FAMINAS VIRTUAL

MICROBIOLOGIA & IMUNOLOGIA

N244m Nascimento, Henrique Fabiano do
Microbiologia & imunologia. / Henrique Fabiano do Nascimento; Mariana de Lazzari Gomes (rev.). – Belo Horizonte: FAMINAS, 2024.
150p.

1. Microbiologia. 2. Imunologia. I. Nascimento, Henrique Fabiano do. II. Gomes, Mariana de Lazzari (rev.). III. Título.

CDD: 576

Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Biblioteca FAMINAS

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO DA DISCIPLINA 7

UNIDADE I 8

OBJETIVOS 9

META DA UNIDADE 9

A MICROBIOLOGIA 9

PARA SABER 10

AS BACTÉRIAS 12

INDICAÇÃO DE VÍDEO 13

PARA REFLETIR 17

REPRODUÇÃO DAS BACTÉRIAS 18

OS FUNGOS 19

PARA SABER 20

PARA REFLETIR 22

O VÍRUS 22

PARA SABER 24

CONTROLE DO CRESCIMENTO MICROBIANO 25

MÉTODOS FÍSICOS 26

PARA SABER 28

MÉTODOS QUÍMICOS 30

RESUMO DA UNIDADE 31

UNIDADE II 32

BACTÉRIAS ASSOCIADAS A INFECÇÕES EM SERES HUMANOS 32

OBJETIVOS 33

META DA UNIDADE 33

MICROBIOTA 33

PARA SABER 35

COLORAÇÃO DE GRAM 36

INDICAÇÃO DE VÍDEO 37

INFECÇÕES DO TRATO GASTROINTESTINAL 38

ESCHERICHIA COLI 39

SALMONELLA SPP 40

SHIGELLA DYSENTERIAE 41
VIBRIO CHOLERAE 42
HELICOBATER PYLORI 43
CLOSTRIDIUM BOTULINUM 44
STAPHYLOCOCCUS AUREUS 46
INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO 47
ESCHERICHIA COLI 48
KLEBSIELLA SP 49
PROTEUS SP 50
STAPHYLOCOCCUS SAPROPHYTICUS 51
ENTEROCOCCUS SP 52
INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO 53
STREPTOCOCCUS PYOGENES 54
FEBRE REUMÁTICA 55
CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE 55
BORDETELLA PERTUSSIS 56
MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS 57
HAEMOPHILUS INFLUENZAE 58
STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE 59
INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (ISTS) 59
GONORREIA E INFECÇÃO POR CLAMÍDIA 61
CANCRO MOLE (CANCROIDE) 61
DONOVANOSE 62
LINFOGRANULOMA VENÉREO 63
SÍFILIS 63
SÍFILIS PRIMÁRIA (CANCRO DURO) 64
SÍFILIS SECUNDÁRIA 64
RESUMO DA UNIDADE 66
UNIDADE III 67
FUNGOS ASSOCIADOS A INFECÇÕES 67
OBJETIVOS 68
METAS 68
MICOSES 69
MICOSES SUPERFICIAIS: 69
PIEDRA 71

MICOSES CUTÂNEAS 72
INDICAÇÃO DE VÍDEO 73
MICOSES SUBCUTÂNEAS 73
MICOSES SISTÊMICAS 76
PARA REFLETIR 79
CANDIDÍASE 81
LEITURA COMPLEMENTAR 82
MICOTOXICOSE 82
LEITURA COMPLEMENTAR 83
MICETISMO 83
RESUMO DA UNIDADE 84

UNIDADE IV 85
VÍRUS ASSOCIADOS A INFECÇÕES 85
OBJETIVOS 86
META DA UNIDADE 86
CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS VÍRUS 86
VIROSES 89
INDICAÇÃO DE VÍDEO 90
CATAPORA OU VARICELA 90
GRIPE 92
DENGUE 93
FEBRE AMARELA 94
LEITURA COMPLEMENTAR 95
POLIOMIELITE 95
RAIVA 96
LEITURA COMPLEMENTAR 98
IST CAUSADAS POR VÍRUS 98
ONDE PESQUISAR 100
LEITURA COMPLEMENTAR 103
DOENÇAS EMERGENTES E REEMERGENTES 103
RESUMO DA UNIDADE 104

UNIDADE V 105
RESPOSTA IMUNOLÓGICA FRENTE AOS MICROORGANISMOS 105

OBJETIVOS 106
META DA UNIDADE 106
CÉLULAS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO 107
CÉLULASAPRESENTADORAS DE ANTÍGENOS OU ANTIGEN PRESENTING CELLS (APCs) 108
RESPOSTA IMUNE 110
RESPOSTA IMUNE INATA 111
BARREIRAS FÍSICAS, QUÍMICAS E BIOLÓGICAS DA IMUNIDADE INATA 111
CÉLULAS SANGUÍNEAS DA IMUNIDADE INATA 112
PROCESSOS DE DEFESA NA IMUNIDADE INATA 114
INDICAÇÃO DE VÍDEO 115
LEITURA COMPLEMENTAR 117
SISTEMA COMPLEMENTO 118
INDICAÇÃO DE VÍDEO 120
RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA OU ADQUIRIDA 120
LEITURA COMPLEMENTAR 121
CÉLULAS DA RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA 121
IMUNIDADE HUMORAL 123
INDICAÇÃO DE VÍDEO 126
RESUMO DA UNIDADE 128

UNIDADE VI: 129
DESENVOLVIMENTO DE VACINAS E DOENÇAS AUTOIMUNE 129
OBJETIVOS 130
METAS 130
IMUNIZAÇÃO 130
VACINAS 132
INDICAÇÃO DE VÍDEO 133
LEITURA COMPLEMENTAR 138
DOENÇAS AUTOIMUNES 138
LEITURA COMPLEMENTAR 146
INDICAÇÃO DE VÍDEO 147
RESUMO DA UNIDADE 147
REFERÊNCIAS 148

APRESENTAÇÃO DA DISCIPLINA

Olá! Seja muito bem-vindo(a) à disciplina Microbiologia e Imunologia Microbiologia e Imunologia é uma disciplina fundamental para todos os cursos da área de Saúde e vai capacitar você para se tornar um profissional de grande excelência.

Nesta disciplina iremos estudaremos os microrganismos (bactérias, fungos e vírus) e as reações do sistema imune quando nosso organismo é invadido por eles.

A disciplina Microbiologia e Imunologia será dividida em seis unidades:

1 - INTRODUÇÃO À MICROBIOLOGIA – aprenderemos a diferenciar os microrganismos e os seus metabolismos;

2 - BACTÉRIAS ASSOCIADAS A INFECÇÕES EM SERES HUMANOS – conheceremos as principais bactérias causadoras de doenças nos seres humanos;

3 - FUNGOS ASSOCIADOS A INFECÇÕES – compreenderemos como os fungos podem ser prejudiciais à nossa saúde;

4 - VÍRUS ASSOCIADOS A INFECÇÕES – saberemos como os vírus podem nos deixar doentes;

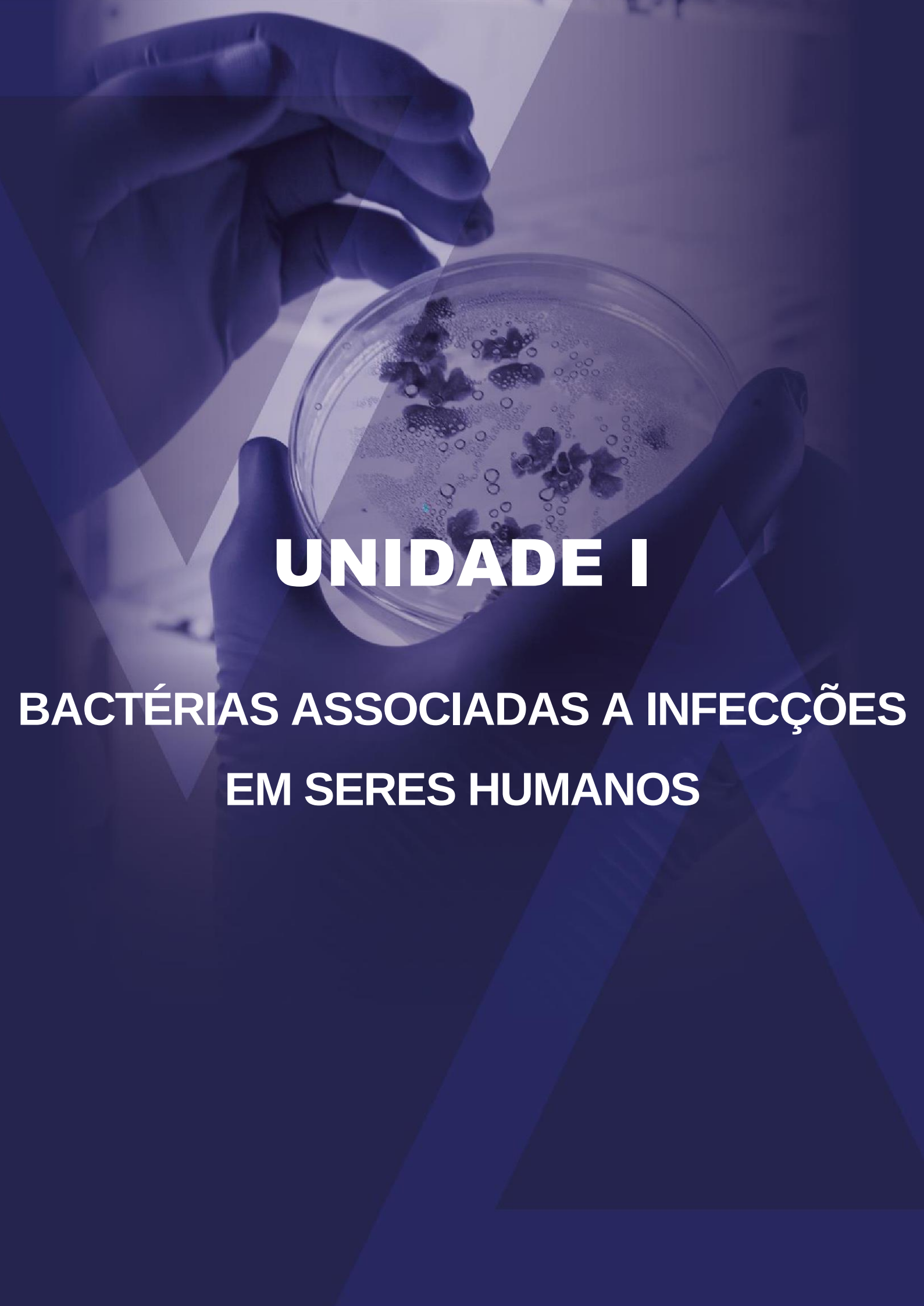
5 - RESPOSTA IMUNOLÓGICA FRENTE AOS MICROORGANISMOS – compreenderemos como nosso organismo reage a uma invasão de microrganismos;

6 - DESENVOLVIMENTO DE VACINAS E DOENÇAS AUTOIMUNES – aprenderemos como se desenvolve uma vacina e como, às vezes, nosso corpo reage contra o próprio organismo.

Ao final de cada unidade teremos uma atividade de revisão para você testar o que aprendeu.

Em uma disciplina de EaD é fundamental que você tenha disciplina e seja organizado; então, faça um cronograma de atividades, assista às videoaulas, faça as atividades e interaja com seus colegas e com seu tutor.

Vamos dar início à nossa incrível jornada em busca do conhecimento?



UNIDADE I

BACTÉRIAS ASSOCIADAS A INFECÇÕES EM SERES HUMANOS

OBJETIVOS

- **Diferenciar a morfologia, citologia e metabolismo de bactérias, fungos e vírus.**
- **Distinguir os métodos de controle do crescimento dos microrganismos.**

META DA UNIDADE

Nesta Unidade diferenciaremos os tipos de bactérias que causam doenças nos seres humanos. Veremos que elas podem **ser classificadas a partir de um método de coloração de sua parede celular** (Coloração de Gram). Veremos, também, quais as principais patologias essas bactérias podem causar, os seus sinais e sintomas e o tratamento.

Vamos começar?

A MICROBIOLOGIA

A Microbiologia é um ramo da Biologia que estuda os microrganismos.

Podemos classificar como microorganismos todos os organismos que não conseguimos visualizar ao olho nu (ou seja, sem o auxílio de um microscópio).

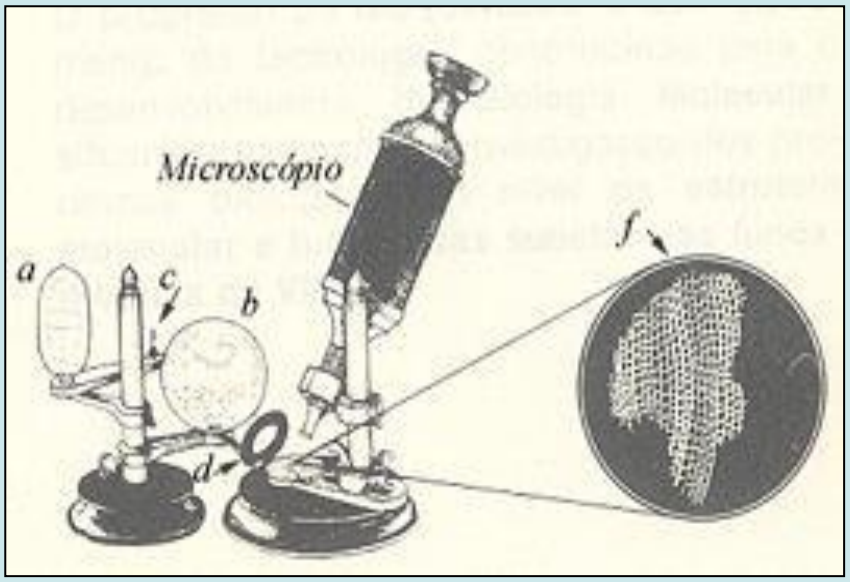
O microscópio é a principal ferramenta que nos permitiu conhecer os microrganismos.

Você já utilizou um microscópio?

Quais os tipos de microscópios você conhece?

A palavra microscópio tem sua origem nos termos mikrós (do grego, pequeno) e scoppéoo (do grego observar, ver através). O microscópio teve sua evolução através dos anos mas foi Robert Hooke que, em 1665, escreveu um livro com desenhos de suas observações microscópicas onde, através da observação de lâminas de cortiças ele desenvolveu o conceito de célula.

Figura 1– Microscópio composto, de Robert Hooke



a,b = espelhos; c = fonte de iluminação (vela); d = lente convergente da luz sobre o objeto; f = imagem de uma lâmina de cortiça (“células”).

Fonte: http://materiais.dbio.uevora.pt/jaraujo/biocel/rosto.tecnicas.htm

PARA SABER

Se você quiser se aprofundar um pouco mais sobre o impacto da invenção do microscópio na ciência, recomendo a leitura do artigo A invenção do microscópio e o despertar do pensamento biológico: um ensaio sobre as marcas da tecnologia no desenvolvimento das ciências da vida (VALÉRIO; TORRESAN, 2017).

Disponível em: https://renbio.org.br/index.php/sbenbio/article/view/16/8

Com o surgimento do microscópio, os cientistas compreenderam que os seres vivos eram compostos por células, sendo que os organismos poderiam ser classificados em unicelulares (quando o organismo é composto por apenas uma célula) ou pluricelulares (quando o organismo é composto por várias células).

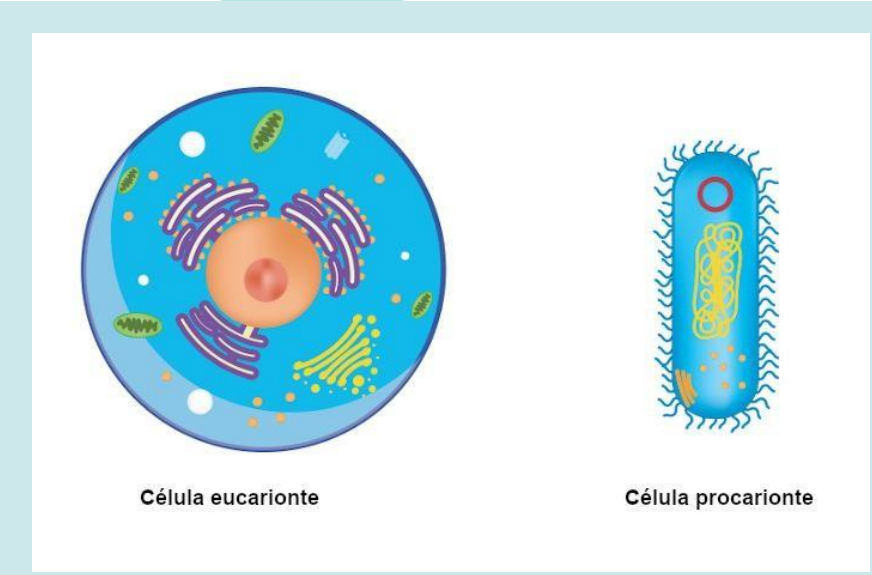
Nós, humanos, por exemplo, somos pluricelulares. Mas você sabe quantos tipos de células existem? Você acha que são muitas?

Na verdade, existem apenas dois tipos de células: **PROCARIONTES** e **EUCARIONTES**.

Células **PROCARIONTES** são aquelas que não possuem envoltório nuclear, ficando o seu material genético disperso no citoplasma. Já as células **EUCARIONTES** possuem o

envoltório nuclear, uma estrutura membranosa que compartimentaliza o material genético, separando-o do restante da célula (TORTORA, 2017).

Figura 2- Diferenças entre uma célula eucarionte e uma célula procarionte



Fonte:https://mundoeducacao.uol.com.br/biologia/diferenca-entre-celulas-procariotas- eucariotas.htm.

Com a distinção entre os dois tipos de células foi possível dividir os seres vivos em cinco reinos:

1. **REINO MONERA:** composto por organismos unicelulares procariontes (bactérias);
2. **REINO PROTOZOA:** composto por organismos unicelulares eucariontes protozoários);
3. **REINO FUNGHI**: composto por organismos unicelulares (leveduras) e pluricelulares (fungos filamentosos), todos eucariontes;
4. **REINO PLANTAE:** composto por organismos eucariontes fotossintetizantes;
5. **REINO ANIMALIA:** composto por organismos pluricelulares eucariontes (animais).

A Microbiologia estuda os representantes dos reinos MONERA (bactérias), FUNGHI (fungos) e os VÍRUS.

Mas... E os vírus? Em que Reino estão incluídos?

Veremos adiante que os vírus não têm organização celular. Dessa forma, apesar de se comportarem como seres vivos, eles não são classificados como vivos por não serem compostos por células.

Vamos discutir mais sobre vírus ainda nesta Unidade.
Vamos então entender um pouco mais sobre os organismos que estudamos em Microbiologia?

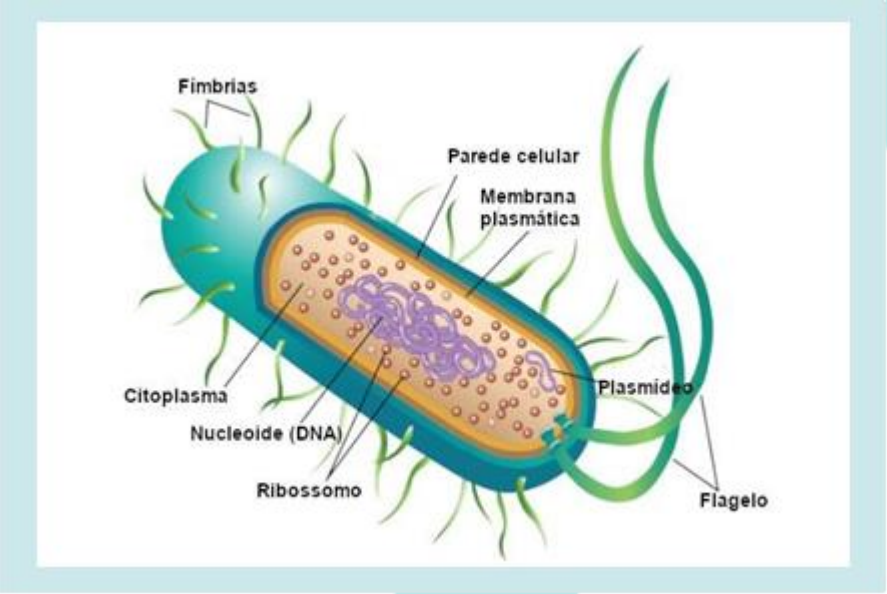
Comecemos com:

AS BACTÉRIAS

As bactérias são organismos unicelulares (uma célula só), procariontes (não possuem envoltório nuclear) e pertencentes ao Reino Monera.

A célula bacteriana possui: parede celular, membrana plasmática, citoplasma e material genético, como podemos observar na ilustração abaixo:

Figura 3 – Esquema representativo de uma bactéria



Fonte: https://brasilescola.uol.com.br/biologia/bacterias.htm.

A **parede celular:** determina a forma da célula, protege contra choques mecânicos, funciona como barreira a algumas substâncias, previne a evasão certas enzimas e mantém a integridade celular. O principal componente da parede celular é o peptídeoglicano (dissacarídeo unido por polipeptídeos), um polímero rígido, resistente, poroso e insolúvel (TORTORA, 2017).

Na próxima Unidade, veremos que a posição do peptídeoglicano na parede celular será o critério para classificarmos as bactérias como Gram-positivas ou Gram-negativas.

Algumas bactérias podem apresentar estruturas externas à parede celular, tais como (TORTORA, 2017):

Glicocálice ou cápsula: composto de polissacarídeos, polipeptídeos ou ambos. Tem como funções proteção contra a fagocitose, funcionam como fator de virulência, favorecem a adesão e a proteção contra desidratação;

Flagelo: estrutura que permite a motilidade e ação antigênica;

Pelos ou fímbrias: apêndices curtos e numerosos que recobrem algumas bactérias Gram negativas. Têm como função favorecer a aderência das bactérias em determinadas superfícies

Internamente à parede celular, as bactérias apresentam as seguintes estruturas:

Membrana plasmática: composta por uma bicamada lipídica, assim como as nossas células. Nas bactérias, a membrana plasmática desempenha funções de barreira seletiva e produção de energia (possui enzimas que degradam nutrientese produzem ATP);

Citoplasma: composto por 80% de água, na qual se encontram dissolvidos proteínas, carboidratos, lipídeos, ácidos nucléicos e íons inorgânicos;

Ribossomos: estruturas compostas por RNA e proteínas. Nas bactérias, os ribossomos possuem a função de síntese de proteínas;

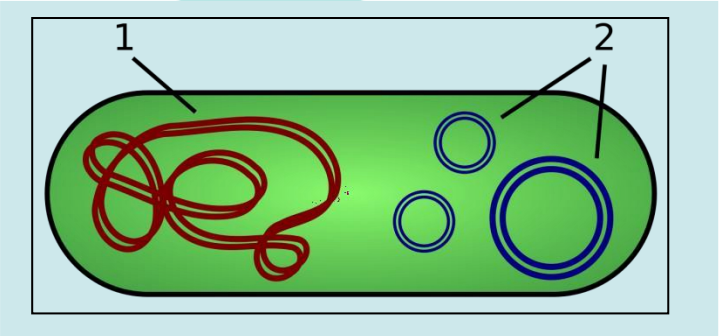
Ácido nucléico (DNA):disposto na forma de nucleóide (DNA – circular e fita dupla). As bactérias também apresentam plasmídeos, que são pequenas moléculas de DNA circular fita dupla. Replicam independentemente da célula e podem carrear genes de resistência a antibióticos.

INDICAÇÃO DE VÍDEO

Para entender como as bactérias desenvolvem resistência a antibióticos, recomendoque você assista ao programa Panorama da TV Cultura (2017).

Disponível em: https://www.youtube.com/watch?v=o708j_tOknI

Figura 4 – Esquema demonstrando a distribuição de ácido nucleico em uma bactéria



1: DNA cromossômico; 2: Plasmídeos

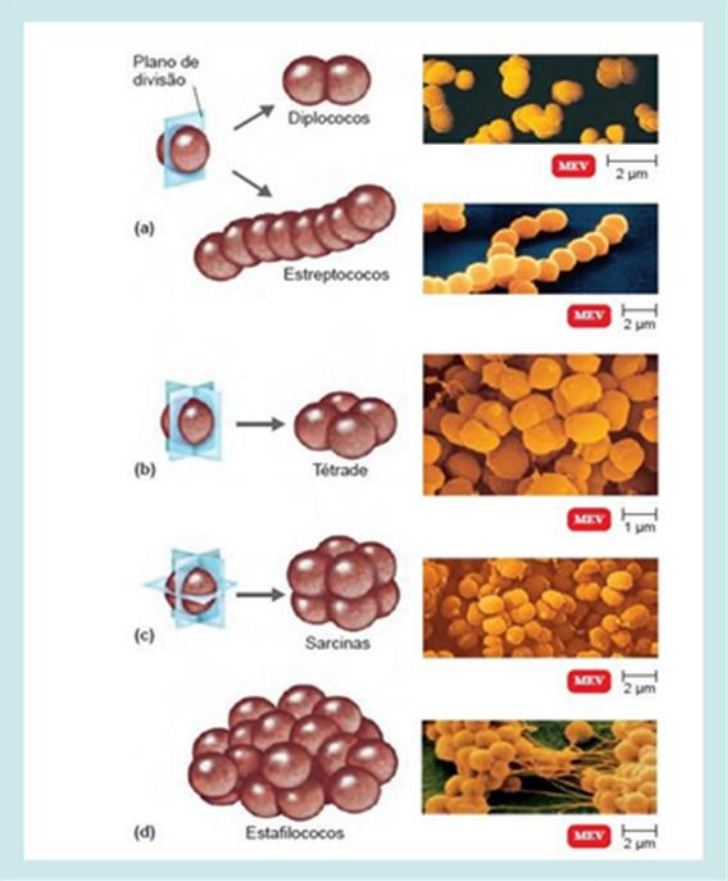
Fonte: Tortora et al.(2017,p. 248 - adaptado).

Em relação à morfologia (forma), podemos classificar as bactérias de três maneiras:

a) **Cocos:** bactérias esféricas ou ovoides. Essas formas podem se agrupar, formando estruturas que chamamos de ARRANJOS CELULARES. Os arranjos celulares nos auxiliam na classificação das bactérias em diferentes espécies:

- **Diplococos**: formas cocoides dispostas aos pares;
- **Estreptococos**: cocos dispostos em cadeia;
- **Estafilococos**: cocos dispostos em cachos;
- **Tétrades**: cocos dispostos quatro a quatro;
- **Sarcinas**: cocos dispostos tridimensionalmente, semelhante a um cubo(TORTORA, 2017).

Figura 5 – Arranjo dos cocos



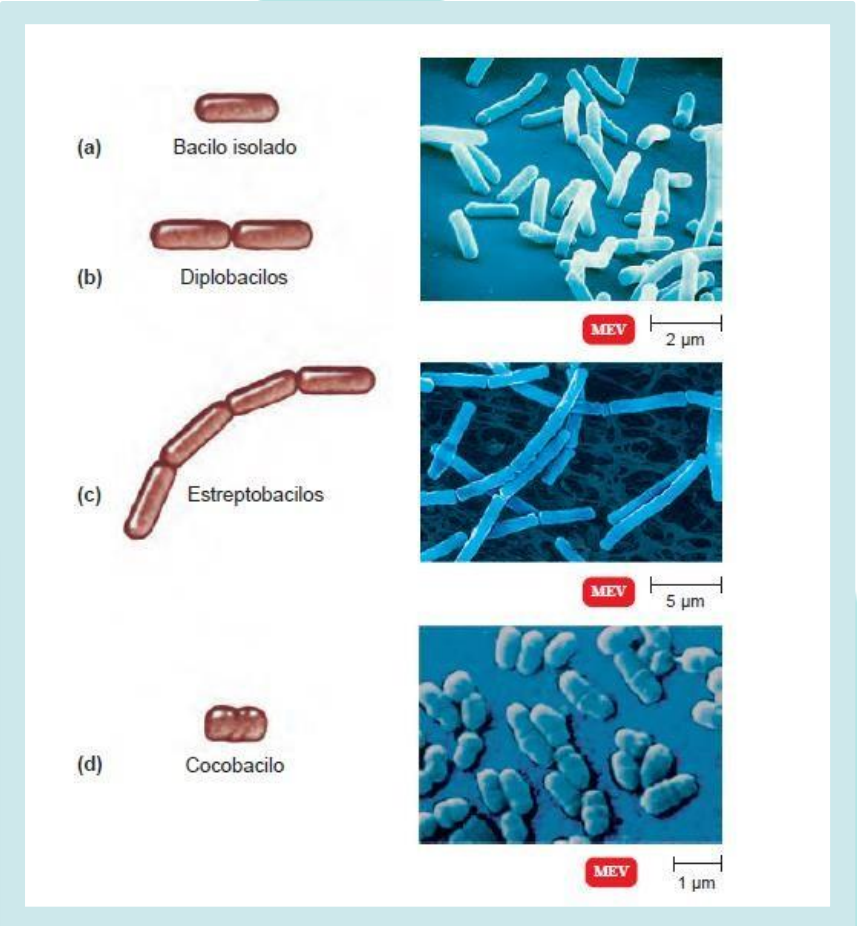
(a) diplococos e estreptococos. (b) tétrades. (c) sarcinas e (d) estafilococos

Fonte: Tortora *et al.* (2017, p. 78).

b) **Bacilos:** bactérias cilíndricas ou em forma de bastão. Os bacilos formam arranjos celulares nos seguintes formatos:

- **Diplobacilos**: formas de bacilos dispostas aos pares;
- **Estreptobacilos**: bacilos dispostos em cadeia;
- **Cocobacilos**: bacilos ovais parecidos com os cocos (TORTORA, 2017).

Figura 6 – Arranjo dos bacilos



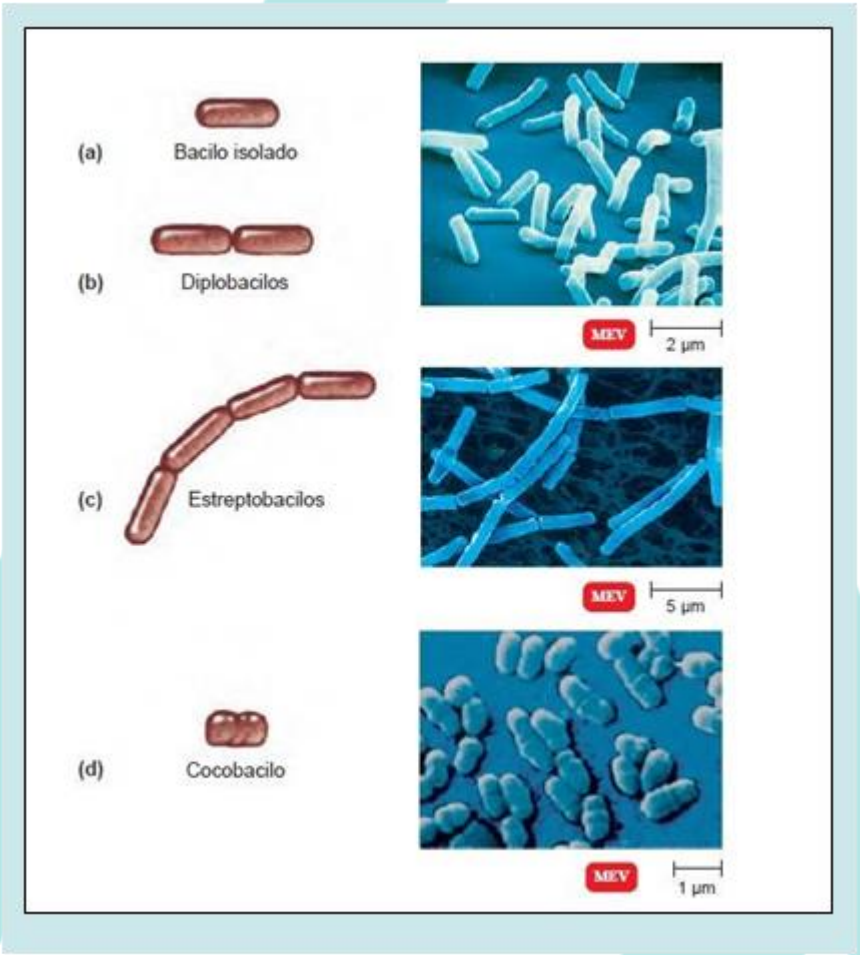
(a) Bacilo isolado. (b) Diplobacilos. (c) Estreptobacilos. (d) Cocobacilos

Fonte: Tortora et al. (2017, p. 78

c) Bactérias Espiraladas ou helicoidais - bactérias longas com os formatos de:

- vibrião: bastões curvos em forma de vírgula;
- espirilos: forma de um saca-rolha bastante rígido;
- espiroquetas: forma de um saca-rolha flexível (TORTORA, 2017).

Figura 7 – Bactérias espirais



(a) Vibriões. (b) Espirilos. (c) Espiroquetas.

Fonte: Tortora et al. (2017, p. 79).

PARA REFLETIR

Quando falamos em bactérias, logo nos vem à cabeça uma série de doenças: tétano,cólera, botulismo, sífilis etc.

No entanto, a importância das bactérias vai muito mais além: elas são decompositoras da matéria orgânica e, por isso, são fundamentais para a continuidade da vida em nosso planeta.

Pesquise sobre como as bactérias contribuem para o equilíbrio ecológico em nossoplaneta e faça anotações sobre a sua pesquisa.

REPRODUÇÃO DAS BACTÉRIAS

Figura 8 – Reprodução das bactérias

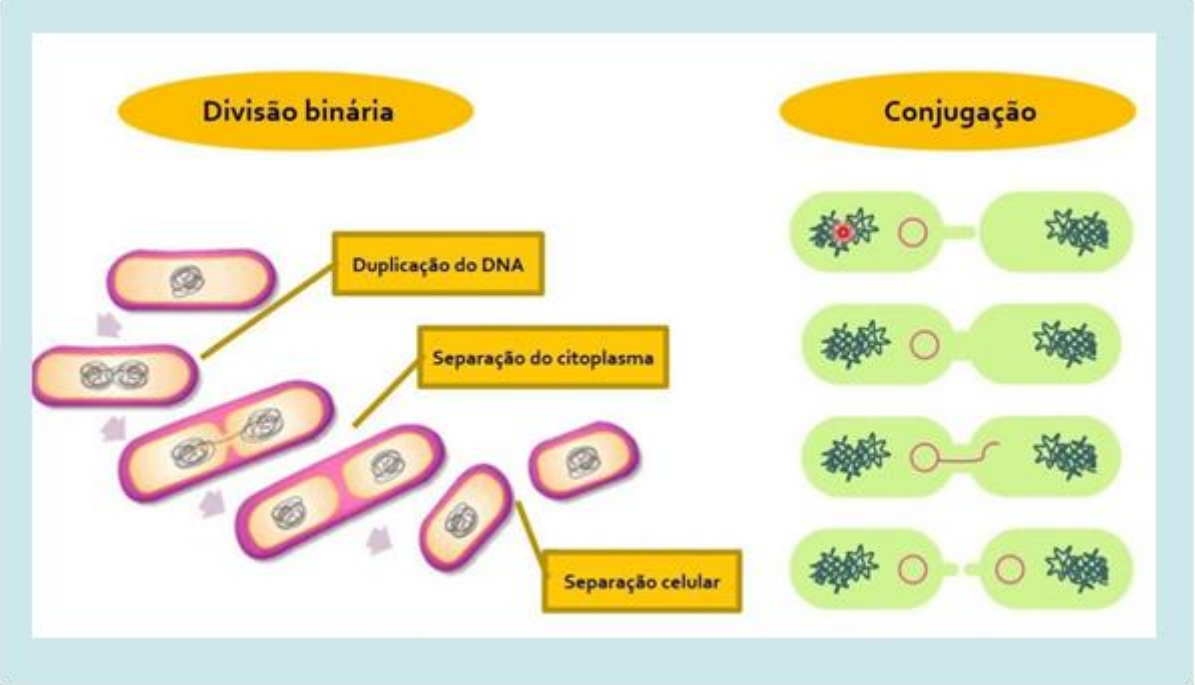
Fonte: Gonsales (2004).

As bactérias se reproduzem assexuadamente através de divisão binária: uma célula sedivide e dá origem a duas células-filhas geneticamente idênticas.

Apesar de não haver trocas de gametas, as bactérias conseguem uma variabilidade genética em sua população, graças a um fenômeno chamado conjugação.

A conjugação é um processo no qual uma bactéria doadora transfere seu material genético (o plasmídeo) a uma bactéria receptora através de contato direto entre as bactérias. Na conjugação, não há aumento do número de células bacterianas, mas há aumento de variabilidade genética (TORTORA, 2017).

Figura 9 – Reprodução das bactérias: divisão binária X conjugação



Fonte: https://escolaeducacao.com.br/o-que-sao-bacterias/.

Agora, vamos falar sobre o segundo grupo de organismos estudados na Microbiologia:

OS FUNGOS

Os fungos são organismos heterótrofos, eucariontes (possuem envoltório nuclear) e podem ser unicelulares (leveduras) ou pluricelulares (fungos filamentosos).

As células dos fungos possuem parede celular de quitina ou celulose ou ambas. Encontramos os fungos em vários ambientes e eles podem ser de vida livre ou parasitas. Os parasitas causam doenças nos seres humanos e em outros organismos e serão estudados com mais detalhes na Unidade 3.

Contudo, os fungos são muito mais do que meros causadores de doenças. Eles podem ser utilizados na indústria alimentícia (laticínios, pães, cervejas e outras bebidas), na produção de antibióticos (penicilina), na biotecnologia e na biorremediação (BLACK; BLACK, 2021).

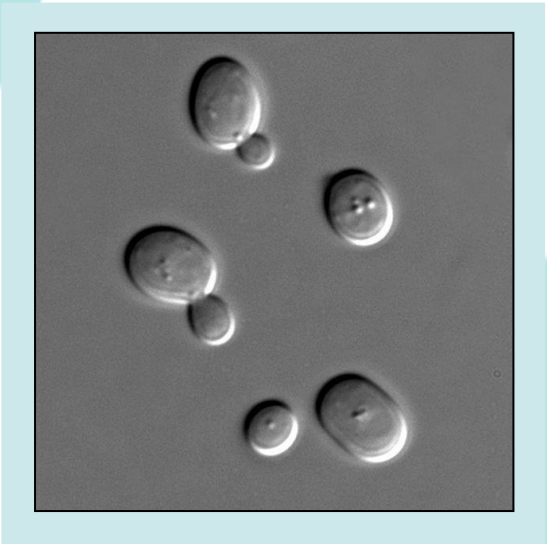
PARA SABER

Para aprender mais sobre fungos e biorremediação, sugiro que você leia o artigo Fungos na biorremediação de áreas degradadas (SOARES et al.,2020). Disponível em:

https://www.scielo.br/j/aib/a/YfMrd83Hh6LtZvccwhYYmLL/?format=pdf&lang=pt

As leveduras são unicelulares, microscópicas, esféricas ou ovoides.

Figura 10 – Leveduras no microscópio óptico (aumento de 100X)



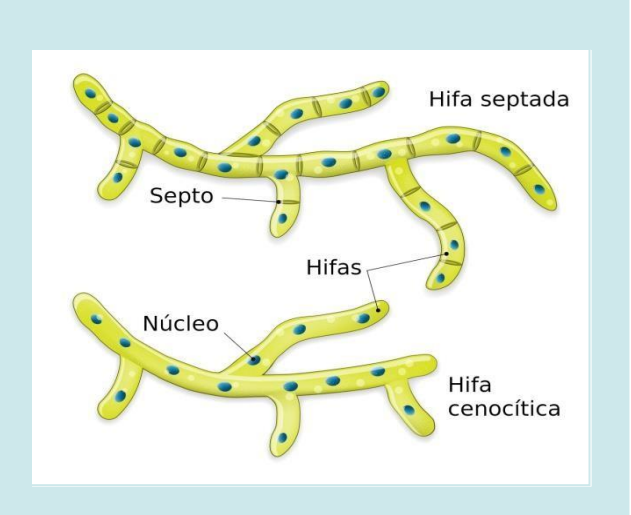
Fonte: Masur/Public Domain (2022).

