

Microbiologia Médica e Imunologia

10ª Edição

WARREN LEVINSON

**Mc
Graw
Hill**



LANGE



L665m Levinson, Warren.
Microbiologia médica e imunologia [recurso eletrônico] /
Warren Levinson ; tradução: Martha Maria Macedo Kyaw. –
10. ed. – Dados eletrônicos. – Porto Alegre : AMGH, 2011.

Editado também como livro impresso em 2010
ISBN 978-85-63308-72-6

1. Microbiologia médica. I. Título.

CDU 579.61

WARREN LEVINSON, MD, PHD

Professor de Microbiologia,
Departamento de Microbiologia e Imunologia
da University of California, São Francisco,
São Francisco, Califórnia.

Microbiologia Médica e Imunologia

10^a Edição

Tradução:

Martha Maria Macedo Kyaw

Consultoria, supervisão e revisão técnica desta edição:

Cynthia Maria Kyaw

Bacharel e Licenciada em Ciências Biológicas pela Universidade de São Paulo (USP).

Mestre em Biologia Molecular pela UnB.

Doutora em Biologia Molecular pela UnB.

Professora Adjunta do Departamento de Biologia Celular da Universidade de Brasília.

Versão impressa
desta obra: 2010



AMGH Editora Ltda.

2011

Obra originalmente publicada sob o título
Review of medical microbiology and immunology, 10th edition.
ISBN 9780071496209

Copyright © 2008, The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved. Portuguese language translation
copyright © 2010 Artmed Editora. All rights reserved.

Capa: *Mário Röhmelt*

Preparação de originais: *Lara Gobhardt Martins*

Leitura final: *Henrique de Oliveira Guerra*

Editora sênior – Biociências: *Letícia Bispo de Lima*

Editora – Biociências: *Carla Casaril Paludo*

Projeto e editoração: *Tecbbooks*

Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à
ARTMED[®] EDITORA S.A.
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana
90040-340 – Porto Alegre – RS
Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer
formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web
e outros), sem permissão expressa da Editora.

Unidade São Paulo
Av. Embaixador Macedo Soares, 10.735 – Pavilhão 5 – Cond. Espace Center
Vila Anastácio – 05095-035 – São Paulo – SP
Fone: (11) 3665-1100 Fax: (11) 3667-1333

SAC 0800 703-3444

IMPRESSO NO BRASIL
PRINTED IN BRAZIL

Agradecimentos

Agradeço à editora das cinco primeiras edições, Yvonne Strong, bem como à editora da 6ª edição, Cara Lyn Coffey, à editora da 7ª e 9ª edições, Jennifer Bernstein, à editora da 8ª edição, Linda Conheady, e à editora da 10ª edição, Sunita Dogra, que garantiram o mais elevado padrão de qualidade à obra.

Sou imensamente grato à minha esposa, Barbara, que me auxiliou a tornar este livro realidade.

Dedico esta obra a meus pais, que instigaram em mim o amor ao estudo, a alegria de lecionar e o valor de ser uma pessoa organizada.

Prefácio

Microbiologia médica e imunologia, 10ª edição, aborda os aspectos médicos mais importantes relativos à microbiologia, abrangendo também informações essenciais a respeito de bacteriologia, virologia, micologia, parasitologia e imunologia. Revisão concisa, esta obra auxiliará estudantes de medicina a revisarem o tema, bem como servirá como fonte de consulta prática e rápida a profissionais da área.

Alguns aspectos que merecem destaque nesta edição:

- Texto com informações essenciais e abordagem didática, com ênfase na aplicação clínica da microbiologia e imunologia em doenças infecciosas.
- Nas seções de bacteriologia e virologia clínicas, os organismos são separados em patógenos principais e aqueles de menor importância, o que permite que o estudante se concentre nos micro-organismos de maior importância clínica.
- Capítulo novo sobre ectoparasitas, como o ácaro responsável pela escabiose, além de informações atualizadas sobre fármacos antimicrobianos e vacinas.
- Uma seção separada contendo resumos sobre importantes micro-organismos para uma rápida revisão do conteúdo essencial.
- Resumo sobre micro-organismos de importância médica são apresentados em diversos capítulos, a fim de facilitar o rápido acesso à informação e estimular a comparação entre os organismos.
- 70 pranchas coloridas com achados clinicamente importantes, como coloração de Gram de bactérias, microscopias eletrônicas de vírus, fungos, protozoários e vermes.
- 654 questões para testar o conhecimento, com respectivas respostas, abrangem os aspectos importantes de bacteriologia, virologia, micologia, parasitologia e imunologia, com seção exclusiva que fornece questões apresentadas em um contexto de caso clínico
- A seção “Questões tipo USMLE” com 80 questões de microbiologia e imunologia e respectivas respostas.
- 50 casos clínicos fornecem informações clínicas e aproximam o leitor da prática clínica diária.
- Seção “Resumo para diagnóstico de doenças infecciosas” traz nove tabelas com informações epidemiológicas úteis para o diagnóstico de doenças infecciosas.
- Seção “Conceitos-chave” apresenta o resumo dos assuntos fundamentais ao final de cada capítulo de ciências básicas.

Após lecionar microbiologia médica e doenças infecciosas por vários anos, acredito que os leitores se beneficiarão muito com este livro, que apresenta as informações essenciais de forma prática e didática.

Warren Levinson, MD, PhD

Sumário

PARTE I BACTERIOLOGIA BÁSICA.....	13
1 Bactérias Comparadas a Outros Micro-Organismos.....	13
2 Estrutura de Células Bacterianas.....	16
3 Crescimento.....	27
4 Genética.....	29
5 Classificação de Bactérias de Importância Médica.....	35
6 Microbiota Normal.....	37
7 Patogênese.....	41
8 Defesas do Hospedeiro.....	62
9 Diagnóstico Laboratorial.....	71
10 Fármacos Antimicrobianos: Mecanismo de Ação.....	79
11 Fármacos Antimicrobianos: Resistência.....	94
12 Vacinas Bacterianas.....	102
13 Esterilização e Desinfecção.....	106
PARTE II BACTERIOLOGIA CLÍNICA.....	110
14 Visão Geral dos Principais Patógenos e Introdução às Bactérias Anaeróbias.....	110
15 Cocos Gram-Positivos.....	113
16 Cocos Gram-Negativos.....	126
17 Bacilos Gram-Positivos.....	131
18 Bacilos Gram-Negativos Relacionados ao Trato Intestinal.....	140
19 Bacilos Gram-Negativos Relacionados ao Trato Respiratório.....	158
20 Bacilos Gram-Negativos Associados a Fontes Animais (Organismos Zoonóticos).....	163
21 Micobactérias.....	167
22 Actinomicetos.....	175
23 Micoplasmas.....	177
24 Espiroquetas.....	179
25 Clamídias.....	185
26 Riquétsias.....	188
27 Patógenos Bacterianos de Menor Importância.....	192

PARTE III VIROLOGIA BÁSICA	198
28 Estrutura	199
29 Replicação	205
30 Genética e Terapia Gênica	217
31 Classificação de Vírus de Importância Médica	221
32 Patogênese	225
33 Defesas do Hospedeiro	232
34 Diagnóstico Laboratorial	237
35 Fármacos Antivirais	240
36 Vacinas Virais	248
PARTE IV VIROLOGIA CLÍNICA	253
37 Vírus de DNA Envelopados	256
38 Vírus de DNA Não Envelopados	267
39 Vírus de RNA Envelopados	271
40 Vírus de RNA Não Envelopados	288
41 Vírus da Hepatite	295
42 Arbovírus	305
43 Vírus Tumorais	310
44 Vírus Lentos e Prions	320
45 Vírus da Imunodeficiência Humana	325
46 Patógenos Virais de Menor Importância	334
PARTE V MICOLOGIA	339
47 Micologia Básica	339
48 Micoses Cutâneas e Subcutâneas	344
49 Micoses Sistêmicas	346
50 Micoses Oportunistas	351
PARTE VI PARASITOLOGIA	355
51 Protozoários Intestinais e Urogenitais	356
52 Protozoários do Sangue e Tecidos	362
53 Protozoários Patógenos de Menor Importância	372
54 Cestódeos	374
55 Trematódeos	380
56 Nematódeos	385
PARTE VII IMUNOLOGIA	396
57 Imunidade	396
58 Base Celular da Resposta Imune	406
59 Anticorpos	426
60 Imunidade Humoral	435

61	Imunidade Mediada por Células	437
62	Complexo Principal de Histocompatibilidade e Transplantes.....	439
63	Complemento	445
64	Reações Antígeno-Anticorpo no Laboratório.....	449
65	Hipersensibilidade (Alergia)	458
66	Tolerância e Doença Autoimune.....	466
67	Imunidade a Tumores	474
68	Imunodeficiência	476
PARTE VIII	ECTOPARASITAS.....	482
69	Ectoparasitas que Causam Doenças Humanas.....	482
PARTE IX	RESUMOS DE ORGANISMOS DE IMPORTÂNCIA MÉDICA	486
	CASOS CLÍNICOS	524
	RESUMO PARA DIAGNÓSTICO DE DOENÇAS INFECCIOSAS	532
	TESTE SEU CONHECIMENTO.....	538
	Bacteriologia Básica.....	538
	Bacteriologia Clínica	543
	Virologia Básica.....	551
	Virologia Clínica.....	555
	Micologia.....	562
	Parasitologia.....	565
	Imunologia.....	568
	Questões Adicionais	578
	Questões de Casos Clínicos.....	581
	QUESTÕES TIPO USMLE.....	590
	ÍNDICE	603

PARTE I

Bacteriologia Básica

Bactérias Comparadas a Outros Micro-Organismos

1

AGENTES

Os agentes de doenças infecciosas humanas pertencem a cinco principais grupos de organismos: bactérias, fungos, protozoários, helmintos e vírus. As bactérias pertencem ao reino dos procariotos, os fungos (leveduras e bolores) e os protozoários são membros do reino protista e os helmintos (vermes) são classificados no reino animal (Tabela 1-1). Os protistas diferem dos animais e vegetais por serem organismos unicelulares ou multicelulares relativamente simples. Os helmintos são organismos multicelulares complexos, classificados como metazoários dentro do reino animal. Coletivamente, os helmintos e os protozoários são habitualmente denominados parasitas. Os vírus são bastante distintos dos demais organismos – não exibem natureza celular, mas só conseguem replicar-se no interior de células.

CARACTERÍSTICAS IMPORTANTES

Várias das características essenciais destes organismos são descritas na Tabela 1-2. Uma propriedade marcante é o fato de bactérias, fungos, protozoários e helmintos serem celulares, ao passo que os vírus não o são. Essa distinção baseia-se principalmente em três critérios:

(1) **Estrutura.** As células possuem um núcleo ou nucleóide (ver a seguir), o qual contém DNA; este é circundado pelo citoplasma, onde as proteínas são sintetizadas e a energia é gerada. Os vírus apresentam um cerne interno que contém o material genético (DNA ou RNA), porém eles não têm citoplasma e, desse modo, dependem das células hospedeiras para prover a maquinaria de síntese proteica e geração de energia.

(2) **Mecanismo de replicação.** As células replicam-se por fissão binária ou por mitose, período durante o qual uma célula parental divide-se, originando duas células-filhas, enquanto mantém sua estrutura celular. As células procarióticas,

por exemplo, as bactérias, replicam-se por fissão binária, enquanto as células eucarióticas replicam-se por mitose. Contrariamente, os vírus desorganizam-se, produzindo várias cópias de seu ácido nucleico e proteínas e, em seguida, reorganizam-se em uma progênie de múltiplos vírus. Além disso, os vírus devem replicar-se no interior de células hospedeiras, uma vez que, conforme mencionado anteriormente, eles são desprovidos de sistemas de síntese de proteínas e de geração de energia. Excetuando-se as riquetsias e clamídias, que também requerem células hospedeiras para seu crescimento, as bactérias podem replicar-se extracelularmente.

(3) **Natureza do ácido nucleico.** As células contêm tanto DNA quanto RNA, enquanto os vírus contêm DNA ou RNA, porém não ambos.

EUCARIOTOS E PROCARIOTOS

As células evoluíram em dois tipos fundamentalmente distintos, **eucarióticas** e **procarióticas**, podendo ser diferenciadas com base em sua estrutura e na complexidade de sua organização. Os fungos e protozoários são eucarióticos, enquanto as bactérias são procarióticas.

Tabela 1-1 Relações biológicas entre micro-organismos patogênicos

Reino	Micro-organismos patogênicos	Tipo celular
Animal	Helmintos	Eucariótico
Vegetal	Nenhum	Eucariótico
Protista	Protozoários	Eucariótico
	Fungos	Eucariótico
Procariótico	Bactérias	Procariótico
	Vírus	Acelular

Tabela 1-2 Comparação entre organismos de importância médica

Característica	Vírus	Bactérias	Fungos	Protozoários e Helmintos
Células	Ausentes	Presentes	Presentes	Presentes
Diâmetro aproximado (μm) ¹	0,02-0,2	1-5	3-10 (leveduras)	15-25 (trofozoítos)
Ácido nucleico	DNA ou RNA	Tanto DNA como RNA	Tanto DNA como RNA	Tanto DNA como RNA
Tipo de núcleo	Ausente	Procariótico	Eucariótico	Eucariótico
Ribossomos	Ausentes	70S	80S	80S
Mitocôndrias	Ausentes	Ausentes	Presentes	Presentes
Natureza da superfície externa	Capsídeo proteico e envelope lipoproteico	Parede rígida, contendo peptideoglicano	Parede rígida, contendo quitina	Membrana flexível
Motilidade	Nenhum	Algumas	Nenhum	A maioria
Método de replicação	Não por fissão binária	Fissão binária	Brotamento ou mitose ²	Mitose ³

¹ Para comparação, uma hemácia humana apresenta diâmetro de 7 μm .

² As leveduras dividem-se por brotamento, enquanto os bolores dividem-se por mitose.

³ As células de helmintos dividem-se por mitose, porém o organismo reproduz-se por meio de ciclos de vida sexuais complexos.

(1) A célula eucariótica possui um **núcleo** verdadeiro que contém múltiplos cromossomos, sendo circundado por uma membrana nuclear, e utiliza um aparato mitótico para garantir a alocação equitativa dos cromossomos na progênie celular.

(2) O **nucleoide** de uma célula procariótica consiste em uma única molécula circular de DNA organizado frouxamente, desprovida de uma membrana nuclear e de aparato mitótico (Tabela 1-3).

Além dos diferentes tipos de núcleos, as duas classes celulares distinguem-se por várias outras características:

(1) As células eucarióticas contêm **organelas**, como mitocôndrias e lisossomos, assim como ribossomos maiores (80S), enquanto os procariotos não contêm organelas e exibem ribossomos menores (70S).

(2) A maioria dos procariotos apresenta uma parede celular externa rígida contendo **peptideoglicano**, um polímero de aminoácidos e açúcares, como seu componente estrutural exclusivo. As células de eucariotos, ao contrário, não contêm peptideoglicano. Elas são envoltas por uma membrana celular flexível ou, no caso dos fungos, apresentam uma pa-

rede celular rígida contendo quitina, um homopolímero de *N*-acetilglicosamina, tipicamente formando o arcabouço.

(3) A membrana da célula eucariótica contém **esteróis**, enquanto nenhum procarioto, com exceção do organismo desprovido de parede, *Mycoplasma*, contém esteróis em suas membranas.

A **motilidade** corresponde a outra característica pela qual esses organismos podem ser diferenciados. A maioria dos protozoários e algumas bactérias são móveis, enquanto os fungos e vírus são imóveis. Os protozoários compõem um grupo heterogêneo e apresentam três órgãos de locomoção distintos: flagelos, cílios e pseudópodes. As bactérias móveis deslocam-se apenas por meio de flagelos.

TERMINOLOGIA

Bactérias, fungos, protozoários e helmintos são denominados de acordo com o sistema binomial de Linneus, que emprega o gênero e a espécie, ao passo que os vírus não são denominados dessa forma. Por exemplo, em relação à denominação da bactéria bem conhecida *Escherichia coli*, *Escherichia* corresponde ao nome do gênero e *coli*, ao de espécie. De

Tabela 1-3 Características de células procarióticas e eucarióticas

Característica	Células bacterianas procarióticas	Células humanas eucarióticas
DNA no interior de uma membrana nuclear	Não	Sim
Divisão mitótica	Não	Sim
DNA associado a histonas	Não	Sim
Número de cromossomos	Um	Superior a um
Organelas envoltas por membrana, tais como mitocôndrias e lisossomos	Não	Sim
Tamanho do ribossomo	70S	80S
Parede celular contendo peptideoglicano	Sim	Não

forma similar, a denominação da levedura *Candida albicans* consiste em *Candida* como o gênero e *albicans* como a espécie. Os vírus, no entanto, recebem denominação única, tal como poliovírus, vírus do sarampo, ou vírus da raiva. Alguns vírus são denominados com dois termos, tais como vírus do herpes simples, porém esses termos não representam o gênero e a espécie.



CONCEITOS-CHAVE

- Os agentes de doenças infecciosas humanas são **bactérias, fungos (leveduras e bolores), protozoários, helmintos (vermes) e vírus**.
- As células bacterianas têm um núcleo **procariótico**, enquanto as células humanas, fúngicas, de protozoários e helmintos apresentam um núcleo **eucariótico**. Os vírus são acelulares e não possuem um núcleo.
- Todas as células contêm tanto DNA como RNA, enquanto os vírus contêm DNA ou RNA, nunca ambos.
- Células bacterianas e fúngicas são envoltas por uma parede celular rígida, enquanto as células humanas, de protozoários e helmintos apresentam membrana celular flexível.
- A parede celular bacteriana contém **peptidoglicano**, enquanto a parede celular fúngica contém quitina.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para Estudo (Bacteriologia Clínica) e Teste seu conhecimento.

FORMA E TAMANHO

As bactérias são classificadas em três grupos básicos, de acordo com a forma: **cocos**, **bacilos** e **espiroquetas** (Figura 2-1). Os cocos são esféricos, os bacilos exibem forma de bastonete, e os espiroquetas são espiralados. Algumas bactérias variam

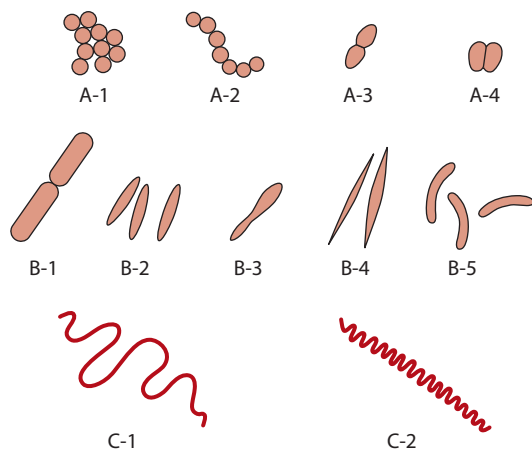


Figura 2-1 Morfologia bacteriana. **A:** Cocos em agrupamentos, por exemplo, *Staphylococcus* (A-1); em cadeias, por exemplo, *Streptococcus* (A-2); em pares, com extremidades afiladas, por exemplo, *Streptococcus pneumoniae* (A-3); em pares com forma de rim, por exemplo, *Neisseria* (A-4). **B:** Bastonetes (bacilos): com extremidades retas, por exemplo, *Bacillus* (B-1); com extremidades arredondadas, por exemplo, *Salmonella* (B-2); em forma de clava, por exemplo, *Corynebacterium* (B-3); fusiformes, por exemplo, *Fusobacterium* (B-4); em forma de vírgula, por exemplo, *Vibrio* (B-5). **C:** Espiroquetas: em espiral relaxada, por exemplo, *Borrelia* (C-1); intensamente espiralado, por exemplo, *Treponema* (C-2). (Modificado e reproduzido, com permissão, de Joklik WK et al: *Zinsser Microbiology*, 20th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1992 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

quanto à forma, sendo referidas como **pleomórficas** (com muitas formas). A forma de uma bactéria é determinada por sua parede celular rígida. O aspecto microscópico de uma bactéria corresponde a um dos critérios mais importantes utilizados em sua identificação.

Além de suas formas características, o arranjo das bactérias é importante. Por exemplo, alguns cocos organizam-se em pares (**diplococos**), alguns em cadeias (**estreptococos**), e outros, em agrupamentos semelhantes a um cacho de uvas (**estafilococos**). Esses arranjos são determinados pela orientação e pelo grau de ligação das bactérias quando da divisão celular. O arranjo dos bacilos e das espiroquetas exibe menor importância médica e não será descrito neste capítulo introdutório.

As bactérias variam em tamanho desde até cerca de 0,2 a 5 μm (Figura 2-2). As menores bactérias (*Mycoplasma*) exibem tamanho aproximadamente equivalente aos maiores vírus (poxvírus) e correspondem aos menores organismos capazes de existir fora de um hospedeiro. As bactérias bacilares mais longas exibem tamanho similar ao de algumas leveduras e hemácias humanas (7 μm).

ESTRUTURA

A estrutura de uma bactéria típica está ilustrada na Figura 2-3, e as características importantes de cada componente são apresentadas na Tabela 2-1.

Parede celular

A parede celular é o componente mais externo, sendo comum a todas as bactérias (exceto espécies de *Mycoplasma*, envoltas por uma membrana celular e não por uma parede celular). Algumas bactérias exibem propriedades superficiais externas à parede celular, como uma cápsula, flagelos e pili, que correspondem a componentes menos comuns, sendo discutidos a seguir.

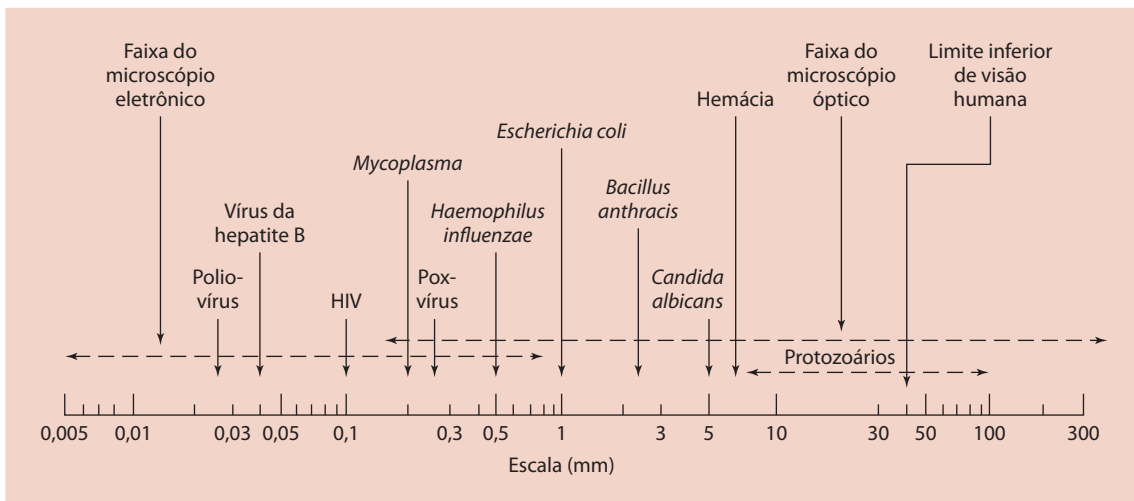


Figura 2-2 Tamanhos de bactérias, vírus, leveduras, protozoários e hemácias humanas representativas. As bactérias variam em tamanho desde *Mycoplasma*, as menores, até *Bacillus anthracis*, uma das maiores. Os vírus variam do poliovírus, um dos menores, aos poxvírus, os maiores. As leveduras, tais como *Candida albicans*, geralmente são maiores que as bactérias. Os protozoários exibem várias formas diferentes e uma ampla faixa de tamanho. HIV, vírus da imunodeficiência humana. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Joklik WK et al: *Zinsser Microbiology*, 20th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1992 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

A parede celular é uma estrutura em multicamadas situada externamente à membrana citoplasmática. É composta por uma camada interna de **peptideoglicano** (ver página 19) e uma membrana externa que varia quanto à espessura e à composição química, dependendo do tipo de bactéria (Figura 2-4). O peptideoglicano confere sustentação estrutural e mantém a forma característica da célula.

A. Paredes celulares de bactérias gram-positivas e gram-negativas

A estrutura, composição química e espessura da parede celular diferem em bactérias gram-positivas e gram-negativas (Tabela 2-2 e quadro “Coloração de Gram”).

(1) A camada de peptideoglicano é muito mais espessa em bactérias gram-positivas que em gram-negativas. Algumas bactérias gram-positivas também apresentam fibras de

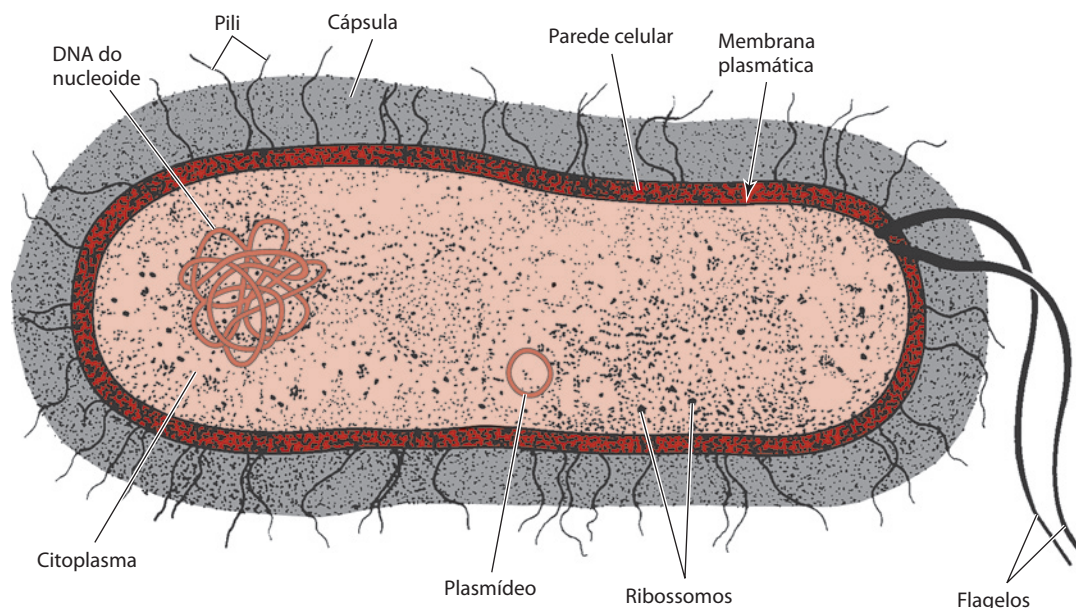


Figura 2-3 Estrutura bacteriana. (Reproduzido com permissão de S.C. Holt, University of Texas Health Center/Biological Photo Service.)

Tabela 2-1 Estruturas bacterianas

Estrutura	Composição química	Função
Componentes essenciais		
Parede celular		
Peptidoglicano	Esqueleto de açúcares, com cadeias laterais peptídicas em ligação cruzada	Confere sustentação rígida, protege contra a pressão osmótica; corresponde ao sítio de ação de penicilinas e cefalosporinas, sendo degradado pela lisozima
Membrana externa de bactérias gram-negativas	Lípido A	Componente tóxico da endotoxina
	Polissacarídeo	Principal antígeno de superfície, frequentemente utilizado no diagnóstico laboratorial
Fibras de superfície de bactérias gram-positivas	Ácido teicoico	Principal antígeno de superfície, porém raramente utilizado em diagnóstico laboratorial
Membrana citoplasmática	Bicamada lipoproteica sem esteróis	Sítio de enzimas oxidativas e de transporte
Ribossomo	RNA e proteínas nas subunidades 50S e 30S	Síntese proteica; sítio de ação de aminoglicosídeos, eritromicina, tetraciclina e cloranfenicol
Nucleoide	DNA	Material genético
Mesosomo	Invaginação da membrana plasmática	Participa da divisão celular e secreção
Periplasma	Espaço entre a membrana plasmática e membrana externa	Contém várias enzimas hidrolíticas, incluindo β lactamases
Componentes não essenciais		
Cápsula	Polissacarídeo ¹	Protege contra a fagocitose
Pilus ou fímbrias	Glicoproteína	Dois tipos: (1) medeia a ligação às superfícies celulares; (2) o pilus sexual medeia a ligação de duas bactérias durante a conjugação
Flagelo	Proteína	Motilidade
Esporo	Capa semelhante à queratina, ácido dipicolínico	Confere resistência à desidratação, ao calor e a compostos químicos
Plasmídeo	DNA	Contém uma variedade de genes de resistência a antibióticos e de toxinas
Grânulo	Glicogênio, lipídeos, polifosfatos	Sítio de nutrientes no citoplasma
Glicocálix	Polissacarídeo	Medeia a aderência a superfícies

¹Com exceção de *Bacillus anthracis*, cuja cápsula é feita de polipeptídeo de ácido D-glutâmico.

ácido teicoico que se projetam para fora do peptidoglicano, fato não observado em bactérias gram-negativas.

(2) Contrariamente, os organismos gram-negativos possuem uma camada externa complexa, consistindo em polissacarídeos, lipoproteínas e fosfolipídeos. Situado entre a camada da membrana externa e a membrana citoplasmática encontra-se o **espaço periplasmático**, que, em algumas espécies, corresponde ao sítio de enzimas denominadas β -lactamases, as quais degradam penicilinas e outros fármacos β -lactâmicos.

A parede celular exibe várias outras propriedades importantes:

(1) Em organismos gram-negativos, esta contém a **endotoxina**, um lipopolissacarídeo (ver páginas 20 e 55).

(2) Seus polissacarídeos e proteínas são antígenos úteis na identificação laboratorial.

(3) Suas proteínas **porinas** desempenham papel na regulação da passagem de moléculas pequenas e hidrofílicas ao

interior da célula. As porinas da membrana externa formam um trímero que atua, geralmente de modo inespecífico, como um canal que permite a entrada de substâncias essenciais, como açúcares, aminoácidos e metais, assim como vários fármacos antimicrobianos, como as penicilinas.

B. Paredes celulares de bactérias acidorresistentes

As micobactérias, por exemplo, *Mycobacterium tuberculosis*, apresentam uma parede celular incomum, responsável pela impossibilidade das micobactérias de serem coradas pela coloração de Gram. Essas bactérias são referidas como **acidorresistentes**, uma vez que resistem à descoloração por álcool-ácido após serem coradas com carbol-fucsina. Essa propriedade está relacionada à alta concentração de lipídeos, denominados **ácidos micólicos**, observada na parede celular de micobactérias.

Em virtude de sua importância, três componentes da parede celular, i.e., peptidoglicano, lipopolissacarídeo e ácido teicoico, serão discutidos em detalhes.

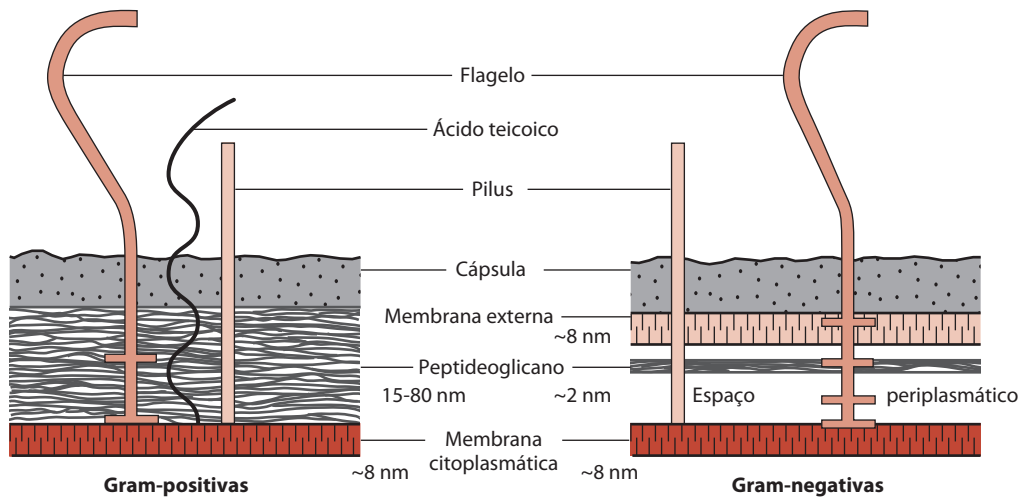


Figura 2-4 Paredes celulares de bactérias gram-positivas e gram-negativas. Observe que, em bactérias gram-positivas, o peptidoglicano é muito mais espesso que em bactérias gram-negativas. Observe também que apenas as bactérias gram-negativas possuem uma membrana externa contendo endotoxina (lipopolissacarídeo [LPS]) e um espaço periplasmático, onde são encontradas as β -lactamases. Diversas bactérias gram-positivas importantes, como os estafilococos e estreptococos, apresentam ácidos teicoicos. (Reproduzido, com permissão, de Ingraham JL, Maaløe O, Neidhardt FC: *Growth of the Bacterial Cell*. Sinauer Associates, 1983.)

C. Peptidoglicano

O peptidoglicano é uma rede complexa e entrelaçada que envolve toda a célula, sendo composto por uma única macromolécula ligada covalentemente. É observado *apenas* nas paredes celulares bacterianas. Confere uma sustentação rígida à célula, é importante para a manutenção da forma característica da célula e permite que a célula resista a meios de baixa pressão osmótica, como a água. Uma porção representativa do peptidoglicano é apresentada na Figura 2-5. O termo “peptidoglicano” é derivado dos peptídeos e açúcares (glicanos) que compõem a molécula. Mureína e mucopeptídeo são sinônimos de peptidoglicano.

A Figura 2-5 ilustra o arcabouço de carboidratos, composto por moléculas alternadas de ácido *N*-acetilmurâmico e *N*-acetilglicosamina. Ligado a cada uma das moléculas de ácido murâmico, há um tetrapeptídeo que consiste em D- e L-aminoácidos, cuja composição exata difere de uma bactéria a outra. Dois destes aminoácidos devem ser especialmente mencionados: o ácido diaminopimélico, específico de paredes celulares bacterianas, e a D-alanina, envolvida nas ligações cruzadas entre os tetrapeptídeos, bem como na ação da penicilina. Observe que este tetrapeptídeo contém raros D-isômeros de aminoácidos; a maioria das proteínas contém L-isômeros. Outro componente importante dessa

rede consiste na ligação peptídica cruzada entre os dois tetrapeptídeos. As ligações cruzadas variam entre as espécies; em *Staphylococcus aureus*, por exemplo, cinco glicinas ligam a D-alanina terminal à penúltima L-lisina.

Por estar presente em bactérias, mas não em células humanas, o peptidoglicano corresponde a um alvo adequado para fármacos antibacterianos. Várias desses fármacos, como penicilinas, cefalosporinas e vancomicina, inibem a síntese de peptidoglicano por inibirem a transpeptidase responsável pelas ligações cruzadas entre os dois tetrapeptídeos adjacentes (ver Capítulo 10).

A enzima **lisozima**, presente na lágrima, no muco e na saliva de humanos, é capaz de clivar o arcabouço de peptidoglicano, rompendo suas ligações glicosil, contribuindo, assim, para a resistência do hospedeiro à infecção microbiana. Bactérias tratadas com lisozima podem intumescer e romper-se como resultado da entrada de água nas células, as quais exibem elevada pressão osmótica interna. No entanto, quando as células tratadas com lisozima encontram-se em uma solução com a mesma pressão osmótica que aquela do interior bacteriano, essas células sobrevivem, assumindo formas esféricas, denominadas protoplastos, circundadas apenas por uma membrana citoplasmática.

Tabela 2-2 Comparação entre as paredes celulares de bactérias gram-positivas e gram-negativas

Componente	Células gram-positivas	Células gram-negativas
Peptidoglicano	Mais espesso; multicamadas	Mais fino; camada única
Ácidos teicoicos	Presentes	Ausentes
Lipopolissacarídeo (endotoxina)	Ausente	Presente

Coloração de Gram

Este método de coloração, desenvolvido em 1884 pelo médico dinamarquês Christian Gram, corresponde ao procedimento mais importante na microbiologia. Esse método separa a maioria das bactérias em dois grupos: as bactérias gram-positivas, que se coram em azul, e as bactérias gram-negativas, que se coram em vermelho. A coloração de Gram envolve o seguinte procedimento de quatro etapas:

(1) O corante cristal violeta cora todas as células em azul/púrpura.

(2) A solução de iodo (um mordente) é adicionada, formando um complexo cristal violeta-iodo; todas as células mantêm a coloração azul.

(3) O solvente orgânico, como acetona ou etanol, remove em maior grau o complexo corante azul das bactérias gram-negativas de parede fina e rica em lipídeos, que das bactérias gram-positivas de parede mais espessa e pobre em lipídeos. Os organismos gram-negativos apresentam-se incolores; as bactérias gram-positivas permanecem azuis.

(4) O corante vermelho safranina cora em vermelho/rosa as células gram-negativas descoloridas; as bactérias gram-positivas permanecem azuis.

Observe que, se a etapa 2 for omitida, não havendo a adição de iodo de Gram, as bactérias gram-negativas coram-se em azul ao invés de rosa, possivelmente porque o solvente orgânico remove o complexo cristal violeta-iodo, mas não o cristal violeta isoladamente. As bactérias gram-positivas também coram-se em azul quando a solução de iodo de Gram não é adicionada.

A coloração de Gram é útil de duas maneiras:

(1) Na identificação de diversas bactérias.

(2) Por influenciar na escolha de antibióticos, uma vez que, em geral, as bactérias gram-positivas são mais suscetíveis à penicilina G que as bactérias gram-negativas.

Entretanto, nem todas as bactérias podem ser visualizadas pela coloração de Gram. A Tabela 2-3 relaciona as bactérias de importância médica que não podem ser visualizadas e descreve o motivo. A abordagem microscópica alternativa à coloração de Gram também é descrita.

D. Lipopolissacarídeo

O lipopolissacarídeo (LPS) da membrana externa da parede celular de bactérias gram-negativas é uma **endotoxina**. É responsável por várias características das doenças, como febre e choque (especialmente hipotensão), causadas por esses organismos. É denominado endotoxina porque consiste em uma porção integral da parede celular, contrariamente às exotoxinas, as quais são livremente liberadas pelas bactérias. Os efeitos patogênicos das endotoxinas são similares, independente do organismo do qual são derivadas.

O LPS é composto por três unidades distintas (Figura 2-6):

(1) Um fosfolipídeo denominado lipídeo A, responsável pelos efeitos tóxicos;

(2) Um polissacarídeo cerne de cinco açúcares ligados ao lipídeo A por meio de cetodesoxioctulonato (CDO);

(3) Um polissacarídeo externo consistindo em até 25 unidades repetidas de três a cinco açúcares. Esse polímero externo corresponde ao importante antígeno somático, ou O, de várias bactérias gram-negativas, utilizado na identificação de certos organismos no laboratório clínico.

E. Ácido teicoico

Estas fibras de glicerol fosfato ou ribitol fosfato situam-se na camada externa da parede celular gram-positiva e estendem-se a partir desta. Alguns polímeros de ácido teicoico contendo glicerol penetram na camada de peptidoglicano, ligando-se covalentemente ao lipídeo da membrana citoplasmática e, nesse caso, recebem a denominação **ácido lipoteicoico**; outros são ancorados ao ácido murâmico do peptidoglicano.

A importância médica dos ácidos teicoicos reside em sua capacidade de induzir o choque séptico quando causado

Tabela 2-3 Bactérias de importância médica que não podem ser visualizadas pela coloração de Gram

Denominação	Motivo	Abordagem microscópica alternativa
Micobactérias, incluindo <i>M. tuberculosis</i>	Alto teor de lipídeos na parede celular, impedindo a penetração do corante	Coloração acidorresistente
<i>Treponema pallidum</i>	Muito delgada para permitir a visualização	Microscopia de campo escuro ou com anticorpos fluorescentes
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Ausência de parede celular; tamanho muito pequeno	Nenhuma
<i>Legionella pneumoniarum</i>	Fraca captação do contracorante vermelho	Aumento do tempo de contracoloração
Clamídias, incluindo <i>C. trachomatis</i>	Intracelular; tamanho muito pequeno	Corpos de inclusão no citoplasma
Riquétsias	Intracelular; tamanho muito pequeno	Giemsa ou outros corantes de tecidos

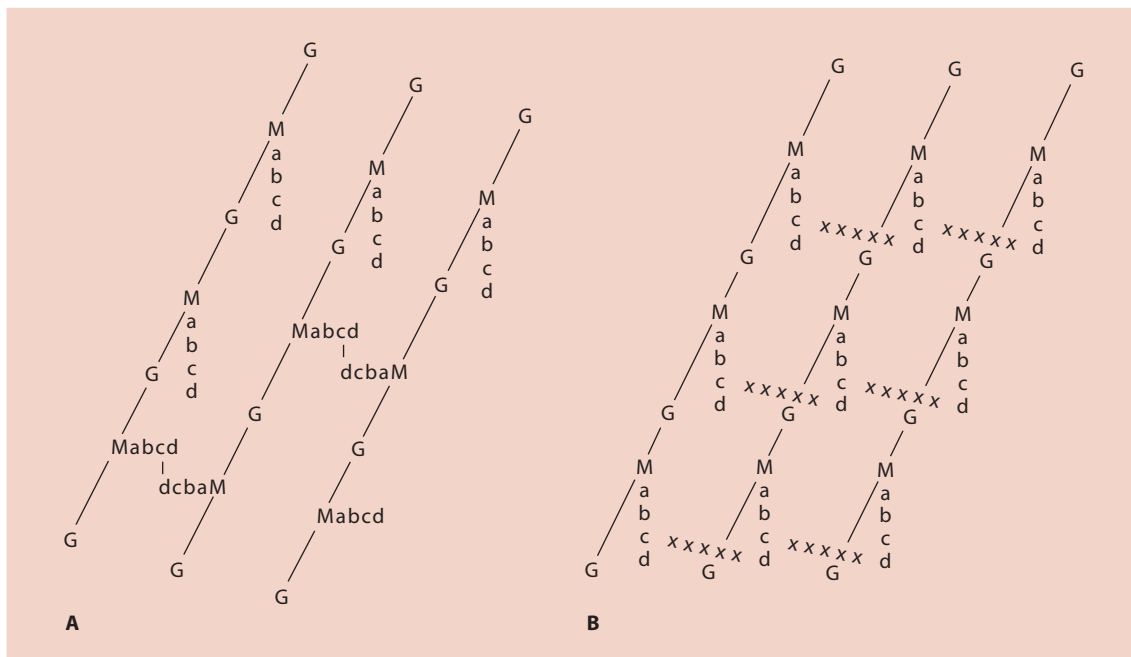


Figura 2-5 Estrutura do peptidoglicano: *Escherichia coli* (A) apresenta uma ligação cruzada diferente daquela de *Staphylococcus aureus* (B). Em *E. coli*, c sofre ligação cruzada diretamente com d, enquanto em *S. aureus*, c e d são ligados por cinco glicinas. Entretanto, em ambos os organismos, a D-alanina terminal participa da ligação. M, ácido murâmico; G, glicosamina; a, L-alanina; b, D-ácido glutâmico; c, ácido diaminopimérico (A) ou L-lisina (B); d, D-alanina; x, ponte de pentaglicina. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Joklik WK et al: *Zinsser Microbiology*, 20th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1992 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

por determinadas bactérias gram-positivas; isto é, os ácidos teicoicos ativam as mesmas vias que a endotoxina (LPS) de bactérias gram-negativas. Os ácidos teicoicos também medeiam a ligação de estafilococos às células mucosas.

Membrana citoplasmática

Internamente adjacente à camada de peptidoglicano da parede celular localiza-se a membrana citoplasmática, composta por uma bicamada fosfolipídica similar àquela de células eucarióticas quanto ao aspecto microscópico. As duas são quimicamente similares, porém as membranas eucarióticas contêm esteróis, ao contrário dos procariontes em geral. Os únicos procariontes que apresentam esteróis em suas membranas são os membros do gênero *Mycoplasma*. A membrana desempenha quatro funções importantes: (1) transporte ativo de moléculas para o interior da célula, (2) geração de energia pela fosforilação oxidativa, (3) síntese de precursores da parede celular e (4) secreção de enzimas e toxinas.

Mesosomo

Esta invaginação da membrana citoplasmática é importante durante a divisão celular, quando atua como a origem do septo transversal que divide a célula pela metade, e como sítio de ligação do DNA que se tornará o material genético de cada célula-filha.

Citoplasma

O citoplasma exibe duas áreas distintas quando observado ao microscópio eletrônico:

- (1) Uma matriz amorfa que contém ribossomos, grânulos de nutrientes, metabólitos e plasmídeos;
- (2) Uma região nucleóide interna composta por DNA.

A. Ribossomos

Os ribossomos bacterianos são o sítio da síntese proteica, como nas células eucarióticas, porém diferem dos ribossomos eucarióticos em relação ao tamanho e à composição química. Os ribossomos bacterianos exibem tamanho de 70S, com as subunidades 50S e 30S, enquanto os ribossomos eucarióticos apresentam tamanho de 80S, com as subunidades 60S e 40S. As diferenças nas proteínas e RNAs ribossomais constituem a base para a ação seletiva de vários antibióticos que inibem a síntese proteica de bactérias, mas não de humanos (ver Capítulo 10).

B. Grânulos

O citoplasma contém vários tipos diferentes de grânulos que atuam como áreas de armazenamento de nutrientes e coram-se de modo característico com determinados corantes. Por exemplo, a volutina corresponde a uma reserva de alta energia, armazenada na forma de metafosfato polimerizado. Esse grânulo mostra-se “metacromático”, uma vez que

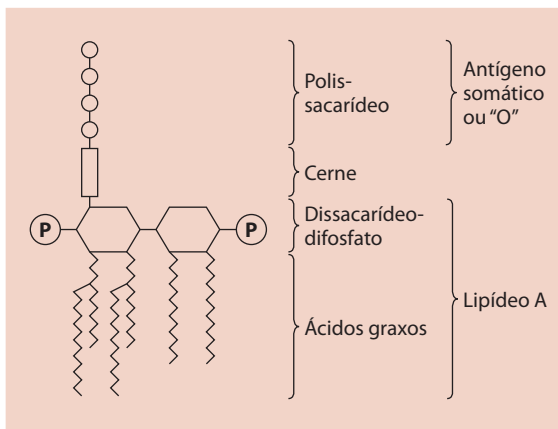


Figura 2-6 Estrutura da endotoxina (LPS). O polissacarídeo do antígeno O encontra-se exposto na face exterior da célula, enquanto o lipídeo A encontra-se voltado ao interior. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Brooks GF et al: *Medical Microbiology*, 19th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1991 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

se cora em vermelho pelo corante azul de metileno, ao invés de azul, como seria esperado. Os grânulos metacromáticos são uma propriedade característica de *Corynebacterium diphtheriae*, o causador da difteria.

C. Nucleoide

O nucleoide corresponde à região do citoplasma onde o DNA está localizado. O DNA de procariontes é uma única molécula circular, com massa molecular (MM) de aproximadamente 2×10^9 , contendo cerca de 2.000 genes. (Como comparação, o DNA humano contém aproximadamente 100.000 genes.) Uma vez que o nucleoide não apresenta membrana nuclear, nucléolo, fuso mitótico, nem histonas, há pouca semelhança com o núcleo eucariótico. Uma diferença importante entre o DNA bacteriano e o DNA eucariótico é o fato de o DNA bacteriano não apresentar íntrons, ao contrário do DNA eucariótico.

D. Plasmídeos

Os plasmídeos são moléculas de DNA de fita dupla, circulares e extracromossomais, capazes de replicar-se independentemente do cromossomo bacteriano. Embora sejam geralmente extracromossomais, os plasmídeos podem integrar-se ao cromossomo bacteriano. Os plasmídeos estão presentes tanto em bactérias gram-positivas como gram-negativas, podendo haver vários tipos diferentes de plasmídeos em uma célula:

(1) Plasmídeos **transmissíveis** podem ser transferidos de uma célula a outra por conjugação (ver, no Capítulo 4, uma discussão sobre conjugação). São grandes (MM de 40-100 milhões), uma vez que contêm cerca de uma dúzia de genes responsáveis pela síntese do pilus sexual e das enzimas ne-

cessárias à transferência. Habitualmente estão presentes em poucas cópias (de uma a três) por célula.

(2) Plasmídeos **não transmissíveis** são pequenos (MM de 3-20 milhões), uma vez que não contêm os genes de transferência; frequentemente estão presentes em várias cópias (10-60) por célula.

Os plasmídeos carregam os genes envolvidos nas seguintes funções e estruturas de importância médica:

- (1) Resistência a antibióticos, a qual é mediada por uma variedade de enzimas;
- (2) Resistência a metais pesados, como mercúrio (o componente ativo de alguns antissépticos, como Merthiolate e Mercúrio-cromo) e prata, sendo mediada por uma enzima redutase;
- (3) Resistência à luz ultravioleta, mediada por enzimas de reparo de DNA;
- (4) Pili (fimbrias), que medeiam a adesão das bactérias às células epiteliais;
- (5) Exotoxinas, incluindo diversas enterotoxinas.

Outros produtos de interesse codificados por plasmídeos são os seguintes:

(1) Bacteriocinas são proteínas tóxicas produzidas por determinadas bactérias, letais para outras bactérias. Dois mecanismos de ação comuns de bacteriocinas são (A) a degradação das membranas das células bacterianas por meio da produção de poros na membrana, e (B) degradação do DNA bacteriano pela DNase. Exemplos de bacteriocinas produzidas por bactérias de importância médica são as colicinas, produzidas por *Escherichia coli*, e as piocinas, produzidas por *Pseudomonas aeruginosa*. As bactérias que produzem bacteriocinas exibem vantagem seletiva na competição por fontes alimentares, quando comparadas àquelas que não as produzem. Entretanto, a importância médica das bacteriocinas está na possibilidade de serem úteis no tratamento de infecções causadas por bactérias resistentes a antibióticos.

(2) Enzimas de fixação de nitrogênio de *Rhizobium*, nos nódulos radiculares de leguminosas.

(3) Tumores causados por *Agrobacterium* em plantas.

(4) Vários antibióticos produzidos por *Streptomyces*.

(5) Uma variedade de enzimas degradativas, produzidas por *Pseudomonas* e capazes de promover a limpeza de riscos ambientais, como derramamentos de óleo e sítios de despejo de compostos químicos tóxicos.

E. Transposons

Os transposons são segmentos de DNA que se deslocam prontamente de um sítio a outro, tanto no interior, como entre os DNAs de bactérias, plasmídeos e bacteriófagos. Em virtude de sua capacidade incomum de movimentar-se, estes são apelidados de genes saltadores. Esses elementos podem codificar enzimas de resistência a fármacos, toxinas, ou uma

variedade de enzimas metabólicas, bem como podem causar mutações no gene onde estão inseridos, ou alterar a expressão de genes próximos.

Os transposons tipicamente apresentam quatro domínios identificáveis. Em cada extremidade há uma sequência curta de DNA contendo **repetições invertidas**, as quais estão envolvidas na integração do transposon ao DNA receptor. O segundo domínio corresponde ao gene da transposase, a qual consiste na enzima que medeia os processos de excisão e integração. A terceira região consiste no gene do repressor, que regula a síntese tanto da transposase como do produto gênico do quarto domínio, que, em muitos casos, corresponde a uma resistência a antibióticos mediada por enzimas (Figura 2-7).

Contrariamente aos plasmídeos ou vírus bacterianos, os transposons são incapazes de replicar-se de forma independente; eles se replicam como parte do DNA receptor. Mais de um transposon pode estar localizado no DNA; por exemplo, um plasmídeo pode conter vários transposons carregando genes de resistência a fármacos. As **sequências de inserção** correspondem a um tipo de transposon que possuem menor número de bases (800-1500 pares de bases), uma vez que estas não codificam suas próprias enzimas de integração. Essas sequências podem causar mutações em seu sítio de integração e podem estar presentes em múltiplas cópias nas extremidades de transposons maiores.

Estruturas especializadas externas à parede celular

A. Cápsula

A cápsula é uma camada gelatinosa que reveste toda a bactéria. É composta por polissacarídeos, exceto no bacilo do antraz, que possui uma cápsula de ácido D-glutâmico polimerizado. Os açúcares que compõem o polissacarídeo variam de uma espécie bacteriana a outra, e, frequentemente, determinam o tipo sorológico de uma espécie. Por exemplo, existem 84 tipos sorológicos distintos de *Streptococcus pneumoniae*, os quais são distinguidos pelas diferenças antigênicas dos açúcares da cápsula polissacarídica.

A cápsula é importante por quatro razões:

(1) É um determinante da virulência de diversas bactérias, uma vez que limita a capacidade de fagócitos engolfarem as bactérias. Variantes de bactérias capsuladas que perderam a capacidade de produzir uma cápsula geralmente não são patogênicas.

(2) A identificação específica de um organismo pode ser realizada pelo uso de um antissor contra o polissacarídeo capsular. Na presença do anticorpo homólogo, a cápsula sofrerá um intumescimento expressivo. Esse fenômeno de intumescimento, utilizado no laboratório clínico para identificar certos organismos, é denominado **reação de Quellung**.

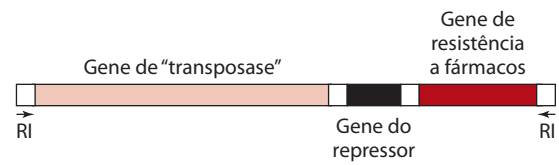


Figura 2-7 Genes de transposons. Este transposon carrega um gene de resistência a fármacos. RI, repetição invertida. (Modificado e reproduzido de Fincham JR, Genetics, 1983: Jones and Bartlett Publishers, Sudbury, MA. www.jbpub.com. Reimpresso com permissão.)

(3) Os polissacarídeos capsulares são utilizados como antígenos em determinadas vacinas, uma vez que são capazes de elicitar anticorpos protetores. Por exemplo, os polissacarídeos capsulares purificados de 23 tipos de *S. pneumoniae* estão presentes na vacina atual.

(4) A cápsula pode desempenhar um papel na adesão das bactérias aos tecidos humanos, a qual consiste em uma etapa inicial importante da infecção.

