguir:

- a) A ativação de células B foliculares ocorre por meio de três sinais:
 - Endocitose do antígeno proteico por RRP de linfócitos B, e sua apresentação e reconhecimento pelo MHC II ao TCR no linfócito T helper.
 - O receptor CD40 na célula B liga-se ao ligante de CD40 (CD40L) no linfócito T helper. O linfócito T helper secreta citocinas que determinam a troca de classe de imunoglobulina nos linfócitos B para IgG, IgA e IgE.
 - Produção de citocinas que estimulam e promoverão a diferenciação e proliferação
- b) Os linfócitos B se ativam primeiro fora dos folículos e depois dentro dos folículos:
 - Na inicial maturação extrafolicular, ocorre mudança de isotipo, mas a afinidade dos anticorpos ao patógeno é limitada pela pequena mutação somática, além de se diferenciarem em plasmócitos de vida curta.
 - No tardio desenvolvimento nos centros germinativos, também há mudança de isotipo, além de hipermutação somática. Com auxílio de células dendríticas foliculares e células T foliculares, ocorre então maturação da afinidade, além de diferenciação em plasmócitos de vida longa e células de memória.

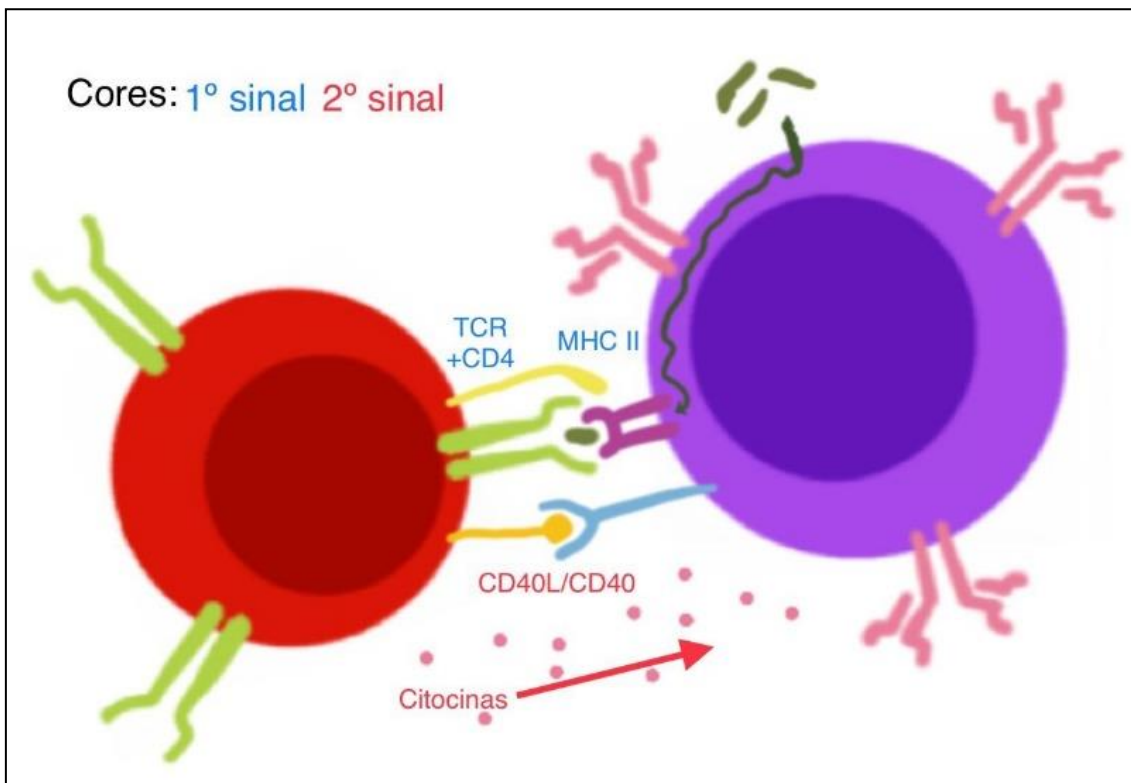


Figura 47.2 – Ativação T-dependente de Linfócitos B. Fonte: Próprio autor.

ATIVACÃO T-INDEPENDENTE DE LINFÓCITOS B

A ativação T-independente de linfócitos B ocorre sem o auxílio de linfócitos T auxiliares, visto que esses antígenos possuem múltiplos determinantes antigênicos iguais, capazes de realizar a ligação cruzada dos BCRs. Desse modo, os antígenos não proteicos ativam diretamente o linfócito B sem a ajuda das células T. Esse tipo de ativação gera uma resposta imune de menor intensidade, com produção de células de memória e plasmócitos de vida curta. Os processos para a ativação T-independente de linfócitos B, como mostra a figura 47.3, são descritos a seguir:

- a) Antígenos multivalentes, como polissacarídeos, ácidos nucléicos e lipídios, **ativam vários BCRs**, com apoio de co-receptores **CD21**, que se ligam ao C3d do sistema complemento, e dos **TLRs**, que se ligam aos PAMPs do microrganismo, de forma que ativa a célula B a proliferar e se diferenciar. Quase não ocorre mudança de isotipo. Não há maturação de afinidade e somente cria resposta secundária de memória com alguns antígenos, como polissacarídeos.
- b) Células B na zona marginal, presente nos linfonodos e baço, e células B do tipo B-1, presentes nas mucosas e cavidade peritoneal, são as principais nessa ativação e são produtoras de anticorpos contra a cápsula de

lipopolissacarídeos de bactérias Gram-negativa e **anticorpos naturais**, produzidos sem a exposição ao patógeno mas estimulados por bactérias do TGI. Um exemplo são anticorpos produzidos contra os glicolipídios A e B, que são os antígenos dos grupos sanguíneos.

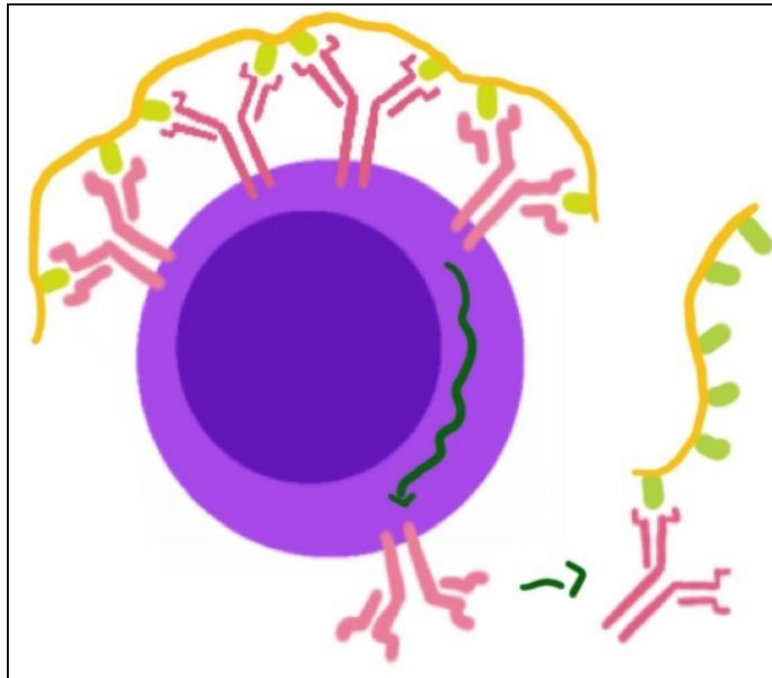


Figura 47.3 – Ativação T-Independente de linfócitos B. Fonte: Próprio autor.

MECANISMOS EFETORES DA IMUNIDADE HUMORAL

As duas moléculas de reconhecimento de antígeno são os TCR e os anticorpos (imunoglobulinas). Os anticorpos são sintetizados por células B ativadas, os plasmócitos, que possuem imunoglobulinas de membrana atuando como receptores e anticorpos secretados. As funções dos anticorpos são descritas pelo Quadro 47.2.

A região **Fab** (Figura 47.5.), contendo as regiões variáveis/hipervariáveis e constantes, consiste em uma cadeia leve e uma cadeia pesada, as quais juntas reconhecem antígenos. A cadeia pesada contém segmentos VDJ, enquanto a cadeia leve contém segmentos VJ. Assim determina-se o **idiotipo**, em que o sítio de ligação ao antígeno de cada linfócito B permite a ligação de um único antígeno específico. As regiões hipervariáveis determinam a complementaridade ao antígeno.

A região **Fc**, composta somente pela cadeia pesada, pode ativar o complemento e se ligar a receptores Fc. Também determina o **isotipo**, que pode ser IgM, IgG, etc. A maioria das funções efetoras é mediada pela ligação da região Fc aos receptores Fc, e diferentes classes de imunoglobulinas diferem nessa porção Fc.

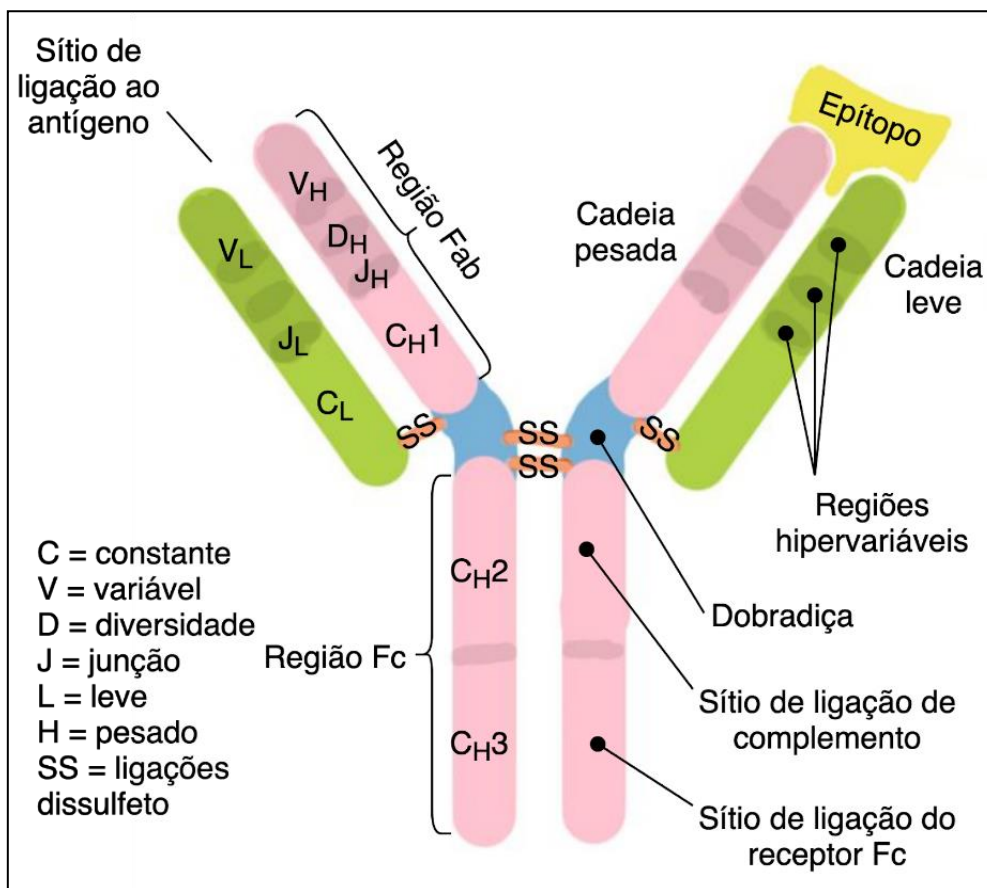


Figura 47.5 – Estrutura do Anticorpo. Fonte: Próprio autor.