Você sabia que na cerveja tem leveduras?

A Saccharomyces cerevisae, também conhecida como levedo de cerveja, é um subproduto do processo de fermentação da bebida. Ela fornece uma variedade de nutrientes e vários benefícios para a saúde. O levedo de cerveja é utilizado como suplemento nutricional.

Já os fungos filamentosos são multicelulares e macroscópicos, possuem o corpo formado por micélios (visíveis a olho nu). Os micélios são formados por um conjunto de hifas (que podem ser septadas ou cenocíticas) (TORTORA, 2017).

Figura 11 – Tipos de hifas de fungos filamentosos



Fonte: https://www.infoescola.com/biologia/reino-fungi/

As hifas se organizam de diferentes formas e, assim, temos diferentes tipos de fungos filamentosos:

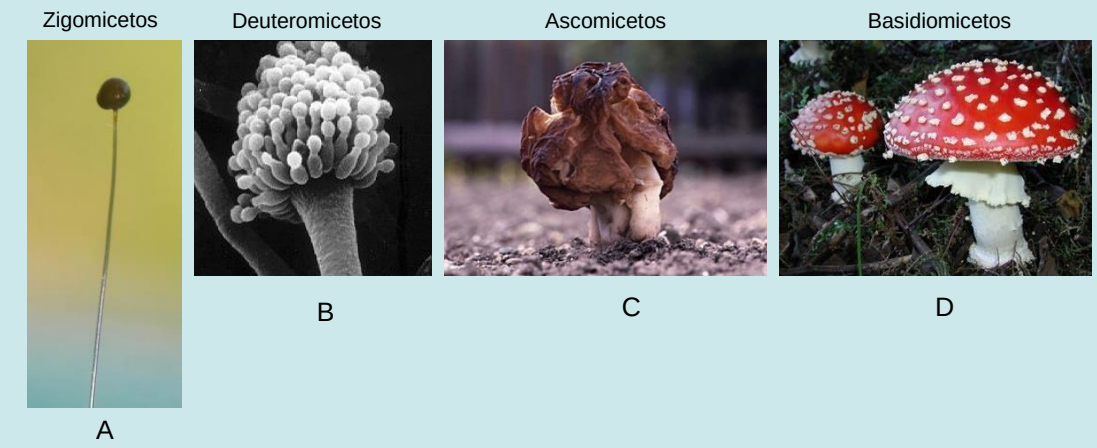
a) Zigomicetos: são os fungos mais simples, com hifas cenocíticas. Ex. bolor-do-pão.

b) Deuteromicetos: não possuem estruturas de reprodução sexuada. Ex. Penicillium (a partir dele é produzido o antibiótico penicilina).

c) Ascomicetos: possuem estruturas reprodutivas chamadas de asco. Ex. as trufas (muito utilizadas na culinária).

d) Basidiomicetos: formam corpos de frutificação (basidiocarpos). Ex. cogumelos e orelhas-de-pau. (TORTORA, 2017)

Figura 12 – Classificação dos fungos filamentosos



Fonte: Fonte: (A) Author unknow / Uploaded by TheAlphaWolf / GNU Free Documentation License / (B) Author unknow / Uploaded by Zvesoulis / U.S. Federal Government / Public Domain / (C) W.J.Pilsak / GNU Free Documentation License / (D) Author unknow / Uploaded by André Tolentino / Creative Commons - Atribuição - Partilha nos Mesmos Termos 3.0. Não Adaptada.

A reprodução dos fungos pode ser assexuada – através de fragmentação das hifas, fissão binária , brotamento ou esporulação ou sexuada – através da fusão de gametas (o que garante variabilidade genética).

PARA REFLETIR

Ultimamente, os fungos têm sido muito utilizados na culinária.

Genericamente, chamamos esses fungos de cogumelos, mas são várias as espécies comestíveis. Você já comeu algum cogumelo? O que achou do gosto e da textura?

Na próxima vez em que você for ao supermercado, repare quantos tipos de cogumelos são vendidos como comestíveis.

Quais as principais diferenças entre eles?

E, finalmente, vamos conhecer o terceiro grupo que estudaremos na Microbiologia:

OS VÍRUS

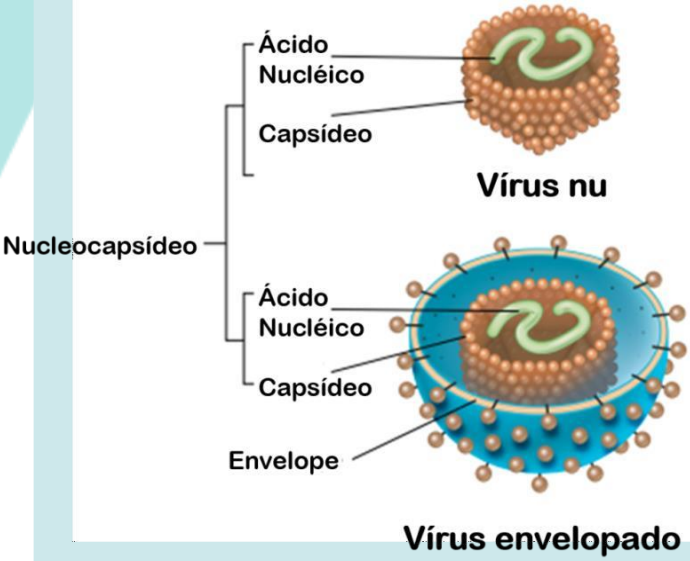
Os vírus constituem um grupo muito especial: não são considerados seres vivos (pois não possuem organização celular), mas se comportam como tais (possuem metabolismo e material genético).

Os vírus são considerados parasitas intracelulares obrigatórios, pois dependem de umacélula para sua replicação e sobrevivência.

A palavra vírus vem do latim e significa veneno. Os vírus são muito pequenos e só podem ser visualizados ao microscópio eletrônico.

A estrutura de um vírus é muito simples: consiste apenas em um capsídeo proteico e material genético (que pode ser DNA ou RNA ou ambos). Alguns vírus podem, também, apresentar um envelope (vírus envelopados). Esse envelope é derivado da membrana plasmática de células dos hospedeiros (TORTORA, 2017).

Figura 13 – Estrutura de um vírus



Fonte: Adaptado de Madigan et al.(2019).

Como falamos anteriormente, os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios. Podem se reproduzir à custa do material que encontram somente em células vivas; fora de uma célula-hospedeira, eles se mantêm absolutamente inertes.

Mas...Como os vírus se reproduzem?

Primeiro, eles devem encontrar uma célula específica para cada espécie. Ao encontrar tal célula, a reprodução (replicação) passará por cinco fases:

1. **ADSORÇÃO:** ligação do vírus com a célula e introdução do material genético viral;

2. **SEPARAÇÃO DOS ÁCIDOS NUCLEICOS:** ocorre a separação do ácido nucléico do

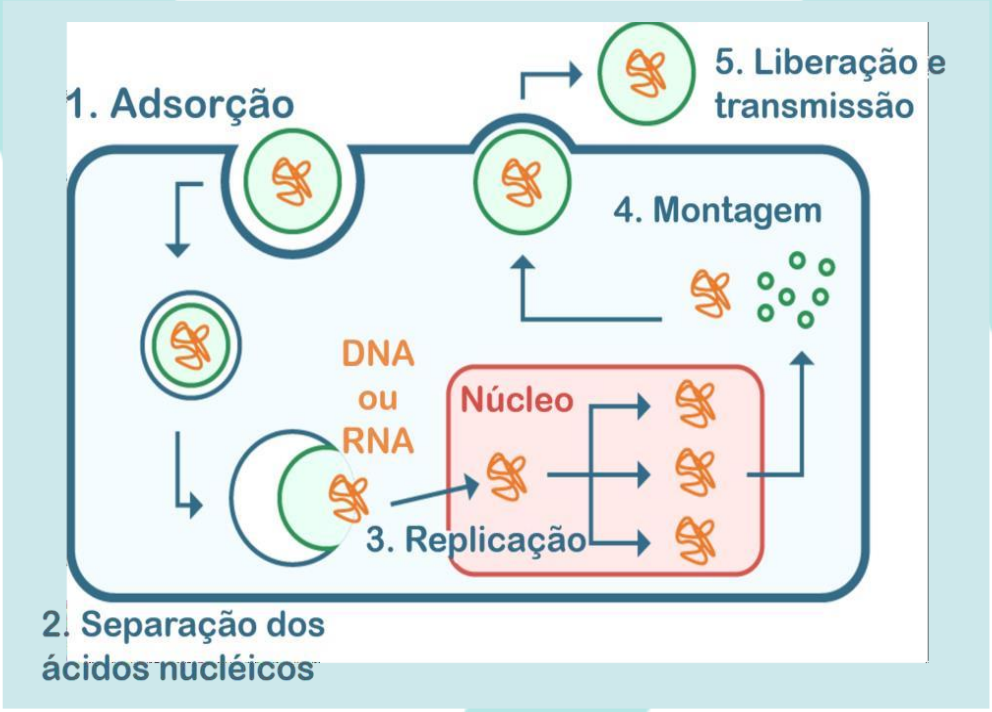
capsídeo;

3. **REPLICAÇÃO:** o material genético do vírus pode codificar a expressão de proteínas do vírus ou ser replicado para formar novas partículas virais (expressão e replicação de ácidos nucléicos);

4. **MONTAGEM:** após a produção dos componentes necessários para formar os novos vírus, ocorre a fase da montagem. Nessa fase, as proteínas do capsídeosão agrupadas e o material genético é empacotado dentro do capsídeo;

5. **LIBERAÇÃO E TRANSMISSÃO:** ocorre o rompimento da célula e liberação e transmissão dos vírus. No caso de vírus envelopados, o envelope se forma a partir da saída, através da membrana celular do hospedeiro. Quando saem da célula hospedeira, os vírions podem infectar outras células (TORTORA, 2017)

.**Figura 14 –** Esquema de replicação dos vírus



Fonte: Adaptado de https://www.kinopharma.com/english/pipeline/

PARA SABER

Os fungos não existem somente para provocar doenças, atualmente existem váriaspesquisas sobre a importância ecológica dos vírus.

Ficou curioso?

Para aprender um pouco mais sobre vírus, sugiro a leitura do artigo

Vírus: reinterpretando a história natural e sua importância ecológica, de Francisco Prosdocimi e Sávio Torres de Farias (2021).

Disponível em:

https://www.researchgate.net/profile/FranciscoProsdocimi/publication/350382949_Virus_reinterpretando_a_historia_natural_e_sua_importancia_ecologica/links/605c9f13299bf173676b8cff/Virus-reinterpretando-a-historia-natural-e-sua importancia-ecologica.pdf

CONTROLE DO CRESCIMENTO MICROBIANO

Os microrganismos são encontrados em todos os ambientes: superfícies, objetos, alimentos, material cirúrgico.

Dessa forma, muitas vezes é necessário fazer o controle de uma população de microrganismos, para preservar nossa saúde.

Seguem abaixo uma série de termos utilizados no controle demicrorganismos:

- **Desinfetante:** é um agente que mata as formas vegetativas, mas não necessariamente as formas esporuladas dos microrganismos patogênicos. Desinfecção é o processo de destruição dos agentes infecciosos, pelo uso de substância química, radiação ultravioleta, água fervente ou vapor, para tratar objetos inanimados.

- **Antisséptico:** semelhante ao desinfetante, previne o crescimento ou ação de microrganismos, pela destruição deles ou pela inibição de seu crescimento ou atividade. Usualmente, está associado a substâncias aplicadas aos seres vivos, pessoas ou animais.

- **Saneante:** é um agente que reduz a população microbiana até níveis consideráveis, de acordo com as exigências de saúde pública.

- **Germicida:** é o agente que mata os microrganismos, chamado tambémde microbicida. Bactericida, viricida e fungicida indicam o tipo de

microrganismo destruído.

- **Microbiostático:** apenas inibe o crescimento dos microrganismos (fungistáticos ou bacteriostáticos).
- **Esterilização:** é o processo pelo qual os microrganismos são mortos, inativados irreversivelmente ou retirados de um material ou suspensão, inclusive as formas esporuladas (TORTORA, 2017).

Existem dois métodos de controle do crescimento de microrganismos: métodos físicose métodos químicos.

MÉTODOS FÍSICOS

1. TEMPERATURA:

O calor é um dos mais importantes métodos para o controle e eliminação dos microrganismos. Ele promove a desnaturação de proteínas estruturais e enzimas, levando à perda da integridade celular.

Podemos utilizar duas formas de calor: **calor seco** e **calor úmido**.

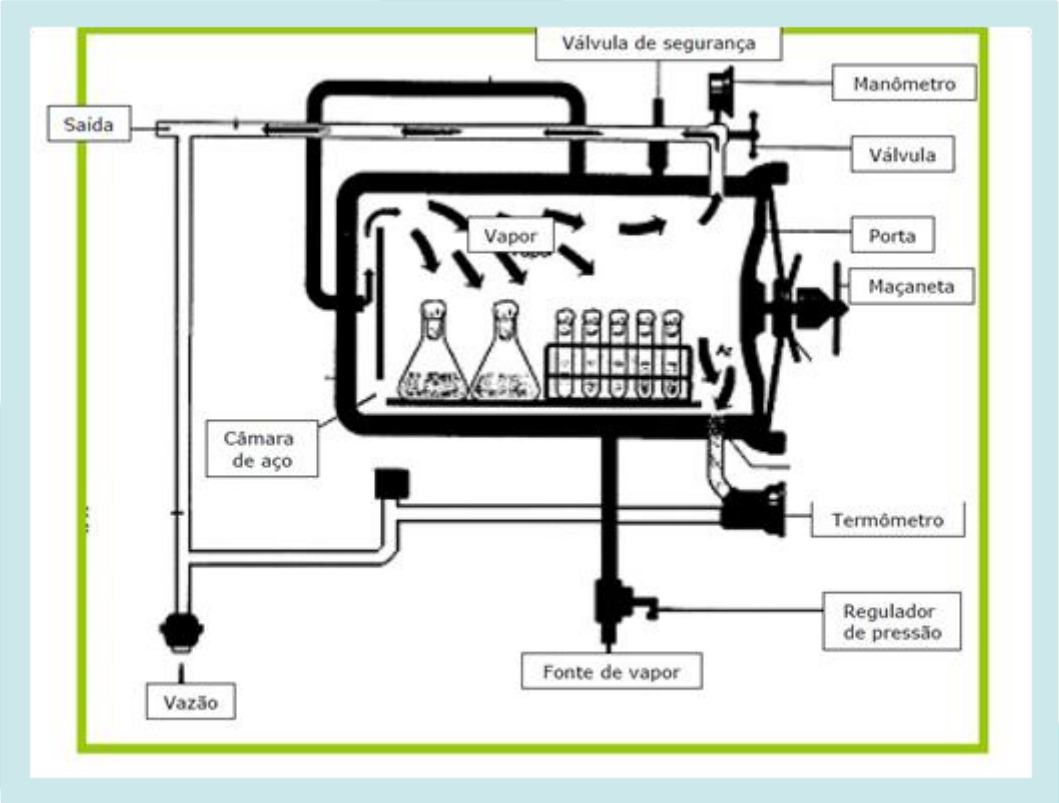
- **Calor seco:** age promovendo uma oxidação de componentes do protoplasma. Tem baixa capacidade de penetração. É menos eficiente que o calor úmido.

  As temperaturas necessárias para a esterilização são 160-180°C, por uma ou duas horas. Ex: incineração, forno e flambagem.

- **Calor úmido:** age promovendo a desnaturação de proteínas e dissolução doslipídeos. É mais eficiente que o calor seco.

A condição mais usada para esterilização é vapor de água, aquecido a 120°C, sob pressão de 1 atmosfera durante 15-20 minutos (autoclave) (BLACK, 2021).

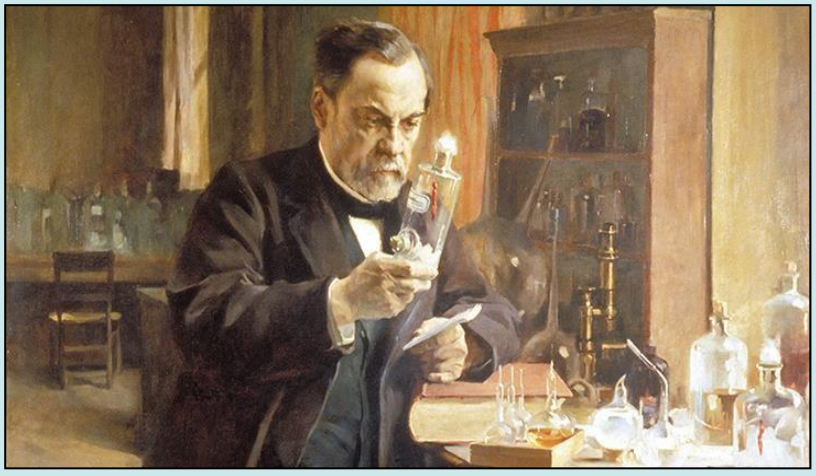
Figura 15 – Funcionamento de uma autoclave



Fonte: https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3340705/mod_resource/content/1/Pratica%206%20-%20Meio%20Temperatura%202017.pdf

A pasteurização consiste no aquecimento a 60°C, por 30 minutos, seguido de resfriamento brusco (não é esterilização).

Figura 16 - Detalhe da tela de Albert Edelfelt que retrata Louis Pasteur



Crédito: Institut Pasteur de Paris.

PARA SABER

Louis Pasteur nasceu em Dole, França, em 27 de dezembro de 1822. Em 1843, iniciou a Escola Normal Superior, em Paris, onde mostrou interesse pela química. A partir de 1848, direcionou suas pesquisas para a área de Microbiologia, desenvolvendo trabalhos sobre os microrganismos.

Através de seus estudos, descobriu que microrganismos, como bactérias, fungos e vírus, eram os maiores causadores de diversas doenças, mas que existiam maneiras de evitar sua propagação. Graças a Pasteur, surgem as primeiras noções de esterilização, assepsia e pasteurização (nome em sua homenagem).

Pasteur enfatizava a importância de práticas de higiene, como lavar as mãos, beber água fervida ou filtrada e armazenar adequadamente os alimentos, para evitar a contaminação.

Fonte: https://www.aliancafrancesa.com.br/novidades/quem-foi-louis-pasteur-e-qual-sua-importancia-no-estudo-das-vacinas/

A fervura não mata esporos de bactérias (não é esterilização). De modo geral, os microrganismos são mais resistentes ao frio do que ao calor.

Em temperaturas de 0 a 7ºC, a taxa metabólica da maioria dos microrganismos é reduzida – efeito microbiostático.

Com algumas exceções, a temperatura de geladeira (4°C) pode ser empregada para conservação de culturas.

O congelamento lento promove a formação de cristais de gelo, que perfuram a membrana e a parede celular.

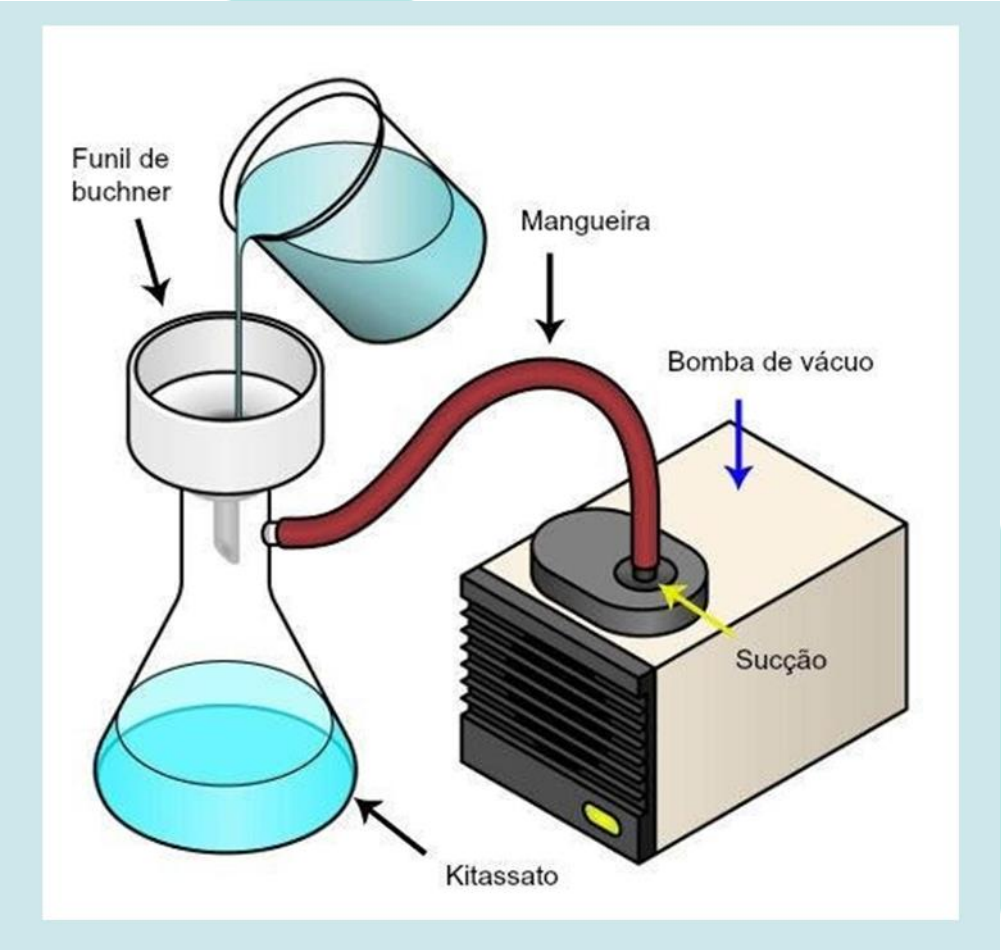
O congelamento brusco a temperaturas inferiores a -30°C, seguido de dessecamento à vácuo – liofilização –, é usado na conservação de microrganismos (BLACK; BLACK, 2021).

2. FILTRAÇÃO

A filtração pode ser usada para esterilizar gases e líquidos sensíveis ao calor. Os filtros são compostos por grande variedade de matérias sintéticas, podendo ser filtros de celulose, acetado, amianto, policarbonato, teflon ou outro material sintético com poros de 0,2-0,25m. O uso da filtração é recomendado para materiais termolábeis em solução e na

descontaminação do ar, em fluxos laminares e sistemas de ventilação nos quais o controle dos microrganismos é especialmente importante, como em salas de cirurgias, enfermarias e unidades de queimados (TORTORA, 2017).

Figura 17 – Método de filtração



Fonte: https://brasilescola.uol.com.br/quimica/filtracao-vacuo.htm

3. RADIAÇÃO

A radiação constitue um método eficaz para reduzir ou eliminar os microrganismos. Existem vários tipos de radiação: eletromagnéticas, como o raio x, e radiação ionizante, ultravioleta e micro-ondas.

- **RADIAÇÃO ULTRAVIOLETA:** essa radiação não ionizante é mutagênica e leva à formação de dímeros de timina, que impedem a ação da dna polimerase. Tem ação microbicida, mas baixo poder de penetração, por isso seu uso é recomendado apenas em superfícies (não atravessa sólidos e muito pouco em líquidos). Bastante eficaz na inativação dos vírus.

- **MICRO-ONDAS:** as frequências dos fornos de micro-ondas são sincronizadas para combinar níveis de energia em moléculas de água. No estado liquido, as moléculas de água absorvem rapidamente a energia do micro-ondas, liberando-a para o alimento na forma de calor. Materiais que não contêm água permanecem frios (papel, porcelana, plástico), enquanto os que a contêm ficamquentes (BLACK; BLACK, 2021).

MÉTODOS QUÍMICOS

O uso de agentes químicos tem se tornado um método bastante conveniente e efetivo de desinfecção de pisos e superfícies. Os agentes químicos também são utilizados quando equipamentos de operações unitárias ou componentes de uma instalação industrial não admitem esterilização pelo calor.

Poucos obtêm a esterilidade, a maioria tem ação desinfetante. Nenhum desinfetante isolado é apropriado para todas as circunstâncias. A ação depende de fatores como temperatura, pH, presença de sais, presença de proteínas e tempo de contato.

Alguns dos principais agentes químicos utilizados no controle de microrganismos são (TORTORA, 2017)

- **ÁLCOOL**: desinfetante de nível intermediário. Promove a ruptura da membranacelular e desnaturação das proteínas. Apresentação mais frequente: álcool etílico e álcool isopropílico entre 60 e 90%. O etanol puro é menos efetivo que as soluções aquosas (etanol + água), pois a desnaturação requer água.

- **ALDEÍDOS:** o formaldeído (formol) 4 a 8% é um desinfetante de alto nível, mas muito carcinogênico. Possui espectro de ação bactericida, fungicida e viricida. Muito utilizado na desinfecção de equipamentos. Pode ser encontrado na formasólida (pastilhas formalina) ou como solução aquosa 37-40% (diluído em álcool ou água). A solução deve ser usada por 30 minutos, na concentração de 8% emsolução alcoólica e 10% em solução aquosa.

- **GLUTARALDEÍDOS:** O glutaraldeído é um desinfetante de alto nível usado na esterilização de equipamentos, dependendo do tempo de exposição. Possui ação germicida, promovendo a alteração do RNA, DNA e síntese proteica. É comumente utilizado em solução a 2%, com pH alcalino (7,5-8,5), por 30minutos.

- **HALOGÊNIOS**: o iodo e o cloro são agentes antimicrobianos eficazes. O iodo está disponível como tintura de iodo, usada principalmente na desinfecção da pele e no tratamento das feridas. O cloro, como gás ou em combinação com outras substâncias

químicas, é amplamente usado.

- **AGENTE OXIDANTE**: o peróxido de hidrogênio (água oxigenada) 6 a 10% é um desinfetante de alto nível, principalmente para materiais termo-sensíveis. É um agente oxidante e promove a desnaturação proteica, ruptura da permeabilidade da membrana celular. A inativação de microrganismos pelo peróxido de hidrogênio é dependente de tempo, temperatura e concentração. Quando a concentração estiver abaixo de 6%, deve ser desprezada.

RESUMO DA UNIDADE

A Microbiologia é um ramo da Biologia que estuda os microrganismos. Nessa ciência, estudamos as bactérias (organismos unicelulares procariontes), os fungos (organismosunicelulares ou pluricelulares eucariontes) e os vírus (que não são considerados seres vivos, pois não possuem organização celular).

Os microrganismos têm uma grande importância para os seres humanos, seja porque alguns causam doenças ou porque conseguimos manipulá-los de forma benéfica.

Na área de Saúde, o controle do crescimento de microrganismos é muito importante. Vimos que esse controle pode ser realizado por meio de métodos físicos ou químicos.

UNIDADE II

BACTÉRIAS ASSOCIADAS A INFECÇÕES EM SERES HUMANOS

OBJETIVOS

- **identificar os principais microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos associados a infecções no TGI e trato urinário.**

- **identificar os principais microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos associados a infecções respiratórias e ISTs.**

META DA UNIDADE

Nesta Unidade diferenciaremos os tipos de bactérias que causam doenças nos seres humanos. Veremos que elas podem **ser classificadas a partir de um método de coloração de sua parede celular** (Coloração de Gram). Veremos, também, quais as principais patologias essas bactérias podem causar, os seus sinais e sintomas e o tratamento.

Vamos começar?

MICROBIOTA

Como falamos anteriormente, nem todas as bactérias causam doenças. Existem bactérias nos mais variados ambientes do nosso planeta, inclusive no nosso corpo. Nosso organismo não é estéril e, a partir do momento em que entramos em contato com as coisas, somos "colonizados" por uma série de microrganismos benéficos, que constituem nossa microbiota normal (BLACK; BLACK, 2021).

Essa microbiota pode ser classificada em:

a) Residente: encontra-se em grande quantidade em uma determinada região do nosso corpo;

b) Transitória: é eliminada por mecanismos naturais de defesa ou por ações de limpeza ou medicamentos.

As espécies de microrganismos que constituem nossa microbiota normal variam de acordo:

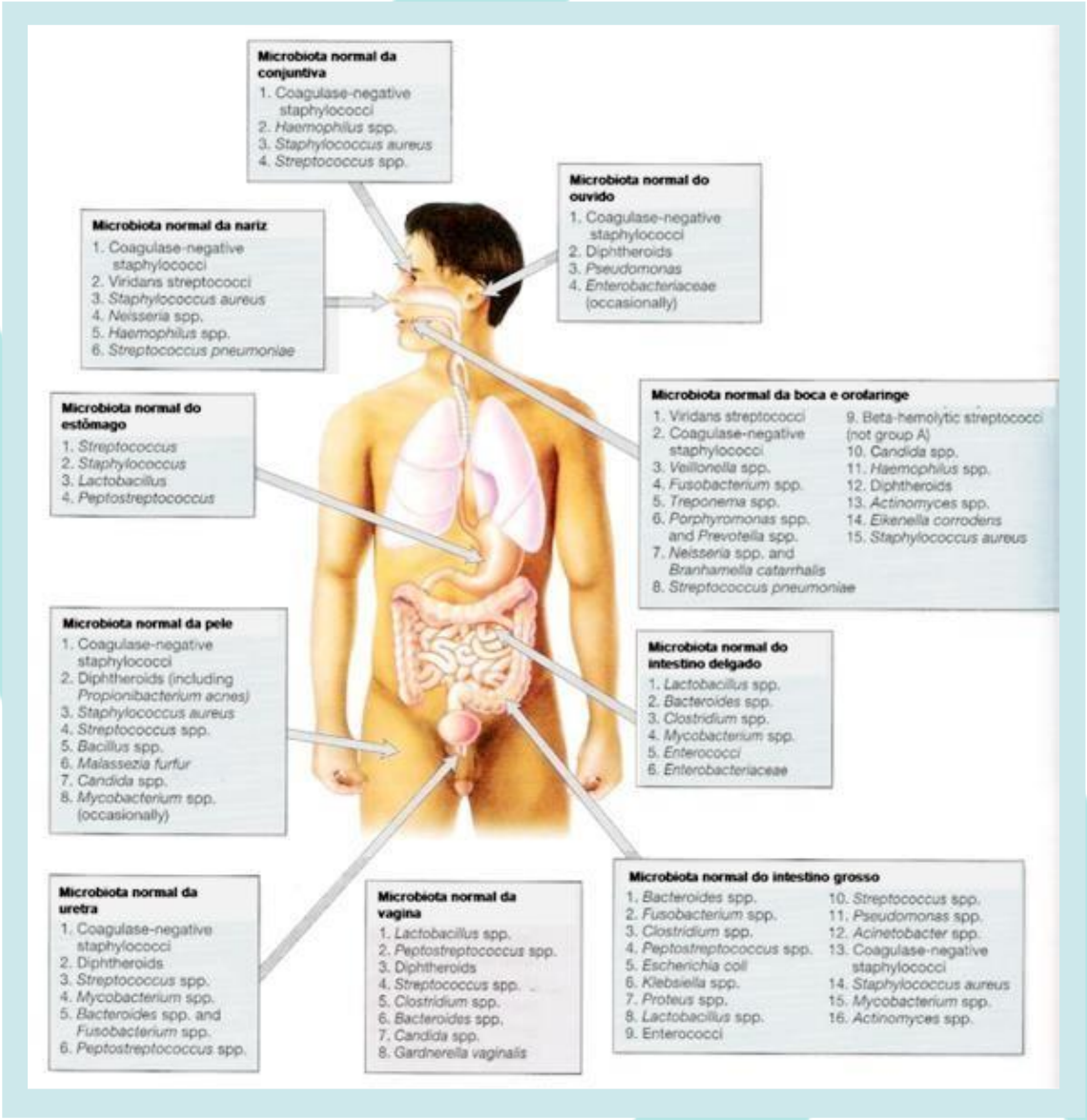
- com o local onde ela se encontra (pele, boca, nasofaringe, ouvido, trato intestinal e trato urogenital inferior);
- com a idade;
- com o sexo;
- com a dieta alimentar.

A microbiota desempenha uma variedade de funções no nosso organismo, tais como:

- fortalecimento da imunidade;
- competição com microrganismos patógenos;
- auxílio na digestão e absorção de nutrientes;
- auxílio na síntese de algumas vitaminas.

O termo correto é microbiota intestinal e não “flora intestinal”. O termo flora engloba os organismos fotossintetizantes, o que não inclui as bactérias.

Figura 1– Distribuição da microbiota normal humana



Fonte: Mins et al.(1999).(Adaptado)

PARA SABER

Para saber mais sobre microbiota, sugiro a leitura do artigo **"O papel da microbiota no sistema imunológico"** (PERBELIN et al., 2019).

Disponível em: https://periodicos.uem.br/ojs/index.php/ArqMudi/article/view/51557/751375149170.

COLORAÇÃO DE GRAM

Uma das formas que temos para diferenciar as bactérias é através de uma técnica de coloração de GRAM.

Essa técnica se baseia na posição do peptídeoglicano, que está localizado na parede celular das bactérias.

O protocolo para a coloração de GRAM é o seguinte:

1. Prepare esfregaços, transferindo assepticamente uma pequena porção das culturas bacterianas crescidas em meio sólido para lâminas previamente limpas e flambadas, contendo uma pequena gota de água destilada. Com movimentos circulares, utilizando a alça de repicagem, espalhe a suspensão, formando uma camada fina e uniforme na área central da lâmina. Aguarde até o esfregaço secar completamente ao ar;

2. Fixe o esfregaço, passando cada lâmina duas a três vezes sobre a chama do bico de Bunsen. Deixe a lâmina esfriar ao ambiente;

3. Inicie a coloração de Gram. RESPEITE O TEMPO INDICADO PARA CADA REAGENTE. Cubra o esfregaço com o corante cristal violeta por um minuto. Em seguida, utilizando a pisseta, lave o corante com água destilada;

4. Cubra o esfregaço com a solução de lugol, por um minuto;

5. Lave o excesso de lugol com água destilada;

6. Lave a lâmina com etanol 95%, rapidamente, até que não se desprenda mais corante da preparação;

7. Lave o excesso de álcool com água destilada;

8. Cubra o esfregaço com solução de safranina (fucsina), durante 30 segundos;

9. Lave novamente a lâmina com água. Em seguida, deixe a preparação secar ao ar ou entre folhas de papel de filtro;

10. Focalize o material usado, sequencialmente, as objetivas de 4X, 10X e 40X.

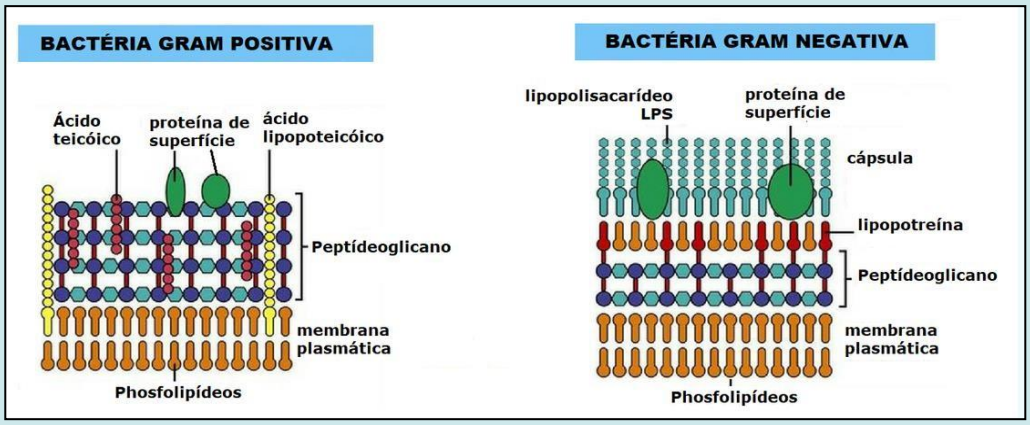
INDICAÇÃO DE VÍDEO

Para acompanhar cada passo do protocolo de coloração sugiro que você assista ao vídeo:

https://eaulas.usp.br/portal/video.action?idItem=25791

Nessa técnica, o corante cristal violeta (de cor roxa) reage com o peptídeoglicano presente na parede celular das bactérias. O lugol serve para finalizar a reação. O peptídeoglicano está distribuído de duas formas:

Figura 2- Distribuição do peptídeoglicano na parede celular de bactérias



Fonte: UFJF (2021).

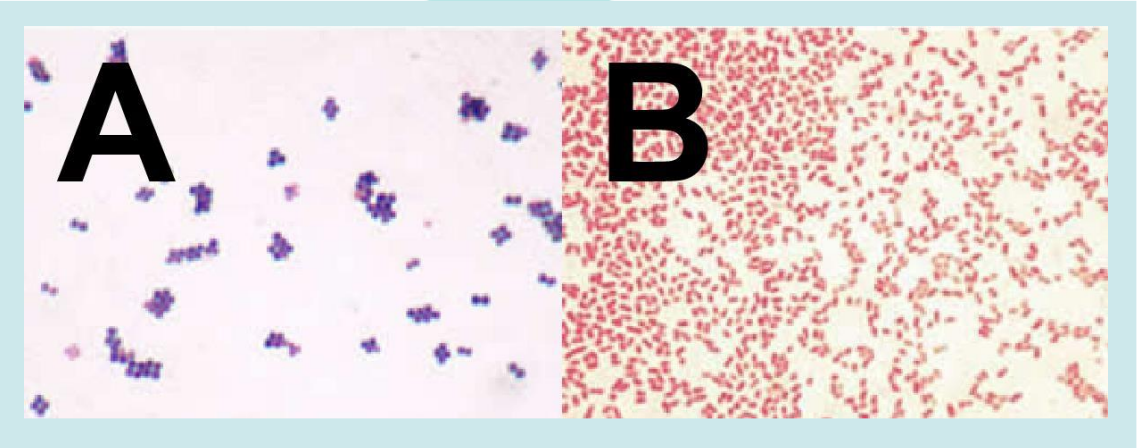
Como podemos observar na FIG.2, nas bactérias Gram-positivas a camada de peptídeoglicano é a mais superficial, facilitando a coloração com o cristal violeta (coranteroxo). Já nas bactérias Gram-negativas, a camada de peptídeoglicano se encontra abaixo de outras duas camadas, o que impede a sua ligação com o cristal violeta.

Quando lavamos a lâmina, se a bactéria for Gram-positiva, o corante cristal violeta não se “desgruda” da bactéria; se for uma bactéria Gram-negativa, o corante saí e a bactéria fica transparente.

Para conseguirmos visualizar a bactéria Gram-negativa, é necessário corá-la, por isso utilizamos a safranina/fucsina (corantes vermelhos), que se ligam com as camadas externas da bactéria Gram-negativa (TORTORA, 2017).

Dessa forma, ao analisarmos ao microscópio, veremos bactérias Gram-positivas coradas em roxo e bactérias Gram-negativas coradas em vermelho, conforme a FIG.3:

Figura 3: Bactérias coradas pela técnica de Gram



(A) Gram-positivas e (B) Gram-negativas. (microscopia óptica – 100x)

Fonte: https://www.infoescola.com/microbiologia/bacterias-gram-positivas-e-gram-negativas/.

Essa classificação pela coloração de Gram é importante para diferenciarmos as bactérias e as doenças que elas nos causam.

Agora que aprendemos a classificar as bactérias de acordo com a coloração de Gram, vamos conhecer as principais doenças causadas por bactérias nos seres humanos?

Então vamos lá!