B. Flagelos

Os flagelos são apêndices longos, semelhantes a um chicote, que deslocam as bactérias em direção aos nutrientes e outros fatores atrativos, processo denominado **quimiotaxia**. O longo filamento que atua como um propulsor é composto por várias subunidades de uma única proteína, a flagelina, organizadas em diversas cadeias entrelaçadas. A energia para a movimentação, a **força próton motiva**, é fornecida pela adenosina trifosfato (ATP), derivada da passagem de íons através da membrana.

As bactérias flageladas exibem número e localização de flagelos característicos: algumas bactérias apresentam um, enquanto outras apresentam vários; em algumas, os flagelos estão localizados em uma extremidade, enquanto em outras, estes são distribuídos por toda a superfície externa. Apenas determinadas bactérias possuem flagelos; muitos bacilos também os apresentam, porém a maioria dos cocos não os possui, sendo, portanto, imóveis. Os espiroquetas movem-se por meio de uma estrutura semelhante ao flagelo, denominada **filamento axial**, que se enrola ao redor da célula espiralada, produzindo um movimento ondulado.

Os flagelos exibem importância médica por duas razões:

(1) Algumas espécies de bactérias móveis, por exemplo, *E. coli* e espécies de *Proteus*, são causas comuns de infecções do trato urinário. Os flagelos podem desempenhar papel na patogênese por propelirem as bactérias ao longo da uretra até a bexiga.

(2) Algumas espécies de bactérias, por exemplo, espécies de *Salmonella*, são identificadas no laboratório clínico pelo uso de anticorpos específicos contra proteínas flagelares.

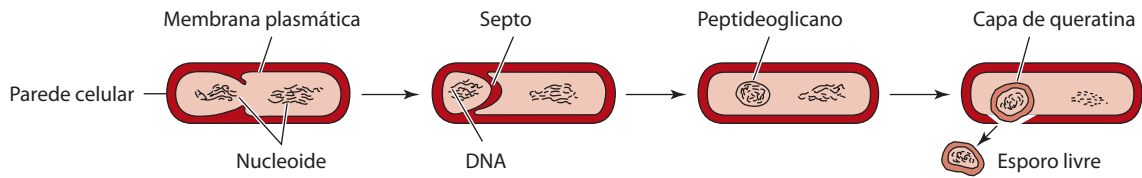


Figura 2-8 Esporos bacterianos. O esporo contém o genoma completo de DNA da bactéria, circundado por uma capa espessa e resistente.

C. Pili (fimbrias)

Os pili são filamentos semelhantes a pelos, que se estendem a partir da superfície celular. São mais curtos e lineares que os flagelos, sendo compostos por subunidades de uma proteína, a pilina, organizadas em fitas helicoidais. São encontrados principalmente em organismos gram-negativos.

Os pili desempenham dois papéis importantes:

(1) Medeiam a **ligação** das bactérias a receptores específicos da superfície de células humanas, etapa necessária à iniciação da infecção por alguns organismos. Mutantes de *Neisseria gonorrhoeae* que não formam pili não são patogênicos.

(2) Um tipo especializado de pilus, o pilus sexual, estabelece a ligação entre as bactérias macho (doadora) e fêmea (receptora) durante a conjugação (ver Capítulo 4).

D. Glicocálix (camada limosa)

O glicocálix consiste em um revestimento polissacarídico secretado por muitas bactérias. Ele reveste as superfícies como um filme e possibilita a **firme aderência** das bactérias a estruturas variadas, por exemplo, pele, válvulas cardíacas e cateteres. Também medeia a adesão de certas bactérias, como *Streptococcus mutans*, à superfície dos dentes. Isso desempenha papel importante na formação da placa dental, o precursor da cárie dental.

Esporos

Estas estruturas altamente resistentes são formadas em resposta às condições adversas por dois gêneros de bacilos gram-positivos de importância médica: o gênero *Bacillus*, que inclui o agente do antraz, e o gênero *Clostridium*, que inclui os agentes do tétano e botulismo. A formação de

esporos (esporulação) ocorre quando os nutrientes, como fontes de carbono e nitrogênio, são depletados (Figura 2-8). O esporo é formado no interior da célula e contém DNA bacteriano, uma pequena quantidade de citoplasma, membrana celular, peptidoglicano, pouquíssima água e, o mais importante, um revestimento espesso semelhante à queratina, responsável pela acentuada resistência do esporo ao calor, à desidratação, à radiação e a compostos químicos. Essa resistência pode ser mediada pelo **ácido dipicolínico**, um quelante de íons cálcio, encontrado apenas em esporos.

Uma vez formado, o esporo não exibe qualquer atividade metabólica, podendo permanecer dormente por muitos anos. Quando exposto à água e a nutrientes apropriados, enzimas específicas degradam o revestimento, a água e os nutrientes penetram, e ocorre a germinação em uma célula bacteriana potencialmente patogênica. Observe que esse processo de diferenciação *não* corresponde a uma forma de reprodução, uma vez que uma célula produz um esporo que germina, originando uma célula.

A importância médica dos esporos reside em sua **extraordinária resistência ao calor** e a compostos químicos. Como resultado de sua resistência ao calor, a esterilização não é obtida por meio da fervura. O aquecimento por vapor sob pressão (autoclave) a 121°C, geralmente por 30 minutos, é necessário para garantir a esterilidade de produtos de uso médico. Esporos frequentemente não são observados em espécimes clínicos obtidos de pacientes infectados por organismos formadores de esporos, uma vez que o suprimento de nutrientes é adequado.

A Tabela 2-4 descreve as características de importância médica dos esporos bacterianos.



CONCEITOS-CHAVE

Forma e tamanho

- As bactérias apresentam três formas: **cocos** (esferas), **bacilos** (bastonetes) e **espiroquetas** (espirais).
- Os cocos são organizados em três padrões: pares (diplococos), cadeias (estreptococos) e agrupamentos (estafilococos).
- O tamanho da maioria das bactérias varia de 1 a 3 μm . **Mycoplasma**, as menores bactérias (e, portanto, as **menores células**)

medem 0,2 μm . Algumas bactérias, como *Borrelia*, exibem até 10 μm , isto é, são maiores que uma hemácia humana, que apresenta diâmetro de 7 μm .

Parede celular bacteriana

- Todas as bactérias possuem parede celular composta por **peptidoglicano**, exceto *Mycoplasma*, que são envoltas somente por uma membrana celular.

Tabela 2-4 Características importantes dos esporos e suas implicações médicas

Características importantes dos esporos	Implicações médicas
Altamente resistentes ao aquecimento, os esporos não são mortos pela fervura (100°C), porém são mortos a 121°C.	Os suprimentos médicos devem ser aquecidos a 121°C por pelo menos 15 minutos, a fim de serem esterilizados.
Altamente resistentes a vários compostos químicos, incluindo a maioria dos desinfetantes. Isto é atribuído à capa do esporo, espessa e semelhante à queratina.	Somente soluções designadas como esporicidas promoverão a morte de esporos.
Podem sobreviver por vários anos, especialmente no solo.	Ferimentos contaminados pelo solo podem ser infectados por esporos, causando doenças como tétano (<i>C. tetani</i>) e gangrena gasosa (<i>C. perfringens</i>).
Não exibem atividade metabólica mensurável.	Os antibióticos são ineficazes contra os esporos, pois atuam inibindo certas vias metabólicas de bactérias. Além disso, a capa do esporo é impermeável aos antibióticos.
Os esporos são formados quando os nutrientes são insuficientes, mas germinam, formando bactérias, quando os nutrientes tornam-se disponíveis.	Os esporos não são observados com frequência no sítio de infecções porque os nutrientes não são limitantes. Bactérias, ao invés de esporos, são geralmente observadas em esfregaços submetidos à coloração de Gram.
Os esporos são produzidos por membros de somente dois gêneros de bactérias de importância médica, <i>Bacillus</i> e <i>Clostridium</i> , os quais consistem em bacilos gram-positivos.	As infecções transmitidas por esporos são causadas por espécies de <i>Bacillus</i> ou <i>Clostridium</i> .

- As bactérias gram-negativas apresentam peptidoglicano delgado, recoberto por uma membrana externa contendo lipídeos, enquanto as bactérias gram-positivas exibem peptidoglicano espesso e não apresentam membrana externa. Essas diferenças explicam porque as bactérias gram-negativas perdem o corante quando expostas a um solvente de lipídeos durante o processo de coloração de Gram, enquanto as bactérias gram-positivas retêm o corante e permanecem roxas.
- A membrana externa de bactérias gram-negativas contém **endotoxina (lipopolissacarídeo, LPS)**, o principal indutor de choque séptico. A endotoxina consiste em **lipídeo A**, que induz a febre e hipotensão observadas no choque séptico, e um polissacarídeo (**antígeno O**), útil na identificação laboratorial.
- Entre a camada de peptidoglicano e a membrana externa de bactérias gram-negativas encontra-se o **espaço periplasmático**, que corresponde à localização das **β -lactamases**, as enzimas que degradam antibióticos β -lactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas.
- O peptidoglicano é encontrado apenas em células bacterianas. Consiste em uma rede que reveste toda a bactéria e confere ao organismo sua forma. É composto por um arcabouço de açúcar (**glicano**) e cadeias laterais peptídicas (**peptídeo**). As cadeias laterais sofrem ligação cruzada por ação da **transpeptidase**, a enzima inibida pelas penicilinas e cefalosporinas.
- A parede celular de micobactérias, por exemplo, *Mycobacterium tuberculosis*, exibe **mais lipídeos** que bactérias gram-positivas ou gram-negativas. Como resultado, os corantes utilizados na coloração de Gram não penetram em (não coram) micobactérias. As micobactérias são coradas pela **coloração de acidoresistentes**; essas bactérias frequentemente são denominadas bacilos acidoresistentes.
- As **lisozimas** matam as bactérias por clivarem o arcabouço de glicano do peptidoglicano.
- A membrana citoplasmática de bactérias consiste em uma bicamada fosfolipídica (sem esteróis) situada interna e adjacente ao peptidoglicano. Regula o transporte ativo de nutrientes para o interior da célula e a secreção de toxinas para fora da célula.

Coloração de Gram

- A **coloração de Gram** é o mais importante procedimento de coloração. As bactérias gram-positivas coram-se em púrpura, enquanto as bactérias gram-negativas coram-se em rosa. Essa diferença baseia-se na capacidade de bactérias gram-positivas reterem o complexo cristal violeta-iodo na presença de um solvente de lipídeos, geralmente álcool-acetona. As bactérias gram-negativas, pelo fato de apresentarem uma membrana externa contendo lipídeos e peptidoglicano delgado, perdem o corante púrpura quando tratadas com álcool-acetona. Perdem a coloração e coram-se em rosa quando expostas a um corante vermelho, como safranina.
- Nem todas as bactérias podem ser visualizadas utilizando-se a coloração de Gram. Alguns importantes patógenos de humanos, como as bactérias que causam a tuberculose e a sífilis, não podem ser visualizados utilizando-se essa coloração.

DNA bacteriano

- O genoma bacteriano consiste em um **único cromossomo de DNA circular**, localizado no nucleóide.
- **Plasmídeos** são segmentos extracromossomais de DNA circular, que codificam exotoxinas, assim como muitas enzimas responsáveis pela resistência a antibióticos.
- **Transposons** são segmentos pequenos de DNA que frequentemente se movem entre o DNA cromossomal e o DNA plasmidial. Esses segmentos carregam genes de resistência a antibióticos.

Estruturas externas à parede celular

- As **cápsulas** são **antifagocitárias**, isto é, limitam a capacidade de neutrófilos engolfarem as bactérias. Praticamente todas as cápsulas são compostas por polissacarídeos; a cápsula polipeptídica do bacilo do antraz é a única exceção. As cápsulas são também os antígenos de várias vacinas, como a vacina pneumocócica. Os anticorpos contra a cápsula neutralizam o efeito antifagocitário, permitindo que as bactérias sejam engolfadas pelos neutrófilos. A **opsonização** é o processo pelo qual os anticorpos intensificam a fagocitose de bactérias.

- Os **pili** são filamentos proteicos que se estendem a partir da superfície bacteriana e medeiam a **ligação** das bactérias à superfície das células humanas. Um tipo diferente de pilus, o pilus sexual, atua na conjugação (ver Capítulo 4).
- O **glicocálix** consiste em uma “camada limosa” polissacarídica secretada por certas bactérias. Essa camada **adere firmemente as bactérias** à superfície das células humanas e à superfície de cateteres, válvulas cardíacas prostéticas e próteses de quadril.

Esporos bacterianos

- Os **esporos** exibem importância médica por serem **altamente resistentes ao calor** e não serem mortos por vários desinfetantes.

A fervura não promove a morte de esporos. Esporos são formados por determinados bacilos gram-positivos, especialmente espécies de Bacillus e Clostridium.

- Os esporos possuem uma capa espessa semelhante à queratina, o que permite sua sobrevivência por vários anos, especialmente no solo. Os esporos são formados quando o suprimento de nutrientes encontra-se baixo; porém, quando os nutrientes são restabelecidos, os esporos germinam, formando bactérias que podem causar doenças. Os esporos são metabolicamente inativos, porém contêm DNA, ribossomos e outros componentes essenciais.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

CICLO DE CRESCIMENTO

As bactérias reproduzem-se por **fissão binária**, processo em que uma célula parental divide-se, originando duas células-filhas. Pelo fato de uma célula originar duas células-filhas, é referido que as bactérias realizam crescimento exponencial (crescimento logarítmico). O conceito de crescimento exponencial pode ser ilustrado pela seguinte relação:

Número de células	1	2	4	8	16
Exponencial	2^0	2^1	2^2	2^3	2^4

Assim, 1 bactéria produzirá 16 bactérias após 4 gerações.

O tempo de duplicação (geração) das bactérias varia de somente 20 minutos, no caso de *Escherichia coli*, a mais de 24 horas, no caso de *Mycobacterium tuberculosis*. O crescimento exponencial e o tempo curto de duplicação de alguns organismos resultam na rápida geração de grande número de bactérias. Por exemplo, um organismo *E. coli* originará uma progênie superior a 1000 em aproximadamente três horas, e acima de um milhão em cerca de sete horas. O tempo de duplicação varia não somente em relação à espécie, mas também de acordo com a quantidade de nutrientes, temperatura, pH e outros fatores ambientais.

O ciclo de crescimento de bactérias apresenta quatro fases principais. Se um pequeno número de bactérias for inoculado em um meio nutriente líquido, realizando-se a contagem de bactérias a intervalos frequentes, as fases típicas de uma curva de crescimento padrão podem ser demonstradas (Figura 3-1).

(1) A primeira corresponde à fase **lag**, durante a qual ocorre intensa atividade metabólica; contudo, as células não se dividem. Essa fase pode durar de alguns minutos a muitas horas.

(2) A fase **log** (logarítmica) é aquela em que se observa rápida divisão celular. Fármacos β -lactâmicos, como a pe-

nicilina, atuam durante esta fase, uma vez que os fármacos são eficazes no período em que as células estão produzindo peptidoglicano, isto é, quando estão em divisão.

(3) A fase **estacionária** ocorre quando a depleção de nutrientes ou os produtos tóxicos provocam uma diminuição no crescimento até que o número de células novas produzidas equilibra-se com o número de células que morrem, resultando em um *steady state* (estado de equilíbrio). As células cultivadas em um aparato especial, denominado “quimiostato”, no qual nutrientes frescos são adicionados e produtos de excreção são removidos continuamente, podem permanecer na fase log e não entram na fase estacionária.

(4) A fase final corresponde à fase de **morte**, caracterizada por um declínio no número de bactérias viáveis.

CRESCIMENTO AERÓBIO E ANAERÓBIO

Para a maioria dos organismos, um suprimento adequado de oxigênio intensifica o metabolismo e o crescimento. O oxigênio atua como o aceptor de hidrogênio nas etapas fi-

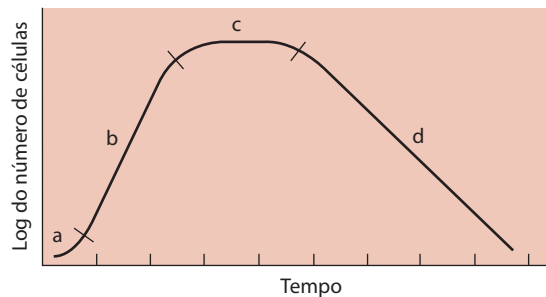
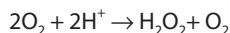
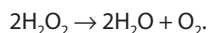


Figura 3-1 Curva de crescimento de bactérias: a, fase lag; b, fase log; c, fase estacionária; d, fase de morte. (Reproduzido, com permissão, de Joklik WK et al: *Zinsser Microbiology*, 20th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1992 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

nais da produção de energia catalisada pelas flavoproteínas e pelos citocromos. Uma vez que a utilização de oxigênio gera duas moléculas tóxicas, o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical livre superóxido (O_2), as bactérias requerem duas enzimas para utilizar o oxigênio. A primeira corresponde à **superóxido dismutase**, que catalisa a reação



e a segunda consiste na **catalase**, que catalisa a reação



A resposta ao oxigênio é um critério importante para a classificação das bactérias e exibe grande importância prática, uma vez que espécimes obtidos a partir de pacientes devem ser incubados na atmosfera apropriada ao crescimento das bactérias.

(1) Algumas bactérias, como *M. tuberculosis*, são **aeróbias obrigatórias**; isto é, requerem oxigênio para o crescimento, uma vez que seu sistema de geração de ATP depende do oxigênio como aceptor de hidrogênio.

(2) Outras bactérias, tais como *E. coli*, são **anaeróbias facultativas**: utilizam o oxigênio para gerar energia por meio da respiração, caso este se encontre presente; contudo, são capazes de utilizar a via da fermentação para sintetizar ATP na ausência de oxigênio suficiente.

(3) O terceiro grupo de bactérias consiste nas **anaeróbias obrigatórias**, como *Clostridium tetani*, incapazes de crescer na presença de oxigênio, uma vez que são desprovidas de superóxido dismutase ou catalase, ou ambas. Anaeróbios obrigatórios variam em sua resposta à exposição ao oxigênio; alguns podem sobreviver, mas são incapazes de crescer, enquanto outros são rapidamente mortos.

FERMENTAÇÃO DE AÇÚCARES

No laboratório clínico, a identificação de vários patógenos importantes de humanos baseia-se na fermentação de determinados açúcares. Por exemplo, *Neisseria gonorrhoeae* e *Neisseria meningitidis* podem ser diferenciadas entre si com base na fermentação de glicose ou maltose (ver página 127), assim como *E. coli* pode ser diferenciada de *Salmonella* e *Shigella* com base na fermentação da lactose (ver página 141).

O termo “fermentação” refere-se à clivagem de um açúcar (como glicose ou maltose) a ácido pirúvico e, em seguida, geralmente a ácido láctico. (Mais especificamente, corresponde à clivagem de um monossacarídeo, como glicose, maltose ou galactose. Observe que a lactose é um dissacarídeo composto por glicose e galactose e, portanto, em *E. coli*, deve ser clivada pela β -galactosidase antes que ocorra a fermentação.) A fermentação é também denominada ciclo glicolítico (glico = açúcar, lítico = quebra), sendo esse o processo pelo qual as bactérias facultativas geram ATP na ausência de oxigênio.

Na presença de oxigênio, o piruvato produzido pela fermentação entra no ciclo de Krebs (ciclo de oxidação, ciclo do ácido tricarbóxico), sendo metabolizado em dois produtos finais, CO_2 e H_2O . O ciclo de Krebs produz mais ATP que o ciclo glicolítico; assim, as bactérias facultativas exibem crescimento mais rápido na presença de oxigênio. As bactérias facultativas e anaeróbias realizam a fermentação, porém as aeróbias, que crescem somente na presença de oxigênio, não a realizam. Organismos aeróbios, tais como *Pseudomonas aeruginosa*, produzem metabólitos que entram no ciclo de Krebs por processos distintos da fermentação, como a desaminação de aminoácidos.

Em testes de fermentação realizados no laboratório clínico, a produção de piruvato e lactato torna o meio ácido, fato que pode ser detectado por um indicador de pH cuja cor modifica-se diante de alterações no pH. Por exemplo, quando um açúcar é fermentado na presença do indicador vermelho de fenol, o pH torna-se ácido e o meio passa a exibir coloração amarela. No entanto, se o açúcar não for fermentado, não há a produção de ácido e o vermelho de fenol permanece vermelho.



CONCEITOS-CHAVE

- As bactérias reproduzem-se por **fissão binária**, enquanto as células eucarióticas se reproduzem por mitose.
- O ciclo de crescimento bacteriano consiste em quatro fases: a fase **lag**, durante a qual os nutrientes são incorporados; a fase **log**, durante a qual ocorre rápida divisão celular; a fase **estacionária**, quando o número de células que morrem equipara-se ao número de células que estão sendo geradas; e a fase de **morte**, na qual a maioria das células está morrendo porque os nutrientes foram exauridos.
- Algumas bactérias podem crescer na presença de oxigênio (aeróbias e facultativas), enquanto outras morrem na presença de oxigênio (**anaeróbias**). A utilização de oxigênio pelas bactérias origina produtos tóxicos, como o **superóxido** e o **peróxido de hidrogênio**. Os organismos aeróbios e facultativos possuem enzimas, como a **superóxido dismutase** e a **catalase**, que detoxificam esses produtos, enquanto as anaeróbias não as apresentam, sendo mortas na presença de oxigênio.
- A fermentação de determinados açúcares corresponde à base da identificação laboratorial de alguns patógenos importantes. A fermentação de açúcares, como a glicose, resulta na produção de ATP e ácido pirúvico ou láctico. Esses ácidos promovem diminuição do pH, fato que pode ser detectado pela alteração na cor de corantes indicadores.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

O material genético de uma bactéria típica, *Escherichia coli*, consiste em uma única molécula de DNA circular, com massa molecular de cerca de 2×10^9 , sendo composta por aproximadamente 5×10^6 pares de bases. Essa quantidade de informação genética é capaz de codificar cerca de 2.000 proteínas com massa molecular média de 50.000. O DNA do menor organismo de vida livre, a bactéria desprovida de parede *Mycoplasma*, exibe massa molecular de 5×10^8 . O DNA de células humanas contém cerca de 3×10^9 pares de bases e codifica cerca de 100.000 proteínas.

Observe que as bactérias são **haploides**; em outras palavras, possuem um único cromossomo e, portanto, uma única cópia de cada gene. As células eucarióticas (como as células humanas) são **diploides**, significando que apresentam um par de cada cromossomo e, portanto, possuem duas cópias de cada gene. Em células diploides, uma cópia de um gene (alelo) pode ser expressa como uma proteína, isto é, ser dominante, enquanto outro alelo pode não ser expresso, isto é, ser recessivo. Em células haploides, qualquer gene que tenha sofrido mutação – e, portanto, não é expresso – resulta em uma célula desprovida daquela característica.

MUTACÕES

Mutação é uma modificação na sequência de bases do DNA, que geralmente resulta na inserção de um aminoácido diferente em uma proteína e no surgimento de um fenótipo alterado. As mutações resultam de três tipos de alterações moleculares:

(1) O primeiro tipo consiste na **substituição de bases**. Isso ocorre quando uma base é inserida em substituição a outra. A substituição de bases ocorre no momento da replicação do DNA, porque a DNA polimerase comete um erro ou porque um agente mutagênico altera a formação das pontes de hidrogênio da base utilizada como molde de tal manei-

ra que uma base errada é inserida. Quando a substituição de bases resulta em um códon que simplesmente promove a inserção de um aminoácido diferente, a mutação é denominada **mutação de sentido trocado**; quando a substituição de bases origina um códon de terminação, que interrompe prematuramente a síntese proteica, a mutação é denominada **mutação sem sentido**. As mutações sem sentido quase sempre destroem a função proteica.

(2) O segundo tipo de mutação corresponde à **mutação de alteração de fase**. Ocorre quando um ou mais pares de bases são adicionados ou deletados, alterando a fase de leitura do ribossomo, e resulta na incorporação dos aminoácidos errados “a jusante” à mutação e produção de uma proteína inativa.

(3) O terceiro tipo de mutação ocorre quando **transposons** ou **sequências de inserção** integram-se ao DNA. Essas porções recém-inseridas de DNA podem causar profundas modificações nos genes onde são inseridos, bem como nos genes adjacentes.

As mutações podem ser causadas por compostos químicos, radiação, ou vírus. Os compostos químicos atuam de várias formas diferentes.

(1) Alguns, como o ácido nitroso e os agentes alquilantes, alteram a base existente de modo a formar uma ponte de hidrogênio preferencialmente com a base errada. Por exemplo, a adenina deixa de parear com a timina, pareando-se com a citosina.

(2) Alguns compostos químicos, como 5-bromouracila, correspondem a análogos de bases, pois são similares às bases normais. Uma vez que o átomo de bromo apresenta um raio atômico similar àquele de um grupo metil, a 5-bromouracila pode ser inserida em substituição à timina (5-metiluracila). Entretanto, a 5-bromouracila apresenta menor fidelidade na formação de pontes de hidrogênio que a timina e, desse

modo, liga-se à guanina com maior frequência. Isto resulta em uma transição de um par de bases A-T para um par de bases G-C, originando, assim, uma mutação. O fármaco antiviral iododesoxiuridina atua como um análogo da base timidina.

(3) Alguns compostos químicos, como o benzopireno, encontrado na fumaça do tabaco, ligam-se às bases existentes no DNA, causando mutações de alteração de fase. Esses compostos químicos, frequentemente carcinogênicos e mutagênicos, intercalam-se entre bases adjacentes, distorcendo e desorganizando a sequência de DNA.

Os raios-X e a luz ultravioleta também podem causar mutações.

(1) Os raios-X exibem alta energia e podem danificar o DNA de três maneiras: (a) clivando as ligações covalentes que mantêm unida a cadeia de ribose fosfato, (b) produzindo radicais livres capazes de atacar as bases e (c) alterando os elétrons nas bases e, desse modo, modificando suas pontes de hidrogênio.

(2) A radiação ultravioleta, que exibe energia mais baixa que os raios-X, promove a ligação cruzada de bases pirimídicas adjacentes, formando dímeros. Essa ligação cruzada, por exemplo, de timinas adjacentes formando um dímero de timina, resulta na incapacidade do DNA de replicar-se apropriadamente.

Determinados vírus, como o vírus bacteriano Mu (bacteriófago mutador), provocam uma elevada frequência de mutações quando seu DNA é inserido no cromossomo bacteriano. Uma vez que o DNA viral pode ser inserido em vários sítios distintos, podem ocorrer mutações em genes variados. Estas mutações podem ser de alteração de fase ou deleções.

Mutações letais-condicionais são de interesse médico porque podem ser úteis em vacinas, como a vacina contra gripe, por exemplo. O termo “condicional” indica que a mutação é expressa apenas em determinadas condições. As mutações letais-condicionais mais importantes são aquelas sensíveis à temperatura. Organismos sensíveis à temperatura são capazes de replicar-se a uma temperatura permissiva relativamente baixa, por exemplo, a 32°C, mas não são capazes de crescer a uma temperatura restritiva mais elevada, como, por exemplo, a 37°C. Esse comportamento deve-se a uma mutação que provoca alteração de um aminoácido em uma proteína essencial, permitindo que esta atue normalmente a 32°C, mas não a 37°C, devido à conformação alterada na temperatura mais elevada. Um exemplo de um mutante letal-condicional de importância médica corresponde a uma linhagem de influenzavírus atualmente utilizada em uma vacina experimental. Essa vacina contém um vírus incapaz de crescer a 37°C e, portanto, incapaz de infectar os pulmões e causar pneumonia, porém capaz de crescer a 32°C no nariz, onde pode replicar-se e induzir a imunidade.

TRANSFERÊNCIA DE DNA NO INTERIOR DE CÉLULAS BACTERIANAS

Os **transposons** transferem o DNA de um sítio do cromossomo bacteriano a outro, ou para um plasmídeo. Realizam o processo por meio da síntese de uma cópia de seu DNA e inserção da cópia em outro sítio do cromossomo bacteriano ou do plasmídeo. A estrutura e função dos transposons são descritas no Capítulo 2, enquanto seu papel na resistência aos fármacos antimicrobianos é descrito no Capítulo 11. A transferência de um transposon para um plasmídeo e a subsequente transferência do plasmídeo para outra bactéria por conjugação (ver posteriormente) contribuem significativamente para a disseminação da resistência a antibióticos.

A transferência de DNA no interior de bactérias também ocorre por **rearranjos programados** (Figura 4-1). Esses rearranjos gênicos são responsáveis por muitas das alterações antigênicas observadas em *Neisseria gonorrhoeae* e *Borrelia recurrentis*, a causa da febre recorrente. (Também ocorrem em tripanossomos, discutidos no Capítulo 52.) Um rearranjo programado consiste na movimentação de um gene a partir de um sítio silencioso de armazenamento, em que o gene não é expresso, para um sítio ativo onde ocorrem a transcrição e a tradução. Existem muitos genes silenciosos que codificam variantes dos antígenos, e a inserção de um novo gene no sítio ativo de maneira sequencial, repetida e programada consiste na fonte da variação antigênica consistente. Essas movimentações não são induzidas por uma resposta imune, mas têm como efeito permitir que os organismos dela evadam.

TRANSFERÊNCIA DE DNA ENTRE CÉLULAS BACTERIANAS

A transferência de informação genética de uma célula a outra pode ocorrer por três métodos: conjugação, transdução, e transformação (Tabela 4-1). Do ponto de vista médico, a consequência mais importante da transferência de DNA é o fato dos genes de resistência a antibióticos serem disseminados de uma bactéria a outra por estes processos.

(1) A **conjugação** corresponde ao acasalamento de duas células bacterianas, durante a qual o DNA é transferido da célula doadora à receptora (Figura 4-2). Esse processo de acasalamento é controlado por um **plasmídeo F (fertilidade)** (fator F), que carrega os genes das proteínas necessárias à conjugação. Uma das proteínas mais importantes corresponde à pilina, a qual forma o **pilus sexual** (tubo de conjugação). O acasalamento é iniciado quando o pilus da bactéria macho doadora, que carrega o fator F (F⁺), liga-se a um receptor da superfície da bactéria fêmea receptora, que não contém um fator F (F⁻). As células então estabelecem contato direto pela “retração” do pilus. Após uma clivagem enzimática do DNA do fator F, uma fita é transferida através da ponte de conjugação ao interior da célula receptora. O processo é completado pela síntese da

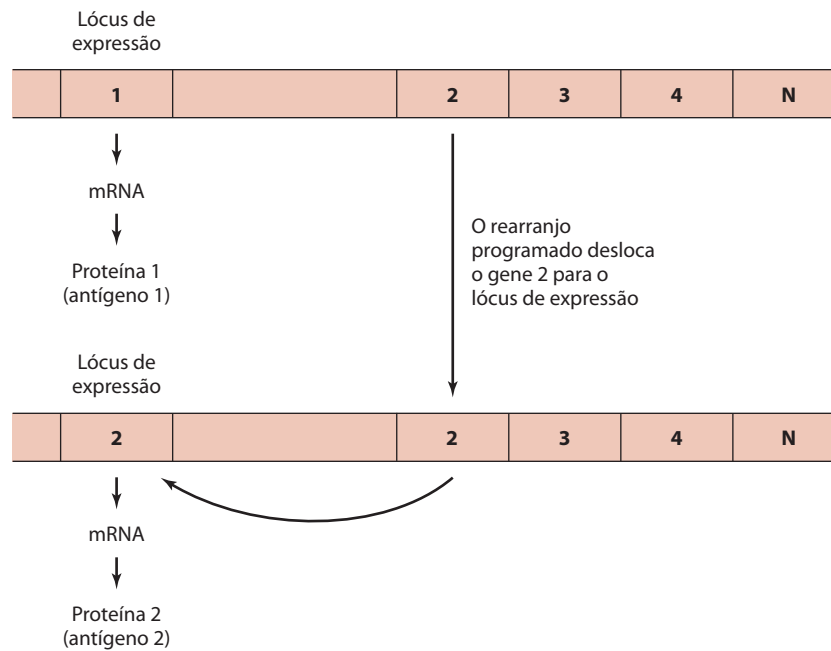


Figura 4-1 Rearranjos programados. Na parte superior da figura, o gene da proteína 1 encontra-se no lócus de expressão, e o mRNA da proteína 1 é sintetizado. Em um momento posterior, uma cópia do gene 2 é produzida e inserida no lócus de expressão. Ao deslocar somente a cópia do gene, a célula sempre mantém o DNA original para uso futuro. Quando o DNA do gene 2 é inserido, o DNA do gene 1 é excisado e degradado.

fitas complementares, originando um plasmídeo de fita dupla com o fator F, tanto na célula doadora como na receptora. A célula receptora torna-se uma célula F^+ masculina, capaz de transmitir o plasmídeo. Observe que, nessa circunstância, somente o fator F, e não o cromossomo bacteriano, foi transferido.

Algumas células F^+ apresentam seu plasmídeo F integrado ao DNA bacteriano e, portanto, adquirem a capacidade de transferir o cromossomo para outra célula. Essas células são denominadas células **Hfr** (do inglês, *high-frequency recombination* – **alta frequência de recombinação**) (Figura 4-3). Durante essa transferência, a fita simples de DNA que penetra na célula F^- receptora contém um segmento do fator F na extremidade líder, seguido pelo cromossomo bacteriano e, em seguida, pelo restante do fator F. O tempo necessário à transferência completa do DNA bacteriano é

de aproximadamente 100 minutos. A maioria dos acasamentos resulta na transferência de apenas uma porção do cromossomo do doador, uma vez que a ligação entre as duas células pode se romper. Os genes da célula doadora que são transferidos variam, uma vez que o plasmídeo F pode integrar-se em vários sítios distintos do DNA bacteriano. Os genes bacterianos adjacentes à porção líder do fator F são os primeiros e, portanto, os mais frequentemente transferidos. O DNA recém-adquirido pode recombinar-se com o DNA do receptor, tornando-se um componente estável de seu material genético.

(2) A **transdução** consiste na transferência de DNA celular por meio de um vírus bacteriano (**bacteriófago, fago**) (Figura 4-4). Durante o crescimento do vírus no interior da célula, uma porção do DNA bacteriano é incorporada na partícula viral, sendo transferido para a célula receptora du-

Tabela 4-1 Comparação de conjugação, transdução e transformação

Procedimento de transferência	Processo	Tipo de células envolvidas	Natureza do DNA transferido
Conjugação	DNA transferido de uma bactéria a outra	Procarióticas	Cromossomal ou plasmidial
Transdução	DNA transferido de uma célula a outra, por um vírus	Procarióticas	Qualquer gene na transdução generalizada; apenas certos genes na transdução especializada
Transformação	DNA purificado captado por uma célula	Procarióticas ou eucarióticas (p. ex., humanas)	Qualquer DNA

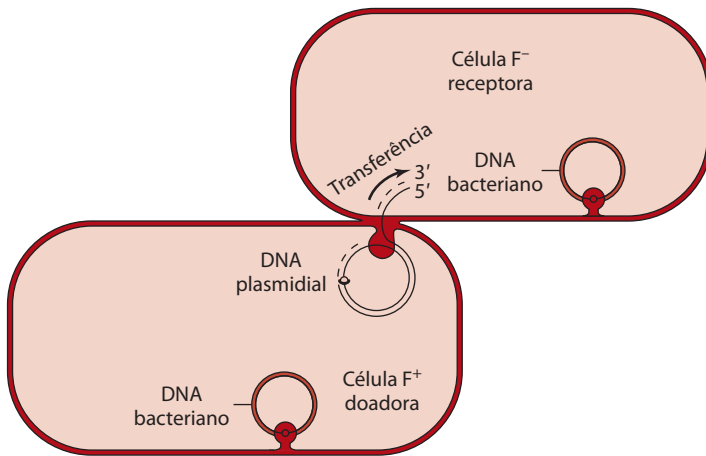


Figura 4-2 Conjugação. Um plasmídeo F está sendo transferido de uma bactéria doadora F^+ para uma receptora F^- . A transferência ocorre no sítio de contato criado pelo pilus sexual. O novo plasmídeo da bactéria receptora é composto por uma fita parental (linha contínua) e uma fita recém-sintetizada (linha pontilhada). O plasmídeo previamente existente na bactéria doadora agora consiste em uma fita parental (linha contínua) e uma fita recém-sintetizada (linha pontilhada). Ambos os plasmídeos são ilustrados exibindo somente uma curta região do DNA recém-sintetizado (linhas pontilhadas), contudo, ao final da síntese de DNA, as células doadora e receptora apresentam uma cópia completa do DNA plasmidial. (Fig. 14.14, pp. 504-505 de *The Microbial World*, 3th ed. por Roger Y. Stanier, Michael Duodorf e Edward A. Adelberg. Copyright © 1970 por Prentice-Hall, Inc. Reimpresso e modificado com permissão de Pearson Education, Inc.)

rante a infecção. No interior da célula receptora, o DNA do fago pode integrar-se ao DNA celular e a célula pode adquirir uma nova característica, processo denominado **conversão lisogênica** (ver final do Capítulo 29). Esse processo pode transformar um organismo não patogênico em patogênico. As toxinas diftérica, botulínica, colérica e eritrogênica (*Streptococcus pyogenes*) são codificadas por bacteriófagos e podem ser transferidas por transdução.

Existem dois tipos de transdução, generalizada e especializada. O tipo **generalizado** ocorre quando o vírus carrega um segmento derivado de qualquer região do cromossomo bacteriano. Isso ocorre porque o DNA celular é fragmentado após a infecção pelo fago e porções do DNA celular de mesmo tamanho que o DNA viral são incorporadas à partícula viral com uma frequência de cerca de uma a cada 1000 partículas virais. O tipo **especializado** ocorre quando o DNA

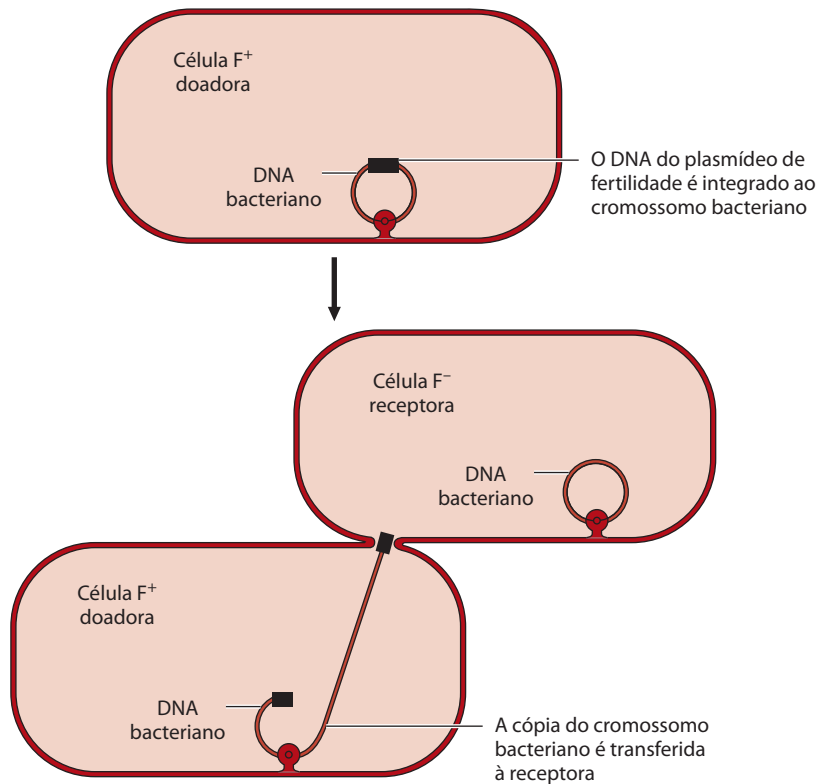


Figura 4-3 Recombinação de alta frequência. Parte superior: um plasmídeo de fertilidade (F) foi integrado ao cromossomo bacteriano. Parte inferior: o plasmídeo F medeia a transferência do cromossomo bacteriano da doadora para as bactérias receptoras.

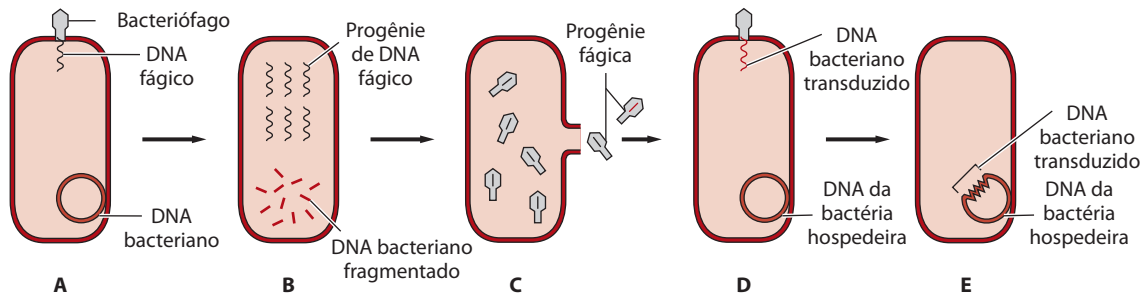


Figura 4-4 Transdução. **A:** Um bacteriófago infecta uma bactéria, e o DNA fágico penetra na célula. **B:** O DNA do fago replica-se e o DNA bacteriano é fragmentado. **C:** A progênie fágica é montada e liberada; a maioria contém DNA fágico, enquanto poucos contêm DNA bacteriano. **D:** Outra bactéria é infectada por um fago contendo DNA bacteriano. O DNA bacteriano transduzido integra-se ao DNA hospedeiro, e o hospedeiro adquire uma nova característica. Esta bactéria hospedeira sobrevive, uma vez que nenhum DNA viral é transduzido; portanto, não ocorre replicação viral. (Outro tipo de mecanismo de transdução é ilustrado na Figura 29-8.)

do vírus bacteriano, que foi integrado ao DNA celular, é excisado e carrega uma porção do DNA celular adjacente. Uma vez que a maioria dos fagos lisogênicos (temperados) integra-se em sítios específicos no DNA bacteriano, os genes celulares adjacentes transduzidos geralmente são específicos daquele vírus.

(3) A **transformação** consiste na transferência do próprio DNA de uma célula a outra. Isso ocorre por um dos dois métodos seguintes. Na natureza, bactérias em processo de morte podem liberar seu DNA, o qual pode ser captado por células receptoras. Existem poucas evidências indicando que esse processo natural desempenhe papel significativo na doença. Em laboratório, um pesquisador pode extrair DNA de um tipo bacteriano e introduzi-lo em bactérias geneticamente distintas. Quando um DNA purificado é injetado no núcleo de uma célula eucariótica, o processo é denominado **transfecção**. A transfecção é frequentemente utilizada em procedimentos de engenharia genética.

O uso experimental da transformação revelou importantes informações sobre o DNA. Em 1944, demonstrou-se que o DNA extraído de pneumococos capsulados lisos era capaz de transformar pneumococos acapsulados rugosos

em organismos capsulados lisos. Essa demonstração de que o princípio de transformação correspondia ao DNA consistiu na primeira evidência de que o DNA correspondia ao material genético.

RECOMBINAÇÃO

Uma vez transferido o DNA da célula doadora para a receptora por um dos três processos descritos anteriormente, este pode ser integrado ao cromossomo da célula hospedeira por recombinação. Existem dois tipos de recombinação:

- (1) A **recombinação homóloga**, em que dois segmentos de DNA exibindo extensas regiões de homologia pareiam-se e permutam porções pelos processos de clivagem e religação.
- (2) A **recombinação não homóloga**, em que pouca, ou nenhuma, homologia é necessária.

Diferentes loci genéticos dirigem estes dois tipos e, desse modo, presume-se que enzimas diferentes estejam envolvidas. Embora saibamos que uma variedade de endonucleases e ligases estão envolvidas, a sequência exata de eventos é desconhecida.



CONCEITOS-CHAVE

- As bactérias possuem apenas uma cópia de seu DNA genômico, isto é, são **haploides**. Ao contrário, as células eucarióticas apresentam duas cópias de seu DNA genômico, isto é, são **diploides**. O DNA bacteriano é circular; o DNA nuclear humano é linear.
- A transferência de DNA no interior de células bacterianas ocorre por dois processos: movimentação de **transposons** e **rearranjos programados**. Os **transposons** são pequenos segmentos de DNA que prontamente se deslocam de um sítio a outro do cromossomo bacteriano, ou do cromossomo bacteriano para um plasmídeo. Os **transposons** têm importância médica porque habitualmente **carreiam genes de resistência a antibióticos**. A transferência de

transposons presentes em plasmídeos para outras bactérias por conjugação contribui significativamente para a resistência a antibióticos.

- Os **rearranjos programados** consistem na movimentação de genes a partir de sítios inativos (de armazenamento) para sítios ativos, onde são expressos como novas proteínas. Esse processo tem importância médica porque as bactérias podem adquirir novas proteínas (antígenos) em sua superfície, evadindo do sistema imune. Dois importantes organismos onde isto ocorre são *Neisseria gonorrhoeae*, o agente causador da gonorréia, e *Trypanosoma brucei*, um protozoário que causa a doença africana do sono.

- A transferência de DNA entre células bacterianas ocorre principalmente por dois processos: conjugação e transdução. A **conjugação** é o processo pelo qual o DNA, plasmidial ou cromossomal, é transferido diretamente de uma bactéria a outra. Para que a conjugação ocorra, a bactéria doadora deve possuir um plasmídeo de "fertilidade" (plasmídeo F) que codifica as proteínas mediadoras desse processo, das quais as mais importantes são as proteínas que formam o **pilus sexual**. O DNA transferido por conjugação à bactéria receptora consiste em uma nova cópia, permitindo à doadora manter uma cópia do DNA. Os plasmídeos que carregam genes de resistência a antibióticos são habitualmente transferidos por conjugação.
- A **transdução** é o processo pelo qual o DNA, plasmidial ou cromossomal, é transferido de uma bactéria a outra por intermédio de um **vírus**. O DNA transferido integra-se ao DNA cromossomal da célula receptora e novas proteínas, como exotoxinas, são sintetizadas, um processo denominado **conversão lisogênica**.
- A **transformação** é o processo pelo qual o próprio DNA, seja o DNA liberado por células em processo de morte seja o DNA purificado em laboratório, penetra em uma bactéria receptora. Do ponto de vista médico, este processo parece ser menos importante que a conjugação e a transdução.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

A classificação atual das bactérias baseia-se principalmente em características morfológicas e bioquímicas. Um esquema que divide os organismos de importância médica por gênero é apresentado na Tabela 5-5. Com objetivos pedagógicos, este esquema de classificação difere daqueles derivados de princípios taxonômicos estritos de duas maneiras:

(1) Estão incluídos apenas os organismos descritos neste livro na seção sobre bactérias de importância médica.

(2) Uma vez que existem inúmeros bacilos gram-negativos, esses bacilos são divididos em três categorias: organismos respiratórios, organismos zoonóticos, e organismos entéricos e relacionados.

O critério inicial utilizado na classificação consiste na natureza da parede celular; ou seja, a parede é rígida, flexível, ou ausente? As bactérias que apresentam paredes rígidas e espessas podem ser subdivididas em bactérias de vida livre, capazes de crescer em meios laboratoriais na ausência de células humanas ou animais, e bactérias que não são de vida livre, as quais correspondem a parasitas intracelulares obrigatórios e, portanto, capazes de crescer apenas no interior de células humanas ou de outros animais. Os organismos de vida livre podem ainda ser subdivididos, de acordo com a morfologia e reação tintorial, em uma variedade de cocos e bacilos gram-positivos e gram-negativos, com diferentes exigências em relação ao oxigênio e à capacidade de formação de esporos. As bactérias que apresentam paredes delgadas e flexíveis (os espiroquetas) e aquelas desprovidas de parede celular (os micoplasmas) formam unidades distintas.

Utilizando estes critérios, juntamente com diferentes reações bioquímicas, muitas bactérias podem ser prontamente classificadas em gêneros e espécies distintos. Contudo, ocorreram vários exemplos onde estes critérios posicionaram bactérias no mesmo gênero, enquanto o sequenciamento do DNA de seu genoma revelou serem significativamente diferentes, devendo ser classificadas em um gênero novo ou distinto. Por exemplo, um organismo anteriormente conhecido como *Pseudomonas cepacia* foi reclassificado como *Burkholderia cepacia*, uma vez constatado que a sequência de bases de seu DNA é significativamente distinta do DNA dos membros do gênero *Pseudomonas*.



CONCEITOS-CHAVE

- A classificação de bactérias baseia-se em vários critérios, como a natureza da parede celular, características tintoriais, capacidade de crescer na presença ou ausência de oxigênio e a capacidade de formar esporos.
- O critério atualmente utilizado consiste na sequência de bases do DNA genômico. Várias bactérias foram reclassificadas com base nessa informação.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

Tabela 5-5 Classificação de bactérias de importância médica

Características	Gênero	Doenças representativas
I. Células com parede rígida e espessa		
A. De vida livre (bactérias extracelulares)		
1. Gram-positivas		
a. Cocos	<i>Streptococcus</i> <i>Staphylococcus</i>	Pneumonia, faringite, celulite Abscesso de pele e outros órgãos
b. Bacilos formadores de esporos		
(1) Aeróbios	<i>Bacillus</i>	Antraz
(2) Anaeróbios	<i>Clostridium</i>	Tétano, gangrena gasosa, botulismo
c. Bacilos não formadores de esporos		
(1) Não filamentosos	<i>Corynebacterium</i> <i>Listeria</i>	Difteria Meningite
(2) Filamentosos	<i>Actinomyces</i> <i>Nocardia</i>	Actinomicose Nocardiose
2. Gram-negativas		
a. Cocos	<i>Neisseria</i>	Gonorreia, meningite
b. Bacilos		
(1) Facultativos		
(a) Lineares		
(i) Organismos respiratórios	<i>Haemophilus</i> <i>Bordetella</i> <i>Legionella</i>	Meningite Coqueluche Pneumonia
(ii) Organismos zoonóticos	<i>Brucella</i> <i>Francisella</i> <i>Pasteurella</i> <i>Yersinia</i>	Brucelose Tularemia Celulite Peste
(iii) Organismos entéricos e relacionados	<i>Escherichia</i> <i>Enterobacter</i> <i>Serratia</i> <i>Klebsiella</i> <i>Salmonella</i> <i>Shigella</i> <i>Proteus</i>	Infecção do trato urinário, diarreia Infecção do trato urinário Pneumonia Pneumonia, infecção do trato urinário Enterocolite, febre tifoide Enterocolite Infecção do trato urinário
(b) Curvos	<i>Campylobacter</i> <i>Helicobacter</i> <i>Vibrio</i>	Enterocolite Gastrite, úlcera péptica Cólera
(2) Aeróbios	<i>Pseudomonas</i>	Pneumonia, infecção do trato urinário
(3) Anaeróbios	<i>Bacteroides</i>	Peritonite
3. Acidorresistentes	<i>Mycobacterium</i>	Tuberculose, hanseníase
B. De vida não livre (parasitas intracelulares obrigatórios)		
	<i>Rickettsia</i> <i>Chlamydia</i>	Febre maculosa das Montanhas Rochosas, tifo, febre Q Uretrite, tracoma, psitacose
II. Células com parede flexível e delgada (espiroquetas)		
	<i>Treponema</i> <i>Borrelia</i> <i>Leptospira</i>	Sífilis Doença de Lyme Leptospirose
III. Células desprovidas de parede		
	<i>Mycoplasma</i>	Pneumonia

Microbiota normal é o termo utilizado para descrever as várias bactérias e fungos que são **residentes permanentes** de determinados sítios corporais, especialmente a pele, a orofaringe, o cólon e a vagina (Tabelas 6-1 e 6-2). Os vírus e parasitas, que correspondem aos dois outros importantes grupos de micro-organismos, geralmente não são considerados membros da microbiota normal, embora possam estar presentes em indivíduos assintomáticos. Os membros da microbiota normal variam de um sítio a outro quanto ao número e ao tipo. Embora a microbiota normal seja encontrada povoando intensamente várias regiões do corpo, os órgãos internos habitualmente são estéreis. Regiões como o sistema nervoso central, o sangue, os brônquios inferiores e alvéolos, o fígado, o baço, os rins e a bexiga são desprovidas de organismos, exceto por aqueles organismos transitentes.

Existe também uma distinção entre a presença desses organismos e o **estado de portador**. Sob determinados aspectos, somos todos portadores de micro-organismos, porém este não corresponde ao uso habitual do termo no contexto médico. O termo “portador” implica o fato de um indivíduo albergar um patógeno em potencial e, portanto, poder representar uma fonte de infecção de terceiros. Esse termo é mais frequentemente utilizado em referência a uma pessoa que apresenta infecção assintomática ou a um indivíduo que se recuperou de uma doença, mas ainda carrega o organismo, podendo albergá-lo por um longo período.

Deve-se também realizar uma distinção entre os membros da microbiota normal, que são residentes permanentes, e a **colonização** do indivíduo por um novo organismo. Em um contexto, somos todos colonizados pelos organismos da microbiota normal; entretanto, o termo “colonização” refere-se tipicamente à aquisição de um novo organismo. Após a colonização por um novo organismo (isto é, adesão e crescimento, geralmente em uma membrana mucosa), esse organismo pode causar uma doença infecciosa ou pode ser

eliminado por nossas defesas. Além disso, o indivíduo colonizado por um novo organismo pode transmitir aquele organismo a outros, isto é, atuar como um reservatório de infecção para terceiros.

Os membros da microbiota normal desempenham papel na manutenção da saúde, bem como na promoção de doenças, de três maneiras significativas:

(1) Podem causar doenças, especialmente em indivíduos imunocomprometidos ou debilitados. Embora esses organismos não sejam patogênicos em sua localização anatômica usual, podem ser patogênicos em outras regiões do corpo.

(2) Constituem um mecanismo de defesa protetor. As bactérias residentes não patogênicas ocupam sítios de adesão na pele e mucosa, podendo interferir na colonização por bactérias patogênicas. A capacidade dos membros da microbiota normal limitarem o crescimento de patógenos é denominada **resistência à colonização**. Quando a microbiota normal é suprimida, os patógenos podem crescer e causar doenças. Por exemplo, os antibióticos podem reduzir a microbiota normal do cólon, permitindo que *Clostridium difficile*, organismo resistente a antibióticos, cresça em abundância, causando uma colite pseudomembranosa.