Fatores de geração de diversidade de anticorpos (independente de antígeno):

- **Diversidade combinatória:** recombinação (mesmo que rearranjo) aleatória dos genes D com J e V com DJ (cadeia pesada) e V com J (cadeia leve).
- **Diversidade juncional:** remoção de sequências por endonucleases; clivagem assimétrica por enzimas Artemis, com adição de nucleotídeos P; e adição de nucleotídeos N durante a junção dos genes pela desoxinucleotidil transferase terminal (TdT). A maior variabilidade juncional se encontra entre V e C, na terceira região hipervariável ou CDR3.

OBS: É a recombinação gênica que permite a imensa variabilidade das imunoglobulinas, as quais podem, pois, reconhecer um grande número de antígenos diferentes.

Fatores de geração de especificidade de anticorpos (dependente de antígeno):

- **Hipermutação somática** dos genes de imunoglobulina e **maturação da afinidade** de linfócitos B (região variável).
- **Mudança de isotipos** por meio da recombinação de genes induzida por CD40-L e citocinas (região constante).

Uma enzima fundamental tanto na mudança de isotipo quanto na maturação de afinidade é a AID (Deaminase induzida por ativação), a qual é induzida pela CD40-L das células Tfh. O papel dela é desaminar os pares C em pares U, da região hipervariável do DNA da imunoglobulina, e outra enzima (uracila N-glicosilase) retira os resíduos U, criando pontos abásicos, que podem ser cortados pela endonuclease Apel (troca de isotipo) ou podem sofrer erros ao serem reparados (maturação de afinidade). Uma mutação nessa enzima ou no CD40-L causa um defeito na troca de isotipo, causando a síndrome do hiper-IgM.

Na maturação de afinidade, respostas imunes secundárias geralmente produzem anticorpos com maior afinidade devido a uma seleção positiva daquela população que possui maior afinidade contra o antígeno em questão, mas a região C não muda, ocorrendo apenas na troca de isotipo.

Quadro 47.2 – Funções efetoras dos anticorpos.

Receptor de antígenos de células B	IgM e IgD são BCR de CB virgem. Todos os demais são BCR de CB de memória
Neutralização	Todos os anticorpos neutralizam microorganismos e toxinas, mas o IgG e IgA fazem mais eficientemente
Opsonização	Somente IgG
Ativação clássica do complemento	IgG e IgM fazem ativação clássica do complemento, o qual causa fagocitose, opsonização, inflamação e lise de microorganismos
Citotoxicidade celular dependente de anticorpo	IgG e IgE fazem ADCC, sendo a ativação de NK pelo IgG , e a ativação de eosinófilo pelo IgE
Degranulação dos mastócitos	Somente IgE
Autoinibição de linfócitos B e outras células imunes	IgG em altos níveis séricos (tratamento com IVIG)

Fonte: Próprio autor.

ISOTIPOS DE IMUNOGLOBULINAS

Todas as classes de anticorpos podem existir como monômeros. Células B maduras e virgens, antes da ativação, expressam IgM e IgD em suas superfícies. Eles podem se diferenciar nos centros germinativos de linfonodos para trocar de isotipo (rearranjo gênico; induzido por citocinas e CD40L) em plasmócitos que secretam IgA, IgE ou IgG. A Figura 47.6 exemplifica a função dos diferentes isotipos de imunoglobulinas.

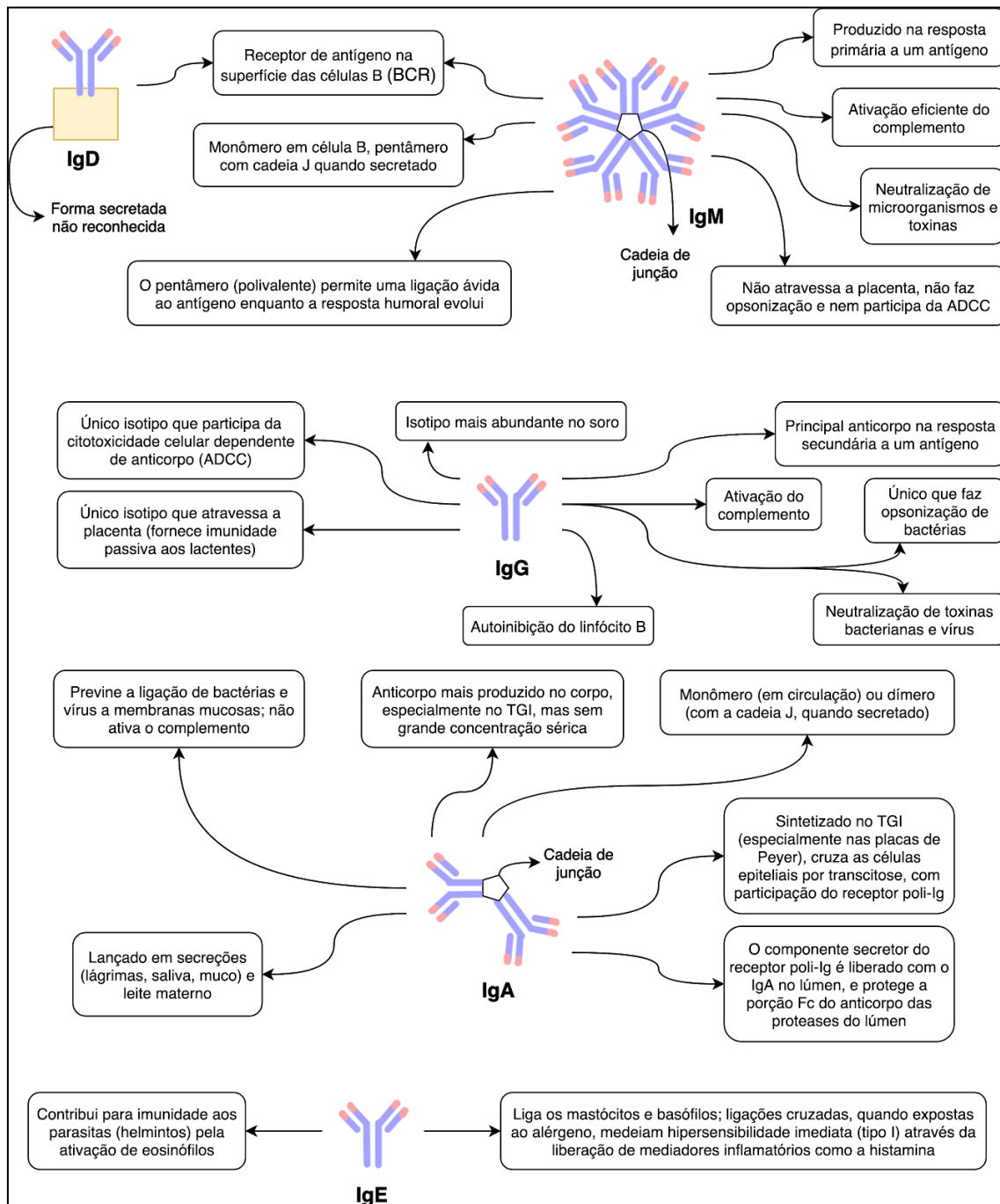


Figura 47.6 – Função dos isotipos de Imunoglobulinas. Fonte: Próprio autor.

CAPÍTULO XLVIII

SISTEMA COMPLEMENTO

Daniel Girão Britto
Gustavo Rodrigues Ferreira Gomes
Camila Fernandes

O complemento é um sistema de proteínas plasmáticas sintetizadas no fígado que desempenha um papel na imunidade inata e inflamação. O complexo de ataque à membrana (MAC, do inglês, *membrane attack complex*) é o produto final da via comum da cascata do complemento e faz a defesa contra bactérias Gram-negativas.

Os **Inibidores**, como fator de aceleração de decaimento (DAF, também conhecidos por CD55) e o inibidor da C1 esterase, ajudam a **impedir a ativação do complemento nas células próprias** (por exemplo, hemácias).

A deficiência das proteínas do complemento resulta na suscetibilidade a infecções pelo paciente, reduzindo a capacidade que o organismo tem de combater micro-organismos (Quadro 48.1).

O complemento possui 3 vias de ativação (Figura 48.1), a via **Clássica** - mediada por IgG ou IgM, a via **Alternativa** - moléculas da superfície microbiana, e a via da **Lectina** - manose ou outros açúcares na superfície microbiana. Todas elas culminam na **via comum do complemento (C3-convertase)**.

As proteínas do complemento apresentam funções diversas:

- C3b - opsonização.
- C3a, C4a, C5a - anafiláticos.
- C5a - quimiotático.
- C5b-9 - Citólise pelo complexo de ataque à membrana.

As Opsoninas C3b e IgG são as duas primeiras opsoninas na defesa bacteriana e melhoram a fagocitose, e a C3b também ajuda a remover imunocomplexos.

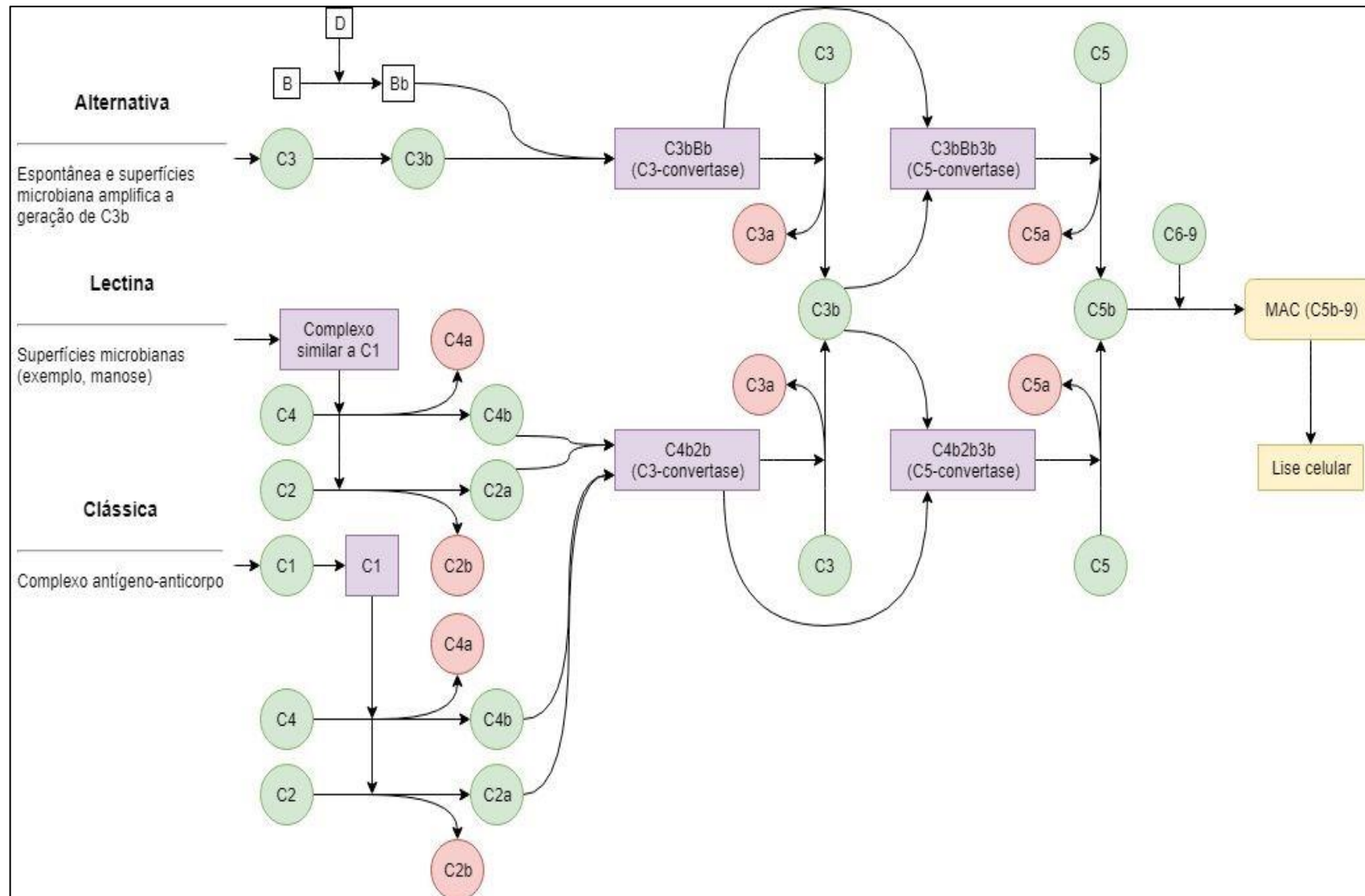


Figura 48.1 – Vias do Sistema Complemento. Fonte: Próprio autor.