INFECÇÕES DO TRATO GASTROINTESTINAL

Antes de estudarmos quais são as bactérias que causam infecções no Trato Gastrointestinal (TGI), é importante conhecermos significado de alguns termos:

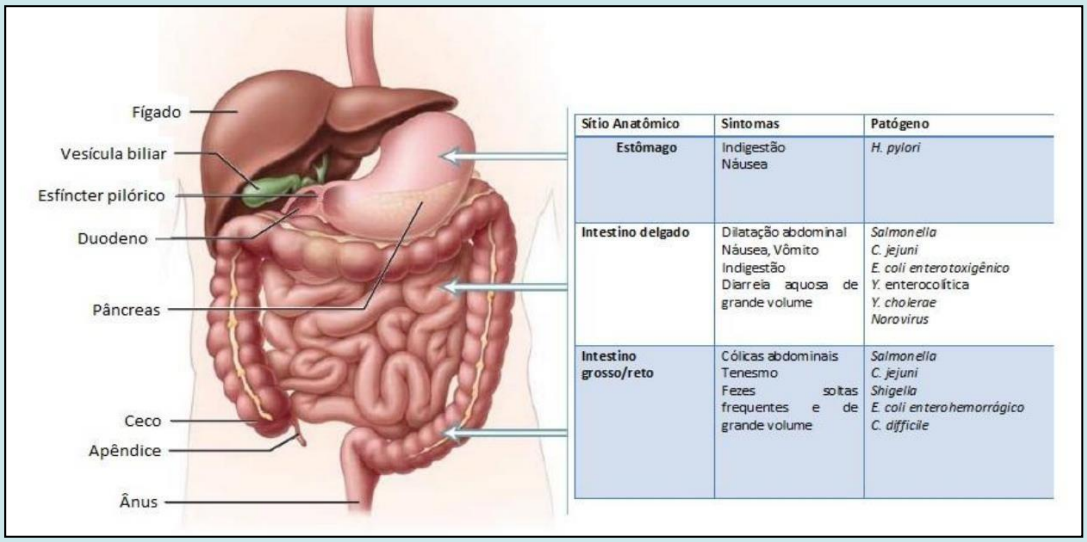
- **Infecção:** ocorre devido à ingestão de bactérias patogênicas que colonizam tecidos e causam danos ao hospedeiro.
- **Intoxicação**: ocorre após a ingestão de toxinas pré-formadas, produzidas por bactérias no alimento. Algumas toxinas são destruídas pelo processamento, mas outras continuam no alimento, mesmo quando o microrganismo é eliminado.
- **Toxinfecção alimentar:** adquirida por meio do consumo alimentos/água contaminados por bactérias e/ou suas toxinas, quando a bactéria coloniza o intestino e passa a produzir as toxinas.

Quando falamos de infecções do TGI, temos alguns nomes que devemos conhecer:

- **Gastroenterite:** síndrome caracterizada por sintomas gastrintestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e desconforto abdominal.
- **Diarreia:** liberação de fezes anormais, caracterizada por evacuações frequentes e/ou líquidas e envolve perda aumentada de fluidos e eletrólitos.
- **Disenteria:** distúrbio inflamatório do TGI, associado com sangue eleucócitos nas fezes e acompanhado por sintomas de dor, febre e cólicas abdominais.
- **Enterocolite:** inflamação da mucosa dos intestinos delgado e grosso (BLACK; BLACK, 2021).

A FIG. 4 representa as principais bactérias que causam distúrbios no nosso TGI. Vamos conhecer algumas mais importantes:

Figura 4 - Infecções do Trato Gastrointestinal



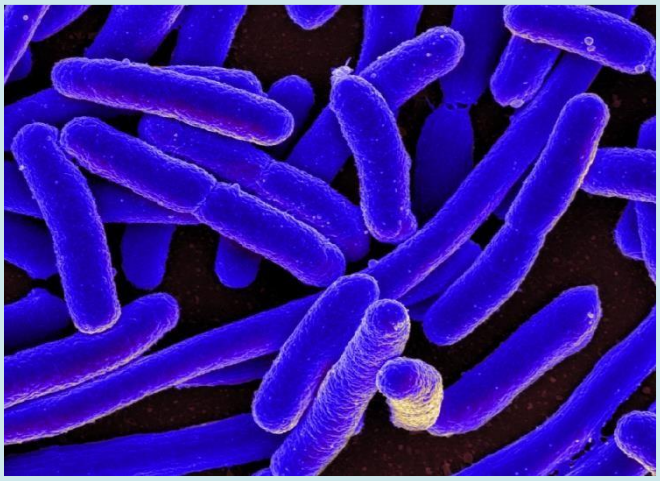
Sítio Anatômico	Sintomas	Patógeno
Estômago	Indigestão Náusea	*H. pylori*
Intestino delgado	Dilatação abdominal Náusea, Vômito Indigestão Diarreia aquosa de grande volume	*Salmonella* *C. jejuni* *E. coli enterotoxigênico* *Y. enterocolítica* *Y. cholerae* *Norovirus*
Intestino grosso/reto	Cólicas abdominais Tenesmo Fezes soltas frequentes e de grande volume	*Salmonella* *C. jejuni* *Shigella* *E. coli enterohemorrágico* *C. difficile*

Fonte: UFJF (2021)

ESCHERICHIA COLI

A Escherichia coli (também conhecida como E. coli) compreende vários subtipos de bacilos Gram-negativos não esporulados presentes no TGI de humanos e animais.

Figura 5- Escherichia coli (microscopia eletrônica de varredura - colorizada porcomputador



Fonte: por NIAID. Licença: CC BY 2.0.

Quando causam infecções nos seres humanos podem provocar síndromes que incluem gastroenterites, disenteria, septicemia, pneumonias e meningite.

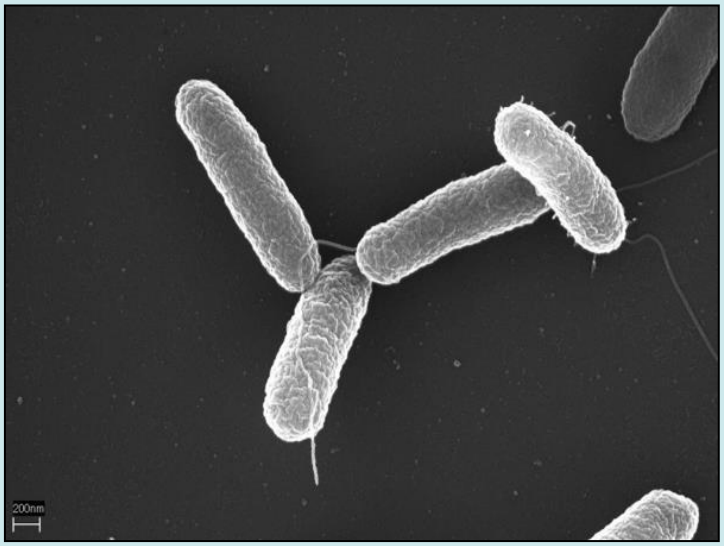
Podem estar presentes na água e nos alimentos com contaminação fecal.

A infecção por E. coli está diretamente relacionada a condições adequadas de higiene. A manipulação apropriada dos alimentos e a purificação da água impedem a disseminação de E. coli patogênicas. Alimentos bem cozidos, principalmente carnes, reduzem o risco de infecções por esses microrganismos (BLACK; BLACK, 2021).

SALMONELLA SPP

O “spp.” após o nome do gênero Salmonella indica que temos várias espécies desse microrganismo. Todas elas são bacilos Gram-negativos que não produzem esporos.

Figura 6 –Salmonella typhi (microscopia eletrônica de varredura)



Fonte: Volker Brinkmann, Instituto Max Planck, Berlim, Alemanha. / CC-BY-SA 4.0.

Nos seres humanos, temos três espécies que causam três doenças diferentes:

- Febre tifoide (S. typhi):transmitida pela água e alimentos contaminados com material fecal humano. Os sintomas mais graves são febre alta, diarreia, vômitos e septicemia. Os sintomas duram de uma a oito semanas.
- Febre entérica (S. paratyphi): semelhante à febre tifoide, mas com sintomas mais brandos. Duração dos sintomas: no máximo três semanas.
- Salmoneloses (demais espécies de Salmonella - S. enteritidis e typhimurium): os sintomas são diarreia, febre, dores abdominais e vômitos e duram deum a quatro dias.
- As formas de prevenção incluem: não consumir ovos crus ou mal- cozidos, controlar a doença em portadores assintomáticos e evitar contaminação cruzada (tábuas de carne, por exemplo) (BLACK; BLACK, 2021).

SHIGELLA DYSENTERIAE

São bacilos Gram-negativos normalmente encontrados no TGI de humanos e outros primatas. A espécie S. dysenteriae causa a shigelose ou disenteria, uma doença essencialmente pediátrica.

Figura 7 – Shigella sp. (microscopia eletrônica de varredura - colorizada por computador)

Fonte: Shigella Prevention and Control Toolkit (2021).

Os sintomas começam a aparecer de um a três dias após a infecção. No intestino delgado do hospedeiro, a S. dysenteriae produz uma enterotoxina que desencadeia uma diarreia aquosa. Outros sintomas são: cólicas abdominais, febre e fezes sanguinolentase com pus.

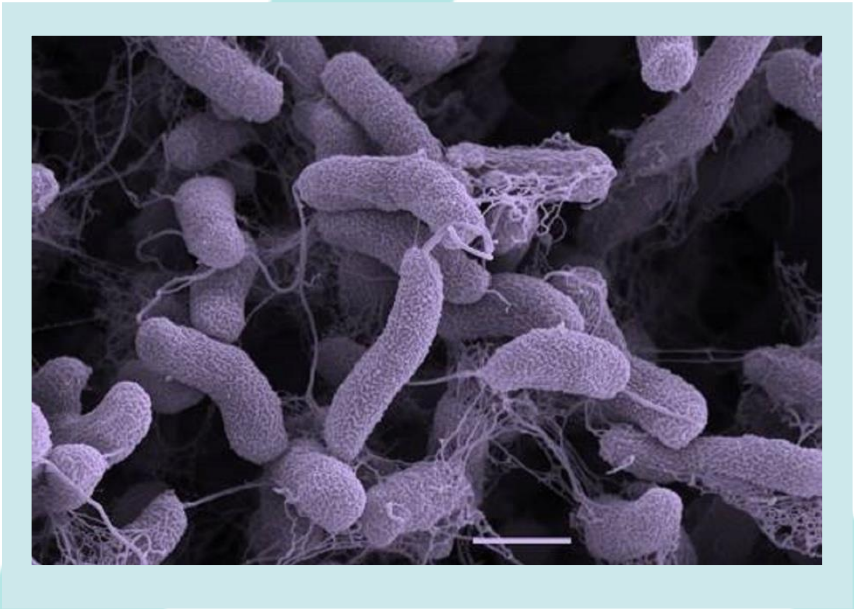
Geralmente, é uma doença autolimitada, mas o tratamento com antibióticos é recomendado para reduzir o risco de disseminação secundária (outras pessoas).

As formas de prevenção incluem: boas práticas de higiene pessoal e destinação adequada de lixos e dejetos (TORTORA, 2017).

VIBRIO CHOLERAE

São bacilos Gram-negativos, em forma de vírgula, e, por isso, classificados como vibriões. São bactérias móveis encontradas no TGI de homens e animais e em águas oceânicas e costeiras.

Figura 8 –Vibrio cholerae(microscopia eletrônica de varredura - colorizada por computador)



Fonte: https://www.luciacangussu.bio.br/atlas/vibrio-spp/.

O Vibrio cholerae produz uma toxina que é responsável pela doença chamada cólera. A cólera é uma doença de transmissão fecal e tem um período de incubação de seis horas a cinco dias.

Os sintomas são: diarreia moderada ou intensa, dores abdominais, câimbras, náuseas, vômitos, tonturas. Autolimitada a1-5 dias. Contudo, existem casos mais severos, nos quais a doença não se extingue sozinha e nesses casos, o paciente chega a perder mais deum litro de fezes por hora, levando à perda rápida de líquidos e morte na ausência de terapia. As fezes apresentam um aspecto branco, tipo “água de arroz”.

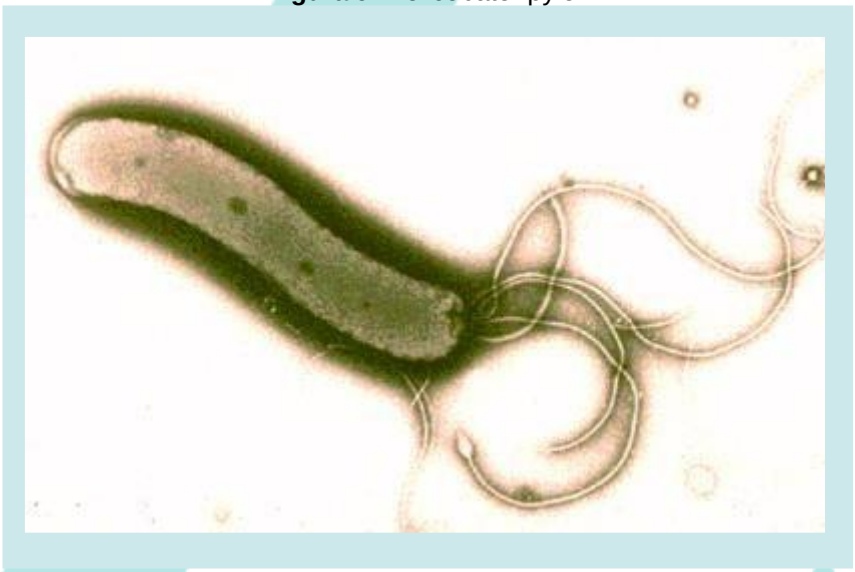
A perda de eletrólitos é tão grande que compromete o funcionamento dos rins e do coração, muitas vezes levando ao óbito.

A prevenção consiste em: saneamento básico adequado e boas práticas de higiene (BLACK; BLACK, 2021).

HELICOBATER PYLORI

A *Helicobacter pylori*, também conhecida como *H. pylori,* é um bacilo Gram negativo deforma curva ou espiralada que vive naturalmente no estômago humano. A transmissãogeralmente ocorre na infância, por membros da mesma família.

Figura 9 -Helicobater pylori



Fonte:https://www.infoescola.com/wp-content/uploads/2011/02/Helicobacter-pylori.gif

Ela é responsável por 85% das úlceras gástricas e 95% das úlceras duodenais.

Em alguns indivíduos, essa bactéria se acopla às células secretoras de muco da mucosa gástrica e induz a uma resposta inflamatória que causa dano da mucosa. A perda da capa mucosa protetora provoca gastrite e úlceras gástricas, causando dores abdominais recorrentes e podendo ser acompanhadas por sangramentos.

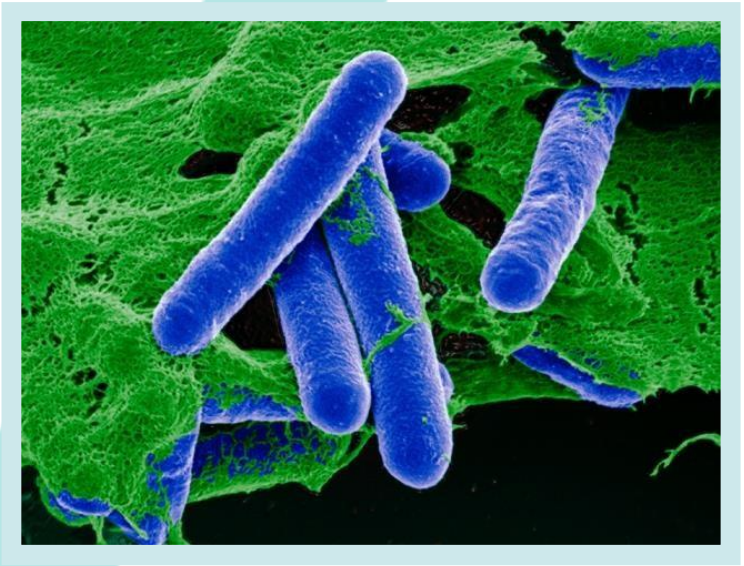
O diagnóstico se dá por meio de esfregaços de biópsia da mucosa corada pelo Gram, cultura e sorologia.

A prevenção é difícil, pois não existe vacina ou outras medidas preventivas específicas (TORTORA, 2017).

CLOSTRIDIUM BOTULINUM

C. botulinum é uma bactéria Gram-positiva que tem a forma de bastonete (bacilo), move-se por flagelos perítricos, forma esporos e produz neurotoxinas. É amplamente distribuído na natureza (solo e ambiente aquático) e seus esporos são altamente resistentes.

Figura 10 – Clostridium botulinum



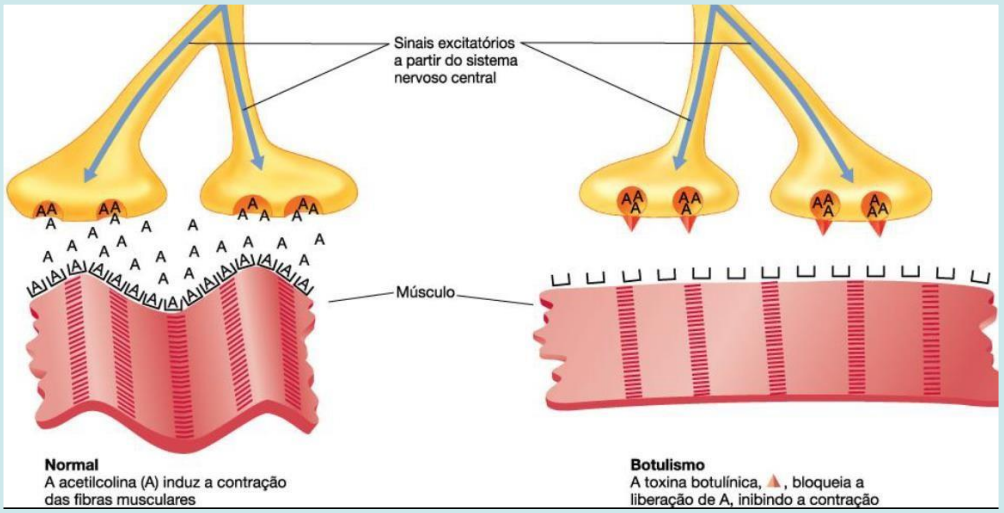
Fonte: www1.saude.rs.gov.br.

O C. botulinum produz uma toxina que causa o botulismo. Os surtos de botulismo ocorrem porque essa bactéria é muito comum em produtos cárneos, conservas vegetaise mel.

Existem sete tipos de neurotoxinas (A, B, C, D, E, F e G), as quais podem ser absorvidaspela corrente sanguínea através das mucosas respiratórias e do TGI.

A toxina botulínica age nas junções neuromusculares e impede a transmissão de impulsos para os músculos (eles não se contraem), como demonstra a FIG. 11. Apesarde estar entre as substâncias mais tóxicas da natureza, ela pode ser destruída pelo calor (80°C, por 10 minutos) (BLACK; BLACK, 2021).

Figura 11 – Ação da toxina botulínica nas junções neuromusculares



Fonte: UFJF (2021).

O **botulismo alimentar ou clássico** tem um período de incubação de 12 a 72 horas e seus sintomas iniciais são náuseas, vômitos e diarreia. Posteriormente, o paciente apresenta fadiga, fraqueza, alterações de visão, xerostomia, disfagia, constipação, paralisia muscular flácida, paralisia da musculatura respiratória (parada respiratória). A morte pode ocorrer em três ou cinco dias (TORTORA, 2017).

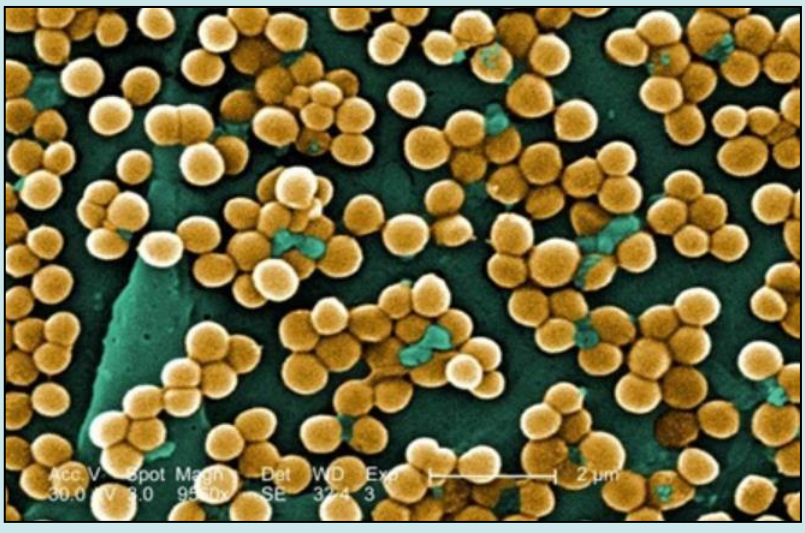
MEDIDAS DE CONTROLE E TRATAMENTO:

- Esterilização - alimentos enlatados e embalados a vácuo (inativar oesporo);
- Evitar o consumo de mel por crianças menores de 2 anos;
- Soroterapia - neutralização da toxina;
- Aquecimento a 80°C, por 10 a 30 minutos, para a destruição da toxina. (TORTORA, 2017)

STAPHYLOCOCCUS AUREUS

S. aureus são bactérias Gram-positivas que têm a forma de cocos, apresentam-se agrupadas em cachos e são imóveis. Quando em condições favoráveis, produzem toxinas – enterotoxinas – que são o agente responsável pela intoxicação alimentar.

Figura 12 –Staphylococcus aureus



Fonte: Divulgação/mdsaude.com.

S. aureus provoca intoxicação pela ingestão de alimento contendo toxinas pré-formadas

(geralmente, os alimentos são contaminados pelo manipulador). A intoxicação alimentar é a doença de origem alimentar de maior prevalência no Brasil. Dentro de quatro a seis horas após a ingestão, as enterotoxinas produzem sintomas como náusea, vômitos, diarreia, dor abdominal, dor de cabeça e sudorese.

O tratamento consiste na reposição de fluidos perdidos pela diarreia e vômito.

Quando os alimentos são refrigerados imediatamente após o preparo, geralmente permanecem seguros, uma vez que o crescimento do S. aureus é reduzido em temperaturas baixas (BLACK; BLACK, 2021).

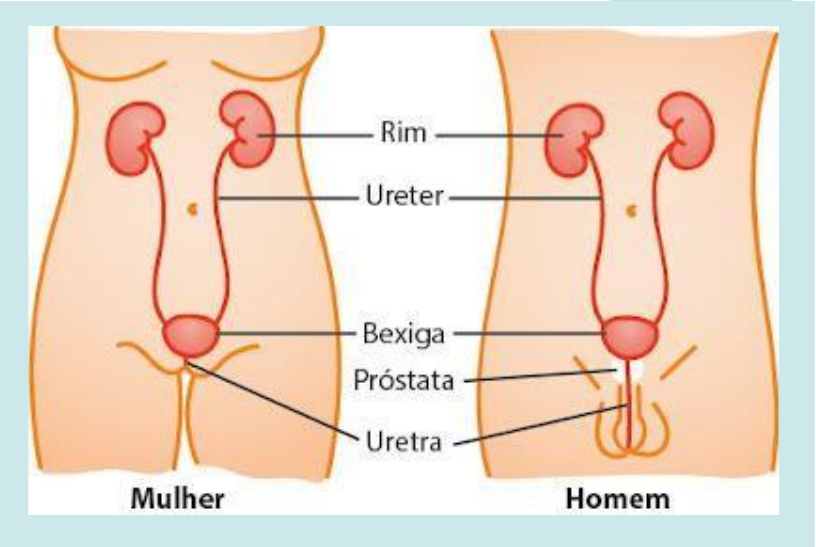
INFECÇÕES DO TRATO URINÁRIO

Consideramos uma Infecção do Trato Urinário (ITU) toda multiplicação bacteriana em qualquer segmento do aparelho urinário (rins, ureteres, bexiga urinária e uretra).

Esse tipo de infecção é mais comum em mulheres, devido ao tamanho reduzido dauretra e à proximidade da uretra com a vagina e o ânus.

calor (80°C, por 10 minutos) (BLACK; BLACK, 2021).

Figura 13 – Trato urinário feminino e masculino



Fonte: Increasing (2020).

As infecções do trato urinário podem ser classificadas pela sua localização ou pela sua complexidade:

- ITU inferior: cistites, uretrites, prostatites;

- ITU superior: pielonefrites;
- ITU não-complicada: homem e mulher adultos, mulher não grávida;
- ITU complicada: localizações diferentes da bexiga, crianças, imunocomprometidos e grávidas.

Os sintomas comuns nas ITUs são:

- Disúria (sensação de dor ou ardor ao urinar);
- Urgência em micção (polaciúria);
- Micção excessiva (poliúria); e
- Urina escura, com odor desagradável (BLACK; BLACK, 2021).

O diagnóstico, na maioria das vezes, dá-se através de um exame de urina (urina tipo I, bacterioscopia, urocultura - métodos quantitativos e qualitativos de cultura).

Em casos mais complicados, os diagnósticos se dá por exames de imagem (US, uretrocistografia, dentre outros).

Vamos conhecer as principais bactérias que causam ITUs?

ESCHERICHIA COLI

Como vimos nas infecções do TGI, a *E. coli* é um bacilo Gram negativo não esporulado. Além de ser encontrada no TGI, essa bactéria também é agente etiológico ITU.

Figura 14 – E. coli (microscopia óptica – aumento 100x)

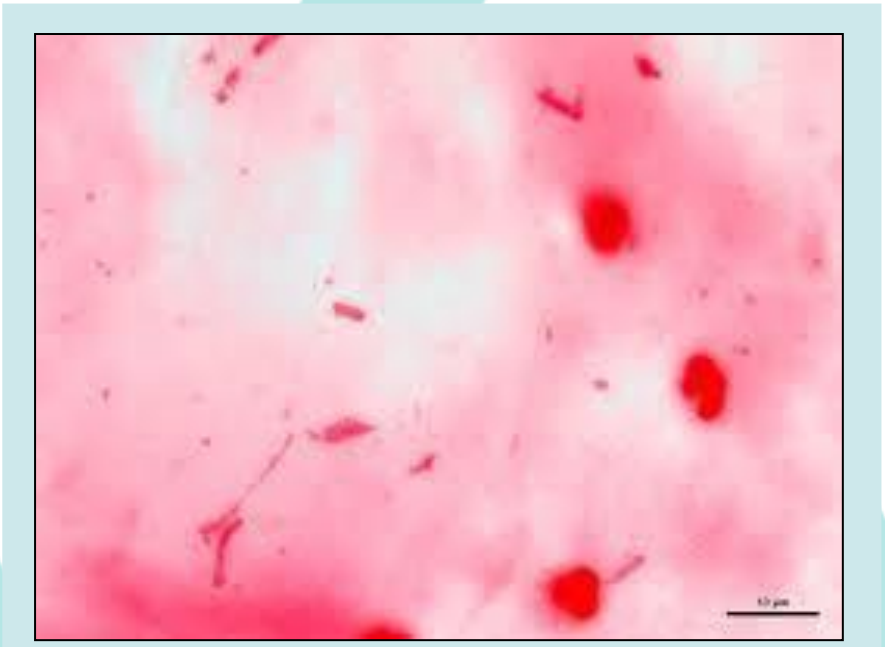
Fonte: UFJF (2021)

A E. coli é a espécie bacteriana mais comumente isolada em laboratórios clínicos. E. coli uropatogênica causa infecções, pois apresenta fatores de virulência, tais como fímbrias (adesinas específicas para células uroepiteliais) e antígenos capsulares, que impedem a fagocitose e hemolisinas (TORTORA, 2017).

KLEBSIELLA SP

As bactérias do gênero Klebsiella são bacilos Gram negativos não esporulados que causam ITUs.

Figura 15: Klebsiella sp. (microscopia óptica - 100x)



Fonte:http://hit-micrscopewb.hc.msu.edu/Microbiology/Lab/S1-Resp_Image_13.html

Diversas amostras hospitalares demonstraram que são bactérias multirresistentes a drogas.

Bactérias Klebsiella causam as infecções mais complicadas, como infecções pós- cirúrgicas, das vias urinárias, pneumonia, endocardite, além de serem os principais patógenos causadores de infecções hospitalares (BLACK; BLACK, 2021).

PROTEUS SP

Nesse gênero encontramos as espécies P. Mirabilise e P. Vulgaris, que são bacilos Gram-negativos. Apresentam flagelos, o que lhes confere alta motilidade.

Figura 16: Proteus sp. (microscopia eletrônica de varredura - colorizada por computador)

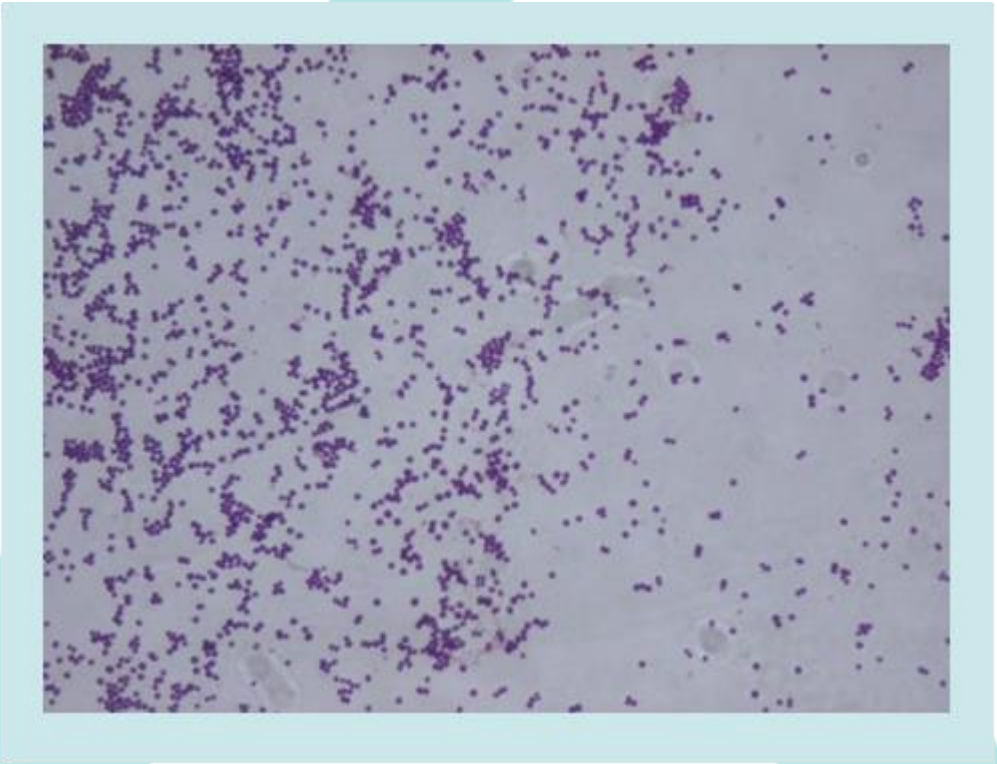
Fonte: Eye of Science / Science Photo Library.

Essas bactérias produzem urease, uma enzima que torna a urina alcalina e favorece a formação de cálculos renais por precipitação de cristais de Mg e Ca (TORTORA, 2017).

STAPHYLOCOCCUS SAPROPHYTICUS

Menos virulento do que S. aureus, o S. Saprophyticus é uma bactéria no formato decoco Gram-positivo e não esporulado.

Figura 17 – S. saprophyticus (microscopia óptica – 100x)



Fonte: UFJF (2021)

Essa espécie apresenta ausência de coagulase (o que permite diferenciá-la do S. aureus) e baixa produção de enzim as hidrolíticas. Possui fatores de adesão e elevada capacidade de formação de biofilmes. Muito comum em cateteres (TORTORA, 2017).

ENTEROCOCCUS SP

São bactérias no formato de cocos Gram-positivos, dispostos aos pares ou em cadeias curtas. Estão amplamente distribuídos na natureza e fazem parte da microbiota residente, particularmente no trato gastrointestinal.

Figura 18 – *Enterococcus* sp. (microscopia eletrônica de varredura - colorizada por computador)

Fonte: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Enterococcus_faecalis_SEM_01_Detail.png.

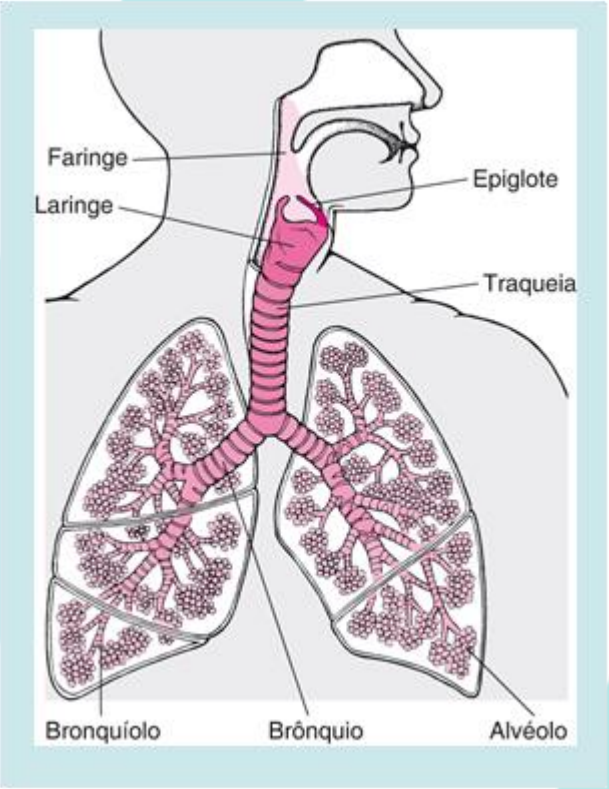
É uma das principais causas de infecções hospitalares. Os locais mais comuns de infecção incluem o trato urinário, peritônio e tecido cardíaco. Podem causar, ainda, bacteremia, infecções em feridas e abscessos intra-abdominais.

A terapia antimicrobiana é bem difícil. Atualmente, antimicrobianos de nova geração estão sendo utilizados (TORTORA, 2017).

INFECÇÕES DO TRATO RESPIRATÓRIO

Consideramos uma Infecção do Trato Respiratório (ITR) toda multiplicação bacterianaem qualquer segmento do sistema respiratório.

Figura 19 – *Enterococcus* sp. (microscopia eletrônica de varredura - colorizada por computador)



Fonte: MSD Manuals (2022).

São diversas as bactérias que causam infecções do trato respiratório, principalmente por muitas serem transmitidas pelo ar. Vamos conhecer algumas?

STREPTOCOCCUS PYOGENES

É o principal agente etiológico da faringite bacteriana (faringite estreptocócica). Essa faringite pode se complicar e resultar em otite média e sinusite, escarlatina, erisipela, febre reumática e glomerulonefrite (TORTORA, 2017).

Figura 20 – Streptococcus pyogenes

Fonte: Portal Ped (2022).

Essa bactéria possui resistência à fagocitose, produção de enzimas e toxinas.

A faringite é caracterizada por inflamação local e febre; e o tratamento se dá através douso de antimicrobianos (descartar infecção de garganta viral).

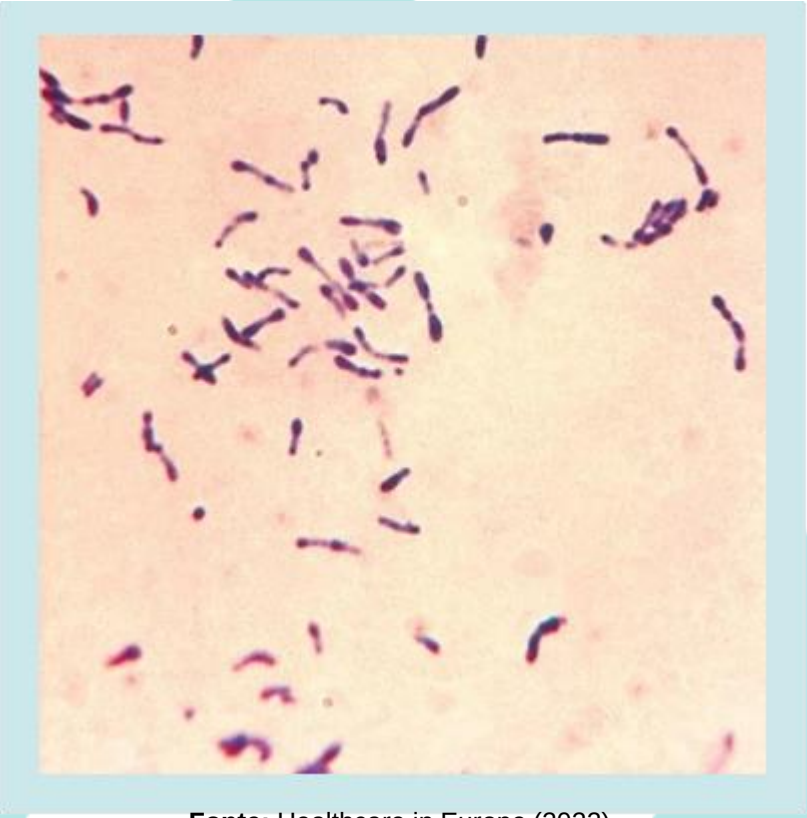
FEBRE REUMÁTICA

Anticorpos formados contra os antígenos estreptocócicos reagem de forma cruzada com antígenos dos tecidos do hospedeiro (miocardite, artrites e nódulos subcutâneos). Eventos repetidos podem causar danos às válvulas cardíacas (BLACK; BLACK, 2021).

CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE

São bactérias do tipo bacilo Gram-positivo. São microrganismos transmitidos pelo ar emuito resistentes ao ressecamento.

Figura 21 – Corynebacterium diphtheriae



Fonte: Healthcare in Europe (2022).

É o agente etiológico da difteria. A difteria começa com dor de garganta e febre, seguidas de indisposição e edema do pescoço.

As bactérias Corynebacterium diphtheriae não invadem os tecidos, mas podem produzir uma exotoxina (toxina diftérica), que origina um efeito muito forte, podendo ser fatal, pois interfere com a síntese proteica.

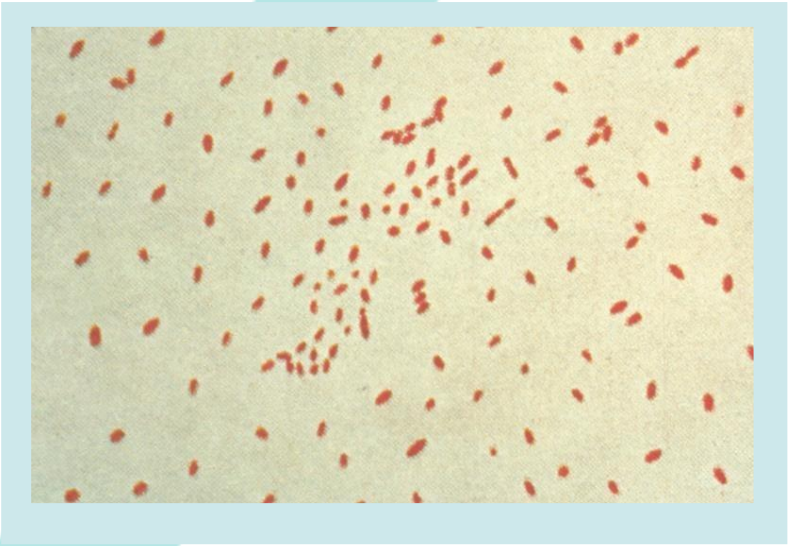
O tratamento se dá por meio de antibióticos + antitoxina diftérica (administrada antes que a toxina alcance os tecidos).

A prevenção ocorre com a vacina tetravalente DTP-Hib (difteria, tétano e coqueluche), adicionada de Hib contra infecções causadas pelo Haemophilus influenzae (TORTORA, 2017).

BORDETELLA PERTUSSIS

É um cocobacilo Gram-negativo causador da coqueluche (“tosse comprida”), uma doença grave e contagiosa que ocorre na infância.

Figura 22 – Bordetella pertussis



Fonte: biomedicinapadrão.com.br.

As bactérias se fixam às células ciliadas na traqueia, primeiro impedindo sua ação e depois destruindo-as progressivamente .

Prevenção: Vacina tríplice clássica – DTP (Difteria, coqueluche e tétano) (TORTORA, 2017).

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Bacilo causador da tuberculose (TB). Sua transmissão se dá por partículas infectantes. Multiplicam-se no interior dos macrófagos, formando os tubérculos.

Figura 23 – Mycobacterium tuberculosis

Fonte: Sanofi Pasteur (2021).