(3) Podem desempenhar uma função nutricional. As bactérias intestinais produzem grande quantidade de vitamina B e vitamina K. Indivíduos malnutridos, quando submetidos ao tratamento com antibióticos orais, podem apresentar deficiências vitamínicas como resultado da redução da microbiota normal. Todavia, uma vez que animais livres de germes exibem bom estado nutricional, a microbiota normal não é essencial à nutrição adequada.

MICROBIOTA NORMAL DA PELE

O organismo predominante é o *Staphylococcus epidermidis*, que não é patogênico quando situado na pele, porém pode

Tabela 6-1 Resumo dos membros da microbiota normal e suas localizações anatômicas

Membros da microbiota normal	Localização anatômica
Espécies de <i>Bacteroides</i>	Cólon, garganta, vagina
<i>Candida albicans</i>	Boca, cólon, vagina
Espécies de <i>Clostridium</i>	Cólon
Espécies de <i>Corynebacterium</i> (difteroides)	Nasofaringe, pele, vagina
<i>Enterococcus faecalis</i>	Cólon
<i>Escherichia coli</i> e outros coliformes	Cólon, vagina, uretra distal
<i>Gardnerella vaginalis</i>	Vagina
Espécies de <i>Haemophilus</i>	Nasofaringe, conjuntiva
Espécies de <i>Lactobacillus</i>	Boca, cólon, vagina
Espécies de <i>Neisseria</i>	Boca, nasofaringe
<i>Propionibacterium acnes</i>	Pele
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Cólon, pele
<i>Staphylococcus aureus</i>	Nariz, pele
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	Pele, nariz, boca, vagina, uretra
Estreptococos do grupo viridans	Boca, nasofaringe

causar doenças quando atinge determinados sítios, como válvulas cardíacas artificiais ou articulações prostéticas. É encontrado na pele com frequência muito superior que o organismo patogênico relacionado, *Staphylococcus aureus* (Tabela 6-2). Há cerca de 10^3 - 10^4 organismos/cm² de pele. A maioria localiza-se superficialmente no estrato córneo, porém alguns encontram-se nos folículos pilosos e atuam como reservatório para substituir a microbiota superficial após a lavagem das mãos. Organismos anaeróbios, como *Propionibacterium* e *Peptococcus*, estão situados em folículos mais profundos da derme, onde a tensão de oxigênio é baixa. *Propionibacterium acnes* é um organismo anaeróbio comum da pele, implicado na patogênese da acne.

A levedura *Candida albicans* é também um membro da microbiota normal da pele. Pode atingir a corrente sanguínea de um indivíduo quando a pele é perfurada por agulhas (por exemplo, em pacientes em uso de cateteres intravenosos, ou indivíduos que fazem uso de fármacos intravenosos). Ela é uma importante causa de infecções sistêmicas em pacientes que apresentam baixa imunidade mediada por células.

MICROBIOTA NORMAL DO TRATO RESPIRATÓRIO

Um amplo espectro de organismos coloniza o nariz, a garganta e a boca, porém os brônquios inferiores e alvéolos tipicamente contêm poucos organismos, ou nenhum. O nariz é colonizado por uma variedade de espécies estreptocócicas e estafilocócicas, das quais a mais importante corresponde ao patógeno *S. aureus*. Surto ocasionais de doença devido a esse organismo, particularmente em berçários, podem ser

associados a profissionais de saúde portadores do organismo no nariz, na pele ou na região perianal.

A garganta contém uma variedade de estreptococos do grupo viridans, espécies de *Neisseria* e *S. epidermidis* (Tabela 6-2). Esses organismos não patogênicos ocupam os sítios de adesão da mucosa da faringe, impedindo o crescimento dos patógenos *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis* e *S. aureus*, respectivamente.

Os estreptococos do grupo viridans correspondem a cerca de metade das bactérias encontradas na cavidade oral. *Streptococcus mutans*, um membro do grupo viridans, tem interesse especial por estar presente em grande número (10^{10} /g) na placa dental, a precursora da cárie. A placa presente na superfície do esmalte é composta por glicanos gelatinosos de alta massa molecular secretados pelas bactérias. As bactérias aprisionadas produzem grande quantidade de ácido, o qual promove a desmineralização do esmalte, iniciando a formação da cárie. Os estreptococos viridantes são também a principal causa da endocardite bacteriana (infeciosa) subaguda. Esses organismos podem atingir a corrente sanguínea durante cirurgias odontológicas, aderindo-se a válvulas cardíacas danificadas.

Eikenella corrodens, também componente da microbiota oral normal, causa infecções de pele e de tecidos moles associadas às mordeduras humanas e lesões por “socos”, ou seja, lesões que ocorrem nas mãos durante lutas com as mãos em punho.

Bactérias anaeróbias, como espécies de *Bacteroides*, *Prevotella*, *Fusobacterium*, *Clostridium* e *Peptostreptococcus*, são encontradas nos sulcos gengivais, onde a concentração de oxigênio é muito baixa. Quando aspirados, esses organismos podem causar abscessos pulmonares, especialmente em pa-

Tabela 6-2 Membros da microbiota normal de importância médica

Localização	Organismos importantes ¹	Organismos de menor importância ²
Pele	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Corynebacterium</i> (difteroides), vários estreptococos, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , anaeróbios (p. ex., <i>Propionibacterium</i>), leveduras (p. ex., <i>Candida albicans</i>)
Nariz	<i>Staphylococcus aureus</i> ³	<i>S. epidermidis</i> , <i>Corynebacterium</i> (difteroides), vários estreptococos
Boca	Estreptococos do grupo viridans	Vários estreptococos, <i>Eikenella corrodens</i>
Placa dental	<i>Streptococcus mutans</i>	<i>Prevotella intermedia</i> , <i>Porphyromonas gingivalis</i>
Sulcos gengivais	Vários anaeróbios, p. ex., <i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i> , estreptococos, <i>Actinomyces</i>	
Garganta	Estreptococos do grupo viridans	Vários estreptococos (incluindo <i>Streptococcus pyogenes</i> e <i>Streptococcus pneumoniae</i>), espécies de <i>Neisseria</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>S. epidermidis</i>
Cólon	<i>Bacteroides fragilis</i> , <i>Escherichia coli</i>	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , vários bacilos aeróbios gram-negativos, <i>Enterococcus faecalis</i> e outros estreptococos, <i>Clostridium</i>
Vagina	<i>Lactobacillus</i> , <i>E. coli</i> ³ , estreptococos do grupo B ³	Vários estreptococos, vários bacilos gram-negativos, <i>B. fragilis</i> , <i>Corynebacterium</i> (difteroides), <i>C. albicans</i>
Uretra		<i>S. epidermidis</i> , <i>Corynebacterium</i> (difteroides), vários estreptococos, vários bacilos gram-negativos, p. ex., <i>E. coli</i> ³

¹Organismos de importância médica ou presentes em grandes números.

²Organismos de menor importância médica ou presentes em números menores.

³Estes organismos não pertencem à microbiota normal desta localização, porém correspondem a importantes colonizadores.

cientes debilitados e com má higiene dental. Além disso, os sulcos gengivais correspondem ao habitat natural de *Actinomyces israelii*, um actinomiceto anaeróbico, que pode causar abscessos na mandíbula, nos pulmões ou no abdômen.

MICROBIOTA NORMAL DO TRATO INTESTINAL

Em indivíduos com dieta normal, o estômago contém poucos organismos devido a seu baixo pH e suas enzimas. O intestino delgado habitualmente contém pequeno número de estreptococos, lactobacilos e leveduras, particularmente *C. albicans*. Grandes números destes organismos são encontrados na porção terminal do íleo.

O cólon corresponde à principal localização das bactérias no corpo. Cerca de 20% das fezes consistem em bactérias, aproximadamente 10¹¹ organismos/g. As principais bactérias encontradas no cólon estão listadas na Tabela 6-3.

A microbiota normal do trato intestinal desempenha importante papel nas doenças extraintestinais. Por exemplo, *Escherichia coli* corresponde à principal causa de infecções do trato urinário, enquanto *Bacteroides fragilis* é uma importante causa de peritonite associada à perfuração da parede intestinal por trauma, apendicite ou diverticulite. Outros organismos incluem *Enterococcus faecalis*, responsável por infecções do trato urinário e endocardite, e *Pseudomonas aeruginosa*, que pode causar diversas infecções, particularmente em pacientes hospitalizados e com as defesas comprometidas. *P. aeruginosa* encontra-se presente em 10% das fezes normais, bem como no solo e água.

A terapia antibiótica com clindamicina, por exemplo, pode suprimir a microbiota normal predominante, permi-

tindo, assim, que um organismo raro, como *Clostridium difficile* produtor de toxina, cresça em abundância e cause colite severa. A administração oral de certos antibióticos, como a neomicina, previamente à cirurgia gastrointestinal para “esterilizar” o intestino, leva uma redução significativa da microbiota normal por vários dias, seguida de um retorno gradativo aos níveis normais.

MICROBIOTA NORMAL DO TRATO GENITOURINÁRIO

A microbiota vaginal de mulheres adultas contém principalmente espécies de *Lactobacillus* (Tabela 6-2). Os lactobacilos são responsáveis pela produção do ácido que mantém baixo

Tabela 6-3 Principais bactérias encontradas no cólon

Bactéria ¹	Número/g de fezes	Patógeno importante
<i>Bacteroides</i> , especialmente <i>B. fragilis</i>	10 ¹⁰ -10 ¹¹	Sim
<i>Bifidobacterium</i>	10 ¹⁰	Não
<i>Eubacterium</i>	10 ¹⁰	Não
Coliformes	10 ⁷ -10 ⁸	Sim
<i>Enterococcus</i> , especialmente <i>E. faecalis</i>	10 ⁷ -10 ⁸	Sim
<i>Lactobacillus</i>	10 ⁷	Não
<i>Clostridium</i> , especialmente <i>C. perfringens</i>	10 ⁶	Sim

¹*Bacteroides*, *Bifidobacterium* e *Eubacterium* (que correspondem a mais de 90% da microbiota das fezes) são anaeróbios. Os coliformes (*Escherichia coli*, espécies de *Enterobacter*, e outros organismos gram-negativos) são os anaeróbios facultativos predominantes.

o pH da vagina da mulher adulta. Antes da puberdade e após a menopausa, quando os níveis de estrógeno são baixos, os lactobacilos são raros e o pH vaginal é alto. Aparentemente, os lactobacilos impedem o crescimento de potenciais patógenos, uma vez que sua supressão por meio de antibióticos pode levar ao crescimento abundante de *C. albicans*. O crescimento excessivo dessa levedura pode resultar em vaginite por *Candida*.

A vagina situa-se próximo ao ânus, podendo ser colonizada por membros da microbiota fecal. Por exemplo, mulheres propensas a infecções recorrentes do trato urinário albergam organismos como *E. coli* e *Enterobacter* no introito. Cerca de 15-20% das mulheres em idade fértil apresentam estreptococos do grupo B na vagina. Esse organismo é uma importante causa de sépsis e meningite em recém-nascidos,

sendo adquirido durante a passagem pelo canal de parto. Em aproximadamente 5% das mulheres, a vagina é colonizada por *S. aureus*, implicando em uma predisposição à síndrome do choque tóxico.

Em indivíduos saudáveis, a urina, quando na bexiga, é estéril. Contudo, durante a passagem pelas porções mais distais da uretra, a urina sofre contaminação por *S. epidermidis*, coliformes, difteroides e estreptococos não hemolíticos. A região ao redor da uretra feminina e de homens não circuncidados contém secreções que apresentam *Mycobacterium smegmatis*, um organismo acidorresistente. A pele que reveste o trato genitourinário corresponde ao sítio de *Staphylococcus saprophyticus*, uma causa de infecções do trato urinário em mulheres.



CONCEITOS-CHAVE

- A **microbiota normal** consiste naqueles micro-organismos **residentes permanentes** do corpo, presentes em todos os indivíduos. Alguns indivíduos são **colonizados**, temporariamente ou por longos períodos por determinados organismos. Todavia, esses organismos não são considerados membros da microbiota normal. Os **portadores** (também denominados portadores crônicos) são aqueles indivíduos nos quais organismos patogênicos encontram-se presentes em números significativos e, portanto, correspondem a uma fonte de infecção de terceiros.
 - Os organismos da microbiota normal são **bactérias** ou **leveduras**. Vírus, protozoários e helmintos não são considerados membros da microbiota normal (entretanto, os humanos podem ser portadores de alguns desses organismos).
 - Os organismos da microbiota normal habitam as superfícies corporais expostas ao meio ambiente, como a **pele**, a **orofaringe**, o **trato intestinal** e a **vagina**. Os membros da microbiota normal diferem em número e tipo nos vários sítios anatômicos.
 - Os membros da microbiota normal são organismos de **baixa virulência**. Em seu sítio anatômico usual, não são patogênicos. Contudo, quando deixam seu sítio anatômico usual, especialmente no caso de um indivíduo imunocomprometido, podem causar doenças.
 - A **resistência à colonização** ocorre quando os membros da microbiota normal ocupam sítios receptores da pele e superfícies mucosas, impedindo, assim, a adesão de patógenos a esses receptores.
- Membros importantes da microbiota normal**
- **Pele.** O membro predominante da microbiota normal da pele corresponde a **Staphylococcus epidermidis**. Esse organismo é uma importante causa de infecções em válvulas cardíacas artificiais e próteses articulares. A levedura **Candida albicans**, também encontrada na pele, pode alcançar a corrente sanguínea e provocar infecções disseminadas, como endocardite, em usuários de fármacos intravenosos. **S. aureus** também está presente na pele, embora seu **principal sítio seja o nariz**. Esse organismo causa abscessos na pele e em vários outros órgãos.
 - **Orofaringe.** Os principais membros da microbiota normal da boca e garganta são os **estreptococos do grupo viridans**, como *S. sanguis* e *S. mutans*. Os estreptococos viridantes são a causa mais comum de endocardite subaguda.
 - **Trato gastrointestinal.** O estômago contém pouquíssimos organismos devido ao baixo pH. O cólon contém **a microbiota normal mais numerosa**, bem como a maior diversidade de espécies, incluindo bactérias anaeróbias e facultativas. Existem bacilos e cocos gram-positivos, e também bacilos e cocos gram-negativos. Os membros da microbiota normal do cólon são uma importante causa de doenças que ocorrem externamente ao cólon. Os dois membros mais importantes da microbiota do cólon que causam doença são os organismos **Bacteroides fragilis** anaeróbios e **Escherichia coli** facultativas. **Enterococcus faecalis**, um facultativo, também corresponde a um importante patógeno.
 - **Vagina.** Os **lactobacilos** são os organismos predominantes da microbiota normal da vagina. Mantêm o pH vaginal baixo, inibindo o crescimento de organismos como *C. albicans*, uma importante causa de vaginite.
 - **Uretra.** O terço distal da uretra contém uma variedade de bactérias, principalmente *S. epidermidis*. A uretra feminina pode ser colonizada por membros da microbiota fecal, como *E. coli*, predispondo a infecções do trato urinário.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

Um micro-organismo é considerado um **patógeno** quando é capaz de causar doença; entretanto, alguns organismos são altamente patogênicos, isto é, frequentemente causam doença, enquanto outros raramente o fazem. Patógenos **oportunistas** são aqueles que raramente, ou nunca, causam doença em indivíduos imunocompetentes, mas são capazes de causar infecções graves em pacientes imunocomprometidos. Esses oportunistas são membros frequentes da microbiota normal do corpo. A origem do termo “oportunista” refere-se à capacidade de o organismo aproveitar-se das defesas reduzidas para causar a doença.

A **virulência** é uma medida quantitativa da patogenicidade, sendo determinada pelo número de organismos requeridos para causar a doença. A dose letal de 50% (DL₅₀) representa o número de organismos necessários para matar metade dos hospedeiros, e a dose infectante de 50% (DI₅₀) corresponde ao número necessário para causar infecção em metade dos hospedeiros. A **dose infectante** de um organismo necessária para causar doença varia significativamente entre as bactérias patogênicas. Por exemplo, *Shigella* e *Salmonella* causam diarreia ao infectarem o trato intestinal; contudo, a dose infectante de *Shigella* é inferior a 100 organismos, enquanto a dose infectante para *Salmonella* é da ordem de 100.000 organismos. A dose infectante das bactérias depende principalmente de seus **fatores de virulência**, como, por exemplo, se os pili permitem sua adesão adequada à membrana mucosa, se produzem exotoxinas ou endotoxinas, se apresentam uma cápsula para proteção contra a fagocitose e se são capazes de sobreviver às diferentes defesas inespecíficas do hospedeiro, como o ácido estomacal.

Há dois usos para o termo **parasita**. No contexto deste capítulo, o termo refere-se à relação parasitária entre as bactérias e as células hospedeiras; isto é, a presença da bactéria é **prejudicial** às células hospedeiras. Dessa maneira, as bactérias patogênicas para humanos podem ser consideradas

parasitas. Alguns patógenos bacterianos são **parasitas intracelulares obrigatórios**, por exemplo, *Chlamydia* e *Rickettsia*, uma vez que são capazes de crescer somente no interior das células hospedeiras. Diversas bactérias são parasitas facultativos, pois são capazes de crescer intra ou extracelularmente, ou em meios bacteriológicos. O outro emprego do termo “parasita” refere-se aos protozoários e helmintos, discutidos na Parte VI deste livro.

POR QUE OS INDIVÍDUOS SÃO ACOMETIDOS POR DOENÇAS INFECCIOSAS?

Os indivíduos são acometidos por doenças infecciosas quando os micro-organismos sobrepõem as defesas do hospedeiro, isto é, quando o equilíbrio entre o organismo e o hospedeiro altera-se em favor do organismo. O organismo ou seus produtos encontram-se, então, presentes em quantidade suficiente para induzir sintomas variados, como febre e inflamação, os quais interpretamos como sintomas de uma doença infecciosa.

Na perspectiva do organismo, os dois determinantes cruciais para sobrepõem o hospedeiro são o **número de organismos** aos quais o hospedeiro ou indivíduo está exposto e a **virulência** desses organismos. Obviamente, quanto maior o número de organismos, maior a probabilidade de infecção. Todavia, é importante entender que um pequeno número de organismos altamente virulentos pode causar doença, da mesma forma que pode fazer um grande número de organismos menos virulentos. A virulência de um organismo é determinada por sua capacidade de produzir diferentes **fatores de virulência**, muitos dos quais foram descritos anteriormente.

A produção de fatores de virulência específicos também determina qual a doença causada pelas bactérias. Por exemplo, uma linhagem de *Escherichia coli* que produz um tipo de exotoxina causa diarreia aquosa (não sanguinolenta), en-

quanto uma linhagem diferente de *E. coli* que produz outro tipo de exotoxina causa diarreia sanguinolenta. Este capítulo descreve vários exemplos importantes de doenças específicas relacionadas à produção de diferentes fatores de virulência.

Na perspectiva do hospedeiro, os dois principais aspectos de nossas defesas são a imunidade inata e a imunidade adquirida, esta última incluindo a imunidade mediada por anticorpos e por células. Uma redução na atividade de qualquer componente de nossas defesas altera o equilíbrio em favor do organismo, aumentando a possibilidade de uma doença infecciosa ocorrer. Algumas causas importantes de uma diminuição de nossas defesas incluem imunodeficiências genéticas, como agamaglobulinemia; imunodeficiências adquiridas, como AIDS; diabetes; e imunossupressão induzida por fármacos em pacientes submetidos a transplante de órgãos, portadores de doenças autoimunes, e pacientes de câncer submetidos à quimioterapia. Uma visão geral sobre nossas defesas é apresentada nos Capítulos 8 e 57.

Em várias ocasiões um indivíduo pode adquirir um organismo mas não ocorrer qualquer doença infecciosa, devido ao sucesso das defesas. Tais **infecções assintomáticas** são muito comuns, sendo tipicamente reconhecidas pela detecção de anticorpos contra o organismo no soro do paciente.

TIPOS DE INFECÇÕES BACTERIANAS

O termo **infecção** tem mais de um significado. Em uma acepção, significa que o organismo infectou o indivíduo, isto é, penetrou o corpo daquele indivíduo. Por exemplo, uma pessoa pode ser infectada por um organismo de baixa patogenicidade e não desenvolver sintomas da doença. Outro significado da termo infecção consiste na descrição de uma doença infecciosa, como quando a pessoa fala “estou com uma infecção”. Nessa situação, os termos infecção e doença estão sendo empregados de forma permutável, mas é importante perceber que, de acordo com a primeira definição, o termo infecção não é equivalente a doença. Habitualmente, o significado será evidente a partir do contexto.

As bactérias causam doenças por dois mecanismos principais: (1) **produção de toxinas** e (2) **invasão e inflamação**. As toxinas são classificadas em duas categorias gerais; **exotoxinas** e **endotoxinas**. As exotoxinas são polipeptídeos liberados pela célula, enquanto as **endotoxinas** correspondem a lipopolissacarídeos (LPS) que são parte integral da parede celular. As endotoxinas são observadas apenas em bacilos e cocos gram-negativos, não são liberadas ativamente pela célula, e causam febre, choque e outros sintomas generalizados. Tanto as exotoxinas como as endotoxinas podem causar sintomas por si, não sendo necessária a presença das bactérias no hospedeiro. Bactérias invasivas, ao contrário, crescem localmente em grande número e induzem uma resposta inflamatória que consiste em eritema, edema, calor e dor. A invasão e inflamação são discutidas abaixo, na seção intitulada Determinantes da Patogênese Bacteriana.

Muitas infecções, mas não todas, são **transmissíveis**, isto é, são disseminadas de um hospedeiro a outro. Por exemplo, a tuberculose é transmissível, ou seja, é disseminada de um indivíduo a outro por meio de gotículas produzidas pela tosse e transmitidas pelo ar. Entretanto, o botulismo não é transmissível, uma vez que a exotoxina produzida pelo organismo, presente no alimento contaminado, afeta apenas os indivíduos que ingerem aquele alimento. Quando uma doença é altamente transmissível, utiliza-se o termo “contagiosa”.

Uma infecção é **epidêmica** quando ocorre em frequência maior que a habitual; é **pandêmica** quando exibe distribuição mundial. Uma infecção **endêmica** encontra-se constantemente presente em nível baixo em uma população específica. Além de infecções que resultam em sintomas evidentes, várias são **inaparentes** ou **subclínicas** e apenas podem ser detectadas comprovando-se um aumento no título de anticorpos, ou pelo isolamento do organismo. Algumas infecções resultam em um estado **latente**, após o qual pode ocorrer a reativação do crescimento do organismo e a recorrência dos sintomas. Outras infecções levam a um estado de **portador crônico**, em que o organismo mantém seu crescimento, com ou sem a produção de sintomas no hospedeiro. Portadores crônicos, por exemplo, Maria Tifoide, são uma importante fonte de infecção de terceiros e, portanto, representam uma ameaça à saúde pública.

A determinação se um organismo recuperado a partir de um paciente corresponde à real causa da doença envolve atenção em relação a dois fenômenos: microbiota normal e colonização. Os membros da **microbiota normal** são residentes permanente do corpo e variam quanto ao tipo, de acordo com o sítio anatômico (ver Capítulo 6). Quando um organismo é obtido a partir de um espécime do paciente, determinar se este é membro da microbiota normal é importante para a interpretação do achado. A **colonização** refere-se à presença de um novo organismo, o qual não é membro da microbiota normal, nem a causa dos sintomas. A distinção entre um patógeno e um colonizador pode constituir-se em um difícil dilema clínico, especialmente no caso de espécimes obtidos a partir do trato respiratório, como culturas de garganta ou culturas de escarro.

ESTÁGIOS DA PATOGÊNESE BACTERIANA

A maioria das infecções bacterianas é adquirida a partir de uma fonte externa, e os estágios da infecção nesses casos são descritos a seguir. Algumas infecções bacterianas são causadas por membros da microbiota normal e, como tal, não são transmitidas diretamente antes do estabelecimento da infecção.

Uma sequência geral dos estágios da infecção ocorre das seguintes maneiras:

- (1) Transmissão a partir de uma fonte externa até a porta de entrada;

- (2) Evasão das defesas primárias, como a pele ou o ácido estomacal;
- (3) Adesão às membranas mucosas, geralmente por bactérias que apresentam pili;
- (4) Colonização decorrente do crescimento das bactérias no sítio de adesão;
- (5) Sintomas da doença causados pela produção de toxina, ou invasão acompanhada de inflamação;
- (6) Respostas do hospedeiro, tanto inespecíficas como específicas (imunidade), durante os estágios 3, 4 e 5;
- (7) Progressão ou resolução da doença.

DETERMINANTES DA PATOGÊNESE BACTERIANA

1. Transmissão

Um entendimento sobre o mecanismo de transmissão de bactérias e outros agentes infecciosos é extremamente importante do ponto de vista de saúde pública, pois a interrupção da **cadeia de transmissão** consiste em uma ótima forma de prevenção de doenças infecciosas. O mecanismo de transmissão de várias doenças infecciosas ocorre de “humano para humano”, porém as infecções são também transmitidas por fontes não humanas, como solo, água e animais. Os **fômites** são objetos inanimados, como toalhas, que atuam como uma fonte de micro-organismos capazes de causar doenças infecciosas. A Tabela 7-1 descreve alguns importantes exemplos desses mecanismos de transmissão.

Embora algumas infecções sejam causadas por membros da microbiota normal, a maioria é adquirida pela transmissão

a partir de fontes externas. Os patógenos são eliminados de um paciente infectado mais frequentemente a partir dos tratos respiratório e gastrointestinal; portanto, a transmissão para um novo hospedeiro geralmente ocorre por meio de gotículas respiratórias transmitidas pelo ar, ou por contaminação fecal dos alimentos e da água. Os organismos podem também ser transmitidos por contato sexual, pela urina, pelo contato com a pele, por transfusões de sangue, por agulhas contaminadas, ou por picadas de insetos. A transferência de sangue, quer por transfusão ou por compartilhamento de agulhas durante o uso de fármacos intravenosas, pode transmitir diversos patógenos bacterianos e virais. A análise do sangue doado quanto à presença de *Treponema pallidum*, HIV, vírus linfotrópico de células T humanas, vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, e vírus da febre do oeste do Nilo reduziu dramaticamente o risco de infecções por estes organismos.

Nos Estados Unidos, as principais doenças bacterianas **transmitidas por carrapatos** são a doença de Lyme, febre maculosa das Montanhas Rochosas, ehrlichiose, febre recorrente e tularemia. Os carrapatos do gênero *Ixodes* transmitem três doenças infecciosas: doença de Lyme; ehrlichiose; e babesiose, uma doença causada por protozoário.

Bactérias, vírus e outros micróbios podem também ser transmitidos da mãe para o recém-nascido, processo denominado **transmissão vertical**. Os três mecanismos pelos quais os organismos são transmitidos verticalmente são através da placenta, no interior do canal de parto durante o nascimento e aleitamento materno. A Tabela 7-2 descreve alguns organismos de importância médica transmitidos verticalmente. (Contrariamente, a **transmissão horizontal**

Tabela 7-1 Importantes mecanismos de transmissão

Mecanismo de transmissão	Exemplo clínico	Comentário
I. De humano a humano		
A. Contato direto	Gonorreia	Contato íntimo: p. ex., sexual, ou passagem através do canal de parto
B. Sem contato direto	Disenteria	Fecal-oral: p. ex., excretado nas fezes humanas e, em seguida, ingerido no alimento ou água
C. Transplacentário	Sífilis congênita	As bactérias atravessam a placenta e infectam o feto
D. Pelo sangue	Sífilis	Sangue transfundido ou o uso de fármacos intravenosos podem transmitir bactérias e vírus. O exame do sangue destinado a transfusões reduziu significativamente este risco.
II. De não humano a humano		
A. Fonte do solo	Tétano	Os esporos presentes no solo penetram em ferimentos na pele
B. Fonte da água	Doença dos legionários	As bactérias presentes em aerossóis aquosos são inalados até os pulmões
C. Fonte animal		
1. Diretamente	Febre da arranhadura do gato	As bactérias penetram na arranhadura provocada pelo gato
2. Via inseto vetor	Doença de Lyme	As bactérias penetram através da picada de carrapatos
3. Via excremento animal	Síndrome urêmica-hemolítica por <i>E. coli</i>	As bactérias presentes nas fezes do gado são ingeridas em hambúrgueres malcozidos
D. Fômite	Infecção estafilocócica da pele	As bactérias presentes em um objeto, p. ex., uma toalha, são transferidas à pele

Tabela 7-2 Transmissão vertical de alguns patógenos importantes

Modo de transmissão	Patógeno	Tipo de organismo ¹	Doenças no feto ou neonato
Transplacentária	<i>Treponema pallidum</i>	B	Sífilis congênita
	<i>Listeria monocytogenes</i> ²	B	Sépsis e meningite neonatais
	Citomegalovírus	V	Anomalias congênitas
	Parvovírus B19	V	Hidropsia fetal
	<i>Toxoplasma gondii</i>	P	Toxoplasmose
No interior do canal de parto/ durante o nascimento	<i>Streptococcus agalactiae</i> (estreptococo do grupo B)	B	Sépsis e meningite neonatais
	<i>Escherichia coli</i>	B	Sépsis e meningite neonatais
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	B	Conjuntivite ou pneumonia
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	B	Conjuntivite
	Herpes simples do tipo-2	V	Infecção de pele, SNC, ou disseminada (sépsis)
	Vírus da hepatite B	V	Hepatite B
	Vírus da imunodeficiência humana ³	V	Infecção assintomática
	<i>Candida albicans</i>	F	Monilíase
Leite materno	<i>Staphylococcus aureus</i>	B	Infecções orais ou de pele
	Citomegalovírus	V	Infecção assintomática
	Vírus da leucemia de células T humano	V	Infecção assintomática

SNC = sistema nervoso central.

¹B, bactéria; V, vírus; F, fungo; P, protozoário.

²*Listeria monocytogenes* também pode ser transmitida no momento do nascimento.

³O HIV é transmitido principalmente no momento do nascimento, mas também é transmitido através da placenta e pelo leite materno.

consiste na transmissão interpessoal, excetuando-se a transmissão da mãe para o recém-nascido.)

Existem quatro importantes portas de entrada: trato respiratório, trato intestinal, trato genital, e pele (Tabela 7.3). Micro-organismos importantes e doenças transmitidas pela água são descritos na Tabela 7-4.

As importantes doenças bacterianas transmitidas por alimentos são listadas na Tabela 7-5, enquanto aquelas transmitidas por insetos estão relacionadas na Tabela 7-6. O modo específico de transmissão de cada organismo é descrito na seção subsequente dedicada àquele organismo.

Os animais são também uma importante fonte de organismos que infectam os humanos. Podem corresponder à fonte (**reservatório**) ou ao modo de transmissão (**vetor**) de certos organismos. Doenças em que os animais atuam como reservatórios são denominadas **zoonoses**. As doenças zoonóticas importantes causadas por bactérias estão listadas na Tabela 7-7.

2. Adesão às superfícies celulares

Determinadas bactérias possuem estruturas especializadas, por exemplo, **pili**, ou produzem substâncias, por exemplo, **cápsulas** ou **glicocálices**, que permitem sua adesão à superfície das células humanas, aumentando assim sua capacidade de causar doenças. Esses mecanismos de adesão são essenciais para os organismos que se ligam às membranas

mucosas; mutantes desprovidos desses mecanismos frequentemente não são patogênicos. Por exemplo, os **pili** de *Neisseria gonorrhoeae* e *E. coli* medeiam a ligação dos organismos ao epitélio do trato urinário, enquanto o **glicocálix** de *Staphylococcus epidermidis* e determinados estreptococos do grupo viridans permite a adesão mais intensa dos organismos ao endotélio das válvulas cardíacas. As diversas moléculas que medeiam a adesão às superfícies celulares são denominadas **adesinas**.

A matriz formada por essas adesinas origina um revestimento denominado *biofilme*. Os biofilmes têm importância na patogênese, uma vez que protegem as bactérias contra anticorpos e antibióticos.

Corpos estranhos, como válvulas cardíacas artificiais e articulações artificiais, predisõem às infecções. As bactérias podem aderir-se a essas superfícies, porém os fagócitos aderem-se de forma mais fraca devido à ausência de selectinas e outras proteínas de ligação na superfície artificial (ver Capítulo 8).

Algumas linhagens de *E. coli* e *Salmonella* apresentam proteínas de superfície denominadas **curli**, que medeiam a ligação das bactérias ao endotélio e a proteínas extracelulares como a fibronectina. As curli também interagem com proteínas do soro, como o fator XII, um componente da cascata de coagulação. Desse modo, acredita-se que as curli desempenhem um papel na produção dos trombos observados na

Tabela 7-3 Portas de entrada para alguns patógenos comuns

Porta de entrada	Patógeno	Tipo de organismo ¹		Doença
Trato respiratório	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	B		Pneumonia
	<i>Neisseria meningitidis</i>	B		Meningite
	<i>Haemophilus influenzae</i>	B		Meningite
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	B		Tuberculose
	Influenzavírus	V		Gripe
	Rhinovírus	V		Resfriado comum
	Vírus Epstein-Barr	V		Mononucleose
	<i>Coccidioides immitis</i>	F		Coccidioidomicose
	<i>Histoplasma capsulatum</i>	F		Histoplasmose
Trato gastrointestinal	<i>Shigella dysenteriae</i>	B		Disenteria
	<i>Salmonella typhi</i>	B		Febre tifoide
	<i>Vibrio cholerae</i>	B		Cólera
	Vírus da hepatite A	V		Hepatite infecciosa
	Poliovírus	V		Poliomielite
	<i>Trichinella spiralis</i>	H		Triquinose
Pele	<i>Clostridium tetani</i>	B		Tétano
	<i>Rickettsia rickettsii</i>	B		Febre maculosa das Montanhas Rochosas
	Vírus da raiva	V		Raiva
	<i>Trichophyton rubrum</i>	F		Tinha do pé (pé de atleta)
	<i>Plasmodium vivax</i>	H		Malária
Trato genital	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	B		Gonorreia
	<i>Treponema pallidum</i>	B		Sífilis
	<i>Chlamydia trachomatis</i>	B		Uretrite
	Vírus do papiloma humano	V		Verrugas genitais
	<i>Candida albicans</i>	F		Vaginite

¹B, bactéria; V, vírus; F, fungo; P, protozoário; H, helminto.

coagulação intravascular disseminada (CID) associada à sépsis causada por essas bactérias. (Ver a discussão sobre endotoxinas na página 55.)

3. Invasão, inflamação e sobrevivência intracelular

Um dos dois principais mecanismos pelos quais as bactérias causam doença consiste na **invasão** do tecido, seguida pela **inflamação**. (A resposta inflamatória é descrita no Capítulo 8.) O outro mecanismo principal, a **produção de toxina**, é descrito na Seção 4 deste capítulo. Um terceiro mecanismo, a **imunopatogênese**, é descrito na Seção 5 deste capítulo.

Várias enzimas secretadas por bactérias invasivas desempenham papel na patogênese. Dentre as mais proeminentes estão

(1) a **colagenase** e **hialuronidase**, que degradam o colágeno e o ácido hialurônico, respectivamente, permitindo, assim, a disseminação das bactérias através do tecido subcutâneo; são especialmente importantes na celulite causada por *Streptococcus pyogenes*.

(2) a **coagulase**, produzida por *Staphylococcus aureus*, acelera a formação de um coágulo de fibrina a partir de seu precursor, o fibrinogênio (esse coágulo pode proteger as bactérias contra a fagocitose por isolar a área infectada e revestir os organismos com uma camada de fibrina).

(3) a **imunoglobulina A (IgA) protease**, que degrada IgA, permitindo a adesão do organismo às membranas mucosas, sendo produzida principalmente por *N. gonorrhoeae*, *Haemophilus influenzae* e *Streptococcus pneumoniae*.

(4) **leucocidinas**, que são capazes de destruir leucócitos neutrófilos e macrófagos.

Além dessas enzimas, vários fatores de virulência contribuem para a invasividade por limitarem a ação efetiva dos mecanismos de defesa, especialmente a fagocitose.

(1) O mais importante desses fatores antifagocitários corresponde à **cápsula** externa à parede celular de vários patógenos importantes, tais como *S. pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*. A cápsula polissacarídica impede a adesão do fagócito às bactérias; anticorpos anticapsulares permitem

Tabela 7-4 Transmissão de importantes doenças veiculadas pela água

Porta de entrada	Patógeno	Tipo de organismo ¹	Doença
Trato gastrointestinal			
1. Ingestão de água potável	Espécies de <i>Salmonella</i>	B	Diarreia
	Espécies de <i>Shigella</i>	B	Diarreia
	<i>Campylobacter jejuni</i>	B	Diarreia
	Norovírus ²	V	Diarreia
	<i>Giardia lamblia</i>	P	Diarreia
	<i>Cryptosporidium parvum</i>	P	Diarreia
	<i>Leptospira interrogans</i>	B	Leptospirose
2. Ingestão de água durante a natação ³			
Trato respiratório			
Inalação de aerossol aquoso	<i>Legionella pneumophila</i>	B	Pneumonia (doença dos legionários)
Pele			
Penetração através da pele	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	B	Foliculite associada a banheiras de hidromassagem
	<i>Schistosoma mansoni</i>	H	Esquistossomose
Nariz			
Penetração através da placa cribriforme até as meninges e o cérebro	<i>Naegleria fowleri</i>	P	Meningoencefalite

¹B, bactéria; V, vírus; P, protozoário; H, helminto.

²Anteriormente denominados vírus tipo Norwalk.

³Todos os organismos que causam diarreia pela ingestão de água potável também causam diarreia pela ingestão de água durante a natação.

a ocorrência de fagocitose mais eficaz (processo denominado **opsonização**) (ver página 65). As vacinas contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *N. meningitidis* contêm polisacarídeos capsulares que induzem anticorpos protetores antcapsulares.

(2) Um segundo grupo de fatores antifagocitários consiste em proteínas da parede celular de cocos gram-positivos, como a proteína M de estreptococos do grupo A (*S. pyogenes*) e a proteína A de *S. aureus*. A proteína M é antifagocitária, enquanto a proteína A liga-se à IgG, impedindo a ativação do complemento. Esses fatores de virulência estão resumidos na Tabela 7-8.

As bactérias podem causar dois tipos de inflamação: **piogênica e granulomatosa**. Na inflamação piogênica (com produção de pus), os neutrófilos são as células predominantes. Algumas das bactérias piogênicas mais importantes são os cocos gram-positivos e gram-negativos listados na Tabela 7-8. Na inflamação granulomatosa, há o predomínio de macrófagos e células T. O organismo mais importante dessa categoria é *Mycobacterium tuberculosis*. Não foram identificadas enzimas ou toxinas bacterianas que induzem os granulomas. Ao invés disso, os antígenos bacterianos aparentemente estimulam o sistema imune mediado por células, resultando na atividade de linfócitos T e macrófagos sensibilizados. A fagocitose promovida por macrófagos mata a maioria das bactérias, porém algumas sobrevivem e crescem no interior dos macrófagos, no granuloma.

A **sobrevivência intracelular** é um importante atributo de determinadas bactérias, que aumenta sua capacidade de promover a doença. Essas bactérias são denominadas patógenos “intracelulares” e geralmente causam lesões gra-

nulomatosas. As mais conhecidas dessas bactérias pertencem aos gêneros *Mycobacterium*, *Legionella*, *Brucella* e *Listeria*. O fungo mais bem conhecido corresponde a *Histoplasma*. Esses organismos não são parasitas intracelulares **obrigatórios**, o que os diferencia de *Chlamydia* e *Rickettsia*. Eles podem ser cultivados em meios microbiológicos no laboratório e, portanto, *não* são parasitas intracelulares obrigatórios. Ao invés disso, preferem uma localização intracelular, provavelmente por ficarem protegidos dos anticorpos e neutrófilos que atuam extracelularmente.

Essas bactérias utilizam diferentes mecanismos para permitir sua sobrevivência e seu crescimento intracelular. Esses incluem (1) inibição da fusão do fagossomo ao lisossomo, permitindo que os organismos evitem as enzimas degradativas do lisossomo; (2) inibição da acidificação do fagossomo, que reduz a atividade das enzimas degradativas do lisossomo; e (3) escape a partir do fagossomo para o interior do citoplasma, onde não há enzimas degradativas. Sabe-se que os membros dos gêneros *Mycobacterium* e *Legionella* utilizam o primeiro e o segundo mecanismos, enquanto espécies de *Listeria* utilizam o terceiro.

A invasão das células pelas bactérias depende da interação de proteínas específicas da superfície bacteriana, denominadas **invasinas**, e de receptores celulares específicos, pertencentes à família integrina de proteínas transmembrânicas de adesão. O deslocamento das bactérias para o interior da célula é uma função dos microfilamentos de actina. Uma vez no interior da célula, estas bactérias tipicamente situam-se no interior de vacúolos celulares, como os fagossomos. Algumas permanecem neste local, outras migram para o citoplasma, enquanto algumas movem-se do citoplasma para as

Tabela 7-5 Doenças bacterianas transmitidas por alimentos

Bactéria	Alimento típico	Principal reservatório	Doença
I. Doença diarreicas			
Cocos gram-positivos <i>Staphylococcus aureus</i>	Massa recheadas com creme à base de ovos; salada de batata, ovo ou atum	Humanos	Intoxicação alimentar, especialmente vômitos
Bacilos gram-positivos <i>Bacillus cereus</i>	Arroz reaquecido	Solo	Diarreia
<i>Clostridium perfringens</i>	Carne cozida, ensopado e molho de carne	Solo, animais ou humanos	Diarreia
<i>Listeria monocytogenes</i>	Produtos lácteos não pasteurizados	Solo, animais ou plantas	Diarreia
Bacilos gram-negativos <i>Escherichia coli</i>	Diversos alimentos e água	Humanos	Diarreia
<i>E. coli</i> linhagem O157:H7	Carne malcozida	Gado bovino	Colite hemorrágica
<i>Salmonella enteritidis</i>	Aves, carnes, e ovos	Animais domésticos, especialmente aves	Diarreia
<i>Salmonella typhi</i>	Vários alimentos	Humanos	Febre tifoide
Espécies de <i>Shigella</i>	Vários alimentos e água	Humanos	Diarreia (disenteria)
<i>Vibrio cholerae</i>	Vários alimentos, p. ex., alimentos marinhos e água	Humanos	Diarreia
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	Alimentos marinhos	Água salgada quente	Diarreia
<i>Campylobacter jejuni</i>	Vários alimentos	Animais domésticos	Diarreia
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Vários alimentos	Animais domésticos	Diarreia
II. Doenças não diarreicas			
Bacilos gram-positivos <i>Clostridium botulinum</i>	Legumes e peixe defumado envasados inadequadamente	Solo	Botulismo
<i>Listeria monocytogenes</i>	Produtos lácteos não pasteurizados	Vacas	Sépsis no neonato ou mãe
Bacilos gram-negativos <i>Vibrio vulnificus</i>	Frutos do mar	Água salgada quente	Sépsis
Espécies de <i>Brucella</i>	Carne e leite	Animais domésticos	Brucelose
<i>Francisella tularensis</i>	Carne	Coelhos	Tularemia
Micobactérias <i>Mycobacterium bovis</i>	Leite	Vacas	Tuberculose intestinal

células adjacentes através de túneis formados pela actina. A infecção das células adjacentes dessa maneira permite que as bactérias escapem das defesas do hospedeiro. Por exemplo, *Listeria monocytogenes* agrega filamentos de actina em sua superfície, sendo propelida de uma célula hospedeira a outra por um mecanismo similar a uma “atiradeira”, denominado **foguetes de actina**.

As “Yops” (do inglês, *Yersinia outer-membrane proteins* – proteínas da membrana externa de *Yersinia*), produzidas por várias espécies de *Yersinia* correspondem a importantes exemplos de fatores de virulência bacterianos que atuam principalmente após a invasão das células humanas pelo organismo. Os efeitos mais importantes das proteínas Yops são a inibição da fagocitose pelos neutrófilos e macrófagos, assim como a inibição da produção de citocina, por exemplo, produção do fator de necrose tumoral (TNF; do inglês, *tumor necrosis factor*) pelos macrófagos. Por exemplo, uma das proteínas Yops de *Yersinia pestis* (Yop J) é uma protease

que cliva as proteínas de transdução de sinal necessárias à indução da síntese de TNF. Isso inibe a ativação de nossas defesas e contribui para a capacidade do organismo causar a peste bubônica.

Em 1999, uma proteína denominada DNA adenina metilase (Dam) foi identificada como um “controlador principal” de diversos fatores de virulência em várias espécies de patógenos humanos. Por exemplo, em *E. coli*, essa proteína controla a síntese dos pili responsáveis pela adesão do organismo ao epitélio da bexiga. Foi demonstrado que linhagens mutantes de *Salmonella*, incapazes de produzir Dam, tornam-se não patogênicas. Isso sugere que esses mutantes podem ser úteis como imunógenos em vacinas vivas contra várias doenças bacterianas.

O genes que codificam vários fatores de virulência de bactérias são agrupados em **ilhas de patogenicidade** no cromossomo bacteriano. Por exemplo, em muitas bactérias, os genes codificadores de adesinas, invasinas e exotoxinas

Tabela 7-6 Doenças bacterianas transmitidas por insetos

Bactéria	Inseto	Reservatório	Doença
Bacilos gram-negativos			
<i>Yersinia pestis</i>	Pulgas de rato	Roedores, p. ex., ratos e cães selvagens	Peste
<i>Francisella tularensis</i>	Carrapatos (<i>Dermacentor</i>)	Diversos animais, p. ex., coelhos	Tularemia
Espiroquetas			
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Carrapatos (<i>Ixodes</i>)	Camundongos	Doença de Lyme
<i>Borrelia recurrentis</i>	Piolhos	Humanos	Febre recorrente
Riquétsias			
<i>Rickettsia rickettsii</i>	Carrapatos (<i>Dermacentor</i>)	Cães, roedores e carrapatos (<i>Dermacentor</i>)	Febre maculosa das Montanhas Rochosas
<i>Rickettsia prowazekii</i>	Piolhos	Humanos	Tifo epidêmico
<i>Ehrlichia chafeensis</i>	Carrapatos (<i>Dermacentor</i>)	Cães	Ehrlichiose

Tabela 7-7 Doenças zoonóticas causadas por bactérias

Bactéria	Principal reservatório	Mecanismo de transmissão	Doença
Bacilos gram-positivos			
<i>Bacillus anthracis</i>	Animais domésticos	Contato direto	Antraz
<i>Listeria monocytogenes</i>	Animais domésticos	Ingestão de produtos lácteos não pasteurizados	Sépsis no neonato ou mãe
<i>Erysipelothrix rhusiopathiae</i>	Peixe	Contato direto	Erisipeloide
Bacilos gram-negativos			
<i>Bartonella henselae</i>	Gatos	Arranhadura na pele	Doença da arranhadura do gato
Espécies de <i>Brucella</i>	Animais domésticos	Ingestão de produtos lácteos não pasteurizados; contato com tecidos animais	Brucelose
<i>Campylobacter jejuni</i>	Animais domésticos	Ingestão de carne contaminada	Diarreia
<i>Escherichia coli</i> O157:H7	Gado bovino	Fecal-oral	Colite hemorrágica
<i>Francisella tularensis</i>	Vários animais, especialmente coelhos	Picada de carrapato e contato direto	Tularemia
<i>Pasteurella multocida</i>	Gatos	Mordedura por gato	Celulite
<i>Salmonella enteritidis</i>	Aves domésticas, ovos e gado bovino	Fecal-oral	Diarreia
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Animais domésticos	Fecal-oral	Diarreia
<i>Yersinia pestis</i>	Roedores, especialmente ratos e cães selvagens	Picada por pulga de rato	Sépsis
Micobactérias			
<i>Mycobacterium bovis</i>	Vacas	Ingestão de produtos lácteos não pasteurizados	Tuberculose intestinal
Espiroquetas			
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Camundongos	Picada de carrapato (<i>Ixodes</i>)	Doença de Lyme
<i>Leptospira interrogans</i>	Ratos e cães	Urina	Leptospirose
Clamídias			
<i>Chlamydia psittaci</i>	Aves psitacídeas	Inalação de aerossóis	Psitacose
Riquétsias			
<i>Rickettsia rickettsii</i>	Ratos e cães	Picada de carrapato (<i>Dermacentor</i>)	Febre maculosa das Montanhas Rochosas
<i>Coxiella burnetii</i>	Ovelhas	Inalação de aerossóis de líquido amniótico	Febre Q
<i>Ehrlichia chafeensis</i>	Cães	Picada de carrapato (<i>Dermacentor</i>)	Ehrlichiose

Tabela 7-8 Fatores de virulência superficiais importantes na patogênese bacteriana

Organismo	Fator de virulência	Utilizado em vacina	Comentários
Cocos gram-positivos			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Cápsula polissacarídica	Sim	Determina o sorotipo
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Proteína M	Não	Determina o sorotipo ¹
<i>Staphylococcus aureus</i>	Proteína A	Não	Liga-se à região Fc da IgG, impedindo a ativação do complemento
Cocos gram-negativos			
<i>Neisseria meningitidis</i>	Cápsula polissacarídica	Sim	Determina o sorotipo
Bacilos gram-positivos			
<i>Bacillus anthracis</i>	Cápsula polissacarídica	Não	
Bacilos gram-negativos			
<i>Haemophilus influenzae</i>	Cápsula polissacarídica	Sim	Determina o sorotipo
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cápsula polissacarídica	Não	
<i>Escherichia coli</i>	Pili proteicos	Não	Responsável pela adesão
<i>Salmonella typhi</i>	Cápsula polissacarídica	Não	Sem importância para outras salmonelas
<i>Yersinia pestis</i>	Proteínas V e W	Não	

¹Não confundir o sorotipo com o grupo de estreptococos, o qual é determinado pelo polissacarídeo presente na parede celular.

encontram-se adjacentes um ao outro nessas ilhas. Variantes não patogênicos dessas bactérias não apresentam tais ilhas de patogenicidade. Aparentemente, essas grandes regiões do genoma bacteriano foram transferidas como uma unidade por meio da conjugação ou transdução. Diferentemente dos plasmídeos e bacteriófagos, as ilhas de patogenicidade não possuem a capacidade de replicar-se independentemente do cromossomo bacteriano. As ilhas de patogenicidade são encontradas em vários bacilos gram-negativos, como *E. coli*, *Salmonella*, *Shigella*, *Pseudomonas* e *Vibrio cholerae*, assim como em cocos gram-positivos, como *S. pneumoniae*. Informações adicionais sobre as ilhas de patogenicidade são apresentadas na página 58.

Após a colonização e multiplicação das bactérias na porta de entrada, elas podem invadir a corrente sanguínea, disseminando-se a outras regiões do corpo. Os receptores das bactérias na superfície das células determinam, em grande parte, os órgãos afetados. Por exemplo, certas bactérias ou vírus infectam o cérebro porque os receptores para esses micróbios estão localizados na superfície dos neurônios cerebrais. Acredita-se que a “barreira hematoencefálica”, a qual limita a capacidade de certos fármacos penetrarem no cérebro, não corresponda a um determinante da infecção microbiana do cérebro. O conceito de uma “barreira hematoencefálica” refere-se principalmente à incapacidade de fármacos hidrofílicos (carregados, ionizados) penetrarem no parênquima cerebral rico em líquidos, contrariamente aos fármacos lipofílicos (solúveis em lipídeos).

Duas importantes doenças, difteria e colite pseudomembranosa, caracterizam-se por lesões inflamatórias denominadas **pseudomembranas**. As pseudomembranas são exsudatos espessos, aderentes, acinzentados ou amarelados, presentes nas superfícies mucosas da garganta, no caso da

difteria, e no cólon, na colite pseudomembranosa. O termo “pseudo” refere-se à natureza anormal dessas membranas, contrariamente às membranas anatômicas normais do corpo, como a membrana do tímpano e as membranas placentárias.

4. Produção de toxinas

O segundo principal mecanismo pelo qual as bactérias causam doenças consiste na produção de toxinas. Uma comparação entre as principais características de **exotoxinas** e **endotoxinas** é apresentada na Tabela 7-9.

Exotoxinas

As exotoxinas são produzidas por várias bactérias gram-positivas e gram-negativas, ao contrário das endotoxinas, presentes apenas em bactérias gram-negativas. A característica essencial das exotoxinas é serem **secretadas** pelas bactérias, enquanto a endotoxina é um componente da parede celular. As exotoxinas são polipeptídeos cujos genes frequentemente estão localizados em plasmídeos ou vírus bacterianos lisogênicos (bacteriófagos). Algumas importantes exotoxinas codificadas pelo DNA de bacteriófagos correspondem às toxinas diftérica, colérica e botulínica.

As exotoxinas estão entre as substâncias **mais tóxicas** conhecidas. Por exemplo, estima-se que para um ser humano a dose fatal da toxina tetânica seja inferior a 1 µg. Uma vez que algumas exotoxinas purificadas podem reproduzir todos os aspectos da doença, podemos concluir que determinadas bactérias não desempenham outro papel na patogênese, além da síntese de exotoxina. Os polipeptídeos de exotoxinas correspondem a bons antígenos e induzem a síntese de anticorpos denominados antitoxinas, alguns dos quais são úteis na prevenção ou no tratamento de doenças como botulismo

Tabela 7-9 Principais características de exotoxinas e endotoxinas

Comparação de propriedades		
Propriedade	Exotoxina	Endotoxina
Fonte	Determinadas espécies de bactérias gram-positivas e gram-negativas	Parede celular de bactérias gram-negativas
Secreção pela célula	Sim	Não
Química	Polipeptídeo	Lipopolissacarídeo
Localização dos genes	Plasmídeo ou bacteriófago	Cromossomo bacteriano
Toxicidade	Elevada (dose fatal na ordem de 1 µg)	Baixa (dose fatal na ordem de centenas de microgramas)
Efeitos clínicos	Vários efeitos (ver texto)	Febre, choque
Mecanismo de ação	Vários mecanismos (ver texto)	Inclui TNF e interleucina-1
Antigenicidade	Induz altos títulos de anticorpos, denominados antitoxinas	Fracamente antigênica
Vacinas	Toxoides utilizados como vacinas	Sem formação de toxoides e não há vacina disponível
Termoestabilidade	Destruída rapidamente a 60°C (exceto a enterotoxina estafilocócica)	Estável a 100°C por 1 hora
Doenças típicas	Tétano, botulismo, difteria	Meningococemia, sépsis por bacilos gram-negativos

TNF = fator de necrose tumoral; do inglês, *tumor necrosis factor*.

e tétano. Quando tratados com formaldeído (ou por ácido, ou por calor), os polipeptídeos das endotoxinas são convertidos em **toxoides**, que são utilizados em vacinas protetoras, uma vez que retêm sua antigenicidade, porém perdendo sua toxicidade.