Quadro 48.1 - Deficiências relacionadas ao complemento.

Deficiências genéticas das proteínas do complemento	
Deficiência de componentes iniciais (C1-C4)	Aumento do risco de sinusite piogênica recorrente grave e infecções do trato respiratório. Não havendo a limpeza do complemento, há maior risco de LES .
Deficiência de componentes terminais (C5-C9)	Aumento da suscetibilidade recorrente à bacteremia por <i>Neisseria</i> (bactérias encapsuladas).
Deficiências das proteínas reguladoras do complemento	
Deficiência do inibidor da C1 esterase	Causa angioedema hereditário devido à ativação não regulada da calicreína → ↑bradicinina. Caracterizado por níveis ↓C4. Os inibidores da ECA são contra-indicados.
Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN)	Um defeito no gene <i>PIGA</i> impede a formação de âncoras para inibidores do complemento, como <i>fator de aceleração de decaimento</i> (DAF / CD55) e <i>inibidor de membrana de lise reativa</i> (MIRL / CD59). Causa lise mediada por complemento das hemácias.

Fonte: Próprio autor.

CAPÍTULO XLIX

TOLERÂNCIA IMUNOLÓGICA E AUTOIMUNIDADE

Daniel Girão Britto
Gustavo Rodrigues Ferreira Gomes
Camila Fernandes

A tolerância é um processo pelo qual os linfócitos são “ensinados” a não reagirem ao próprio (self). É um mecanismo vital que evita reações indesejadas a antígenos presentes normalmente nos tecidos do indivíduo. Falhas no processo de tolerância estão presentes em diversas patologias autoimunes. Há dois mecanismos de tolerância, a central e periférica.

TOLERÂNCIA CENTRAL E PERIFÉRICA

A tolerância central ocorre nos órgãos linfoides primários, o timo e a medula óssea, cujos linfócitos, ainda em processo de maturação, são expostos a antígenos próprios (geralmente não há antígenos estranhos nos órgãos linfoides primários, mas sim nos secundários). Desse modo, os linfócitos imaturos que reconhecem autoantígenos expostos nos órgãos linfoides geradores sofrem processos como apoptose, mudança nos receptores (em células B) e produção de LT reguladores. A Seleção negativa (apoptose) é processo da medula do timo, pelo qual os linfócitos T em desenvolvimento que expressam TCRs com ligação de alta avides a antígenos próprios são eliminados, contribuindo assim para a manutenção da autotolerância.

Células epiteliais presentes na medula do timo expressam diversas proteínas do corpo, por controle da proteína reguladora autoimune (proteína do gene AIRE), a qual sua deficiência leva à síndrome poliendócrina autoimune tipo 1. Importante também para a tolerância é o conceito de seleção positiva, um processo do córtex do timo, no qual linfócitos T que expressam TCRs que se ligam a moléculas MHC próprias sobrevivem. Assim, se garante que as células T CD8+ são específicas para

complexos de peptídeos com MHC I e células T CD4+ para complexos de peptídeos com moléculas MHC II.

Já a tolerância periférica ocorre com linfócitos maduros nos órgãos linfoides secundários. Nesse caso, os linfócitos que reconhecem autoantígenos nesses órgãos se tornam incapazes de reagirem a eles, suprimidos por linfócitos T reguladores, tornando-se anérgicos, estado no qual o linfócito não consegue ser ativado pela exposição a um antígeno quando expostas a um antígeno próprio sem sinal coestimulatório (CD80/86), ou sofrendo apoptose.

CAPÍTULO L

REAÇÕES DE HIPERSENSIBILIDADE

Daniel Girão Britto
Gustavo Rodrigues Ferreira Gomes
Camila Fernandes

As respostas imunes englobam algumas classes como: Autoimunidade, com reações contra autoantígenos; Reações contra micro-organismos; e reações contra antígenos ambientais não microbianos. As doenças de hipersensibilidade, porém, são distúrbios que causam lesão tecidual e cuja origem é a própria resposta imunológica. É importante mencionar, também, que, para fins clínicos e convencionais, as respostas autoimunes NÃO são categorizadas como doenças de hipersensibilidade.

As reações de hipersensibilidade são subdivididas em 4 tipos, de acordo com o tipo de resposta imune e o mecanismo efetor que causa essa lesão. Os tipos I, II e III são todos mediados por anticorpos.

- Tipo I: Hipersensibilidade imediata (alérgica ou anafilática, tipo I);
- Tipo II: Hipersensibilidade mediada por anticorpos;
- Tipo III: Hipersensibilidade mediada por imunocomplexos;
- Tipo IV: Hipersensibilidade tardia ou mediadas por células T.

HIPERSENSIBILIDADE TIPO I

Também conhecida por reação atópica, é o tipo mais prevalente em doenças de hipersensibilidade e ocorre a partir da sensibilização por um antígeno ambiental inofensivo (normalmente glicoproteica), o qual ativa células Th2 produtoras de interleucinas 4, 5 e 13, e estimula a troca de classe de células B para produzir IgE, as quais ativam mastócitos e eosinófilos, o que induz a inflamação. Alguns exemplos incluem anafilaxia (por exemplo, alergias a alimentos, medicamentos ou picadas de abelhas); rinite alérgica e asma alérgica e alguns tipos de urticárias. Para testar a

Hipersensibilidade tipo I há o teste cutâneo ou teste de sangue para teste de IgE alérgeno-específico (ELISA).

Existem **duas fases** na exposição repetida ao antígeno:

- **Imediata (minutos):** o antígeno faz a ligação cruzada dos mastócitos pré-sensibilizados, por meio do IgE pré-formado → degranulação imediata → liberação de histamina (amina vasoativa), prostaglandinas (mediadores lipídicos) e triptase (marcador de ativação de mastócitos).
- **Tardia (horas):** mastócitos produzem quimiocinas (atraem células inflamatórias, por exemplo, eosinófilos) e citocinas (por exemplo, leucotrienos) → inflamação e dano tecidual.

HIPERSENSIBILIDADE TIPO II

São reações mediadas por anticorpos IgM, IgG ou IgA nas quais anticorpos ligam-se a antígenos da superfície celular, podendo causar destruição celular, inflamação e disfunção celular.

- **Destruição celular:** a célula é opsonizada (revestida) por anticorpos, levando a fagocitose; ativação do sistema complemento; e morte por células NK (citotoxicidade celular dependente de anticorpos). Exemplos: Anemia hemolítica autoimune; Trombocitopenia imune primária; Reações transfusionais; Doença hemolítica perinatal
- **Inflamação:** ligação de anticorpos a superfícies celulares → ativação do sistema complemento e inflamação mediada por receptor de Fc. Exemplos: Síndrome de Goodpasture; Febre reumática; Rejeição de enxerto hiperagudo
- **Disfunção celular:** os anticorpos se ligam aos receptores da superfície celular → bloqueio anormal ou ativação do processo a jusante. Exemplos: Miastenia grave; Doença de Graves; Pênfigo vulgar

HIPERSENSIBILIDADE TIPO III

São reações mediada por imunocomplexos. Imunocomplexos são complexos antígeno-anticorpo (principalmente IgG) que formam cadeias insolúveis e que ativam o complemento, atraindo os neutrófilos; eles então liberam enzimas lisossomais, causando danos endoteliais. Pode estar associado a vasculites e manifestações sistêmicas. Exemplos incluem o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a Poliartrite nodosa e a Glomerulonefrite pós-estreptocócica.

- **Manifestações:** Febre, urticária, artralgia, proteinúria, linfadenopatia (ocorrem 1 a 2 semanas após a exposição ao antígeno). As reações do tipo doença do soro estão associadas a algumas drogas (podem atuar como haptenos, por exemplo, penicilina) e a infecções (por exemplo, hepatite B).
- **Doença do soro:** o protótipo do complexo imune. Anticorpos contra proteínas estranhas são produzidos e, 1 a 2 semanas depois, complexos de antígenos de anticorpos se formam e se depositam nos tecidos → ativação do complemento → inflamação e dano tecidual.
- **Reação de Arthus:** uma reação de hipersensibilidade mediada por complexo imune subagudo local. A injeção intradérmica de antígeno em um indivíduo pré-sensibilizado (com IgG circulante) leva à formação de complexo imune na pele. Caracteriza-se por edema, necrose e ativação do complemento.

HIPERSENSIBILIDADE TIPO IV

São reações mediadas por células como macrófagos, linfócitos TCD4+ (Th1 e Th17) e TCD8+. Possui dois mecanismos, cada um envolvendo células T:

- **Citotoxicidade celular direta:** as células T CD8 + matam as células alvo.
- **Reação inflamatória:** células T CD4 + reconhecem o antígeno e liberam citocinas indutoras de inflamação.

Alguns exemplos incluem a dermatite de contato (por exemplo, hera venenosa, alergia ao níquel), tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) e a doença enxerto *versus* hospedeiro.

A resposta de hipersensibilidade tipo IV não envolve anticorpos (diferente dos tipos I, II e III) e também é conhecida por hipersensibilidade do tipo tardia (*delayed type hypersensitivity, DTH*), pois a resposta se desenvolve de 24 a 48 horas após a exposição. Esse tipo de resposta imune pode ser aplicado **clanicamente em testes** para observar se pacientes foram sensibilizados por microrganismos ou substâncias, como PPD (infecção por tuberculose), teste de contato (causa de dermatite de contato) e extrato de *Candida* (função imune das células T).

A DTH crônica (pela ação de células T auxiliar) é uma forma resposta a microrganismo que causa lesão por inflamação crônica granulomatosa ao tecido (formação de granulomas, com macrófagos epitelioides e células gigantes multinucleadas), resultando na fibrose do tecido. Ocorre, por exemplo, na tuberculose, infecções fúngicas e rejeição de transplantes.

A resposta de células T citotóxicas a uma infecção viral (por exemplo, hepatite C) pode desencadear lesão tecidual devido à morte de células infectadas, mesmo que o vírus em si não tenha efeito citopático. Outro papel das células TCD8 é na rejeição de transplantes de órgãos sólidos e podem contribuir em outras doenças imunes, como diabetes melito tipo 1.

CAPÍTULO LI

IMUNOLOGIA DOS TRANSPLANTES

Daniel Girão Britto
Gustavo Rodrigues Ferreira Gomes
Camila Fernandes

Transplantes são a transferência de células, tecidos ou órgãos de um indivíduo saudável (**doador**) para o necessitado (**receptor**). Com isso, transfere-se também antígenos non-self para de um para o outro, podendo gerar respostas imunológicas como a Rejeição (resposta do receptor ao enxerto do doador) e a doença do enxerto *versus* hospedeiro (resposta do enxerto do doador ao receptor).

Os enxertos apresentam diferentes tipos, como o **Enxerto autólogo (autoenxerto)**, que possui origem de si mesmo; o **Enxerto singênico (isoenxerto)** que possui origem em gêmeo idêntico ou clone; o **Enxerto alogênico (aloenxerto)** que possui origem em indivíduo não-idêntico da mesma espécie; e o **Enxerto xenogênico (xenoenxerto)** que possui origem em diferentes espécies.

O principal **antígeno** responsável **pela rejeição do transplante** são as moléculas de **MHC II do doador**, presentes na superfície das células do enxerto. Um receptor que tenha um alotransplante, pode desenvolver resposta imune contra aquele enxerto em 14 dias.