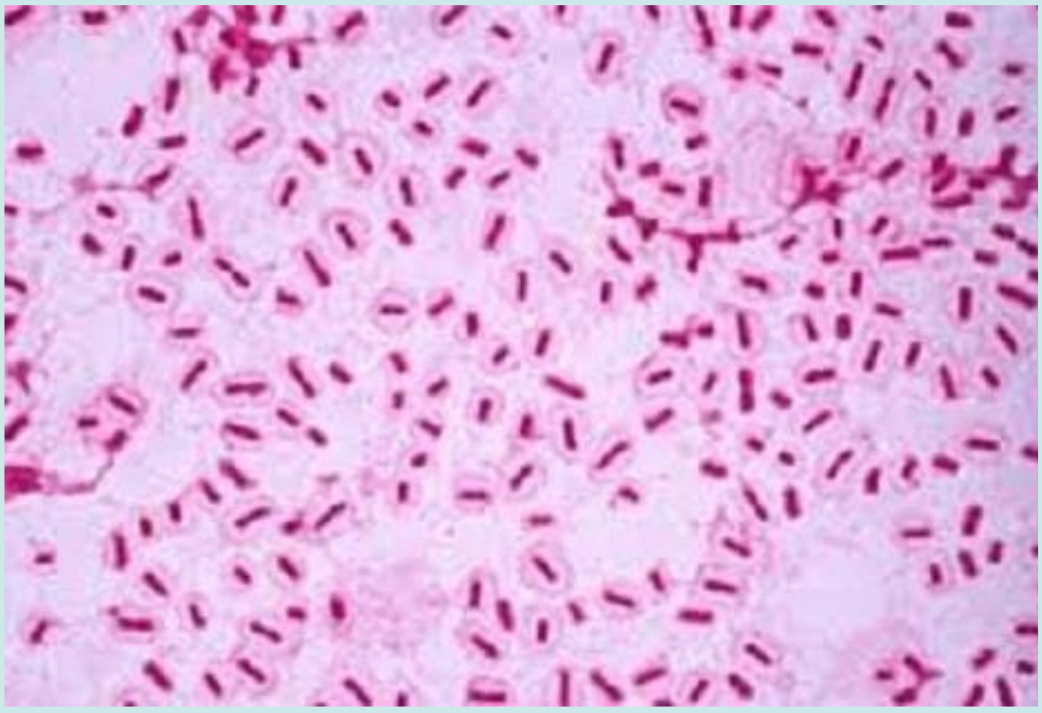
Os principais sintomas são: tosse (por mais de 15 dias), dispneia, cansaço fácil, dor torácica, rouquidão, febre (mais comum ao entardecer), sudorese noturna, falta de apetite, emagrecimento.

O diagnóstico pode ser clínico, laboratorial (bacterioscopia e cultura), raio X do tórax e o tratamento se dá por antibioticoterapia (esquema básico: combinação de quatro drogas durante seis meses a um ano) (TORTORA, 2017)

HAEMOPHILUS INFLUENZAE

São cocobacilos Gram-negativos que compõem a microbiota transitória da nasofaringe em uma parcela da população (portadores assintomáticos).

Figura 24 – Haemophilus influenzae



Fonte: medicoapps.org (2022).

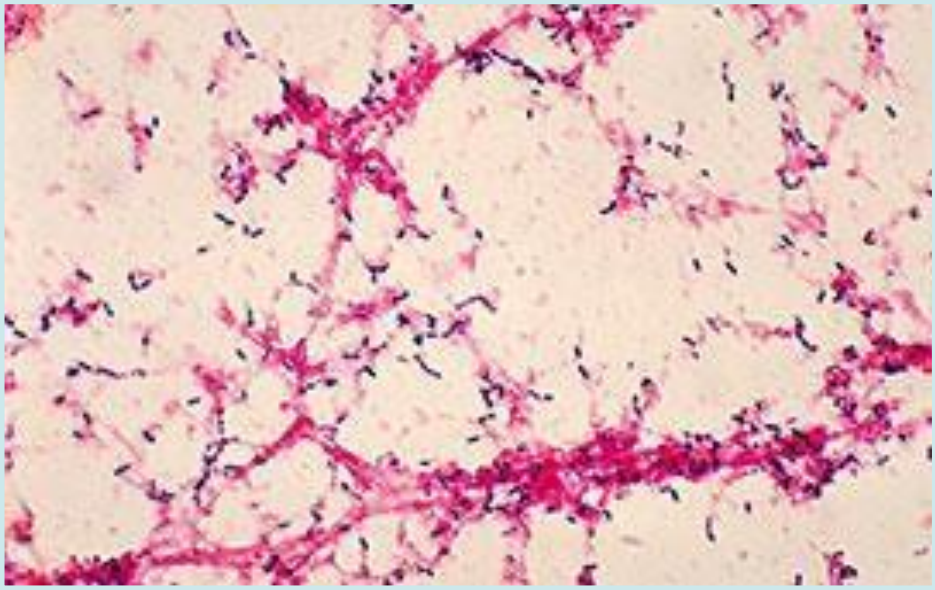
É o agente causador de meningite, otite média, sinusite, bronquite e pneumonia.

O tratamento se dá por antibioticoterapia e a imunização ativa se faz com vacinas conjugadas. Previne infecções por Hib (TORTORA, 2017).

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

São diplococos Gram-positivos (pneumococos) causadores da pneumonia pneumocócica (pneumonia típica).

Figura 25 – Streptococcus pneumoniae



Fonte: cdc.org (2022).

Também podem causar bronquite, sinusite, otite média, bacteremia, meningite. O tratamento se dá por antibioticoterapia (TORTORA, 2017).

INFECÇÕES SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS (ISTS)

As Infecções Sexualmente Transmissíveis (ISTs) são causadas por vírus, bactérias ou outros microrganismos. São transmitidas, principalmente, por meio do contato sexual (oral, vaginal, anal), sem o uso de camisinha masculina ou feminina, com uma pessoa que esteja infectada. A transmissão de uma IST pode acontecer, ainda, da mãe para a criança durante a gestação, o parto ou a amamentação. Neste tópico, estudaremos apenas as ISTs causadas por bactérias.

A terminologia Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST) passa a ser adotada em substituição à expressão Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST), porque destaca a possibilidade de uma pessoa ter e transmitir uma infecção, mesmo sem sinais e sintomas (UFPA, 2021).

São três as principais manifestações clínicas das ISTs:

a) **Corrimentos:** aparecem no pênis, vagina ou ânus. Podem ser esbranquiçados, esverdeados ou amarelados, dependendo da IST. Provocam dor ao urinar ou durante a relação sexual.

b) **Feridas:** aparecem nos órgãos genitais ou em qualquer parte docorpo, com ou sem dor.

c) **Verrugas anogenitais:** são causadas pelo Papilomavírus Humano (HPV) e podem aparecer em forma de couve-flor, quando a infecção está em estágio avançado. Geralmente, não doem, mas pode ocorrer irritação ou coceira (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Figura 26 – Sinais clínicos de ISTs

Fonte: Ministério da Saúde (2016).

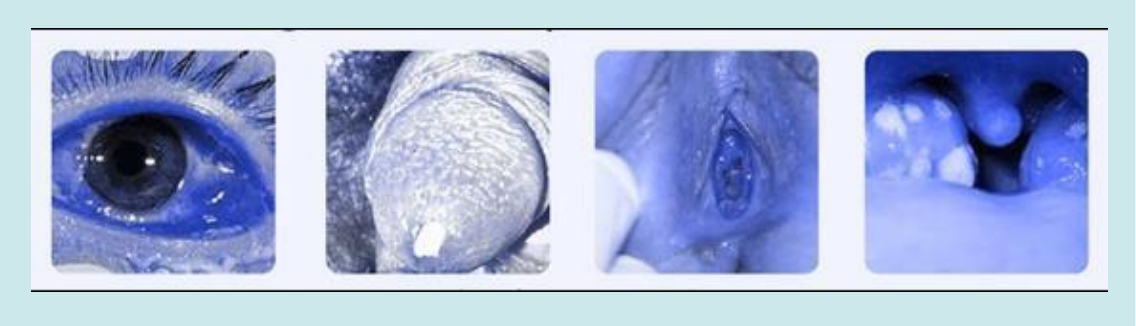
Na presença de qualquer sinal ou sintoma dessas ISTs, recomenda-se procurar um serviço de saúde, para o diagnóstico correto e indicação do tratamento com antibiótico adequado. Ao término do tratamento, é necessário retorno à consulta, para avaliação de cura da infecção. Deve-se evitar contato sexual até que os sinais e sintomas tenham desaparecido e o tratamento seja finalizado.

Agora, vamos conhecer as principais ISTs causadas por bactérias. Vamos lá?

GONORREIA E INFECÇÃO POR CLAMÍDIA

São ISTs causadas por bactérias Neisseria gonorrhoeae (gonorreia) e Chlamydia trachomatis (clamídia). Geralmente, as duas estão associadas, causando a infecção que atinge os órgãos genitais, a garganta e os olhos (UFPA, 2021).

Figura 27 – Sinais clínicos da gonorreia



Fonte: UFPA - IST (2021).

Essas infecções, quando não tratadas, podem causar infertilidade, dor durante as relações sexuais, gravidez ectópica (nas tubas uterinas), entre outros danos à saúde.

A forma de contágio é sexual e o uso da camisinha masculina ou feminina é a melhor forma de prevenção.

Os sinais e sintomas são: dor ao urinar ou no baixo ventre, corrimento amarelado ou claro, dor ou sangramento durante a relação sexual.

A maioria das mulheres infectadas não apresentam sinais e sintomas. Os homens podem apresentar ardor ao urinar, podendo haver corrimento ou pus, além de dor nos testículos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

CANCRO MOLE (CANCROIDE)

É causado pela bactéria Haemophilus ducreyi, sendo mais frequente nas regiões tropicais. Transmite-se pela relação sexual com uma pessoa infectada, sem o uso da camisinha masculina ou feminina.

Os sinais e sintomas são: feridas múltiplas e dolorosas, de tamanho pequeno, com presença de pus, que aparecem com frequência nos órgãos genitais. Podem apresentar nódulos (caroços ou ínguas) na virilha (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Figura 28 – Sinais clínicos de cancro mole

Fonte: Ministério da Saúde (2016).

Ao se observar qualquer sinal e sintoma de cancro mole, a recomendação é procurar um serviço de saúde. O tratamento deverá ser prescrito pelo profissional de saúde.

DONOVANOSE

É uma IST crônica progressiva, causada pela bactéria Klebsiella granulomatis. Acomete, preferencialmente, a pele e mucosas das regiões da genitália, da virilha e do ânus. Causa úlceras e destrói a pele infectada.

Após o contágio, aparece uma lesão, que se transforma em ferida ou caroço vermelho. Não dói e não tem íngua. A ferida vermelha sangra fácil, pode atingir grandes áreas e comprometer a pele ao redor, facilitando a infecção por outras bactérias (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Figura 29 –Sinais clínicos de cancro mole

Fonte: Ministério da Saúde (2016).

LINFOGRANULOMA VENÉREO

O linfogranuloma venéreo (LGV) é uma infecção crônica causada pela bactéria Chlamydia trachomatis, que atinge os órgãos genitais e os gânglios da virilha. É popularmente conhecida como “mula”.

Os sinais e sintomas são feridas nós órgãos genitais e outros, as quais, muitas vezes, não são percebidas e desaparecem sem tratamento. Entre uma a seis semanas após a ferida inicial, surge um inchaço doloroso (caroço ou íngua) na virilha que, se não for tratado, rompe-se, com a saída de pus.

Pode haver sintomas por todo o corpo, como dores nas articulações, febre e mal-estar. Quando não tratada adequadamente, a infecção pode se agravar, causando elefantíase (acúmulo de linfa no pênis, escroto e vulva) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Figura 30 –Sinais clínicos de linfogranuloma venéreo

Fonte: Ministério da Saúde (2016).

SÍFILIS

É causada pela bactéria Treponema pallidume pode apresentar várias manifestações clínicas. Se não houver intervenção, o quadro clínico pode evoluir para diferentes estágios:

SÍFILIS LATENTE – FASE ASSINTOMÁTICA

Nessa fase não aparecem sinais ou sintomas. É dividida em sífilis latente recente (menos de um ano de infecção) e sífilis latente tardia (mais de um ano de infecção).

A duração é variável, podendo ser interrompida pelo surgimento de sinais e sintomas daforma secundária ou terciária (UFPA, 2021).

SÍFILIS PRIMÁRIA (CANCRO DURO)

Ferida, geralmente única, no local de entrada da bactéria (pênis, vulva, vagina, colo uterino, ânus, boca ou outros locais da pele), que aparece entre 10 e90 dias após o contágio.

Não dói, não coça, não arde e não tem pus, podendo estar acompanhada de ínguas (caroços) na virilha (UFPA, 2021).

Figura 31 – Sinal clínico de sífilis primária

Fonte: UFPA - IST (2021).

SÍFILIS SECUNDÁRIA

Os sinais e sintomas aparecem entre **seis semanas e seis meses** do aparecimento dasífilis primária e após a cicatrização espontânea.

A pessoa infectada apresenta manchas no corpo, principalmente nas palmas dasmãos e plantas dos pés. Não coçam, mas podem surgir ínguas no corpo (UFPA, 2021).

Figura 32 – Sinal clínico de sífilis secundária

Fonte: UFPA - IST (2021).

SÍFILIS TERCIÁRIA

Pode surgir de dois a 40 anos depois do início da infecção.

Pode envolver diversos sinais e sintomas como, principalmente, lesões cutâneas, ósseas, cardiovasculares e neurológicas ou até levar à morte (UFPA, 2021).

Figura 33 – Sinal clínico de sífilis terciária

Fonte: UFPA - IST (2021).

RESUMO DA UNIDADE

Nesta Unidade aprendemos a diferenciar as bactérias, utilizando como critério a coloração de Gram. Vimos que as bactérias as quais possuem peptídeoglicano expostona sua parede celular se coram de roxo e, por isso, são classificadas como Gram- positivas e as que possuem uma camada lipídica externamente à camada de peptídeoglicano se coram de vermelho e são classificadas como Gram-negativas.

Estudamos, também, as principais bactérias causadoras de doenças nos TGIs, respiratório e urinário e aprendemos sobre ISTs.

UNIDADE III

FUNGOS ASSOCIADOS A INFECÇÕES

OBJETIVOS

- **Compreender a patogênese das doenças fúngicas;**
- **Identificar as principais infecções fúngicas humanas (micoses superficiais,cutâneas, subcutâneas, sistêmicas e oportunistas).**

METAS

Nesta Unidade, estudaremos como os fungos podem causar doenças nos seres humanos. Aprenderemos a identificar os diferentes tipos de doenças causadas por esses organismos, seus sinais e sintomas e modo de transmissão.

Como vimos na Unidade 1, os fungos são organismos eucariontes que podem ser unicelulares (leveduras) ou pluricelulares (fungos filamentosos). Os fungos são encontrados em vários ambientes e podem apresentar funções diversas, tais como decompositores, fermento biológico, produção de antibióticos e utilizados na alimentação.

Nesta Unidade, estudaremos os fungos como agentes causadores de doenças nos seres humanos.

Os fungos podem causar doenças em nós de três formas diferentes:

a) Micoses: infecções fúngicas, causadas pela presença do fungo em nossoorganismo;

b) Micotoxicoses: intoxicações causada pela ingestão contínua e prolongada dealimentos embolorados e produtores de micotoxinas; e

c) Micetismos: intoxicações provocadas pela ingestão de fungos macroscópicos,tóxicos (TORTORA, 2017).

Vamos aprender como cada tipo de manifestação fúngica se apresenta em nosso organismo?

Então, vamos lá...

MICOSES

Alguns fungos são parasitas e necessitam de um outro organismo para sobreviver. Algumas vezes, os fungos entram em nosso corpo e nos causam uma doençachamada micose.

Você já teve micose? Eu acredito que sim.

Quando falamos em micose, logo nos vem à cabeça aquelas manchas brancas que aparecem em nossa pele. Mas você sabia que nem toda micose se apresenta dessa forma? E que existem micoses tão graves que podem até matar uma pessoa?

Existem quatro tipos de micoses:

a) **Micoses superficiais** – ocorrem quando os fungos se instalam nas camadasmais externas da pele e dos pelos;

b) **Micoses cutâneas** – os fungos se encontram no tecido queratinizado superficial(pele, cabelos e unhas);

c) **Micoses subcutâneas** – a infecção dos fungos se dá no tecido subcutâneo; e

d) **Micoses sistêmicas** – os fungos causam infecções respiratórias, que podem se disseminar para outros órgãos (RIEDEL *et al*., 2022).

Vamos compreender melhor cada tipo de micose?

MICOSES SUPERFICIAIS:

PITIRÍASE VERSICOLOR (Tinea versicolor)

É um tipo de micose causada por *Malassezia furfur,* uma levedura lipofílica que se encontra em áreas do nosso corpo ricas em glândulas sebáceas. O habitat natural é ocouro cabeludo.

Essa levedura causa micose quando os fungos invadem a escama dérmica (camada mais superficial do tecido epitelial). Não estimulam a resposta imunológica do hospedeiro, porque colonizam um tecido morto.

A ptiríase versicolor apresenta como sintomas: manchas discretas hipo ou hiper pigmentadas nas costas, tórax, braços ou abdômen. Essas manchas descamam com facilidade e passam a apresentar um aspecto seco e calcário.

Figura 1 – *Tinea versicolor*

Fonte: https://www.msdmanuals.com/pt-br/casa/dist%C3%BArbios-dapele/infec%C3%A7%C3%B5es-f%C3%BAngicas-da-pele/pitir%C3%ADase-versicolor.

O diagnóstico se dá através da raspagem direta da pele infectada, seguida de um exame direto ao microscópio, onde se observam hifas curtas e não ramificadas e células esféricas após tratamento com potassa (KOH)10%.

O tratamento se dá com o uso de sulfeto de selênio a 1% (xampu), ácido salicílico, miconazol, cetoconazol e desinfecção de roupas (RIEDEL *et al*., 2022).

TINEA NIGRA (Tinea nigra palmaris)

É uma micose superficial causada pelo fungo dimórfico *Exophiala werneckii,* que produz melanina (um pigmento de cor preta).

A pessoa que possui essa micose apresenta lesões de pigmentação escura (castanha a negra) nas palmas das mãos e planta dos pés.

Figura 2 – *Tinea nigra* na palma da mão

Fonte: https://www.medicalnewstoday.com/articles/tinea-nigra.

O diagnóstico se dá através de raspagem da lesão e exame direto ao microscópio, onde se observa a presença de hifas septadas, ramificadas e células em brotamento, com parede melaninizada.

O tratamento é feito com ácido salicílico (TORTORA, 2017).

PIEDRA

É uma micose superficial que acomete pelo couro cabeludo, axilares, púbicos e barba. Pode se apresentar nas cores branca ou preta.

A **Piedra branca** é causada pelo fungo *Trichosporon beigelli* e é caracterizada pela presença de nódulos brancos e pastosos nos pelos.

Já a **Piedra negra** é causada pelo fungo *Piedraia hortae* e produz nódulos negros, de consistência dura, ao longo da haste do pelo infectado.

Figura 3 – Pietra branca

Fonte: Ferreira *et al. (*2019, p. 158).

O tratamento é muito simples e consiste na remoção dos pelos infectados e na aplicação de um antifúngico tópico (RIEDEL *et al*., 2022).

MICOSES CUTÂNEAS

TINEA OU TINHA

É um tipo de micose, que atinge o tecido queratinizado superficial (pele, unhas e pelos), causada por diferentes gêneros de fungos dermatófitos: *Microsporum* (no cabelo ou na pele), *Trichophyton* (no cabelo, na pele ou nas unhas) e *Epidermophyton* (na pele e nas unhas).

De acordo com a área que atinge, a tínea recebe diferentes nomes:

- Tinea pedis: pés (frieira ou pé-de-atleta);
- Tinea captis: couro cabeludo (área calva);
- Tinea manus: mãos;
- Tinea unguium: unhas (onicomicose);
- Tinea corporis: corpo (apresenta lesões anulares com área central descamativa, circundada por borda avermelhada que pode conter vesículas).

Figura 4 – (a) Tínea; e (b) pé-de-atleta

Fonte: Tortora (2017, p. 600).

Apesar de a tínea apresentar larga distribuição, os casos clínicos não são fatais e têm maior importância estética.

O tratamento consiste na remoção completa das estruturas epiteliais infectadas e mortas e aplicação de antifúngicos. Tratamento tópico (TORTORA, 2017).

INDICAÇÃO DE VÍDEO

Vamos aprender um pouco mais sobre as micoses de pele? Sugiro o vídeo do doutor Dráuzio Varella, disponível em:

https://www.youtube.com/watch?v=97qP8FYO_jk.

MICOSES SUBCUTÂNEAS

Atinge as camadas mais profundas da derme, tecido subcutâneo e pode atingir os ossos. Após a introdução do fungo no tecido subcutâneo, a doença se inicia.

ESPOROTRICOSE LINFOCUTÂNEA

É uma micose subcutânea causada pelo fungo *Sporothrix schenckii*, um fungo dimórfico associado à vegetação (solo, madeiras em decomposição, roseiras, arbustos e cascas de árvores).

As hifas ou os conídios desse fungo são introduzidos na pele, em consequência de traumatismos. As lesões aparecem no local do trauma ou em local distinto. Inicialmente,

aparecem pústulas, abcessos ou úlceras. O fungo pode atingir os vasoslinfáticos, causando um espessamento semelhante a cordões. Surgem nódulos subcutâneos múltiplos. Apresentam lesões nodulares e ulcerativas (TORTORA, 2017).

Figura 5 - Esporotricose linfocutânea

Fonte: https://www.mdsaude.com/doencas-infecciosas/esporotricose/

O diagnóstico é laboratorial e pode se dar através de:

a) Coleta da amostra: material de biópsia das lesões ulcerativas;

b) Exame microscópico: observam-se leveduras esféricas a alongadas;

c) Cultura: crescimento em ágar Sabouraud, a 25^0C, em forma filamentosa.

O tratamento se dá através da administração oral de iodeto de potássio ou itraconazol (RIEDEL *et al.,* 2022).

CROMOBLASTOMICOSE (CROMOMICOSE)

É uma micose subcutânea causada pela inoculação traumática de qualquer das cinco espécies de fungos pigmentados: *Phialophora verrucosa, Fonsecaea pedrosoi, Rhinocladiella aquaspersa, Fonsecaea compacta* e *Cadosporium carrionii.*

Esses fungos residem no solo e vegetação e acometem, principalmente, pessoas que trabalham descalças.

O fungo entra no pé por traumatismo e, após meses ou anos, ocorre o surgimento de verrugas, que se estendem ao longo dos vasos linfáticos da área afetada, dando um aspecto de couve-flor.

Figura 6 – Cromoblastomicose

(A) lesão vegetante com fibrose acentuada, (B) lesão verucosa, (C) lesão tricofitoide, (D) lesão crostosa, (E) caso de cromoblastomicose cutânea disseminada.
Fonte: Laboratório de Dermato-Imunologia UEPA/UFPA/MC (2008).

O diagnóstico pode ser realizado por:

a) Amostras: biópsias das lesões;

b) Exames microscópicos: presença dos corpúsculos escleróticos é diagnóstico de cromomicose;

c) Cultura: caracterização dos conídios. Somente os patogênicos são capazes de crescer a 37^0C.

O tratamento consiste na remoção cirúrgica das lesões e doses de itraconazol.

O uso de calçados é a melhor forma de prevenção a essa doença (TORTORA, 2017).

MICOSES SISTÊMICAS

São infecções adquiridas por inalação dos conídios (esporos do fungo), resultando em uma infecção pulmonar. Em alguns casos, há a disseminação da infecção para outros órgãos.

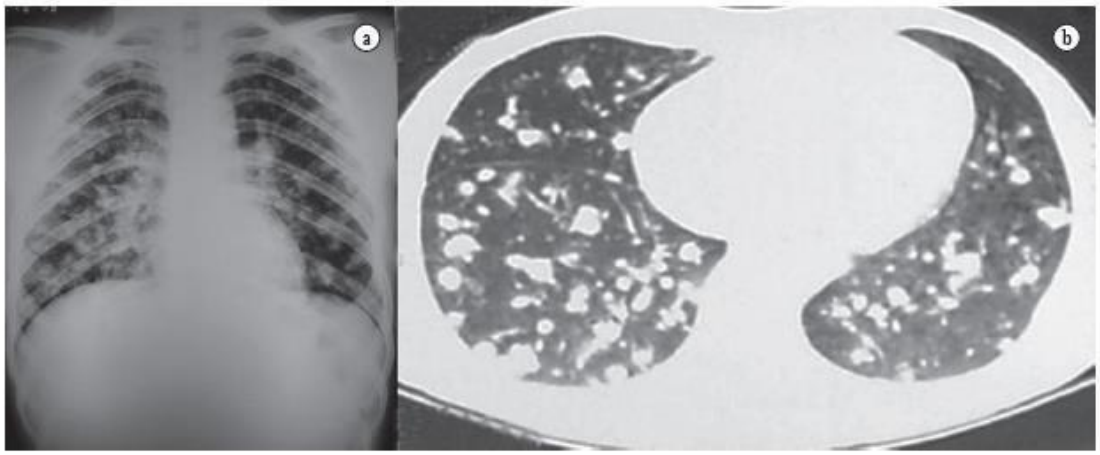
COCCIDIOIDOMICOSE

É uma doença endêmica de regiões semiáridas do sudoeste dos EUA, América Central e América do Sul, causada pelo fungo *Coccidioides immitis.*

Esse fungo está presente no solo e pode ser inalado juntamente com o ar. A infecção é assintomática em 60% dos indivíduo; nos demais, doença é autolimitada, semelhante a uma gripe.

Contudo, em pessoas imunossuprimidas, a doença pode se desenvolver em erupções cutâneas e pneumonia. Essa forma da doença pode levar o paciente ao óbito.

Figura 7 - Coccidioidomicose



(a) radiografia de tórax em incidência postero anterior, evidenciando opacidades nodulares difusas bilaterais. (b) TC de tórax evidenciando nódulos pulmonares difusos bilaterais.

Fonte: Togashij *et al.* (2009, p. 277).

O diagnóstico se dá através de:

a) Amostras: escarro, exudato das lesões cutâneas e biópsia de tecido;

b) Exame microscópico: identificação das esférulas;

c) Culturas: colônia algodonosa branca;

d) Teste cutâneo: reação cutânea pela coccidioidina.

O tratamento da forma grave utiliza anfoterecina B intravenosa e terapia oral com cetoconazol e itraconasol (RIEDEL *et al.,* 2022).

HISTOPLASMOSE

É uma micose sistêmica causada pelo *Histoplasma capsulatum*, um fungo dimórfico dosolo e das fezes de morcego.

A infecção micótica pulmonar ocorre pela inalação dos conídios desse fungo.

A doença se manifesta como uma infecção autolimitada nos pulmões, podendo ser disseminada para a pele, fígado, baço e linfonodos.

Figura 8 – Histoplasmose cutânea disseminada em paciente com AIDS

Fonte: Ferreira; Borges (2019, p. 46).

O diagnóstico se dá por:

a) Amostras: escarro e biópsia de tecidos;

b) Exame microscópico: células ovoides no interior de macrófagos;

c) Cultura: cultivadas em meios de cultura e incubadas à temperatura ambiente e a 37ºC;

d) Teste cutâneo: reação cutânea pela histoplasmina.

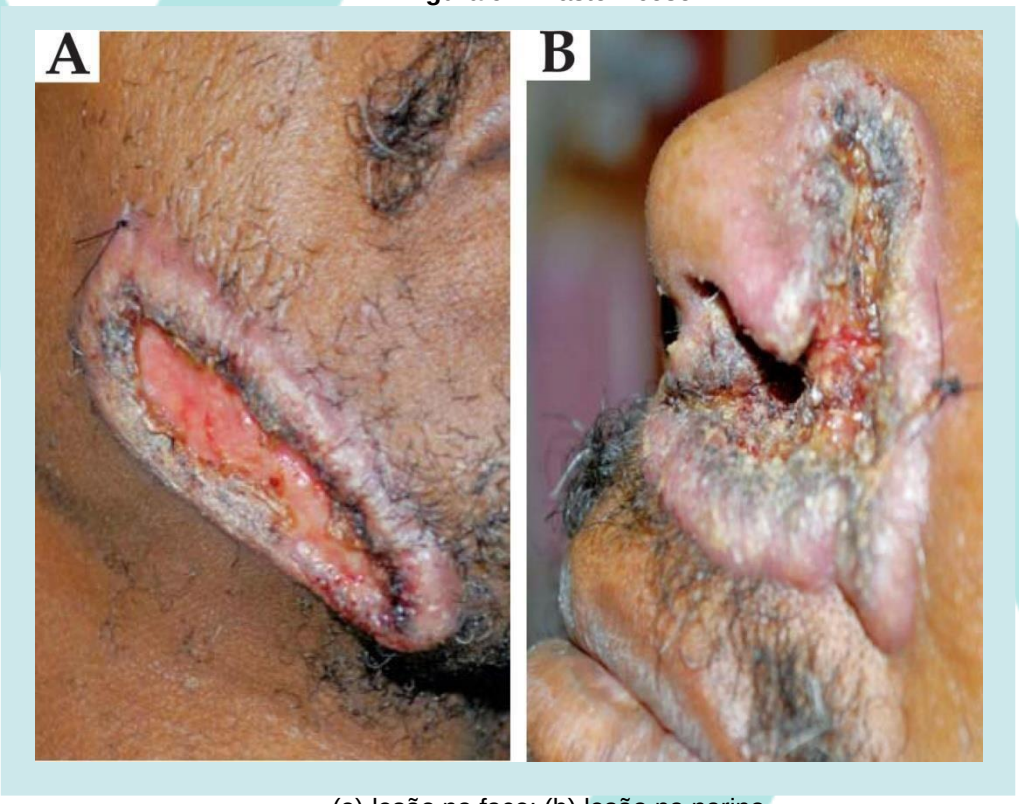
No tratamento da histoplasmose leve a moderada usa-se cetoconazol e, na forma disseminada, a anfoterecina B (BLACK; BLACK, 2021).

BLASTOMICOSE

É uma infecção causada pelo *Blastomyces dermatitidis*, um fungo dimórfico encontrado nos EUA, Canadá, na África e na América do Sul.

A infecção crônica ocorre com lesões granulomatosas e supurativas, que começam nos pulmões e podem ser disseminada para pele e ossos.

Figura 9 – Blastomicose



(a) lesão na face; (b) lesão na narina.
Fonte: Ortega-Loayza; Nguyen (2013).

O diagnóstico laboratorial se dá por:

a) Amostras: escarro, pus, exudatos e biópsia;

b) Exame microscópico: células leveduriformes, com brotamento único;

c) Cultura: identificação confirmada pela conversão da forma filamentosa para leveduriforme.

Nos casos graves, o tratamento se dá com anfoterecina B (TORTORA, 2017).

PARACOCCIDIOIDOMICOSE

É uma infecção causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis,* um fungo dimórfico encontrado na América Central e na América do Sul.

Após a inalação dos esporos, ocorre uma infecção pulmonar. Em casos crônicos, as leveduras se disseminam para outros órgãos, particularmente a pele, linfonodos, baço e fígado. As lesões são dolorosas e atingem a mucosa oral.

Figura 10 – Paracoccidioidomicose

Fonte: http://www.anaisdedermatologia.org.br/en-paracoccidioidomicosemanifestacao-clinica-incomum-articulo-S2666275220302897

No escarro ou nos materiais das lesões pode ser verificada a presença das leveduras, com brotamento múltiplo, levando ao diagnóstico da infecção. O diagnóstico também pode ser realizado através de teste cutâneo de paracoccidioidina.

A forma leve da doença é tratada com itraconasol e a forma grave, com anfoterecina B (BLACK; BLACK, 2021).

PARA REFLETIR

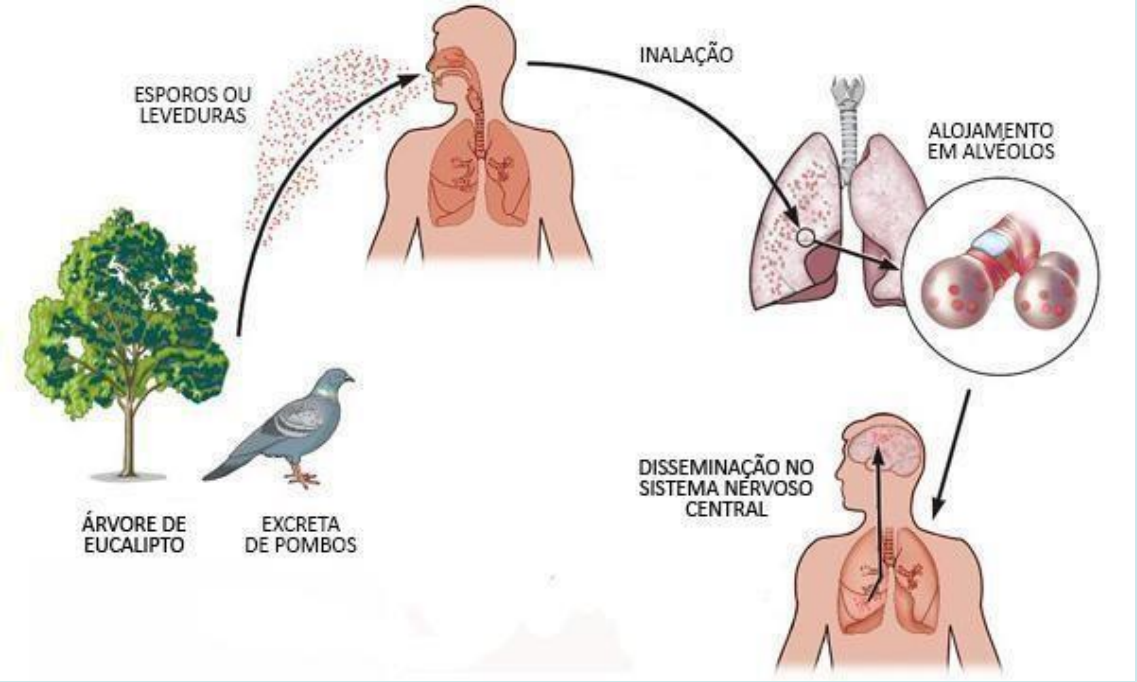
Em vários momentos nesta Unidade, apareceu a expressão “fungo dimórfico”. Você sabe o que significa? Não sabe? Que tal pesquisar na internet o significado desse termo?

CRIPTOCOCOSE

É uma infecção causada pelo fungo *Cryptococcus neoformans,* uma levedura não dimórfica que apresenta uma cápsula polissacarídica, a qual age na inibição da fagocitose. Essa levedura é encontrada em fezes de pombos (sobrevive em meio ressecado, alcalino e rico em nitrogênio) e possui distribuição mundial.

O pulmão é o local primário da infecção, mas pode ocorrer disseminação para o cérebro e meninges, desencadeando uma meningite fúngica (importante causa de mortalidade em pacientes com AIDS e transplantados). O paciente pode apresentar lesões cutâneas e ósseas.

Figura 11 – Forma de transmissão da Criptococose



Fonte: https://jornaltribuna.com.br/2021/10/voce-conhece-a-doenca-criptococose-vulgodoenca-do-pombo/.

O diagnóstico se dá pelo teste de aglutinação em látex para a detecção do antígeno. Em casos de suspeita de meningite, é realizado o exame do líquido cefalorraquidiano, com coloração com tinta nanquim. Nesse exame, a levedura aparece circundada por halo claro.

O tratamento da criptococose pulmonar pode se dar por excisão cirúrgica. Já na forma disseminada, o tratamento ocorre com anfotericina B e 5-fluorocitosina (TORTORA, 2017).

CANDIDÍASE

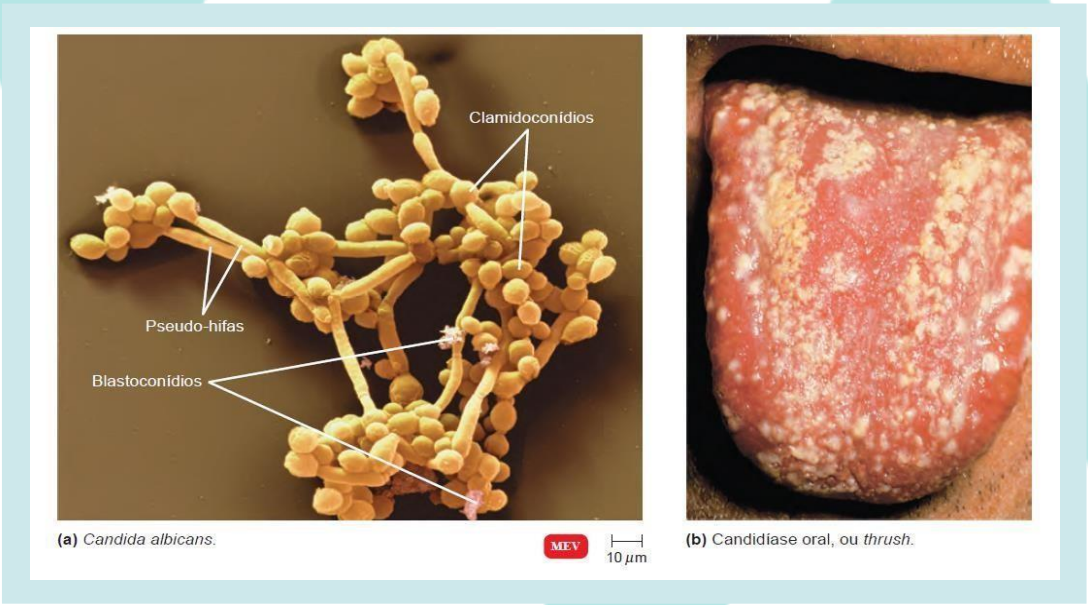
A candidíase é uma micose que merece um tópico separado, pois pode se manifestar de diversas formas. É a principal infecção que ocorre em pacientes imunossuprimidos. Pode desencadear desde infecções superficiais de pele até infecções sistêmicas.

Várias espécies de *Candida* podem ser encontradas na microbiota normal humana (*Candida albicans*, *Candidas tropicalis*, *Candida kefyr*, *Candida glabrata*). São encontradas em superfícies mucosas sadias, cavidade oral, trato gastrointestinal e região retal.

Os pacientes com candidíase podem apresentar lesões na pele, nas unhas, na mucosa oral, na mucosa vaginal, no esôfago, árvore brônquica e sistêmica.

A manifestação mais comum é a **Candidíase mucocutânea crônica (CMC),** que podecausar infecções superficiais crônicas da pele, unhas e orofaringe, resistente ao tratamento.

Figura 12 – Candidíase



(a) Candida albicans (MEV); (b) Candidiase oral.
Fonte: Tortora (2017, p. 601).

O diagnóstico laboratorial se dá por:

Amostras : escarro, lavado brônquico, lavado gástrico e fezes, urina, unhas, vagina e em cortes histológicos;

Microscopia: observação de células leveduriformes em brotamento, pseudo- hifas e hifas septadas.

O tratamento dos pacientes imunocompetentes é realizado de forma tópica nas doenças cutâneas, onicomicoses e mucocutâneas. As formas sistêmicas são tratadas com anfotericina B, isoladamente ou combinada à 5-fluorocitosina, cetoconazol e fluconazol (via oral) (TORTORA, 2017).

LEITURA COMPLEMENTAR

A candidíase é uma infecção muito comum no sistema genital feminino. Para saber umpouco mais sobre esse assunto, sugiro a leitura do artigo: Candidíase vulvovaginal: uma revisão de literatura com abordagem para Candida albicans, de Soares et al. (2019).

Disponível em: https://www.mastereditora.com.br/periodico/20181204_202650.pdf

MICOTOXICOSE

É uma intoxicação provocada por toxinas exógenas (secretadas) dos fungos. Geralmente, acontece devido à ingestão de alimentos contaminados com toxinas fúngicas (cultivados, manipulados e/ou estocados na presença de fungos).

Quando essas toxinas são ingeridas, inaladas ou absorvidas através da pele, causam diminuição do desempenho, adoecimento e/ou morte. Micotoxinas são um grupo de substâncias químicas, geralmente termorresistentes, de baixo peso molecular produzidas, principalmente, por fungos filamentosos, embora algumas leveduras também possam produzi-las.