Muitas exotoxinas possuem uma estrutura em **subunidades A-B**; a subunidade A (ou ativa) possui a atividade tóxica, enquanto a subunidade B (ou de ligação; do inglês, *binding*) é responsável pela ligação da exotoxina a receptores específicos na membrana da célula humana. Importantes exotoxinas que possuem a estrutura em subunidades A-B incluem a toxina diftérica, toxina tetânica, toxina botulínica, toxina colérica e a enterotoxina de *E. coli* (Figura 7-1).

A subunidade A de diversas exotoxinas importantes atua por meio da **ADP-ribosilação**; isto é, a subunidade A é uma enzima que catalisa a adição de adenosina difosfato ribose (ADP-ribose) à proteína-alvo da célula humana. A adição de ADP-ribose à proteína-alvo frequentemente provoca a inativação desta, porém pode também promover sua hiperativação, sendo qualquer dos processos capaz de causar os sintomas da doença. Por exemplo, a toxina diftérica

e a exotoxina A de *Pseudomonas* realizam a ADP-ribosilação do fator de alongação 2 (EF-2; do inglês, *elongation factor*), promovendo, assim, sua inativação e consequente inibição da síntese proteica. Por outro lado, a toxina colérica e a toxina de *E. coli* realizam a ADP-ribosilação da proteína G_s, promovendo, assim, sua ativação. Isso acarreta um aumento na atividade da adenilato ciclase, um consequente aumento na quantidade de adenosina monofosfato cíclico (AMP) e produção de diarreia aquosa. A toxina pertussis corresponde a uma interessante variação nesse tema. Ela ADP-ribosila a proteína G_i, inativando-a. A inativação de proteínas G inibitórias ativa a adenilato ciclase, causando um aumento na quantidade de AMP cíclico, que desempenha papel no desencadeamento dos sintomas da coqueluche.

As exoenzimas são liberadas pelas bactérias a partir estruturas especializadas denominadas “**sistemas de secreção**”. Alguns sistemas de secreção transportam as exotoxinas ao espaço extracelular, enquanto outros transportam as exotoxinas diretamente para o interior da célula de mamíferos. Aqueles que transportam as exotoxinas diretamente ao interior da célula de mamíferos são especialmente efetivos, uma

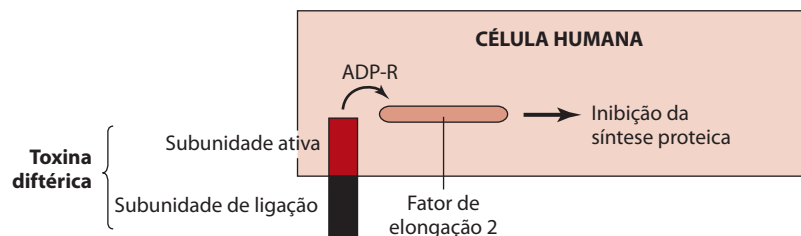


Figura 7-1 Mecanismo de ação da toxina diftérica. A toxina liga-se à superfície celular por meio de sua subunidade de ligação, enquanto a subunidade ativa penetra na célula. A subunidade ativa é uma enzima que catalisa a adição de ADP-ribose (ADP-R) ao fator de alongação 2 (EF-2). Este processo inativa EF-2, inibindo a síntese proteica.

vez que a exotoxina não sofre exposição aos anticorpos do espaço extracelular.

Foram identificados seis tipos de sistemas de secreção; no entanto, o sistema de secreção tipo III (também denominado injectossomo) é particularmente importante na virulência. Esse sistema de secreção é mediado por uma projeção similar a uma agulha (algumas vezes denominada “seringa molecular”) e por bombas de transporte presentes na membrana celular bacteriana. A importância do sistema de secreção tipo III é ilustrado pelo achado que linhagens de *Pseudomonas aeruginosa* apresentando esse sistema de secreção são significativamente mais virulentas que aquelas que não o possuem. Outros bacilos gram-negativos de importância médica que utilizam injectossomos incluem espécies de *Shigella*, espécies de *Salmonella*, *E. coli* e *Y. pestis*.

Os mecanismos de ação das importantes exotoxinas produzidas por bactérias toxigênicas estão descritos a seguir e resumidos nas Tabelas 7-10 a 7-12. O principal local dos sintomas das doenças causadas por exotoxinas bacterianas é descrito na Tabela 7-13.

A. Bactérias gram-positivas

As exotoxinas produzidas por bactérias gram-positivas exibem vários mecanismos de ação diferentes e causam diferentes efeitos clínicos. Algumas importantes exotoxinas incluem a toxina diftérica, que inibe a síntese proteica por inativar EF-2; a toxina tetânica e a toxina botulínica, que são neurotoxinas e impedem a liberação de neurotransmissores; e a toxina da síndrome do choque tóxico (TSST; do inglês, *toxic shock syndrome toxin*), que atua como superantígeno, causando a liberação de grandes quantidades de citocinas a partir de células T auxiliares e macrófagos. Os mecanismos de ação e os efeitos clínicos das exotoxinas produzidas por bactérias gram-positivas são descritas a seguir.

(1) A toxina diftérica, produzida por *Corynebacterium diphtheriae*, inibe a síntese proteica pela ADP-ribosilação de EF-2 (Figura 7-1)¹.

A consequente morte das células leva a dois sintomas proeminentes da difteria: formação de pseudomembranas na garganta e miocardite.

A atividade da exotoxina depende de duas funções mediadas por domínios distintos da molécula. A toxina é sintetizada como um único polipeptídeo (massa molecular de 62.000), o qual é atóxico porque o sítio ativo da enzima encontra-se mascarado (Figura 7-2). Um único “corte” proteolítico e a redução das pontes sulfidril originam dois polipeptídeos ativos. O fragmento A, um peptídeo com massa molecular de 22.000, situado na extremidade aminoterminal da exotoxina, consiste em uma enzima que catalisa a transferência de ADP-ribose, a partir da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD), para EF-2, promovendo, assim, sua

inativação. A ADP-ribosilação de EF-2 imobiliza o complexo de translocação e interrompe a síntese proteica. A reação ocorre como a seguir:



O fragmento B, um peptídeo de massa molecular de 40.000 situado na extremidade carboxiterminal, liga-se a receptores da membrana externa de células eucarióticas e medeia o transporte do fragmento A ao interior das células.

Em resumo, a exotoxina liga-se aos receptores da membrana celular por uma região próxima a sua extremidade carboxil. A toxina é transportada através da membrana, ocorrendo a clivagem proteolítica e redução das ligações dissulfeto. Isso libera o fragmento A ativo que inativa EF-2. A atividade enzimática é específica para EF-2; nenhuma outra proteína sofre ADP-ribosilação. A especificidade é decorrente da presença de um aminoácido peculiar de EF-2, uma histidina modificada, denominada diftamida. A reação ocorre em todas as células eucarióticas; não há especificidade por tecido ou órgão. A síntese proteica procariótica e mitocondrial não é afetada, uma vez que envolve um fator de alongação diferente e não suscetível. A atividade enzimática é significativamente potente; uma única molécula do fragmento A provocará a morte de uma célula em poucas horas. Outros organismos cujas exotoxinas atuam por ADP-ribosilação são *E. coli*, *V. cholerae* e *Bordetella pertussis*.

O gene *tox*, que codifica a exotoxina, é carregado por um bacteriófago temperado. Como resultado, apenas linhagens de *C. diphtheriae* lisogenizadas por esse fago causam a difteria. (*C. diphtheriae* não lisogenizados podem ser observados na garganta de alguns indivíduos saudáveis.) A regulação da síntese da exotoxina é controlada pela interação do ferro presente no meio com um repressor do gene *tox* sintetizado pela bactéria. À medida que a concentração de ferro aumenta, o complexo ferro-repressor inibe a transcrição do gene *tox*.

(2) A toxina tetânica, produzida por *Clostridium tetani*, é uma **neurotoxina** que impede a liberação do neurotransmissor inibitório glicina. Quando os neurônios inibitórios não estão funcionais, os neurônios excitatórios não sofrem oposição, levando a espasmos musculares e a uma paralisia espástica. A toxina tetânica (tetanospasmina) é composta por duas subunidades polipeptídicas codificadas por um DNA plasmidial. A cadeia pesada do polipeptídeo liga-se a gangliosídeos da membrana do neurônio; a cadeia leve é uma protease que degrada a(s) proteína(s) responsável(is) pela liberação do neurotransmissor inibitório. A toxina liberada no sítio do ferimento periférico pode migrar por transporte axonal retrógrado ou pela corrente sanguínea até o corno anterior e neurônios intersticiais da medula espinal. O bloqueio da liberação do transmissor inibitório leva a contrações convulsivas dos músculos voluntários, melhor exemplificadas pelo espasmo dos músculos da mandíbula e do pescoço (“trismo”).

¹ A exotoxina A de *Pseudomonas aeruginosa* apresenta o mesmo modo de ação.

Tabela 7-10 Importantes exotoxinas bacterianas

Bactéria	Doença	Mecanismo de ação	Vacina toxoide
Bacilos gram-positivos			
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteria	Inativa EF-2 por ADP-ribosilação	Sim
<i>Clostridium tetani</i>	Tétano	Bloqueia a liberação do neurotransmissor inibitório glicina pela clivagem proteolítica de proteínas de liberação	Sim
<i>Clostridium botulinum</i>	Botulismo	Bloqueia a liberação de acetilcolina por clivagem proteolítica de proteínas de liberação	Sim ¹
<i>Clostridium difficile</i>	Colite pseudomembranosa	As exotoxinas A e B inativam GTPases por glicosilação	Não
<i>Clostridium perfringens</i>	Gangrena gasosa	A toxina alfa é uma lecitinase. A enterotoxina é um superantígeno	Não
<i>Bacillus anthracis</i>	Antraz	O fator de edema é uma adenilato ciclase. O fator letal é uma protease que cliva a MAP quinase, a qual é necessária à divisão celular	Não
Cocos gram-positivos			
<i>Staphylococcus aureus</i>	1. Síndrome do choque tóxico	Consiste em um superantígeno; liga-se ao receptor da proteína MHC de classe II e da célula T; induz IL-1 e IL-2	Não
	2. Intoxicação alimentar	Consiste em um superantígeno, agindo localmente no trato gastrointestinal	Não
	3. Síndrome da pele escaldada	Consiste em uma protease que cliva a desmogleína nos desmossomos	Não
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Escarlatina	Consiste em um superantígeno, ação similar à toxina da síndrome do choque tóxico de <i>S. aureus</i>	Não
Bacilos gram-negativos			
<i>Escherichia coli</i>	1. Diarreia aquosa	A toxina lábil estimula a adenilato ciclase por ADP-ribosilação; a toxina estável estimula a guanilato ciclase	Não
	2. Diarreia sanguinolenta	A verotoxina é citotóxica para os enterócitos por degradar o RNA ribossomal 28S	Não
<i>Vibrio cholerae</i>	Cólera	Estimula a adenilato ciclase por ADP-ribosilação	Não
<i>Bordetella pertussis</i>	Coqueluche	Estimula adenilato ciclase por ADP-ribosilação; inibe o receptor de quimiocina	Sim ²

¹Apenas para indivíduos de alto risco.

²A vacina acelular contém o toxoide pertussis e quatro outras proteínas.

(3) A toxina botulínica, produzida por *Clostridium botulinum*, é uma neurotoxina que bloqueia a liberação de acetilcolina na sinapse, produzindo uma paralisia flácida. Aproximadamente 1 µg é letal para humanos; essa toxina é um dos compostos mais tóxicos conhecidos, sendo com-

posta por duas subunidades polipeptídicas unidas por ligações dissulfeto. Uma das subunidades liga-se a um receptor no neurônio; a outra subunidade é uma protease que degrada a(s) proteína(s) responsável(is) pela liberação de acetilcolina. Existem seis sorotipos da toxina botulínica (A-F). Alguns sorotipos são codificados por um plasmídeo, alguns por um bacteriófago temperado e outros pelo cromossomo bacteriano.

(4) Duas exotoxinas são produzidas por *Clostridium difficile*, ambas envolvidas na patogênese da colite pseudomembranosa. A exotoxina A é uma enterotoxina que provoca diarreia aquosa. A exotoxina B é uma **citotoxina** que danifica a mucosa do cólon e provoca a formação de pseudomembranas. As exotoxinas A e B glicosilam proteínas de transdução de sinal, denominadas Rho GTPases, um processo que impede que estas GTPases realizem sua função de transdução de sinal. A glicosilação pela exotoxina B causa a desagregação dos filamentos de actina do citoesqueleto, levando à apoptose e morte celular.

Tabela 7-11 Importantes mecanismos de ação de exotoxinas bacterianas

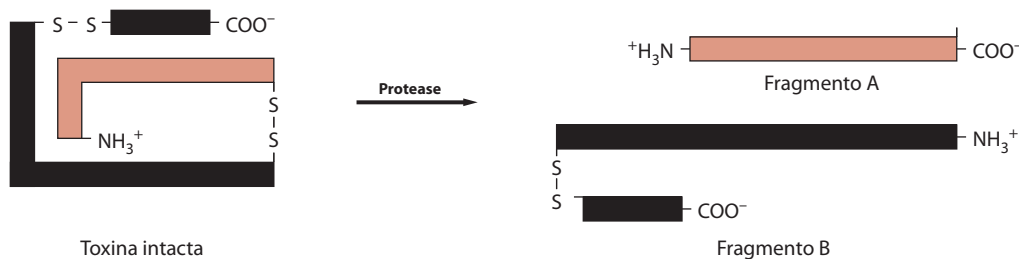
Mecanismo de ação	Exotoxina
ADP-ribosilação	Toxina diftérica, toxina colérica, toxina termolábil de <i>Escherichia coli</i> e toxina pertussis
Superantígeno	Toxina da síndrome do choque tóxico, enterotoxina estafilocócica e toxina eritrogênica
Protease	Toxina tetânica, toxina botulínica, fator letal da toxina do antraz e toxina da pele escaldada
Lecitinase	Toxina alfa de <i>Clostridium perfringens</i>

Tabela 7-12 Exotoxinas que aumentam o AMP cíclico intracelular

Bactéria	Exotoxina	Mecanismo de ação
<i>Vibrio cholerae</i>	Toxina colérica	ADP-ribosila o fator G_s , promove sua ativação e, conseqüentemente, estimula a adenilato ciclase
<i>Escherichia coli</i>	Toxina lábil	O mesmo que a toxina colérica
<i>Bordetella pertussis</i>	Toxina pertussis	ADP-ribosila o fator G_s , promove sua inativação e, conseqüentemente, estimula a adenilato ciclase
<i>Bacillus anthracis</i>	Fator de edema da toxina do antraz	Consiste em uma adenilato ciclase

Tabela 7-13 Principal local dos sintomas de doenças causadas por exotoxinas bacterianas

Principal local dos sintomas	Organismo	Mecanismo de ação da exotoxina
Trato gastrointestinal		
1. Cocos gram-positivos	<i>Staphylococcus aureus</i>	A enterotoxina é um superantígeno
2. Bacilos gram-positivos	<i>Clostridium difficile</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Bacillus cereus</i>	Inativa GTPases de enterócitos Superantígeno Superantígeno
3. Bacilos gram-negativos	<i>Vibrio cholerae</i> <i>Escherichia coli</i> toxigênica <i>Escherichia coli</i> O157	Estimula a adenilato ciclase Estimula a adenilato ciclase Inativa a síntese proteica
Sistema nervoso		
1. Bacilos gram-positivos	<i>Clostridium tetani</i> <i>Clostridium botulinum</i>	Inibe a liberação de glicina Inibe a liberação de acetilcolina
Trato respiratório		
1. Bacilos gram-positivos	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Inativa a síntese proteica
2. Bacilos gram-negativos	<i>Bordetella pertussis</i>	Estimula a adenilato ciclase; inibe o receptor de quimiocina
Pele, tecidos moles ou músculos		
1. Cocos gram-positivos	<i>Staphylococcus aureus</i> (síndrome da pele escaldada) <i>Streptococcus pyogenes</i> (escarlatina)	A protease cliva o desmossomo na pele A toxina eritrogênica é um superantígeno
2. Bacilos gram-positivos	<i>Clostridium perfringens</i> <i>Bacillus anthracis</i>	A lecitinase cliva as membranas celulares O fator de edema é uma adenilato ciclase; o fator letal é uma protease
Sistêmica		
1. Cocos gram-positivos	<i>Staphylococcus aureus</i>	Toxina da síndrome do choque tóxico é um superantígeno

**Figura 7-2** Exotoxina diftérica. A toxina extracelular intacta liga-se a uma célula eucariótica por meio de sua região B (fragmento escuro). Após a clivagem proteolítica e redução da ligação dissulfeto, a região A (fragmento claro) contendo a enzima de ribosilação é ativada. (De Pappenheimer e Gill: Science; 1973, Vol. 182, Página 354. Reimpresso com permissão da AAAS.)

(5) Múltiplas toxinas são produzidas por *Clostridium perfringens* e outras espécies de clostrídios que causam gangrena gasosa. Foram caracterizados um total de 7 fatores letais e 5 enzimas, embora nenhuma espécie de *Clostridium* sintetize todos os 12 produtos. O produto mais bem caracterizado corresponde à **toxina alfa**, a qual é uma **lecitinase** que hidrolisa a lecitina da membrana celular, resultando na destruição da membrana e na morte celular disseminada. As outras quatro enzimas são a colagenase, protease, hialuronidase e desoxirribonuclease (DNase). As sete toxinas letais constituem um grupo heterogêneo com atividade hemolítica e necrotizante. Certas linhagens de *C. perfringens* produzem uma enterotoxina que causa diarreia aquosa. Essa enterotoxina atua como um superantígeno similar à enterotoxina de *S. aureus* (ver a seguir).

(6) Três exotoxinas são produzidas por *Bacillus anthracis*, o agente do antraz: fator de edema, fator letal e antígeno protetor. As três exotoxinas associam-se entre si, porém cada componente possui uma função distinta. O fator de edema é uma adenilato ciclase que aumenta a concentração de AMP cíclico no interior da célula, resultando na perda de íons cloreto e água, com a consequente formação de edema no tecido (Tabela 7-12). O fator letal é uma protease que cliva uma fosfoquinase necessária à via de transdução de sinal que controla o crescimento celular. A perda da fosfoquinase resulta na ausência de crescimento celular e consequente morte da célula. O antígeno protetor liga-se a um receptor da superfície celular e forma poros na membrana da célula humana, permitindo que o fator edema e o fator letal penetrem na célula. A denominação antígeno protetor baseia-se no achado de que o anticorpo contra essa proteína protege contra a doença. O anticorpo bloqueia a ligação do antígeno protetor, impedindo, assim, a entrada do fator de edema e do fator letal na célula.

(7) A TSST é um **superantígeno** produzido principalmente por determinadas linhagens de *S. aureus*, como também por certas linhagens de *S. pyogenes*. A TSST liga-se diretamente às proteínas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC; do inglês, *major histocompatibility complex*) de classe II da superfície de células apresentadoras de antígenos (macrófagos) sem o processamento intracelular. Esse complexo interage com a cadeia β do receptor de células T de várias células T auxiliares (ver a discussão sobre superantígenos no Capítulo 58). Isso causa a liberação de grandes quantidades de interleucinas, especialmente interleucina-1 e interleucina-2. Essas citocinas são responsáveis por vários dos sinais e sintomas do choque tóxico. A TSST é também um “mitógeno” de células T, isto é, induz a multiplicação de células T, contribuindo para a superprodução de citocinas.

(8) A enterotoxina estafilocócica também corresponde a um superantígeno, contudo, pelo fato de ser ingerida, atua localmente nas células linfoides que revestem o intestino delgado. A enterotoxina é produzida por *S. aureus* em alimen-

tos contaminados e causa intoxicação alimentar, geralmente em um período de 1-6 horas após a ingestão. Os principais sintomas são vômito e diarreia aquosa. Acredita-se que o vômito proeminente observado na intoxicação alimentar seja causado pelas citocinas liberadas por células linfoides, que estimulam o sistema nervoso entérico, o qual ativa o centro de vômito no cérebro.

(9) A esfoliatina é uma protease produzida por *S. aureus* que causa a síndrome da pele escaldada. A esfoliatina cliva a desmogleína, proteína presente nos desmossomos da pele, resultando no desprendimento das camadas superficiais da pele. A esfoliatina é também denominada toxina epidermolítica.

(10) A toxina eritrogênica, produzida por *S. pyogenes*, causa a erupção característica da escarlatina. Seu mecanismo de ação é similar àquele da TSST; isto é, atua como um superantígeno (ver anteriormente). O DNA que codifica a toxina localiza-se em um bacteriófago temperado. As bactérias não lisogênicas não causam a escarlatina, embora possam provocar faringite.

B. Bactérias gram-negativas

As exotoxinas produzidas por bactérias gram-negativas também apresentam diferentes mecanismos de ação e produzem diferentes efeitos clínicos. Duas exotoxinas muito importantes são as enterotoxinas de *E. coli* e *V. cholerae* (toxina colérica), que induzem um aumento na quantidade de AMP cíclico no interior do enterócito, resultando em diarreia aquosa (Tabela 7-12). Os mecanismos de ação e os efeitos clínicos das exotoxinas produzidas por bactérias gram-negativas são descritos a seguir.

(1) A **enterotoxina termolábil** produzida por *E. coli* causa **diarreia aquosa, não sanguinolenta**, pela estimulação da atividade da adenilato ciclase nas células do intestino delgado (Figura 7-3). O aumento resultante da concentração de AMP cíclico causa a excreção de íons cloreto, inibição da absorção de íons sódio e perda significativa de fluidos e eletrólitos para o lúmen do intestino. A toxina termolábil, inativada a 65°C por 30 minutos, é composta por duas subunidades, uma subunidade B que se liga a um receptor glangliosídico da membrana celular, e uma subunidade A que penetra na célula e medeia a transferência de ADP-ribose a partir de NAD para uma proteína de ligação estimulatória (proteína G_s). Isso mantém a proteína G_s na posição “ativa”, estimulando continuamente a síntese de AMP cíclico pela adenilato ciclase. Isso ativa a proteína quinase AMP cíclico-dependente, uma enzima que fosforila os transportadores de íons da membrana celular, resultando na perda de água e íons pela célula. Os genes da toxina termolábil e da toxina termoestável (ver a seguir) são carregados por plasmídeos.

Além da toxina lábil, há uma toxina **termoestável**, que consiste em um polipeptídeo que não é inativado pela fervura por 30 minutos. A toxina termoestável afeta a guanosina

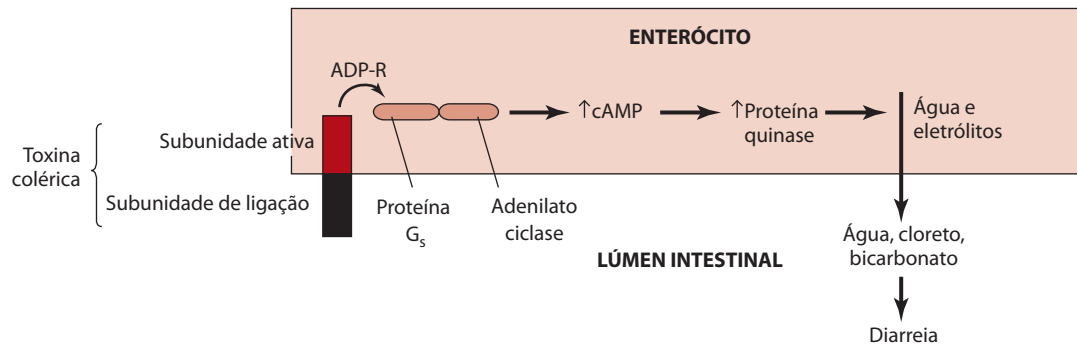


Figura 7-3 Mecanismo de ação das enterotoxinas de *Escherichia coli* e *Vibrio cholerae*. A enterotoxina, por exemplo, toxina colérica, liga-se à superfície do enterócito por meio de sua subunidade de ligação. A subunidade ativa é uma enzima que catalisa a adição de ADP-ribose (ADP-R) à proteína regulatória G_s. Isso estimula a adenilato ciclase a superproduzir adenosina monofosfato cíclico (AMP). Como consequência, a atividade da proteína quinase AMP-dependente aumenta e a água e os eletrólitos deixam o enterócito, causando diarreia aquosa.

monofosfato cíclico (GMP) ao invés do AMP cíclico. Estimula a guanilato ciclase, aumentando, assim, a concentração de GMP cíclico, o que inibe a reabsorção de íons de sódio e causa diarreia.

(2) A **verotoxina** é uma exotoxina produzida por linhagens de *E. coli* do sorotipo O157:H7. Essas linhagens entero-hemorrágicas provocam **diarreia sanguinolenta** e são a causa de surtos associados à ingestão de carne mal cozida, especialmente hambúrgueres em lanchonetes. A toxina é assim denominada devido a seu efeito citotóxico em células Vero (macaco) em cultura. A toxina inativa a síntese proteica ao remover a adenina de um sítio específico do rRNA 28S da subunidade maior do ribossomo humano. A enterotoxina produzida por *Shigella* (toxina Shiga) e a toxina ricina, produzida pela planta *Ricinus*, exibem o mesmo mecanismo de ação que a verotoxina. (A ricina acoplada a anticorpos monoclonais dirigidos contra antígenos tumorais humanos foi utilizada experimentalmente para matar células cancerosas humanas.) Outra denominação para a verotoxina é toxina do tipo Shiga. A verotoxina é codificada por um bacteriófago temperado (lisogênico).

Quando a verotoxina (toxina do tipo Shiga) atinge a corrente sanguínea, pode causar a **síndrome hemolítica-urêmica** (SHU). A verotoxina liga-se a receptores situados nos rins e no endotélio de pequenos vasos sanguíneos. A inibição da síntese proteica resulta na morte daquelas células, levando à falência renal e anemia hemolítica microangiopática. Certos antibióticos, como a ciprofloxacina, podem aumentar a quantidade de verotoxina produzida por *E. coli* O157, predispondo à SHU.

(3) As enterotoxinas produzidas por *V. cholerae*, o agente da cólera (ver Capítulo 18), e *Bacillus cereus*, uma causa de diarreia, atuam de maneira similar àquela da toxina termolábil de *E. coli* (Figura 7-3).

(4) A toxina pertussis, produzida por *B. pertussis*, o agente da coqueluche, é uma exotoxina que catalisa a trans-

ferência de ADP-ribose, a partir de NAD, para uma proteína G inibitória. A inativação desse regulador inibitório apresenta dois efeitos: o primeiro consiste na estimulação da atividade da adenilato ciclase e no consequente aumento na quantidade de AMP cíclico no interior das células afetadas (Tabela 7-12). Isso resulta em edema e outras alterações no trato respiratório, levando à tosse da coqueluche. O segundo efeito consiste na inibição da via de transdução de sinal utilizada por receptores de quimiocina, o que acarreta a característica **linfocitose** observada em pacientes acometidos por coqueluche. A toxina inibe a transdução de sinal por todos os receptores de quimiocina, resultando em uma incapacidade dos linfócitos migrarem e penetrarem no tecido linfóide (baço, linfonodos). Uma vez que os linfócitos não penetram no tecido, há um aumento em seu número no sangue (ver a discussão sobre quimiocinas no Capítulo 58).

Endotoxinas

As endotoxinas são componentes integrais das paredes celulares de bacilos e cocos gram-negativos, contrariamente às exotoxinas, que são liberadas ativamente pela célula (Tabela 7-9). Além disso, várias outras características diferenciam essas substâncias. As endotoxinas correspondem a **LPS**, enquanto as exotoxinas são polipeptídeos; as enzimas que produzem LPS são codificadas por genes do cromossomo bacteriano, e não por plasmídeos ou DNA de bacteriófago, que habitualmente codificam as exotoxinas. A toxicidade das endotoxinas é baixa quando comparada àquela das exotoxinas. Todas as endotoxinas produzem os mesmos efeitos gerais de **febre** e **choque**, embora as endotoxinas de alguns organismos sejam mais eficazes que aquelas de outros (Figura 7-4). As endotoxinas são fracamente antigênicas; induzem a formação de anticorpos de maneira tão pouco intensa que múltiplos episódios de toxicidade podem ocorrer. Nenhum toxoide foi produzido a partir de endotoxinas, e as endotoxinas não são utilizadas como antígenos em qualquer vacina disponível.

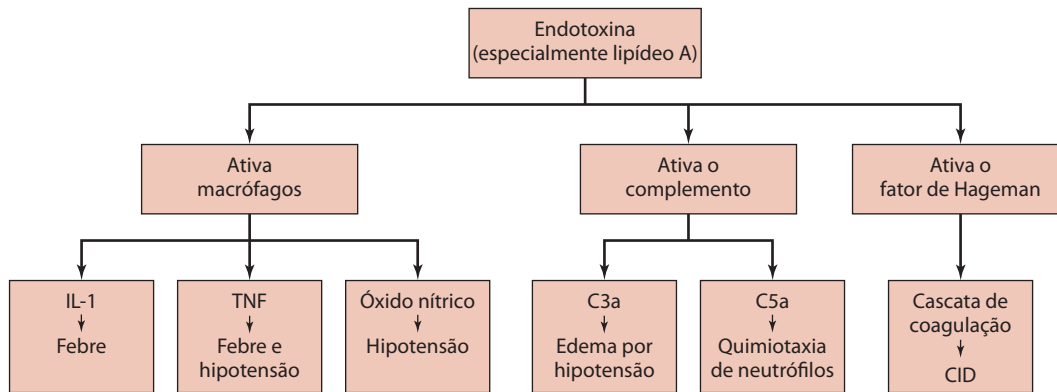


Figura 7-4 Mecanismo de ação da endotoxina. A endotoxina é a causa mais importante de choque séptico, que se caracteriza principalmente por febre, hipotensão e coagulação intravascular disseminada (CID). A endotoxina provoca estes efeitos ao ativar três processos críticos: (1) ativação de macrófagos, que passam a produzir interleucina-1 (IL-1), fator de necrose tumoral (TNF) e óxido nítrico; (2) ativação do complemento, com produção de C3a e C5a; e (3) ativação do fator de Hageman, um componente precoce da cascata de coagulação.

Os achados de febre e hipotensão são características marcantes do **choque séptico**. O choque séptico corresponde a uma das principais causas de óbito em unidades de terapia intensiva e exibe uma taxa de mortalidade estimada em 30-50%. As endotoxinas de bactérias gram-negativas são as causas mais bem estabelecidas do choque séptico, entretanto moléculas de superfície de bactérias gram-positivas (que não possuem endotoxinas) também podem causar choque séptico (ver a seguir).

Duas características do choque séptico interessantes:

(1) Choque séptico é diferente de choque tóxico. No choque séptico, as bactérias encontram-se na corrente sanguínea, enquanto no choque tóxico é a toxina que se encontra circulando no sangue. A importância clínica desta observação reside no fato de, no choque séptico, as culturas de sangue geralmente serem positivas, enquanto no choque tóxico em geral são negativas.

(2) O choque séptico pode causar a morte de um paciente mesmo que os antibióticos tenham matado as bactérias presentes no sangue do paciente, isto é, as culturas de sangue tornaram-se negativas. Isso ocorre porque o choque séptico é mediado por citocinas, tais como TNF e interleucina-1 (ver a seguir), que continuam a agir mesmo sem a presença das bactérias que as induziram.

A estrutura do LPS é apresentada na Figura 2-6. A porção tóxica da molécula corresponde ao **lipídeo A**, que contém vários ácidos graxos. O ácido β -hidroximíristico é sempre um dos ácidos graxos, sendo observado apenas no lipídeo A. Os demais ácidos graxos diferem de acordo com a espécie. O cerne polissacarídico na porção central da molécula projeta-se a partir da superfície das bactérias e, entre membros de um gênero, exibe a mesma composição química. A unidade repetida de açúcares presente no exterior difere em cada espécie e, frequentemente, difere entre as linhagens de uma mesma

espécie. É um importante antígeno em alguns bacilos gram-negativos (antígeno “O” ou somático), sendo composta por 3, 4, ou 5 açúcares repetidos por até 25 vezes. Devido ao grande número de permutações possíveis nesse arranjo, existem muitos tipos antigênicos. Por exemplo, no caso de *Salmonella*, mais de 1.500 tipos antigênicos foram identificados.

Os efeitos biológicos da endotoxina (Tabela 7-14) incluem

(1) **Febre** devido à liberação de pirogênio endógeno (interleucina-1) pelos macrófagos, que atua no centro hipotalâmico de regulação da temperatura;

(2) **Hipotensão**, choque e prejuízo na perfusão de órgãos essenciais, decorrente de vasodilatação induzida pela bradicinina, permeabilidade vascular aumentada, e menor resistência periférica (o óxido nítrico, um potente vaso dilatador, também causa hipotensão);

(3) **CID** decorrente da ativação do sistema de coagulação através do fator de Hageman (fator XII), resultando em trombose, erupção petequial ou purpúrica e isquemia tissular, levando à falência de órgãos vitais;

(4) Ativação da via alternativa da cascata do complemento, resultando em inflamação e dano tissular;

(5) Ativação de macrófagos, aumentando sua capacidade fagocitária, e ativação de vários clones de linfócitos B, aumentando a produção de anticorpos. (A endotoxina é um ativador policlonal de células B, mas não de células T.)

O **dano ao endotélio vascular** desempenha um importante papel na hipotensão e CID observadas no choque séptico. O dano ao endotélio permite o extravasamento de plasma e hemácias para os tecidos, resultando na perda de volume sanguíneo e consequente hipotensão. O dano endotelial também atua como um sítio de agregação e ativação de plaquetas, originando os milhares de coágulos intravasculares manifestados na forma de CID.

Tabela 7-14 Efeitos da endotoxina

Achados clínicos ¹	Mediador ou mecanismo
Febre	Interleucina-1
Hipotensão (choque)	Bradicinina e óxido nítrico
Inflamação	Via alternativa do complemento (C3a, C5a)
Coagulação (CID) ²	Ativação do fator de Hageman

¹O fator de necrose tumoral desencadeia muitas destas reações.

²CID, coagulação intravascular disseminada.

As evidências indicando que a endotoxina é responsável estes efeitos decorrem dos dois seguintes achados: (1) O LPS purificado, desprovido de organismos, reproduz os efeitos; e (2) o antissoro contra a endotoxina pode minimizar ou bloquear esses efeitos.

Clinicamente, a presença de CID no paciente pode ser avaliada pelo teste laboratorial de D-dímero. Os D-dímeros são produtos de clivagem da fibrina (produtos da quebra da fibrina) detectados no sangue de pacientes exibindo CID.

As endotoxinas não causam esses efeitos diretamente. Ao invés disso, promovem a produção de citocinas, como a **interleucina-1** e **TNF**, pelos macrófagos.² TNF é o mediador central, uma vez que TNF recombinante purificado reproduz os efeitos da endotoxina, e anticorpos contra TNF bloqueiam os efeitos da endotoxina. A endotoxina também induz o fator inibitório da migração de macrófagos, que também desempenha um papel na indução do choque séptico.

Observe que TNF em pequenas quantidades apresenta efeitos benéficos, causando, por exemplo, uma resposta inflamatória diante da presença de um micróbico. Contudo, em grandes quantidades, TNF exerce efeitos prejudiciais, causando, por exemplo, choque séptico e CID. É interessante que a ativação de plaquetas, a qual resulta na formação de coágulos e contenção de infecções, consiste no mesmo processo que, quando amplificado, causa CID e necrose de tumores. A capacidade de TNF ativar as plaquetas é responsável pela coagulação intravascular e consequente infarto e morte do tecido tumoral. Os sintomas de determinadas doenças autoimunes, como artrite reumatoide, são também mediados por TNF; todavia, esses sintomas não são induzidos pela endotoxina, mas sim por outros mecanismos, descritos no Capítulo 66. Alguns dos importantes efeitos benéficos e nocivos de TNF estão listados na Tabela 7-15.

² A endotoxina (LPS) induz esses fatores ao ligar-se inicialmente à proteína de ligação ao LPS no soro. Em seguida, esse complexo liga-se a CD14, um receptor na superfície do macrófago. CD14 interage com uma proteína transmembrânica denominada “receptor do tipo Toll”, que ativa uma cascata de sinalização intracelular, levando à ativação de genes codificadores de várias citocinas como a interleucina-1, TNF e outros fatores.

Tabela 7-15 Efeitos benéficos e nocivos de TNF

Efeitos benéficos de pequenas quantidades de TNF

Inflamação, p. ex., vasodilatação, permeabilidade vascular aumentada

Adesão de neutrófilos ao endotélio

Maior atividade microbicida de neutrófilos

Ativação e adesão de plaquetas

Maior expressão de proteína MHC de classes I e II

Efeitos nocivos de grandes quantidades de TNF

Choque séptico, p. ex., hipotensão e febre alta

Coagulação intravascular disseminada

Sintomas inflamatórios de algumas doenças autoimunes

TNF = fator de necrose tumoral; MHC = complexo principal de histocompatibilidade.

As endotoxinas podem causar uma resposta pirogênica no paciente, quando presentes em fluidos intravenosos. No passado, os fluidos intravenosos eram esterilizados por autoclavagem, promovendo a morte de quaisquer organismos presentes, porém tal processo resultava na liberação de endotoxinas não inativadas pelo calor. Por esse motivo, atualmente esses fluidos são esterilizados por filtração, que remove fisicamente os organismos sem liberar sua endotoxina. A contaminação de fluidos intravenosos por endotoxinas é detectada por um teste baseado na observação de que quantidades da ordem de nanogramas de endotoxina podem coagular extratos obtidos do caranguejo-ferradura, *Limulus*.

Efeitos fisiopatológicos similares aos da endotoxina podem ocorrer também em infecções bacteriêmicas por **gram-positivos** (p. ex., infecções por *S. aureus* e *S. pyogenes*). Uma vez que a endotoxina está ausente nesses organismos, um componente distinto da parede celular, ou seja, o ácido lipoteicoico, provoca a liberação de TNF e interleucina-1 pelos macrófagos.

O choque séptico mediado por endotoxinas é a principal causa de óbito, especialmente em hospitais. Tentativas de tratar o choque séptico utilizando anticorpos contra o lipídeo A e TNF não foram bem-sucedidas, porém, em um estudo relatado em 2001, o tratamento com proteína C (drotrecogin-alfa, Zovant) reduziu a taxa de mortalidade de pacientes com choque séptico severo. A proteína C é uma proteína normal de humanos, que atua como anticoagulante, inibindo a formação de trombina. Também aumenta a fibrinólise, que degrada os coágulos assim que são formados. Aparentemente, a proteína C impede a CID, prevenindo, assim, a falência múltipla de órgãos frequentemente observada no choque séptico.

5. Imunopatogênese

Em certas doenças, como a febre reumática e glomerulonefrite aguda, o próprio organismo não é responsável pelos sintomas da doença, mas sim a resposta imune à presença do organismo. Por exemplo, na febre reumática, são formados

anticorpos contra a proteína M de *S. pyogenes*, que reagem com os tecidos de articulações, coração e cérebro. A inflamação ocorre, resultando em artrite, cardite e coreia, que consistem nos achados característicos desta doença.

INFECÇÕES BACTERIANAS ASSOCIADAS AO CÂNCER

O fato de determinados vírus serem capazes de causar câncer é bem estabelecido, porém a observação de que algumas infecções bacterianas estão associadas ao câncer está apenas emergindo. Vários exemplos documentados incluem (1) a associação da infecção por *Helicobacter pylori* com carcinoma gástrico e linfoma de tecido linfoide associado à mucosa (MALT; do inglês, *mucosal-associated lymphoid tissue*) gástrica; (2) a associação da infecção por *Campylobacter jejuni* com linfoma de MALT do intestino delgado (também conhecido como doença da cadeia alfa). A hipótese desses cânceres serem causados por bactérias advém da observação de que antibióticos podem promover a regressão destes cânceres quando tratados em um estágio precoce.

DIFERENTES LINHAGENS DE BACTÉRIAS PODEM CAUSAR DOENÇAS DIFERENTES

S. aureus causa doenças inflamatórias piogênicas, como endocardite, osteomielite e artrite séptica, bem como doenças não piogênicas mediadas por exotoxinas, como a síndrome do choque tóxico, síndrome da pele escaldada e intoxicação alimentar. De que modo bactérias que pertencem ao mesmo gênero e espécie causam doenças tão amplamente divergentes? A resposta está no fato de bactérias individuais produzirem fatores de virulências diferentes, tornando-as capazes de provocar doenças diferentes. Os diferentes fatores de virulência são codificados em plasmídeos, transposons, no genoma de fagos temperados (lisogênicos) e ilhas de patogenicidade. Esses elementos genéticos extracromossomais transferíveis, podem ou não estar presentes em uma dada bactéria, sendo responsáveis pela capacidade de causar diferentes doenças. A Tabela 7-16 descreve os distintos fatores de virulência de três dos mais importantes patógenos bacterianos: *S. aureus*, *S. pyogenes* e *E. coli*. A Figura 7-5 descreve a importância das ilhas

Tabela 7-16 Diferentes linhagens de bactérias podem causar doenças distintas

Bactérias	Doenças	Fatores de virulência	Mecanismo de ação
Staphylococcus aureus			
1. Mediada por exotoxina	Síndrome do choque tóxico	Toxina da síndrome do choque tóxico	Superantígeno
	Intoxicação alimentar (gastrenterite)	Enterotoxina	Superantígeno
	Síndrome da pele escaldada	Esfoliatina	A protease cliva a desmogleína
2. Piogênica	Abscesso na pele, osteomielite e endocardite	Enzimas que provocam inflamação e necrose	Coagulase, hialuronidase, leucocidina, lipase e nuclease
Streptococcus pyogenes			
1. Mediada por exotoxina	Escarlatina	Toxina eritrogênica	Superantígeno
	Síndrome do choque tóxico estreptocócico	Toxina da síndrome do choque tóxico	Superantígeno
2. Piogênica (Supurativa)	Faringite, celulite e fasciite necrotizante	Enzimas que provocam inflamação e necrose	Hialuronidase (fator de disseminação)
3. Não supurativa (imunopatogênica)	Febre reumática	Certas proteínas M do pilus	Os anticorpos contra a proteína M reagem de forma cruzada com o tecido cardíaco, articular e cerebral
	Glomerulonefrite aguda	Certas proteínas M do pilus	Complexos imunes depositam-se nos glomérulos
Escherichia coli			
1. Mediada por exotoxina	Diarreia aquosa, não sanguinolenta (diarreia do viajante)	Toxina lábil	A ativação da adenilato ciclase provoca aumento de AMP cíclico; sem morte celular
	Diarreia sanguinolenta (associada a hambúrguer malcozido); linhagem O157:H7	Toxina do tipo Shiga (Verotoxina)	A citotoxina inibe a síntese proteica; ocorre morte celular
2. Piogênica	Infecção do trato urinário	Pili uropáticos	Os pili ligam-se a receptores Gal-Gal no epitélio da bexiga
	Meningite neonatal	Cápsula K-1	Antifagocitário

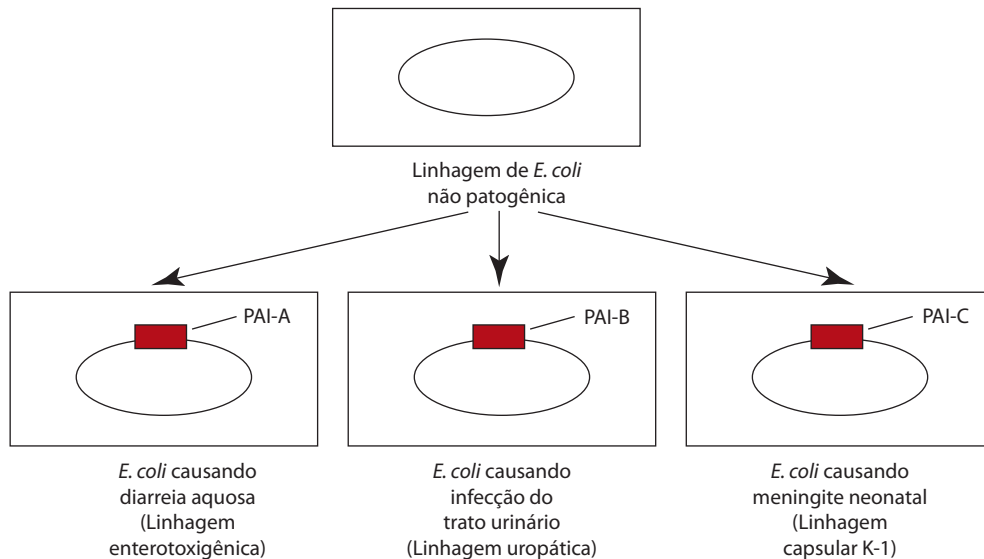


Figura 7-5 As ilhas de patogenicidade codificam os fatores de virulência que determinam o tipo de infecção. No alto da figura é apresentada uma linhagem não patogênica de *E. coli*, que não apresenta ilha de patogenicidade (PAI; do inglês, *pathogenicity island*) no DNA genômico. As PAIs podem ser transferidas por conjugação ou transdução, a partir de outros bacilos entericos gram-negativos para a linhagem não patogênica de *E. coli*. A aquisição de uma PAI que codifica fatores de virulência dota a *E. coli* não patogênica com a capacidade de causar doenças específicas. Nesta figura, PAI-A codifica um enterotoxina, PAI-B codifica os pili que se ligam ao epitélio do trato urinário, e PAI-C codifica as enzimas que sintetizam o polissacarídeo capsular K-1. Isto resulta em três linhagens distintas de *E. coli*, capazes de causar três infecções diferentes.

de patogenicidade na determinação dos tipos de doenças causadas por *E. coli*.

ESTÁGIOS TÍPICOS DE UMA DOENÇA INFECCIOSA

Uma doença infecciosa aguda típica apresenta quatro estágios:

- (1) **período de incubação**, que corresponde ao período entre a aquisição do organismo (ou toxina) e o início dos sintomas (este tempo varia de horas a dias ou semanas, dependendo do organismo);
- (2) **período prodrômico**, durante o qual ocorrem sintomas inespecíficos, como febre, mal estar e perda de apetite;
- (3) **período específico da doença**, durante o qual ocorre a manifestação dos sinais e sintomas característicos da doença;
- (4) **período de recuperação**, durante o qual a doença regride e o paciente retorna ao estado sadio.

Após o período de recuperação, alguns indivíduos tornam-se **portadores crônicos** dos organismos e podem eliminá-los, embora permaneçam clinicamente bem. Outros podem desenvolver uma **infecção latente**, a qual pode recorrer da mesma maneira que a infecção primária ou manifestar sinais e sintomas diferentes. Embora muitas infecções provoquem sintomas, várias outras são **subclínicas**; isto é, o indivíduo permanece assintomático, embora infectado

pelo organismo. Nas infecções subclínicas, bem como após o período de recuperação, a presença de anticorpos é frequentemente utilizada para determinar a ocorrência de uma infecção.

O ORGANISMO ISOLADO DO PACIENTE CAUSOU DE FATO A DOENÇA?

Uma vez que os indivíduos albergam micro-organismos como membros da microbiota normal permanente e como passageiros transitórios, essa pode ser uma questão interessante e algumas vezes confusa. A resposta depende da situação. Um tipo de situação relaciona-se aos problemas referentes a uma doença para a qual nenhum agente foi identificado e um organismo candidato foi isolado. Esse foi o problema enfrentado por Robert Koch, em 1877, quando foi um dos pioneiros na tentativa de determinar a causa de uma doença infecciosa, no caso, antraz, no gado bovino, e tuberculose, nos seres humanos. Sua abordagem levou à formulação dos **postulados de Koch**, que correspondem a critérios que, segundo ele, devem ser satisfeitos a fim de confirmar o papel causal de um organismo. Estes critérios são os seguintes:

- (1) O organismo deve ser isolado a partir de cada paciente acometido pela doença.
- (2) O organismo deve ser isolado livre de todos os outros organismos, e ser cultivado em cultura pura *in vitro*.
- (3) O organismo em cultura pura deve causar a doença em um animal sadio suscetível.

(4) O organismo deve ser recuperado a partir do animal inoculado.

O segundo tipo de situação refere-se ao problema rotineiro e de ordem prática de um diagnóstico específico para uma doença do paciente. Neste caso, os sinais e sintomas da doença geralmente sugerem uma constelação de agentes etiológicos possíveis. A recuperação de um agente em *quantidade suficiente* a partir do *espécime apropriado* geralmente é suficiente para um diagnóstico etiológico. Essa abordagem pode ser ilustrada por dois exemplos: (1) em um paciente apresentando faringite, a presença de poucos estreptococos beta-hemolíticos é insuficiente para um diagnóstico microbiológico, enquanto

a presença de muitos seria suficiente; e (2) em um paciente apresentando febre, os estreptococos alfa-hemolíticos na garganta são considerados parte da microbiota normal, enquanto os mesmos organismos presentes no sangue provavelmente sejam a causa de endocardite bacteriana.

Em algumas infecções, nenhum organismo é isolado do paciente, e o diagnóstico é realizado pela detecção de um aumento no título de anticorpos contra um organismo. Com esse objetivo, o título (quantidade) de anticorpos na segunda, ou posterior, amostra de soro deve ser pelo menos quatro vezes o título (quantidade) de anticorpos em relação à primeira amostra de soro, ou à anterior.



CONCEITOS-CHAVE

- O termo **patógeno** refere-se àqueles micróbios capazes de provocar doenças, especialmente quando causam doença em indivíduos imunocompetentes. O termo **patógeno oportunista** refere-se aos micróbios capazes de causar doença apenas em indivíduos imunocomprometidos.
- A **virulência** é uma medida da capacidade de um micróbio causar doença, isto é, um micróbio altamente virulento requer menor número de organismos para causar a doença, quando comparado a um menos virulento. DI_{50} corresponde ao número de organismos necessários para causar doença em 50% da população. Uma DI_{50} baixa indica um organismo altamente virulento.
- A virulência de um micróbio é determinada por **fatores de virulência**, como cápsulas, exotoxinas, ou endotoxinas.
- O fato de um indivíduo ser acometido ou não por uma doença infecciosa é determinado pelo equilíbrio entre o número e a virulência dos micróbios e a competência das defesas daquele indivíduo.
- Muitas infecções são **assintomáticas** ou **inaparentes** porque nossas defesas eliminaram o micro-organismo antes de este multiplicar-se em número suficiente para causar os sintomas da doença.
- O termo **infecção** possui dois significados: (1) a **presença de micróbios** no corpo e (2) os **sintomas da doença**. A presença dos micróbios no corpo não resulta sempre em sintomas da doença (ver item anterior).
- As bactérias causam os sintomas da doença por dois mecanismos principais: **produção de toxinas** (exotoxinas e endotoxinas) e **indução de inflamação**.
- A maioria das infecções bacterianas é **transmissível**, isto é, são capazes de disseminar-se de um indivíduo a outro, enquanto outras não o são, p. ex., botulismo e pneumonia por Legionella.
- Três termos epidemiológicos são frequentemente utilizados para descrever as infecções: as infecções **endêmicas** são aquelas que ocorrem em nível persistente e usualmente baixo em uma determinada região geográfica, as infecções **epidêmicas** são aquelas que ocorrem em taxa muito mais elevada que a usual, e infecções **pandêmicas** são aquelas rapidamente disseminadas por extensas regiões do globo.

Determinantes da patogênese bacteriana

Transmissão

- Os mecanismos de transmissão de micróbios incluem processos de **humano para humano**, bem como de **não humano a humano**. Fontes não humanas incluem animais, solo, água e alimentos.

- A transmissão de humano para humano pode ocorrer por **contato direto** ou indiretamente por meio de um **vetor**, como um inseto, especialmente carrapatos e mosquitos. A transmissão de animal para humano pode também ocorrer pelo contato direto com o animal ou, indiretamente, por meio de um vetor.
- As principais “portas de entrada” no corpo são o **trato respiratório**, **trato gastrointestinal**, **pele** e **trato genital**.
- As doenças humanas nas quais os animais consistem no reservatório são denominadas **zoonoses**.

Adesão às superfícies celulares

- Os **pili** correspondem ao principal mecanismo pelo qual as bactérias aderem-se às células humanas. Consistem em fibras que se estendem a partir da superfície bacteriana e **medeiam a ligação** a receptores específicos das células.
- O **glicocálix** é uma “camada limosa” polissacarídica secretada por algumas linhagens de bactérias, que **medeia a firme adesão** a certas estruturas, como válvulas cardíacas, implantes prostéticos e cateteres.

Invasão, inflamação e sobrevivência intracelular

- A **invasão dos tecidos** é favorecida por enzimas secretadas pelas bactérias. Por exemplo, a **hialuronidase**, produzida por *Streptococcus pyogenes*, degrada o ácido hialurônico do tecido subcutâneo, permitindo a rápida disseminação do organismo.
- A **IgA protease** degrada a IgA secretória, permitindo a adesão das bactérias às membranas mucosas.
- A **cápsula** que envolve as bactérias é **antifagocitária**, isto é, retarda a ingestão do organismo pelo fagócito. Linhagens mutantes de vários patógenos que não produzem cápsulas não são patogênicas.
- A **inflamação** é uma importante defesa do hospedeiro induzida pela presença de bactérias no corpo. Existem dois tipos de inflamação, **piogênica** e **granulomatosa**, e as bactérias tipicamente promovem um tipo ou outro. A **inflamação piogênica**, a defesa do hospedeiro contra bactérias piogênicas (produtoras de pus), tais como *S. pyogenes*, consiste em neutrófilos (bem como anticorpos e complemento). A **inflamação granulomatosa**, a defesa do hospedeiro contra bactérias intracelulares produtoras de granulomas, como *Mycobacterium tuberculosis*, consiste em macrófagos e células T CD4-positivas. O tipo de lesão inflamatória é um importante critério diagnóstico.