MEMÓRIA E ESPECIFICIDADE

Digamos que um receptor teve um transplante se um tecido e rejeitou o aloenxerto. Com esse exemplo, existem duas formas de memória de resposta ao transplante:

- Se o mesmo receptor tiver outro alotransplante, ele vai criar uma resposta mais rápida que a anterior.
- Outro receptor (nunca passou por transplante), que for inoculado com linfócitos do primeiro receptor, vai desenvolver uma resposta mais rápida no já no seu primeiro alotransplante.

A memória na rejeição ao transplante demonstra que a imunidade adaptativa celular tem papel importante na etiopatogenia.

MHC HUMANO E O SISTEMA HLA

Os genes do sistema HLA, no locus genético de MHC humano, são os mais importantes na imunologia do transplante. A incompatibilidade HLA é um preditor de suma importância na rejeição crônica ao transplante, já que os estudos e testes laboratoriais evitam transplantes com possibilidade de ocorrer as formas hiperagudas e agudas de rejeição. Como a expressão dos genes de MHC é codominante, vamos ter a seguinte tabela:

Quadro 51.1 - Interação entre MHC do doador e receptor.

<i>MHC do doador</i>	<i>MHC do receptor</i>	<i>Rejeição? Porquê?</i>
MHC A	MHC A	Não ; é um enxerto singênico
MHC B	MHC A	Sim , é um enxerto inteiramente alogênico
MHC B	MHC A/B	Não , o receptor tolera as moléculas de MHC do doador
MHC A/B	MHC A	Sim , o doador expressa moléculas de MHC não toleradas pelo receptor

Fonte: Próprio autor.

ALORRECONHECIMENTO DIRETO E INDIRETO

Há, basicamente, dois processos pelos quais um enxerto causa ativação dos linfócitos T do doador, o alorreconhecimento direto e o indireto. No reconhecimento direto, as células T do receptor reconhecem diretamente a molécula de MHC inteira e peptídeos ligados das células do enxerto, sem a mediação de uma APC. Pela via direta, a APC do doador pode apresentar à célula T o MHC com ou sem participação do antígeno próprio, mais especificamente, a célula T, restrita ao MHC próprio, pode reconhecer o complexo MHC alogênico-peptídeo próprio ou uma molécula de MHC alogênico que possua estrutura semelhante a um complexo MHC próprio-peptídeo

estranho. De outro modo, o reconhecimento indireto ocorre quando as células T reconhecem, via MHC do receptor, o MHC processado do enxerto pela APC, a qual irá digerir e exibir o peptídeo resultante em seu próprio MHC (Figura 51.1)

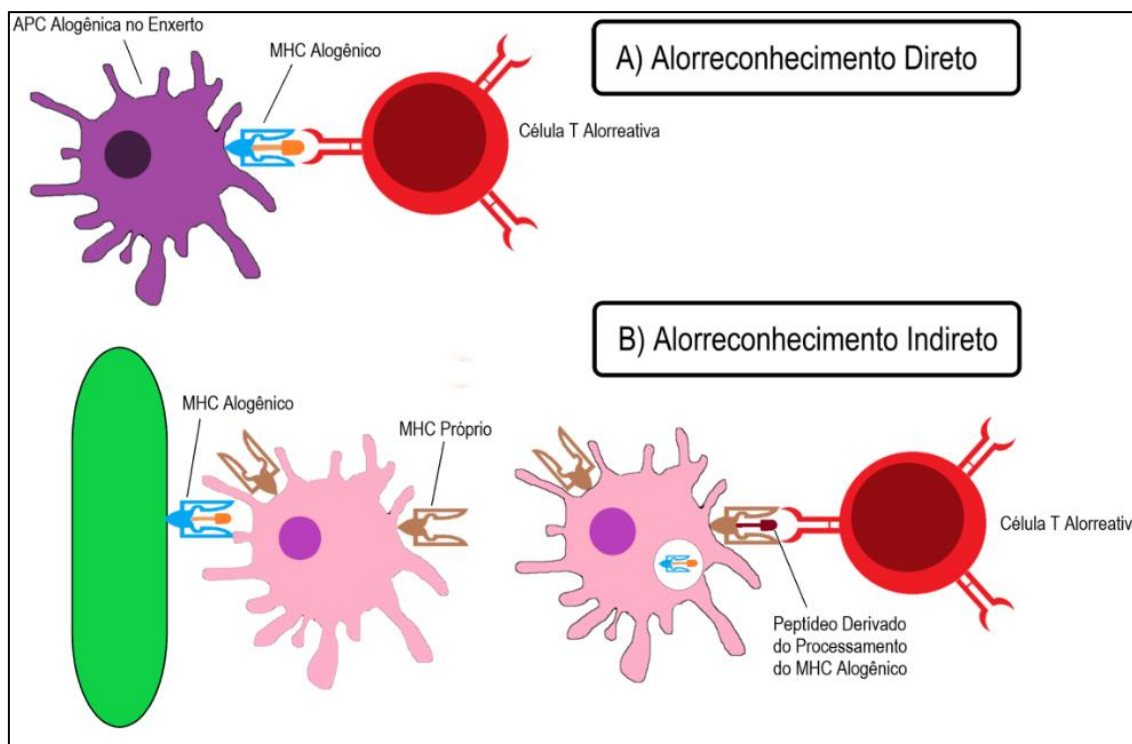


Figura 51.1 – Alorreconhecimento Direto e Indireto. Fonte: Próprio autor.

Importante: os DAMPs que surgem da isquemia, com o tempo que o enxerto fica sem aporte nutricional do organismo, ativam a co-estimulação na APC do doador, permitindo, portanto, a ativação das células T do receptor. Dessa forma, é importante encurtar o tempo da isquemia para no máximo 24 horas.

Bônus: *Por que a mãe não rejeita o feto?* - A explicação mais direta é que os trofoblastos da camada mais externam do tecido fetal, o qual está em contato direto com o sangue materno, falham em expressar moléculas de MHC. A placenta também age como uma barreira ou filtro contra anticorpos anti-MHC, além de expressar Fas-L. Ademais, a decídua uterina é um local com as respostas imunes funcionalmente inibidas, e a progesterona pode surtir um efeito imunossupressor. Abortos espontâneos são algumas vezes desencadeados pela resposta imune materna contra o feto.

TRANSFUSÃO SANGUÍNEA E O SISTEMA ABO E RH

Reações transfusionais são ocasionadas pela incompatibilidade sanguínea entre doador e receptor. Os principais sistemas de antígenos sanguíneos são ABO e Rh (Quadro 51.2).

Quadro 51.2 - Sistemas de antígenos sanguíneos.

	Grupo sanguíneo	Genótipo	Antígenos	Anticorpo
Sistema ABO	A	IAIA / IAi	A	Anti-B
	B	IBIB / IBi	B	Anti-A
	AB	IAIB	A e B	Nenhum
	O	ii	Nenhum	Anti-B e Anti-A
Sistema Rh	Rh+	DD / Dd	D	Nenhum
	Rh-	dd	Nenhum	Anti-D

Fonte: Próprio autor.

A maioria dos indivíduos terão anticorpos naturais para os antígenos A e/ou B, pois bactérias da nossa microbiota intestinal têm glicopeptídeos parecidos com os antígenos A e B, de forma a estimular a produção de anticorpos.

No sistema Rh, a proteína D é a de maior relevância, estimulando a produção de anticorpos IgG somente quando ocorre um evento que sensibiliza o indivíduo àquela proteína D. Não só a transfusão sensibiliza um indivíduo, mas a gestação também, o que pode ocorrer quando gestante e feto forem incompatíveis. Se a mãe for aloimunizada (sensibilizada, produz anticorpos contra o antígeno D), os anticorpos podem passar da gestante para o feto (IgG atravessa a barreira placentária), ocasionando a doença hemolítica perinatal.

Para analisar a presença de anticorpos irregulares nas hemácias e no soro, são realizados os testes de Coombs direto e indireto, respectivamente, os quais são discutidos a seguir:

- Teste de Coombs **direto** - detecta anticorpos ligados diretamente à superfície da hemácia fetais. O teste é indicado na presença de hemólise no bebê (anemia hemolítica), no caso de haver sinais de anemia com ↑ reticulócitos, ↑ LDH, ↑ bilirrubina indireta e ↓ haptoglobina.

- Teste de Coombs **indireto** - detecta a presença de anticorpos não ligados no soro da mãe. Esses anticorpos são acompanhados durante a gestação em que existe evidência de incompatibilidade sanguínea materno-fetal, pois os anticorpos IgG da mãe podem atravessar a placenta e causam a doença hemolítica perinatal.

Quadro 51.3 - Reações transfusionais.

	Patogênese	Apresentação clínica	Tempo
Reação alérgica/anafilática	Reação de hipersensibilidade tipo I contra proteínas plasmáticas no sangue transfundido. Indivíduos com deficiência de IgA devem receber produtos sanguíneos sem IgA.	Urticária, prurido, febre, sibilância, hipotensão, parada respiratória, choque.	Dentro de minutos a 2-3 horas.
Reação febril não-hemolítica	Dois mecanismos conhecidos: reação de hipersensibilidade do tipo II com anticorpos do hospedeiro contra o doador HLA e leucócitos; e induzida por citocinas que são criadas e se acumulam durante o armazenamento de produtos sanguíneos.	Febre, dores de cabeça, arrepios, rubor.	Dentro de 1 a 6 horas.
Reação hemolítica aguda	Reação de hipersensibilidade tipo II. Hemólise intravascular (incompatibilidade do grupo sanguíneo ABO) ou hemólise extravascular (reação do anticorpo hospedeiro contra o antígeno estranho nas hemácias do doador).	Febre, hipotensão, taquipnéia, taquicardia, dor nos flancos, hemoglobinúria (hemólise intravascular), icterícia (extravascular).	Dentro de 1 hora.
Lesão pulmonar aguda associada à transfusão	Anticorpos anti-leucócitos doadores contra neutrófilos receptores e células endoteliais pulmonares.	Sofrimento respiratório e edema pulmonar não cardiogênico.	Dentro de 6 horas.

Fonte: Próprio autor.

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA REJEIÇÃO

Com o fito de minimizar as ocorrências das reações de rejeição aos transplantes, exemplificadas pelo Quadro 51.4, são feitas testagens pré-transplantes, como a Compatibilidade ABO; a Compatibilidade HLA; os Anticorpos reativos contra o painel (PRA); e a Prova cruzada. Além disso, são utilizados imunossuppressores para prevenir e tratar a rejeição aguda e crônica dos transplantes, aumentando a sobrevida dos pacientes transplantados.

TRANSPLANTE DE CÉLULAS TRONCO HEMATOPOIÉTICAS

Outra opção terapêutica são as Células hematopoiéticas indiferenciadas pluripotentes, que podem ser aplicados para:

- Defeitos adquiridos em células sanguíneas ou células do sistema imune;
- Correção de enzimas e proteínas defeituosas (hemoglobina);
- Leucemias;
- Para que as células do transplante ocupem nichos na medula do receptor, é necessário um pré-tratamento (Radiação/Quimioterapia);
- As células indiferenciadas são rejeitadas fortemente;
- Há a necessidade de uma imunossupressão quase completa do receptor.

Quadro 51.4 - Rejeição do transplante.

	Tempo	Patogênese	Componentes clínicos
Rejeição hiperaguda	Dentro de minutos.	Os anticorpos receptores pré-existentes reagem ao antígeno do doador (reação de hipersensibilidade tipo II), ativam o complemento.	Trombose generalizada de vasos do enxerto → isquemia/necrose. Enxerto deve ser removido.
Rejeição aguda	Semanas a meses.	Celular: células T CD8+ são ativadas contra MHCs doadoras (alorreconhecimento direto). Humoral: semelhante ao hiperagudo, exceto que os anticorpos se desenvolvem após o transplante.	Vasculite de vasos do enxerto com infiltrado linfocitário intersticial denso. Prevenção/inversão com imunossuppressores, pode demorar anos para ocorrer.