Cerca de 300-400 substâncias são reconhecidas como micotoxinas. Essas substâncias são originadas pelos fungos, com o objetivo de sobreviver no meio ambiente: reduzindo a competição por nutrientes e espaço contra bactérias, insetos e aracnídeos. São exemplos de fungos que produzem micotoxinas: *Fusarium*, *Aspergillus* e *Penicillium*.

Os efeitos dependem do tipo de micotoxina e da quantidade a que o indivíduo foi exposto, tempo de exposição, estado geral de saúde, idade, sexo, genética, dieta, consumo de álcool, agentes infecciosos, *deficit* nutricional. Geralmente, as micotoxinas causam dor abdominal, dor de cabeça, náusea, vômito, diarreia, tontura e imunossupressão.

Algumas micotoxinas também apresentam efeito teratogênico e podem causar mutação gênica. Podem ocorrer danos no sistema nervoso central, renal e hepático. Para a maioria das micotoxinas, os efeitos ocorrem em longo prazo (TORTORA, 2017).

LEITURA COMPLEMENTAR

Para saber mais sobre micotoxinas, sugiro a leitura do artigo: Principais fungos emicotoxinas em grãos de milho e suas consequências, de Prestes et al. (2019).

Disponível em: http://www.scielo.org.pe/pdf/agro/v10n4/a13v10n4.pdf .

MICETISMO

É uma intoxicação provocada por toxinas endógenas (não secretadas) dos fungos. Esse tipo de intoxicação ocorre pela ingestão de cogumelos tóxicos ou chá decogumelos.

Há várias espécies de fungos causadores de micetismo. Essas toxinas são substâncias solúveis em água e, quando ingeridas, atuam no sistema nervoso central, alterando as sensações visuais e auditivas.

A espécie mais comum é a *Amanita muscaria*, um cogumelo comum no hemisfério norte (clima temperado) e utilizado por muitas pessoas como alucinógeno. Esse cogumelo aparece em algumas hisstórias e contos infantis, em que costuma ser associado a figuras de fadas, gnomos e duendes dos bosques e florestas (TORTORA,2017).

Figura 13 - *Amanita muscaria*

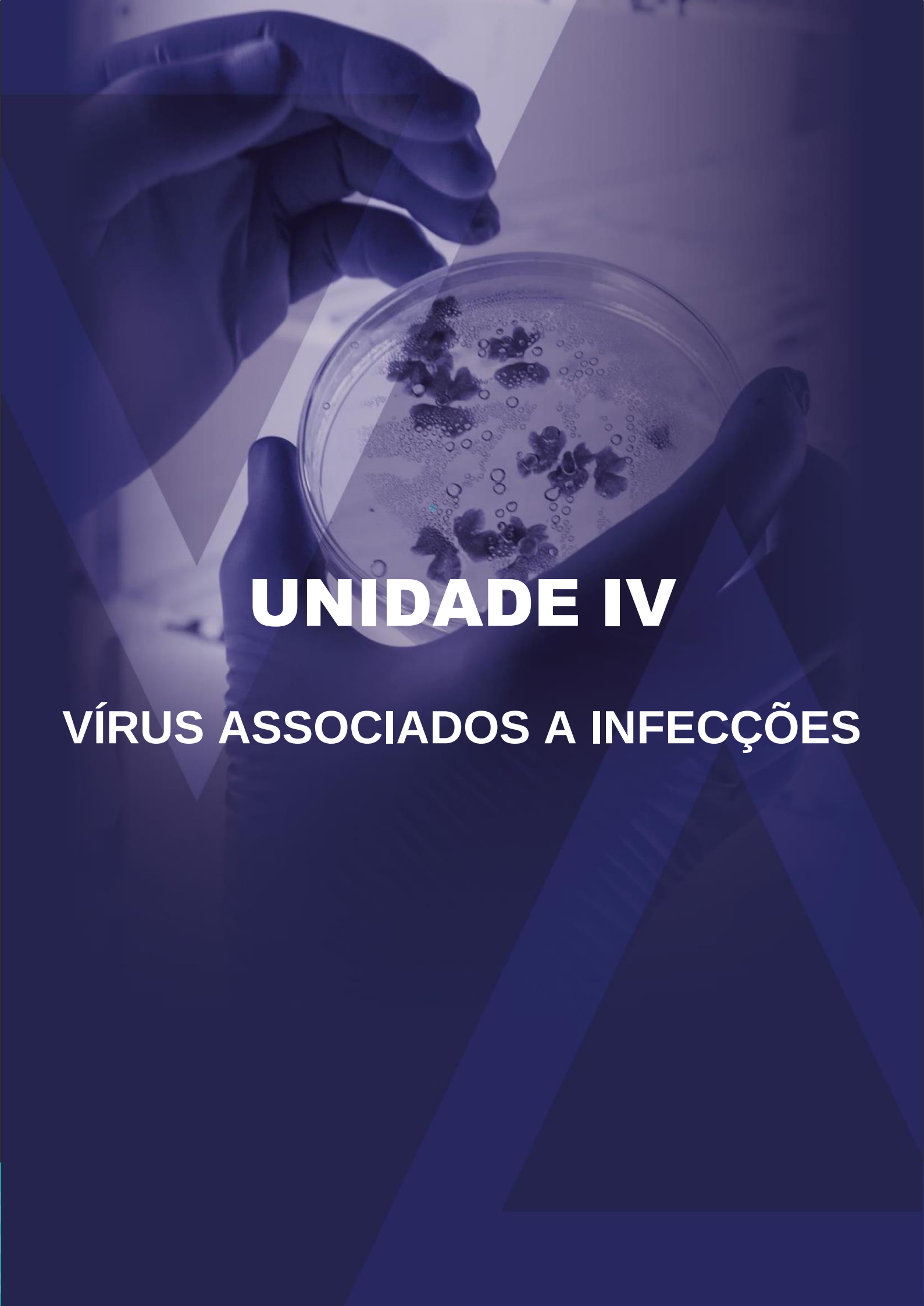
Fonte: https://www.biodiversity4all.org/taxa/48715-Amanita-muscaria.

Muitos fungos são tóxicos e podem até matar. Por isso, tome muito cuidado! Não consuma nenhum fungo ou produto derivado de fungo sem o conhecimento necessário sobre ele.

RESUMO DA UNIDADE

Nesta Unidade, vimos que os fungos podem causar patologias de três formas: micoses (quando o fungo está presente no organismo), micotoxicoses (quando micotoxinas são ingeridas pelo organismo) e micetismo (quando ingerimos um fungo tóxico ou alucinógeno).

As micoses, por sua vez, são classificadas de acordo com o local onde os fungos se instalam e podem ser: superficiais, cutâneas, subcutâneas ou sistêmicas.



UNIDADE IV

VÍRUS ASSOCIADOS A INFECÇÕES

OBJETIVOS

- **identificar os principais agentes virais associadas a infecções;**
- **diferenciar os principais vírus transmitidos por vetores e infecções sexualmente transmissíveis;**
- **entender o que são viroses emergentes e reemergentes.**

META DA UNIDADE

Nesta unidade estudaremos os vírus, entidades infecciosas sem organização celularque infectam nossas células e causam doenças.

Vamos entender por que os vírus nos causam doenças e vamos aprender as principais doenças causadas por vírus.

CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS VÍRUS

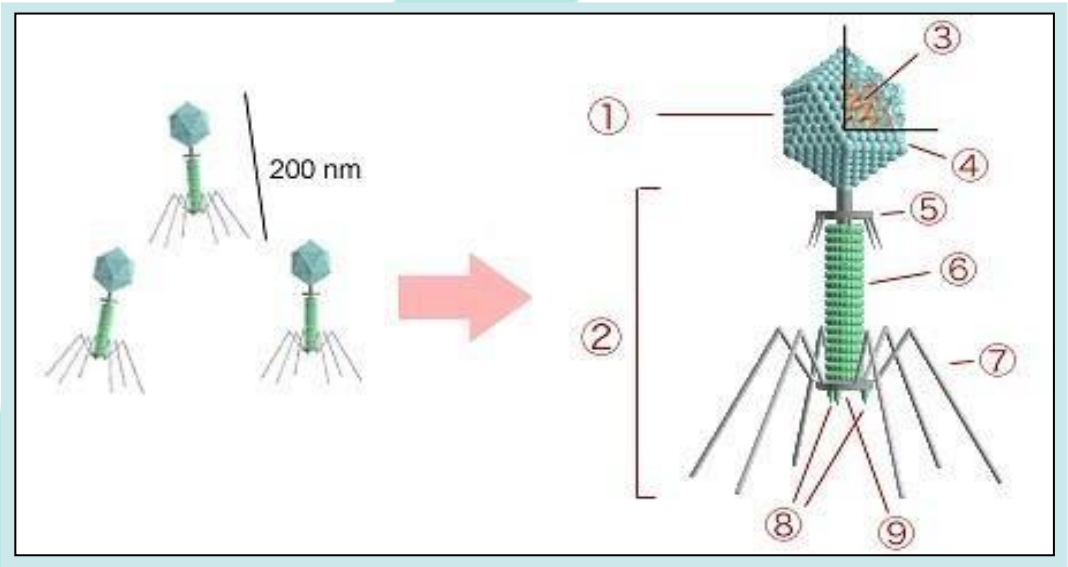
Você sabia que a palavra vírus vem do latim e significa veneno?

Os vírus são entidades infecciosas não celulares. São parasitas intracelulares obrigatórios, ou seja, reproduzem-se somente no interior de uma célula metabolicamente ativa, utilizando os sistemas de síntese proteica e o gerador de energia da célula hospedeira. São inertes fora da célula hospedeira.

Os vírus infectam todos os tipos de células: animais, vegetais e microrganismos. Sofrem mutação constantemente, o que resulta na dificuldade de uma resposta imuneefetiva.

São os menores agentes infecciosos, possuem tamanho variável de 20 a 300 nm (1nm = 1/1.000 m). São constituídos de ácido nucléico envolvido por uma capa proteica – capsídeo (capsômero). O termo vírion se refere ao ácido nucleico mais a cobertura proteica. (TORTORA, 2017)

Figura 1 – Estruturas básicas de um vírus



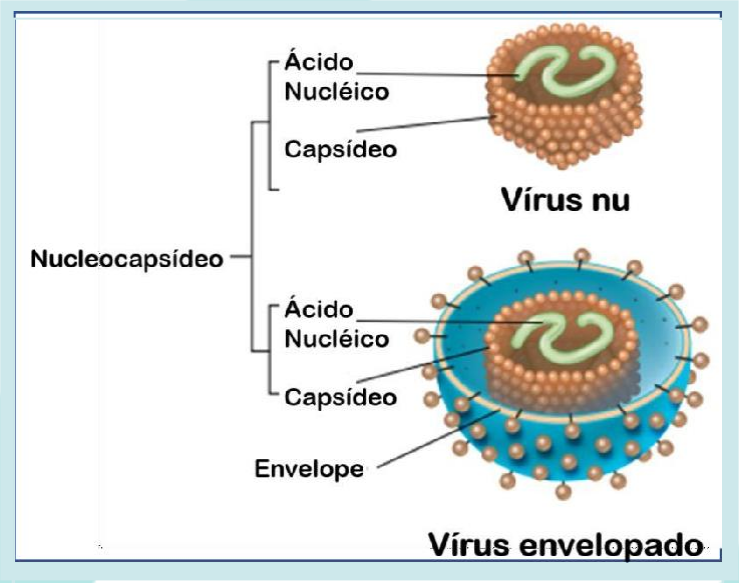
Componentes estruturais: 1. cabeça; 2. cauda; 3. DNA viral; 4. capsídeo; 5. colar; 6. bainha; 7. fibras; 8.espículas; 9. placa basal.

Fonte: Y_tambe / Creative Commons Atribuição-Partilha nos Termos da Mesma Licença 3.0 Unported.

Uma forma de classificação dos vírus se dá de acordo com as diferenças na estrutura dos envoltórios. Podemos classificá-los em envelopados e não envelopados.

Os vírus envelopados possuem, além do nucleocapsídeo, um envoltório mais externo, de natureza fosfolipídica, chamado de envelope. O envelope é derivado da membrana celular do hospedeiro, quando da saída do vírus ao final do ciclo de replicação. Dessa forma, temos os vírus envelopados e os não envelopados (ou nus) (TORTORA, 2017).

Figura 2 – Vírus não envelopado e vírus envelopado



Fonte: Adaptado de Madigan *et al.* (2019).

Outra forma de classificar os vírus é de acordo com o seu material genético.

Temos, então:

a) Vírus de DNA: muitos bacteriófagos, vírus da hepatite B;

b) Vírus de RNA: gripe, raiva, febre amarela, dengue;

c) Retrovírus: vírus de RNA que sintetizam DNA através da transcriptase reversa, HIV (vírus da AIDS).

O processo de replicação dos vírus possui cinco etapas:

- **Adsorção:** ocorre a ligação do vírion com a célula hospedeira. A adsorção éum processo bastante específico, cada vírus infecto, em geral, um ou poucos hospedeiros. Dentro do hospedeiro os vírus podem infectar alguns tecidos e outros não. A infecção do vírus em uma determinada célula envolve o reconhecimento de moléculas da superfície da célula.

- **Separação dos ácidos nucléicos do capsídeo:** injeção do genoma dovírion na célula.

- **Expressão e replicação de ácidos nucléicos:** no interior da célula, o materialgenético do vírus pode seguir diferentes caminhos - pode codificar a expressãode proteínas do vírus ou ser replicado para formar novas partículas virais.

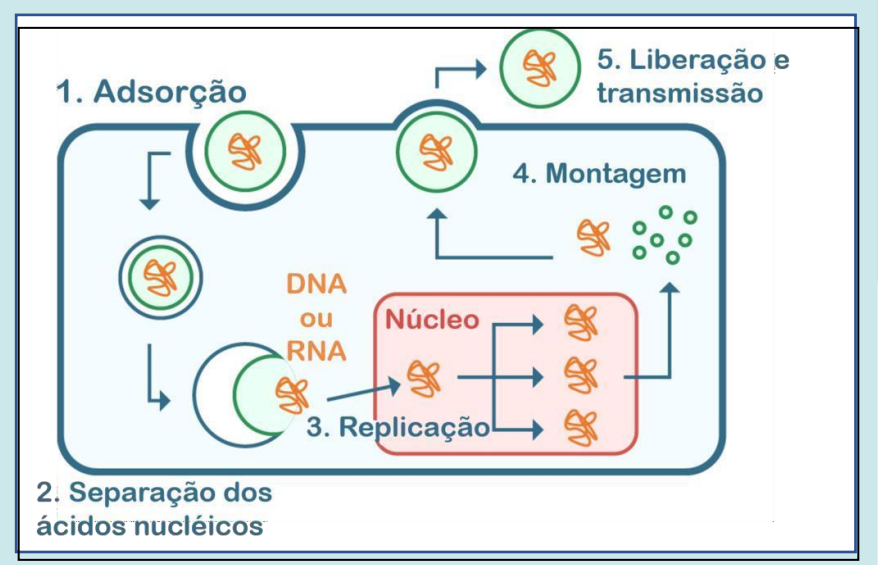
  Alguns vírus de DNA conseguem integrar seu genoma no genoma do hospedeiro e

seguirem sendo multiplicados junto com as divisões celulares normais da célula, sem causarlhe maiores danos (ciclo lisogênico). Outros, que iniciam de pronto sua replicação ou que saíramdo ciclo lisogênico, realizam o ciclo lítico, o qual envolve a morte da célula hospedeira para a liberação dos novos vírus criados.

- **Montagem:** após a produção de todos os componentes virais, ocorre a montagem de novos vírus - as proteínas do capsídeo são agrupadas e o material genético é empacotado dentro do capsídeo.

- **Liberação e transmissão:** ocorre o rompimento da célula e liberação e transmissão dos vírus. No caso de vírus envelopados, o envelope se forma a partir da saída, através da membrana celular do hospedeiro. Uma vez forado hospedeiro, são chamados novamente de vírions e estão aptos a infectarnovos hospedeiros (TORTORA, 2017).

Figura 3 - Esquema do ciclo de replicação dos vírus



Fonte: Adaptado de https://www.kinopharma.com/english/pipeline/.

Agora que aprendemos sobre as estruturas virais, suas classificações e sua replicação, vamos estudar as doenças que os vírus causam na gente?

Então, vamos lá...

VIROSES

Nosso organismo está sempre exposto à invasão de vírus. Eles podem penetrar em nosso corpo, por exemplo, por meio do ar, da água, de ferimentose de alimentos contaminados ou

inoculados por insetos vetores.

O termo virose se refere às doenças causadas por vírus. Vamos estudar as principais viroses?

INDICAÇÃO DE VÍDEO

Para compreender um pouco mais sobre as viroses, recomendo que você assista ao vídeo Viroses – doenças causadas por vírus, do Brasil Escola.

https://www.youtube.com/watch?v=anA2AX-baQQ

CATAPORA OU VARICELA

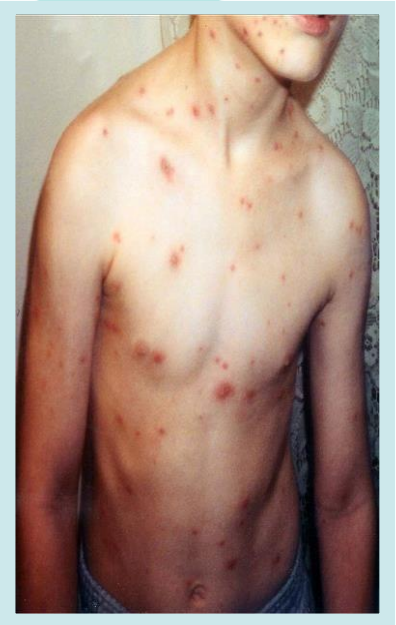
A catapora (ou varicela) é uma virose altamente contagiosa, causada por um herpes vírus denominado varicela zoster (VVZ).

É uma doença relativamente comum, transmitida, principalmente, através do contato direto com pessoas contaminadas ou com suas secreções. Essa doença acomete, principalmente, crianças com menos de 10 anos de idade. Atransmissibilidade é maior dois dias antes do surgimento das lesões de pele e se estende até o desaparecimento das vesículas.

Após contraída uma vez, a pessoa fica imune permanentemente, entretanto, pode ocorrer a reativação do vírus, resultando em casos de herpes-zóster (cobreiro) no adulto.

Os principais sintomas da catapora são: erupções cutâneas espalhadas por todo o corpo, febre e coriza.

Figura 4 – Criança com sintomas da catapora



Fonte: *drew / Creative Commons Attribution-Share Alike 3.0 Unported.

Inicialmente, o paciente apresenta manchas vermelhas na pele, que originam vesículas (lesões com líquido no interior). Com o tempo, essas lesões se dessecam e se tornam crostosas. O período de incubação dura, em média, 15dias.

Em algumas pessoas, a catapora pode gerar complicações pulmonares e complicações meningoencefálicas. Em alguns casos, podem ocorrer infecções secundárias, sendo que a contaminação por estreptococos merece destaque. Por isso, é fundamental manter a limpeza das lesões.

O diagnóstico é clínico e consiste na análise das lesões pelo médico.

O tratamento se baseia na diminuição dos sintomas: medicamentos que aliviam o prurido e antitérmicos para diminuir a febre. Nos casos em que há a presença de infecções secundárias (bacterianas ou fúngicas), indica-se o usode antibióticos.

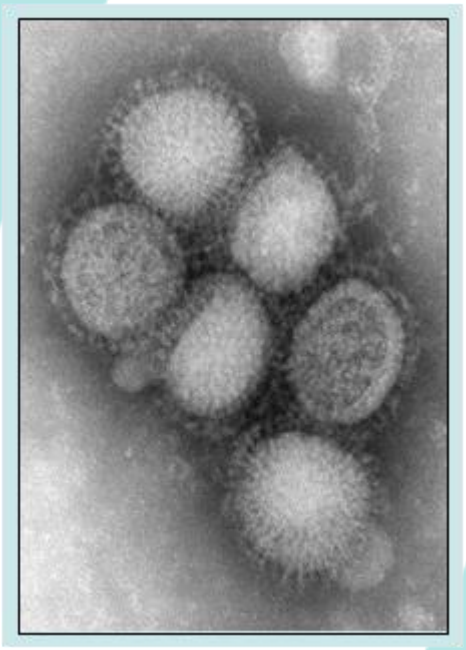
No tratamento de catapora não se pode utilizar medicamentos com ácido acetilsalicílico, pois ele pode desencadear o aparecimento de Síndrome de Reye, uma doença rara e, muitas vezes, letal.

Existe vacina disponível no SUS. Após a vacinação, não se deve utilizar o ácido acetilsalicílico (TORTORA, 2017).

GRIPE

A gripe é uma virose provocada pelo vírusInfluenza, que é dividido em três tipos: A, B e C. O vírus Influenza do tipo A infecta humanos e animais, já os tipos B e C infectam somente os humanos.

Figura 5 – Vírus da gripe em MET



Fonte: C. S. Goldsmith and Balish, CDC / Domínio Público

Altamente contagioso, o vírus Influenza é disseminado pelo ar. Gotículas com o vírus se dispersam no ar por tempo suficiente para contaminar outras pessoas.Um fator que facilita a transmissão é a aglomeração de pessoas em ambientesfechados.

O período de incubação é de um a dois dias e os sintomas são: febre, tosse, dores musculares, mal-estar, dor de cabeça, tosse seca. Muitas vezes, a gripe pode ser confundida com o resfriado por possuir sintomas semelhantes a esse,mas, no resfriado, os sintomas são mais amenos e se iniciam gradualmente.

Quando não há complicações, a gripe dura de três a cinco dias, e a maioriadas pessoas se recupera naturalmente ao final de uma semana.

O principal método de prevenção da gripe é a vacinação, evitando seu aparecimento em até 75% das situações e, em 98% dos casos, diminui agravidade da doença (TORTORA, 2017).

DENGUE

A dengue é uma doença infecciosa febril aguda causada por um vírus que pertence à família Flaviviridae, do gênero Flavivírus. O vírus da dengue apresenta quatro sorotipos, em geral, denominados DENV-1, DENV-2, DENV-3e DENV-4. Esses também são classificados como arbovírus, ou seja, são normalmente transmitidos por mosquitos.

No Brasil, os vírus da dengue são transmitidos pela fêmea do mosquito *Aedes aegypti* e podem causar tanto a manifestação clássica da doença quanto a forma considerada hemorrágica (FIOCRUZ, 2022).

Figura 6 - Fêmea do mosquito *Aedes aegypti*

Fonte: James Gathany / Domínio Público.

A dengue pode ser assintomática ou pode evoluir até quadros mais graves, como hemorragia e choque. Na dengue clássica, a primeira manifestação é febre alta (39° a 40°C) e de início abrupto, geralmente seguida de dor de cabeça ou dor nos olhos, cansaço ou dores musculares e ósseas, falta de apetite, náuseas, tonteiras, vômitos e erupções na pele (semelhantes à rubéola). A doença tem duração de cinco a sete dias (máximo de 10), mas o período de convalescença pode ser acompanhado de grande debilidade físicae se prolongar por várias semanas.

Na dengue hemorrágica, os sintomas iniciais são semelhantes, porém há um agravamento do quadro no terceiro ou quarto dia de evolução, com aparecimento de manifestações hemorrágicas e colapso circulatório. Nos casos graves, o choque geralmente ocorre entre o terceiro e o sétimo dia de doença, geralmente precedido por dor abdominal.

Alguns pacientes podem, ainda, apresentar manifestações neurológicas, comoconvulsões e

irritabilidade.

A prevenção se dá combatendo-se os mosquitos transmissores. Dessa forma, devemos evitar o acúmulo de água no interior de garrafas, latas vazias, pneus,por exemplo. Tampar caixas d´água e usar tela de proteção para que o mosquito não entre nas casas (FIOCRUZ, 2022).

FEBRE AMARELA

A febre amarela é causada por um vírus, do gênero flavivírus, transmitido pela picada da fêmea do mosquito *Aedes aegypti* e *Haemogogus*. As diferentes espécies de mosquitos vivem em diferentes *habitats*, o que determina três tiposde ciclos de transmissão:

Febre amarela silvestre (ou selvática): nas florestas tropicais, os macacos, que são o principal reservatório da febre amarela, são picados por mosquitos selvagens que passam o vírus para outros macacos. Ocasionalmente, os seres humanos que trabalham ou que viajam para a floresta são picados por mosquitos infectados e desenvolvem a doença.

Febre amarela intermediária: nesse tipo de transmissão, os mosquitos semidomésticos (aqueles que se reproduzem tanto na natureza quanto em torno das famílias) infectam tanto macacos quanto pessoas. Esse é o tipo maiscomum de surto na África.

Febre amarela urbana: grandes epidemias ocorrem quando pessoas infectadas introduzem o vírus em áreas densamente povoadas com grande presença de mosquitos e onde a maioria das pessoas tem pouca ou nenhuma imunidade devido à falta de vacinação.

Geralmente, a pessoa que contrai o vírus não chega a apresentar sintomas ou esses são muito fracos. Quando apresentam sintomas, as primeiras manifestações da doença são repentinas: febre alta, calafrios, cansaço, dor de cabeça, dor muscular, náuseas e vômitos por cerca de três dias.

A forma mais grave da doença é rara e costuma aparecer após um breve período de bemestar (até dois dias). A pessoa infectada pode apresentar insuficiências hepática e renal, icterícia (olhos e pele amarelados), manifestações hemorrágicas e cansaço, sintomas que podem resultar emmorte em um período de sete a 10 dias.

A maioria dos infectados se recupera bem e adquire imunização permanente contra o vírus (MÉDICOS SEM FRONTEIRA, 2022).

A prevenção compreende as mesmas medidas adotadas para o combate à dengue. Existe vacina para a febre amarela, mas não para a dengue.

LEITURA COMPLEMENTAR

Você sabia que, além da dengue e da febre amarela, a fêmea do Aedes aegypti também é vetora de outras doenças?

Vamos aprender um pouco mais sobre elas?

Acesse: https://www.saude.mg.gov.br/aedes/doencastransmitidas

POLIOMIELITE

A poliomielite (pólio ou paralisia infantil) é uma infecção contagiosa aguda causada por um vírus que vive no intestino, chamado poliovírus, que pode atingir crianças e adultos e pode provocar ou não paralisia. Nos casos em que acontecem as paralisias musculares, os membros inferiores são os mais atingidos.

A transmissão da doença ocorre por contato direto pessoa a pessoa, pela via fecal-oral (mais frequentemente), por objetos, alimentos e água contaminados com fezes de doentes ou portadores ou pela via oral-oral, por meio de gotículas de secreções da orofaringe (ao falar, tossir ou espirrar). A falta de saneamento, as más condições habitacionais e a higiene pessoal precária constituem fatores que favorecem a transmissão do poliovírus.

Os sintomas mais frequentes são: febre, mal-estar, dor de cabeça, de garganta e no corpo, vômitos, diarreia, constipação, espasmos, rigidez na nuca e até mesmo meningite. Nas formas mais graves, instala-se a flacidez muscular que afeta, em regra, um dos membros inferiores.

Não existe tratamento específico, todas as vítimas de contágio devem ser hospitalizadas, recebendo tratamento dos sintomas, de acordo com o quadroclínico do paciente.

As sequelas da poliomielite estão relacionadas com a infecção da medula e do cérebro pelo poliovírus, normalmente são motoras e não têm cura. As principais sequelas são: problemas e dores nas articulações; pé torto, conhecido como pé equino, em que a pessoa não consegue andar porque o calcanhar não encosta no chão; crescimento diferente das pernas, o que faz com que a pessoa manque e se incline para um lado, causando escoliose;

paralisia de uma das pernas; paralisia dos músculos da fala e da deglutição, o que provoca acúmulo de secreções na boca e na garganta; dificuldade de falar; atrofia muscular; e hipersensibilidade ao toque (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

Figura 7 – Manifestações clínicas da poliomielite

Fonte: https://www.fciencias.com/2018/02/13/poliomielite/.

As sequelas da poliomielite são tratadas através de fisioterapia, melhorando, assim, a qualidade de vida e diminuindo os efeitos das sequelas. Além disso,pode ser indicado o uso de medicamentos para aliviar as dores musculares edas articulações.

A vacina é a única forma de prevenção da poliomielite. Todas as crianças menores de cinco anos de idade devem ser vacinadas, conforme esquema de vacinação de rotina e na campanha nacional anual.

O esquema vacinal contra a poliomielite é de três doses da vacina injetável –VIP (aos 2, 4 e 6 meses) e mais duas doses de reforço com a vacina oral bivalente – VOP (gotinha) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022).

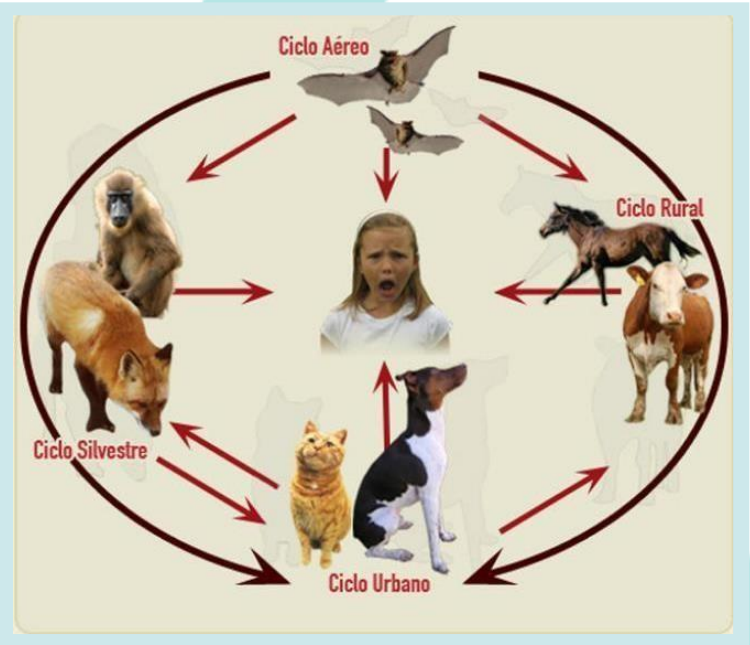
RAIVA

A raiva é uma doença infecciosa viral aguda, que acomete mamíferos, inclusiveo homem, e se caracteriza como uma encefalite progressiva e aguda, com letalidade de, aproximadamente, 100%. É causada pelo vírus do gênero *Lyssavirus*, da família Rabhdoviridae.

A raiva é transmitida aos humanos através da saliva de animais infectados, principalmente por meio da mordedura, podendo ser transmitida também pelaarranhadura e/ou lambedura

desses animais (SECRETARIA DE SAÚDE DO PARANÁ, 2022).

Figura 8 – Ciclo Epidemiológico da Raiva



Fonte: https://folhadooeste.com.br/raiva-humana-%C3%A9-uma- doen%C3%A7a-quetem-deixado-em-alerta-os-%C3%B3rg%C3%A3os-de-sa%C3%BAde-1.1993690

O período de incubação é variável, com uma média de 45 dias no ser humano, podendo ser mais curto em crianças. O período de incubação está relacionado à localização, extensão e profundidade da mordedura, arranhadura, lambedura ou tipo de contato com a saliva do animal infectado, da proximidade da porta de entrada com o cérebro e troncos nervosos; e concentração de partículas virais inoculadas e cepa viral.

Após o período de incubação, surgem os sinais e sintomas clínicos inespecíficos da raiva, que duram, em média, de dois a 10 dias. Nesse período, o paciente apresenta: mal-estar geral; pequeno aumento de temperatura; anorexia; cefaleia; náuseas; dor de garganta; entorpecimento; irritabilidade; e sensação de angústia.

Podem ocorrer linfoadenopatia, hiperestesia e parestesia no trajeto de nervos periféricos, próximos ao local da mordedura, e alterações de comportamento.

A infecção da raiva progride, surgindo manifestações mais graves e complicadas, como ansiedade e hiperexcitabilidade crescentes; febre; delírios; espasmos musculares involuntários, generalizados e/ou convulsões.

Espasmos dos músculos da laringe, faringe e língua ocorrem quando o paciente vê ou tenta

ingerir líquido, apresentando sialorreia intensa (“hidrofobia”).

Os espasmos musculares evoluem para um quadro de paralisia, levando a alterações cardiorrespiratórias, retenção urinária e obstipação intestinal.

Observa-se, ainda, a presença de disfagia, aerofobia, hiperacusia e fotofobia(SECRETARIA DE SAÚDE DO PARANÁ, 2022).

A raiva é uma doença quase sempre fatal, para a qual a melhor medida de prevenção é a vacinação pré ou pós exposição. Quando a profilaxia antirrábicanão ocorre e a doença se instala, pode-se utilizar um protocolo de tratamento da raiva humana, baseado na indução de coma profundo, uso de antivirais e outros medicamentos específicos.

No caso de agressão por parte de algum animal, a assistência médica deve serprocurada o mais rápido possível. Quanto ao ferimento, deve-se lavar abundantemente com água e sabão e aplicar produto antisséptico.

O esquema de profilaxia da raiva humana deve ser prescrito pelo médico ou enfermeiro, que avaliará o caso, indicando a aplicação de vacina e/ou soro. Nos casos de agressão por cães e gatos, quando possível, observar o animalpor 10 dias, para ver se ele manifesta doença ou morre.

A vacinação anual de cães e gatos é eficaz na prevenção da raiva nessesanimais, o que, consequentemente, previne também a raiva humana (SECRETARIA DE SAÚDE DO PARANÁ, 2022).

LEITURA COMPLEMENTAR

Vamos aprender um pouco mais sobre a raiva?

Acesse: http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2012/v10n4/a3037.pdf

IST CAUSADAS POR VÍRUS

AIDS

O HIV (***h**uman **i**mmunodeficiency **v**irus*, traduzido para Vírus da Imunodeficiência Adquirida) é o vírus da AIDS (***a**cquired **i**mmunological **d**eficiency **s**yndrome*, traduzido para

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida). O HIV ataca o sistema imunológico, podendo levar à doença (AIDS).

A transmissão ocorre por meio de relações sexuais com parceiros portadores do vírus e de transfusões com sangue contaminado. Mulheres grávidas portadoras de HIV podem transmitir o vírus para o feto através da placenta ou através da amamentação. A infecção pelo HIV pode ser prevenida com o usode camisinha nas relações sexuais.

A AIDS é dividida em três fases:

1ª fase - Infecção aguda: ocorre entre a 1ª e 3ª semana após o contato com ovírus. Nessa fase, o paciente apresenta febre, dor de cabeça, diarreia, náuseas, vômitos, perda de peso e aparecimento de ínguas pelo corpo.

Por ter sinais e sintomas inespecíficos, pode deixar de ser diagnosticada, porque lembra outras infecções virais.

2ª fase - Fase assintomática: o paciente pode ficar anos sem apresentarsinais e sintomas.

3ª fase - Fase sintomática: o paciente apresenta infecções oportunistas, quecaracterizam a AIDS (ex.: tuberculose, neurotoxoplasmose e alguns tipos de câncer) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Figura 9 – Lesões na pele provocadas pelo HIV

Fonte: https://www.mdsaude.com/doencas-infecciosas/dst/aids-hiv-fotos/

O diagnóstico se dá através de testagem para HIV, podendo ser realizada no serviço de saúde. O tratamento está disponível no SUS, sendo indicado paratodas as pessoas que têm HIV/AIDS, independentemente da contagem de células de defesa. O tratamento precoce e a adesão aos medicamentos reduzem as complicações da infecção e a transmissão do vírus

na comunidade, melhoram a qualidade de vida e diminuem a morbimortalidade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

ONDE PESQUISAR

O Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) faz um trabalho superbacana com divulgações sobre a doença. Conheça esse projeto:

https://unaids.org.br/

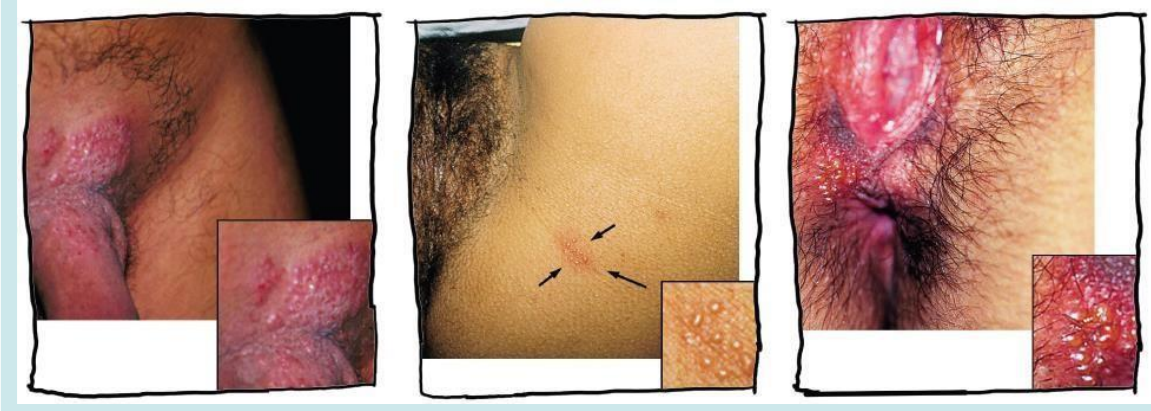
HERPES GENITAL

É causada por vírus e pode acarretar lesões em qualquer parte do corpo, sendo mais frequente nas regiões labiais e anogenitais. É transmitida pela relação sexual desprotegida com uma pessoa infectada. Os sinais e sintomas são pequenas bolhas agrupadas, que se rompem e se tornam feridas dolorosas no pênis, ânus, vulva, vagina ou colo do útero. Antes de surgirem asbolhas, pode haver formigamento, ardência, vermelhidão e coceira no local, além de febre e mal-estar.

As feridas podem durar de duas a três semanas e desaparecer, mesmo semtratamento, mas a pessoa continua infectada.

No herpes genital, os sinais e os sintomas podem reaparecer, dependendo de fatores como estresse, cansaço, esforço exagerado, febre, menstruação, exposição prolongada ao sol, traumatismo ou uso de antibióticos (MINISTÉRIODA SAÚDE, 2016).

Figura 10 – Sinais e sintomas do herpes genital



Fonte: Ministério da Saúde (2016).

HPV (PAPILOMAVÍRUS HUMANO)

O HPV (Papilomavírus Humano) é um vírus que causa uma IST conhecida como condiloma acuminado, verruga anogenital, “cavalo de crista” ou “crista degalo”.

O HPV é transmitido pela via sexual, mesmo em relações sem penetração (contato oral-genital e genital-genital).

Os sinais e sintomas são verrugas não dolorosas, isoladas ou agrupadas, que aparecem nos órgãos genitais. Podem aparecer no pênis, no ânus, na vagina, na vulva, no colo do útero, na boca e na garganta. O vírus pode ficar latente no corpo e os sinais e sintomas podem aparecer alguns dias ou anos após o contágio (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

Figura 11 – Sinais e sintomas do HPV

Fonte: Ministério da Saúde (2016)

Alguns tipos de HPV podem causar câncer, principalmente, no colo do útero eno ânus. Por isso, é importante realizar o exame preventivo de câncer de colo uterino (Papanicolau) periodicamente.

A vacina quadrivalente protege contra o HPV tipos 6 e 11 (que causam verrugas genitais) e 16 e 18 (que causam câncer do colo de útero). Está disponível no SUS para meninas na faixa etária de 9 a 13 anos, com esquemavacinal de duas doses (0 e 6 meses). Também está disponível para mulheres vivendo com HIV, na faixa etária de 9 a 26 anos de idade, com esquema diferenciado das doses (0, 2 e 6 meses) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

HEPATITE B

É causada pelo vírus da hepatite B (HBV) e ataca o fígado. É uma infecção silenciosa e raramente apresenta sinais e sintomas. Quando aparecem, não são característicos

apenas dessa infecção. Nas fases mais avançadas, são mais evidentes. Após a segunda ou terceira semana, a pessoa pode apresentar urina escura, fezes pálidas e icterícia (ocorre em 20% dos pacientes).