- As bactérias são capazes de evadir de nossas defesas por um processo denominado **sobrevivência intracelular**, isto é, as bactérias capazes de viver no interior das células são protegidas contra o ataque de macrófagos e neutrófilos. Observe que muitas dessas bactérias, por exemplo, *M. tuberculosis*, não são parasitas intracelulares obrigatórios (capazes de crescer somente no interior das células), exibindo, em vez disso, a capacidade de penetrar e sobreviver no interior das células.

Exotoxinas

- **Exotoxinas** são **polipeptídeos secretados** por determinadas bactérias, que alteram funções celulares específicas, resultando nos sintomas da doença. Estas são produzidas por bactérias gram-positivas e gram-negativas, enquanto a endotoxina é observada apenas em bactérias gram-negativas.
- As exotoxinas são **antigênicas** e induzem anticorpos denominados **antitoxinas**. As exotoxinas podem ser modificadas, originando **toxoides**, os quais são antigênicos, mas atóxicos. Os toxoides, como o toxoide tetânico, são utilizados na imunização contra doenças.
- Várias exotoxinas exibem uma estrutura de **subunidades A-B**, onde a subunidade A é **ativa** (tóxica), e a subunidade B é responsável pela **ligação** à membrana celular e medeia a entrada da subunidade A na célula.
- As exotoxinas possuem diferentes mecanismos de ação e diferentes alvos no interior da célula e, portanto, causam uma variedade de doenças com sintomas característicos (ver Tabelas 7-9 e 7-10.). Diversas exotoxinas são enzimas que ligam a ADP-ribose a um componente celular (**ADP-ribosilação**). Algumas exotoxinas atuam por **clivagem proteolítica** de um componente celular, enquanto outras atuam como **superantígenos**, provocando a superprodução de citocinas.

Endotoxinas

- As **endotoxinas** são **lipopolissacarídeos (LPS)** localizados na membrana externa apenas de bactérias gram-negativas. Não são secretadas pelas bactérias.
- O **lipídeo A** é o componente tóxico do LPS. Induz a **superprodução de citocinas**, como o fator de necrose tumoral, a interleucina-1 e óxido nítrico pelos macrófagos, causando os sintomas do choque séptico, como febre e hipotensão. Além disso, o LPS ativa a **cascata do complemento** (via alternativa), resultando no aumento da permeabilidade vascular, bem como a **cascata de coagulação**, resultando em maior permeabilidade vascular e **coagulação intravascular disseminada**.
- As endotoxinas são pouco antigênicas não induzem antitoxinas e não formam toxoides.

Estágios típicos de uma doença infecciosa

- Frequentemente existem quatro estágios distintos. O **período de incubação** corresponde ao período entre o momento em que o indivíduo sofre exposição ao micróbio (ou toxina) e a manifestação dos sintomas. O **período prodrômico** é o tempo durante o qual ocorrem sintomas inespecíficos. O **período específico da doença** é o tempo durante o qual ocorrem as propriedades características da doença. O **período de recuperação** é o tempo durante o qual os sintomas regredem e a saúde é restaurada.
- Após o período de recuperação, alguns indivíduos tornam-se **portadores crônicos** do organismo, enquanto em outros, desenvolvem-se infecções **latentes**.
- Alguns indivíduos apresentam infecções **subclínicas**, durante as quais permanecem assintomáticos. A presença de anticorpos revela a ocorrência de uma infecção prévia.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

As defesas do hospedeiro são compostas por dois sistemas complementares e frequentemente interatuantes: (1) as defesas **inatas (inespecíficas)**, que protegem contra os micro-organismos em geral, e (2) a imunidade **adquirida (específica)**, que protege contra um micro-organismo em particular. As defesas inatas podem ser classificadas em três principais categorias: (1) barreiras físicas, como a pele e as membranas mucosas intactas; (2) células fagocitárias, como neutrófilos, macrófagos e células *natural killer*; e (3) proteínas, como o complemento, a lisozima e o interferon. A Figura 8-1 apresenta o papel de vários componentes das defesas inespecíficas na resposta inicial à infecção bacteriana. As defesas adquiridas são mediadas por anticorpos e linfócitos T. O Capítulo 57 descreve essas defesas em maiores detalhes.

Há dois principais tipos de defesas do hospedeiro contra as bactérias: a resposta **piogênica** e a resposta **granulomatosa**. A defesa contra certas bactérias, como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, corresponde à resposta piogênica (produtora de pus), que consiste em anticorpos, complemento e neutrófilos. Essas bactérias piogênicas são frequentemente denominadas “patógenos extracelulares”, uma vez que não invadem as células. A defesa contra outras bactérias, como *Mycobacterium tuberculosis* e *Listeria monocytogenes*, corresponde à resposta granulomatosa, que consiste em macrófagos e células T CD4-positivas (auxiliares). Essas bactérias frequentemente são denominadas “patógenos intracelulares”, uma vez que podem invadir células e sobreviver no interior delas.

IMUNIDADE INATA (INESPECÍFICA)

Pele e membranas mucosas

A **pele intacta** corresponde à primeira linha de defesa contra vários organismos. Além da barreira física representada pela pele, os ácidos graxos secretados pelas glândulas sebá-

ceas cutâneas exibem atividade antibacteriana e antifúngica. Acredita-se que o aumento na produção de ácidos graxos que ocorre na puberdade explique a maior resistência às infecções fúngicas do tipo *tinha*, observadas neste período. O baixo pH da pele (entre pH 3 e 5) decorrente desses ácidos graxos também exerce um efeito antimicrobiano. Embora muitos organismos vivam sobre a pele ou dentro dela como membros da microbiota normal, eles são inofensivos desde que não penetrem no corpo.

Uma segunda defesa importante corresponde à membrana mucosa do trato respiratório, a qual é revestida por cílios e recoberta por muco. A movimentação coordenada dos cílios conduz o muco até o nariz e a boca, onde as bactérias capturadas podem ser expelidas. Esse aparato mucociliar, o **elevador ciliar**, pode ser danificado pelo álcool, pelo fumo e por vírus; o dano predispõe o hospedeiro a infecções bacterianas. Outros mecanismos de proteção do trato respiratório envolvem macrófagos alveolares, a lisozima das lágrimas e o muco, pelos do nariz, e o reflexo de tosse que impede a aspiração para os pulmões.

A perda da barreira física conferida pela pele e pelas membranas mucosas predispõe às infecções. A Tabela 8-5 descreve os organismos que comumente causam infecções associadas à perda destas barreiras de proteção.

A proteção inespecífica do trato gastrointestinal inclui as enzimas hidrolíticas da saliva, o ácido estomacal, assim como várias enzimas degradativas e macrófagos do intestino delgado. A vagina da mulher adulta encontra-se protegida pelo pH baixo gerado pelos lactobacilos, membros da microbiota normal.

A proteção adicional observada no trato gastrointestinal e no trato respiratório inferior é conferida por **defensinas**. Defensinas são peptídeos com alta carga positiva (catiônicos) que originam poros nas membranas das bactérias, promovendo sua morte. Os neutrófilos e as células de Paneth

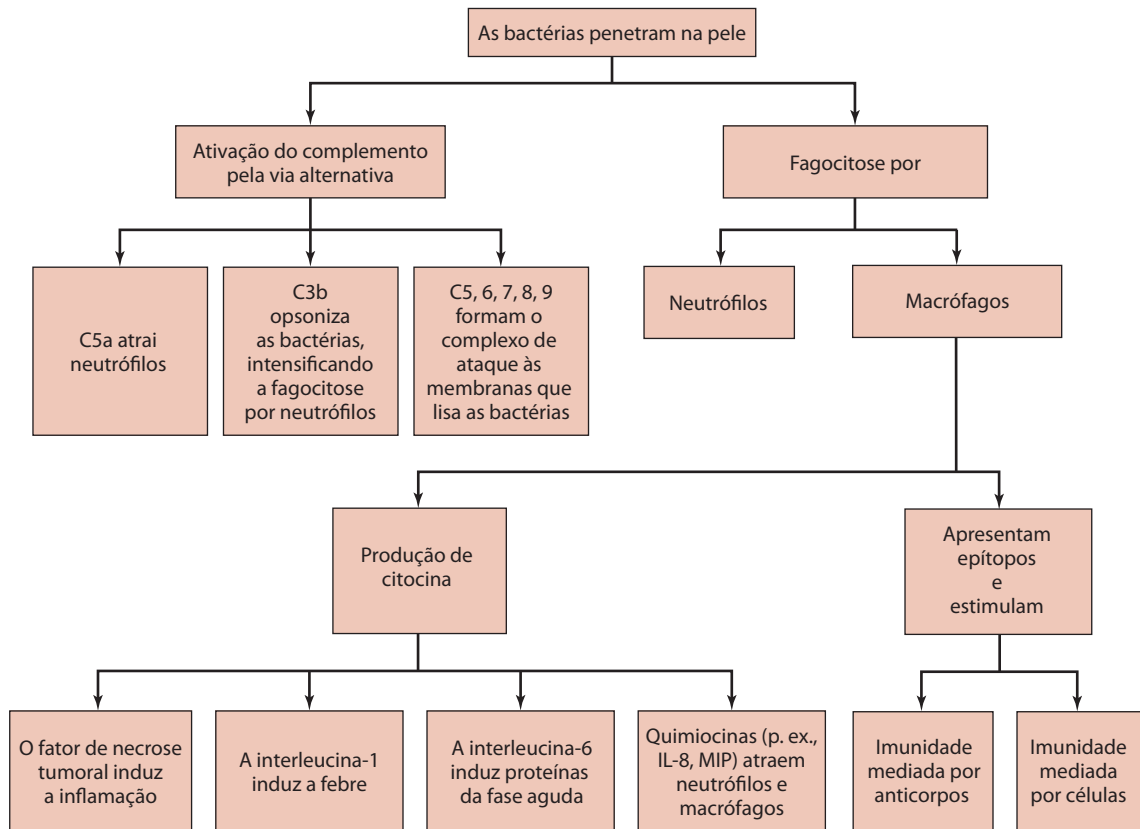


Figura 8-1 Respostas precoces do hospedeiro à infecção bacteriana.

presentes nas criptas intestinais contêm um tipo de defensiva (α -defensinas), enquanto o trato respiratório produz defensas distintas, denominadas β -defensinas. O mecanismo pelo qual as defensas diferenciam as membranas bacterianas das membranas da célula humana é desconhecido.

As bactérias da microbiota normal da pele, nasofaringe, cólon e vagina ocupam esses nichos ecológicos, impedindo a multiplicação de patógenos nesses sítios. A importância da microbiota normal pode ser observada na circunstân-

cia ocasional onde a terapia antimicrobiana elimina esses organismos benéficos, permitindo, assim, que organismos como *Clostridium difficile* e *Candida albicans* causem doenças, como colite pseudomembranosa e vaginite, respectivamente.

Resposta inflamatória e fagocitose

A presença de corpos estranhos, como bactérias, no interior do organismo provoca uma resposta inflamatória protetora

Tabela 8-1 O dano à pele e às membranas mucosas predispõe à infecção causada por certas bactérias

Fator predisponente	Sítio de infecção	Bactérias comumente causadoras de infecção associada ao fator predisponente
Cateteres intravenosos	Pele	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>
Diabetes	Pele	<i>S. aureus</i>
Queimaduras	Pele	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Fibrose cística	Trato respiratório	<i>P. aeruginosa</i> ¹
Trauma mandibular	Sulco gengival	<i>Actinomyces israelii</i>
Extração dentária	Orofaringe	<i>Streptococcus viridans</i> ²
Mucosite oral secundária à quimioterapia contra câncer	Boca, mas também todo o trato GI	<i>Streptococcus viridans</i> , <i>Capnocytophaga gingivalis</i>

¹ Bactérias envolvidas com menor frequência incluem *Burkholderia cepacia* e *Stenotrophomonas maltophilia*.

² Os estreptococos viridantes não causam infecção local após a extração dentária, contudo podem atingir a corrente sanguínea e provocar endocardite.

(Figura 8-2). Essa resposta caracteriza-se pelos achados clínicos de vermelhidão, edema, calor e dor no sítio da infecção. Esses sinais são decorrentes do maior fluxo sanguíneo, da maior permeabilidade capilar e do extravasamento de fluídos e células para os espaços tissulares. A maior permeabilidade deve-se a vários mediadores químicos, dentre os quais os mais importantes são a **histamina**, as **prostaglandinas** e os **leucotrienos**. Componentes do complemento, C3a e C5a, também contribuem para o aumento da permeabilidade vascular. A **bradicinina** é um importante mediador da dor.

Os **neutrófilos** e **macrófagos**, ambos fagócitos, são uma importante parte da resposta inflamatória. Os neutrófilos são predominantes em infecções piogênicas agudas, enquanto os macrófagos são mais prevalentes em infecções crônicas ou granulomatosas. Os macrófagos realizam duas funções: são fagocitários e produzem duas importantes **citocinas “pró-inflamatórias”**, o **fator de necrose tumoral (TNF, do inglês, tumor necrosis factor)** e **interleucina-1 (IL-1)**. A importância da resposta inflamatória na limitação da infecção é enfatizada pela capacidade de os agentes anti-inflamatórios, como os corticosteroides, reduzirem a resistência à infecção.

Certas proteínas, conhecidas coletivamente como a **“resposta da fase aguda”**, são também produzidas precocemente na inflamação, principalmente pelo fígado. Dentre elas, as mais conhecidas são a **proteína C-reativa** e a **proteína de ligação à manose**, que se ligam à superfície das bactérias e intensificam a ativação da via alternativa do complemento (ver Capítulo 58). A proteína C-reativa recebeu essa denominação devido a sua capacidade de ligar-se a um carboidrato da parede celular de *Streptococcus pneumoniae* (ver página 124). A **proteína de ligação ao lipopolissacarídeo (endo-**

toxina) é outra importante proteína da fase aguda, produzida em resposta às bactérias gram-negativas. A interleucina-6 (IL-6) é o principal indutor da resposta de fase aguda, bem como corresponde também uma citocina pró-inflamatória. Os macrófagos são a principal fonte de IL-6, entretanto vários outros tipos celulares também a produzem. Outra citocina importante produzida por células T auxiliares ativadas corresponde ao **interferon gama**, que ativa macrófagos e aumenta sua ação microbicida.

Os neutrófilos e os macrófagos são atraídos ao sítio de infecção por pequenos polipeptídeos denominados **quimiocinas** (citocinas *quimiotáticas*). As quimiocinas são produzidas por células tissulares da área infectada, por células endoteliais locais e por neutrófilos e macrófagos residentes. A interleucina-8 é uma quimiocina que atrai principalmente os neutrófilos, enquanto MCP-1, MIP e RANTES atraem macrófagos e monócitos (ver Capítulo 58).

Como parte da resposta inflamatória, as bactérias são englobadas (fagocitadas) por neutrófilos polimorfonucleares (PMNs, do inglês, *polymorphonuclear neutrophils*) e macrófagos. Os PMNs representam aproximadamente 60% dos leucócitos presentes no sangue, e seu número aumenta significativamente durante a infecção (leucocitose). Deve ser observado, no entanto, que, em determinadas infecções bacterianas, como a febre tifoide, observa-se uma diminuição no número de leucócitos (leucopenia). O aumento nos PMNs é causado devido à produção de fatores estimulatórios de granulócitos (G-CSF e GM-CSF [ver Capítulo 58]) pelos macrófagos logo após a infecção.

Observe que, embora os PMNs e os macrófagos fagocitem as bactérias, os PMNs não apresentam antígenos aos

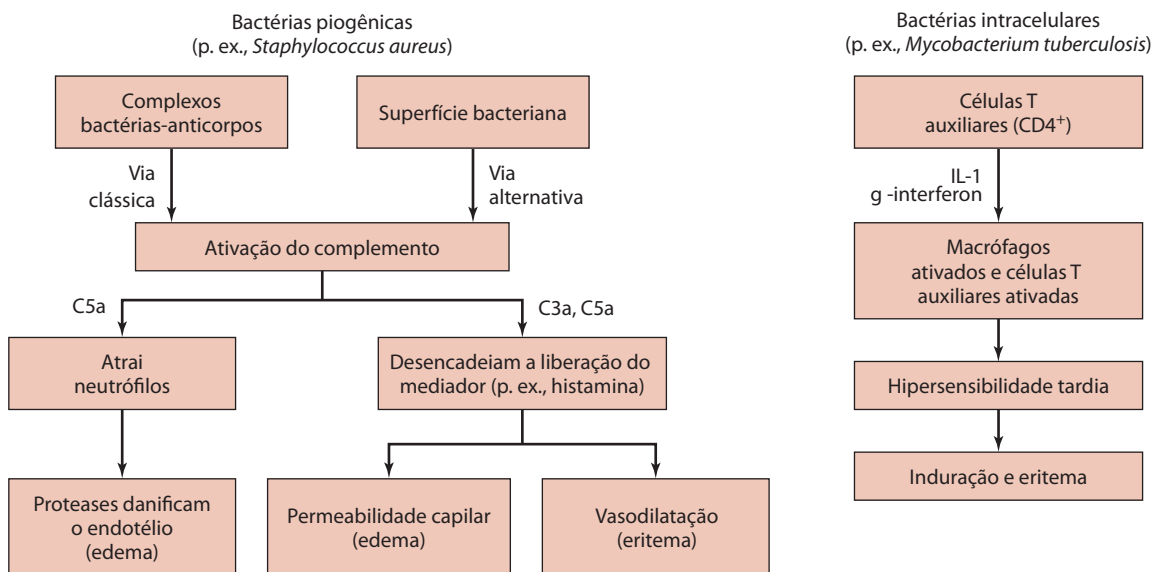


Figura 8-2 Inflamação. A resposta inflamatória pode ser causada por dois mecanismos distintos. **À esquerda:** Bactérias piogênicas, p. ex., *Staphylococcus aureus*, causam a inflamação por meio de mecanismos mediados por anticorpos e pelo complemento. **À direita:** Bactéria intracelulares, p. ex., *Mycobacterium tuberculosis*, causam inflamação por mecanismos mediados por células.

linfócitos T auxiliares, ao contrário dos macrófagos (e células dendríticas) (ver Capítulo 58). As células dendríticas são as células apresentadoras de antígeno mais importantes. A capacidade fagocitária das células dendríticas é intensificada pela presença de receptores da proteína de ligação à manose.

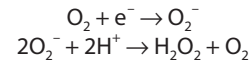
O processo de fagocitose pode ser dividido em três etapas: migração, ingestão e morte. A migração de PMNs ao sítio dos organismos deve-se às quimiocinas, como a interleucina-8, o componente C5a do complemento e a calicreína, a qual – além de ser quimiotática – consiste na enzima que catalisa a formação de bradicinina. A adesão de PMNs ao endotélio do sítio de infecção é mediada inicialmente pela interação dos PMNs com proteínas **selectinas** do endotélio e, em seguida, pela interação de proteínas **integrinas**, denominadas “proteínas LFA”, localizadas na superfície do PMN, com proteínas ICAM na superfície da célula endotelial.¹

A quantidade de proteínas ICAM do endotélio é aumentada pelos mediadores inflamatórios, como IL-1 e TNF (ver Capítulo 58), que são produzidos por macrófagos em resposta à presença das bactérias. O aumento no nível de proteínas ICAM garante a adesão seletiva de PMNs ao sítio da infecção. A permeabilidade aumentada dos capilares, devido à presença de histamina, quininas e prostaglandinas,² permite a migração dos PMNs através da parede capilar a fim de alcançarem as bactérias. Essa migração é denominada **diapedese** e demanda alguns minutos para ocorrer.

As bactérias são ingeridas por meio da invaginação da membrana celular do PMN ao redor das bactérias, formando um vacúolo (**fagossomo**). Esse engolfamento é potencializado pela ligação de anticorpos IgG (**opsoninas**) à superfície das bactérias, processo denominado **opsonização** (Figura 8-3). O componente C3b do complemento intensifica a opsonização. (As membranas celulares externas dos PMNs e macrófagos possuem receptores para a porção Fc da IgG e para C3b.) Mesmo na ausência de anticorpos, o componente C3b do complemento, que pode ser gerado pela via “alternativa”, pode promover a opsonização. Isso é particu-

larmente importante no caso de organismos bacterianos e fúngicos cujos polissacarídeos ativam a via alternativa.

Por ocasião do engolfamento, uma nova via metabólica, conhecida como **explosão respiratória**, é desencadeada; como resultado, há a produção de dois agentes microbicidas, o radical superóxido e peróxido de hidrogênio. Esses compostos altamente reativos (frequentemente denominados “intermediários reativos do oxigênio”) são sintetizados pelas seguintes reações:



Na primeira reação, o oxigênio molecular é reduzido por um elétron, originando o radical superóxido, que exibe pequena ação bactericida. Na etapa seguinte, a enzima superóxido dismutase catalisa a formação de peróxido de hidrogênio a partir de dois radicais superóxido. O peróxido de hidrogênio é mais tóxico que o superóxido, porém não é eficiente contra organismos produtores de catalase, como os estafilococos.

O **óxido nítrico** (NO) é outro importante agente microbicida. Corresponde a um “intermediário reativo do nitrogênio”, sintetizado por uma enzima induzível, denominada óxido nítrico sintetase, em resposta a estimuladores como as endotoxinas. A superprodução de NO contribui para a hipotensão observada no choque séptico, uma vez que provoca vasodilatação dos vasos sanguíneos periféricos.

A explosão respiratória também resulta na produção do agente microbicida – NO. O NO contém um radical livre que participa na morte oxidativa de micróbios ingeridos por fagocitose pelos neutrófilos e macrófagos. A óxido nítrico sintetase, a enzima que produz NO, é induzida nessas células após a fagocitose.

A morte do organismo no interior do fagossomo é um processo em duas etapas, consistindo na desgranulação seguida pela produção de íons **hipoclorito** (ver a seguir), os quais são provavelmente os agentes microbicidas mais importantes. Na desgranulação, os dois tipos de grânulos presentes no citoplasma do neutrófilo fundem-se ao fagossomo, esvaziando seu conteúdo durante o processo. Esses grânulos são lisossomos que contêm uma variedade de enzimas essenciais para os processos de morte e degradação que ocorrem no interior do fagolisossomo.

¹ Proteínas LFA e proteínas ICAM medeiam a adesão entre vários tipos de células. Essas proteínas são descritas em maiores detalhes no Capítulo 58.

² A ação anti-inflamatória da aspirina resulta de sua capacidade de inibir a ciclo-oxigenase, reduzindo, assim, a síntese de prostaglandinas.

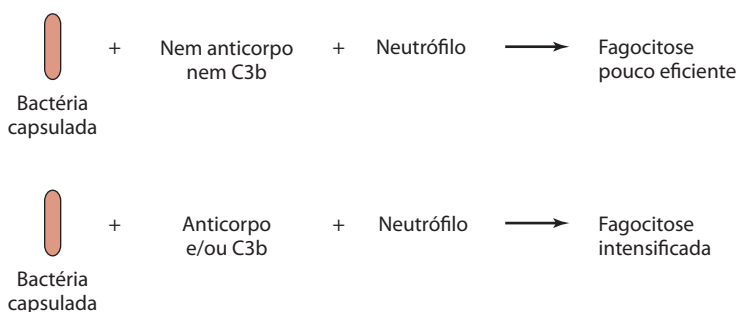
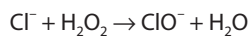


Figura 8-3 Opsonização. **Parte superior:** Uma bactéria capsulada é fagocitada com pouca eficiência por um neutrófilo na ausência de anticorpos IgG ou de C3b. **Parte inferior:** Na presença de anticorpos IgG ou de C3b, ou ambos, a bactéria sofre opsonização; ou seja, é mais facilmente fagocitada pelo neutrófilo.

(1) Os grânulos lisossomais maiores, que constituem cerca de 15% do total, contêm a importante enzima mieloperoxidase, assim como a lisozima e várias outras enzimas degradativas. (A mieloperoxidase, que exibe coloração verde, contribui significativamente para a cor do pus.)

(2) Os grânulos menores, que constituem os 85% restantes, contêm lactoferrina e enzimas degradativas adicionais, como proteases, nucleases e lipases. Os grânulos lisossomais podem extravasar para o espaço extracelular, bem como para o fagossomo. Externamente à célula, as enzimas degradativas podem atacar estruturas muito grandes para serem fagocitadas, como micélios fúngicos, e também bactérias extracelulares.

O real processo de morte dos micro-organismos ocorre por uma variedade de mecanismos, os quais são classificados em duas categorias: dependentes e independentes de oxigênio. O mecanismo dependente de oxigênio mais importante envolve a produção da molécula bactericida, **íon hipoclorito**, de acordo com a seguinte reação:



A mieloperoxidase catalisa a reação entre o íon cloreto e o peróxido de hidrogênio, o qual foi produzido pela explosão respiratória, originando o íon hipoclorito, na presença de mieloperoxidase. O próprio hipoclorito danifica as paredes celulares, contudo pode também reagir com o peróxido de hidrogênio, originando oxigênio singlete que danifica as células ao reagir com as ligações duplas dos ácidos graxos dos lipídeos de membrana.

Poucos indivíduos são geneticamente deficientes em mieloperoxidase, no entanto seus sistemas de defesa são capazes de matar as bactérias, embora de forma mais lenta. Nesses indivíduos, a explosão respiratória, que produz peróxido de hidrogênio e íon superóxido, parece ser suficiente, porém há duas ressalvas: se um organismo produz catalase, o peróxido de hidrogênio será ineficaz; e se um organismo produz superóxido dismutase, o superóxido será ineficaz.

Os mecanismos independentes de oxigênio são importantes em condições anaeróbias. Esses mecanismos envolvem a lactoferrina, a qual quela o ferro das bactérias; a lisozima, que degrada o peptidoglicano da parede celular bacteriana; proteínas catiônicas, que danificam as membranas celulares; e pH baixo.

Os macrófagos também migram, engolfam e matam as bactérias utilizando essencialmente os mesmos processos que os PMNs, porém existem várias diferenças a serem consideradas.

(1) Os macrófagos não apresentam mieloperoxidase e, desse modo, são incapazes de produzir íon hipoclorito; no entanto, produzem peróxido de hidrogênio e superóxido na explosão respiratória.

(2) Determinados organismos, como os agentes da tuberculose, brucelose e toxoplasmose, são preferencialmente ingeridos pelos macrófagos, ao invés de PMNs, e podem permanecer viáveis e multiplicar-se no interior dessas células; os granulomas formados durante essas infecções contêm vários desses macrófagos.

(3) Os macrófagos secretam um ativador de plasminogênio, uma enzima que converte a pró-enzima plasminogênio na enzima ativa plasmina, a qual dissolve coágulos de fibrina.

A importância da fagocitose como um mecanismo de defesa do hospedeiro é enfatizada pelas seguintes observações (Tabela 8-2).

(1) Infecções repetidas ocorrem em crianças com defeitos genéticos relacionados ao processo de fagocitose. Dois exemplos desses defeitos são a doença granulomatosa crônica, onde o fagócito não é capaz de matar as bactérias ingeridas devido a um defeito na NADPH oxidase e uma consequente deficiência na geração de H_2O_2 ; e a síndrome de Chédiak-Higashi, quando são formados grânulos lisossomais anormais incapazes de fundir-se ao fagossomo, de modo que, apesar de as bactérias serem ingeridas, elas sobrevivem.

(2) Infecções frequentes ocorrem em pacientes neutropênicos, especialmente quando a contagem de PMNs atinge valores abaixo de $500/\mu\text{L}$ como resultado de fármacos imunossupressores ou irradiação. Essas infecções frequentemente são causadas por organismos oportunistas, isto é, organismos que raramente causam doença em indivíduos com o sistema imune normal.

(3) A esplenectomia remove uma importante fonte tanto de fagócitos como de imunoglobulinas, predispondo à sépsis causada por três bactérias piogênicas capsuladas: *S. pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*.

Tabela 8-2 A fagocitose reduzida predispõe à infecções causadas por certas bactérias

Tipo de redução	Causa da redução	Bactérias comumente causadoras de infecção associada ao tipo de redução
Número reduzido de neutrófilos	Quimioterapia contra câncer, irradiação corporal total	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Função reduzida dos neutrófilos	Doença granulomatosa crônica	<i>S. aureus</i>
Função reduzida do baço	Esplenectomia, anemia falciforme	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i>

zae. S. pneumoniae é responsável por aproximadamente 50% dos episódios de sépsis em pacientes esplenectomizados. Pacientes com anemia falciforme e outras anemias hereditárias podem autoinfartar seu baço, resultando em perda da função esplênica e predisposição à sépsis causada por essas bactérias.

(4) Indivíduos com diabetes melito, especialmente aqueles exibindo baixo controle da glicose ou episódios de cetoacidose, apresentam maior número de infecções, assim como infecções mais graves, quando comparados a indivíduos não diabéticos. O principal defeito das defesas nesses pacientes é a função reduzida dos neutrófilos, especialmente quando ocorre a acidose.

Dois doenças específicas altamente associadas ao diabetes são a otite externa maligna, causada por *Pseudomonas aeruginosa*, e mucormicose, causada por bolores pertencentes aos gêneros *Mucor* e *Rhizopus*. Além disso, há maior incidência, bem como maior gravidade, de pneumonias adquiridas na comunidade, causadas por bactérias como *S. pneumoniae* e *S. aureus*, e também de infecções do trato urinário causadas por organismos como *Escherichia coli* e *C. albicans*. A vulvovaginite por cândida é também mais comum em diabéticos. Os indivíduos diabéticos também apresentam muitas infecções nos pés, uma vez que a aterosclerose compromete o suprimento sanguíneo, promovendo a necrose tissular. Infecções de pele, como úlceras e celulite são comuns e podem estender-se aos ossos subjacentes, causando osteomielite. *S. aureus* e um grupo de bactérias anaeróbias e facultativas correspondem às causas mais comuns dessas infecções.

Febre

A infecção provoca um aumento na temperatura corporal atribuído ao **pirogênio endógeno** (IL-1) liberado pelos macrófagos. A febre pode ser uma resposta protetora, uma vez que uma variedade de bactérias e vírus crescem mais lentamente em temperaturas elevadas.

IMUNIDADE ADQUIRIDA (ESPECÍFICA)

A imunidade adquirida resulta da exposição ao organismo (imunidade ativa) ou do recebimento de anticorpos pré-formados, produzidos em outro hospedeiro (imunidade passiva).

A **imunidade passiva adquirida** consiste em uma proteção temporária contra um organismo, sendo adquirida pela administração de soro contendo anticorpos pré-formados oriundos de outro indivíduo ou animal. A imunização passiva ocorre naturalmente na forma de imunoglobulinas transferidas da mãe para a criança através da placenta (IgG) ou do leite materno (IgA). Essa proteção é muito importante durante os primeiros dias de vida, quando a criança apresenta capacidade reduzida de desenvolver uma resposta ativa.

A imunidade passiva tem a importante vantagem de suas capacidades protetoras estarem presentes de imediato, ao passo que a imunidade ativa ocorre dentro de poucos dias a poucas semanas, dependendo de tratar-se de uma resposta primária ou secundária. Contudo, a imunidade passiva apresenta a importante desvantagem da concentração de anticorpos sofrer rápida redução à medida que as proteínas são degradadas, de modo que a proteção persiste usualmente por apenas um mês ou dois. A administração de anticorpos pré-formados pode resultar na sobrevivência de indivíduos acometidos por determinadas doenças, como botulismo e tétano, causadas por exotoxinas potentes. Globulinas séricas administradas por via endovenosa consistem em uma medida profilática para pacientes com hipogamaglobulinemia ou submetidos a transplante de medula óssea. Além disso, elas podem minimizar os sintomas de certas doenças, como a hepatite causada pelo vírus da hepatite A, apesar de aparentemente terem pouco efeito no caso de doenças bacterianas cuja patogênese é de natureza invasiva.

A **imunidade ativa adquirida** é uma proteção baseada na exposição ao agente na forma de doença aparente; infecção subclínica, isto é, uma infecção sem sintomas; ou uma vacina. Essa proteção desenvolve-se mais lentamente, porém é de maior duração que a imunidade passiva. A **resposta primária** usualmente demanda 7-10 dias para que os anticorpos se tornem detectáveis. Uma importante vantagem da imunidade ativa está no fato de ocorrer uma resposta **anamnética (secundária)**; isto é, há uma rápida resposta (aproximadamente 3 dias) caracterizada por grandes quantidades de anticorpos contra um antígeno ao qual o sistema imune foi previamente exposto. A imunidade ativa é mediada tanto por anticorpos (imunoglobulinas) como por células T:

(1) Os anticorpos protegem contra os organismos por uma variedade de mecanismos – neutralização de toxinas, lise de bactérias na presença do complemento, opsonização das bactérias para facilitar a fagocitose e interferência na adesão de bactérias e vírus às superfícies celulares. Quando a concentração de IgG atinge valores inferiores a 400 mg/dl (normal = 1000-1500), aumenta o risco de infecções piogênicas causadas por bactérias como estafilococos.

Uma vez que os anticorpos, especialmente IgG, são detectáveis por dias a semanas após a infecção, acredita-se que os anticorpos *não* desempenhem um papel principal no combate à infecção primária no sítio inicial da infecção (geralmente a pele ou membrana mucosa), protegendo, ao invés disso, contra a disseminação hematogênica do organismo para sítios corporais distantes, e contra uma segunda infecção por aquele organismo no futuro.

(2) As células T medeiam uma variedade de reações, incluindo a destruição citotóxica de células infectadas por

Tabela 8-3 Mecanismos essenciais de defesa do hospedeiro contra as bactérias

Mecanismo de defesa essencial do hospedeiro	Tipo de bactérias ou toxina	Exemplos importantes
Mediado por anticorpos (imunidade humoral)	Bactérias piogênicas capsuladas	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Mediado por anticorpos	Exotoxinas	<i>Corynebacterium diphtheriae</i> , <i>Clostridium tetani</i> , <i>Clostridium botulinum</i>
Mediado por células	Bactérias intracelulares	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , micobactérias atípicas, <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>

vírus e de bactérias, ativação de macrófagos e hipersensibilidade tardia. As células T também auxiliam as células B na produção de anticorpos contra vários antígenos, mas não todos.

A Tabela 8-3 descreve os principais mecanismos de defesa do hospedeiro contra as bactérias. Esses mecanismos incluem a imunidade humoral contra bactérias piogênicas e exotoxinas, bem como a imunidade mediada por células contra diversas bactérias intracelulares.

FALHAS NAS DEFESAS DO HOSPEDEIRO PREDISPÕEM ÀS INFECÇÕES

A frequência ou gravidade das infecções é aumentada diante de certas condições predisponentes. Essas condições predisponentes classificam-se em duas categorias principais: os pacientes são imunocomprometidos ou possuem

corpos estranhos, como cateteres de longa duração ou dispositivos prostéticos. Os corpos estranhos são predisponentes uma vez que as defesas do hospedeiro não atuam eficientemente na presença destes. A Tabela 8-4 descreve as condições predisponentes e os organismos mais comuns responsáveis por infecções quando essas condições estão presentes.

Certas doenças e anomalias anatômicas também predispoem às infecções. Por exemplo, pacientes com diabetes frequentemente apresentam infecções por *S. aureus*, talvez por duas razões: esses pacientes apresentam expressiva aterosclerose, a qual provoca relativa anóxia tissular, bem como aparentemente exibem um defeito na função dos neutrófilos. Pacientes com anemia falciforme frequentemente apresentam osteomielite por *Salmonella*, provavelmente porque as células de morfologia anormal

Tabela 8-4 Condições que predispoem a infecções e os organismos que habitualmente causam tais infecções

Condição predisponente	Organismos comumente causadores da infecção
Estado imunocomprometido	
Baixos títulos de anticorpos	Bactérias piogênicas, p. ex., <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Pequena quantidade de complemento (C3b)	Bactérias piogênicas, p. ex., <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Pequena quantidade de complemento (C6, 7, 8, 9)	<i>Neisseria meningitidis</i>
Pequeno número de neutrófilos	Bactérias piogênicas, p. ex., <i>S. aureus</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Baixa atividade de neutrófilos, como na DGC	<i>S. aureus</i> e <i>Aspergillus fumigatus</i>
Pequeno número de células CD4, como na AIDS	Várias bactérias, p. ex., micobactérias; vários vírus, p. ex., CMV; e vários fungos, p. ex., <i>Candida</i>
Presença de corpos estranhos	
Cateteres urinários	<i>Escherichia coli</i>
Cateteres intravenosos	<i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Candida albicans</i>
Válvulas cardíacas prostéticas	<i>S. epidermidis</i> , <i>C. albicans</i>
Articulações prostéticas	<i>S. epidermidis</i>
Enxertos vasculares	<i>S. epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Salmonella enterica</i>

DGC = doença granulomatosa crônica; CMV = citomegalovírus.

obstruem os pequenos capilares dos ossos. Isso aprisiona as *Salmonella* no interior do osso, aumentando o risco de osteomielite.

Pacientes com determinados defeitos cardíacos congênitos ou danos valvulares reumáticos são predispostos à endo-

cardite causada por estreptococos viridantes. Os neutrófilos têm dificuldade em penetrar nas vegetações formadas nas válvulas na endocardite. Pacientes com aneurisma aórtico são propensos às infecções vasculares causadas por espécies de *Salmonella*.



CONCEITOS-CHAVE

- As defesas do hospedeiro contra as infecções bacterianas incluem defesas **inatas** e **adaptativas (adquiridas)**. As defesas inatas são inespecíficas, isto é, são efetivas contra vários organismos diferentes. As defesas inatas incluem **barreiras físicas**, como a pele e as membranas mucosas intactas; **células**, como neutrófilos e macrófagos; e **proteínas**, como o complemento e lisozima. As defesas adaptativas (adquiridas) são altamente específicas em relação ao organismo e incluem **anticorpos** e **células** como linfócitos T auxiliares CD4-positivos e linfócitos T citotóxicos CD8-positivos.

Imunidade Inata

- A pele e as membranas mucosas intactas constituem uma **barreira física** contra a infecção. A perda da integridade da pele, p. ex., em uma queimadura, predispõe à infecção. O baixo pH da pele, do estômago e da vagina também protege contra a infecção.
- O trato respiratório, porta de entrada muito importante para micróbios, é protegido pelo elevador ciliar, por **macrófagos alveolares**, pela lisozima, por pelos do nariz e pelo reflexo de tosse.
- A microbiota normal da pele e as membranas mucosas ocupam os receptores, reduzindo a possibilidade de adesão dos patógenos, um processo denominado **resistência à colonização**. **A supressão da microbiota normal por antibióticos predispõe à infecção** por determinados organismos. Dois importantes exemplos são a supressão da microbiota do cólon, predispondo à colite pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile*, e a supressão da microbiota vaginal, predispondo à vaginite causada por *Candida albicans*.
- A **inflamação**, isto é, vermelhidão, edema, calor e dor, corresponde a uma importante defesa do hospedeiro. A vermelhidão, o edema e o calor resultam do **aumento do fluxo sanguíneo** e do **aumento da permeabilidade vascular**, que apresentam o efeito de conduzir as células e proteínas de nossas defesas até o sítio da infecção. O aumento do fluxo sanguíneo e da permeabilidade vascular são causados por **mediadores**, como a **histamina**, as **prostaglandinas** e os **leucotrienos**.
- As células fagocitárias predominantes na inflamação são os **neutrófilos** e **macrófagos**. Os neutrófilos são observados na resposta inflamatória piogênica contra bactérias como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, enquanto os macrófagos são observados na resposta inflamatória granulomatosa contra bactérias como *Mycobacterium tuberculosis*.
- A **resposta de fase aguda** consiste em proteínas, como proteína C-reativa, proteína de ligação à manose, e proteína de ligação ao LPS, que intensificam a resposta do hospedeiro às bactérias. A **interleucina-6** é o principal indutor dessa resposta.
- Os neutrófilos e os macrófagos são atraídos para o sítio da infecção por **quimiocinas**, que consistem em pequenos polipeptídeos produzidos pelas células no sítio infectado. A **interleucina-8** e o **C5a** são importantes quimiocinas para os neutrófilos.

- Em resposta à maioria das infecções bacterianas, há um **aumento no número de neutrófilos** no sangue. Esse aumento é causado pela produção de **fatores de estimulação de granulócitos** pelos macrófagos.
- Tanto os neutrófilos como os macrófagos **fagocitam** as bactérias; contudo, os macrófagos (bem como células similares, denominadas células dendríticas) também **apresentam antígenos** às células T (auxiliares) CD4-positivas, ao contrário dos neutrófilos. **As células dendríticas provavelmente correspondem às células apresentadoras de antígenos mais importantes** do corpo.
- Após os neutrófilos serem atraídos pelas quimiocinas ao sítio infectado, eles se ligam ao endotélio, utilizando inicialmente as **selectinas** presentes no endotélio e, em seguida, pela interação de **integrinas** (proteínas LFA) presentes nos neutrófilos com as proteínas ICAM no endotélio. A concentração de proteínas ICAM é aumentada pelas citocinas liberadas por macrófagos ativados, resultando na atração de neutrófilos para o sítio infectado.
- Os neutrófilos então migram através do endotélio (**diapedese**) e ingerem as bactérias. **IgG e C3b são opsoninas** que intensificam a ingestão das bactérias. Existem receptores para a cadeia pesada de IgGs e para C3b na superfície dos neutrófilos.
- A morte das bactérias no interior do neutrófilo é causada por **hipoclorito**, **peróxido de hidrogênio** e **superóxidos**. Os **lisossomos** contêm várias enzimas degradativas e fundem-se com o fagossomo, originando um **fagolisossomo**, no interior do qual ocorre a morte bacteriana.
- **Infecções piogênicas** recorrentes e graves ocorrem em indivíduos que apresentam **neutrófilos inadequados**. Por exemplo, indivíduos com neutrófilos defectivos, indivíduos exibindo menos de 500 neutrófilos/ μ l, submetidos a esplenectomia ou que apresentam diabetes melito, têm maior risco de infecções piogênicas.

Imunidade adquirida

- A **imunidade passiva** refere-se à proteção baseada na transferência de anticorpos pré-formados de um indivíduo (ou animal) a outro. A imunidade passiva propicia **proteção imediata, mas de curta duração** (persistindo por poucos meses). Exemplos de imunidade passiva incluem a administração de antitoxina, transferência de IgGs da mãe para o feto através da placenta e transferência de IgAs da mãe para o recém-nascido pelo aleitamento.
- A **imunidade ativa** refere-se à proteção baseada na formação de **imunidade mediada por anticorpos e por células após a exposição** ao próprio micróbio (com ou sem o desenvolvimento da doença), ou aos antígenos do micróbio em uma vacina. A imunidade ativa confere **proteção de longa duração, porém não é efetiva** nos dias subsequentes à exposição ao micróbio. Na **resposta primária**, o anticorpo surge em 7-10 dias, enquanto na **resposta secundária**, o anticorpo surge em aproximadamente 3 dias.

- As principais **funções dos anticorpos** consistem em **neutralizar as toxinas bacterianas e os vírus, opsonizar as bactérias, ativar o complemento**, formando um complexo que ataca a membrana, capaz de promover a morte das bactérias, e **interferir com a adesão às superfícies mucosas**. As IgGs correspondem ao principal anticorpo opsonizante, IgG e IgM ativam o complemento, e IgA interfere na adesão à mucosa.
- As principais funções da **imunidade mediada por células** consistem na **proteção contra bactérias intracelulares e morte de células infectadas por vírus**. As células T auxiliares (e macrófagos)

protegem contra bactérias intracelulares, enquanto as células T citotóxicas matam células infectadas por vírus.

Defesas reduzidas do hospedeiro

- As **defesas reduzidas do hospedeiro** resultam em aumento na frequência e na gravidade das infecções. As principais causas incluem várias imunodeficiências genéticas, a presença de corpos estranhos, e a existência de certas doenças crônicas, como diabetes melito e insuficiência renal.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

O diagnóstico laboratorial de doenças infecciosas envolve duas abordagens principais: uma consiste na abordagem **bacteriológica**, na qual o organismo é identificado por meio de técnicas de coloração e cultivo, enquanto a outra consiste na abordagem **imunológica (sorológica)**, na qual o organismo é identificado pela detecção de anticorpos contra o organismo no soro do paciente.

Na abordagem bacteriológica de diagnóstico de doenças infecciosas, várias etapas importantes antecedem o trabalho laboratorial propriamente dito, ou seja: (1) escolha do espécime apropriado a ser examinado, o que requer um entendimento a respeito da patogênese da infecção; (2) coleta do espécime de modo apropriado, a fim de evitar a contaminação pela microbiota normal; (3) transporte do espécime rapidamente ao laboratório, ou sua armazenagem correta; e (4) fornecimento de informações essenciais para orientar os profissionais do laboratório.

Em geral, o trabalho desenvolvido no laboratório bacteriológico adota três abordagens:

(1) *Observação* do organismo ao microscópio após coloração;

(2) *Obtenção* de uma cultura pura do organismo pela inoculação em um meio bacteriológico;

(3) *Identificação* do organismo por intermédio de reações bioquímicas, crescimento em meios seletivos, sondas de DNA, ou reações com anticorpos específicos. Tanto a escolha das abordagens a serem utilizadas como a sequência em que serão empregadas dependem do tipo do espécime e do organismo. Após o crescimento do organismo em cultura pura, sua sensibilidade em relação a vários antibióticos é determinada pelos procedimentos descritos no Capítulo 11.

Uma abordagem geral para o diagnóstico de uma infecção bacteriana é descrita na Tabela 9-1. Essa abordagem enfatiza a importância da realização da coloração de

Gram e da obtenção de uma “cultura pura” do organismo. Entretanto, algumas vezes o organismo não é recuperado em uma cultura, sendo necessário o emprego de outras técnicas. A Tabela 9-2 descreve algumas abordagens para a realização do diagnóstico quando as culturas são negativas. Uma abordagem comumente utilizada consiste no teste sorológico, que determina a presença de anticorpos específicos contra o organismo. Na maioria dos casos, um aumento de quatro vezes no título de anticorpos entre as amostras de soro da fase aguda e da fase de convalescência é considerado significativo.

A obtenção de uma cultura pura envolve o cultivo do organismo em um ágar bacteriológico. Inicialmente, o ágar sangue é utilizado, pois permite o cultivo de várias bactérias e a observação do tipo de hemólise.

O ágar sangue contém hemácias, porém deve ser observado que os vírus e as bactérias intracelulares obrigatórias, como *Chlamydia* e *Rickettsia*, não crescem em ágar sangue. As hemácias não possuem um núcleo funcional e, portanto, são incapazes de sustentar o crescimento de vírus ou de bactérias intracelulares obrigatórias.

O ágar sangue contém inibidores de certas bactérias, como membros dos gêneros *Neisseria* e *Haemophilus*, sendo necessário o aquecimento do sangue a fim de inativar estes inibidores. Desse modo, essas bactérias são cultivadas em ágar sangue cozido ou ágar chocolate (assim denominado porque o sangue aquecido assume a coloração de chocolate). Outros meios contêm fatores de crescimento específicos necessários ao crescimento das bactérias, ou contêm antibióticos que inibem a microbiota normal, permitindo que as bactérias patogênicas obtenham nutrientes suficientes para o crescimento.

Determinados meios, chamados de meios “seletivos, diferenciais”, são frequentemente utilizados. Esses meios são seletivos porque contêm compostos que permitem o

Tabela 9-1 Abordagem geral para o diagnóstico de uma infecção bacteriana

1. Obtenção de um espécime a partir do sítio infectado.
2. Coloração do espécime empregando o procedimento apropriado, p. ex., coloração de Gram ou coloração acidorresistente. Quando são verificadas bactérias na amostra submetida à coloração de Gram, devem ser observados sua forma (p. ex., cocos ou bacilos), seu tamanho, sua organização (p. ex., cadeias ou agrupamentos) e se correspondem a organismos gram-positivos ou gram-negativos. Também é importante determinar se um ou mais tipos de bactérias encontram-se presentes. O aspecto microscópico *não* é suficiente para determinar a espécie de um organismo, mas frequentemente permite uma suposição confiável quanto ao gênero do organismo e, portanto, orienta a terapia empírica.
3. A cultura do espécime em meios apropriados, p. ex., placas de ágar sangue. Na maioria dos casos, as placas devem ser semeadas de modo que permitam a obtenção de colônias isoladas, isto é, uma "cultura pura". As placas devem ser incubadas na presença ou ausência de oxigênio, de acordo com o caso.
4. Identificação do organismo por meio de testes apropriados, p. ex., fermentação de açúcares, sondas de DNA, testes baseados em anticorpos como aglutinação ou imunofluorescência. Observar características especiais como hemólise e produção de pigmentos.
5. Realização de testes de suscetibilidade a antibióticos.

cultivo seletivo de determinadas bactérias e diferenciais porque contêm outros compostos que permitem a diferenciação entre um tipo de bactéria e outro, com base em alguma reação bioquímica. A Tabela 9-3 apresenta uma relação de vários meios sólidos bacteriológicos comumente utilizados no diagnóstico laboratorial, bem como sua função.

MÉTODOS BACTERIOLÓGICOS

Hemoculturas

As hemoculturas são realizadas com maior frequência diante da suspeita de sépsis, endocardite, osteomielite, meningite ou pneumonia. Os organismos mais frequentemente isolados a partir de hemoculturas são dois cocos gram-positivos, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae*, e três bacilos gram-negativos, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*.

É importante obter-se pelo menos três amostras de 10 mL de sangue durante um período de 24 horas, uma vez que o número de organismos pode ser pequeno e sua presença, intermitente. O sítio da punção venosa deve ser limpo com iodo 2% para impedir a contaminação por membros da microbiota da pele, geralmente *Staphylococcus epidermidis*. O

sangue obtido é adicionado a 100 mL de um meio de cultura rico, como caldo infusão de cérebro-coração. A opção de inocular-se um ou dois frascos varia entre os hospitais. Quando dois frascos são utilizados, um é mantido em condições anaeróbias e o outro não. Quando apenas um frasco é utilizado, a baixa tensão de oxigênio no fundo do frasco permite o crescimento de anaeróbios.

As hemoculturas são verificadas diariamente quanto à turbidez ou produção de CO₂ durante 7 dias ou mais. Se houver crescimento, são realizados a coloração de Gram, o subcultivo e testes de sensibilidade a antibióticos. Se não houver crescimento após um ou dois dias, o subcultivo cego em outros meios pode revelar os organismos. As culturas devem ser mantidas por 14 dias quando houver suspeita de endocardite infecciosa, fungemia ou infecção por bactérias de crescimento lento, como, por exemplo, *Brucella*.

Culturas de garganta

As culturas de garganta são utilizadas principalmente para detectar a presença de estreptococos beta-hemolíticos do grupo A (*Streptococcus pyogenes*), uma causa importante e tratável de faringite. Também são utilizadas diante da suspeita de difteria, faringite gonocócica ou monilíase (*Candida*).

Tabela 9-2 Como diagnosticar uma infecção bacteriana quando a cultura for negativa

1. Detectar anticorpos no soro do paciente. A detecção de anticorpos IgM indica uma infecção em curso. Um aumento de quatro vezes ou mais no título de anticorpos entre a amostra de soro da fase aguda e a amostra de soro da fase de convalescência também indica uma infecção em curso. (Uma importante desvantagem do uso de amostras de soro da fase aguda e de convalescência está no fato de a amostra da fase convalescente ser geralmente colhida 10-14 dias após a amostra da fase aguda. Neste momento, o paciente frequentemente encontra-se recuperado e o diagnóstico assume caráter retrospectivo.) Um único título de anticorpos IgG é de difícil interpretação, uma vez que não esclarece se representa uma infecção corrente ou prévia. Em certas doenças, um único título de magnitude suficiente pode ser utilizado como evidência presuntiva de uma infecção corrente.
2. Detectar antígenos no espécime do paciente. Utilizar anticorpos conhecidos para detectar a presença de antígenos dos organismos, p. ex., anticorpo fluorescente para detectar antígenos no tecido, aglutinação de látex para detectar antígenos dos polissacarídeos capsulares no liquor.
3. Detectar ácidos nucleicos no espécime do paciente. Utilizar a reação de polimerização em cadeia (PCR, do inglês, *polymerase chain reaction*) e sondas de DNA para detectar o DNA ou RNA do organismo.

Tabela 9-3 Meios sólidos bacteriológicos comumente utilizados e suas funções

Denominação do ágar	Bactérias isoladas neste ágar	Função ou propriedades do ágar
Sangue	Várias bactérias	Detecção de hemólise
Bordet-Gengou	<i>Bordetella pertussis</i>	A maior concentração de sangue permite o crescimento
Carvão-extrato de levedura	<i>Legionella pneumophila</i>	A maior concentração de ferro e cisteína permite o crescimento
Chocolate	<i>Neisseria meningitidis</i> e <i>Neisseria gonorrhoeae</i> a partir de sítios estéreis	O aquecimento do sangue inativa os inibidores de crescimento
Ágar chocolate adicionado dos fatores X e V	<i>Haemophilus influenzae</i>	Os fatores X e V são requeridos para o crescimento
Gema de ovo	<i>Clostridium perfringens</i>	A lecitinase produzida pelo organismo degrada a gema de ovo, originando um precipitado insolúvel
Eosina-azul de metileno	Vários bacilos entéricos gram-negativos	Seletivo contra bactérias gram-positivas e diferencia entre fermentadores e não fermentadores de lactose
Löwenstein-Jensen	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Seletivo contra bactérias gram-positivas da microbiota do trato respiratório e contém lipídeos necessários ao crescimento
MacConkey	Vários bacilos entéricos gram-negativos	Seletivo contra bactérias gram-positivas e diferencia entre fermentadores e não fermentadores de lactose
Telurito	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	O telurito é metabolizado a telúrio que exhibe coloração negra
Thayer-Martin	<i>N. gonorrhoeae</i> a partir de sítios não estéreis	Ágar chocolate contendo antibióticos para inibir o crescimento da microbiota normal
Tríplice açúcar ferro (TSI, do inglês, <i>triple sugar iron</i>)	Vários bacilos entéricos gram-negativos	Diferencia os fermentadores dos não fermentadores de lactose e os produtores dos não produtores de H ₂ S

Durante a coleta do espécime, o *swab* deve tocar a região posterior da faringe, bem como as tonsilas ou fossas tonsilares. O material do *swab* é inoculado em uma placa de ágar sangue e semeado de modo a permitir a obtenção de colônias isoladas. Se forem observadas colônias de estreptococos beta-hemolíticos após 24 horas de incubação a 35°C, um disco de bacitracina é utilizado para determinar a possibilidade de o organismo corresponder a um estreptococo do grupo A. Se houver inibição do crescimento ao redor do disco, trata-se de um estreptococo do grupo A; caso contrário, trata-se de um estreptococo beta-hemolítico não pertencente ao grupo A.