	Tempo	Patogênese	Componentes clínicos
Rejeição crônica	Meses a anos.	<p>As células T efetoras, principalmente CD4+, são ativadas pelas APCs do receptor que apresentam peptídeos do doador que incluem MHC alogênico (alorreconhecimento indireto).</p> <p>Componentes celulares e humorais.</p>	<p>As células T do receptor reagem e secretam citocinas → proliferação de músculo liso vascular, atrofia do parênquima, fibrose intersticial. Dominado pela arteriosclerose.</p> <p>Exemplos específicos de órgãos: Bronquiolite obliterante (pulmão) Aterosclerose acelerada (coração) Doença crônica do enxerto renal (rim) Síndrome do desaparecimento do ducto biliar (fígado)</p>
Doença do enxerto-versus-hospedeiro (GVHD)	Variado	<p>Células T imunocompetentes enxertadas proliferam no hospedeiro imunocomprometido e rejeitam células hospedeiras com proteínas “estranhas” → disfunção orgânica grave.</p> <p>Reação de hipersensibilidade tipo IV.</p> <p>Geralmente em transplantes de medula óssea e de fígado (ricos em linfócitos).</p>	<p>Erupção cutânea maculopapular, icterícia, diarreia, hepatoesplenomegalia. Indica-se profilaxia com imunossuppressores imediatamente após o transplante de células tronco hematopoiéticas.</p> <p>Apesar dessas estratégias profiláticas agressivas, GVHD é a principal causa de mortalidade entre receptores de transplantes de medula óssea.</p> <p>Potencialmente benéfico no transplante de medula óssea para leucemia (efeito enxerto-versus-tumor).</p>

Fonte: Próprio autor.

CAPÍTULO LII

IMUNOLOGIA DOS TUMORES

Daniel Girão Britto
Gustavo Rodrigues Ferreira Gomes
Camila Fernandes

ANTÍGENOS TUMORAIS

Os antígenos expressos pelos tumores não são do mesmo tipo, e induzem a resposta tumoral pelas células T citotóxicas por diferentes mecanismos. Antigamente, eram separados em antígenos específicos de tumores e antígenos associados a tumores. Atualmente, os principais são: produtos de genes mutados; expressão alterada de proteínas; e antígenos de vírus oncogênicos. Os possíveis marcos dos acontecimentos (Figura 52.1) que resultam no reconhecimento dos antígenos tumorais são descritos a seguir:

- A. Célula normal do hospedeiro apresentando vários antígenos próprios, não induzindo a resposta tumoral pelas células T citotóxicas.
- B. Produtos de genes mutados: a célula tumoral sofreu mutações nos genes, e os produtos desses genes, por serem não-próprios (*non-self*), ativarão a resposta tumoral. Existem:
 - Protooncogenes, que por mutações, se tornam oncogenes, os quais expressam proteínas da homeostase celular alterados. Exemplo: proteínas da fusão do BCR/ABL em leucemias.
 - Mutação de genes supressores tumorais expressam produtos mutados, identificados em vários cânceres. Exemplo: p53 mutado, expresso em 50% dos cânceres.
- C. Mutações aleatórias de genes, que originam proteínas únicas àquele tumor, normalmente induzido pela exposição a químicos carcinogênicos ou radiação.
- D. Expressão alterada de proteínas: a célula sofre mutações em genes de forma a expressar proteínas fora dos padrões. A resposta tumoral surge quando essas proteínas, que antes eram tão pouco expressas nos tecidos, não chegam

a ser reconhecidos pelo sistema imune, não desenvolvendo tolerância àquelas proteínas, e assim criando a resposta tumoral. Existem:

- Superexpressão de proteínas, a partir da mutação de protooncogenes em oncogenes. Exemplo: HER2/neu (carcinomas de mama e outros).
- Proteínas, as quais são silenciadas na maioria dos tecidos do corpo, são expressas anormalmente em tumores malignos no organismo, além dos tecidos onde são expressas normalmente. Exemplo: antígenos de câncer/testículo expressos em melanomas e em muitos carcinomas, normalmente expressos nos testículos e na placenta.

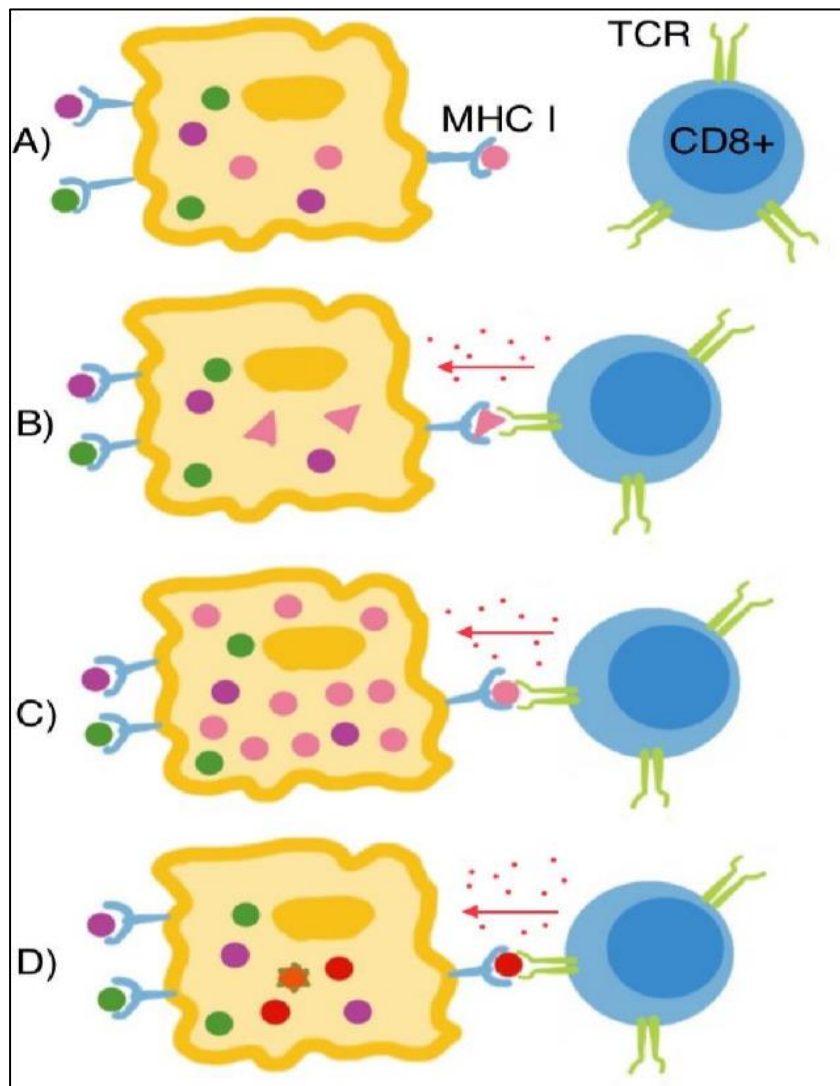


Figura 52.1 – Reconhecimento de Antígenos Tumorais. Fonte: Próprio autor.

Existem também outros antígenos tumorais, mas que não induzem grande resposta tumoral no organismo, mas podem ser usados como marcadores tumorais e podem ser alvos da imunoterapia. São eles:

1. Antígenos oncofetais, proteínas expressas em fetos em desenvolvimento, mas também em cânceres, em altos níveis no organismo. Exemplos: antígeno carcinoma embrionário (CEA); α -fetoproteína (AFP).
2. Antígenos glicolipídicos e glicoproteicos alterados. Exemplos: CA-125 e CA-19-9.
3. Antígenos de diferenciação dos tecidos, não alterados, que podem estar superexpressos em cânceres daqueles tecidos de origem. Exemplos: PSA e CD-20.

IMUNOEDIÇÃO

Imunoedição é um processo dinâmico que consiste em imunovigilância e progressão tumoral. Descreve a relação entre as células tumorais e o sistema imunológico. O processo de imunoedição é composto de três fases: eliminação, equilíbrio e escape, descritas a seguir:

FASE 1: ELIMINAÇÃO

Também conhecida como fase de imunovigilância, a resposta tumoral **inata** e **adaptativa** é desenvolvida nessa fase.

O tumor em crescimento causa remodelamento do estroma, o que causa danos ao tecido. Os DAMPs formados sinalizam o começo da imunidade inata. **Células NK** são ativadas na resposta tumoral, principalmente contra células infectadas por vírus oncogênicos (MHC I reduzido) e células expressoras de MIC-A, MIC-B e ULB (ligantes ativadores de receptores NK). **Macrófagos M1** inibem o crescimento tumoral com a liberação de ROS no microambiente tumoral, de $\text{INF-}\gamma$, que ativa as células NK, e de TNF, que causa trombose dos vasos no tumor.

Células dendríticas, ativadas por DAMPs presentes no microambiente tumoral, fagocitam e englobam as células tumorais. Ao processarem os antígenos, tanto apresentam pelo MHC I (apresentação cruzada) como MHC II, ativando células T CD8+ e CD4+ . **Células T auxiliares** se diferenciam no subtipo 1, as quais desenvolvem, por meio das citocinas TNF e $\text{INF-}\gamma$, aumento da expressão de MHC I pelas células tumorais e maior sensibilidade à lise por CTL, além de potencializar a fagocitose dos macrófagos. **Células T citotóxicas (CTL)**, mais desenvolvidas pelas citocinas da célula Th1, passam pela expansão clonal, induzindo a apoptose das células tumorais.

FASE 2: EQUILÍBRIO

Essa fase é conhecida por seguir o modelo da **seleção darwiniana** e pode durar meses ou anos, sendo considerada a fase mais longa. As células T e a secreção de INF- γ eliminam vários clones tumorais sensíveis a eles, mas outros, pela instável natureza genética do tumor, dotam de mutações que os fazem sobreviver a esses mecanismos de eliminação e assim possam passar para a fase de escape.

FASE 3: ESCAPE

Os mecanismos de evasão tumoral são pontos chaves de estudos para o tratamento e prevenção do desenvolvimento de tumores. Podem ser divididos em mecanismos intrínsecos e extrínsecos.

- **Propriedades intrínsecas:**

Algumas células tumorais que sofrem várias mutações e **perdem antígenos tumorais**, capazes de provocar resposta imune, **ou perdem o MHC I**, impedindo o reconhecimento pelos CTL.

Pode ocorrer **mascaramento antigênico**, em que moléculas de glicocálice escondem os antígenos tumorais, os tornando inacessíveis para o sistema imunológico.

Alguns tumores podem **expressar antígenos tumorais não-imunogênicos**, o que não induz respostas fortes nas APCs, e assim não capturarem as células tumorais e apresentar os antígenos tumorais adequadamente,

Receptores de membrana ativados pelo tumor podem inibir as respostas imunológicas. **CTLA-4** e coestimuladores B7 *são expressos pela APC*, mas por causa ausência de resposta imune forte, é possível que o B7 esteja muito baixo, e o CTLA-4 tem bastante afinidade ao CD28, inibindo as células T. **PD-L1**, expresso por alguns tumores, liga-se ao PD-1 das células T, comprometendo sua resposta. **FasL** são ligantes de Fas expressos por alguns tumores, e os leucócitos ao reconhecerem durante um ataque ao tumor, resulta na morte apoptótica.

Produtos secretados pelo tumor podem suprimir a respostas imunes, como **TGF- β** , secretado em grandes quantidades por alguns tumores.

- **Propriedades extrínsecas:**

Os macrófagos M2 podem promover o crescimento tumoral, lançando TGF- β , VEGF e outros fatores que contribuem para a angiogênese tumoral, além de

produzir mediadores, como IL-10, PGE2 e arginase, que danificam a ativação e função de células T.