Pode evoluir de duas formas: infecção aguda (tem curta duração e resolução espontânea) e crônica (quando persiste por mais de seis meses).

O vírus da hepatite B pode ser transmitido por relações sexuais sem camisinha com uma pessoa infectada; transmissão vertical (da mãe infectada para a criança); compartilhamento de: material para uso de drogas (seringas, agulhas, cachimbos); material de higiene pessoal (lâminas de barbear e depilar, escova de dente); material para manicure e pedicure não descartável ou não esterilizado; realização de tatuagem ou colocação de piercing sem uso de material descartável e normas de biossegurança (a tinta também tem que ser de uso individual); e contato com sangue infectado.O diagnóstico é realizado através de teste rápido ou exame de sangue em laboratório. Em caso reagente, deve-se encaminhar a pessoa ao serviço de referência para conclusão do diagnóstico.

O diagnóstico precoce tem impacto significativo na transmissão e morbimortalidade da doença. O tratamento da Hepatite B está disponível no SUS e deve ser realizado em um serviço de referência. Somente o médico pode definir se o tratamento é necessário (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

HEPATITE C

É causada pelo vírus da hepatite C (HCV). A infecção pode evoluir para a forma crônica em até 80% dos casos. Cerca de 20% dos infectados crônicos podem evoluir para cirrose hepática. Entre 1% a 5% dos infectados crônicospodem evoluir para câncer de fígado.

O vírus da hepatite C pode ser transmitido por via parenteral (contato com sangue infectado); transfusão de sangue e hemoderivados ou transplante de órgão antes de 1993, quando não era obrigatória a triagem para hepatite C nos bancos de sangue; relações sexuais sem camisinha com uma pessoa infectada; transmissão vertical (da mãe infectada para a criança); compartilhamento de material para uso de drogas (seringas, agulhas, cachimbos); material de higiene pessoal (lâminas de barbear e depilar, escova de dente); material para manicure e pedicure não descartável ou não esterilizado; realização de tatuagem ou colocação de *piercing* sem uso de material descartável e normas de biossegurança (a tinta também tem que ser de uso individual).

O diagnóstico se faz por teste rápido ou exame de sangue em laboratório. Em caso

reagente, encaminhar a pessoa ao serviço de referência para conclusãodo diagnóstico.

O tratamento para hepatite C está disponível no SUS e deve ser realizado emum serviço de referência. Somente o médico pode definir se o tratamento é necessário (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2016).

LEITURA COMPLEMENTAR

Você conhece todos os tipos de hepatites e sabe diferenciá-las? Não? Que tal aprender mais sobre as hepatites?

Sugiro a leitura da cartilha A, B, C, D, E de Hepatites para Comunicadores.

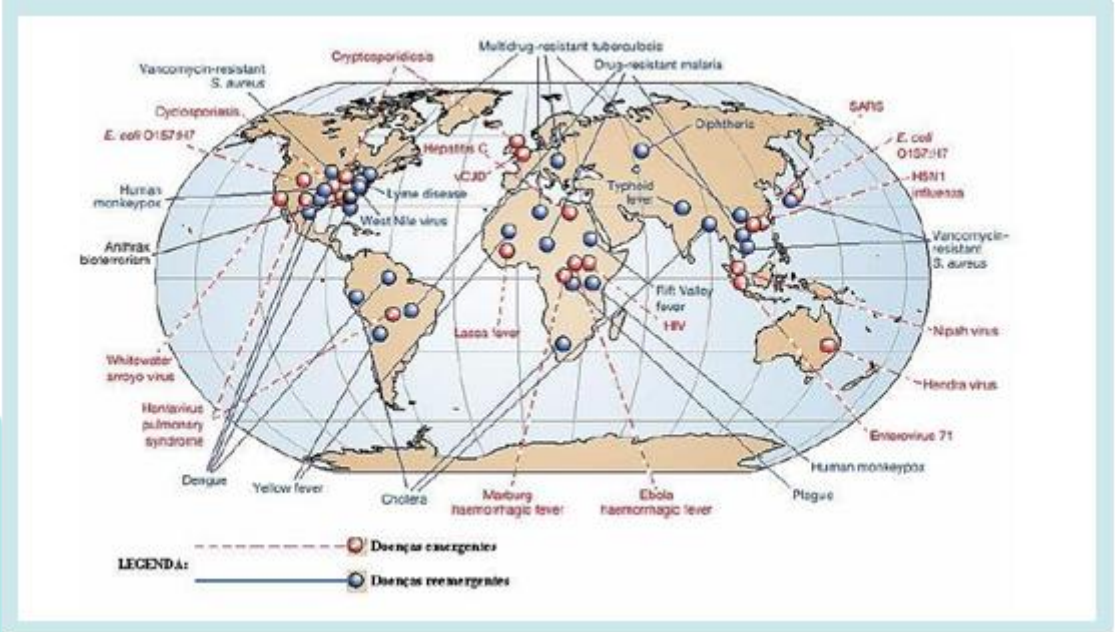
Basta clicar em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/hepatites_abcde.pdf

DOENÇAS EMERGENTES E REEMERGENTES

DOENÇAS EMERGENTES: são aquelas que surgem com impacto significativosobre o ser humano, devido à sua gravidade em acometer órgãos e sistemas principais e potencialidade de deixar sequelas limitadoras e mesmo morte, pelas repercussões sociais relacionadas à sua prevalência. Um exemplo de doença emergente é a COVID19.

DOENÇAS REEMERGENTES: são aquelas que reaparecem após um longo período de declínio. É o caso da dengue, por exemplo.

Figura 12 – Exemplos de doenças emergentes e reemergentes



Fonte: Extraído e adaptado de MORENS *et al.* (2004, p. 243.).

RESUMO DA UNIDADE

Nesta Unidade vimos que os vírus não possuem organização celular, mas, mesmo assim apresentam metabolismo e se reproduzem (desde que no interior de uma célula).

Os vírus podem causar doenças em todos os organismos vivos. Chamamosessas infecções de viroses.

As viroses podem ser transmitidas de pessoas para pessoas ou através de vetores. Como não são considerados seres vivos,os antibióticos não tem efeitos sobre eles.

UNIDADE V

RESPOSTA IMUNOLÓGICA FRENTE AOS MICROORGANISMOS

OBJETIVOS

- **Diferenciar e caracterizar os tipos de resposta imune inata e adaptativa;**
- **Compreender a estrutura e a função dos antígenos e dos anticorpos**

META DA UNIDADE

Até aqui, vimos como são os microrganismose como eles causam doenças nos humanos. A partir desta Unidade, veremos como nosso sistema imunológico reage à invasão desses organismos. Nosso sistema imunológico possui uma série de células e moléculas que reconhecem tais microrganismos invasores e criam respostas para combatê-los.

INTRODUÇÃO

A imunologia é a parte da Biologia que estuda a imunidade e a resposta imune. Quando falamos em imunidade, estamos falando da resistência do nosso organismo às doenças infecciosas. Quem nos confere essa resistência é o nosso sistema imune.

O **sistema imune** é o conjunto de células, tecidos e moléculas que medeiam aresistência a infecções, provocando uma **resposta imunológica,** a qual se trata de uma reação coordenada dessas células e moléculas aos microrganismos infecciosos

Resumindo, podemos dizer que **a função do sistema imune é de prevenir infecções e erradicar infecçõesestabelecidas** (ABBAS *et al.,* 2015)

Nós apresentamos doistipos de imunidades:

a) IMUNIDADE INATA (NATURAL OU NATIVA): está presente em todos os indivíduos saudáveis. É a imunidade preparada para bloquear a entrada de microrganismos e rapidamente eliminar aqueles que conseguem entrar nos tecidos dos hospedeiros.

b) IMUNIDADE ADAPTATIVA (ESPECÍFICA OU ADQUIRIDA): é o tipo de defesa do hospedeiro estimulada pelos microrganismos que invadem os tecidos, isto é, ela se adapta à presença dos invasores microbianos (ABBAS *et al.*, 2015)

O nosso sistema imunológico é formado por um conjunto de células especializadas na resistência aos microrganismos invasores. Vamosconhecer essas células?

CÉLULAS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

LINFÓCITOS

Os linfócitos são as únicas células com receptores específicos para **antígenos** e são os principais mediadores da imunidade adaptativa.

Mas o que são antígenos?

Antígenos são moléculas desconhecidas para o nosso organismo. Moléculas que se destacam de células estranhas, tais como bactérias, fungos, protozoários ou mesmo de vírus podem ser consideradas antígenos. As toxinas liberadas pelas bactérias também são exemplos desubstâncias que podem se ligar a anticorpos (RIBEIRO, 2019).

Os antígenos podem ser definidos também como moléculas que podem se ligar aos **anticorpos (imunoglobulinas).**

Os linfócitos possuem, então, receptores para os antígenos. Os linfócitos são classificados em B e T:

a) **LINFÓCITOS B:** os linfócitos B são as únicas células do nosso organismo capaz de produzir anticorpos (imunoglobulinas) e dessa forma, participam da imunidade humoral.

b) **LINFÓCITOS T:** possuem receptores que reconhecem fragmentos de peptídeos de antígenos. Os linfócitos T são subdivididos em:

   b1) T CD4+ = helper ou auxiliares: ajudam linfócitos B a produzirem anticorpos e auxiliam os fagócitos a destruírem os microrganismos fagocitados.

   b2) T CD8+ = citotóxicos ou citolíticos: destroem células que abrigam micróbios intracelulares.

c) **Linfócitos NK (Natural Killers):** são mediadores de imunidade inata. Não expressam receptores de antígeno como as células B ou células T. Importante contra vírus e tumores (ABBAS *et al.*, 2015).

CÉLULAS APRESENTADORAS DE ANTÍGENOS OU ANTIGEN PRESENTING CELLS (APCs)

Nossa pele e nossas mucosas podem ser portas de entrada para microrganismos. Por isso, esses tecidos possuem células especializadas,localizadas abaixo do epitélio, as quais capturam os antígenos e os transportam para tecidos linfoides (RIBEIRO, 2019).

Essas células fazem a fagocitose do antígeno e, por isso, são chamadas defagócitos. São elas:

CÉLULAS DENDRÍTICAS

A função de APC é melhor representada pelas células dendríticas. Esse nome se deve ao fato de a célula apresentar processos dendríticos longos.

As células dendríticas capturam antígenos proteicos dos microrganismos que entram através do epitélio e transportam o antígeno para os linfonodosregionais.

Elas exibem partes dos antígenos capturados para serem reconhecidas pelos linfócitos T (RIBEIRO, 2019).

MACRÓFAGOS

Células grandes com vacúolos citoplasmáticos que realizam fagocitose e apresentam os antígenos para os linfócitos T (ROITT, 2018).

LEUCÓCITOS POLIMORFONUCLEARES OU GRANULÓCITOS

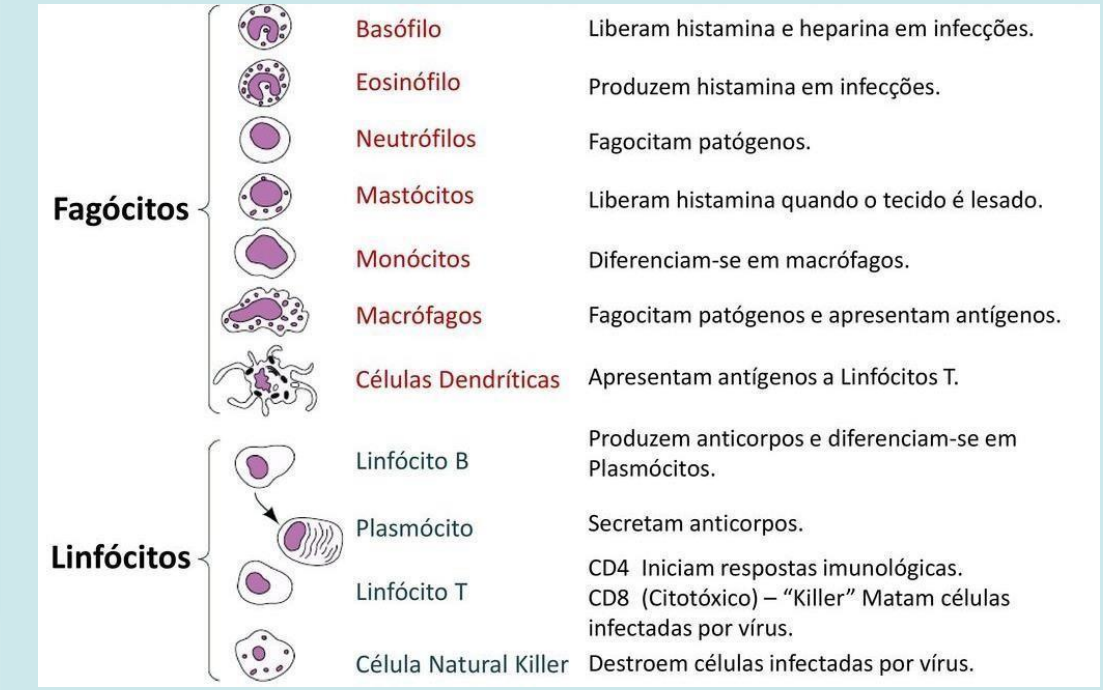
São células que possuem inúmeros grânulos no citoplasma:

a) Neutrófilos: realizam fagocitose.

b) Eosinófilos: realizam a defesa contraparasitas e vermes.

c) Mastócitos/Basófilos: participam dosprocessos de alergias (RIBEIRO, 2019).

Figura 1 – Células do sistema imune



Fonte: Abbas; Lichtman (2003, p.11).

ÓRGÃOS LINFOIDES

As células que vão se diferenciar em linfócitos T deixam a medula óssea e migram para o **timo**, onde ocorre todo o processo de seleção e maturação. Apenas os linfócitos T maduros deixam o timo e caem na circulação.

As células, que vão se diferenciar em linfócitos B (LB), permanecem na **medula óssea** e, ao final de sua maturação, deixam a medula e entram na circulação, migrando para os órgãos linfoides secundários (ROITT, 2018).

Dessa forma, podemos encontrar os linfócitos em tecidos que classificamos como órgãos linfoides. Podemos classificar os órgãos linfoides em:

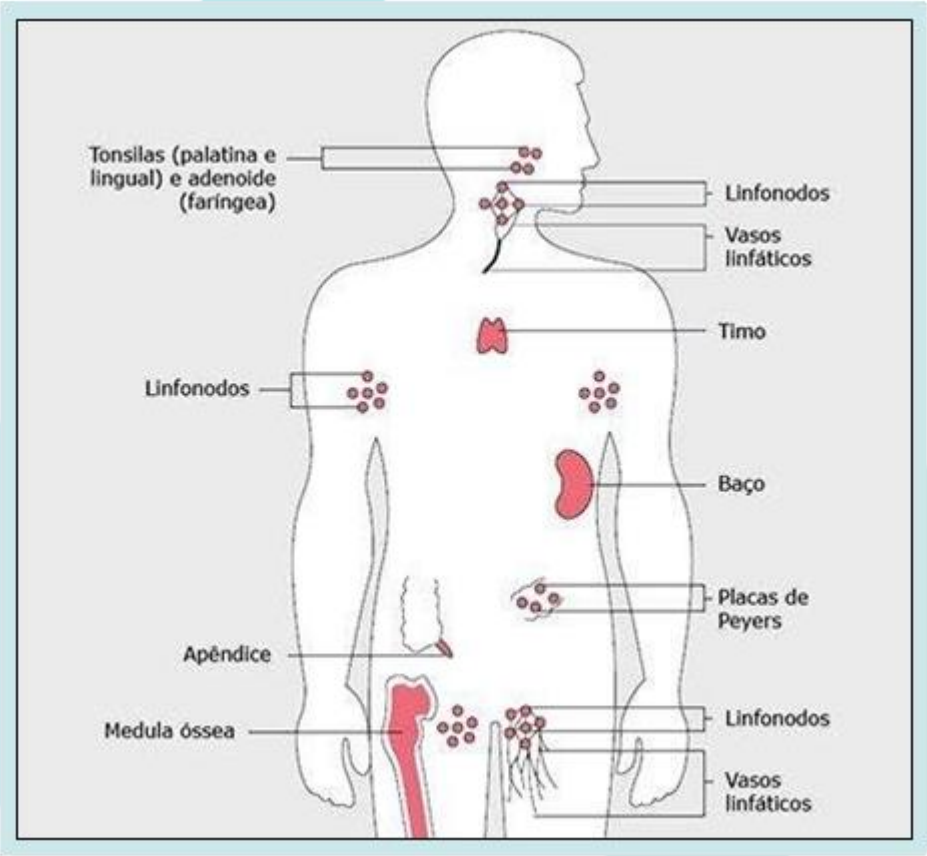
a) **Órgãos linfoides primários ou centrais:** são os locais onde ocorre a maturação dos linfócitos (T e B): .

Timo: local onde ocorre a maturação dos linfócitos T.

Medula óssea: local onde ocorre a maturação dos linfócitos B.

b) Órgãos linfoides secundários ou periféricos: são os locais para onde os linfócitos migram após a maturação e aguardam o início da resposta imune. Exemplos: Baço, linfonodos, placas de Peyer, tonsilas etc. (ABBAS *et al.*, 2015).

Figura 2 – Órgãos linfoides



Fonte: https://www.educamaisbrasil.com.br/enem/biologia/sistema-imunologico.

Agora que aprendemos os tipos de células que compõem o sistema imune e os órgãos linfoides, vamos aprender como se dá a resposta imune?

RESPOSTA IMUNE

A função fisiológica do sistema imune é a defesa contra microrganismos infecciosos, mas algumas substâncias estranhas não infecciosas também podem desencadear respostas imunes. O sistema imune é um sistema de vigilância equilibrada para iniciar e manter respostas protetoras contra verdadeiramente qualquer elemento externodanoso que encontre em nosso organismo (RIBEIRO,2019).

A reação do sistema imunológico compreende dois tipos de respostas que se relacionam entre si: uma é a resposta imunológica **inata** ou **natural**, mais imediata e com um espectro de ação alargado, atuando na presença de estruturas moleculares conservadas, presentes em agentes patogênicos. A outra é uma resposta imunológica mais específica, designada como resposta imunológica **adaptativa** ou **adquirida**, levando mais tempo para se desenvolver e é resultado da ativação de uma série de células (nomeadamente linfócitos) e moléculas solúveis (ROITT, 2018).

RESPOSTA IMUNE INATA

O indivíduo já nasce com esse tipo de imunidade e, quando um agente infeccioso tende a invadir e causar uma doença, existem barreiras químicas, físicas e mecânicas que estão a postos para realizar a defesa. Ela é a resposta inicial aos microrganismos de forma a prevenir, controlar ou eliminar a infecçãodo hospedeiro por muitos patógenos, sendo que os mecanismos imunes inatos eliminam células danificadas e iniciam o processo de reparo tecidual e ainda estimulam as respostas imunes adaptativas, bem como podem influenciar a sua natureza, a fim de torná-las otimamente efetivas contra diferentes tipos de microrganismos (ABBAS *et al.*, 2015).

A imunidade inata possui os seguintes componentes:

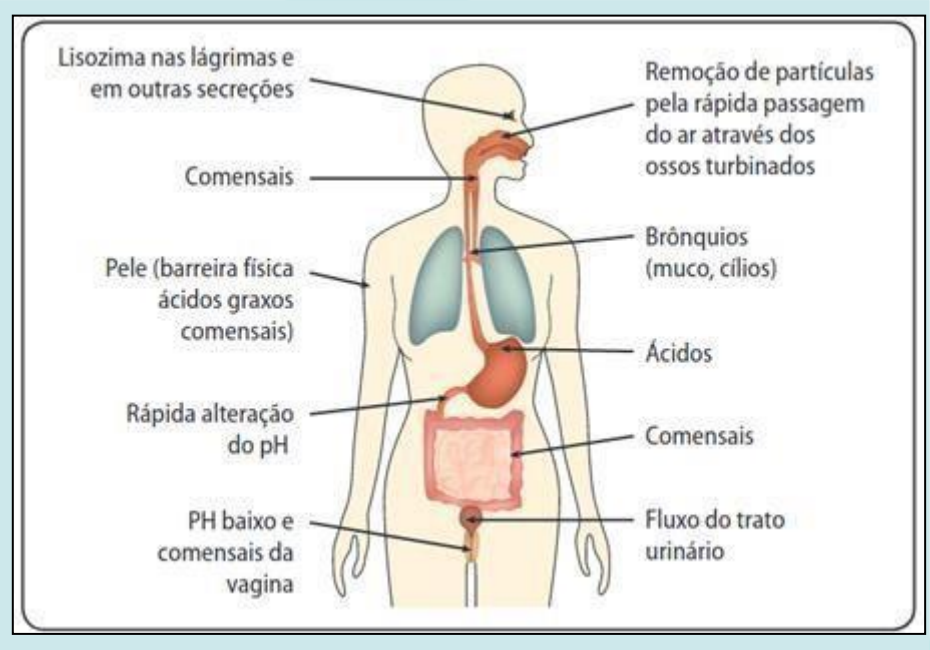
As barreiras físicas, químicas e biológicas da imunidade inata estão presentes na maioria dos órgãos, o que impede a entrada ou ajuda naeliminação de antígenos.

BARREIRAS FÍSICAS, QUÍMICAS E BIOLÓGICAS DA IMUNIDADE INATA

Entre as barreiras mecânicas anatômicas estão a pele e camadas epiteliais internas, o movimento dos intestinos e a oscilação dos cílios bronco- pulmonares. Associados a essas superfícies protetoras estão agentes químicose biológicos.

Quanto às barreiras físico-químicas, pode-se citar a pele - que possui fortes junções entre as células, as quais evitam a entrada de microrganismos, além da presença de ácidos graxos no sebo e substâncias microbicidas no suor (comoa lisozima) que impedem a sobrevivência de muitos microrganismos - e a superfície das mucosas (ROITT, 2018).

Figura 3 - Barreiras Físicas e bioquímicas presentes na imunidade inata



Fonte: Murphy *et al*. (2014 , p. 30).

Os **leucócitos** (glóbulos brancos) são as principais células atuantes naimunidade inata.

CÉLULAS SANGUÍNEAS DA IMUNIDADE INATA

Eles formam o grupo mais heterogêneo de células do sangue, tanto do ponto de vista morfológico quanto fisiológico. Embora os leucócitos desempenhem papel de defesa do organismo, cada subtipo leucocitário detém funções bastante específicas e distintas entre si que, em conjunto, estruturam o sistemaimunológico.

As principais células efetoras da imunidade inata são: macrófagos, neutrófilos, células dendríticas e células Natural Killer – NK (RIBEIRO, 2019).

MACRÓFAGOS

O macrófago é uma importante célula do sistema imune, tendo como precursoro monócito. Os macrófagos têm capacidade de realizar a fagocitose e, assim, eliminar células e partículas estranhas ao organismo.

As funções dos macrófagos se caracterizam pela neutralização, ingestão e destruição de partículas, incluindo os biopatógenos, além de processar e apresentar antígenos para os linfócitos T.

A fagocitose é um dos principais mecanismos usados pelos macrófagos,servindo de suporte à imunidade inata (ROITT, 2018).

NEUTRÓFILOS

Os neutrófilos são os leucócitos mais abundantes no sangue periférico, com importante papel nas fases precoces das reações inflamatórias e sensíveis a agentes quimiotáticos, como produtos de clivagem de frações do complemento(C3a e C5a) e substâncias liberadas por mastócitos e basófilos.

Os neutrófilos se originam na medula óssea, sendo o seu precursor mais imaturo vinculado à linhagem mieloide chamado de mieloblasto (RIBEIRO,2019).

Após o reconhecimento do microrganismo, o neutrófilo inicia a fagocitose por extensão de pseudópodes, mecanismo mediado via receptores que envolvemalvos IgG opsonizados em que, após a ligação com o receptor, parecem se “afundar” no meio intracelular em fagossomos, os quais se unem aos grânulos citoplasmáticos, iniciando a maturação do fagossomo, o que dará origem ao fagolisossomo, que assume uma capacidade microbicida, levando à degradação do seu conteúdo por meio do arsenal granular dos neutrófilos (ROITT, 2018).

Os neutrófilos funcionam por somente um a dois dias e, então, morrem. Em condições normais, os neutrófilos são eliminados da circulação e dos tecidos inflamados por meio de apoptose (ABBAS *et al.*, 2015).

CÉLULAS DENDRÍTICAS

Há vários tipos de células dendríticas, as quais compõem a terceira classe das células fagocíticas do sistema imune. A maioria das células dendríticas tem longos processos semelhantes a dedos, como os dendritos das células nervosas, o que dá a elas o seu nome (RIBEIRO, 2019).

As células dendríticas são as mais especializadas na captura e na apresentação de antígenos para os linfócitos T, fazendo, dessa forma, a ligaçãoentre a imunidade inata e a adquirida. As células dendríticas imaturas migram do sangue para residirem nos tecidos periféricos como pele, fígado e intestino e realizam tanto a fagocitose quanto a micropinocitose.

Após o encontro com um patógeno, maturam rapidamente e migram para os nódulos

linfáticos, onde encontram o ambiente adequado para a apresentação de antígenos, sendo extremamente importantes para a iniciação da resposta imune adaptativa, pois correspondem às mais potentes iniciadoras células apresentadoras de antígeno (APCs) (ABBAS *et al.*, 2015).

CÉLULAS NK (LINFÓCITOS NK)

Célula Natural Killer (NK) é um tipo de linfócito que responde à presença de infecção, mas não é específico para antígeno e, portanto, é considerado partedo sistema imune inato.

As células Natural Killer (NK) têm origem na medula óssea, a partir de um progenitor comum aos linfócitos T, constituindo de 5% a 20% das células mononucleares do sangue. São uma importante linha de defesa inespecífica, reconhecendo e lisando células infectadas, sendo que ainda recrutam neutrófilos e macrófagos, ativam células dendríticas e linfócitos T e B (ABBAS*et al.*, 2015).

PROCESSOS DE DEFESA NA IMUNIDADE INATA

FAGOCITOSE

A função mais importante da imunidade inata é diferenciar o que pertence e o que não pertence ao organismo. Essa habilidade de distinguir entre o próprio e o não próprio é necessária para proteger o organismo contra invasores patogênicos e para eliminar células modificadas ou alteradas (ex. células malignas).

Os patógenos têm a capacidade de se replicar intracelularmente (vírus e algumas bactérias e parasitas) ou extracelularmente (a maioria das bactérias, fungos e parasitas), sendo que alguns componentes do sistema evoluíram para proteger o organismo contra esses diferentes tipos de patógenos (RIBEIRO, 2019).

Quando agentes infecciosos ultrapassam as barreiras epiteliais, alcançando os tecidos subjacentes, entram em contato com populações de células da imunidade inata, como macrófagos e outras células residentes, sendo a fagocitose um processo realizado pela célula para englobar partículas sólidas e enviá-las ao seu interior para proteção do nosso organismo contra a invasão de agentes causadores de doenças. Assim, a fagocitose é um dos principais mecanismos de suporte da imunidade inata e um processo onde células mortas e partículas estranhas são captadas e, posteriormente, ingeridas por células fagocíticas (ROITT, 2018).

Figura 4 - Etapas da fagocitose

Fonte: https://brasilescola.uol.com.br/o-que-e/biologia/o-que-e-fagocitose.htm

Vários microrganismos liberam substâncias que atraem células fagocitárias. Os fagócitos podem ser estimulados por vários fatores que tornam uma partícula estranha um alvo fácil. Esses fatores, coletivamente denominados opsoninas, consistem em anticorpos e vários componentes do complemento presentes no soro (BENJAMINI *et al.*, 2002).

Sabe-se, ainda, que a fagocitose de vários microrganismos é facilitada quando esses são opsonizados e a opsonização adequada requer a ativação do sistema complemento, que pode se dar tanto pela via clássica, lecitina, como pela via alternativa, através da properdina. A recuperação depende da produção de anticorpos que agem como opsoninas, aumentando a fagocitose edeterminando a morte dos patógenos (RIBEIRO, 2019).

INDICAÇÃO DE VÍDEO

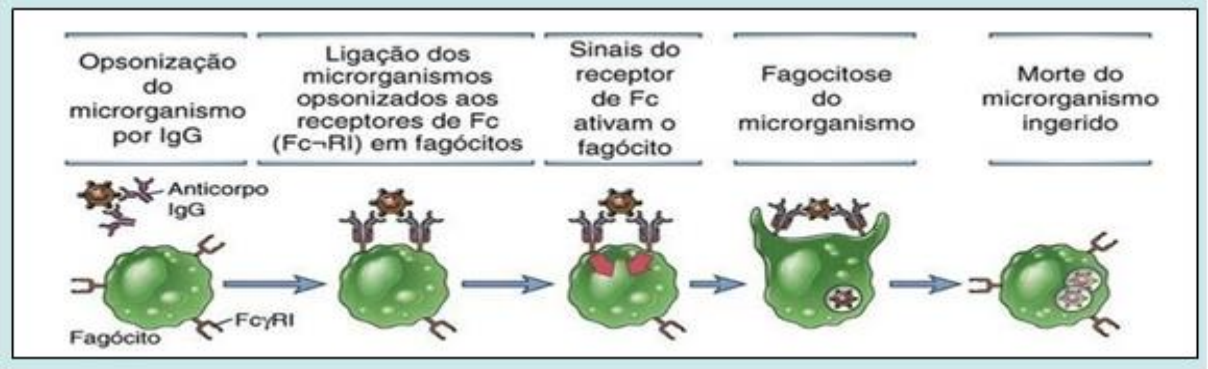
Veja uma célula fazendo fagocitose. Basta clicar no link:

https://www.youtube.com/watch?v=PHJxwBvfwgY

OPSONIZAÇÃO

A opsonização é o processo pelo qual uma opsonina (molécula química) se liga a um antígeno e facilita o seu processo fagocítico. A opsonina pode ser qualquer molécula, dentre elas iC3b, C3b e C4B (do sistema complemento) e pode revestir microrganismos patogênicos ou células próprias mortas para aumentar a capacidade de englobamento por parte dos fagócitos, como os neutrófilos e macrófagos, e gerar uma resposta imune ou realizar a limpeza do organismo (ROITT, 2018).

Figura 5 – Opsonização



Fonte: https://microimunoliga.blogspot.com/2018/08/3imunologia-sistemacomplemento. Html.

APOPTOSE

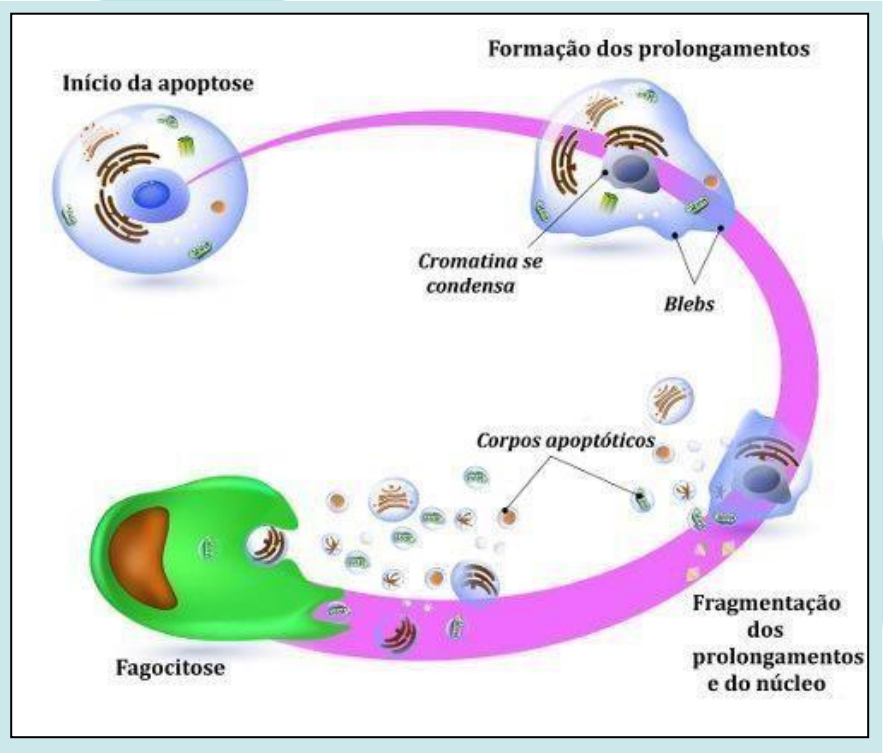
Apoptose é um processo natural, uma morte celular programada, que acontece durante o desenvolvimento, promovendo a remodelação do tecido e o desenvolvimento da homeostase. A apoptose é também importante para a função do sistema imune, particularmente no desenvolvimento embrionário (ROITT, 2018).

A apoptose é um processo ativo caracterizado pela autodigestão controlada dos constituintes celulares, devido à ativação de proteases endógenas. A ativação dessas proteases compromete a integridade do citoesqueleto, provocando verdadeiro colapso da estrutura celular. Em respostaà contração do volume citoplasmático, a membrana celular forma bolhas e se altera o posicionamento de seus lipídios constituintes.

Durante a apoptose, ocorrem alterações características no núcleo celular graças à ativação de endonucleases que degradam o DNA. Como resultado, o núcleo se torna picnótico e a cromatina se condensa nas porções adjacentes à membrana nuclear. O núcleo entra em colapso e se fragmenta (RIBEIRO, 2019).

Simultaneamente, as bolhas que se formam no citoplasma separam a célula em fragmentos circundados por membrana, contendo partes do núcleo e organelas intactas (corpos apoptóticos). Os restos celulares são fagocitados pelos macrófagos teciduais ou células adjacentes. A apoptose pode ser deflagrada por estímulos externos, através de receptores específicos na superfície celular, chamados receptores da morte, ou por estímulos internos deestresse intracelular, tais como lesão do DNA ou perturbações no ciclo celular ou nas vias metabólicas (ABBAS *et al.*, 2015).

Figura 6 – Apoptose



Fonte: https://brasilescola.uol.com.br/biologia/apoptose.htm.

LEITURA COMPLEMENTAR

Vamos aprender um pouco mais sobre a apoptose?

Sugiro a leitura do *artigo Apoptose como perspectiva de cura do câncer*, de Araújo *et al.* (2019), disponível em:

https://www.mastereditora.com.br/periodico/20191115_0727372.pdf#page=32

SISTEMA COMPLEMENTO

O Sistema Complemento (SC) é constituído por uma família de mais de 20 glicoproteínas plasmáticas, **sintetizadas** principalmente no fígado, mas também por macrófagos e fibroblastos.

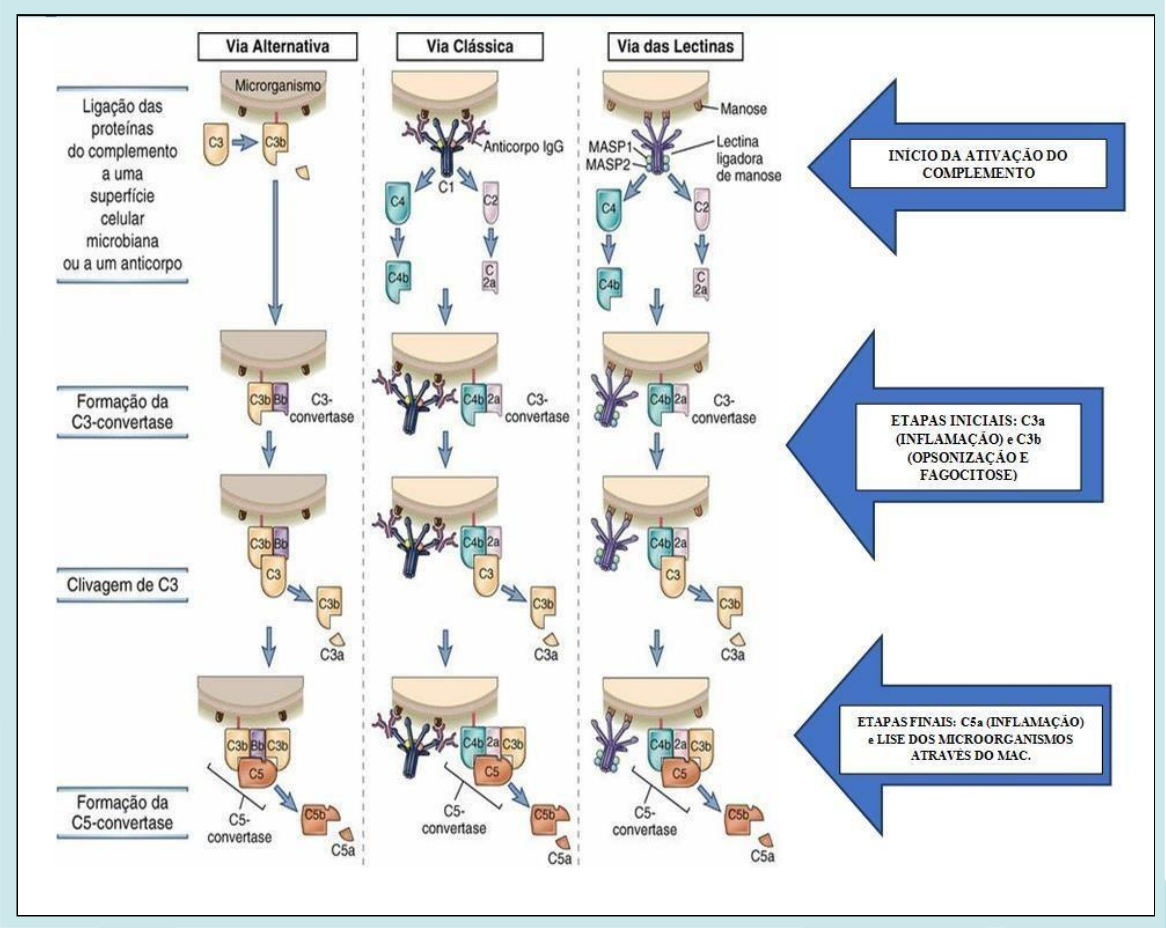
Cada componente ativado no SC adquire atividade proteolítica, ativando os elementos seguintes em cascata. Ao longo do processo, ocorre a produção dediversos mediadores que alteram a permeabilidade vascular e contribuem para o desenvolvimento da resposta inflamatória. Finalmente, ocorre a formação docomplexo de ataque à membrana (MAC), que promove a lise osmótica da célula-alvo, favorecendo a eliminação do agente infeccioso (ROITT, 2018).

Assim, o sistema complemento tem como função a eliminação de um agente estranho pela ativação de mecanismos inespecíficos, que se constitui de fagocitose (quando algumas proteínas ativadas do complemento se unem a bactérias, opsonizando-as para ingestão pelos fagócitos portadores de receptores do complemento), reação inflamatória (quando os pequenos fragmentos de proteínas promovem eventos vasculares e recrutam fagócitos ao local da atividade inflamatória) e lise (quando, uma vez desencadeada a cascata, os componentes terminais do complemento lesam certas bactérias, vírus e células, com a formação de poros na membrana celular).

Para que esse sistema expresse sua atividade, é necessária sua ativação prévia. As atividades mais importantes de defesa do hospedeiro são efetuadaspor C3 e C5 (proteínas), estruturalmente semelhantes (ROITT, 2018).

O sistema complemento pode ser ativado por três vias diferentes: via alternativa, via clássica e via das lectinas, conforme demonstra a FIG. 7.

FIGURA 7 - Vias alternativa, clássica e das lecitinas do sistema complemento

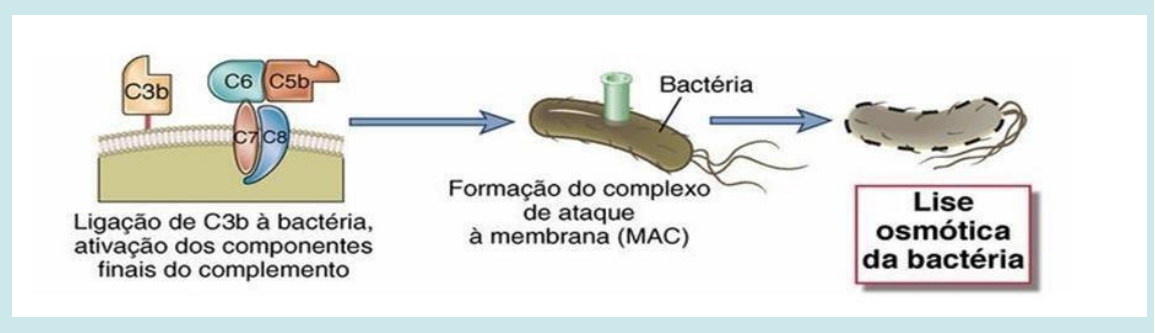


Fonte: https://microimunoliga.blogspot.com/2018/08/3imunologia-sistema-complemento.html.