Observe que a coloração de Gram tipicamente *não* é realizada em um *swab* de garganta, uma vez que é impossível diferenciar, com base no aspecto, os estreptococos da microbiota normal de *S. pyogenes*.

Culturas de escarro

As culturas de escarro são realizadas principalmente quando há suspeita de pneumonia ou tuberculose. A causa mais frequente de pneumonia adquirida na comunidade corresponde a *S. pneumoniae*, enquanto *S. aureus* e bacilos gram-negativos, como *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa* são causas comuns de pneumonias adquiridas em hospitais.

É importante que o espécime a ser cultivado seja de fato escarro, e não saliva. O exame de um esfregaço do espécime, submetido à coloração de Gram, frequentemente revela se o espécime é satisfatório. Um espécime confiável apresenta

mais de 25 leucócitos e menos de 10 células epiteliais por campo, em um aumento de 100 x. Uma amostra não confiável pode levar a equívocos, devendo ser rejeitada pelo laboratório. Se o paciente não for capaz de tossir e se a necessidade de um diagnóstico microbiológico for premente, a indução do escarro, a aspiração transtraqueal, a lavagem brônquica ou a biópsia pulmonar podem ser necessárias. Uma vez que esses procedimentos evitam a microbiota normal das vias aéreas superiores, apresentam maior probabilidade de propiciar um diagnóstico microbiológico preciso. Uma avaliação preliminar da causa da pneumonia pode ser realizada por meio da coloração de Gram se um grande número dos organismos típicos for observado.

A cultura do escarro em ágar sangue frequentemente revela colônias características, sendo a identificação realizada por vários testes sorológicos ou bioquímicos. Culturas de *Mycoplasma* são realizadas com pouca frequência; o diagnóstico geralmente é confirmado por um aumento no título de anticorpos. Quando existe suspeita de pneumonia por *Legionella*, o organismo pode ser cultivado em ágar carvão-levedura, o qual contém a elevada concentração de ferro e enxofre necessária ao crescimento.

Diante da suspeita de tuberculose, deve-se realizar de imediato uma coloração acidorresistente, assim como a cultura do escarro em meios especiais, que são incubados por pelo menos seis semanas. Para o diagnóstico de pneumonia por aspiração e de abscessos pulmonares, as culturas anaeróbias são importantes.

Cultura de liquor

Culturas de liquor são realizadas principalmente quando existe suspeita de meningite. Espécimes de liquor obtidos de casos de encefalite, abscesso cerebral e empiema subdural geralmente revelam culturas negativas. As causas mais importantes de meningite bacteriana aguda são três organismos capsulados: *Neisseria meningitidis*, *S. pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.

Uma vez que a meningite aguda corresponde a uma emergência médica, o espécime deve ser transportado imediatamente ao laboratório. O esfregaço do sedimento da amostra centrifugada submetido à coloração de Gram orienta o tratamento empírico imediato. Se forem observados organismos similares a *N. meningitidis*, *H. influenzae* ou *S. pneumoniae*, o teste de Quellung ou de imunofluorescência com antissoros específicos podem identificar rapidamente o organismo. As culturas são realizadas em ágar sangue e ágar chocolate, sendo incubadas a 35°C em atmosfera contendo 5% de CO₂. A hematina e a nicotina-mida adenina dinucleotídeo (NAD) (fatores X e V, respectivamente) são adicionadas para intensificar o crescimento de *H. influenzae*.

Nos casos de meningite subaguda, *Mycobacterium tuberculosis* e o fungo *Cryptococcus neoformans* são os organismos mais comumente isolados. Colorações acidorresistentes do liquor devem ser realizadas, embora *M. tuberculosis* possa não ser observado, uma vez que pode estar presente em pequenos números. O fluido deve ser cultivado, sendo as culturas mantidas por um período mínimo de seis semanas. *C. neoformans*, uma levedura com brotamento que possui cápsula proeminente, pode ser observada no liquor quando tinta nanquim é utilizada.

Testes imunológicos para detectar a presença de antígeno capsular no fluido espinal podem ser utilizados na identificação de *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, estreptococos do grupo B, *E. coli* e *C. neoformans*. Os dois testes mais frequentemente utilizados são a aglutinação de partículas de látex e a contraímunoelctroforese.

Cultura de fezes

As culturas de fezes são realizadas principalmente em casos de enterocolite. Os patógenos bacterianos mais comuns responsáveis por diarreias nos Estados Unidos são *Shigella*, *Salmonella* e *Campylobacter*.

Um exame microscópico direto das fezes pode ser informativo sob dois pontos de vista: (1) coloração com azul de metileno, que revela muitos leucócitos, indica o envolvimento de um organismo invasivo, em vez de toxigênico; e (2) coloração de Gram pode revelar grandes números de certos organismos, como estafilococos, clostrídios ou campilobactérias. Habitualmente, a coloração de Gram das fezes não é realizada, uma vez que o grande número de bactérias da microbiota normal do cólon pode dificultar a interpretação.

Para a cultura de *Salmonella* e *Shigella*, é utilizado um meio diferencial e seletivo, como ágar MacConkey ou ágar eosina-azul de metileno (EMB, do inglês, *eosin-methylene blue*). Esses meios são seletivos porque permitem o crescimento de bacilos gram-negativos, porém inibem vários organismos gram-positivos. Suas propriedades diferenciais baseiam-se no fato de *Salmonella* e *Shigella* não fermentarem a lactose, ao contrário de vários outros bacilos gram-negativos entéricos. Quando são observadas colônias não fermentadoras de lactose, o ágar tríplice açúcar ferro (TSI) é utilizado para distinguir *Salmonella* de *Shigella*. Algumas espécies de *Proteus* assemelham-se a *Salmonella* em ágar TSI; contudo, podem ser diferenciadas pelo fato de produzirem a enzima urease, ao contrário de *Salmonella*. O organismo é adicionalmente identificado como uma espécie de *Salmonella* ao *Shigella* com o uso de antissoros específicos para o antígeno O da parede celular do organismo em um teste de aglutinação. Esse procedimento é geralmente realizado em laboratórios hospitalares; contudo, a identificação precisa das espécies é realizada em laboratórios da rede pública de saúde.

Campylobacter jejuni é cultivado em meios contendo antibióticos, p. ex., ágar de Skirrow, a 42°C em atmosfera contendo 5% de O₂ e 10% de CO₂. O organismo exibe bom crescimento nessas condições, diferentemente de vários outros patógenos intestinais. Embora existam técnicas disponíveis, as culturas de fezes não são realizadas com frequência para organismos como *Yersinia enterocolitica*, *Vibrio parahaemolyticus*, e *E. coli* enteropatogênicas ou toxigênicas. Apesar de sua presença em grande número nas fezes, anaeróbios raramente são patógenos no trato intestinal e, portanto, culturas anaeróbias de amostras de fezes são desnecessárias.

Culturas de urina

As culturas de urina são realizadas principalmente diante da suspeita de pielonefrite ou cistite. A causa mais frequente de infecções do trato urinário corresponde a *E. coli*. Outros agentes comuns são *Enterobacter*, *Proteus* e *Enterococcus faecalis*.

Em um indivíduo sadio, a urina presente na bexiga é estéril, porém adquire organismos da microbiota normal à medida que atravessa a porção distal da uretra. Para evitar esses organismos, um espécime do jato intermediário, eliminado após a higiene do orifício externo, é utilizado em culturas de urina. Em situações especiais, a aspiração suprapúbica ou a cateterização podem ser requeridas para a obtenção de um espécime. Pelo fato de a urina corresponder a um bom meio de cultura, é essencial que as culturas sejam realizadas até uma hora após a coleta ou armazenadas em um refrigerador a 4°C por, no máximo, 18 horas.

É habitualmente aceito que uma contagem bacteriana de pelos menos 100.000/mL deve ser encontrada para concluir que uma bacteriúria significativa encontra-se presente (em indivíduos assintomáticos). Há evidências de

que uma contagem de somente 100/mL seja significativa no caso de pacientes sintomáticos. Tal determinação é realizada por meio de culturas quantitativas ou semiquantitativas. Existem várias técnicas. (1) Uma alça calibrada, que comporta 0,001 mL de urina, pode ser utilizada para semear a cultura. (2) Diluições decimais seriadas podem ser preparadas, realizando-se a sementeira das amostras das diluições. (3) Um procedimento de varredura adequado ao uso no consultório médico envolve uma “espátula” recoberta por ágar, a qual é mergulhada na urina. Após a incubação da espátula, a densidade das colônias é comparada a gráficos-padrão, a fim de obter-se uma estimativa da concentração de bactérias.

Culturas do trato genital

As culturas do trato genital são realizadas principalmente com espécimes coletados de indivíduos que apresentam secreções anormais, ou em espécimes dos contatos assintomáticos de um indivíduo portando uma doença sexualmente transmitida. Um dos patógenos mais importantes do trato genital é *Neisseria gonorrhoeae*. O diagnóstico laboratorial de gonorreia é realizado pelo exame microscópico de um esfregaço submetido à coloração de Gram e pela cultura do organismo.

Os espécimes são obtidos por meio de um *swab* do canal uretral (para homens), do cérvix (para mulheres) ou do canal anal (para homens e mulheres). A secreção uretral peniana é frequentemente utilizada. Pelo fato de *N. gonorrhoeae* ser um organismo muito delicado, o espécime deve ser inoculado diretamente em placa de ágar Thayer-Martin chocolate ou em meio de transporte especial (p. ex., Trans-grow).

Diplococos gram-negativos encontrados *intracelularmente* em neutrófilos em um esfregaço de uma secreção uretral masculina apresentam uma probabilidade superior a 90% de corresponderem a *N. gonorrhoeae*. Uma vez que os esfregaços realizados a partir de *swabs* do endocérvix e canal anal serem menos confiáveis, as culturas são necessárias. A observação de apenas diplococos *extracelulares* sugere que essas neissérias podem ser membros da microbiota normal e que o paciente pode estar acometido por uretrite não gonocócica.

A uretrite não gonocócica e a cervicite são também infecções extremamente comuns. A causa mais frequente corresponde a *Chlamydia trachomatis*, incapaz de crescer em meios artificiais, devendo ser cultivada em células vivas. Com esse objetivo, são utilizadas culturas de células humanas ou a gema de ovos embrionados. A descoberta de inclusões intracitoplasmáticas típicas ao utilizar-se a coloração de Giemsa ou anticorpos fluorescentes permite o diagnóstico. Devido à dificuldade no cultivo de *C. trachomatis*, atualmente métodos não bacteriológicos, como ensaio imunoabsorvente ligado a enzimas (ELISA) para detectar antígenos clamidiais em exsudatos ou urina, ou ensaios com sondas de DNA para

detectar ácidos nucleicos clamidiais, são utilizados com frequência para o diagnóstico de doenças sexualmente transmitidas causadas por esse organismo.

Uma vez que *Treponema pallidum*, o agente da sífilis, não pode ser cultivado, o diagnóstico é realizado por microscopia e sorologia. A presença de espiroquetas móveis, com características morfológicas típicas, observados por microscopia de campo escuro em fluido oriundo de lesão genital indolor, é suficiente para o diagnóstico. Os testes sorológicos enquadram-se em dois grupos: os testes com anticorpos não treponêmicos, como o teste do *Veneral Disease Research Laboratory* (VDRL) ou o teste de reagina plasmática rápida (RPR, do inglês, *rapid plasma reagin*), e os testes com anticorpos treponêmicos, como o teste de absorção de anticorpos treponêmicos fluorescentes (FTA-ABS, do inglês, *fluorescent treponemal antibody-absorption*). Esses testes são descritos na página 76.

Culturas de ferimentos e abscessos

Uma grande variedade de organismos está envolvida em infecções de ferimentos e abscessos. As bactérias mais frequentemente isoladas diferem de acordo com o sítio anatômico e os fatores predisponentes. Abscessos no cérebro, nos pulmões e no abdômen são frequentemente causados por organismos anaeróbios, como *Bacteroides fragilis*, e cocos gram-positivos, como *S. aureus* e *S. pyogenes*. As infecções de ferimentos traumáticos abertos são causadas principalmente por membros da microbiota do solo, como *Clostridium perfringens*; as infecções de feridas cirúrgicas são usualmente causadas por *S. aureus*. As infecções no sítio de mordedura de cães ou gatos são comumente decorrentes de *Pasteurella multocida*, enquanto as mordeduras humanas envolvem principalmente os organismos anaeróbios da cavidade oral.

Uma vez que os anaeróbios estão frequentemente envolvidos nesses tipos de infecção, é importante acondicionar o espécime em tubos de coleta anaeróbios e realizar rapidamente seu transporte para o laboratório. Pelo fato de muitas dessas infecções serem decorrentes de múltiplos organismos, incluindo misturas de anaeróbios e não anaeróbios, é importante cultivar o espécime em vários meios distintos, bem como em diferentes condições atmosféricas. A coloração de Gram pode fornecer informações valiosas quanto à gama de organismos em consideração.

MÉTODOS IMUNOLÓGICOS

Os métodos imunológicos são descritos em maiores detalhes no Capítulo 64. Contudo, é interessante apresentarmos neste momento informações sobre como as reações sorológicas auxiliam no diagnóstico microbiológico. Existem essencialmente duas abordagens básicas: (1) utilização de anticorpos conhecidos para identificar o micro-organismo e (2) utilização de antígenos conhecidos para detectar a presença de anticorpos no soro do paciente.

Identificação de um organismo utilizando antissoro conhecido

A. Reação de intumescimento capsular (*Quellung*)

Várias bactérias podem ser identificadas diretamente em espécimes clínicos por esta reação, que se baseia na observação microscópica do intumescimento da cápsula, quando na presença de antissoro homólogo. Antissoros contra os seguintes organismos encontram-se disponíveis: todos os sorotipos de *S. pneumoniae* (Omniserum), *H. influenzae* tipo b e *N. meningitidis* dos grupos A e C.

B. Teste de aglutinação em lâmina

Antissoros podem ser utilizados para identificar *Salmonella* e *Shigella* por meio da aglutinação (agregação) do organismo desconhecido. Os antissoros dirigidos contra antígenos O da parede celular de *Salmonella* e *Shigella* são comumente utilizados em laboratórios hospitalares. Antissoros contra antígenos H flagelares e antígeno Vi capsular de *Salmonella* são utilizados em laboratórios da rede de saúde pública com objetivos epidemiológicos.

C. Teste de aglutinação de látex

Esferas de látex revestidas com anticorpos específicos sofrem aglutinação na presença de bactérias ou antígenos homólogos. Este teste é utilizado para determinar a presença do antígeno capsular de *H. influenzae*, *N. meningitidis*, várias espécies de estreptococos e da levedura *C. neoformans*.

D. Teste de contraímunoeletroforese

Neste teste, o antígeno bacteriano desconhecido e um anticorpo específico conhecido deslocam-se um em direção ao outro em um campo elétrico. Se os dois forem homólogos, forma-se um precipitado no interior da matriz de ágar. Uma vez que os anticorpos são carregados positivamente no pH empregado no teste, apenas antígenos carregados negativamente, geralmente polissacarídeos capsulares, podem ser avaliados. O teste pode ser utilizado para detectar a presença de antígenos capsulares de *H. influenzae*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae* e estreptococos do grupo B no liquor.

E. Ensaio imunoabsorvente ligado a enzimas

Neste teste, uma enzima de fácil detecção é ligada a um anticorpo específico, o qual é utilizado para detectar a presença do antígeno homólogo. Uma vez que várias técnicas foram desenvolvidas na implementação deste princípio, as etapas específicas utilizadas não podem ser detalhadas aqui (ver capítulo 64). Este teste é útil para a detecção de uma ampla variedade de infecções bacterianas, virais e fúngicas.

F. Testes com anticorpos fluorescentes

Uma variedade de bactérias pode ser identificada pela exposição a um anticorpo conhecido marcado com um corante

fluorescente, o qual é detectado visualmente ao microscópio de luz ultravioleta. Vários métodos podem ser utilizados, como as técnicas diretas e indiretas (ver Capítulo 64).

Identificação de anticorpos séricos utilizando antígenos conhecidos

A. Teste de aglutinação em lâmina ou tubo

Neste teste, diluições seriadas na base dois de uma amostra do soro do paciente são misturadas a suspensões bacterianas padrão. A maior diluição do soro capaz de promover a aglutinação das bactérias corresponde ao título do anticorpo. Como ocorre na maioria dos testes que envolvem anticorpos do paciente, uma elevação de pelo menos quatro vezes no título entre as amostras precoce e tardia deve ser demonstrada para que se faça o diagnóstico. Este teste é utilizado principalmente para auxiliar no diagnóstico de febre tifoide, brucelose, tularemia, peste, leptospirose e doenças por riquetsias.

B. Testes sorológicos para sífilis

A detecção de anticorpos no soro do paciente é frequentemente utilizada no diagnóstico de sífilis, uma vez que *T. pallidum* não cresce em meios laboratoriais. Existem dois tipos de testes:

(1) Os testes não treponêmicos utilizam uma mistura de cardioplipina-lectina-colesterol como antígeno e não um antígeno do organismo. A cardioplipina (difosfatidil-glicerol) é um lipídeo extraído do coração bovino normal. A floculação (agregação) da cardioplipina ocorre na presença de anticorpos contra *T. pallidum*. Os testes VDRL e RPR são testes não treponêmicos comumente utilizados como procedimentos de varredura. Não são específicos para a sífilis, contudo são de baixo custo e de fácil realização.

(2) Os testes treponêmicos utilizam *T. pallidum* como antígeno. Os dois testes treponêmicos mais amplamente utilizados são os testes FTA-ABS e MHA-TP (micro-hemaglutinação para *Treponema pallidum*). No teste FTA-ABS, a amostra do soro do paciente, previamente absorvida com treponemas diferentes de *T. pallidum* para remover anticorpos inespecíficos, é submetida a uma reação com *T. pallidum* não viáveis em uma lâmina. Em seguida, anticorpos contra a imunoglobulina G (IgG) humana marcados com fluoresceína são utilizados a fim de determinar se o anticorpo IgG contra *T. pallidum* está ligado ao organismo. No teste MHA-TP, a amostra de soro do paciente é submetida a uma reação com eritrócitos de carneiro revestidos com antígenos de *T. pallidum*. A hemaglutinação ocorre se houver a presença de anticorpos.

C. Teste da aglutinina fria

Pacientes com infecções por *Mycoplasma pneumoniae* desenvolvem anticorpos autoimunes que aglutinam hemá-

cias humanas no frio (4°C), porém não a 37°C. Esses anticorpos ocorrem em certas doenças distintas das infecções por *Mycoplasma*; assim, podem ocorrer resultados falso-positivos.

MÉTODOS BASEADOS EM ÁCIDOS NUCLEICOS

Existem três tipos de testes baseados em ácidos nucleicos utilizados no diagnóstico de doenças bacterianas: testes de amplificação do ácido nucleico, sondas de ácido nucleico e análise da sequência do ácido nucleico. Os testes baseados em ácidos nucleicos são altamente específicos, bastante sensíveis (especialmente os testes de amplificação) e mais rápidos que o cultivo do organismo. Esses testes são especialmente úteis para bactérias de difícil cultivo, como espécies de *Chlamydia* e *Mycobacterium*.

Os testes de amplificação de ácido nucleico utilizam a PCR (reação de polimerização em cadeia) ou outro processo de amplificação para aumentar o número de moléculas de DNA ou RNA específicos da bactéria, de modo que a sen-

sibilidade do teste é significativamente mais alta que aquela dos testes que não envolvem a amplificação. Muitas bactérias podem ser identificadas com o uso desses testes, mas eles são especialmente úteis na detecção de *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* em amostras de urina, em clínicas de DSTs.

Os testes que utilizam sondas de ácido nucleico têm como finalidade detectar o DNA ou RNA bacterianos diretamente (sem amplificação), empregando uma sonda de DNA ou RNA marcada que se hibridizará especificamente com o ácido nucleico bacteriano. Esses testes são de realização mais simples que os testes de amplificação, porém são menos sensíveis.

A análise da sequência do ácido nucleico é utilizada para identificar as bactérias com base na sequência do RNA ribossomal do organismo. Um organismo nunca antes cultivado, *Tropheryma whippelii*, foi identificado com o uso dessa abordagem.



CONCEITOS-CHAVE

- O **diagnóstico laboratorial** de doenças infecciosas inclui **testes bacteriológicos, imunológicos (sorológicos) e moleculares (baseados em ácidos nucleicos)**.

Testes bacteriológicos

- Os testes bacteriológicos são tipicamente iniciados pela **coloração** do espécime do paciente e pela **observação** do organismo ao microscópio. Em seguida, realiza-se a **cultura** do organismo, tipicamente em ágar sangue, e, em seguida, **são realizados vários testes** para identificar o organismo causal. A obtenção de uma **cultura pura** das bactérias é essencial para um diagnóstico preciso.
- As **hemoculturas** são úteis nos casos de **sépsis** e outras doenças onde o organismo é frequentemente encontrado na corrente sanguínea, como endocardite, meningite, pneumonia e osteomielite.
- As **culturas de garganta** são bastante úteis no diagnóstico de **faringite** causada por *Streptococcus pyogenes* (faringite estreptocócica), entretanto são também utilizadas no diagnóstico de difteria, faringite gonocócica, e monilíase causada pela levedura *Candida albicans*.
- As **culturas de escarro** são utilizadas principalmente para diagnosticar a causa de **pneumonias**, mas também são utilizadas em casos suspeitos de tuberculose.
- As **culturas de liquor** são bastante úteis em casos suspeitos de **meningite**. Essas culturas geralmente são negativas nos casos de encefalite, abscessos cerebrais e empiema subdural.
- As **culturas de fezes** são úteis principalmente diante da queixa de **diarreia sanguinolenta** (disenteria, enterocolite), em vez de diarreia aquosa, frequentemente causada por enterotoxinas ou vírus.

- As **culturas de urina** são utilizadas para determinar a causa de **pielonefrite** ou **cistite**.
- As **culturas do trato genital** são utilizadas mais frequentemente para o diagnóstico de **gonorreia** e **cancroide**. O cultivo de *Chlamydia trachomatis* é difícil, de modo que métodos não bacteriológicos, como ELISA e sondas de DNA, são atualmente utilizados com maior frequência que as culturas. O agente da sífilis ainda não foi cultivado, portanto o diagnóstico é realizado sorologicamente.
- **Ferimentos e abscessos** podem ser causados por uma grande variedade de organismos. As culturas devem ser incubadas tanto na presença como na ausência de oxigênio, uma vez que **anaeróbios** frequentemente estão envolvidos.

Testes imunológicos (sorológicos)

- Os testes imunológicos (sorológicos) podem determinar se **anticorpos estão presentes no soro do paciente**, assim como detectar os **antígenos do organismo em tecidos ou fluidos corporais**.
- Nestes testes, os antígenos do organismo causal podem ser detectados pelo uso de anticorpos específicos, frequentemente marcados com um corante, tal como a fluoresceína (testes com anticorpos fluorescentes). A presença do anticorpo no soro do paciente pode ser detectada utilizando-se antígenos derivados do organismo. Em alguns testes, o soro do paciente contém anticorpos que reagem com um antígeno não derivado do organismo causal, como o teste VDRL, onde a cardiopina de coração bovino reage com anticorpos presentes no soro de pacientes apresentando sífilis.

- Em muitos testes nos quais são detectados anticorpos no soro do paciente, coleta-se uma amostra do soro na fase aguda e na fase de convalescência, e um **aumento de pelos menos quatro vezes no título** entre a amostra da fase aguda e de convalescência deve ser observado para realizar-se um diagnóstico. A razão desses critérios serem utilizados é que a presença de anticorpos em uma

única amostra poderia ser decorrente de uma infecção anterior, portanto um aumento significativo (quatro vezes ou mais) no título é utilizado para indicar a existência de uma infecção em curso. O **anticorpo IgM** também pode ser utilizado como indicador de infecção em curso.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

O conceito mais importante que fundamenta a terapia antimicrobiana corresponde à **toxicidade seletiva**, isto é, a inibição seletiva do crescimento do micro-organismo sem danos ao hospedeiro. A toxicidade seletiva é obtida explorando-se as diferenças entre o metabolismo e estrutura do micro-organismo e as características correspondentes das células humanas. Por exemplo, as penicilinas e cefalosporinas são agentes antibacterianos eficazes porque impedem a síntese de peptídeo glicano, inibindo, assim, o crescimento das células bacterianas, mas não das células humanas.

Existem quatro sítios principais na célula bacteriana que a diferem o suficiente da célula humana, de modo que podem atuar como a base da ação de fármacos clinicamente efetivos: parede celular, ribossomos, ácidos nucleicos e membrana celular (Tabela 10-1).

Existem muito mais fármacos antibacterianos que fármacos antivirais. Isso é uma consequência da dificuldade de desenvolver-se um fármaco capaz de inibir seletivamente a replicação viral. Pelo fato dos vírus utilizarem muitas das funções celulares normais do hospedeiro em seu crescimento, não é simples desenvolver um fármaco que iniba especificamente as funções virais, sem causar danos à célula hospedeira.

Antibióticos de **amplo espectro** são ativos contra vários tipos de micro-organismos; por exemplo, as tetraciclínas são ativas contra diversos bacilos gram-negativos, clamídias, micoplasmas e riquetsias. Os antibióticos de **pequeno espectro** são ativos contra um ou poucos tipos; por exemplo, a vancomicina é utilizada principalmente contra certos cocos gram-positivos, isto é, estafilococos e enterococos.

Os fármacos antifúngicos estão incluídos neste capítulo porque exibem sítios de ação únicos similares, como paredes celulares, membranas celulares e síntese de ácidos nucleicos. Informações adicionais sobre fármacos antifúngicos são apresentadas no Capítulo 47.

■ ATIVIDADE BACTERICIDA E BACTERIOSTÁTICA

Em algumas situações clínicas, é essencial utilizar-se um fármaco bactericida em vez de bacteriostático. Um **fármaco bactericida mata as bactérias**, enquanto um **fármaco bacteriostático inibe seu crescimento, mas não causa sua morte**. As características marcantes do comportamento dos fármacos bacteriostáticos são: (1) as bactérias podem voltar a crescer quando o fármaco é retirada, e (2) os mecanismos de defesa do hospedeiro, como a fagocitose, são necessários para matar as bactérias. Os fármacos bactericidas são particularmente úteis em determinadas infecções, como, por exemplo, aquelas que representam risco imediato à vida, aquelas em pacientes cuja contagem de leucócitos polimorfonucleares esteja abaixo de 500/ μl , e, na endocardite, onde a fagocitose encontra-se limitada pela rede fibrinosa das vegetações e os fármacos bacteriostáticos não promovem a cura.

■ MECANISMOS DE AÇÃO

INIBIÇÃO DA SÍNTESE DA PAREDE CELULAR

1. Inibição da síntese da parede celular bacteriana

Penicilinas

As penicilinas (e cefalosporinas) atuam inibindo as **transpeptidases**, enzimas que catalisam a etapa final das ligações cruzadas durante a síntese de peptídeo glicano (ver Figura 2-5). Por exemplo, em *Staphylococcus aureus*, a transpeptidação ocorre entre o grupo amino na extremidade da ligação cruzada de pentaglicina e o grupo carboxiterminal da D-alanina da cadeia lateral do tetrapeptídeo. Uma vez que a

Tabela 10-1 Mecanismo de ação de importantes fármacos antibacterianos e antifúngicos

Mecanismo de ação	Fármacos
Inibição da síntese da parede celular	
1. Atividade antibacteriana	
Inibição das ligações cruzadas (transpeptidação) do peptidoglicano	Penicilinas, cefalosporinas, imipenem, aztreonam, vancomicina
Inibição de outras etapas da síntese de peptidoglicano	Cicloserina, bacitracina
2. Atividade antifúngica	
Inibição da síntese de β -glicano	Caspofungina
Inibição da síntese proteica	
Ação sobre a subunidade ribossomal 50S	Cloranfenicol, eritromicina, clindamicina, linezolid
Ação sobre a subunidade ribossomal 30S	Tetraciclina e aminoglicosídeos
Inibição da síntese de ácido nucleico	
Inibição da síntese de nucleotídeos	Sulfonamidas, trimetoprim
Inibição da síntese de DNA	Quinolonas
Inibição da síntese de mRNA	Rifampina
Alteração da função da membrana celular	
Atividade antibacteriana	Polimixina, daptomicina
Atividade antifúngica	Anfotericina B, nistatina, cetoconazol
Outros mecanismos de ação	
1. Atividade antibacteriana	Isoniazida, metronidazol, etambutol, pirazinamida
2. Atividade antifúngica	Griseofulvina, pentamidina

estereoquímica da penicilina é similar àquela de um dipeptídeo, D-alanil-D-alanina, a penicilina pode ligar-se ao sítio ativo da transpeptidase e inibir sua atividade.

Dois fatores adicionais estão envolvidos na ação da penicilina.

(1) O primeiro é o fato da penicilina ligar-se a uma variedade de receptores da membrana celular e parede celular bacterianas, denominados **proteínas de ligação à penicilina (PBPs)**, do inglês, *penicillin-binding proteins*). Algumas PBPs são transpeptidases; a função de outras é desconhecida. As alterações nas PBPs são responsáveis, em parte, por um organismo tornar-se resistente à penicilina.

(2) O segundo fator é o fato de **enzimas autolíticas**, denominadas mureína hidrolases (mureína é um sinônimo de peptidoglicano), serem ativadas em células tratadas com penicilina, degradando o peptidoglicano. Algumas bactérias, por exemplo, linhagens de *S. aureus*, são **tolerantes** à ação da penicilina, por essas enzimas autolíticas não serem ativadas. Um organismo tolerante é inibido, mas não morto, por um fármaco usualmente bactericida, como a penicilina (ver página 97).

Células tratadas com penicilina morrem por ruptura resultante do influxo de água para o interior da célula bacteriana, de alta pressão osmótica. Quando a pressão osmótica do meio é aumentada em cerca de três vezes, pela adição de quantidade suficiente de KCl, por exemplo, a ruptura não ocorre e o organismo pode sobreviver na forma de um pro-

toplasto. A exposição da célula bacteriana à lisozima, presente nas lágrimas humanas, resulta na degradação do peptidoglicano e ruptura osmótica similar àquela causada pela penicilina.

A penicilina é bactericida, entretanto **mata as células apenas quando as células se encontram em fase de crescimento**. Durante o crescimento celular, há a síntese de novo peptidoglicano e ocorre a transpeptidação. No entanto, em células que não se encontram em crescimento, não são requeridas novas ligações cruzadas e a penicilina mostra-se inativa. Desse modo, as penicilinas são **mais ativas durante a fase log** do crescimento das células bacterianas do que durante a fase estacionária (ver, no Capítulo 3, o ciclo de crescimento da célula bacteriana).

As penicilinas (e cefalosporinas) são denominados fármacos β -lactâmicos devido à importância do anel β -lactâmico (Figura 10-1). Uma estrutura intacta do anel é essencial à atividade antibacteriana; a clivagem do anel por penicilinases (**β -lactamases**) inativa o fármaco. O composto de ocorrência natural mais importante corresponde à benzilpenicilina (penicilina G), a qual é composta pelo núcleo de ácido 6-aminopenicilânico, presente em todas as penicilinas, e de uma cadeia lateral benzil (ver Figura 10-1). A penicilina G encontra-se disponível em três formas principais:

(1) Penicilina G aquosa, a qual é metabolizada mais rapidamente;

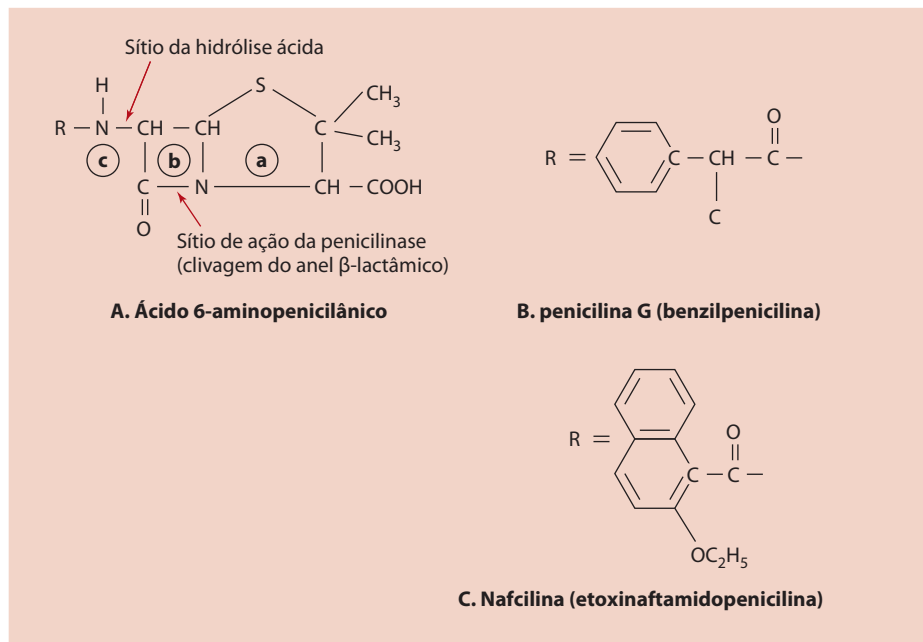


Figura 10-1 Penicilinas. A: O núcleo de ácido 6-aminopenicilânico é composto por um anel tiazolidina (a), um anel β -lactâmico (b), e um grupo amino (c). Os sítios de inativação pelos ácidos gástricos e pela penicilinase estão indicados. B: O grupo benzil, que forma a benzilpenicilina (penicilina G) quando ligado em R. C: O grande anel aromático substituinte que forma a nafcilina, penicilina resistente à β -lactamase, quando ligado em R. O grande anel bloqueia o acesso da β -lactamase ao anel β -lactâmico.

(2) Penicilina G procaína, onde a penicilina G é conjugada à procaína. Essa forma é metabolizada mais lentamente, assim como é menos dolorosa quando injetada por via intramuscular, uma vez que a procaína atua como anestésico;

(3) Penicilina G benzatina, onde a penicilina G é conjugada à benzatina. Essa forma é metabolizada de forma muito lenta, sendo frequentemente denominada preparação de “depósito”.

A benzilpenicilina é um dos antibióticos mais eficazes e mais amplamente utilizados. Entretanto, ela exhibe quatro desvantagens, três das quais foram superadas com sucesso pela modificação química da cadeia lateral. As três desvantagens são (1) eficácia limitada contra vários bacilos gram-negativos; (2) hidrólise pelos ácidos gástricos, de modo que não pode ser administrada oralmente; e (3) inativação por β -lactamases. A quarta desvantagem, comum a todas as penicilinas e que ainda *não* foi superada, é a hipersensibilidade, especialmente anafilaxia, observada em alguns receptores do fármaco.

A eficácia das penicilinas contra bacilos gram-negativos foi aumentada por meio de uma série de modificações químicas na cadeia lateral (Tabela 10-2). Pode-se observar que a ampicilina e a amoxicilina exibem atividade contra vários bacilos gram-negativos, que penicilinas anteriores não apresentam. Contudo, esses fármacos não são úteis contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae*. Desse modo, outras penicilinas foram introduzidas. Em termos gerais, à medida que a atividade contra bactérias gram-negativas aumenta, a atividade contra bactérias gram-positivas diminui.

A segunda importante desvantagem – hidrólise ácida no estômago – também foi minimizada, por meio de modificações da cadeia lateral. O sítio da hidrólise ácida consiste na ligação amida entre a cadeia lateral e o núcleo de ácido penicilânico (ver Figura 10-1). Modificações sutis da cadeia lateral naquela região, como a adição de um oxigênio (produzindo penicilina V) ou um grupo amino (para produzir ampicilina), impedem a hidrólise, permitindo a administração oral do fármaco.

A inativação da penicilina G pelas β -lactamases é outra desvantagem importante, especialmente no tratamento de infecções por *S. aureus*. O acesso da enzima ao anel β -lactâmico é bloqueado modificando-se a cadeia lateral pela adição de grandes anéis aromáticos contendo grupos metil ou etil (metecilina, oxacilina, nafcilina, etc. Figura 10-1). Outra defesa contra as β -lactamases consiste em inibidores como o ácido clavulânico e sulbactam. Esses inibidores são análogos estruturais da penicilina que exibem pouca atividade antibacteriana, mas ligam-se fortemente às β -lactamases e, dessa forma, protegem a penicilina. Combinações como amoxicilina e ácido clavulânico (Augmentin), apresentam uso clínico. Algumas bactérias resistentes a essas combinações foram isoladas a partir de espécimes de pacientes.

As penicilinas geralmente são atóxicas em níveis clinicamente eficazes. A principal desvantagem desses compostos é a hipersensibilidade, que ocorre em cerca de 1-10% dos pacientes. As reações de hipersensibilidade incluem anafilaxia, erupções cutâneas, anemia hemolítica, nefrite e febre indu-

Tabela 10-2 Atividade de penicilinas selecionadas

Fármaco	Principais organismos ¹
Penicilina G	Cocos gram-positivos, bacilos gram-positivos, <i>Neisseria</i> , espiroquetas como <i>Treponema pallidum</i> , e diversos anaeróbios (exceto <i>Bacteroides fragilis</i>), porém nenhum dos bacilos gram-negativos listados a seguir
Ampicilina ou amoxicilina	Certos bacilos gram-negativos, como <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Salmonella</i> e <i>Shigella</i> , mas não <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Carbenicilina ou ticarcilina	<i>P. aeruginosa</i> , especialmente quando utilizada em combinação sinérgica com um aminoglicosídeo
Piperacilina	Similar à carbenicilina, porém com maior atividade contra <i>P. aeruginosa</i> e <i>Klebsiella pneumoniae</i>
Nafcilina ou dicloxacilina	<i>Staphylococcus aureus</i> produtores de penicilinase

¹O espectro de ação encontra-se intencionalmente incompleto. Este foi simplificado para o aluno iniciante, a fim de ilustrar a cobertura expandida dos organismos gram-negativos com sucessivas gerações e não aborda todos os usos clínicos possíveis.

zida por fármacos. A anafilaxia, a complicação mais grave, ocorre em 0,5% dos pacientes. O óbito decorrente de anafilaxia é observado em 0,002% (1:50.000) dos pacientes.

Cefalosporinas

As cefalosporinas são fármacos β -lactâmicos que atuam da mesma maneira que as penicilinas; isto é, são agentes bactericidas que inibem as ligações cruzadas do peptidoglicano. As estruturas, no entanto, são diferentes: as cefalosporinas apresentam um anel de seis membros adjacente ao anel β -lactâmico e são substituídas em duas regiões no núcleo de ácido 7-aminocefalosporânico (Figura 10-2), enquanto as penicilinas apresentam um anel de 5 membros e são substituídas somente em uma região.

As cefalosporinas de primeira geração são ativas principalmente contra cocos gram-positivos. De forma similar às penicilinas, novas cefalosporinas foram sintetizadas, tendo como objetivo de expandir a atividade contra bacilos gram-negativos. Essas novas cefalosporinas foram classificadas em segunda, terceira e quarta geração, com cada geração exibindo atividade expandida contra certos bacilos gram-negativos. As cefalosporinas são eficazes contra uma ampla gama de organismos, e geralmente são bem toleradas, produzindo me-

nos reações de hipersensibilidade que as penicilinas. Apesar da semelhança estrutural, um paciente alérgico à penicilina apresenta somente 10% de possibilidade de ser hipersensível também às cefalosporinas. A maioria das cefalosporinas é produto de bolores do gênero *Cephalosporium*; algumas, como as cefoxitina, são produzidas pelo actinomiceto *Streptomyces*.

Carbapenem

Carbapenens são fármacos β -lactâmicos, estruturalmente distintos das penicilinas e cefalosporinas. Por exemplo, imipenem (*N*-formimidooiltienamicina), o carbapenem atualmente em uso, apresenta um grupo metileno no anel em substituição ao enxofre (Figura 10-3). O imipenem possui o maior espectro de ação dentre os fármacos β -lactâmicos. Apresenta excelente atividade bactericida contra diversas bactérias gram-positivas, gram-negativas e anaeróbias. Este é eficaz contra a maioria dos cocos gram-positivos, por exemplo, estreptococos e estafilococos, a maioria dos cocos gram-negativos, por exemplo, *Neisseria*, diversos bacilos gram-negativos, por exemplo, *Pseudomonas*, *Haemophilus* e membros da família Enterobacteriaceae, como *E. coli*; e vários anaeróbios, por exemplo, *Bacteroides* e *Clostridium*. Este fármaco é prescrito em combinação com a cilastatina, que é um inibidor da desidropeptidase, uma enzima renal que inativa o imipenem. O imipenem não é inativado pela maioria das β -lactamases. Outros dois carbapenens, ertapenem e meropenem, encontram-se disponíveis.

Monobactâmicos

Os monobactâmicos são também fármacos β -lactâmicos, estruturalmente distintas das penicilinas e cefalosporinas. Os monobactâmicos caracterizam-se por um anel β -lactâmico sem estrutura adjacente em anel contendo enxofre; isto é, são monocíclicos (Figura 10-3). O aztreonam, atualmente o monobactâmico de maior utilidade, exibe excelente atividade contra vários bacilos gram-negativos, como Enterobacteriaceae e *Pseudomonas*, porém é inativo contra bactérias gram-positivas e anaeróbias. É resistente à maioria das β -lactamases e extremamente útil em pacientes hipersensíveis à penicilina, pois não há reação cruzada.

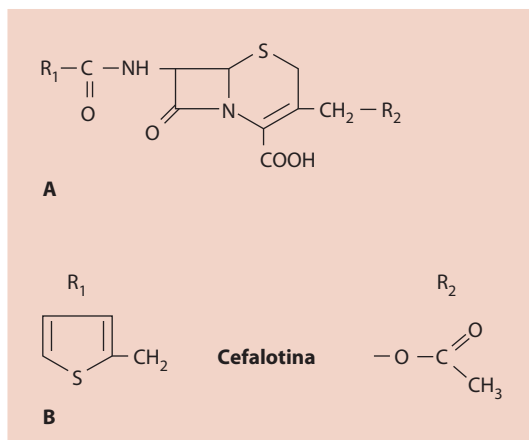


Figura 10-2 Cefalosporinas. **A:** O núcleo de ácido 7-aminocefalosporânico. **B:** Os dois grupos R do fármaco cefalotina.

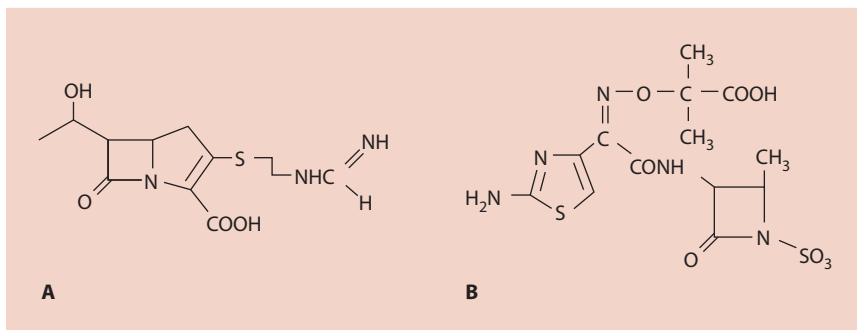


Figura 10-3 A: Imipenem. B: Aztreonam.

Vancomicina

A vancomicina é um glicopeptídeo que **inibe a síntese da parede celular ao bloquear a transpeptidação**, porém por um mecanismo diferente daquele dos fármacos β -lactâmicos. A vancomicina liga-se diretamente à porção D-alanil-D-alanina do pentapeptídeo, bloqueando a ligação da transpeptidase, enquanto os fármacos β -lactâmicos ligam-se à própria transpeptidase. A vancomicina também inibe uma segunda enzima, a transglicosilase bacteriana, que também atua na síntese de peptidoglicano, contudo a inibição desta parece ser menos importante que a inibição da transpeptidase.

A vancomicina é um agente bactericida **efetivo contra algumas bactérias gram-positivas**. Sua utilização mais importante está no tratamento de infecções por linhagens de *S. aureus* resistentes às penicilinas penicilinase-resistentes, como a nafcilina. Observe que a vancomicina não é um fármaco β -lactâmico e, portanto, não é degradada pela β -lactamase. A vancomicina é também utilizada no tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus epidermidis* e enterococos. Linhagens de *S. aureus*, *S. epidermidis* e enterococos com resistência parcial ou total à vancomicina foram recuperadas de pacientes.

Cicloserina e bacitracina

A cicloserina é um análogo estrutural da D-alanina, que inibe a síntese do dipeptídeo D-alanil-D-alanina da parede celular. É utilizada como um fármaco de segunda linha no tratamento da tuberculose. A bacitracina é um antibiótico polipeptídico cíclico que impede a desfosforilação do fosfolípido que transporta a subunidade do peptidoglicano através da membrana celular. Isso bloqueia a regeneração do carreador lipídico e inibe a síntese da parede celular. A bacitracina é um fármaco bactericida útil no tratamento de infecções cutâneas superficiais, entretanto é excessivamente tóxica para uso sistêmico.

2. Inibição da síntese da parede celular fúngica

Equinocandinas, como caspofungina (Cancidas) e micafungina (Mycamine), são lipopeptídeos que bloqueiam a síntese da parede celular fúngica por inibirem a enzima que sintetiza

o β -glicano. O β -glicano é um polissacarídeo composto por cadeias longas de D-glicose, componente essencial de determinados patógenos fúngicos de importância médica.

A caspofungina inibe o crescimento de *Aspergillus* e *Candida*, mas não de *Cryptococcus* ou *Mucor*. A caspofungina é utilizada no tratamento de candidíase disseminada, assim como no tratamento de aspergilose invasiva que não responde à anfotericina B. A micafungina é aprovada para o tratamento de candidíase esofágica e na profilaxia de infecções invasivas por *Candida* em pacientes submetidos a transplante de medula óssea. Em 2006, a anidulafungina foi aprovada para o tratamento de candidíase esofágica e outras infecções graves por *Candida*.

INIBIÇÃO DA SÍNTESE PROTEICA

Diversos fármacos inibem a síntese proteica de bactérias, sem interferir significativamente na síntese proteica das células humanas. Essa seletividade é decorrente das diferenças entre as proteínas ribossomais, RNAs e enzimas associadas bacterianas e humanas. As bactérias apresentam ribossomos 70S,¹ com as subunidades 50S e 30S, enquanto as células humanas exibem ribossomos 80S, com subunidades 60S e 40S.

Cloranfenicol, eritromicina, clindamicina e linezolid atuam sobre a subunidade 50S, enquanto as tetraciclina e aminoglicosídeos atuam sobre a subunidade 30S. Um resumo dos mecanismos de ação desses fármacos é apresentado na Tabela 10-3, e um resumo de sua atividade de utilidade clínica é apresentado na Tabela 10-4.

1. Fármacos que atuam sobre a subunidade 30S

Aminoglicosídeos

Os aminoglicosídeos são fármacos bactericidas especialmente úteis contra vários bacilos gram-negativos. Certos aminoglicosídeos são utilizados contra outros organismos. A streptomomicina, por exemplo, é utilizada na terapia multifármacos da tuberculose, e a gentamicina é utilizada em combinação

¹ S refere-se a unidades Svedberg, uma medida da velocidade de sedimentação em um gradiente de densidade. A velocidade de sedimentação é proporcional à massa da partícula.

Tabela 10-3 Mecanismos de ação de antibióticos que inibem a síntese proteica

Antibiótico	Subunidade ribossomal	Mecanismo de ação	Bactericida ou bacteriostático
Aminoglicosídeos	30S	Bloqueia o funcionamento do complexo de iniciação e provoca a leitura incorreta do mRNA	Bactericida
Tetraciclina	30S	Bloqueia a ligação do tRNA ao ribossomo	Bacteriostático
Cloranfenicol	50S	Bloqueia a peptidiltransferase	Ambos ¹
Eritromicina	50S	Bloqueia a translocação	Principalmente bacteriostático
Clindamicina	50S	Bloqueia a formação da ligação peptídica	Principalmente bacteriostático
Linezolide	50S	Bloqueia a etapa inicial da formação do ribossomo	Ambos ¹
Telitromicina	50S	Idêntico a outros macrolídeos, p. ex., eritromicina	Ambos ¹
Estreptograminas	50S	Causa liberação prematura da cadeia peptídica	Ambos ¹

¹ Podem ser bactericidas ou bacteriostáticos dependendo do organismo.

com a penicilina G contra enterococos. Os aminoglicosídeos são assim denominados devido ao componente aminoaçúcar da molécula, o qual é conectado por uma ligação glicosídica a outros derivados de açúcar (Figura 10-4).

Os dois importantes mecanismos de ação de aminoglicosídeos foram mais bem documentados em relação à estreptomicina; outros aminoglicosídeos provavelmente atuam de forma similar. Tanto a **inibição do complexo de iniciação** como a **leitura incorreta do RNA mensageiro** (mRNA)

ocorrem; o primeiro processo provavelmente é mais importante para a atividade bactericida do fármaco. Um complexo de iniciação composto por uma subunidade 30S tratada com estreptomicina, uma subunidade 50S e um mRNA não atuará – isto é, não serão formadas ligações peptídicas, nem polissomos, resultando em um “monossomo de estreptomicina” congelado. A leitura incorreta da trinca do códon do mRNA, de modo que o aminoácido incorreto é inserido na proteína, também ocorre em bactérias tratadas com estreptomicina.

Tabela 10-4 Espectro de ação de antibióticos que inibem a síntese proteica

Antibiótico	Atividade clinicamente útil	Comentários
Aminoglicosídeos		
Estreptomicina	Tuberculose, tularemia, peste, brucelose	Ototóxica e nefrotóxica.
Gentamicina e tobramicina	Várias infecções por bacilos gram-negativos, incluindo <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Aminoglicosídeos mais amplamente utilizados.
Amicacina	A mesma da gentamicina e tobramicina	Eficaz contra alguns organismos resistentes à gentamicina e tobramicina.
Neomicina	Preparação pré-operatória do intestino	Muito tóxica para uso sistêmico; uso oral, desde que não absorvida.
Tetraciclina	Infecções por riquetsias e clamídias, <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Não devem ser administradas durante a gravidez, nem em crianças.
Cloranfenicol	Meningite por <i>Haemophilus influenzae</i> , febre tifoide, infecções anaeróbias (especialmente por <i>Bacteroides fragilis</i>)	A toxicidade para a medula óssea limita o uso a infecções severas.
Eritromicina	Pneumonia causada por <i>Mycoplasma</i> e <i>Legionella</i> , infecções por cocos gram-positivos em pacientes alérgicos à penicilina	Geralmente bem tolerada, porém pode provocar diarreia.
Clindamicina	Anaeróbios, como <i>Clostridium perfringens</i> e <i>Bacteroides fragilis</i>	Colite pseudomembranosa é um importante efeito colateral.
Linezolide	Enterococos resistentes à vancomicina, <i>Staphylococcus aureus</i> e <i>Staphylococcus epidermidis</i> resistentes à meticilina, e pneumococos resistentes à penicilina	Geralmente bem tolerado.
Telitromicina	Pneumonias adquiridas na comunidade causadas por várias bactérias, incluindo <i>Streptococcus pneumoniae</i> resistentes a múltiplos fármacos	Muitas bactérias resistentes a outros macrolídeos são suscetíveis à telitromicina.
Estreptograminas	Bacteriemia causada por <i>Enterococcus faecium</i> resistentes à vancomicina	Sem resistência cruzada entre estreptograminas e outros fármacos inibidores da síntese proteica.

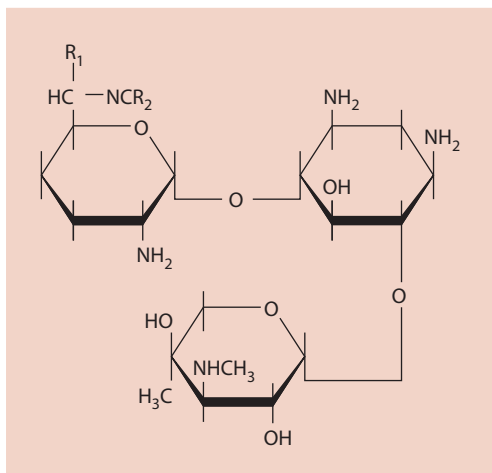


Figura 10-4 Aminoglicosídeos. Os aminoglicosídeos consistem em amino açúcares unidos por uma ligação glicosídica. É apresentada a estrutura da gentamicina.

O sítio da ação na subunidade 30S inclui uma proteína ribossomal e o RNA ribossomal (rRNA). Como resultado da inibição da iniciação e de leitura incorreta, ocorrem danos à membrana e morte bacteriana. (Em 1993, outro possível mecanismo de ação foi descrito, isto é, os aminoglicosídeos inibem o auto-*splicing* do rRNA mediado pela ribozima.)

Os aminoglicosídeos apresentam certas limitações quanto ao uso. (1) Têm efeito tóxico sobre os rins e porções auditiva e vestibular do oitavo nervo craniano. Para evitar a toxicidade, os níveis do fármaco no soro, e de nitrogênio ureico e creatinina sanguíneos devem ser medidos. (2) São pouco absorvidos a partir do trato gastrointestinal e não podem ser administrados oralmente. (3) Exibem pequena penetração no liquor e devem ser administrados intratecalmente no tratamento da meningite. (4) São ineficazes contra anaeróbios, uma vez que seu transporte para o interior da célula bacteriana requer oxigênio.