As células T reguladoras estão presentes em maiores quantidades nos infiltrados tumorais, suprimindo a resposta imunológica. Sua depleção indica um aumento da imunidade antitumoral e redução do crescimento tumoral.

Células supressoras derivadas de mieloides (MDSC) são um grupo heterogêneo de precursores de células dendríticas, monócitos e neutrófilos. São recrutados aos tumores por mediadores inflamatórios, também presentes em inflamações crônicas. Eles secretam IL-10, várias enzimas, o que suprimem a resposta inflamatória de macrófagos e a função de células T. Elas também induzem o desenvolvimento de células Tregs e Th2.

CAPÍTULO LIII

IMUNODEFICIÊNCIAS

Daniel Girão Britto
Gustavo Rodrigues Ferreira Gomes
Camila Fernandes

As imunodeficiências são grupos de doenças que resultam em defeitos de algum ou alguns componentes do sistema imune e que resultam numa susceptibilidade maior a infecções, muitas vezes resultando em infecções de repetição. As imunodeficiências congênicas resultam de defeitos genéticos que podem se manifestar cedo, na fase de lactação e início da infância, ou tardiamente. Já as imunodeficiências adquiridas, são resultados de uma vasta gama de fatores, como câncer, desnutrição, fármacos imunossupressores, vírus, entre outros.

IMUNODEFICIÊNCIAS CONGÊNICAS

Nesse grupo, o problema do sistema imune pode estar relacionado à imunidade inata, no desenvolvimento linfocitário ou mesmo na resposta dos linfócitos efetores (Quadro 53.1), resultando em maior susceptibilidade a infecções, e, muitas vezes, a infecções de repetição (Quadro 53.2). Alguns testes diagnósticos realizados são a Determinação dos Níveis Séricos de Ig e a citometria de fluxo de células imunes.

Quadro 53.1 - Doenças congênicas de imunodeficiência.

Defeito	Apresentação clínica	Achados clínicos
Desordens de células B		
Agamaglobulinemia ligada ao X		
Defeito no BTK, um gene da tirosina quinase → sem maturação das células B. Recessivo ligado ao X (↑ em meninos).	Infecções bacterianas e enterovirais recorrentes após 6 meses (↓ IgG materna).	Células B ausentes no sangue periférico, ↓ Ig de todas as classes. Linfonodos ausentes e escassos e amígdalas. Vacinas vivas contra-indicadas.

Defeito	Apresentação clínica	Achados clínicos
Deficiência seletiva de IgA		
Desconhecido. 1ª imunodeficiência congênita mais comum.	Maioria assintomática. Pode haver infecções das vias aéreas e gastrointestinais, doença autoimune, reação atópica, anafilaxia para produtos contendo IgA.	↓ IgA com níveis normais de IgG, IgM. ↑ suscetibilidade à giardíase.
Imunodeficiência variável comum		
Defeito na diferenciação de células B. Causa é desconhecida na maioria dos casos.	Geralmente apresenta-se após os 2 anos, consideravelmente retardado; ↑ risco de doença auto-imune, bronquiectasia, linfoma, infecções sinopulmonares.	↓ plasmócitos, ↓ imunoglobulinas.
Desordens de células T		
Aplasia tímica congênita (Síndrome de DiGeorge)		
Deleção do gene 22q11; falha no desenvolvimento da 3ª e 4ª bolsas faríngeas → timo e paratireoide ausentes.	Tetania (hipocalcemia), recorrentes infecções virais/fúngicas (deficiência de células T), anormalidades conotruncais (por exemplo, tetralogia de Fallot, truncus arteriosus).	↓ células T, ↓ PTH, ↓ Ca ²⁺ . Sombra do timo ausente em radiografia de tórax.
Deficiência do receptor da interleucina-12		
↓ resposta Th1. Herança autossômica recessiva.	Infecções micobacterianas e fúngicas disseminadas; pode apresentar após a administração da vacina BCG.	↓ IFN- γ .
Síndrome de hiper-IgE (Síndrome de Job)		
Deficiência de células Th17 devido à mutação no gene STAT3 → comprometimento do recrutamento de neutrófilos para locais de infecção.	Fácies grosseiras, abscessos estafilocócicos frios (não inflamados), retenção de dentes decíduos, ↑ IgE, problemas dermatológicos (eczema) e fraturas ósseas por pequenos traumas.	↑ IgE. ↑ eosinófilos.
Candidíase mucocutânea crônica		
Disfunção das células T. Pode resultar de defeitos genéticos congênitos nos	Infecções de pele e membranas mucosas não	Ausência de proliferação de células T <i>in vitro</i> em resposta

Defeito	Apresentação clínica	Achados clínicos
receptores de IL-17 ou na citocina IL-17.	invasivas por <i>Candida albicans</i> .	a antígenos de <i>Candida</i> . Ausência de reação cutânea aos antígenos de <i>Candida</i> .
Desordens de células B e T		
Imunodeficiência combinada grave (SCID)		
Vários tipos mecanismos, incluindo defeito na cadeia gama do IL-2R (mais comum, herança recessiva ligada ao X) e deficiência de adenosina desaminase (herança autossômica recessiva).	Sucumbem por infecções, diarréia crônica, candidíase. Recorrentes infecções virais, bacterianas, fúngicas e protozoárias. Tratamento: evitar vacinas atenuadas, fazer profilaxia antimicrobiana e IVIG; tratamento curativo por transplante de medula óssea (sem preocupação com a rejeição).	↓ círculos de excisão de receptores de células T (TRECs). Sombra do timo ausente em radiografia de tórax, centros germinativos (biópsia do linfonodo) e células T (citometria de fluxo).
Ataxia-telangiectasia		
Defeitos no gene ATM → falha na detecção de danos no DNA → incapacidade de interromper a progressão do ciclo celular → as mutações se acumulam; herança autossômica recessiva.	Tríade: defeitos cerebelares (ataxia), aranhas vasculares (telangiectasia), deficiência de IgA.	↑ AFP. ↓ IgA, IgG e IgE. Linfopenia, atrofia cerebelar. ↑ risco de linfoma e leucemia.
Síndrome de hiper-IgM		
Mais comumente devido a um defeito no CD40L em células T auxiliares → defeito de mudança de isótipo; herança recessiva ligada ao X.	Infecções piogênicas graves no início da vida; infecção oportunista por <i>Pneumocystis</i> , <i>Cryptosporidium</i> , CMV.	Normal ou ↑ IgM. ↓↓ IgG, IgA, IgE. Não fazer centros germinativos.
Síndrome de Wiskott-Aldrich		
Mutação no gene WASp; leucócitos e plaquetas incapazes de reorganizar o citoesqueleto de actina	Trombocitopenia, eczema, infecções recorrentes (piogênicas). ↑ risco de doença auto-imune e malignidade.	↓ para IgG normal, IgM. ↑ IgE, IgA.

Defeito	Apresentação clínica	Achados clínicos
→ defeito na apresentação de antígenos; herança recessiva ligada ao X.		Plaquetas menores e em menor quantidade.
Desordens fagocíticas		
Deficiência de adesão leucocitária (tipo 1)		
Defeito na proteína da integrina LFA-1 (CD18) em fagócitos; migração prejudicada e quimiotaxia; herança autossômica recessiva.	Infecções bacterianas recorrentes de pele e mucosa, ausência de pus, cicatrização prejudicada da ferida, separação tardia (> 30 dias) do cordão umbilical.	↑ neutrófilos no sangue. Ausência de neutrófilos nos locais de infecção.
Síndrome de Chédiak-Higashi		
Defeito no gene do regulador do tráfico lisossomal (LYST). Disfunção de microtúbulos na fusão fagossomo-lisossoma; herança autossômica recessiva.	Neurodegeneração progressiva, linfo-histiocitose, albinismo (parcial), infecções piogênicas recorrentes por estafilococos e estreptococos, neuropatia periférica.	Grânulos gigantes em granulócitos e plaquetas. Pancitopenia. Defeitos de coagulação leves.
Doença granulomatosa crônica		
Defeito da NADPH oxidase → ↓ espécies reativas de oxigênio (por exemplo, superóxido) e ↓ explosão respiratória em neutrófilos; herança recessiva ligada ao X é a mais comum.	↑ suscetibilidade a catalase de organismos positivos.	Teste alterado de di-hidrorodamina (citometria de fluxo) (↓ fluorescência verde). Teste de redução de corante de nitroazul de tetrazólio (obsoleto) não fica azul.

Fonte: Próprio autor.

Quadro 53.2 - Infecções frequentes nas imunodeficiências congênitas.

Patógeno	↓ Células T	↓ Células B	↓ Granulócitos	↓ Complemento
Bactérias	Sepse	Bactérias encapsuladas: - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - <i>Streptococcus pneumoniae</i> - <i>Haemophilus Influenzae</i> tipo B - <i>Neisseria meningitidis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Salmonella</i> <i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Streptococcus</i> grupo B	<i>Staphylococcus</i> - <i>Burkholderia cepacia</i> - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Serratia</i> <i>Nocardia</i>	Espécies encapsuladas em deficiências de componentes iniciais (C1-C4) <i>Neisseria</i> em deficiências de componentes terminais (C5-C9)
Vírus	CMV, EBV, vírus JC, VZV, infecção respiratória/ intestinal crônica por vírus	Encefalite enteroviral, poliovírus (vacina atenuada contraindicada)	Sem dados	Sem dados
Fungos/ parasitas	<i>Candida</i> (local), pneumonia por <i>Pneumocystis</i> , <i>Cryptococcus</i>	Giardíase (sem IgA)	<i>Candida</i> (sistêmica), <i>Aspergillus</i> , <i>Mucor</i>	Sem dados

Fonte: Próprio autor.

IMUNODEFICIÊNCIAS ADQUIRIDAS

Além das imunodeficiências primárias, causadas por defeitos congênitos, há outro grande grupo, o das imunodeficiências adquiridas, resultadas de problemas não genéticos. As causas das imunodeficiências adquiridas, representadas pela figura 53.1, são diversas e podem ter sua gênese em diferentes fatores, externos ou internos, exemplificados a seguir:

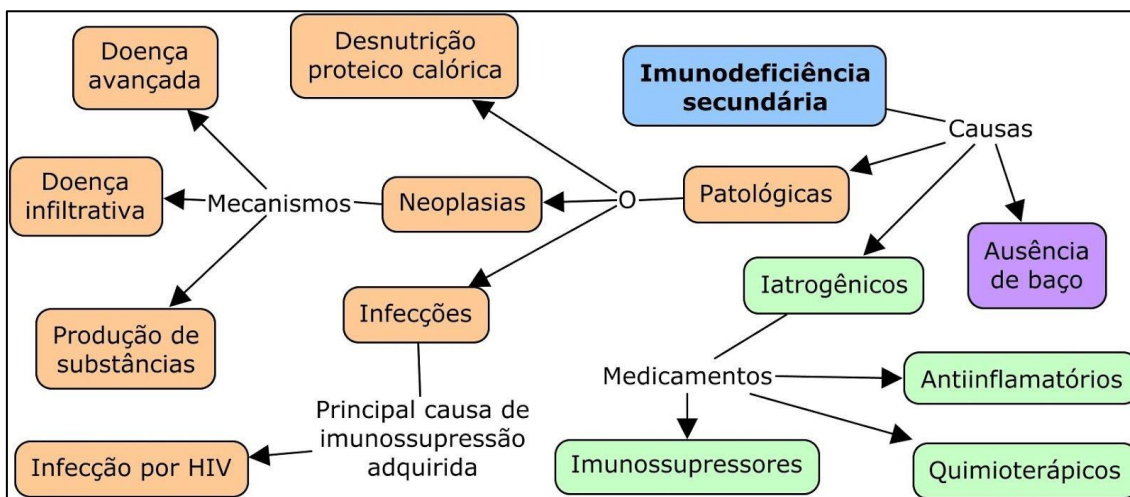


Figura 53.1 – Causas de Imunodeficiências Adquiridas. Fonte: Próprio autor.