No processo de ativação, que envolve uma série de etapas proteolíticas, uma proteína precursora inativa é clivada para fornecer um grande fragmento ativo.Ela se une à superfície celular e contribui para a próxima clivagem e um pequeno fragmento peptídico que é liberado serve como mediador de respostainflamatória. São três vias cuja ativação contribui para a integração dos mecanismos efetores da imunidade inata e adaptativa e cada uma delas gera uma convertase de C3 por um caminho diferente, determinando que as principais moléculas efetoras e os eventos tardios sejam os mesmos para as três vias.

Na via terminal comum, as C3 geradas pelas três vias do complemento iniciam a ativação dos componentes da via terminal do SC, que se clivam de C5, produzindo fragmentos os quais apresentam propriedades altamente quimiotáticas para neutrófilos e outras células inflamatórias e a C5b forma o núcleo para a formação do complexo de ataque à membrana, consistindo em componentes do complemento que podem levar à formação do complexo terminal do componente (ROITT, 2018)

Figura 8 – Formação do Complexo de Ataque à Membrana (MAC) pelo Sistema Complemento



Fonte: https://microimunoliga.blogspot.com/2018/08/3imunologia-sistema-complemento.html.

INDICAÇÃO DE VÍDEO

Para aprender mais sobre o Sistema Complemento, sugiro que você assista ao vídeo *Sistema Complemento*, do Imuno Canal. Disponível em:

https://www.youtube.com/watch?v=nweFcvw7npA

RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA OU ADQUIRIDA

A resposta imune adaptativa ou adquirida se desenvolve tardiamente, após ocontato com o antígeno e, por isso, é mais eficaz contra as infecções. Os linfócitos são as principais células da resposta imune adaptativa.

A imunidade adquirida é uma contraposição à resposta inata, pois depende da ativação de células especializadas, tais como os linfócitos e moléculas solúveisproduzidas por ele. Esse tipo de resposta é ativada através de um estímulo pela exposição a antígenos e aumenta em magnitude e capacidade defensiva em cada exposição (ABBAS *et al.*, 2015).

A resposta imune adaptativa apresenta algumas propriedades:

a) **Especificidade:** é específica para cada antígeno, apresentando distinção para diferentes porções de uma proteína complexa, um polissacarídeo ouqualquer macromolécula.

b) **Diversidade:** o sistema imune é capaz de reconhecer milhares de antígenos diferentes e produzir uma resposta adequada para cada um deles.

c) **Memória:** o antígeno apresentado uma vez é “lembrado” e a resposta subsequente

àquele antígeno é mais rápida e eficaz se comparada à resposta que ocorreu após a primeira exposição.

d) **Sensibilidade:** garante que o sistema imune adaptativo discrimine os antígenos próprios daqueles não próprios (estranhos) (ABBAS *et al.*, 2015).

Existem diferenças entre os tipos de reconhecimento antigênico por parte doslinfócitos T e B (imunidadeadquirida) e por parte dos fagócitos (imunidade inata).

As diferenças fundamentais entre ambas (imunidade inata e imunidade adquirida) se distinguem em três aspectos principais:

a) **Tempo de resposta:** a resposta inata se inicia minutos após o organismo ter sido invadido por um patógeno, enquanto a resposta adquirida demora dias para se manifestar.

b) **Tamanho do repertório:** o repertório da imunidade adquirida é bem maior do que o da imunidade inata.

c) **Capacidade de memória:** propriedade exclusiva daimunidade adquirida (ABBAS *et al.*, 2015).

LEITURA COMPLEMENTAR

Antes de continuarmos com nossos estudos em Imunologia, sugiro quevocê faça a leitura do artigo *Resposta Imune a Doenças Infecciosas*, deCoelho-Castelo *et al.*, disponível em: https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/208/209

CÉLULAS DA RESPOSTA IMUNE ADAPTATIVA

LINFÓCITOS

Os linfócitos são as células responsáveis pela imunidade adquirida. São encontrados no sangue, contribuindo para 20-40% dos leucócitos. Dividem-seem linfócitos T, linfócitos B e linfócitos NK (Natural Killers), sendo o linfócito T responsável, principalmente, pelo auxílio ao sistema imunitário e resposta imune celular; o linfócito B responsável pela resposta imunitária humoral e os linfócitos NK pela resposta imunitária inespecífica ou inata (ABBAS *et al.*, 2015).

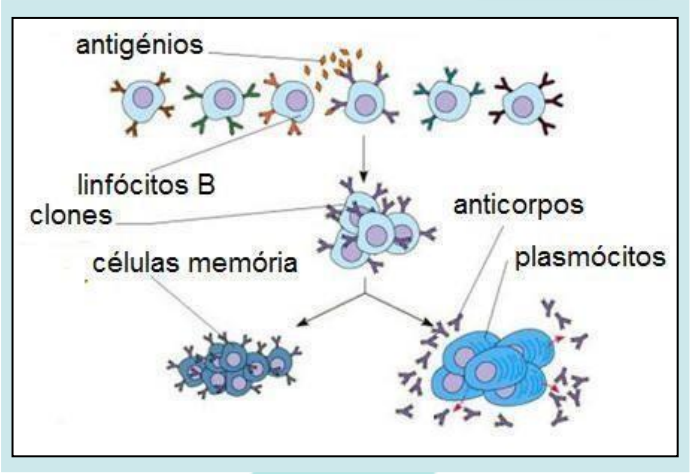
Em relação à ação dos linfócitos na imunidade adaptativa, existem dois tipos de respostas imunes: **imunidade humoral** e **imunidade mediada por célula**ou **celular**.

A imunidade humoral é mediada pelos anticorpos (imunoglobulinas) que são produzidos pelos linfócitos B e que atuam reconhecendo os antígenos microbianos, neutralizando a infectividade de microrganismos e focando em sua eliminação por vários mecanismos de defesa, sendo o principal meio contra os microrganismos extracelulares. A imunidade mediada por célulaé feitapelos linfócitos T e atua nos microrganismos intracelulares.

Os pequenos linfócitos T e B, que se diferenciam no timo e medula óssea, respectivamente, mas que ainda não se encontraram com o antígeno, são referidos como linfócitos virgens ou em repouso. Esses linfócitos virgens circulam do sangue para os tecidos linfoides periféricos (secundários). Na presença de uma infecção, os linfócitos que reconhecem o agente infeccioso são retidos no tecido linfoide, onde se proliferam e se diferenciam em células efetoras, capazes de responder à infecção.

Os espaços extracelulares são protegidos pela resposta imune humoral, na qual os anticorpos produzidos pelas células B causam a destruição dos microrganismos extracelulares e impedem a disseminação das infecções intracelulares. A ativação das células B virgens é acionada pelo antígeno e, normalmente, requer células T auxiliares (CD4+), então, as células Bse tornam ativadas e se diferenciam em célulasplasmáticas secretoras de imunoglobulinas e em células B de memória (RIBEIRO, 2019).

Figura 9 – Ativação de linfócitos B



Fonte: https://colegiovascodagama.pt/ciencias3c/doze/unidade3.html.

Os linfócitos T possuem receptores em sua membrana denominados TCR (T cell receptor). Cada clone de linfócitos possui receptor específico para um antígeno. O conjunto de todos

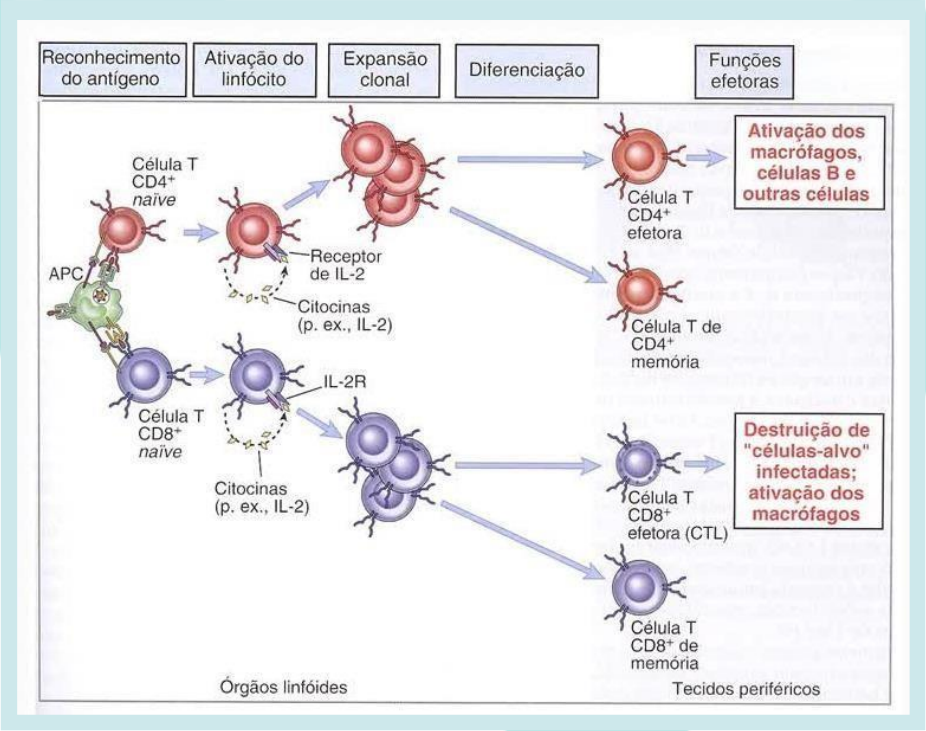
os clones forma o repertório de linfócitos capaz de responder aos mais diversos tipos de antígenos.

Os linfócitos T podem apresentar dois tipos de proteínas na superfície de suasmembranas e, por isso, podem, ainda, ser divididos em Linfócitos TCD8+ e Linfócitos T TCD4+.

O linfócito T CD4 ou T helper tem como função estimular a proliferação e diferenciação de células B (imunidade humoral) e ativar macrófagos (imunidade mediada por células), pelas citocinas que secreta.

O linfócito T CD8 ou citotóxico elimina células infectadas por vírus, células tumorais e participa da rejeição de transplantes (imunidade mediada por células) (ABBAS *et al.*, 2015).

Figura 10 – Linfócitos T CD4 e CD8



Fonte : Abbas ; L ichtman (2003 , p. 89) .

IMUNIDADE HUMORAL

A imunidade humoral se faz através dos linfócitos B. Os Linfócitos B, após serem produzidos e liberados pela medula óssea, migram dos órgãos linfoides secundários. Esse grupo celular, após ativação, é transformado em plasmócito, responsável pela produção de anticorpos (proteínas associadas à resposta imune adaptativa), que são moléculas produzidas para se ligarem, especificamente, a um antígeno (ROITT, 2018).

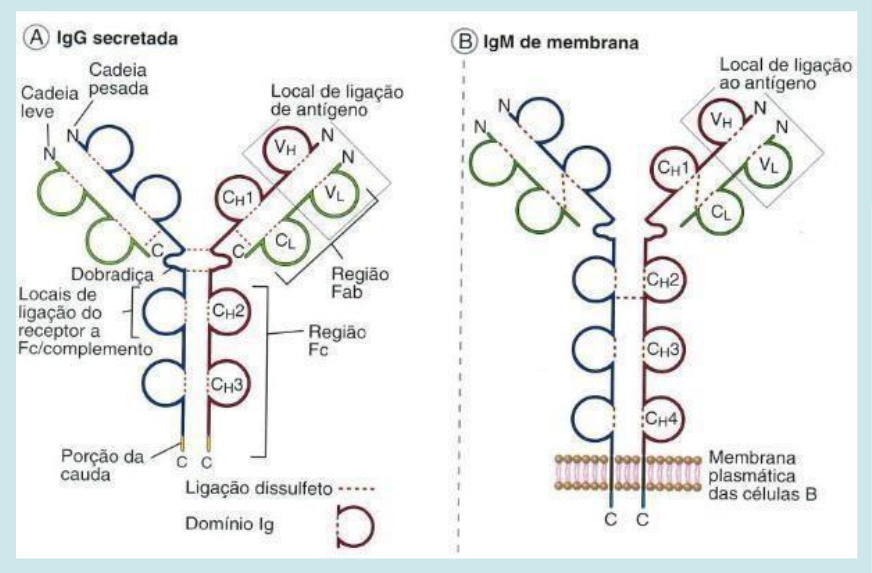
Existem dois tipos de Linfócitos B, sendo que, em alguns, a sua resposta aos antígenos peptídicos requer a ajuda dos linfócitos T auxiliares (CD4+) e esses antígenos são, por isso, denominados antígenos T dependentes. Os antígenos não proteicos não necessitam da cooperação dos linfócitos T e são denominados antígenos T independentes.

A produção de imunoglobulinas é induzida pela exposição dos Linfócitos B a um antígeno, que é reconhecido de forma específica. Todos os Linfócitos B derivados dos linfócitos B que foram estimulados pelo antígeno secretam imunoglobulinas.

As regiões constantes das imunoglobulinas são limitadas e podem-se identificar cinco tipos: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE, sendo que cada clone decélulas B pode secretar os diferentes tipos (ABBAS *et al.*, 2015).

Os anticorpos ou imunoglobulinas são glicoproteínas (Imunoglobulina = Ig) produzidas pelos Linfócitos B. Podem ser secretados ou permanecer ligados àmembrana, funcionando como receptores de célula B (BCR) para os antígenos.

Figura 11 – Imunoglobulina secretada e imunoglobulina de membrana

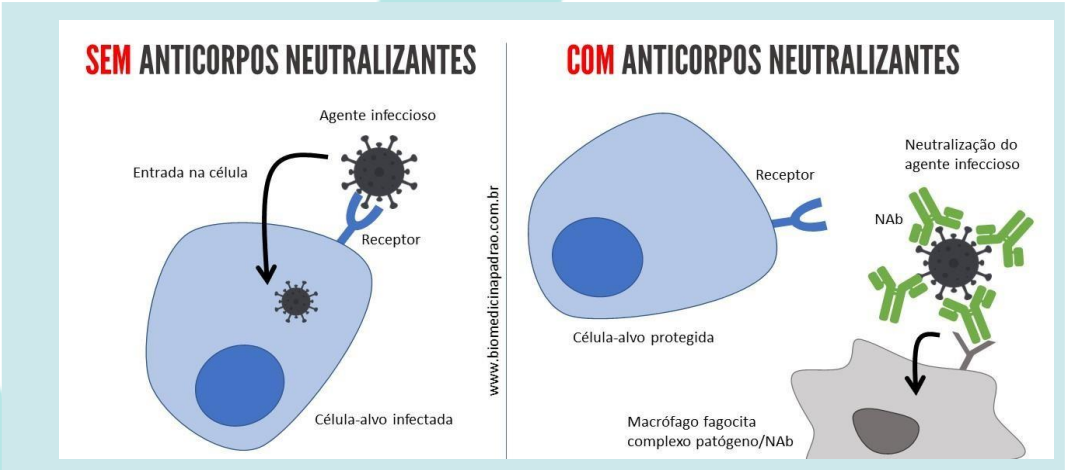


Fonte: Abbas; Lichtman (2003)

A maneira mais simples e direta de os anticorpos (Ac) protegerem o hospedeiro contra agentes patogênicos ou seus produtos tóxicos é através da neutralização. Nesse mecanismo, o Ac se liga ao patógeno (ou toxina), bloqueando o acesso às células que poderiam ser infectadas ou destruídas.

Em seguida, o patógeno neutralizado é fagocitado por macrófagos. Esse mecanismo é importante, por exemplo, contra patógenos como os vírus que, aoserem neutralizados pelos Ac, são impedidos de penetrar nas células e se replicarem (RIBEIRO, 2019).

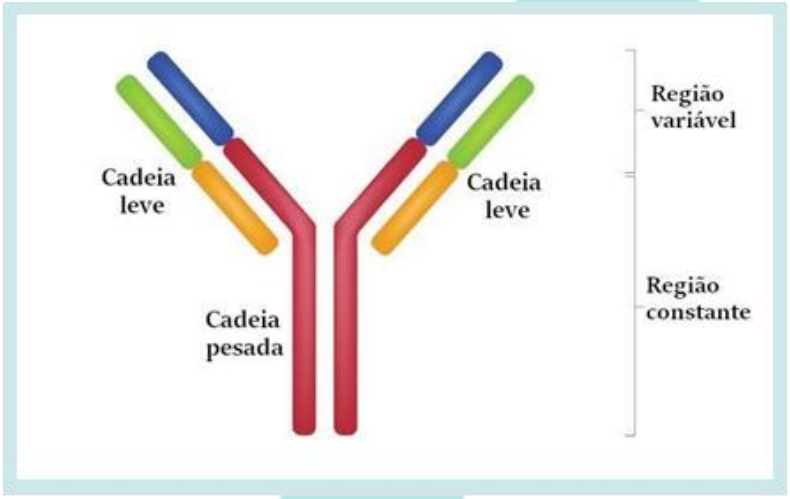
Figura 12 – Neutralização do antígeno por anticorpos



Fonte:https://www.biomedicinapadrao.com.br/2021/06/e-assim-que-anticorposneutralizantes.html.

A molécula de um anticorpo é composta por quatro cadeias polipeptídicas: duas cadeias mais longas, denominadas **cadeias pesadas**, e duas mais curtas, chamadas de **cadeias leves**. Todas as cadeias possuem sítios de ligação, regiões onde os antígenos são reconhecidos e unidos à proteína de defesa, formando o complexo antígenoanticorpo. Por fim, a molécula é "sustentada" por uma porção denominada **região constante**, que estabelece a interação entre o anticorpo e os demais componentes do sistema imunitário (ROITT, 2018).

Figura 13 - Estrutura de uma Imunoglobulina



Fonte: https://mundoeducacao.uol.com.br/biologia/anticorpos.htm.

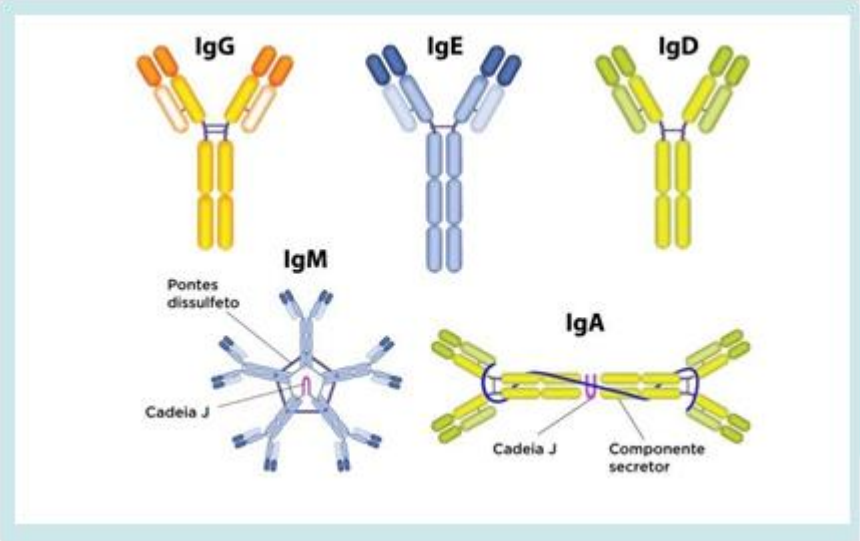
INDICAÇÃO DE VÍDEO

Vamos aprender um pouco mais sobre imunoglobulinas? Recomendo que você assista ao vídeo do ImunoCanal, disponível em:

https://www.youtube.com/watch?v=Q26mP6CbPxU

As imunoglobulinas ainda podem ser classificadas, de acordo com o tipo das cadeias pesadas e com a quantidade de unidades funcionais, em cinco classes: IgG, IgA, IgM, IgD e IgE .

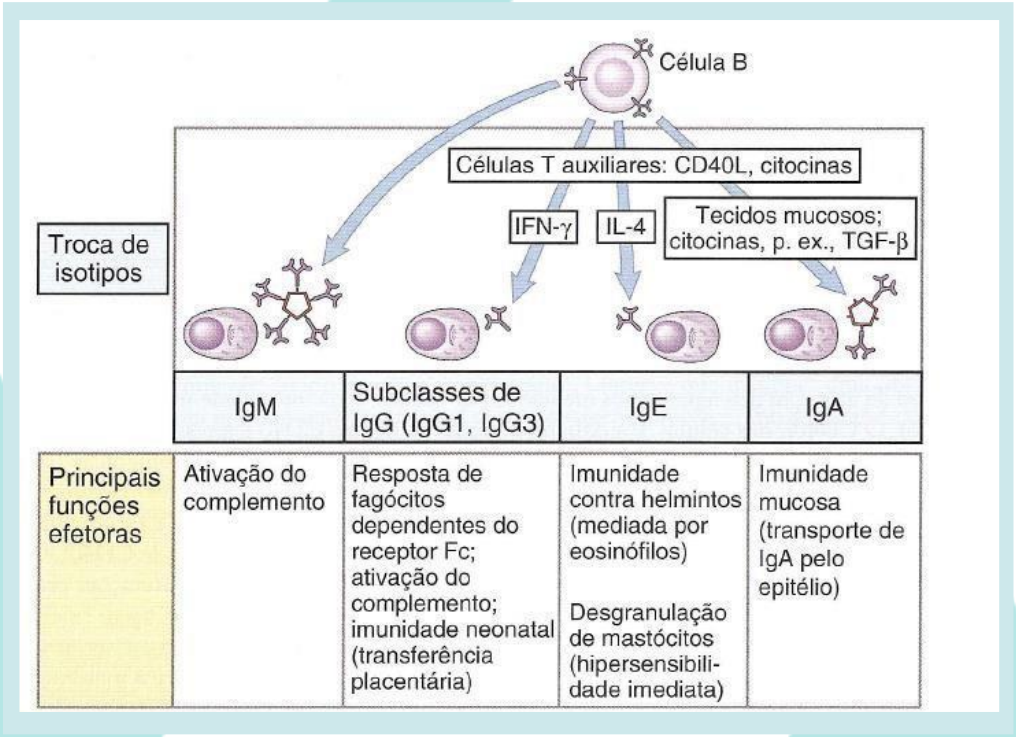
Figura 14 – Estrutura das imunoglobulinas



Fonte: https://www.todoestudo.com.br/biologia/anticorpos

A etapa de diferenciação dessas moléculas de imunoglobulinas se caracteriza pela troca da porção constante da cadeia pesada de IgM ou IgD para IgG, IgA ou IgE, processo conhecido como **mudança de classe** (ABBAS *et al.*, 2015).

Figura 15 – Mudança de classe das imunoglobulinas



Fonte: Abbas; Lichtman (2003 , p. 136).

O QUADRO 1 resume das ocorrências e funções das imunoglobulinas.

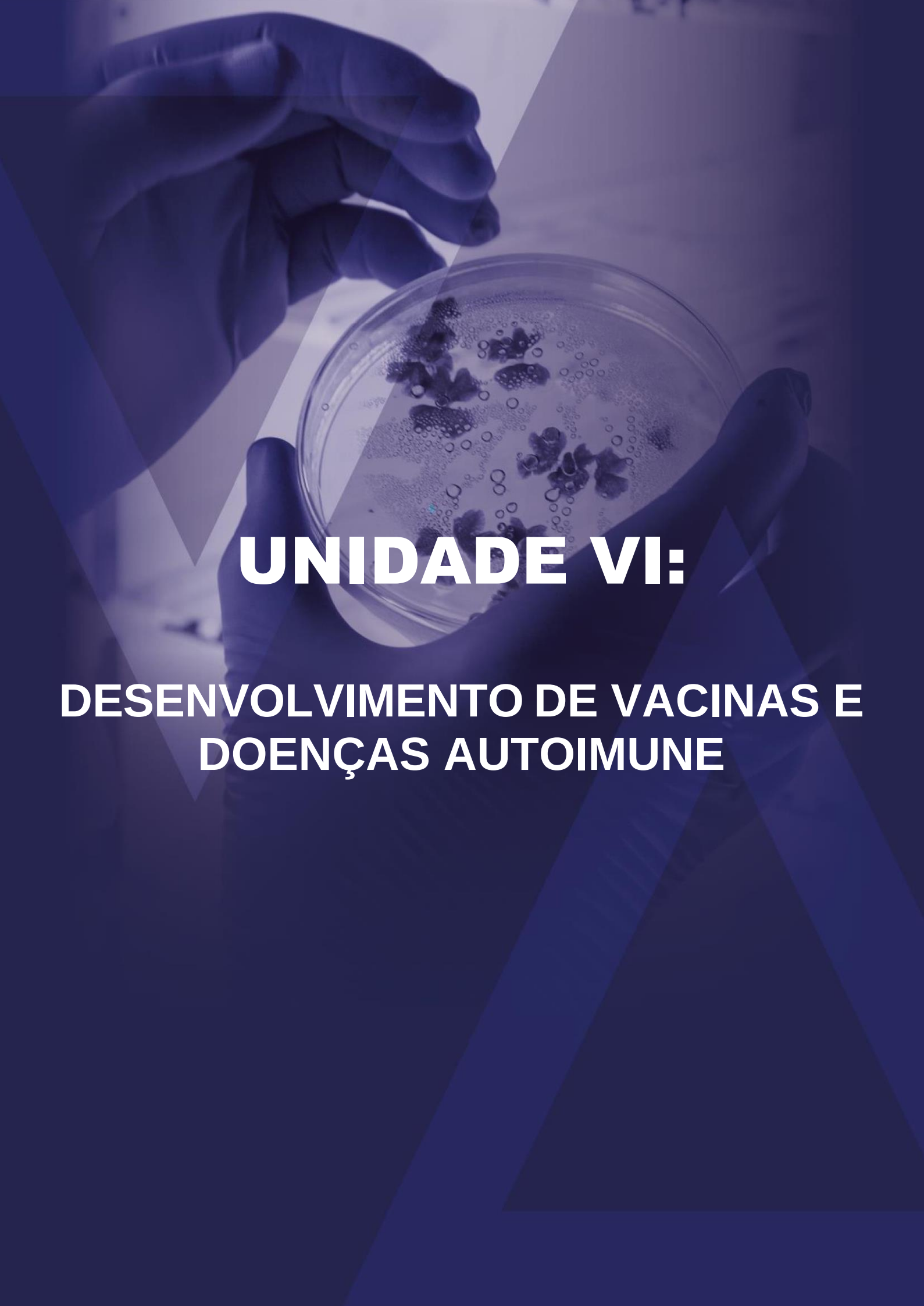
Quadro 1 – Ocorrências e funções das imunoglobulinas

	Molécula	Ocorrência	Funções
IgG	Monômero	É mais abundante no plasma e linfa. Equivale a 70-80% do total de imunoglobulinas.	• Principal imunoglobulina da imunidade adquirida. • Facilita a fagocitose dos patógenos através da opsonização e aglutinação dos micróbios e neutralização das toxinas. • Protege o feto ao atravessar a placenta.
IgA	Dímero	Secreções (leite, suor, muco, saliva,lágrimas) Equivale a 15-20%	• Protege o organismo pois está presente nas secreções urogenitais, gástricas e respiratórias. • Liga-se ao micróbio e impede a sua entrada nas células epiteliais das mucosas.
IgM	Pentâmero	Plasma; Equivale a 10% do total	• Aumenta nas infecções agudas, pois é o primeira Ig a surgir após exposição ao antígeno. • Neutraliza toxinas e aglutina os micróbios. • Tem alta capacidade citolítica.
IgD	Monômero	Superfície de linfócitos B, sangue e linfa (0,2%)	• Presente na superfície de linfócitos B, onde atua como receptor. • Aumenta em infecções crônicas.
IgE	Monômero	Superfície de mastócitos nos tecidos (0,002%)	• Modela a liberação de histamina pelos mastócitos. • Participa da resposta alérgica e infestação por parasitas (protozoários).

Fonte: microbiologybook .org (2022).

RESUMO DA UNIDADE

Nesta Unidade, aprendemos que o sistema imune é o principal mecanismo do nosso organismo para responder à invasão de moléculas estranhas. Nosso sistema imune apresenta dois tipos de respostas: inata ou natural (ocorre ao primeiro contato com o antígeno) e adaptativa ou adquirida (resposta específica após o primeiro contato com o antígeno). Na resposta adaptativa, os linfócitos B produzem e secretam imunoglobulinas (anticorpos), moléculas que auxiliam nosso sistema imune no combate ao antígeno.



UNIDADE VI:

DESENVOLVIMENTO DE VACINAS E DOENÇAS AUTOIMUNE

OBJETIVOS

- **identificar os tipos e imunoprofilaxia e seus mecanismos de ação;**
- **compreender os processos imunológicos do surgimento das doenças autoimunes.**

METAS

Nesta última Unidade do nosso curso iremos aprender a diferenciar soro de vacina e entender o mecanismo de ação de cada um. Vamos diferenciar os tipos de vacinas que existem atualmente. Para finalizar vamos compreender como surgem as doenças autoimunes.

IMUNIZAÇÃO

A imunização é a aquisição de proteção imunológica contra uma doença infecciosa e tem como objetivo aumentar a resistência de um indivíduo contra infecções. É administrada por meio de vacina, imunoglobulina ou por soro de anticorpos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

A imunização pode ser classificada como:

- **Ativa:** estimula o sistema imunológico através do contato com microrganismos vivos atenuados, microrganismos mortos, frações antigênicas do agente agressor ou toxinas. O organismo reage ao antígeno e produz anticorpos.
- **Passiva:** soros e imunoglobulinas que não dependem de reação imune do indivíduo. Aplica-se diretamente o anticorpo.

IMUNIZAÇÃO PASSIVA

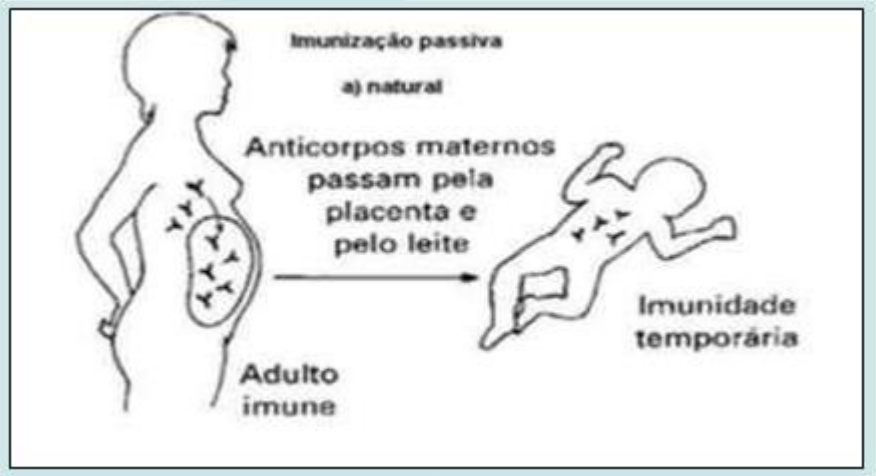
Nesse tipo de imunização a pessoa já recebe as imunoglobulinas prontas. Não há indução de produção de anticorpos no organismo que recebe a imunização (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

A imunização passiva pode ser:

- **Natural:** quando os anticorpos são transmitidos pelo aleitamento materno ou via

placentária.

Figura 1 – Imunização passiva natural via placentária



Fonte: https://www.aparcih.org.br/down/cpi_2017/Imunizacao-gestante_Carla.pdf.

- **Artificial:** soros e imunoglobulinas administrados.

SOROS

Os soros imunológicos são soluções que contêm anticorpos prontos para combater toxinas liberadas por agentes infecciosos e venenos de animais peçonhentos, como cobras, aranhas, escorpiões e taturanas. São também utilizados anticorpos como inativadores, em virtude de sua alta afinidade e alta especificidade. Pelos seus substratos, eles se ligam e bloqueiam a ação dos agentes tóxicos. Os soros podem ser produzidos em espécies homólogas ou heterólogas (frequentemente o cavalo) (ROITT, 2018).

Figura 2 – Produção de soro

Fonte: https://mundoeducacao.uol.com.br/biologia/soro-antipeconhento.htm.

Na produção de soro, injeta-se o antígeno em um animal, espera-se que ele produza anticorpos e, após algum tempo, retira-se o sangue do animal e separa-se a parte líquida do sangue (soro) que contém anticorpos contra o antígeno aplicado (ROITT, 2018).

O soro não é utilizado na prevenção de doenças (como as vacinas) e sim no tratamento.

IMUNIZAÇÃO ATIVA

Nesse tipo de imunização, a presença do antígeno no corpo do organismo leva o sistema imune a conferir uma proteção. A proteção conferida por esse tipo de imunização não é imediata, diferente dos processos de imunização passiva, levando algumas semanas até que ela se desenvolva completamente (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

A imunização ativa pode ser obtida de forma NATURAL (após uma doença infecciosa) ou de forma ARTIFICIAL (com o uso de VACINAS).

Vimos na Unidade anterior como se dá a imunização ativa natural. Vamos, então, estudar as vacinas?

VACINAS

A vacina é um tipo de imunização artificial e ativa, pois estimula a produção de imunoglobulinas, especificamente, contra o agente infeccioso ou contra seus produtos

tóxicos; além disso, a vacina desencadeia uma resposta imune específica mediada por linfócitos e forma células de memória, as quais serão responsáveis por desencadear uma resposta imune de forma rápida e intensa nos contatos futuros com os antígenos.

A vacinação é um meio de se adquirir imunidade ativa, para não contrair uma doença infecciosa.

O sistema imunológico produz “células de memória” que circulam no organismo e guardam na memória como produzir esses anticorpos durante muito tempo, muitas vezes a vida toda. Dessa forma, se o indivíduo for exposto novamente à doença, as células do sistema imune produzirão os anticorpos e serão capazes de inibir os microrganismos antes do desenvolvimento da doença (ROITT, 2018).

INDICAÇÃO DE VÍDEO

Para aprender mais sobre vacinas, sugiro que você assista ao vídeo: *Imunizações (Vacinas) - Conceitos Básicos da Profa. Juliana Mello*, disponível em: **https://www.youtube.com/watch?v=l5EqT-TsKC4**

Você conhece quais são os tipos de vacinas? Vamos conhecê-los?

VACINAS DE ORGANISMOS VIVOS E ATENUADOS

Esse tipo de vacina contém microrganismos inteiros e vivos, com capacidade de se replicar, mas não tem a capacidade de causar doenças. Os microrganismos estão atenuados e esse processo de atenuação pode ser obtido de diversas maneiras como, por exemplo, através do crescimento do agente patogênico em condições não ideais para ele (ROITT, 2018).

Nesse tipo de vacina podem ser utilizados microrganismos naturais ou atenuados.

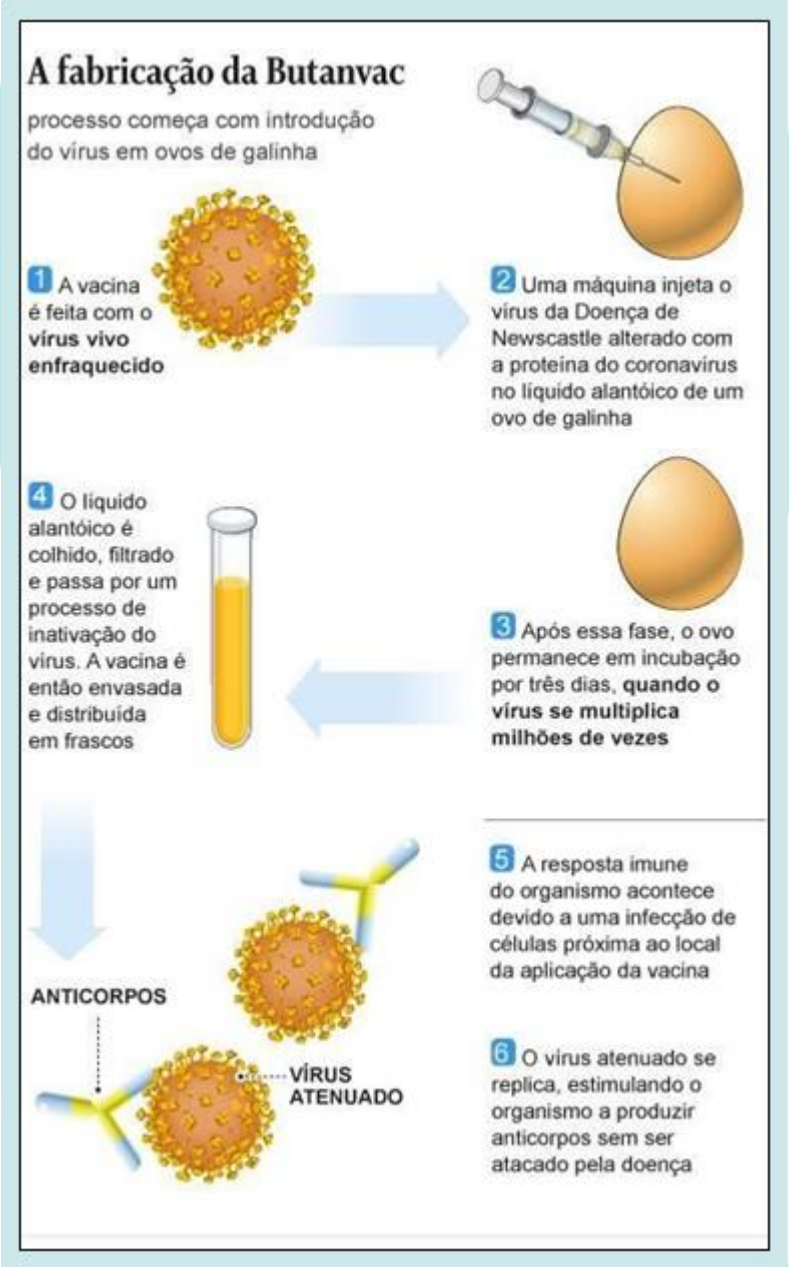
a) **Microrganismos naturais:** são pouco utilizadas, pois possuem grandes riscos, além de serem de difícil estocagem.

b) **Microrganismos atenuados:** esse tipo de vacina possui a grande vantagem de simular todos os mecanismos existentes na infecção natural, mas é também arriscado, já que

existe a possibilidade de os microrganismos se reverterem parasua forma mais patogênica ou encontrarem sistemas imunes fracos que possibilitem seu crescimento. A imunidade é mais duradoura e o seu custo é menor. A atenuação pode ser conseguida de diversas formas, porém, uma das técnicas que atualmente apresentam mais rapidez e segurança é a técnica do DNA recombinante.

Exemplos de vacinas que utilizam o microrganismo atenuado: febre amarela, Pólio (Sabin), Rubéola, Sarampo, Caxumba, Catapora, Tuberculose.

Figura 3 – Produção de vacina com vírus atenuado



Fonte: https://oglobo.globo.com/saude/vacina/butanvac-saiba-tudo-sobre-nova-vacina-do-butantan-contra-covid-19-1-24942665.

VACINAS DE MICRORGANISMOS OU DE SEUS PRODUTOS INATIVADOS

Esse tipo de vacina contém os microrganismos inteiros em sua formulação, os quais são tratados previamente com agentes físicos (radiação UV, calor, etc.) ou químicos (formol, beta-propiolactona, beta-etileno imina etc.) e perdem a capacidade de replicação na célula hospedeira, porém ainda são capazes de induzir respostas imunes.

O mesmo método pode ser utilizado em toxinas, pois elas, quando tratadas com o formol, perdem a atividade tóxica, mas conservam a imunogenicidade (capacidade de causar resposta imune) (ROITT, 2018).

Exemplos: Gripe, Pólio (Salk), Coqueluche, Hepatite A, Raiva, Cólera, Febre tifóide.