Tetraciclinas

As tetraciclinas constituem uma família de antibióticos com atividade bacteriostática contra uma variedade de bactérias gram-positivas e gram-negativas, micoplasmas, clamídias e riquetsias. Inibem a síntese proteica ligando-se à subunidade ribossomal 30S e **bloqueando a entrada do aminoacil RNA de transferência (tRNA) no sítio aceptor** do ribossomo. No entanto, a ação seletiva da tetraciclina sobre as bactérias não ocorre em nível ribossomal, uma vez que, *in vitro*, a tetraciclina inibe igualmente a síntese proteica em ribossomos purificados de células tanto bacterianas quanto humanas. Sua seletividade baseia-se em sua captação significativamente aumentada em células bacterianas suscetíveis em comparação às células humanas.

As tetraciclinas, conforme a denominação indica, possuem quatro anéis cíclicos com diferentes substituintes nos

três grupos R (Figura 10-5). As várias tetraciclinas (p. ex., doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina) exibem atividade antimicrobiana similar, porém propriedades farmacológicas distintas. Em geral, as tetraciclinas apresentam baixa toxicidade, contudo estão associadas a dois importantes efeitos colaterais. Um consiste na supressão da microbiota normal do trato intestinal, podendo levar à diarreia e crescimento abundante de bactérias e fungos resistentes ao fármaco. O outro consiste na formação de manchas marrons na dentição de fetos e crianças de pouca idade, como resultado da deposição do fármaco nos dentes em desenvolvimento; as tetraciclinas são fortes quelantes de cálcio. Por essa razão, a tetraciclina é contraindicada para mulheres grávidas e crianças com idade abaixo de 8 anos.

2. Fármacos que atuam sobre a subunidade 50S

Cloranfenicol

O cloranfenicol é ativo contra uma ampla gama de organismos, incluindo bactérias gram-positivas e gram-negativas (inclusive anaeróbias). Tem efeito bacteriostático contra certos organismos como *Salmonella typhi*, entretanto exibe atividade bactericida contra os três importantes organismos capsulados que causam meningite: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* e *Neisseria meningitidis*.

O cloranfenicol inibe a síntese proteica ligando-se à subunidade ribossomal 50S e **bloqueando a ação da peptidiltransferase**, o que impede a síntese de novas ligações peptídicas. O fármaco inibe seletivamente a síntese proteica bacteriana, uma vez que se liga ao sítio catalítico da transferase na subunidade ribossomal 50S bacteriana, mas não da transferase da subunidade ribossomal 60S humana. O cloranfenicol inibe a síntese proteica nas mitocôndrias das células humanas em certo grau, uma vez que as mitocôndrias apresentam uma subunidade 50S (acredita-se que as mitocôndrias evoluíram a partir de bactérias). Essa inibição pode ser responsável pela toxicidade dose-dependente do cloranfenicol em relação à medula óssea (discutida posteriormente).

O cloranfenicol é uma molécula comparativamente simples, com um núcleo de nitrobenzeno (Figura 10-6). O próprio nitrobenzeno é um depressor da medula óssea, portanto a porção nitrobenzeno da molécula pode estar

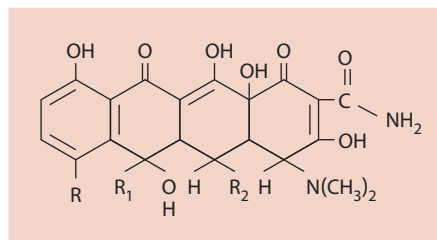


Figura 10-5 Estrutura da tetraciclina. A estrutura em quatro anéis está ilustrada com seus três sítios R. A clortetraciclina, por exemplo, apresenta R = Cl, R₁ = CH₃, e R₂ = H.

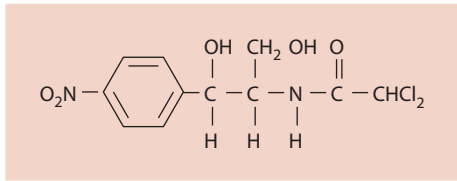


Figura 10-6 Cloranfenicol.

envolvida nos problemas hematológicos relatados em relação a esse fármaco. O principal efeito colateral do cloranfenicol consiste na toxicidade para a medula óssea, com dois tipos. Um consiste na supressão dose-dependente, que tem maior probabilidade de ocorrer em pacientes que recebem doses elevadas por longos períodos, sendo reversível quando a administração do fármaco é interrompida. O outro tipo consiste na anemia aplástica, causada por uma reação idiossincrática ao fármaco. Essa reação não é dose-dependente, podendo ocorrer semanas após a interrupção na administração do fármaco e não é reversível. Felizmente, essa reação é rara, ocorrendo em cerca de 1:30.000 pacientes.

Uma manifestação tóxica específica do cloranfenicol é a síndrome do “bebê cinza”, na qual a pele da criança apresenta coloração cinza, ocorrendo vômitos e choque. Isso decorre da atividade reduzida da glucuronil transferase em crianças, resultando na concentração tóxica de cloranfenicol. A glucuronil transferase é a enzima responsável pela destoxificação do cloranfenicol.

Eritromicina

A eritromicina é um fármaco bacteriostático de amplo espectro. É o tratamento de escolha para a pneumonia causada por *Legionella* (bacilo gram-negativo) e *Mycoplasma* (bactéria desprovida de parede), sendo também uma alternativa eficaz contra uma variedade de infecções causada por cocos gram-positivos em pacientes alérgicos à penicilina. Eritromicina, azitromicina e claritromicina são membros de um grupo de fármacos denominados **macrolídeos**, devido a sua grande estrutura de anel (Figura 10-7).

A eritromicina liga-se à subunidade 50S e bloqueia a síntese proteica ao impedir a liberação do tRNA descarregado a partir do sítio doador após a formação da ligação peptídica. Apresenta uma estrutura macrolídea composta por um grande anel de 13 carbonos, ao qual dois açúcares são unidos por ligações glicosídicas (Figura 10-7). A eritromicina é uma dos fármacos menos tóxicos, havendo apenas algum desconforto gastrointestinal associado ao uso oral.

Dois derivados da eritromicina, a azitromicina e claritromicina, exibem o mesmo mecanismo de ação que a eritromicina, contudo são eficazes contra uma gama mais ampla de organismos, e possuem maior meia-vida, indicando que podem ser administradas apenas uma ou duas vezes ao dia.

Clindamicina

A atividade clínica mais útil deste fármaco bacteriostático ocorre contra anaeróbios, tanto bactérias gram-positivas, como *Clostridium perfringens*, quanto gram-negativas, como *Bacteroides fragilis*.

A clindamicina liga-se à subunidade 50S e bloqueia a formação de ligações peptídicas por um mecanismo indeterminado. Sua especificidade em relação às bactérias deve-se a sua incapacidade de ligar-se à subunidade 60S dos ribossomos humanos.

O efeito colateral mais importante da clindamicina corresponde à colite pseudomembranosa, a qual, de fato, pode ocorrer com virtualmente qualquer antibiótico, quer administrado por via oral quer por via parenteral. A patogênese dessa complicação potencialmente severa consiste na supressão da microbiota normal do intestino causada pelo fármaco e pelo crescimento abundante de uma linhagem de *Clostridium difficile* resistente ao fármaco. O organismo secreta uma exotoxina que produz a pseudomembrana no cólon e causa diarreia severa, frequentemente sanguinolenta.

Linezolid

Linezolid é útil no tratamento de enterococos resistentes à vancomicina, *S. aureus* e *S. epidermidis* resistentes à meticilina, e pneumococos resistentes à penicilina. É bacteriostático contra enterococos e estafilococos, porém bactericida contra pneumococos.

Linezolid liga-se ao RNA 23S da subunidade ribossomal 50S e inibe a síntese proteica, apesar de seu mecanismo exato ser desconhecido. Aparentemente, ele bloqueia alguma etapa precoce (iniciação) da formação do ribossomo.

TELITROMICINA

A telitromicina (Ketek) corresponde ao primeiro membro de utilidade clínica do grupo dos antibióticos cetolídeos. É similar aos macrolídeos quanto à estrutura geral e ao mecanismo de ação, porém distinta quimicamente o suficiente, de modo que organismos resistentes aos macrolídeos podem ser sensíveis à telitromicina. Esta exibe amplo espectro de atividade contra uma variedade de bactérias gram-positivas e gram-negativas (incluindo pneumococos resistentes a macrolídeos), sendo utilizada no tratamento de pneumonia adquirida na comunidade, bronquite e sinusite.

ESTREPTOGRAMINAS

Uma combinação de duas estreptograminas, a quinopristina e dalfopristina (Synercid), é utilizada no tratamento de infecções sanguíneas causadas por *Enterococcus faecium* resistentes à vancomicina (mas não *Enterococcus faecalis* resistentes à vancomicina). Também é aprovada para uso em infecções cutâneas causadas por *Streptococcus pyogenes* e por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina.

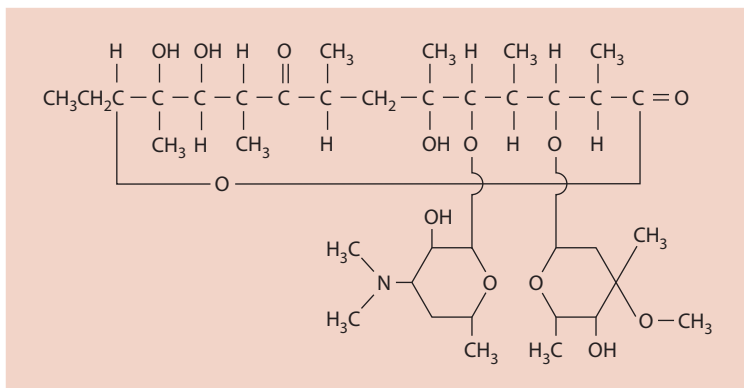


Figura 10-7 Eritromicina.

As estreptograminas provocam liberação prematura da cadeia peptídica em crescimento a partir da subunidade ribossomal 50S. A estrutura e o mecanismo de ação das estreptograminas diferem de todos os demais fármacos que inibem a síntese proteica, e não há resistência cruzada entre as estreptograminas e estes outros fármacos.

INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE ÁCIDO NUCLEICO

1. Inibição da síntese de precursores

Sulfonamidas

Quer isoladamente quer em combinação com trimetoprim, as sulfonamidas são úteis em uma variedade de doenças bacterianas, como infecções do trato urinário causadas por *Escherichia coli*, otite média causada por *S. pneumoniae* ou *H. influenzae* em crianças, shigelose, nocardiose e cancroide. Em combinação, também são os fármacos de escolha utilizados para o tratamento de duas doenças causadas por protozoários, a toxoplasmose e pneumonia por *Pneumocystis*. As sulfonamidas correspondem a uma grande família de fármacos bacteriostáticos produzidos por síntese química. Em 1935, o composto parental, a sulfanilamida, tornou-se o primeiro agente antimicrobiano clinicamente eficaz.

O mecanismo de ação das sulfonamidas consiste em bloquear a síntese de ácido tetraidrofólico, o qual é requerido como um doador de metil na síntese dos precursores de ácido nucleico adenina, guanina e timina. As sulfonamidas são **análogos estruturais do ácido *p*-aminobenzoico** (PABA, do inglês, *p-aminobenzoic acid*). PABA condensa-se a um composto de pteridina, originando ácido di-hidropteroico, um precursor do ácido tetraidrofólico (Figura 10-8). As sulfonamidas competem com PABA pelo sítio ativo da enzima di-hidropteroato sintetase. Essa inibição competitiva pode ser suplantada por um excesso de PABA.

A base da ação seletiva das sulfonamidas em relação às bactérias está no fato de muitas bactérias sintetizarem seu ácido fólico a partir de precursores contendo PABA, enquanto as células humanas requerem ácido fólico pré-formado como um nutriente exógeno, uma vez que são desprovidas das enzi-

mas que o sintetizam. Assim, as células humanas desviam-se da etapa em que as sulfonamidas atuam. As bactérias capazes de utilizar o ácido fólico pré-formado são igualmente resistentes às sulfonamidas.

O grupo *p*-amino da sulfonamida é essencial a sua atividade. Assim, modificações são realizadas na cadeia lateral do ácido sulfônico.

As sulfonamidas são de baixo custo e raramente causam efeitos colaterais. No entanto, podem ocorrer febre relacionada ao fármaco, erupções e supressão da medula óssea.

Trimetoprim

O trimetoprim também inibe a produção de ácido tetraidrofólico, porém por um mecanismo diferente daquele das sulfonamidas, isto é, inibe a enzima **di-hidrofolato redutase** (Figura 10-8). Sua especificidade em relação às bactérias baseia-se em sua maior afinidade pela redutase bacteriana do que pela enzima humana.

O trimetoprim é mais frequentemente utilizado de forma associada ao sulfametoxazol. Observe que ambos os fármacos atuam sobre a mesma via – porém em sítios diferentes – a fim de inibir a síntese de tetraidrofolato. As vantagens da combinação são (1) mutantes bacterianos resistentes a um dos fármacos serão inibidos pelo outro e (2) os dois fármacos podem atuar **sinergisticamente**, isto é, quando utilizados conjuntamente, provocam inibição significativamente maior que a soma da inibição causada por cada fármaco separadamente.

Trimetoprim-sulfametoxazol tem utilidade clínica no tratamento de infecções do trato urinário, de pneumonia por *Pneumocystis* e shigelose. Também é utilizado profilaticamente em pacientes granulopênicos, a fim de prevenir infecções oportunistas.

2. Inibição da síntese de DNA

Quinolonas

As quinolonas são fármacos bactericidas que bloqueiam a síntese de DNA bacteriano pela inibição da **DNA girase** (**topoisomerase**). As fluoroquinolonas, como ciprofloxacina

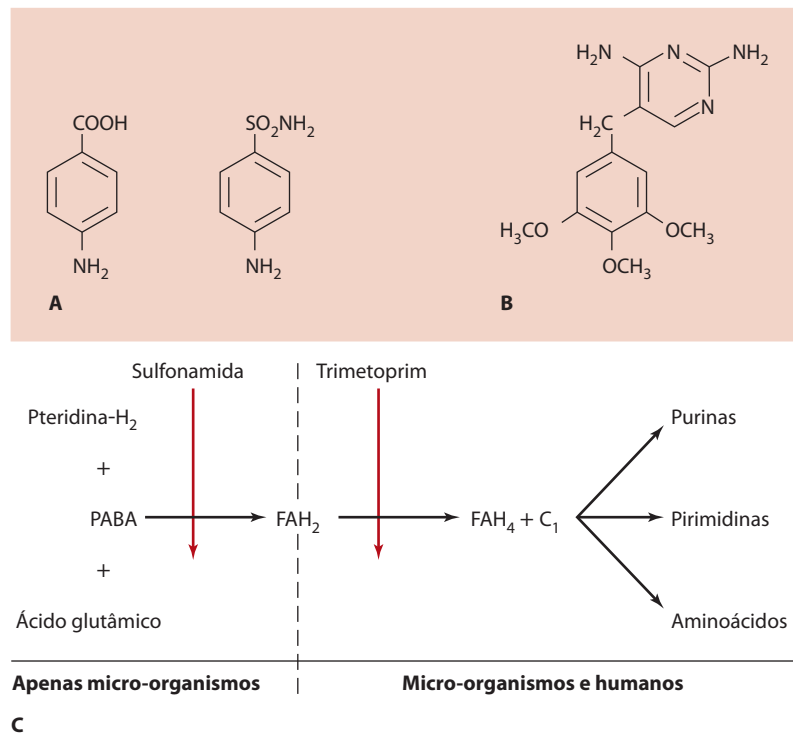


Figura 10-8 Sulfonamida e trimetoprim. **A:** Comparação entre PABA (à esquerda) e sulfonamida (à direita). **B:** Trimetoprim. **C:** Inibição da via do ácido fólico pela sulfonamida e trimetoprim (FAH₂ = di-hidrofolato; FAH₄ = tetraidrofolato). (Modificado e reproduzido, com permissão, de Corcoran JW, Hahn FE [editores]: Mechanism of Action of Antimicrobial Agents. Vol. 3 of Antibiotics. Springer-Verlag, 1975. Gentilmente cedido por Springer Business Media.)

(Figura 10-9), norfloxacin, ofloxacin e outras, são ativas contra uma ampla gama de organismos que causam infecções do trato respiratório inferior, do trato intestinal, do trato urinário e de tecidos esqueléticos e moles. As fluoroquinolonas não devem ser administradas em mulheres grávidas e crianças, uma vez que danificam ossos em crescimento. O ácido nalidíxico, que não é uma fluoroquinolona, é muito menos ativo, sendo utilizado apenas no tratamento de infecções do trato urinário. As quinolonas não são recomendadas para crianças e mulheres grávidas por danificarem cartilagens em crescimento.

Flucitosina

A flucitosina (fluorocitosina, 5-FC) é um fármaco antifúngico que inibe a síntese de DNA. É um análogo nucleosídico, o qual é metabolizado a fluorouracila, que inibe a timidilato sintetase, limitando, assim, o fornecimento de timidina. É utilizada em combinação com anfotericina B no tratamento de infecções disseminadas por *Candida* ou criptocócicas, especialmente meningite criptocócica. Não é utilizada isoladamente, uma vez que mutantes resistentes emergem muito rapidamente.

3. Inibição da síntese de mRNA

A **rifampina** é utilizada principalmente no tratamento da tuberculose, em combinação com outros fármacos, assim

como na profilaxia de contatos próximos de pacientes com meningite causada por *N. meningitidis* ou *H. influenzae*. É também utilizada em combinação com outros fármacos no tratamento de endocardite associada a válvulas prostéticas causada por *S. epidermidis*. Com exceção da profilaxia de curto prazo da meningite, a rifampina é administrada em combinação com outros fármacos, uma vez que mutantes resistentes surgem em uma taxa elevada quando esta é utilizada isoladamente.

O mecanismo de ação seletivo da rifampina é baseado no **bloqueio da síntese de mRNA** pela RNA polimerase bacteriana, sem afetar a RNA polimerase das células humanas. A rifampina é vermelha, de modo que a urina, a saliva e o suor de pacientes fazendo uso de rifampina frequentemente

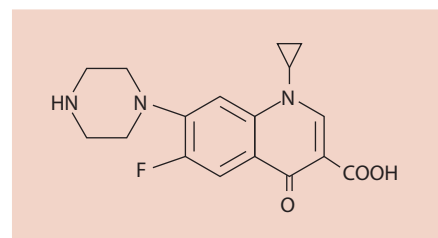


Figura 10-9 Ciprofloxacin. O triângulo indica um grupo ciclopropil.

te assumem coloração laranja, o que é desagradável, porém inócuo. A rifampina é excretada em altas concentrações na saliva, fato responsável por seu sucesso na profilaxia da meningite bacteriana, uma vez que os organismos encontram-se presentes na garganta.

A rifabutina, derivado da rifampina com o mesmo mecanismo de ação, é útil na prevenção de doenças causadas por *Mycobacterium avium-intracellulare* em pacientes com número muito reduzido de células T auxiliares, como, por exemplo, pacientes com AIDS.

ALTERAÇÃO DA FUNÇÃO DA MEMBRANA CELULAR

1. Alteração das membranas celulares bacterianas

Existem poucos compostos antimicrobianos que atuam sobre a membrana celular, uma vez que as semelhanças estruturais e químicas das membranas celulares bacterianas e humanas dificultam a existência de toxicidade seletiva suficiente.

As **polimixinas** são uma família de antibióticos polipeptídicos, dos quais o composto de maior utilidade clínica é a polimixina E (colistina), que é ativa contra bacilos gram-negativos, especialmente *P. aeruginosa*. As polimixinas são peptídeos cíclicos compostos por 10 aminoácidos, 6 dos quais são ácido diaminobutírico. Os grupos amino livres de carga positiva atuam como um detergente catiônico, rompendo a estrutura fosfolipídica da membrana celular.

A daptomicina é um lipopeptídeo cíclico que rompe as membranas celulares de cocos gram-positivos, como *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *E. faecalis* e *E. faecium*, incluindo linhagens de *S. aureus* e *S. epidermidis* resistentes à meticilina, bem como linhagens de *E. faecalis* e *E. faecium* resistentes à vancomicina. É aprovada para uso em infecções severas de pele e tecidos moles causadas por essas bactérias.

2. Alterações de membranas celulares fúngicas

A **anfotericina B**, o fármaco antifúngico mais importante, é utilizada no tratamento de uma variedade de doenças fúngicas disseminadas. É classificada como um composto polieno porque apresenta um conjunto de sete ligações duplas insaturadas na estrutura de seu anel macrolídeo (*poli* significa muitos e o sufixo *-eno* indica a presença de ligações duplas; Figura 10-10). Ainda, rompe a membrana celular de fungos devido a sua afinidade por **ergosterol**, componente das membranas fúngicas, mas não das membranas de células bacterianas ou humanas. Fungos resistentes à anfotericina B raramente foram recuperados a partir de espécimes de pacientes. A anfotericina B apresenta significativa toxicidade renal e medidas dos níveis séricos de creatinina são realizadas para monitorar a dose. A nefrotoxicidade é reduzida de forma significativa quando o fármaco é administrado em veículos lipídicos como lipossomos. Todavia, essas formulações são de alto custo. Febre, calafrios, náusea e vômitos são efeitos colaterais comuns.

A **nistatina** é outro agente antifúngico polieno, que, em virtude de sua toxicidade, é utilizado topicamente em infecções causadas pela levedura *Candida*.

Os **azóis** são fármacos antifúngicos que atuam **inibindo a síntese de ergosterol**. Eles bloqueiam a desmetilação citocromo P-450-dependente do lanosterol, o precursor do ergosterol. Fluconazol, cetoconazol, voriconazol, posaconazol e itraconazol são utilizados no tratamento de doenças fúngicas sistêmicas; clotrimazol e miconazol são utilizados apenas topicamente, pois são muito tóxicos para serem administrados sistemicamente. Os dois anéis azol contendo nitrogênio do fluconazol podem ser observados na Figura 10-11.

O cetoconazol tem utilidade no tratamento de blastomicose, candidíase mucocutânea crônica, coccidioidomicose e infecções cutâneas causadas por dermatófitas. O fluconazol é útil no tratamento de infecções por *Candida* e criptocócicas. Itraconazol é utilizado no tratamento de histoplasmo-

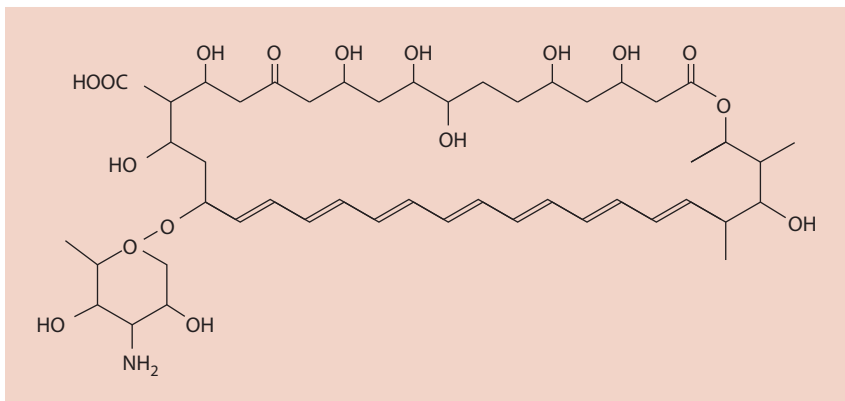


Figura 10-10 Anfotericina B.

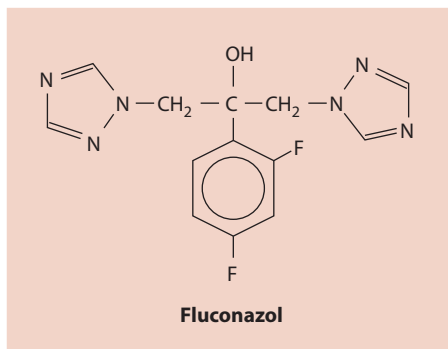


Figura 10-11 Fluconazol.

se e blastomicose. Posaconazol é utilizado no tratamento de candidíase orofaríngea e na prevenção de infecções por *Candida* e *Aspergillus* em indivíduos imunocomprometidos. Miconazol e clotrimazol, dois outros imidazóis, são úteis no tratamento tópico de infecções por *Candida* e dermatofitoses. Fungos resistentes a azóis raramente foram recuperados a partir de espécimes de pacientes.

MECANISMOS ADICIONAIS DOS FÁRMACOS

1. Atividade antibacteriana

A **isoniazida**, ou hidrazida de ácido isonicotínico (INH, do inglês, *isonicotinic acid hydrazide*), é um fármaco bactericida altamente específico para *Mycobacterium tuberculosis* e outras micobactérias. É utilizada em combinação com outros fármacos no tratamento da tuberculose, e isoladamente na prevenção de tuberculose em indivíduos expostos. Uma vez que penetra bem em células humanas, é eficaz contra os organismos que crescem no interior de macrófagos. A estrutura da isoniazida é apresentada na Figura 10-12.

INH **inibe a síntese de ácido micólico**, o que explica sua especificidade por micobactérias e sua relativa atoxicidade para humanos. O fármaco inibe a redutase necessária à síntese de ácidos graxos de cadeia longa denominados ácidos micólicos, os quais são constituintes essenciais das paredes celulares de micobactérias. O fármaco atua provavelmente corresponde a um metabólito de INH, formado pela ação da catalase-peroxidase, uma vez que a deleção dos genes destas enzimas resulta em resistência ao fármaco. Seu principal

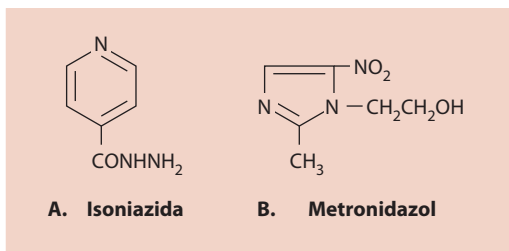


Figura 10-12 A: Isoniazida. B: Metronidazol.

efeito colateral consiste na toxicidade hepática. O fármaco é administrada associada à piridoxina a fim de prevenir complicações neurológicas.

O **metronidazol** (Flagyl) é bactericida contra bactérias anaeróbias. (Também é eficaz contra determinados protozoários, como *Giardia* e *Trichomonas*.) Este fármaco exibe dois possíveis mecanismos de ação, não estando claro qual o mais importante. O primeiro, que explica sua especificidade por anaeróbios, corresponde a sua capacidade de atuar como **de-pósito de elétrons**. Ao captar os elétrons, o fármaco priva o organismo do poder redutor necessário. Além disso, quando os elétrons são adquiridos, o anel do fármaco é clivado e forma-se um intermediário tóxico que provoca danos ao DNA. A natureza precisa do intermediário e sua ação são desconhecidas. A estrutura do metronidazol é apresentada na Figura 10-12.

O segundo mecanismo de ação do metronidazol consiste em sua capacidade de inibir a síntese de DNA. O fármaco liga-se ao DNA e provoca clivagem nas fitas, impedindo sua atuação adequada como um molde para a DNA polimerase.

Etambutol é um fármaco bacteriostático ativo contra *M. tuberculosis* e várias micobactérias atípicas. Acredita-se que atua inibindo a síntese de arabinogalactano, que promove a ligação entre os ácidos micólicos e o peptidoglicano do organismo.

A **pirazinamida** (PZA) é um fármaco bactericida utilizado no tratamento da tuberculose, mas não no tratamento da maioria das infecções micobacterianas atípicas. PZA é particularmente eficiente contra organismos semidormentes presentes na lesão, os quais não são afetados por INH ou rifampina. PZA atua inibindo um ácido graxo sintetase, impedindo a síntese de ácido micólico. PZA é convertida no intermediário ativo, o ácido pirazinoico, por uma amidase de micobactérias.

2. Atividade antifúngica

A **griseofulvina** é um fármaco antifúngico útil no tratamento de infecções nos cabelos e unhas causadas por dermatófitos. Ela se liga à tubulina dos microtúbulos e pode atuar impedindo a formação do fuso mitótico.

A **pentamidina** é ativa contra fungos e protozoários. É amplamente utilizada na prevenção ou no tratamento de pneumonia causada por *Pneumocystis carinii*. Inibe a síntese de DNA por um mecanismo desconhecido.

QUIMIOPROFILAXIA

Na maioria dos casos, os agentes antimicrobianos descritos neste capítulo são utilizados no *tratamento* de doenças infecciosas. Entretanto, há ocasiões em que eles são empregados para *prevenir* a ocorrência de doenças, processo denominado **quimioprofilaxia**.

A quimioprofilaxia é utilizada em três circunstâncias: antes de procedimentos cirúrgicos, em pacientes imunocomprometidos e em indivíduos apresentando imunidade normal que foram expostos a determinados patógenos. A

Tabela 10-5 descreve os fármacos e as situações em que são utilizados. Para maiores informações, ver os capítulos sobre os organismos individuais.

De particular importância é a prevenção de endocardite em pacientes submetidos a cirurgias odontológicas, do trato GI ou trato GU e que apresentam danos em válvulas cardíacas ou uma válvula cardíaca protética. Pacientes submetidos a cirurgia odontológica são suscetíveis à endocardite causada por estreptococos viridantes, devendo receber amoxicilina como tratamento pré-operatório. Pacientes submetidos a cirurgia do trato GI ou trato GU exibem risco de endocardite causada por enterococos, devendo receber ampicilina e gentamicina como tratamento pré-operatório. Observe que outros regimes de fármacos para a quimioprofilaxia de endocardite nesses pacientes também são efetivos.

A prevenção de infecções em pacientes portando articulações protéticas ou enxertos vasculares submetidos a cirurgia odontológica, do trato GI ou do trato GU também é importante. São empregados regimes antibióticos similares.

Acredita-se que a quimioprofilaxia não seja necessária em indivíduos com implante de cateteres de diálise, marca-passo ou derivação ventrículo-peritoneal.

PROBIÓTICOS

Ao contrário dos antibióticos químicos previamente descritos neste capítulo, os probióticos consistem em bactérias vivas e não patogênicas, que podem ser eficazes no tratamento ou prevenção de certas doenças humanas. A base sugerida para o possível efeito benéfico reside no fornecimento de resistência à colonização, em que o organismo não patogênico impede a ligação do organismo patogênico aos sítios da mucosa, na intensificação da resposta imune contra o patógeno ou na redução da resposta inflamatória contra o patógeno. Por exemplo, a administração oral de *Lactobacillus rhamnosus* da linhagem GG vivos reduz significativamente o número de casos de diarreia nosocomial em crianças. Além disso, a levedura *Saccharomyces boulardii* reduz o risco de diarreia associada a antibióticos causada por *Clostridium difficile*.

Tabela 10-5 Uso quimioprofilático dos fármacos descritos neste capítulo

Fármaco	Uso	Número do capítulo para informação adicional
Penicilina	1. Prevenir faringite recorrente em indivíduos que apresentaram febre reumática	15
	2. Prevenir sífilis em indivíduos expostos a <i>Treponema pallidum</i>	24
	3. Prevenir sépsis pneumocócica em crianças esplenectomizadas	15
Ampicilina	1. Prevenir sépsis e meningite neonatal em crianças nascidas de mães portadoras de estreptococos do grupo B	15
	2. Prevenir endocardite enterocócica em indivíduos com válvulas cardíacas danificadas e submetidos a cirurgia do trato GI ou GU (utilizada em combinação com gentamicina)	15
Amoxicilina	Prevenir endocardite causada por estreptococos do grupo viridans em indivíduos com válvulas cardíacas danificadas e submetidos a cirurgia odontológica	15
Cefazolina	Prevenir infecções estafilocócicas de feridas cirúrgicas	15
Ceftriaxona	Prevenir gonorreia em indivíduos expostos a <i>Neisseria gonorrhoeae</i>	16
Ciprofloxacina	1. Prevenir meningite em indivíduos expostos a <i>Neisseria meningitidis</i>	16
	2. Prevenir antraz em indivíduos expostos a <i>Bacillus anthracis</i>	17
	3. Prevenir infecções em pacientes neutropênicos	68
Rifampina	Prevenir meningite em indivíduos expostos a <i>N. meningitidis</i> e <i>Haemophilus influenzae</i>	16, 19
Isoniazida	Prevenir a progressão de <i>Mycobacterium tuberculosis</i> em indivíduos recentemente infectados e assintomáticos ¹	21
Eritromicina	1. Prevenir coqueluche em indivíduos expostos a <i>Bordetella pertussis</i>	19
	2. Prevenir conjuntivite gonocócica e clamidial em recém-nascidos	16, 25
Tetraciclina	Prevenir a peste em indivíduos expostos a <i>Yersinia pestis</i>	20
Fluconazol	Prevenir meningite criptocócica em pacientes com AIDS	50
Clotrimazol	Prevenir monilíase em pacientes com AIDS e outros indivíduos com imunidade mediada por células reduzida	50
Trimetoprim-sulfametoxazol	1. Prevenir pneumonia por <i>Pneumocystis</i> em pacientes com AIDS	52
	2. Prevenir infecções recorrentes do trato urinário	18
Pentamidina	Prevenir pneumonia por <i>Pneumocystis</i> em pacientes com AIDS	52

GI: gastrointestinal, GU: genitourinário.

¹A quimioprofilaxia com isoniazida é também considerada como tratamento de indivíduos assintomáticos (ver Capítulo 21).



CONCEITOS-CHAVE

- Para que um antibiótico seja clinicamente útil, ele deve apresentar **toxicidade seletiva**; isto é, a inibição de processos bacterianos deve ser significativamente superior à inibição de processos das células humanas.
- Há quatro alvos principais para os fármacos antibacterianos: **parede celular, ribossomos, membrana celular e ácidos nucleicos**. Os seres humanos não são afetados por esses fármacos, uma vez que não apresentam parede celular e possuem ribossomos, enzimas de ácidos nucleicos e esteróis de membrana distintos.
- Fármacos **bactericidas** provocam a morte das bactérias, enquanto os fármacos **bacteriostáticos** inibem o crescimento das bactérias, mas não causam sua morte. Os fármacos bacteriostáticos dependem dos fagócitos do paciente para matar o organismo. Quando um paciente exibe poucos neutrófilos, os fármacos bactericidas devem ser utilizados.

Inibição da síntese da parede celular

- As **penicilinas** e **cefalosporinas** atuam inibindo as **transpeptidases**, as enzimas responsáveis pelas ligações cruzadas do peptidoglicano. As transpeptidases são também referidas como **proteínas de ligação à penicilina**. Diversas bactérias de importância médica como, por exemplo, *Streptococcus pneumoniae*, manifestam resistência às penicilinas baseadas em mutações nos genes codificadores das proteínas de ligação à penicilina.
- A exposição às penicilinas ativa **enzimas autolíticas** que degradam as bactérias. Quando essas enzimas autolíticas não são ativadas, por exemplo, em certas linhagens de *Staphylococcus aureus*, as bactérias não são mortas e a linhagem é referida como **tolerante**.
- As penicilinas matam as bactérias em fase de crescimento, isto é, quando estão sintetizando novo peptidoglicano. Assim, as penicilinas são **mais ativas durante a fase log** do crescimento bacteriano do que durante a fase lag ou fase estacionária.
- As penicilinas e cefalosporinas são **fármacos β -lactâmicos**, isto é, um **anel β -lactâmico intacto é necessário** à atividade. As **β -lactamases**, como, por exemplo, penicilinas e cefalosporinas, clivam o anel β -lactâmico, inativando o fármaco.
- A **modificação da cadeia lateral** adjacente ao anel β -lactâmico dota esses fármacos de **novas propriedades**, como atividade expandida contra bacilos gram-negativos, possibilidade de administração oral e proteção contra a degradação por β -lactamases. Por exemplo, a penicilina original (benzilpenicilina, penicilina G) não pode ser administrada oralmente, uma vez que o ácido gástrico hidrolisa a ligação entre o anel β -lactâmico e a cadeia lateral. Ao contrário, a ampicilina e amoxicilina podem ser administradas oralmente, pois apresentam cadeia lateral diferente.
- A **hipersensibilidade** a penicilinas, especialmente a **anafilaxia mediada por IgE**, representa ainda um problema importante.
- As **cefalosporinas** são estruturalmente similares às penicilinas: ambas possuem um anel β -lactâmico. As cefalosporinas de primeira geração são ativas principalmente contra cocos gram-positivos, e as de segunda, terceira e quarta geração exibem abrangência expandida contra bacilos gram-negativos.
- Carbapenems, como imipenem, e monobactâmicos, como aztreonam, são também fármacos β -lactâmicos, porém são estruturalmente distintos das penicilinas e cefalosporinas.
- A **vancomicina** é um **glicopeptídeo**, isto é, não corresponde a um fármaco β -lactâmico; contudo, seu mecanismo de ação é muito similar àquele das penicilinas e cefalosporinas, isto é, **inibe as transpeptidases**.
- A **casprofungina** é um lipopeptídeo que inibe a síntese da parede celular fúngica ao bloquear a síntese de β -glicano, componente polissacarídico da parede celular.

Inibição da síntese proteica

- Os **aminoglicosídeos** e as **tetraciclina**s atuam em nível da subunidade ribossomal 30S, enquanto o **cloranfenicol**, **eritromicinas** e **clindamicina** atuam em nível da subunidade ribossomal 50S.
- Os **aminoglicosídeos** inibem a síntese proteica bacteriana ligando-se à subunidade 30S, o que **bloqueia o complexo de iniciação**. Não são formadas as ligações peptídicas nem os polissomos. Os aminoglicosídeos constituem uma família de fármacos que inclui a gentamicina, tobramicina e estreptomina.
- As **tetraciclina**s inibem a síntese proteica bacteriana **bloqueando a ligação do aminoacil-tRNA** à subunidade ribossomal 30S. As tetraciclina correspondem a uma família de fármacos; a doxiciclina é utilizada com maior frequência.
- O **cloranfenicol** inibe a síntese proteica bacteriana **bloqueando a peptidil transferase**, a enzima responsável pela adição do novo aminoácido ao polipeptídeo em crescimento. O cloranfenicol pode causar supressão da medula óssea.
- A **eritromicina** inibe a síntese proteica bacteriana **bloqueando a liberação do tRNA** após este ter transferido seu aminoácido ao polipeptídeo crescente. A eritromicina é um membro da família dos macrolídeos, que inclui a azitromicina e claritromicina.
- A **clindamicina** liga-se ao mesmo sítio ribossomal que a eritromicina e acredita-se que atue da mesma maneira. É eficaz contra várias bactérias anaeróbias. A clindamicina é um dos antibióticos que predispõem à colite pseudomembranosa causada por *Clostridium difficile*, sendo utilizada com pouca frequência.

Inibição da síntese de ácidos nucleicos

- **Sulfonamidas** e **trimetoprim** inibem a síntese de **nucleotídeos**, as **quinolonas** inibem a síntese de **DNA**, e a **rifampina** inibe a síntese de **RNA**.
- **Sulfonamidas** e **trimetoprim** inibem a **síntese de ácido tetraidrofólico**, o principal doador dos grupos metil necessários à síntese de adenina, guanina e timina. As **sulfonamidas** são análogos estruturais do ácido para-aminobenzoico, o qual é um componente do ácido fólico. O **trimetoprim** inibe a **di-hidrofolato redutase**, a enzima que reduz o ácido di-hidrofolato a ácido tetraidrofólico. Uma combinação de sulfametoxazol e trimetoprim é frequentemente utilizada porque as bactérias resistentes a um dos fármacos serão inibidas pela outra.
- As **quinolonas** inibem a síntese de DNA em bactérias **bloqueando a DNA girase** (topoisomerase), a enzima que desenrola as fitas de DNA de modo que possam ser replicadas. As quinolonas correspondem a uma família de fármacos que inclui ciprofloxacina, ofloxacina e levofloxacina.
- A **rifampina** inibe a síntese de RNA em bactérias **bloqueando a RNA polimerase**, a qual sintetiza mRNA. A rifampina é tipicamente utilizada em combinação com outros fármacos, uma vez que há uma **elevada taxa de mutação do gene da RNA polimerase**, resultando em rápida resistência ao fármaco.

Alteração da função da membrana celular

- Os fármacos **antifúngicos** predominam nesta categoria. Esses fármacos exibem toxicidade seletiva, uma vez que as **membranas celulares fúngicas contêm ergosterol**, enquanto as membranas de células humanas possuem colesterol. As **bactérias, com exceção de Mycoplasma**, não apresentam esteróis em suas membranas sendo, portanto, resistentes a estes fármacos.
- A **anfotericina B** rompe as membranas celulares fúngicas **ligando-se ao sítio do ergosterol** na membrana. É utilizada no tratamento das doenças fúngicas sistêmicas mais graves, entretanto apresenta efeitos colaterais significativos, especialmente nos rins.
- Os **azóis** são fármacos antifúngicos que **inibem a síntese de ergosterol**. A família dos azóis inclui fármacos como cetoconazol, fluconazol, itraconazol, e clotrimazol. São úteis no tratamento de infecções sistêmicas, assim como de infecções de pele e membranas mucosas.

Mecanismos adicionais das fármacos

- A **isoniazida inibe a síntese de ácido micólico**, um ácido graxo de cadeia longa encontrado na parede celular de micobactérias. A

isoniazida é um **pré-fármaco** que requer uma **peroxidase (catalase) bacteriana para ativar a isoniazida** ao metabólito que inibe a síntese de ácido micólico. A isoniazida é o fármaco mais importante utilizado no tratamento da tuberculose e outras doenças micobacterianas.

- O **metronidazol é efetivo contra bactérias anaeróbias e certos protozoários** porque **atua como depósito de elétrons**, captando os elétrons necessários à sobrevivência dos organismos. Também forma intermediários tóxicos que causam danos ao DNA.

Quimioprofilaxia

- Os fármacos antimicrobianos são utilizados para prevenir as doenças infecciosas, assim como em seu tratamento. Fármacos quimioprofiláticos são administrados principalmente em três circunstâncias: prevenir infecções de feridas cirúrgicas, prevenir infecções oportunistas em pacientes imunocomprometidos e prevenir infecções em indivíduos expostos a patógenos responsáveis por doenças infecciosas graves.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

Há quatro mecanismos principais que medeiam a resistência das bactérias aos fármacos (Tabela 11-1). (1) As bactérias produzem enzimas que **inativam o fármaco**, e, por exemplo, β -lactamases podem inativar penicilinas e cefalosporinas pela clivagem do anel β -lactâmico do fármaco. (2) As bactérias **sintetizam alvos modificados**, contra os quais os fármacos não têm efeito; por exemplo, uma proteína mutante na subunidade ribossomal 30S pode resultar em resistência à estreptomicina, assim como um rRNA 23S metilado pode resultar em resistência à eritromicina. (3) As bactérias **reduzem sua permeabilidade** de modo que uma concentração intracelular efetiva do fármaco não é obtida; por exemplo, modificações nas porinas podem reduzir a quantidade de penicilina que penetra na bactéria. (4) As bactérias **exportam os fármacos ativamente** empregando uma “bomba de resistência a múltiplos fármacos” (bomba MDR, ou bomba de “efluxo”). A bomba MDR (do inglês, *multidrug resistance*) importa prótons e, em uma reação do tipo permutação, exporta uma variedade de moléculas exógenas, incluindo certos antibióticos, como as quinolonas.

Grande parte da resistência ao fármaco deve-se a uma modificação genética do organismo, quer seja uma **mutação cromossomal** quer a aquisição de um **plasmídeo** ou **transposon**. Modificações não genéticas, de menor importância, são discutidas nas páginas 97-98.

Há uma probabilidade significativamente aumentada de infecções hospitalares serem causadas por organismos resistentes a antibióticos, quando comparadas às infecções adquiridas na comunidade. Esse fato é especialmente verdadeiro no caso de infecções hospitalares causadas por *Staphylococcus aureus* e bacilos entéricos gram-negativos, como *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Os organismos resistentes a antibióticos são comuns em ambientes hospitalares, uma vez que a ampla utilização de antibióticos em hospitais promove a seleção destes organismos. Além disso, as linhagens hos-

pitalares são frequentemente resistentes a múltiplos antibióticos. Essa resistência geralmente decorre da aquisição de plasmídeos carregando vários genes que codificam as enzimas mediadoras da resistência.

A Tabela 11-2 descreve determinadas bactérias de importância médica e os principais fármacos aos quais são resistentes. Observe que, embora essas bactérias sejam também resistentes a outros fármacos, para simplificar, apenas os fármacos mais característicos estão listados na tabela.

BASE GENÉTICA DA RESISTÊNCIA

Resistência mediada por cromossomos

A resistência cromossomal deve-se a uma mutação no gene que codifica o alvo do fármaco ou o sistema de transporte de membrana que controla a captação do fármaco. A frequência de mutações espontâneas geralmente varia de 10^{-7} a 10^{-9} , valores muito inferiores à frequência de aquisição de plasmídeos de resistência. Desse modo, a resistência cromossomal representa um problema clínico menor do que a resistência mediada por plasmídeos.

O tratamento de certas infecções utilizando-se dois ou mais fármacos baseia-se no seguinte princípio. Se a frequência em que uma bactéria sofre mutação, tornando-se resistente ao antibiótico A, for 10^{-7} (1 em 10 milhões) e a frequência em que a mesma bactéria sofre mutação tornando-se resistente ao antibiótico B for 10^{-8} (1 em 100 milhões), a possibilidade de a bactéria tornar-se resistente a ambos os antibióticos (assumindo que os antibióticos atuem por mecanismos diferentes) corresponde ao produto das duas probabilidades, ou 10^{-15} . Assim, é altamente improvável que a bactéria se torne resistente a *ambos* os antibióticos. Dito de outra maneira, embora um organismo possa ser resistente a um antibiótico, é provável que seja tratado eficazmente pelo outro antibiótico.

Tabela 11-1 Mecanismos de resistência a fármacos

Mecanismo	Exemplo importante	Fármacos comumente afetados
Inativação do fármaco	Clivagem pela β -lactamase	Fármacos β -lactâmicos, como penicilinas e cefalosporinas
Modificação do alvo do fármaco nas bactérias	1. Mutação nas proteínas de ligação à penicilina	Penicilinas
	2. Mutação na proteína da subunidade ribossomal 30S	Aminoglicosídeos, como a estreptomicina
	3. Substituição da alanina por lactato no peptidoglicano	Vancomicina
	4. Mutação na DNA girase	Quinolonas
	5. Mutação na RNA polimerase	Rifampina
	6. Mutação na catalase-peroxidase	Isoniazida
Redução na permeabilidade ao fármaco	Mutação nas proteínas porinas	Penicilinas, aminoglicosídeos e outras
Exportação do fármaco pelas bactérias	Bomba de resistência a múltiplos fármacos	Tetraciclina, sulfonamidas

Resistência mediada por plasmídeos

Do ponto de vista clínico, a resistência mediada por plasmídeos exibe grande importância por três razões:

- (1) Ocorre em várias espécies diferentes, especialmente em bacilos gram-negativos;
- (2) Os plasmídeos frequentemente medeiam a resistência a múltiplos fármacos;
- (3) Os plasmídeos exibem uma alta taxa de transferência de uma célula a outra, geralmente por conjugação.

Plasmídeos de resistência (fatores de resistência, fatores R) são moléculas de DNA de fita dupla extracromos-

somais e circulares que carregam os genes de uma variedade de enzimas capazes de degradar antibióticos e modificar os sistemas de transporte de membrana (Figura 11-1). A Tabela 11-3 descreve os principais mecanismos de resistência a vários fármacos importantes.

Os fatores R podem carrear um gene de resistência a antibióticos ou podem carrear dois ou mais desses genes. A implicação médica de um plasmídeo carrear mais de um gene de resistência é dupla: primeiro, e mais óbvio, é o fato de uma bactéria contendo aquele plasmídeo poder ser resistente a mais de uma classe de antibióticos (p. ex., penicilinas e aminoglicosídeos), e, segundo, o uso de um

Tabela 11-2 Bactérias de importância médica que exibem significativa resistência a fármacos

Tipo de bactérias	Resistência a fármacos clinicamente significativa
Cocos gram-positivos	
<i>Staphylococcus aureus</i>	Penicilina G, nafcilina
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Penicilina G
<i>Enterococcus faecalis</i>	Penicilina G, aminoglicosídeos, vancomicina
Cocos gram-negativos	
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Penicilina G
Bacilos gram-positivos	
Nenhum	
Bacilos gram-negativos	
<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilina
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	β -lactâmicos, ¹ aminoglicosídeos
Enterobacteriaceae ²	β -lactâmicos, ¹ aminoglicosídeos
Micobactérias	
<i>M. tuberculosis</i> ³	Isoniazida, rifampina
<i>M. avium-intracellulare</i>	Isoniazida, rifampina e várias outras

¹ β -lactâmicos são as penicilinas e as cefalosporinas.

²A família Enterobacteriaceae inclui bactérias como *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella pneumoniae* e *Serratia marcescens*.

³Algumas linhagens de *M. tuberculosis* são resistentes a mais de dois fármacos.

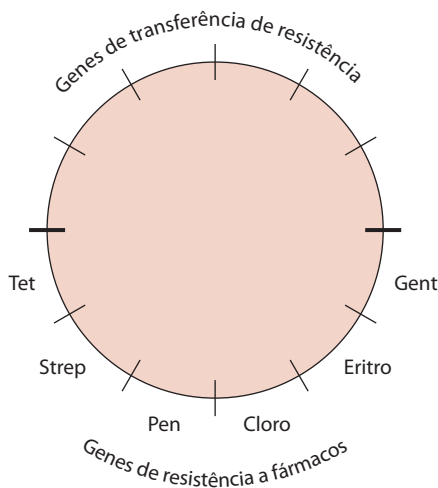


Figura 11-1 Plasmídeo de resistência (plasmídeo R, fator R). A maioria dos plasmídeos de resistência possui dois conjuntos de genes: (1) genes de transferência de resistência que codificam o pilus sexual e outras proteínas mediadoras da transferência do DNA plasmidial durante a conjugação e (2) genes de resistência a fármacos que codificam as proteínas mediadoras da resistência a fármacos. A metade inferior da figura ilustra, da esquerda para a direita, os genes que codificam a resistência a tetraciclina, estreptomicina, penicilina (β -lactamase), cloranfenicol, eritromicina e gentamicina.

antibiótico que seleciona um organismo resistente a outro antibiótico selecionará um organismo resistente a todos os antibióticos cujos genes de resistência sejam carregados pelo plasmídeo. Por exemplo, se um organismo possui o plasmídeo R ilustrado na Figura 11-1, o uso de penicilina selecionará um organismo resistente não somente à penicilina, mas também a tetraciclina, aminoglicosídeos (como estreptomicina e gentamicina), cloranfenicol e eritromicina.

Além da produção de resistência a fármacos, os fatores R apresentam duas propriedades muito importantes: (1) podem replicar-se independentemente do cromossomo bacteriano; assim, uma célula pode conter várias cópias, e (2) podem ser transferidos não somente a células da mesma espécie, mas também a outras espécies e gêneros. Observe que essa transferência por conjugação encontra-se sob o controle dos genes do plasmídeo R e não do plasmídeo F (fertilidade,

o qual controla a transferência do cromossomo bacteriano [ver Capítulo 4]).

Os fatores R são encontrados em duas amplas categorias quanto ao tamanho: plasmídeos grandes, com massa molecular de aproximadamente 60 milhões, e plasmídeos pequenos, com massa molecular de cerca de 10 milhões. Os plasmídeos grandes correspondem a fatores R conjugativos, os quais contêm o DNA adicional para codificar o processo de conjugação. Os fatores R pequenos não são conjugativos e contêm apenas os genes de resistência.

Além de conferir resistência a antibióticos, os fatores R transmitem duas outras características: (1) resistência a íons metálicos (p. ex., codificam uma enzima que reduz íons mercúricos a mercúrio elementar) e (2) resistência a certos vírus bacterianos por codificarem endonucleases de restrição que degradam o DNA de bacteriófagos infectantes.

Resistência mediada por transposon

Os **transposons** são genes transferidos no interior do DNA ou entre grandes segmentos deste, como o cromossomo bacteriano e os plasmídeos. Um típico transposon de resistência a fármacos é composto por três genes flanqueados em ambos os lados por sequências de DNA mais curtas, geralmente uma série de bases repetidas invertidas que medeiam a interação do transposon com o DNA maior (ver Figura 2-7). Os três genes codificam (1) a transposase, enzima que catalisa a excisão e reintegração do transposon, (2) um repressor que regula a síntese da transposase, e (3) o gene de resistência ao fármaco.

MECANISMOS ESPECÍFICOS DE RESISTÊNCIA

Penicilinas e Cefalosporinas. Existem vários mecanismos de resistência a estes fármacos. A clivagem por β -lactamases (penicilinases e cefalosporinas) corresponde ao mais importante desses mecanismos (ver Figura 10-1). As β -lactamases produzidas por vários organismos apresentam propriedades diferentes. Por exemplo, a penicilinase estafilocócica é indutível pela penicilina, sendo secretada no meio. Contrariamente, algumas β -lactamases produzidas por diversos bacilos gram-negativos são produzidas constitutivamente, situam-se no espaço periplasmático próximo ao peptidoglicano e não são secretadas no meio. As β -lactamases produzidas por vários bacilos gram-negativos exibem especificidades distintas;

Tabela 11-3 Mecanismos de resistência mediados pelo fator-R

Fármaco	Mecanismo de resistência
Penicilinas e cefalosporinas	Clivagem do anel β -lactâmico pela β -lactamase
Aminoglicosídeos	Modificação por acetilação, adenililação ou fosforilação
Cloranfenicol	Modificação por acetilação
Eritromicina	Modificação do receptor por metilação do rRNA
Tetraciclina	Captação reduzida ou exportação aumentada
Sulfonamidas	Exportação ativa para fora da célula e afinidade reduzida da enzima

algumas são mais ativas contra cefalosporinas, outras contra as penicilinas. O ácido clavulânico e o sulbactam são análogos de penicilina que se ligam fortemente às β -lactamases, inativando-as. Combinações desses inibidores e penicilinas, por exemplo, ácido clavulânico e amoxicilina (Augmentin), podem sobrepujar a resistência mediada por muitas das β -lactamases, mas não todas.