DESNUTRIÇÃO PROTEICO CALÓRICA

- Ocorre principalmente em países em desenvolvimento.
- Os distúrbios metabólicos pela desnutrição interferem a hematopoiese.
- Aumenta a predisposição a doenças infecciosas, o que resulta em grande taxa de morbimortalidade.

NEOPLASIAS

- Doenças avançadas prejudicam a resposta imune a vários microrganismos, tornando o indivíduo suscetível a infecções.
- Doenças infiltrativas da medula óssea, como cânceres metastáticos e algumas leucemias, reduzem o crescimento e desenvolvimento da linhagem leucocitária.
- A produção de substâncias pelo tumor pode interferir no desenvolvimento ou função dos linfócitos.

INFECÇÕES

- A infecção por HIV é a causa mais proeminente de imunodeficiência secundária.
- Vírus linfotrófico das células T humanas (HTLV-1) pode transformar os linfócitos T e originar neoplasma das células T CD4+, chamado leucemia/linfoma de células T adultas (ATL), sendo esses pacientes bastante imunossuprimidos.

- O Linfoma de Burkitt endêmico tem propensão a ocorrer em crianças africanas de regiões com malária (depleção da função de linfócitos T) está associado ao Epstein-Barr vírus (tropismo por células B, causando possivelmente o linfoma).
- Infecção crônica por *Mycobacterium tuberculosis* e vários fungos resultam na anergia para muitos antígenos patogênicos, assim como infecções parasitárias crônicas podem levar à imunossupressão.

MEDICAMENTOS

- Anti-inflamatórios não-esteroidais reduzem a produção de prostaglandinas inflamatórias por meio da inibição de cicloxigenases da cascata do ácido araquidônico.
- Glicocorticoides se ligam a receptores nucleares que reduzem a atividade do sistema imune por meio da ativação e inativação de genes do sistema imunológico. Geralmente, doses menores são antiinflamatórias e doses maiores são imunossupressoras.
- Ciclosporinas é uma das classes de imunossupressores mais utilizados, principalmente no tratamento de psoríase e artrite reumatoide. Eles são inibidores de calcineurina, por meio da ligação a ciclofilina. Assim, acontece bloqueio da ativação de células T, ao impedir a transcrição de IL-2.
- Quimioterápicos, utilizados no tratamento de vários cânceres, são substâncias citotóxicas não só para o câncer, mas também para as células em desenvolvimento da medula óssea, havendo um período de imunossupressão na quimioterapia, em que há maior risco de infecções.

AUSÊNCIA DE BAÇO

- Pode ocorrer devido à remoção cirúrgica pós-trauma, remoção cirúrgica como tratamento de algumas doenças hematológicas e infarto na doença falciforme.
- Pacientes são mais suscetíveis às infecções por bactérias encapsuladas, necessitando se vacinar 15 dias antes da cirurgia de tratamento ou 15 dias depois da cirurgia pós-trauma.
- A função fisiológica do baço, de remoção fagocitária de microrganismo opsonizados e de produção de anticorpos pelos linfócitos B de zona marginal,

ao ser prejudicada, aumenta a suscetibilidade a esses microrganismos opsonizados.

INFECÇÃO POR HIV E SIDA

Existem dois tipos de vírus da imunodeficiência adquirida. HIV-1 é o mais comum no mundo. HIV-2 é mais comum na África Ocidental e Sul Asiático, sendo bastante raro. O HIV possui um genoma diplóide (duas fitas de RNA idênticas) e 3 genes estruturais:

a) *env* (gp120 e gp41):

- Formado a partir da clivagem de gp160 para formar glicoproteínas do envelope.
- gp120 - liga-se ao CD4 da célula T hospedeira.
- gp41 - fusão e entrada.

b) *gag* (p24 e p17):

- proteínas do capsídeo e da matriz, respectivamente.

c) *pol*:

- transcriptase reversa, aspartato protease, integrase.

O vírus liga-se ao CD4, bem como a um co-receptor, o CCR5 nos macrófagos (infecção aguda) ou o CXCR4 nas células T (infecção crônica).

- Mutação homozigota do CCR5 = resistência/imunidade.
- Mutação heterozigota do CCR5 = curso mais lento.

Por ser um retrovírus de RNA fita simples, ele utiliza a transcriptase reversa para sintetizar DNA proviral a partir do RNA genômico viral; o DNA proviral integra-se ao genoma do hospedeiro, o qual, ao combater a infecção pelo HIV, vai ativar as células imunes do organismo, aumentando a tradução também de proteínas virais, emergindo da célula vários novos vírus para infectar mais células.

Novas cepas do vírus surgem a partir dos frequentes erros de replicação, e esses vírus vão ir atrás de diferentes novas células do hospedeiro, o que torna mais complicado o controle da resposta imune contra o vírus.

DIAGNÓSTICO DE HIV

Diagnóstico inicial feito com imunoenaios de Ag/Ab HIV. Estes testes detectam a proteína de p24 (antígeno viral) e anticorpos IgG para HIV-1/2. Sensibilidade/especificidade muito alta. Testes positivos são confirmados com

imunoensaios de diferenciação de Ab HIV-1/2, que determinam se o paciente tem HIV-1 ou HIV-2.

Se o ensaio de diferenciação for inconclusivo, um teste de amplificação de ácido nucleico (NAAT) do HIV-1 é realizado; se o NAAT for negativo, o paciente apresentou um imunoensaio inicial Ag/Ab falso-positivo.

Testes de carga viral determinam a quantidade de RNA viral no plasma. Carga viral alta está associada a mau prognóstico. Também é para monitorar o efeito da terapia medicamentosa. Utilizado na genotipagem do HIV para determinar a terapia apropriada.

O teste Ag/Ab HIV não é recomendado em bebês com suspeita de HIV devido a anticorpos transferidos pela mãe. Use a carga viral do HIV.

DIAGNÓSTICO DE SIDA

- ≤ 200 células T CD4+/mm³ (normal: 500-1500 células /mm³).
- HIV positivo com condição definidora de SIDA (por exemplo, pneumonia por *Pneumocystis*).
- Porcentagem de CD4+ < 14%.

DOENÇAS COMUNS EM ADULTOS HIV-POSITIVOS

Com contagem baixa de células CD4+, há riscos de reativação de infecções passadas (por exemplo, TB, HSV, catapora), disseminação de infecções bacterianas e infecções fúngicas (por exemplo, coccidioidomicose) e propensão de desenvolver linfomas não-Hodgkin (Quadro 53.3).

Quadro 53.3 – Risco de Infecções Relacionado à Contagem de TCD4+

	Patógeno	Apresentação clínica	Achados clínicos
< 500 células CD4+/mm³	<i>Candida albicans</i>	Candidíase oral	Placa branca que cede à raspagem, pseudohifas na microscopia
	EBV	Leucoplasia pilosa	Placa branca na língua que não se destaca à raspagem
	HHV-8	Sarcoma de Kaposi	Biópsia da lesão com inflamação linfocítica
	HPV	Carcinoma de células escamosas, comumente do ânus (homens que fazem sexo com homens) ou do colo uterino (mulheres)	-----

	Patógeno	Apresentação clínica	Achados clínicos
< 200 células CD4+ /mm ³	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Febre, perda de peso, fadiga, tosse, dispnéia, náusea, vômito, diarreia	Células ovais da levedura dentro de macrófagos
	HIV	Demência	-----
	Vírus JC (reativação)	Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP)	Áreas de desmielinização sem realce na ressonância magnética
	<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Pneumonia por <i>Pneumocystis</i>	Opacidades em padrão "salpicado" na radiografia de tórax
< 100 células CD4+ /mm ³	<i>Aspergillus fumigatus</i>	Hemoptise, dor pleurítica	Cavitação ou infiltrações na radiografia de tórax
	<i>Bartonella henselae</i>	Angiomatose bacilar	Biópsia com inflamação neutrofilica
	<i>Candida albicans</i>	Esofagite	Placas brancas na endoscopia; levedura e pseudohifas na biópsia
	CMV	Retinite, esofagite, colite, pneumonite, encefalite	Úlceras lineares na endoscopia, manchas em flocos de algodão na fundoscopia Biópsia revela células com corpos de inclusão intranucleares (olho de coruja)
	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Meningite	Levedura encapsulada na coloração de tinta de Nanquim ou teste positivo para antígeno capsular
	<i>Cryptosporidium</i> spp.	Diarreia aquosa crônica	Oocistos no esfregaço de fezes com coloração álcool-ácido resistente
	EBV	Linfoma de células B (por exemplo, linfoma não-Hodgkin, linfoma de SNC)	Linfoma de SNC - lesão solitária de realce anelar na ressonância magnética
	<i>Mycobacterium avium</i>	Sintomas sistêmicos inespecíficos (febre, sudorese noturna, perda de peso) ou linfadenite focal	-----
<i>Toxoplasma gondii</i>	Abcessos cerebrais	Múltiplas lesões com realce anelar na ressonância magnética	

Fonte: Próprio autor.

CAPÍTULO LIV

IMUNOTERAPIA E IMUNOPROFILAXIA

Daniel Girão Britto
Gustavo Rodrigues Ferreira Gomes
Camila Fernandes

A imunidade humana compreende sistemas altamente complexos e eficazes de defesa contra invasores ou agentes lesivos. Porém, às vezes esses mecanismos falham ou são insuficientes para manter o corpo livre de danos. Desse modo, pode-se auxiliar e preparar nosso sistema imune de diversas maneiras, como, por exemplo, as já discutidas imunizações natural e artificial e ativa e passiva, a utilização de imunossuppressores, anticorpos monoclonais (Quadro 53.4), vacinas, citocinas recombinantes (Quadro 53.3), entre outros.

VACINAÇÃO

A primeira vacina foi feita pelo médico Edward Jenner, no século XVIII, contra uma das doenças mais mortais da história da humanidade, a varíola. Inoculando o pus de pessoas infectadas com uma doença semelhante à varíola, a *cowpox*, em pessoas saudáveis, ele notou que essas pessoas adquiriam imunidade contra a varíola. De lá para cá, muito se mudou sobre o entendimento acerca dos mecanismos que permitem uma vacina prevenir doenças, e, principalmente, sobre os métodos de aplicação e de biossegurança, mas o princípio básico do principal método de prevenção a doenças permanece, a indução de uma resposta imune ativa (humoral e/ou celular) a patógenos específicos. Há inúmeras maneiras de produzir uma resposta imune ativa em um indivíduo, como mostra o Quadro 54.1.

Quadro 54.1 - Comparação de métodos de vacinação.

	Descrição	Prós x Contras	Exemplos
Vacinas de microrganismos vivos atenuados	O microrganismo perde sua patogenicidade, mas retém a capacidade de crescimento transitório dentro do hospedeiro inoculado. Induz respostas celulares e humorais. As vacinas contra tríplice viral e varicela podem ser administradas a pacientes com HIV sem redução de CD4.	Prós: induz imunidade forte, muitas vezes ao longo da vida. Contras: pode reverter para a forma virulenta. Muitas vezes contra-indicado na gravidez e imunodeficiência.	Adenovírus, Pólio (VOP ou Sabin), Varicela (catapora), Varíola, BCG, febre amarela, Influenza (intranasal), tríplice viral, Rotavírus.
Vacinas de microrganismos mortos ou inativados	O patógeno é inativado pelo calor ou produtos químicos. A manutenção da estrutura do epítopo em antígenos de superfície é importante para a resposta imune. Induz principalmente uma resposta humoral.	Prós: mais seguro que as vacinas vivas. Contras: resposta imune mais fraca; doses de reforço geralmente necessários.	Raiva, Influenza (injeção), Pólio (VIP ou IPV ou Salk), hepatite A.
Vacina de antígenos purificados	Inclui apenas os antígenos que melhor estimulam o sistema imunológico.	Prós: menor chance de reações adversas. Contras: resposta imune cara e fraca.	VHB (antígeno = HBsAg), HPV (tipos 6, 11, 16 e 18), coqueluche acelular (aP), Neisseria meningitidis (várias cepas), <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b.
Vacinas de subunidades (toxóide)	Toxina bacteriana desnaturada com um local de ligação ao receptor intacto. Estimula o sistema imunológico a	Prós: protege contra as toxinas bacterianas. Contras: os níveis de antitoxina	<i>Clostridium tetani</i> , <i>Corynebacterium diphtheriae</i> .

	produzir anticorpos sem potencial para causar doenças.	diminuem com o tempo, podem requerer um reforço.	
--	--	--	--

Fonte: Próprio autor.