VACINAS DE TOXOIDES

Nessas vacinas utilizam-se as toxinas (toxina tetânica, por exemplo) para desencadear a imunogenicidade no organismo. Como, normalmente, utiliza-se toxoide para os quais a maioria das pessoas já é imunizada, há baixos riscos de manifestação dessa doença (ROITT, 2018)

Exemplos: Difteria, Tétano, Anthrax.

VACINAS DE SUBUNIDADES

Uma vacina de subunidade é aquela que usa apenas as partes específicas (as subunidades) de um vírus ou bactéria que o sistema imunológico precisa reconhecer. Ela não contém o microrganismo inteiro nem usa um vírus seguro como vetor. As subunidades podem ser proteínas ou açúcares (ROITT, 2018).

Exemplos: Hepatite B, pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae*, HPV,

Pneumococo, Meningite.

VACINAS CONJUGADAS

Nesse tipo de vacina, utiliza-se uma porção do microrganismo (geralmente carboidrato) conjugado a uma proteína carreadora (ROITT, 2018).

Exemplos: Haemophilus, Influenza tipo B.

VACINA DE DNA E DE RNA

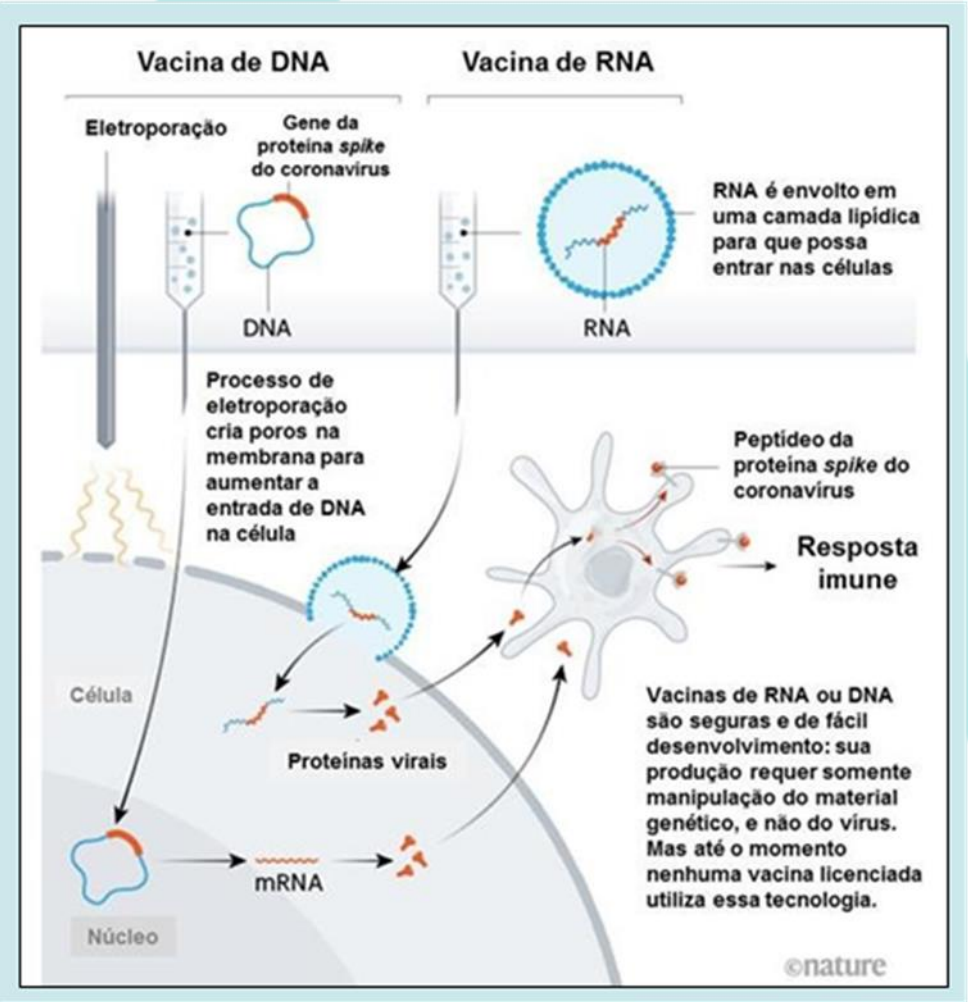
Esse tipo de vacina é composta de DNA, que codifica o antígeno, ou de RNA, que servepara

a síntese de proteínas na célula hospedeira.

O gene do antígeno é inserido em um plasmídeo, depois é incorporado pelas células do hospedeiro. Dentro da célula, o DNA é transcrito em mRNA e convertido em uma proteína endógena para a vacina (ROITT, 2018).

O antígeno não se replica nas células do organismo hospedeiro.

Figura 4 – Vacina de DNA e RNA

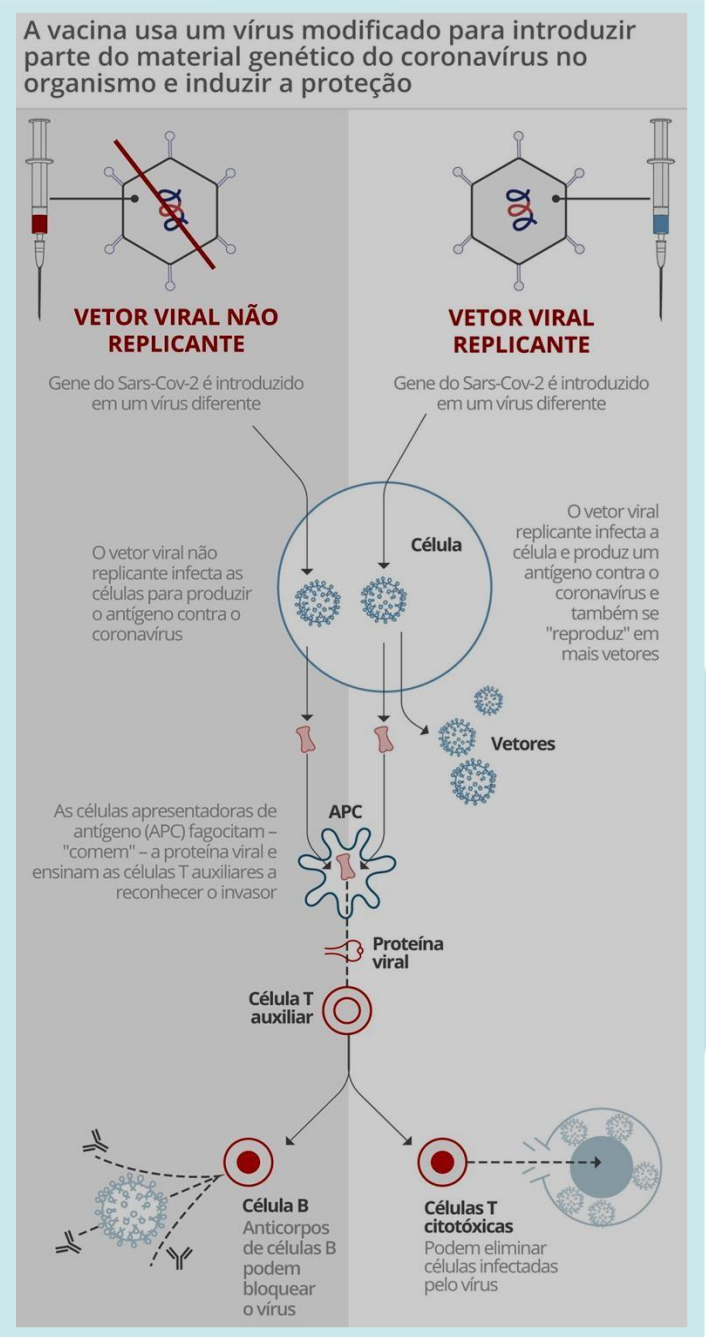


Fonte: https://profissaobiotec.com.br/5-tecnologias-desenvolvimento-vacina-covid19/.

VACINA DE VETORES RECOMBINANTES

Nesse tipo de vacina, um gene do microrganismo de interesse é inserido em vírus menos agressivo (adenovírus, febre amarela) que serve como vetor (transportador) (ROITT, 2018).

Figura 5 – Vacina de vetores recombinantes



Fonte: https://g1.globo.com/bemestar/vacina/noticia/2021/01/16/oxford-e-coronavac-veja-raio-x-das-duas-vacinas-analisadas-pela-anvisa.ghtml.

O QUADRO 1 traz um resumo dos tipos de vacinas que utilizamos.

Quadro 1 - Tipos de vacinas

Tipo de vacina	Doença
Organismo atenuado (vivo, não patogênico)	Febre amarela, Polio (Sabin), Rubéola, Sarampo, Caxumba, Catapora, Tuberculose
Organismo inativado ou morto	Hepatite A, Raiva, Cólera, Gripe, Pólio (Salk), Febre tifóide, Coqueluche
Toxóide-composto tóxico inativado (formol)	Difteria, Tétano, Antraz
Vacinas de subunidades (Proteínas recombinantes, LPS, VLPs)	Hepatite B, pneumonia causada por Streptococcus pneumoniae, HPV, Pneumococo, Meningite
Vacinas conjugadas	Haemophilus Influenza tipo B, pneumonia causada porStreptococcus pneumoniae
Vacinas de DNA ou RNA	Moderna, Pfeizer
Vetores recombinantes (adenovírus, poxvírus)	AstraZeneca

Fonte: USP (2022).

LEITURA COMPLEMENTAR

A descoberta da vacina: uma história de sucesso no combate a grandes epidemias, deLettícia Botelho Vaz e Paula da Costa Garcia. Disponível em:

http://www.atenas.edu.br/uniatenas/assets/files/magazines/A_DESCOBERTA_DA_VACINA_uma_historia_de_sucesso_no_combate_a_grandes_epidemias.pdf

DOENÇAS AUTOIMUNES

O sistema imunológico normal é capaz de reagir contra uma enorme variedade de microrganismos, mas não é capaz de agir contra antígenos do próprio indivíduo (antígenos próprios). A não resposta aos antígenos próprios é também chamada de **tolerância imunológica** (MURPHY, 2014).

A tolerância imunológica é uma falha em responder aos antígenos, a qual é normalmente induzida pela exposição dos linfócitos a esses antígenos.

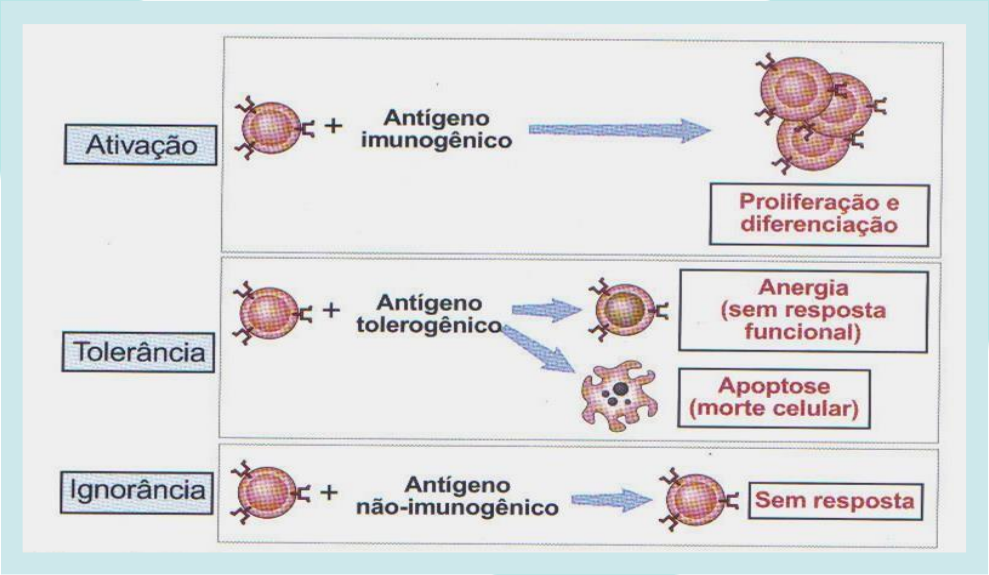
Quando os linfócitos com receptores para um antígeno em particular são expostos a esse antígeno, pode ocorrer uma das três situações:

1) Os linfócitos podem ser ativados, levando a uma **resposta imunológica** e os antígenos que induzem tal resposta são ditos como sendo imunogênicos.

2) Os linfócitos podem ser funcionalmente inativados ou mortos, resultando na **tolerância**, e os antígenos que induzem a tolerância são chamados de tolerogênicos.

3) Em algumas situações, os linfócitos específicos podem não reagir de forma alguma; esse fenômeno tem sido chamado de **ignorância**, significando que os linfócitos simplesmente ignorem a presença do antígeno (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Figura 6 – Consequências do encontro dos linfócitos com os antígenos



Fonte: Abbas; Lichtman (2003, p. 166).

A escolha entre ativação do linfócito, a tolerância ou a ignorância é determinada pela natureza dos linfócitos específicos dos antígenos, pela natureza do antígeno e como ele é apresentado para o sistema imunológico.

A **tolerância** imunológica para diferentes antígenos próprios pode ser induzida quando os linfócitos em desenvolvimento encontram esses antígenos nos órgãos linfóides generativos (timo ou medula óssea), chamada **tolerância central**, ou quando os linfócitos maduros

encontram os antígenos nos tecidos periféricos, a chamada **tolerância periférica** (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

A **tolerância central** é um mecanismo da tolerância somente para antígenos próprios que estão presentes nos órgãos linfóides generativos.

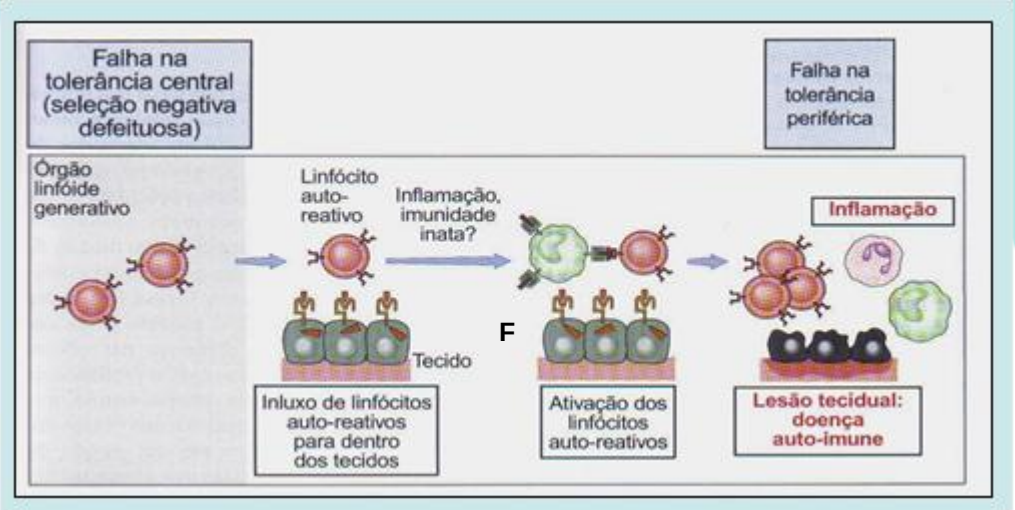
A tolerância a antígenos próprios, que não estão presentes nesses órgãos, deve ser induzida e mantida pelos mecanismos periféricos.

A autoimunidade é definida como uma resposta imunológica contra os antígenos próprios (autólogos).

Estima-se que, no mínimo, **1 a 2%** dos indivíduos sofram de doenças autoimunes.

A autoimunidade resulta de uma falha da auto-tolerância, a qual pode ocorrer por causa de anormalidades intrínsecas nos linfócitos e devido a anormalidades na natureza e na apresentação dos antígenos próprios (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Figura 7 – Fatores que contribuem para o desenvolvimento da autoimunidade específica para o tecido

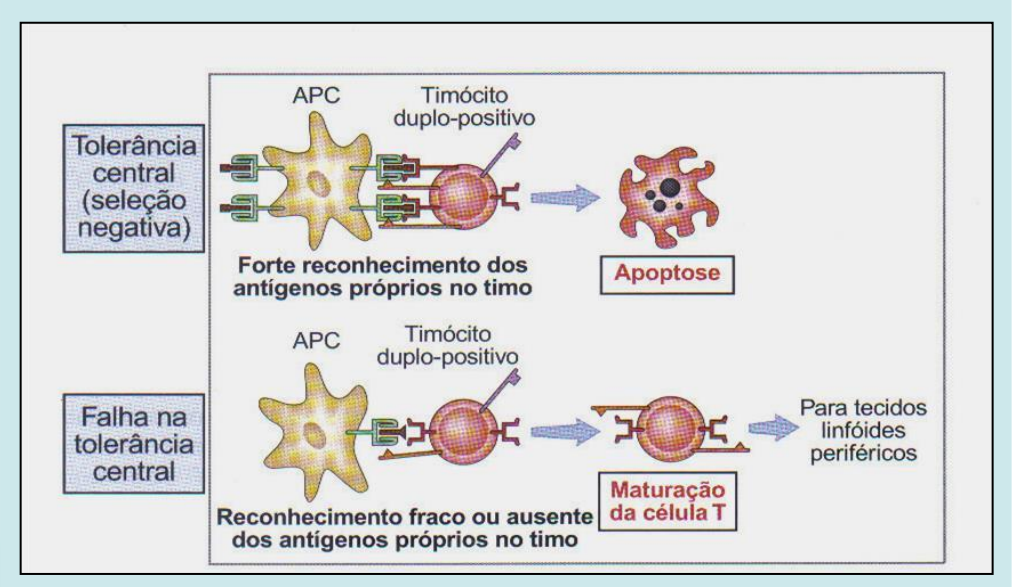


Fonte: Abbas; Lichtman (2003, p. 169).

A autoimunidade pode resultar da produção de anticorpos contra os antígenos próprios ou da ativação das células T reativas com os antígenos próprios.

Se as células T imaturas no timo reconhecem com alta avidez os antígenos próprios apresentados no timo, os linfócitos morrem por apoptose antes de completar a maturação (**seleção negativa**) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Figura 8 – Tolerância central nos linfócitos T



Fonte: Abbas; Lichtman (2003, p. 169).

Os linfócitos imaturos interagem fortemente com o antígeno, se ele estiver presente em concentrações elevadas no timo e se os linfócitos expressarem os receptores que reconhecem o antígeno com extrema afinidade.

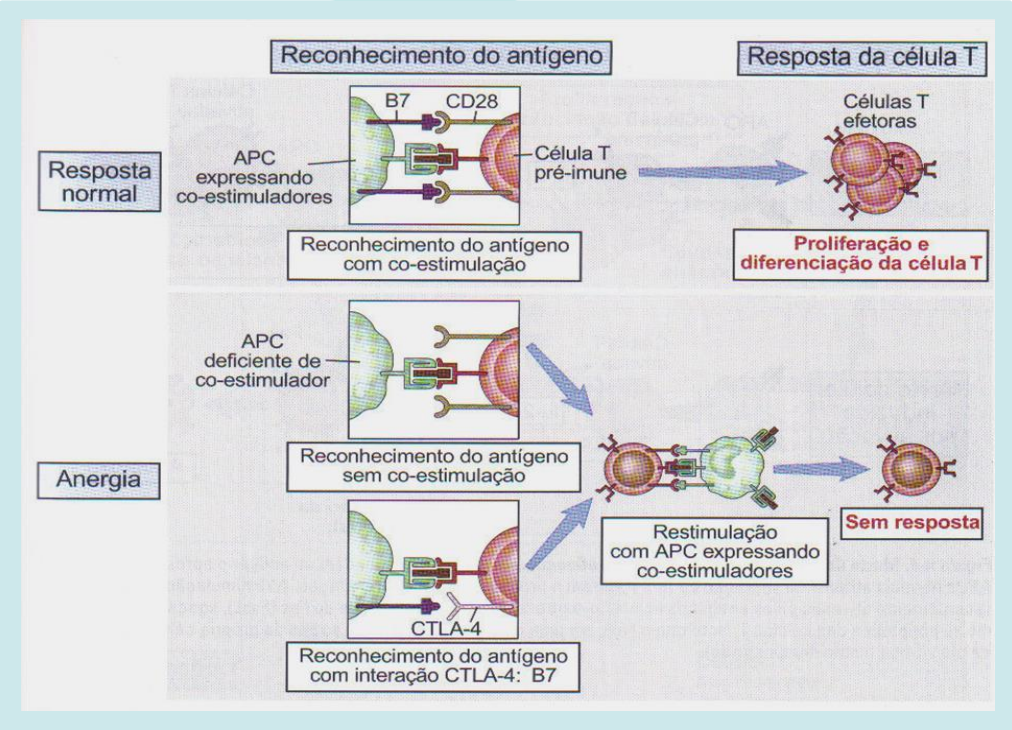
Os únicos antígenos que estão presentes em altas concentrações no timo são os antígenos próprios, pelo fato de os antígenos microbianos que entraram pelo epitélio serem transportados para os órgãos linfóides periféricos, principalmente os linfonodos (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Portanto, o processo de tolerância central elimina as células T com receptores de alta afinidade para antígenos próprios que são abundantes e disseminados (MURPHY, 2014).

A tolerância periférica é induzida quando as células T maduras reconhecem os antígenos próprios nos tecidos periféricos, levando à inativação funcional (**anergia**), à morte ou à supressão ativa dos linfócitos autorreativos.

Anergia é a inativação funcional dos linfócitos T que ocorre quando essas células reconhecem os antígenos sem os níveis adequados de coestimuladores (**sinal secundário**), necessários para a ativação completa da célula T (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Figura 9 – Anergia do linfócito T

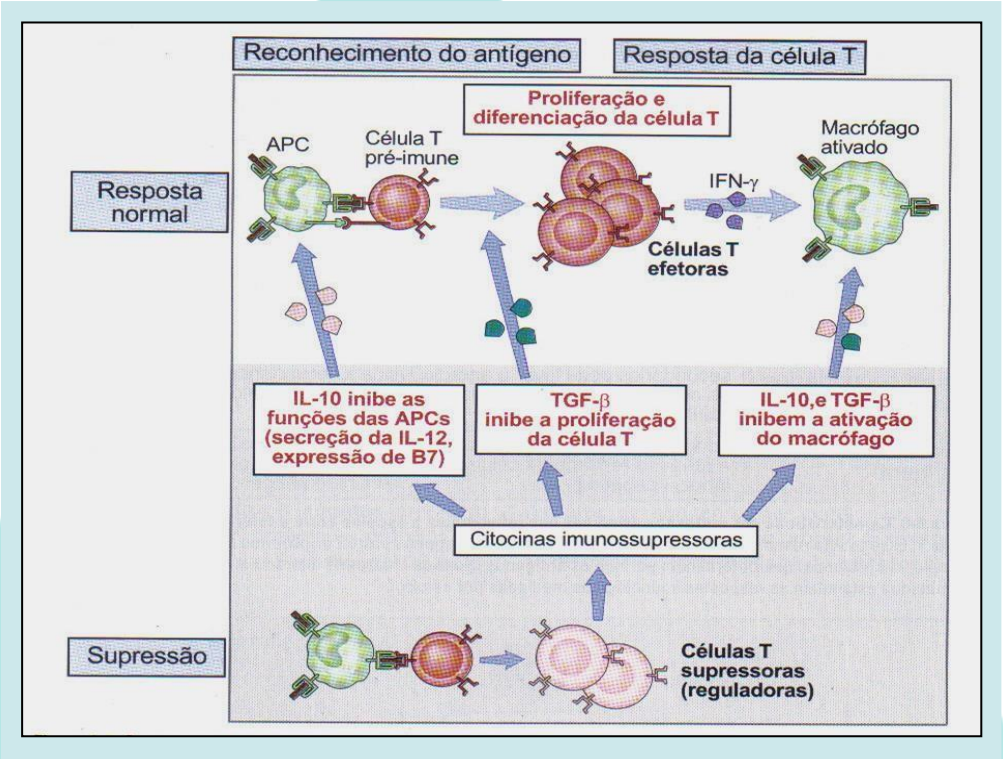


Fonte: Abbas; Lichtman (2003, p. 171).

Ao encontrar com os antígenos próprios, algumas células T autorreativas podem se desenvolver em células supressoras, ou reguladoras, que previnem ou inibem a ativação de outros linfócitos autorreativos, potencialmente prejudiciais.

Algumas células T autorreativas podem produzir citocinas, como a **TGF-β** e a **IL-10**, cujas principais ações são inibir a ativação dos linfócitos, macrófagos e outras células imunológicas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Figura 10 – Supressão das respostas imunológicas mediadas por linfócitos T



Fonte: Abbas; Lichtman (2003, p. 173).

Os polissacarídeos, os lipídeos e os ácidos nucléicos próprios são antígenos T independentes que não são reconhecidos pelas células T. Esses antígenos devem induzir tolerância nos linfócitos B para que previnam a produção de autoanticorpos (MURPHY, 2014).

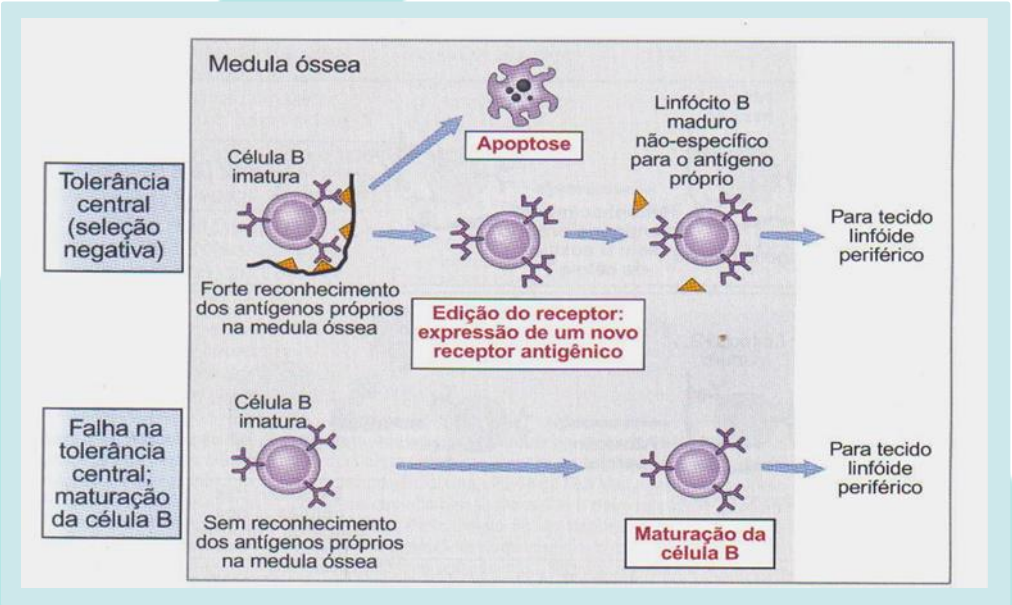
Quando os linfócitos B imaturos interagem com os antígenos próprios na medula óssea, as células B ou são mortas (**seleção negativa**) ou mudam a especificidade no seu receptor.

A seleção negativa elimina os linfócitos com receptores de alta afinidade para os antígenos próprios da membrana celular ou solúveis (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Quando as células B reconhecem os antígenos próprios na medula óssea, as células podem reativar seu maquinário do rearranjo gênico das suas imunoglobulinas (Ig) e começam a expressar uma nova cadeia leve de Ig.

Essa nova cadeia leve se associa à cadeia pesada previamente expressa para produzir um novo receptor de antígeno, que agora não é mais específico para o antígeno próprio (**edição do receptor**) (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015).

Figura 11 – Seleção negativa e edição do receptor nos linfócitos B inativos

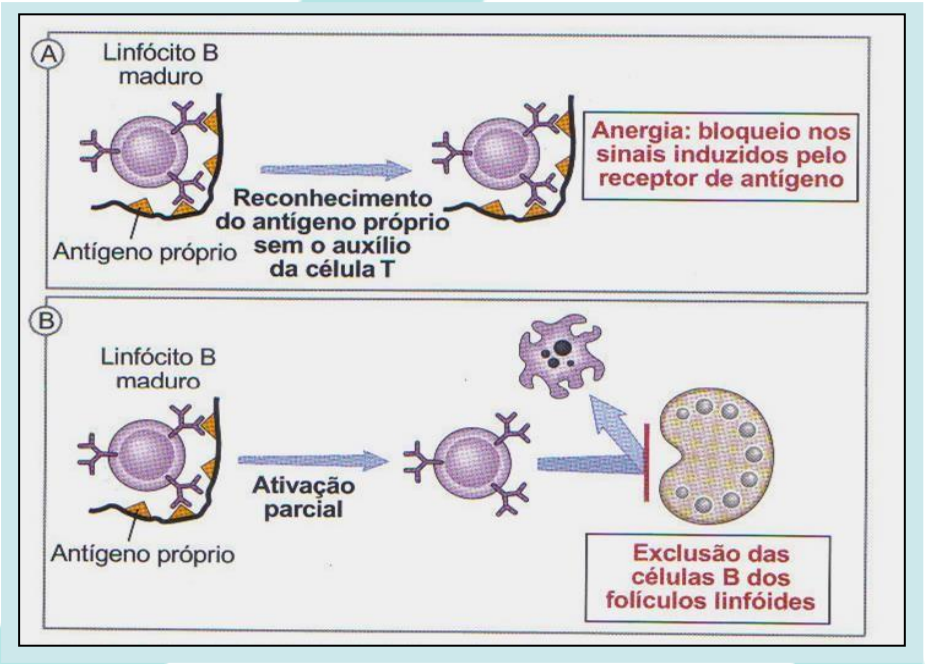


Fonte: Abbas; Lichtman (2003, p. 175).

Os linfócitos B maduros que encontram concentrações elevadas dos antígenos próprios nos tecidos linfoides periféricos se tornam anérgicos e não podem responder a esse antígeno próprio de novo.

Se as células B reconhecem um antígeno e não recebem auxílio das células T (porque as células T estão ausentes ou são tolerantes), as células B se tornam anérgicas. (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015)

Figura 12 – Tolerância periférica nos linfócitos B



Fonte: Abbas; Lichtman (2003, p. 176).

Os rearranjos gênicos que ocorrem durante o desenvolvimento dos linfócitos nos órgãos linfoides centrais ocorrem ao acaso e resultam, inevitavelmente, na geração de alguns linfócitos com afinidade por antígenos próprios. Tais linfócitos são normalmente removidos do repertório ou retidos por vários de mecanismos. Eles geram estado de auto-tolerância, no qual o sistema imune de cada indivíduo não ataca os tecidos normais do corpo (MURPHY, 2014)

A autoimunidade representa uma falha dos mecanismos de auto-tolerância.

As respostas autoimunes se assemelham às respostas imunes normais contra patógenos, no sentido de que são especificamente ativadas por antígenos, sendo, porém, nesse caso, antígenos próprios ou autoantígenos, e levam à produção de células autorreativas efetoras e anticorpos, chamados de autoanticorpos, contra o antígeno próprio.

Quando as reações contra antígenos próprios ocorrem e são reguladas de forma inapropriada, elas causam uma variedade de síndromes crônicas denominadas doenças autoimunes. Essas síndromes são muito variadas em termos de gravidade, tecidos afetados e mecanismos efetores (MURPHY, 2014).

LEITURA COMPLEMENTAR

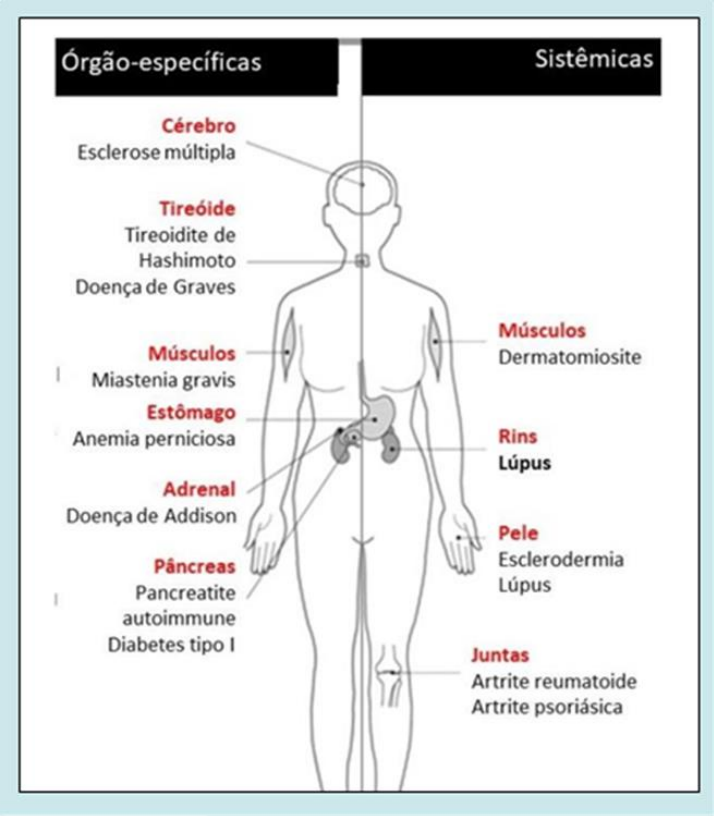
Vamos aprender um pouco mais sobre autoimunidade? Sugiro a leitura do artigo *O Sistema Imunológico e a Autoimunidade* , de Ferreira *et al.* (2018), disponível em:

https://revista.ubm.br/index.php/revistacientifica/article/view/950/198

Atualmente, são conhecidas mais de 80 doenças autoimunes e, provavelmente, muito mais doenças serão incluídas nesse grupo, à medida em que suas patogêneses forem sendo conhecidas (DAMOISEAUX, OLSCHOWKA; SHOENFELD, 2017).

A classificação atual das doenças autoimunes é baseada em dois agrupamentos principais: a doença que é restrita a um órgão-específico e quando muitos tecidos do corpo são afetados, classificando-as como órgão-específicas e sistêmicas, respectivamente. Embora essa classificação seja aparentemente simples, nem todas asdoenças autoimunes podem ser enquadradas nela, o que torna essa classificação inadequada para algumas doenças autoimunes (BACH *et al.,* 1995).

Figura 13 – Principais doenças autoimunes



Fonte: https://ibapcursos.com.br/como-e-feito-o-diagnostico-laboratorial-das-doencas-autoimune.

INDICAÇÃO DE VÍDEO

Vamos aprender mais sobre as doenças autoimunes? Sugiro que você assista à reportagem Viver melhor – Doenças Autoimunes , da TVJustiça, disponível em:

https://www.youtube.com/watch?v=T12M3giGmT0

RESUMO DA UNIDADE

Nesta Unidade, aprendemos a diferenciar soros de vacinas. Vimos que, no soro, aplicamos no organismo imunoglobulinas já produzidas (imunização passiva), enquanto, na vacina, aplicamos o antígeno (ou derivados do antígeno) que induz o organismo a produzir seus próprios anticorpos (imunização ativa). Vimos que a imunização ativa cria memória, ao contrário da imunização passiva.

Vimos também como ocorrem as doenças autoimunes. A autoimunidade resulta de uma falha no auto tolerância dos linfócitos, o que resulta em uma doença crônica, em que o sistema imunológico reconhece os autoantígenos e cria uma resposta contra eles. As doenças autoimunes podem ser órgãos-específicas ou sistêmicas.

REFERÊNCIAS

BLACK, J. G.; BLACK, L. J. Microbiologia - Fundamentos e Perspectivas. Disponível em: Minha Biblioteca, (10th edição). Grupo GEN, 2021.

GONSALES, Fernando. Vá pentear macaco! São Paulo: Devir, 2004.

TORTORA, Gerard, J. et al. Microbiologia. Disponível em: Minha Biblioteca, (12th edição). Grupo A, 2017.

BLACK, J. G.; BLACK, L. J. Microbiologia - Fundamentos e Perspectivas. Disponível em: Minha Biblioteca, 10ª edição. Grupo GEN, 2021.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Álbum seriado das IST: Material de apoio para profissionais de saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília. 2016.

TORTORA, Gerard, J. et al. Microbiologia. Disponível em: Minha Biblioteca, 12ª edição. Grupo A, 2017.

UFPA. IST não é coisa de outro mundo. ICB/UFPA. Belém. 2021.

BLACK, J. G.; BLACK, L. J. Microbiologia - Fundamentos e Perspectivas. Disponível em: Minha Biblioteca, (10th edição). Grupo GEN, 2021.

RIEDEL et al. **Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg**. 28ªedição. Grupo A, 2022. Disponível em: Minha Biblioteca.

TORTORA, Gerard, J. et al. Microbiologia. Disponível em: Minha Biblioteca, (12th edição). Grupo A, 2017.

BLACK, J. G.; BLACK, L. J. Microbiologia - Fundamentos e Perspectivas. Disponível em: Minha Biblioteca, (10th edição). Grupo GEN, 2021.

RIEDEL et al. **Microbiologia Médica de Jawetz, Melnick & Adelberg**. 28ªedição. Grupo A, 2022. Disponível em: Minha Biblioteca.

TORTORA, Gerard, J. et al. Microbiologia. Disponível em: Minha Biblioteca, (12th edição). Grupo A, 2017.

FIOCRUZ. **Dengue.** Disponível em: https://www.cpqrr.fiocruz.br/pg/dengue/ Acesso em: 06/09/2022

MÉDICOS SEM FRONTEIRA. **Febre Amarela.** Disponível em: https://www.msf.org.br/o-que-fazemos/atividades-medicas/febreamarela/?utm_source=adwords_msf&utm_medium=&utm_campaign=doencas_geral_comunicacao&utm_content=_exclusao-saude_brasil_39923&gclid=Cj0KCQjw39uYBhCLARIsAD_SzMTanRC47lvSbB_VmAhm0Q03RiZCTI vjtpDON9289M0vsvTZ3o79cSAaAvjHEALw_wcB Acesso em: 06/09/2022

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Álbum seriado das IST**: Material de apoio para profissionais de saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília. 2016.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Poliomielite**. Biblioteca Virtual em Saúde. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/poliomielite-paralisia-infantil/#:~:text=A%20poliomielite%2C%20tamb%C3%A9m%20chamada%20d e,e%20provocar%20ou%20n%C3%A3o%20paralisia. Acesso em 08/09/2022

SECRETARIA DE SAÚDE DO PARANÁ. **Raiva.** Disponível em:

https://www.saude.pr.gov.br/Pagina/Raiva#:~:text=A%20raiva%20%C3%A9%20uma%20doen%C3%A7a,g%C3%AAnero%20Lyssavirus%2C%20da%20fam%C3%ADlia%20Rabhdoviridae. Acesso em: 08/09/2022

TORTORA, Gerard, J. et al. **Microbiologia**. Disponível em: Minha Biblioteca, (12th edição). Grupo A, 2017.

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H. **Imunologia Básica:** Funções e Distúrbios do Sistema Imune. Rio de Janeiro: Revinter, 2003. 307 p.

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. 8. ed. Riode Janeiro: Elsevier, 2015. 536 p.

BENJAMINI, Eli; COICO, Richard; SUNSHINE, Geoffrey. **Imunologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan S.A, 2002. 288 p.

RIBEIRO *et al.* **Imunologia Clínica**. Grupo A, 2019. Disponível em: MinhaBiblioteca.

ROITT, I. M. **Fundamentos de Imunologia**. 13ª edição. Grupo GEN, 2018. Disponível em: Minha Biblioteca.

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H. **Imunologia Básica:** Funções e Distúrbios do Sistema Imune. Rio de Janeiro: Revinter, 2003. 307 p.

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015. 536 p.

BACH JF. Organ-specific autoimmunity. **Immunol. Today,** v. 16, p. 353-355, 1995.

DAMOISEAUX J, OLSCHOWKA N, SHOENFELD Y. EASI - European Autoimmunity Standardization Iniciative: facing the challenges of diagnostics in **autoimmunity. Clini. Chem.** Lab. Med, 2017.

MURPHY, Kenneth. **Imunobiologia de Janeway**. 8. ed. Porto Alegre : Artmed, 2014. 888p.

RIBEIRO et al. **Imunologia Clínica**. Grupo A, 2019. Disponível em: Minha Biblioteca.

ROITT, I. M. **Fundamentos de Imunologia**. 13ª edição. Grupo GEN, 2018. Disponível em: Minha Biblioteca.