ADJUVANTES:

São substâncias utilizadas em vacinas que estimulam a resposta imune inata, e que, se utilizadas juntos com antígenos no mesmo sítio de exposição, eles desenvolvem com mais facilidades a resposta imune adaptativa. O único adjuvante utilizado rotineiramente em vacinas humanas é o alúmen, que tem como principal efeito ativar a célula dendrítica, principal célula apresentadora de antígeno, aumentando a expressão de coestimuladores nessas células.

VACINAS CONJUGADAS:

Alguns antígenos polissacarídicos, como no caso do *Haemophilus influenzae* e do *Streptococcus pneumoniae*, fazem a ativação T-independente dos linfócitos B, não respondendo com anticorpos de alta afinidade contra o microorganismo. Para aumentar a imunogenicidade desse antígeno, além do uso dos reforços e de adjuvantes, eles podem ser acoplados a proteínas para formar as vacinas conjugadas. Elas funcionam como conjugados (proteínas) carreadoras de hapteno (polissacarídico), assim fazendo a ativação T-dependente dos linfócitos B, gerando uma resposta humoral mais robusta e duradoura.

IMUNOSSUPRESSORES

Agentes imunossupressores (Quadro 54.2) bloqueiam a ativação e proliferação dos linfócitos. Eles reduzem a rejeição aguda ao transplante por meio da supressão da imunidade celular (usado profilaticamente). A imunossupressão crônica aumenta o risco de infecções e malignidades.

Quadro 54.2 - Agentes imunossupressores.

	Mecanismo	Usos	Toxicidade	Notas
--	-----------	------	------------	-------

Ciclosporina	Inibidor da calcineurina, ao se ligar com a ciclofilina. Bloqueia a ativação da célula T prevenindo a transcrição de IL-2	Psoríase, artrite reumatoide	Nefrotoxicidade, hipertensão, hiperlipidemia, neurotoxicidade, hiperplasia gengival, hirsutismo	Os bloqueadores de calcineurina são altamente nefrotóxicos
Tacrolimus (FK506)	Inibidor da calcineurina, ao se ligar com a proteína ligadora de FK506 (FKBP). Bloqueia a ativação da célula T prevenindo a transcrição de IL-2	-----	Similar à ciclosporina, mais riscos de desenvolver diabetes e neurotoxicidade. Sem hiperplasia gengival ou hirsutismo	Os bloqueadores de calcineurina são altamente nefrotóxicos
Sirolimus (rapamicina)	Inibidor de mTOR; liga-se à FKBP. Bloqueia a ativação da célula T e diferenciação da célula B ao prevenir a resposta ao IL-2	É um agente profilático específico para a rejeição ao transplante de rim	Pancitopenia, resistência à insulina, hiperlipidemia, não nefrotóxico	Pode ser usado em sinergismo com a ciclosporina. Tem aplicação em stents farmacológicos (stents que diluem no local o agente, impedindo a fibrose do vaso)
Basiliximab	Anticorpo monoclonal; bloqueia o receptor de IL-2	É um agente profilático específico para a rejeição ao transplante de rim	Edema, hipertensão e tremor	-----
Azatioprina	Anti-metabólico precursor de 6-mercaptopurina; inibe a proliferação linfocitária pelo bloqueio da síntese de nucleotídeos	Artrite reumatoide, doença de Crohn, glomerulonefrite, outras patologias autoimunes	Pancitopenia	6-MP é degradado pela xantina oxidase em alopurinol, responsável pela toxicidade
Micofenolato de mofetil	Inibidor reversível da IMP desidrogenase, prevenindo a síntese de purina de linfócitos T e B	Nefrite lúpica	Alterações GI, pancitopenia, hipertensão, hiperglicemia, pouco nefrotóxico e neurotóxico	Sua utilização é associada à infecção invasiva por CMV

Glicocorticoides	Inibidor de NF-κB. Suprime as funções tanto de células T e B pela ↓ transcrição de muitas citocinas, além de induzir a apoptose de células T	Utilizado em muitas desordens autoimunes e inflamatórias, além de insuficiência adrenal, asma, LLC e linfoma não-Hodgkin	Síndrome de Cushing, osteoporose, hiperglicemia, diabetes, amenorreia, atrofia adrenocortical, úlceras pépticas, psicose, catarata, necrose avascular da cabeça do fêmur	Desmarginalização de leucócitos causa leucocitose artificial. Insuficiência adrenal pode surgir com a interrupção abrupta após uso prolongado
------------------	--	--	--	---

Fonte: Próprio autor.

Quadro 54.3 - Citocinas recombinantes.

		Agente farmacológico	Uso clínico
Estimuladores da medula óssea	Eritropoetina	Epoetina alfa (análogo de EPO)	Anemias (especialmente na insuficiência renal crônica)
	Fatores estimuladores de colônia	Filgrastina (C-CSF) e Sargramostim (GM-CSF)	Leucopenia, recuperando a contagem de granulócitos e monócitos
	Trombopoetina	Romiplostim (análogo de TPO), Eltrombopague (agonista do receptor de TPO)	Trombocitopenia autoimune
Imunoterapia	Interleucina-2	Aldesleucina	Carcinoma de células renais, melanoma metastático
	Interferon	IFN-α	Hepatite C crônica (não é o preferível), hepatite B, carcinoma de células renais
		IFN-β	Esclerose múltipla
		IFN-γ	Doença granulomatosa crônica

Fonte: Próprio autor.

Quadro 54.4 - Anticorpos monoclonais

		Alvo terapêutico	Uso clínico	Notas
Tr	Alemtuzumabe	CD52	LLC, esclerose múltipla	

	Bevacizumabe	VEGF	Câncer colorretal, carcinoma de células renais, câncer de pulmão de células não pequenas	Também usado para degeneração macular neovascular relacionada à idade, retinopatia diabética proliferativa e edema macular
	Cetuximabe	EGFR	Câncer colorretal estágio IV, câncer de cabeça e pescoço	
	Rituximabe	CD20	Linfoma não-Hodgkin de células B, LLC, artrite reumatóide, PTI, esclerose múltipla	
	Trastuzumabe	HER2	Câncer de mama, câncer gástrico	
<i>Tratamento contra doenças autoimunes</i>	Adalimumabe, certolizumabe, golimumabe, infliximabe	TNF- α solúvel	Doença inflamatória intestinal, artrite reumatóide, espondilite anquilosante, psoríase	Etanercepte é um receptor de TNF- α fusionada a uma porção Fc, e não um anticorpo monoclonal
	Daclizumabe	CD25 (parte do receptor de IL-2)	Esclerose múltipla relapsante	
	Eculizumabe	Proteína complemento C5	Hemoglobinúria paroxística noturna	
	Natalizumabe	Integrina alfa-4	Esclerose múltipla, doença de Crohn	
	Ustekinumabe	IL-12/IL-23	Psoríase, artrite psoriásica	α 4-integrina: molécula adesão leucocitária Risco de leucoencefalopatia multi-focal progressiva em pacientes com vírus JC
<i>Ou</i>	Abciximabe	Receptor plaquetário	Agente antiplaquetário para	

	glicoproteína (GP) IIb/IIIa	prevenção de complicações isquêmicas em pacientes submetidos à intervenção coronária percutânea	
Denosumabe	RANKL	Osteoporose; inibe maturação do osteoclasto (mimetiza osteoprotegerina)	
Fragmento de anticorpo (Fab) anti-digoxina	Digoxina	Antídoto para intoxicação digitalica	
Omalizumabe	IgE	Asma alérgica refratária; previne ligação de IgE ao receptor FcεRI	

Fonte: Próprio autor.

REFERÊNCIAS

PARASITOLOGIA

- BACHUR, T. P. R. ROCHA, A. K. A.; VIANA, T. S. Parasitologia humana básica: resumos, mapas mentais e atividades. Campina Grande: Editora Amplla, 2021. 115 p.
- BRASIL, P. *et al.* Outbreak of human malaria caused by *Plasmodium simium* in the Atlantic Forest in Rio de Janeiro: a molecular epidemiological investigation. *The Lancet Global Health*. v. 5, n. 10, p. e1038-e1046. Oct. 2017. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30333-9](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30333-9). Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez76.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S2214109X17303339?via%3Dihub>. Acesso em: 30 setembro 2020.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. DPDx - Laboratory Identification of Parasites of Public Health Concern, 2020. Home. Disponível em: <https://www.cdc.gov/dpdx/indexhtml>. Acesso em: 01 de ago. de 2020.
- COURA, J. R. Dinâmica das doenças infecciosas e parasitárias. 2. ed., v. 1. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2015. 1173 p.
- JOURDAN, P. M. *et al.* Soil-transmitted helminth infections. *The Lancet*. v. 20, n. 391(10117), p. 252-265. Jan. 2018. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31930-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31930-X). Disponível em: <https://www-sciencedirect.ez76.periodicos.capes.gov.br/science/article/pii/S014067361731930X?via%3Dihub>. Acesso em: 30 set. 2020.
- NEVES, D. P.; MELO, A. L.; LINARDI, P. M. Parasitologia humana. 13. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, 2016. 264 p.
- REY, L. Parasitologia – parasitos e doenças parasitárias do homem nos trópicos ocidentais. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2008. 883 p.

MICROBIOLOGIA

- BROOKS, Geo F. *et al.* Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg-26. AMGH Editora, 2014.
- KATZUNG, Bertram G.; TREVOR, Anthony J. Farmacologia Básica e Clínica-13. McGraw Hill Brasil, 2017.
- MURRAY, Patrick R.; ROSENTHAL, Ken S.; PFALLER, Michael A. Microbiología médica. Elsevier Health Sciences, 2014.

RANG, Rang et al. Rang & dale farmacologia. Elsevier Brasil, 2015.

TORTORA, Gerard J.; CASE, Christine L.; FUNKE, Berdell R. Microbiologia-12ª Edição. Artmed Editora, 2016.

PATOLOGIA

BRASILEIRO, G.F. Bogliolo Patologia - 9ª Ed. Rio de Janeiro. Guanabara Koogan, 2016.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K; ASTER, J. C. Robbins & Cotran - Patologia - Bases Patológicas Das Doenças - 9ª Ed. Rio de Janeiro. Elsevier. 2016.

IMUNOLOGIA

ABBAS, Abul K.; PILLAI, Shiv; LICHTMAN, Andrew H. Imunologia: Celular e Molecular. 9 ed. Rio De Janeiro: Editora Elsevier Ltda, 2019.

LE, Tao et al. First Aid for the USMLE Step 1 2018. McGraw-Hill Medical, 2018.

SITES USADOS PARA A CONFECÇÃO DAS IMAGENS:

- CmapTools: <https://cmap.ihmc.us/cmptools/>
- Tayasui Sketches: <https://tayasui.com/sketches/>
- Draw.io: <https://drawio-app.com/>

MECANISMOS DE AGRESSÃO E DEFESA

**PRINCÍPIOS BÁSICOS DE PARASITOLOGIA,
MICROBIOLOGIA, PATOLOGIA E IMUNOLOGIA**



9 786553 810112