A resistência às penicilinas também pode ocorrer devido a modificações nas **proteínas de ligação à penicilina** da membrana celular bacteriana. Essas alterações são responsáveis pela resistência à penicilina G, em baixo nível e em alto nível exibida por *Streptococcus pneumoniae*, bem como pela resistência de *S. aureus* à nafcilina e a outras penicilinas resistentes à β -lactamase. A relativa resistência de *Enterococcus faecalis* às penicilinas pode ocorrer em virtude de proteínas de ligação à penicilina modificadas. A resistência em baixo nível de *Neisseria gonorrhoeae* à penicilina é atribuída à **baixa permeabilidade** ao fármaco. A resistência em alto nível decorre da presença de um plasmídeo codificador de penicilinase.

Alguns isolados de *S. aureus* demonstram, ainda, outra forma de resistência, denominada **tolerância**, em que o crescimento do organismo é inibido pela penicilina, porém não é morto. Atribui-se esse fato a uma falha na ativação das enzimas autolíticas, mureína hidrolases, que degradam o peptídeo glicano.

Vancomicina. A resistência à vancomicina é causada por uma modificação do componente peptídico do peptídeo glicano de D-alanil-D-alanina, que corresponde ao sítio normal de ligação da vancomicina, para D-alanina-D-lactato, ao qual o fármaco não se liga. Dos quatro loci gênicos mediadores da resistência à vancomicina, VanA é o mais importante. É carregado por um transposon em um plasmídeo e confere resistência em alto nível contra a vancomicina e teicoplanina. (A teicoplanina é utilizada na Europa, entretanto seu uso não foi aprovado nos Estados Unidos.) O locus VanA codifica as enzimas que sintetizam D-ala-D-lactato, assim como várias proteínas regulatórias.

Linhagens de enterococos resistentes à vancomicina (VRE, do inglês, *vancomycin-resistant enterococci*) foram recuperadas a partir de espécimes clínicos. Raros isolados de *S. aureus* exibindo resistência à vancomicina também foram recuperados de espécimes de pacientes. Raros isolados de *S. pneumoniae* exibindo tolerância à vancomicina foram também recuperados.

Aminoglicosídeos. A resistência a aminoglicosídeos ocorre por três mecanismos: (1) modificação dos fármacos por enzimas de fosforilação, adenililação e acetilação (o mecanismo mais importante) codificadas por plasmídeo; (2) mutação cromossomal, por exemplo, uma mutação no gene codificador da proteína-alvo na subunidade 30S do ribossomo bacteriano; e (3) diminuição da permeabilidade da bactéria ao fármaco.

Tetraciclina. A resistência às tetraciclina resulta da incapacidade de o fármaco atingir uma concentração inibitória

no interior das bactérias. Isso decorre de processos codificados por plasmídeos, que reduzem a captação do fármaco ou **umentam seu transporte** para fora da célula.

Cloranfenicol. A resistência ao cloranfenicol é decorrente de uma acetiltransferase codificada por plasmídeo, que acetila o fármaco, promovendo, assim, sua inativação.

Eritromicina. A resistência à eritromicina deve-se principalmente a uma enzima codificada por plasmídeo, que metila o rRNA 23S, bloqueando, assim, a ligação do fármaco. Uma bomba de efluxo, que reduz a concentração de eritromicina no interior da bactéria, causa resistência em baixo nível ao fármaco.

Sulfonamidas. A resistência às sulfonamidas é mediada principalmente por dois mecanismos: (1) um sistema de transporte codificado por plasmídeo que **exporta ativamente** o fármaco para fora da célula, e (2) uma mutação cromossomal no gene codificador da enzima alvo di-hidropteroato sintetase, que reduz a afinidade de ligação do fármaco.

Trimetoprim. A resistência ao trimetoprim ocorre principalmente devido a mutações no gene cromossomal que codifica a di-hidrofolato redutase, a enzima que reduz di-hidrofolato a tetraidrofolato.

Quinolonas. A resistência às quinolonas deve-se principalmente a mutações cromossomais que modificam a DNA girase bacteriana. A resistência pode também ser causada por modificações nas proteínas de membrana externa da bactéria, resultando em captação reduzida do fármaco para o interior das bactérias.

Rifampina. A resistência à rifampina deve-se a uma mutação cromossomal no gene da subunidade β da RNA polimerase bacteriana, resultando em uma ligação ineficaz do fármaco. Uma vez que a resistência ocorre com alta frequência (10^{-5}), a rifampina não é prescrita isoladamente no *tratamento* de infecções, mas utilizada isoladamente na *prevenção* de certas infecções por ser administrada apenas por um curto período (ver Tabela 10-5).

Isoniazida. A resistência de *Mycobacterium tuberculosis* à isoniazida deve-se a mutações no gene da catalase-peroxidase do organismo. A atividade da enzima catalase ou peroxidase é necessária para sintetizar o metabólito da isoniazida, o qual inibe de fato o crescimento de *M. tuberculosis*.

Etambutol. A resistência de *M. tuberculosis* ao etambutol é decorrente de mutações no gene codificador da arabinosil transferase, a enzima que sintetiza arabinogalactano na parede celular do organismo.

Pirazinamida. A resistência de *M. tuberculosis* à pirazinamida (PZA) deve-se a mutações no gene que codifica a amidase bacteriana, a enzima que converte PZA à forma ativa do fármaco, o ácido pirazinoico.

BASE NÃO GENÉTICA DA RESISTÊNCIA

Existem várias razões não genéticas para a impossibilidade de os fármacos inibirem o crescimento de bactérias.

(1) As bactérias podem ser isoladas no interior de uma cavidade de um abscesso, na qual o fármaco não é capaz de penetrar efetivamente. A drenagem cirúrgica é, portanto, necessária como adjunto à quimioterapia.

(2) As bactérias podem encontrar-se em estado de latência, isto é, sem crescimento, sendo, portanto, insensíveis aos inibidores da parede celular, como penicilinas e cefalosporinas. De modo similar, *M. tuberculosis* pode ficar dormente nos tecidos por vários anos, permanecendo insensível aos fármacos durante este período. Se houver diminuição nas defesas do hospedeiro, as bactérias começam a se multiplicar e tornam-se novamente suscetíveis aos fármacos, indicando que não ocorreu modificação genética.

(3) Em determinadas circunstâncias, organismos que seriam habitualmente mortos pela penicilina podem perder sua parede celular, sobrevivendo como **protoplastos**, insensíveis a fármacos ativos contra a parede celular. Posteriormente, se esses organismos sintetizarem sua parede celular, tornam-se totalmente suscetíveis a esses fármacos.

(4) A presença de corpos estranhos torna mais difícil o tratamento antibiótico bem-sucedido. Isso se aplica a corpos estranhos como implantes cirúrgicos e cateteres, bem como a materiais que penetram no corpo por ocasião de ferimentos penetrantes, como farpas e estilhaços.

(5) Vários artefatos podem dar a impressão de que os organismos sejam resistentes, por exemplo, a administração de fármaco incorreto ou da dosagem incorreta, ou incapacidade de o fármaco atingir o sítio apropriado do corpo. (Um bom exemplo desta última corresponde à pequena penetração de várias cefalosporinas das primeiras gerações, no liquor.) Falha do paciente em relação ao uso do fármaco (desobediência, não participação) é um exemplo da outra circunstância.

SELEÇÃO DE BACTÉRIAS RESISTENTES POR USO EXAGERADO E USO INCORRETO DE ANTIBIÓTICOS

Graves surtos de doenças causadas por bacilos gram-negativos resistentes a múltiplos antibióticos ocorreram em vários países em desenvolvimento. Na América do Norte, muitas infecções hospitalares são causadas por organismos exibindo resistência múltipla. Três aspectos principais do uso exagerado e incorreto de antibióticos aumentam a probabilidade da ocorrência desses problemas por intensificarem a seleção de mutantes resistentes:

(1) Alguns médicos utilizam múltiplos antibióticos quando apenas um seria suficiente, prescrevem a terapia antibiótica por um período desnecessariamente longo, utilizam antibióticos em infecções autolimitantes em que antibióticos não são necessários e fazem uso excessivo de antibióticos na profilaxia pré e pós-operatória.

(2) Em muitos países, os antibióticos são vendidos sem receita médica ao público em geral; essa prática encoraja o uso indevido e indiscriminado dos fármacos.

(3) Os antibióticos são empregados em rações animais para prevenir infecções e promover o crescimento. Isso seleciona organismos resistentes nos animais e pode contribuir para o *pool* de organismos resistentes em humanos.

TESTE DE SENSIBILIDADE AOS ANTIBIÓTICOS

Concentração mínima inibitória

Em muitas infecções, os resultados dos testes de sensibilidade são importantes para a escolha do antibiótico. Esses resultados são comumente relatados como **concentração mínima inibitória (MIC)**, do inglês, *minimal inhibitory concentration*), sendo definida como a menor concentração do fármaco capaz de inibir o crescimento do organismo. A MIC é determinada por meio da inoculação do organismo, isolado a partir do paciente, em uma série de tubos ou frascos contendo diluições do fármaco na base dois (Figura 11-2). Após incubação a 35°C por 18 horas, a menor concentração do fármaco que impede o crescimento visível do organismo corresponde à MIC. Isso fornece ao médico uma concentração precisa do fármaco, orientando na escolha tanto do fármaco como da dosagem a ser usada.

Um segundo método para determinar a sensibilidade ao antibiótico consiste no método de difusão em disco, em que discos impregnados com antibióticos variados são posicionados na superfície de uma placa de meio sólido que foi inoculada com o organismo isolado do paciente (Figura 11-3). Após incubação a 35°C por 18 horas, período em que o antibiótico se difunde a partir do disco, determina-se o diâmetro da zona de inibição. O tamanho da zona de inibição é comparado a padrões a fim de determinar a sensibilidade do organismo ao fármaco.

Concentração mínima bactericida

Em determinadas infecções, como endocardite, é importante conhecer a concentração do fármaco que de fato mata o organismo, em vez da concentração que simplesmente inibe seu crescimento. Essa concentração, denominada **concentração mínima bactericida (MBC)**, do inglês, *minimal bactericidal concentration*), é determinada coletando-se uma pequena amostra (0,01 ou 0,1 mL) dos tubos utilizados para o ensaio de MIC e semeando-a sobre a superfície de uma placa de ágar sangue desprovida do fármaco (Figura 11-2). Quaisquer organismos que forem inibidos, mas não mortos, exibem a possibilidade de crescer, uma vez que o fármaco foi diluído significativamente. Após a incubação a 35°C por 48 horas, a menor concentração que reduziu o número de colônias em 99,9%, comparando-se ao controle desprovido do fármaco, cor-

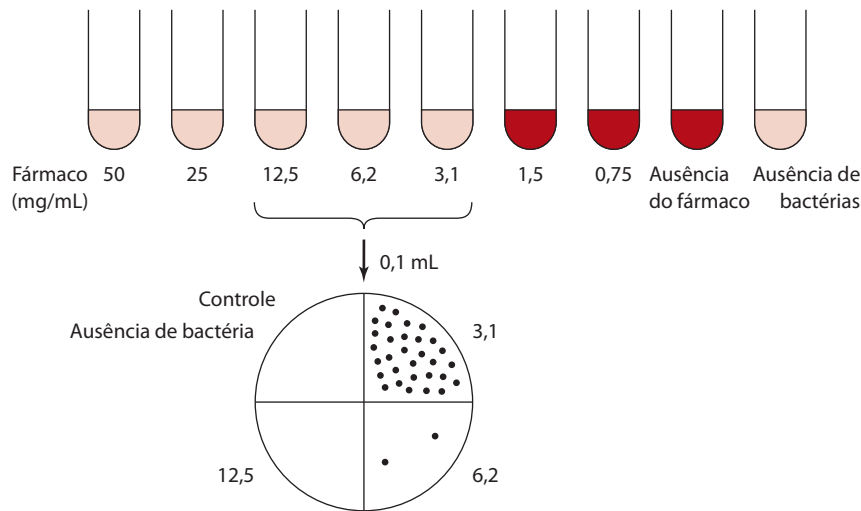


Figura 11-2 Determinação da concentração mínima inibitória (MIC) e concentração mínima bactericida (MBC). **Parte superior:** O organismo recuperado do paciente é adicionado a tubos contendo quantidades decrescentes do antibiótico. Após a incubação a 37°C por uma noite, o crescimento das bactérias é observado visualmente. A menor concentração de fármaco capaz de inibir o crescimento, isto é, 3,1 $\mu\text{g/mL}$, corresponde à MIC. Contudo, neste momento, não se sabe se as bactérias foram mortas ou se o fármaco apenas inibiu seu crescimento. Para determinar se aquela concentração do fármaco é bactericida, ou seja, para determinar sua MBC, uma alíquota (0,1 mL) dos tubos é inoculada em uma placa de meio sólido que não contenha qualquer fármaco. A concentração do fármaco que inibe pelo menos 99,9% das colônias bacterianas, isto é, 6,2 $\mu\text{g/mL}$, corresponde à MBC.

responde à MBC. Os fármacos bactericidas geralmente exibem MBC igual, ou muito similar, à MIC, ao passo que os fármacos bacteriostáticos geralmente apresentam MBC significativamente superior à MIC.

Atividade bactericida do soro

No tratamento da endocardite, pode ser útil a determinação da efetividade do fármaco, avaliando-se a capacidade de o fármaco presente no soro do paciente matar o organismo. Esse teste, denominado **atividade bactericida do soro**, é realizado de maneira similar àquela da determinação da MBC, exceto pelo fato de uma amostra de soro do paciente, em vez de uma solução padrão do fármaco, ser diluída em série, na base dois. Após um inóculo padrão do organismo ter sido adicionado e a mistura incubada a 35°C por 18 horas, uma pequena amostra é subcultivada em placas de ágar sangue, determinando-se a diluição do soro capaz de matar 99,9% dos organismos. Experimentos clínicos demonstraram que um pico¹ de atividade bactericida do soro de 1:8 ou 1:16 é adequado para uma terapia bem-sucedida da endocardite.

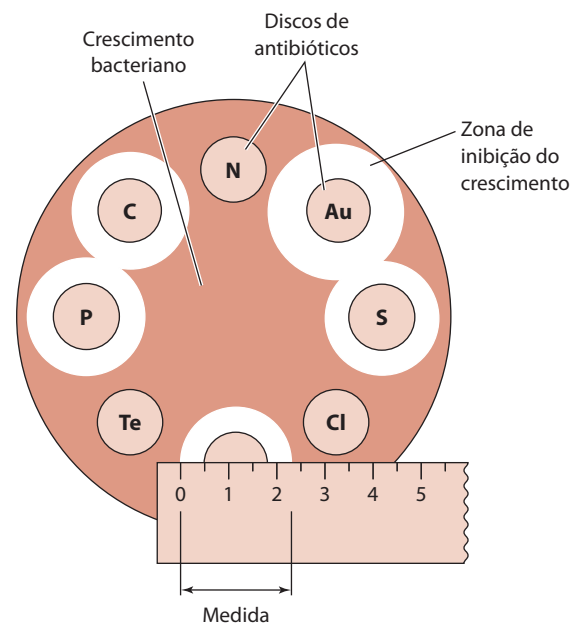


Figura 11-3 Teste de sensibilidade ao antibiótico. Uma zona de inibição circunda vários discos contendo antibiótico. Uma zona exibindo determinado diâmetro, ou superior, indica que o organismo é sensível. Alguns organismos resistentes crescerão próximos ao disco, p. ex., o disco N. (Fig. 29.2, p. 237 de *Laboratory Exercises in Microbiology*, 5th por George A. Wistreich e Max D. Lechtman. Copyright © 1984 por Macmillan Publishing Company. Reimpresso e modificado com permissão de Pearson Education, Inc.)

¹ Uma variável deste teste depende de o soro ter sido coletado logo após a administração do fármaco (na “concentração pico”) ou pouco antes da dose seguinte (na “baixa”). Outra variável corresponde ao tamanho do inóculo.

Produção de β -Lactamase

Em infecções graves causadas por determinados organismos, como *S. aureus* e *Haemophilus influenzae*, é importante saber, o mais breve possível, se o organismo isolado do paciente está produzindo β -lactamase. Com esse propósito, ensaios rápidos para detectar a enzima podem ser utilizados para obter uma resposta em poucos minutos, ao contrário de um teste MIC ou teste de difusão em disco, que demandam 18 horas.

Um procedimento habitualmente utilizado consiste no método do β -lactâmico cromogênico, em que um fármaco β -lactâmico colorido é adicionado a uma suspensão dos organismos. Se houver produção de β -lactamase, a hidrólise do anel β -lactâmico provoca alteração na cor do fármaco em 2-10 minutos. Discos impregnados com β -lactâmico cromogênico também podem ser utilizados.

USO DE COMBINAÇÕES DE ANTIBIÓTICOS

Na maioria dos casos, o melhor agente antimicrobiano deve ser selecionado para o uso, uma vez que minimiza os efeitos colaterais. No entanto, existem várias circunstâncias em que dois ou mais fármacos são habitualmente administrados:

- (1) Para tratar infecções graves antes que a identidade do organismo seja conhecida;
- (2) Para obter um efeito inibitório sinérgico contra certos organismos;
- (3) Para prevenir a emergência de organismos resistentes. (Se as bactérias tornarem-se resistentes a um dos fármacos, o segundo fármaco promoverá sua morte, impedindo, assim, a emergência de linhagens resistentes.)

Dois fármacos podem interagir de uma dentre várias maneiras (Figura 11-4), as quais são geralmente indiferentes entre si, ou seja, apenas aditivas. Algumas vezes ocorre uma interação **sinérgica**, em que o efeito dos dois fármacos em conjunto é significativamente maior que a soma dos efeitos dos dois fármacos agindo separadamente. Raramente, o efeito dos dois fármacos em conjunto é **antagonista**, onde o resultado corresponde a uma atividade significativamente menor que a soma das atividades dos dois fármacos separadamente.

Um efeito sinérgico pode resultar de uma série de mecanismos. Por exemplo, a combinação de uma penicilina e um aminoglicosídeo, como a gentamicina, exibe ação sinérgica contra enterococos (*E. faecalis*), uma vez que a penicilina causa danos suficientes à parede celular de modo a intensificar a entrada do aminoglicosídeo. Quando administrados separadamente, nenhum dos fármacos é eficaz. Um segundo exemplo corresponde à combinação de uma sulfonamida com trimetoprim. Nessa situação, os dois fármacos atuam sobre a mesma via metabólica, de modo que, se um dos fármacos não inibe suficientemente a síntese de ácido fólico, segundo fármaco confere a inibição efetiva ao bloquear uma etapa subsequente da via.

Embora o antagonismo entre dois antibióticos seja incomum, um exemplo exibe importância clínica: envolve o uso de penicilina G com o fármaco bacteriostático tetraciclina no tratamento de meningite causada por *S. pneumoniae*. O antagonismo ocorre porque a tetraciclina inibe o crescimento do organismo, impedindo, assim, o efeito bactericida da penicilina G, a qual provoca a morte apenas de organismos em crescimento.

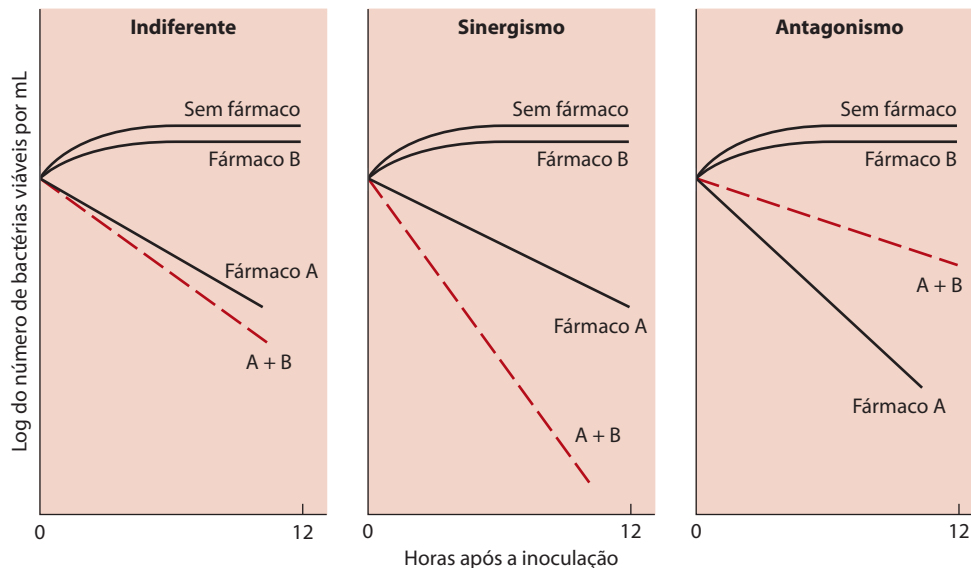


Figura 11-4 Interação de fármacos. As linhas contínuas representam a resposta das bactérias ao fármaco A isoladamente, fármaco B isoladamente, ou nenhum fármaco. As linhas pontilhadas representam a resposta à combinação dos fármacos A e B.



CONCEITOS-CHAVE

- Os quatro principais mecanismos de resistência a antibióticos são (1) a **degradação enzimática** do fármaco, (2) **modificação do alvo do fármaco**, (3) **permeabilidade reduzida** do fármaco e (4) **exportação ativa** do fármaco.
- Na maior parte das vezes, a resistência aos fármacos resulta de uma alteração genética no organismo, causada por uma mutação cromossomal ou pela aquisição de uma plasmídeo ou transposon.

Base genética da resistência

- As **mutações cromossomais** tipicamente **modificam o alvo do fármaco**, de modo que o fármaco não se liga a este, ou **modificam a membrana**, de modo que o fármaco não é capaz de penetrar adequadamente na célula. As mutações cromossomais ocorrem com baixa frequência (talvez 1 em 10 milhões de organismos), e frequentemente afetam apenas um fármaco ou uma família de fármacos.
- Os **plasmídeos causam resistência a fármacos pela codificação de enzimas** que as degradam ou modificam. A resistência mediada por plasmídeo ocorre em **frequência maior** que as mutações cromossomais, em geral afetando **múltiplos fármacos** ou famílias de fármacos.
- **Plasmídeos de resistência** (plasmídeos R, fatores R) usualmente carregam dois conjuntos de genes. Um conjunto codifica as enzimas que degradam ou modificam os fármacos, enquanto o outro codifica as proteínas que **medeiam a conjugação**, o principal processo pelo qual os genes de resistência são transferidos de uma bactéria a outra.
- Os **transposons** são pequenos segmentos de DNA que se **deslocam de um sítio a outro do cromossomo bacteriano** ou a partir do cromossomo bacteriano para o DNA plasmidial. **Transposons frequentemente carregam genes de resistência a fármacos**. Muitos plasmídeos R carregam um ou mais transposons.

Mecanismos específicos de resistência

- A **resistência a penicilinas e cefalosporinas** é mediada por três mecanismos principais: (1) degradação por β -lactamases, (2) mutações nos genes das proteínas de ligação à penicilina e (3) permeabilidade reduzida. **A degradação por β -lactamases é o mais importante**.
- A resistência à vancomicina é causada por uma modificação na **porção D-ala-D-ala do peptídeo do peptidoglicano para D-ala-D-lactato**, resultando na incapacidade da vancomicina ligar-se a este.
- A resistência a aminoglicosídeos é mediada por três mecanismos principais: modificação do fármaco por **enzimas de fosforilação, adenililação e acetilação**, mutações nos genes codificadores de uma das proteínas ribossomais 30S, e a redução da permeabilidade.

- A resistência a **tetraciclina**s é frequentemente causada pela permeabilidade reduzida ou pela **exportação ativa** do fármaco pela bactéria.
- A resistência a eritromicinas é causada principalmente por uma enzima codificada por plasmídeo, a qual promove a **metilação do RNA ribossomal 23S**, bloqueando, assim, a ligação do fármaco.
- A resistência a sulfonamidas deve-se principalmente a enzimas codificadas por plasmídeo que **exportam ativamente** o fármaco a partir da bactéria.
- A resistência a quinolonas é causada principalmente por **mutações no gene codificador da DNA girase bacteriana**.
- A resistência à rifampina é causada principalmente por **mutações no gene codificador da RNA polimerase bacteriana**.
- A resistência à isoniazida deve-se principalmente à **perda da peroxidase (catalase)** bacteriana que ativa a isoniazida ao metabólito que inibe a síntese de ácido micólico.

Base não genética da resistência

- As razões não genéticas das bactérias não serem inibidas por antibióticos estão no fato de os fármacos não atingirem bactérias localizadas no centro de um abscesso, e de certos fármacos, como penicilinas, não afetarem bactérias que não se encontram em crescimento. Além disso, a presença de corpos estranhos torna mais difícil o tratamento antibiótico bem-sucedido.

Teste de sensibilidade aos antibióticos

- A **concentração mínima inibitória (MIC)** corresponde à menor concentração do fármaco capaz de **inibir o crescimento** de bactérias isoladas do paciente. Não se sabe se, neste teste, as bactérias inibidas foram mortas ou apenas interromperam o crescimento.
- A **concentração mínima bactericida (MBC)** corresponde à menor concentração do fármaco capaz de **matar** as bactérias isoladas do paciente. Em certas doenças, como a endocardite, é frequentemente necessária a utilização da concentração bactericida do fármaco.

Uso de combinações de antibióticos

- Dois ou mais antibióticos são utilizados em determinadas circunstâncias, como infecções de risco à vida, antes de a causa ser identificada; para prevenir a emergência de bactérias resistentes durante regimes de tratamentos prolongados, e para obter um efeito sinérgico (aumentado).
- Um **efeito sinérgico** é aquele em que o efeito de dois fármacos administrados em conjunto é superior à soma dos efeitos dos dois fármacos administrados individualmente. O melhor exemplo de sinergia corresponde ao marcante efeito de morte de enterococos observado na combinação de uma penicilina com um aminoglicosídeo, em comparação ao pequeno efeito de cada fármaco administrado isoladamente.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

As doenças bacterianas podem ser prevenidas pelo uso de imunizações que induzem a imunidade ativa ou passiva. A imunidade **ativa** é induzida por vacinas preparadas a partir de bactérias ou seus produtos. Este capítulo apresenta um resumo dos tipos de vacinas (Tabela 12-1); a informação detalhada referente a cada vacina é apresentada nos capítulos que abordam os organismos específicos. A imunidade **passiva** é fornecida pela administração de anticorpos pré-formados, em preparações denominadas imunoglobulinas. As imunoglobulinas úteis contra doenças bacterianas são descritas a seguir. A imunidade **passiva-ativa** envolve a administração de imunoglobulinas para conferir proteção imediata e uma vacina para fornecer proteção a longo prazo. Essa abordagem é descrita a seguir, na seção sobre a antitoxina tetânica.

Imunidade ativa

As vacinas bacterianas são compostas por polissacarídeos capsulares, exotoxinas proteicas inativadas (toxoides), bactérias mortas ou bactérias vivas atenuadas. As vacinas bacterianas disponíveis e suas indicações são descritas a seguir. A Tabela 12-2 relaciona as vacinas bacterianas (e virais) recomendadas para crianças de 0 a 6 anos em 2007.

A. Vacinas de polissacarídeos capsulares

(1) A vacina de *Streptococcus pneumoniae* contém os polissacarídeos capsulares dos 23 tipos mais prevalentes. É recomendada para indivíduos com idade acima de 60 anos e pacientes em qualquer idade que apresentem doenças crônicas, como diabete e cirrose, ou com função esplênica comprometida ou esplenectomizados. Uma segunda vacina, contendo o polissacarídeo capsular de 7 sorotipos pneumocócicos associado a uma proteína carreadora (toxóide diftérico), encontra-se disponível para a proteção de crianças que não respondem adequadamente à vacina não conjugada.

Um problema em potencial em relação ao uso da vacina pneumocócica contendo 7 sorotipos corresponde à **substituição do sorotipo**. A vacina reduzirá a incidência da doença causada pelos sorotipos presentes na vacina, porém não a incidência geral de doença pneumocócica, uma vez que outros sorotipos ausentes na vacina poderão agora causar a doença? Dados atuais indicam que a substituição do sorotipo não ocorreu em grau significativo, entretanto a possibilidade ainda está sendo avaliada.

(2) A vacina de *Neisseria meningitidis* contém polissacarídeos capsulares de quatro tipos importantes (A, C, W-135, e Y). Duas formas da vacina encontram-se disponíveis: uma contém os polissacarídeos conjugados a uma proteína carreadora (toxóide diftérico), enquanto a outra contém apenas os polissacarídeos. É administrada quando existe risco elevado de meningite, por exemplo, durante um surto, quando os estudantes ingressam na faculdade e moram em alojamentos, quando recrutas militares ingressam nos campos de treinamento ou quando indivíduos viajam para regiões onde a meningite é hiperendêmica.

(3) A vacina de *Haemophilus influenzae* contém o polissacarídeo do tipo b conjugado ao toxóide diftérico ou outra proteína carreadora. É administrada em crianças com idade entre 2 e 15 meses para prevenir a meningite. O polissacarídeo capsular individualmente é pouco imunogênico em crianças, porém a associação deste a uma proteína carreadora aumenta significativamente a imunogenicidade. Uma vacina combinada, consistindo nesta vacina mais as vacinas de difteria, coqueluche e tétano (DPT, do inglês, *diphtheria, pertussis, tetanus*), encontra-se disponível.

(4) Uma das vacinas contra a febre tifoide contém o polissacarídeo capsular de *Salmonella typhi*. Ela é indicada para indivíduos que vivem ou viajam para áreas onde há alto risco de febre tifoide, bem como para indivíduos em contato próximo com pacientes infectados ou portadores crônicos.

Tabela 12-1 Vacinas bacterianas atuais (2006)

Uso	Bactéria	Doença	Antígeno
Uso comum	<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Difteria	Toxóide
	<i>Clostridium tetani</i>	Tétano	Toxóide
	<i>Bordetella pertussis</i>	Coqueluche	Acelular (proteínas purificadas) ou organismos mortos
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Meningite	Polissacarídeo capsular conjugado a uma proteína carreadora
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Pneumonia	Polissacarídeo capsular, ou polissacarídeo capsular conjugado a uma proteína carreadora
	<i>Neisseria meningitidis</i>	Meningite	Polissacarídeo capsular, ou polissacarídeo capsular conjugado a uma proteína carreadora
Situações especiais	<i>Salmonella typhi</i>	Febre tifoide	Organismos vivos ou polissacarídeo capsular
	<i>Vibrio cholerae</i>	Cólera	Organismos mortos
	<i>Yersinia pestis</i>	Peste	Organismos mortos
	<i>Bacillus anthracis</i>	Antraz	Proteínas parcialmente purificadas
	<i>Mycobacterium bovis</i> (BCG)	Tuberculose	Organismos vivos
	<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia	Organismos vivos
	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Tifo	Organismos mortos
	<i>Coxiella burnetii</i>	Febre Q	Organismos mortos

B. Vacinas de toxóides

(1) A vacina de *Corynebacterium diphtheriae* contém o toxóide (exotoxina tratada com formaldeído). A imunização contra difteria é indicada para todas as crianças, sendo administrada em três doses, aos 2, 4 e 6 meses de idade, com reforços administrados após 1 ano e em intervalos subsequentes.

(2) A vacina de *Clostridium tetani* contém o toxóide tetânico, sendo administrada a todos os indivíduos precocemente e, em seguida, na forma de reforços como proteção contra o tétano.

(3) A vacina de *Bordetella pertussis* contém o toxóide pertussis, entretanto inclui também outras proteínas. Portanto, é descrita na próxima seção.

C. Vacinas de proteínas purificadas

(1) Existem dois tipos de vacinas de *B. pertussis*: vacina acelular contendo proteínas purificadas e vacina contendo

as bactérias mortas inteiras. Atualmente recomenda-se, nos Estados Unidos, a vacina acelular. O principal antígeno da vacina acelular consiste na toxina pertussis inativada (toxóide pertussis); porém, outras proteínas, como a hemaglutinina filamentosa e pertactina, são também requeridas para a proteção total. A toxina pertussis utilizada na vacina é inativada *geneticamente* pela introdução de duas alterações de aminoácidos a fim de eliminar sua atividade tóxica (ADP-ribosilação), porém mantendo sua antigenicidade. Esta é a primeira vacina a conter um toxóide inativado geneticamente. A vacina é indicada a todas as crianças como proteção contra coqueluche. É geralmente administrada em combinação com os toxóides diftérico e tetânico (vacina DPT ou DTaP).

(2) A vacina de *Bacillus anthracis* contém o “antígeno protetor” purificado a partir do organismo. É administrada a indivíduos cuja ocupação os coloca em risco de exposição ao organismo.

Tabela 12-2 Vacinas recomendadas para crianças com idade entre 0-6 anos (2007)¹

Vacinas Bacterianas	Vacinas Virais ²
Toxóide diftérico, toxóide tetânico, pertussis acelular (DTaP)	Hepatite A
<i>Haemophilus influenzae</i> do tipo b (Hib)	Hepatite B
Meningocócica	Gripe
Pneumocócica	Sarampo, caxumba, rubéola (MMR, do inglês, <i>measles, mumps, rubella</i>)
	Poliovírus, inativados
	Rotavírus
	Varicela

¹Uma descrição completa do esquema de vacinação encontra-se disponível no *website* do CDC, www.cdc.gov.

²A vacina do vírus do papiloma humano é recomendada para mulheres com idade de 11-12 anos.

D. Vacinas com bactérias vivas, atenuadas

(1) A vacina contra tuberculose contém uma linhagem viva atenuada de *Mycobacterium bovis* denominada BCG, sendo recomendada, em alguns países, para crianças sob alto risco de exposição à tuberculose ativa.

(2) Uma das vacinas contra a febre tifoide contém *Salmonella typhi* vivas atenuadas. É indicada para indivíduos residentes ou que viajam por regiões onde existe risco elevado de febre tifoide, bem como para indivíduos em contato próximo com pacientes infectados ou portadores crônicos.

(3) A vacina contra tularemia contém células vivas atenuadas de *Francisella tularensis*, sendo utilizada principalmente em indivíduos expostos devido a sua ocupação, como profissionais de laboratório, veterinários e caçadores.

E. Vacinas com bactérias mortas

(1) A vacina de *Vibrio cholerae* contém organismos mortos, sendo administrada a indivíduos que viajam para regiões onde a cólera é endêmica.

(2) A vacina de *Yersinia pestis* contém organismos mortos, sendo indicada para indivíduos com alto risco de contrair a peste.

(3) A vacina contra tifo contém células mortas de *Rickettsia rickettsiae*, sendo utilizada principalmente na imunização de membros das forças armadas.

(4) A vacina contra a febre Q contém células mortas de *Coxiella burnetii*, sendo utilizada para imunizar indivíduos com alto risco de exposição a animais infectados pelo organismo.

Imunidade passiva

As antitoxinas (imunoglobulinas) podem ser utilizadas no tratamento e na prevenção de certas doenças bacterianas. As seguintes preparações encontram-se disponíveis:

(1) A antitoxina **tetânica** é utilizada no tratamento do tétano e em sua prevenção (profilaxia). Como tratamento, uma vez que o objetivo consiste em neutralizar qualquer toxina não ligada a fim de prevenir o agravamento da doença, a antitoxina deve ser prontamente administrada. Na prevenção, a antitoxina é administrada a indivíduos imunizados inadequadamente que apresentam ferimentos contaminados (“sujos”). A antitoxina é produzida em humanos a fim de evitar reações de hipersensibilidade. Além da antitoxina, estes indivíduos devem receber o toxoide tetânico. Este é um exemplo de imunidade **passiva-ativa**. O toxoide e a antitoxina devem ser administrados em sítios corporais distintos para evitar que a antitoxina neutralize o toxoide.

(2) A antitoxina **botulínica** é utilizada no tratamento de botulismo. Uma vez que a antitoxina pode neutralizar a toxina não ligada, impedindo a progressão da doença, ela deve ser prontamente administrada. Ela contém anticorpos contra as toxinas botulínicas A, B, e E, os tipos de ocorrência mais comum. A antitoxina é produzida em cavalos, de modo que a hipersensibilidade pode ser um problema.

(3) A antitoxina **diftérica** é utilizada no tratamento de difteria. A antitoxina pode neutralizar a toxina não ligada, prevenindo a progressão da doença; portanto, a antitoxina deve ser prontamente administrada. A antitoxina é produzida em cavalos, de modo que a hipersensibilidade pode ser um problema.



CONCEITOS-CHAVE

- A imunidade contra determinadas doenças bacterianas pode ser induzida pela imunização com antígenos bacterianos (**imunidade ativa**) ou pela administração de anticorpos pré-formados (**imunidade passiva**).

Imunidade ativa

- A imunidade ativa pode ser obtida com vacinas consistindo em (1) **polissacarídeos capsulares bacterianos, toxoides, bactérias inteiras** (quer mortas, quer vivas atenuadas) ou (2) **proteínas purificadas** isoladas a partir das bactérias.
- **Vacinas contendo polissacarídeos capsulares** como o imunógeno são dirigidas contra *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* e *Salmonella typhi*. O polissacarídeo capsular presente na vacina pneumocócica, vacina meningocócica e vacina de H. influenzae é conjugado a uma proteína carreadora para intensificar a resposta de anticorpos.
- Duas vacinas contêm **toxoides** como o imunógeno: as vacinas contra **difteria e tétano**. O toxoide corresponde a uma **toxina inativada** que perdeu sua capacidade de provocar a doença, porém manteve sua imunogenicidade. (A vacina pertussis também contém toxoide, entretanto também contém outras proteínas bacterianas, sendo descrita na próxima seção.)

- Duas vacinas contêm proteínas bacterianas purificadas como o imunógeno. A mais comumente utilizada corresponde à **vacina pertussis acelular**, a qual, em combinação com os toxoides diftérico e tetânico, é recomendada para todas as crianças. A **vacina contra antraz** também contém proteínas purificadas, mas recomendada apenas para indivíduos com possibilidade de exposição ao organismo.
- A **vacina BCG** contra a tuberculose contém ***Mycobacterium bovis vivos atenuados***, sendo utilizada em países onde a doença é endêmica. Uma das vacinas contra febre tifoide contém *Salmonella typhi* vivas atenuadas.
- As vacinas contra cólera, peste, tifo e febre Q contêm **bactérias inteiras mortas**. Essas vacinas são utilizadas apenas na proteção de indivíduos com possibilidade de serem expostos.

Imunidade passiva

- A imunidade passiva na forma de **antitoxinas** encontra-se disponível para a prevenção e o tratamento de **tétano, botulismo e difteria**. Essas três doenças são causadas por exotoxinas. As **antitoxinas** (anticorpos contra as exotoxinas) neutralizam as exotoxinas, impedindo seus efeitos tóxicos.

Imunidade passiva-ativa

- Envolve o fornecimento de proteção imediata (porém de curto prazo) na forma de anticorpos, assim como proteção de longo prazo na forma de imunização ativa. Um excelente exemplo do uso de imunidade passiva-ativa corresponde à prevenção de

tétano em indivíduo não imunizado que apresenta ferimento contaminado. Tanto a antitoxina tetânica como o toxoide tetânico devem ser administrados. Devem ser administrados em sítios distintos a fim de que os anticorpos da antitoxina não neutralizem o toxoide.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

A **esterilização** é a eliminação ou remoção de *todos* os micro-organismos, incluindo os esporos bacterianos, os quais são altamente resistentes. A esterilização é usualmente realizada pela autoclavagem, que consiste na exposição a vapor a 121°C, sob pressão de 15 lb/pol², por 15 minutos. Instrumentos cirúrgicos, que podem ser danificados por calor úmido, geralmente são esterilizados por meio da exposição ao gás óxido de etileno, enquanto a maioria das soluções intravenosas é esterilizada por filtração.

A **desinfecção** consiste na morte de muitos micro-organismos, mas não de todos. Para uma desinfecção adequada, os patógenos devem ser mortos, apesar de alguns organismos e os esporos bacterianos poderem sobreviver. Em relação às propriedades de danos aos tecidos, os desinfetantes variam de compostos corrosivos contendo fenol, que devem ser utilizados apenas em objetos inanimados, a compostos menos tóxicos, como etanol e iodo, que podem ser utilizados em superfícies cutâneas. Os compostos químicos empregados para matar micro-organismos na superfície da pele e nas membranas mucosas são denominados **antissépticos**.

TAXA DE MORTE DE MICRO-ORGANISMOS

A morte de micro-organismos ocorre em determinada taxa, dependendo principalmente de duas variáveis: a concentração do agente e o período de tempo em que o agente é aplicado. A taxa de morte é definida pela relação

$$N \propto 1/CT$$

a qual revela que o número de sobreviventes, N , é inversamente proporcional à concentração do agente, C , e ao tempo de aplicação do agente, T . Coletivamente, CT é referido frequentemente como a dose. Dito de outra maneira, o número de micro-organismos mortos é diretamente proporcional a CT . A relação é habitualmente referida em termos de sobreviventes, uma vez que estes são facilmente quantificados

a partir da formação de colônias. A morte é definida como a incapacidade de reproduzir-se. Em determinadas circunstâncias, os restos celulares de bactérias mortas ainda podem acarretar problemas (ver página 57).

AGENTES QUÍMICOS

Os compostos químicos variam significativamente quanto à capacidade de matar os micro-organismos. Uma medida quantitativa dessa variação é expressa como o **coeficiente fenólico**, que corresponde à razão entre a concentração de fenol e a concentração do agente requerida para causar a mesma taxa de morte nas condições padrão do teste.

Os agentes químicos atuam principalmente por um dentre três mecanismos: (1) ruptura da membrana celular contendo lipídeos, (2) modificação de proteínas ou (3) modificação do DNA. Cada um dos seguintes agentes químicos foi classificado em uma das três categorias, embora alguns dos compostos químicos atuem por mais de um mecanismo.

RUPTURA DE MEMBRANAS CELULARES

Álcool

O etanol é amplamente utilizado na limpeza da pele antes da imunização ou venopuntura. Atua principalmente pela desorganização da estrutura lipídica das membranas, mas também desnatura as proteínas. O etanol requer a presença de água para atividade máxima; ou seja, é muito mais efetivo a 70% do que a 100%. Etanol a setenta por cento é frequentemente utilizado como um antisséptico para a limpeza da pele antes da venopuntura. Entretanto, uma vez que não é tão eficaz quanto compostos contendo iodo, estes últimos devem ser utilizados antes da coleta de hemocultura ou introdução de cateteres intravenosos.

Detergentes

Os detergentes são agentes “superfície-ativos” compostos por uma porção hidrofóbica de cadeia longa e lipossolúvel e um grupo hidrofílico polar, que pode ser um cátion, um ânion, ou um grupo não iônico. Estes surfactantes interagem com lipídeos da membrana celular por meio de sua cadeia hidrofóbica, e com a água circundante por meio de seu grupo polar, rompendo, assim, a membrana. Compostos quaternários de amônio, por exemplo, cloreto de benzal-cônio, são detergentes catiônicos amplamente utilizados na antisepsia da pele.

Fenóis

O fenol foi o primeiro desinfetante utilizado em sala cirúrgica (por Lister, por volta de 1860), apesar de ser raramente utilizado nos tempos atuais como desinfetante devido ao fato de ser muito cáustico. O hexaclorofeno, que consiste em um bifenol com seis átomos de cloro, é utilizado em sabões germicidas, porém preocupações quanto à possível neurotoxicidade limitaram seu uso. Outro derivado fenólico corresponde ao cresol (metilfenol), o ingrediente ativo do Lysol. Os fenóis não apenas danificam as membranas, como também desnaturam as proteínas.

MODIFICAÇÃO DE PROTEÍNAS

Cloro

O cloro é utilizado como desinfetante na purificação de suprimentos de água e no tratamento de piscinas. Também corresponde ao componente ativo do hipoclorito (água sanitária, Clorox), o qual é utilizado como desinfetante em residências e hospitais. O cloro é um agente oxidante potente que provoca a morte por promover a ligação cruzada de grupos sulfidril essenciais de enzimas, originando o dissulfeto inativo.

Iodo

O iodo é o antisséptico cutâneo mais efetivo utilizado na prática médica, devendo ser utilizado antes da coleta de uma hemocultura ou da introdução de cateteres intravenosos, uma vez que a contaminação pela microbiota da pele, bem como por *Staphylococcus epidermidis*, pode representar um problema. O iodo é fornecido em duas formas:

(1) A tintura de iodo (solução a 2% de iodo e iodeto de potássio em etanol) é utilizada para preparar a pele antes de uma coleta de sangue. Por poder irritar a pele, a tintura de iodo deve ser removida com álcool.

(2) Iodóforos são complexos de iodo com detergentes, frequentemente utilizados no preparo da pele antes de cirurgias, uma vez que são menos irritantes que a tintura de iodo. O iodo, assim como o cloro, é um oxidante que inativa enzimas contendo sulfidril. Também se liga especificamente a resíduos de tirosina em proteínas.

Metais pesados

O mercúrio e a prata exibem a maior atividade antibacteriana dentre os metais pesados, sendo os mais amplamente utilizados na medicina. Atuam ligando-se aos grupos sulfidril, bloqueando, assim, a atividade enzimática. O timerosal (Merthiolate) e a merbromina (Mercurocromo), que contêm mercúrio, são utilizados como antissépticos cutâneos. O nitrato de prata em gotas é utilizado na prevenção de oftalmia gonocócica neonatal. A sulfadiazina de prata é utilizada na prevenção de infecções de ferimentos por queimadura.

Peróxido de hidrogênio

O peróxido de hidrogênio é utilizado como antisséptico na limpeza de ferimentos e para desinfetar lentes de contato. Sua eficácia é limitada pela capacidade do organismo produzir catalase, enzima que degrada H_2O_2 . (As borbulhas produzidas quando o peróxido é aplicado nos ferimentos são formadas pelo oxigênio originado a partir da clivagem do H_2O_2 pela catalase tissular.) O peróxido de hidrogênio é um agente oxidante que ataca os grupos sulfidril, inibindo, assim, a atividade enzimática.

Formaldeído e glutaraldeído

O formaldeído, disponível na forma de solução a 37% em água (Formalina), promove a desnaturação de proteínas e ácidos nucleicos. Tanto as proteínas quanto os ácidos nucleicos contêm grupos essenciais $-NH_2$ e $-OH$, que são os principais sítios de alquilação pelo grupo hidroximetil do formaldeído. O glutaraldeído, que possui dois grupos aldeído reativos, é 10 vezes mais eficaz que o formaldeído, além de ser menos tóxico. Em hospitais, é utilizado na esterilização de equipamentos de terapia respiratória.

Óxido de etileno

O gás óxido de etileno é amplamente utilizado em hospitais na esterilização de materiais termossensíveis, como instrumentos cirúrgicos e plásticos. Provoca a morte por meio da alquilação de proteínas e ácidos nucleicos. Isto é, o grupo hidroxietil ataca os átomos de hidrogênio reativos presentes em grupos amino e hidroxil essenciais.

Ácidos e álcalis

Ácidos fortes e álcalis provocam a morte pela desnaturação de proteínas. Embora a maioria das bactérias seja suscetível a NaOH a 2%, é importante observar que *Mycobacterium tuberculosis* e outras micobactérias são relativamente resistentes a ele, que é utilizado no laboratório clínico para liquefazer o escarro antes da cultura do organismo. Ácido fracos, como os ácidos benzoico, propiônico e cítrico, são frequentemente utilizados como conservantes de alimentos, uma vez que são bacteriostáticos. A ação desses ácidos é parcialmente uma função da porção orgânica, por exemplo, benzoato, assim como do pH baixo.

MODIFICAÇÃO DE ÁCIDOS NUCLEICOS

Uma variedade de corantes não apenas cora os micro-organismos, mas também inibe seu crescimento. Um desses corantes é o cristal violeta (violeta de genciana), o qual é utilizado como antisséptico cutâneo. Sua ação baseia-se na ligação da molécula do corante de carga positiva aos grupos fosfato de carga negativa dos ácidos nucleicos. Verde malaquita, um cristal violeta do tipo trifetilamina, é um componente do meio de Löwenstein-Jensen, utilizado para cultivar *M. tuberculosis*. O corante inibe o crescimento de organismos indesejados no escarro durante o período de incubação de 6 semanas.

■ AGENTES FÍSICOS

Os agentes físicos atuam pela transmissão de energia na forma de calor ou radiação, ou pela remoção dos organismos por filtração.

CALOR

A energia térmica pode ser aplicada de três maneiras: na forma de calor úmido (por fervura ou autoclavagem), calor seco ou por pasteurização. Em geral, o calor provoca a morte pela desnaturação de proteínas, embora danos à membrana e clivagem enzimática do DNA também possam estar envolvidos. O calor úmido promove a esterilização a uma temperatura mais baixa que o calor seco, uma vez que a água auxilia na ruptura de ligações não covalentes como, por exemplo, pontes de hidrogênio, que mantêm unidas as cadeias proteicas em suas estruturas secundária e terciária.

A esterilização por calor úmido, usualmente a **autoclavagem**, corresponde ao método de esterilização utilizado com mais frequência. Uma vez que os **esporos** bacterianos são resistentes à **ebulição** (100°C ao nível do mar), eles devem ser expostos a temperaturas mais altas; esse processo só pode ser realizado com um aumento na pressão. Com esse objetivo, utiliza-se uma autoclave, em que o vapor, a uma pressão de 15 lb/pol², atinge temperatura de 121°C, sendo esta mantida por 15-20 minutos. Esse processo mata até mesmo os esporos altamente termorresistentes de *Clostridium botulinum*, a causa do botulismo, com margem de segurança. Para testar a eficácia do processo de autoclavagem, são utilizados organismos formadores de esporos, como, por exemplo, membros do gênero *Clostridium*.

A esterilização por calor seco, ao contrário, requer temperaturas na faixa de 180°C por 2 horas. Esse processo é utilizado principalmente para vidraria, sendo utilizado com menor frequência que a autoclavagem.

A **pasteurização**, utilizada principalmente para o leite, consiste no aquecimento do leite a 62°C por um período de 30 minutos, seguido por rápido esfriamento. (A pasteurização “rápida” a 72°C por 15 segundos é frequentemente utilizada.) Isso é suficiente para matar as células vegetativas

de patógenos transmitidos pelo leite, por exemplo, *Mycobacterium bovis*, *Salmonella*, *Streptococcus*, *Listeria* e *Brucella*, mas não esteriliza o leite.

RADIAÇÃO

Os dois tipos de radiação utilizados para matar micro-organismos são a **luz ultravioleta (UV)** e **raios-X**. A maior atividade antimicrobiana da luz UV ocorre a 250-260 nm, que corresponde à região de comprimento de onda de absorção máxima pelas bases púricas e pirimídicas do DNA. A lesão mais importante causada pela irradiação UV consiste na formação de dímeros de timina, embora também ocorra a adição de grupos hidroxil às bases. Como resultado, a replicação de DNA é inibida, tornando o organismo incapaz de crescer. As células possuem mecanismos de reparo de danos induzidos por UV, que envolvem a clivagem de dímeros na presença de luz visível (fotorreativação) ou excisão de bases danificadas, que não depende de luz visível (reparo na ausência de luz). Uma vez que a radiação UV pode causar danos à córnea e à pele, o uso de irradiação UV na medicina é limitada. Entretanto, é utilizada em hospitais para matar organismos transmitidos pelo ar, especialmente em salas cirúrgicas que não se encontram em uso. Os esporos bacterianos são bastante resistentes e requerem uma dose até 10 vezes superior àquela das bactérias vegetativas.

Os raios-X exibem maior energia e poder de penetração que a radiação UV e causam a morte principalmente pela produção de radicais livres, por exemplo, produção de radicais hidroxil a partir da hidrólise da água. Esses radicais altamente reativos podem romper as ligações covalentes do DNA, matando, assim, o organismo. Compostos contendo sulfidril, como o aminoácido cisteína, podem proteger o DNA contra o ataque de radicais livres. Outro mecanismo consiste em um ataque direto sobre uma ligação covalente do DNA, resultando na ruptura da cadeia. No entanto, esse processo é provavelmente menos importante que o mecanismo envolvendo radicais livres.

Os raios-X matam prontamente as células vegetativas, porém os esporos são acentuadamente resistentes, provavelmente em virtude de seu baixo teor de água. Os raios-X são utilizados na medicina para a esterilização de itens termossensíveis, como suturas e luvas cirúrgicas, bem como itens plásticos, como seringas.

FILTRAÇÃO

A filtração é o método preferencial de esterilização de determinadas soluções, como aquelas contendo componentes termossensíveis. No passado, as soluções para uso intravenoso eram submetidas à autoclave, no entanto a endotoxina termorresistente das paredes celulares de bactérias gram-negativas mortas causava febre nos receptores das soluções.

Desse modo, atualmente, as soluções são filtradas a fim de que se tornem **livres de pirogênio** antes da autoclavagem.

O filtro mais comumente utilizado é composto de nitrocelulose e possui poros com tamanho de 0,22 μm . Este

tamanho promove a retenção de todas as bactérias e esporos. Os filtros atuam pela captura física de partículas maiores que a dimensão do poro e retenção de partículas um pouco menores pela atração eletrostática das partículas aos filtros.



CONCEITOS-CHAVE

- A esterilização consiste na **morte de todas** as formas de vida microbiana, incluindo os esporos bacterianos. Os **esporos** são **resistentes à fervura**, de modo que a esterilização de equipamentos médicos é realizada tipicamente a 121°C por 15 minutos em autoclave. A esterilização de materiais termossensíveis é realizada pela exposição ao óxido de etileno, enquanto os líquidos podem ser esterilizados por filtração.
- A **desinfecção** consiste na **redução do número de bactérias** a um nível suficientemente baixo, de modo que a ocorrência de doença seja improvável. Os esporos e algumas bactérias sobreviverão. Por exemplo, a desinfecção do suprimento de água é obtida pelo tratamento com cloro. A desinfecção da pele antes de uma venopuntura é realizada pelo tratamento com etanol a 70%. Os desinfetantes suaves o suficiente para serem aplicados sobre a pele e outros tecidos, como etanol a 70%, são denominados **antissépticos**.
- A morte de micróbios por agentes químicos ou radiação é proporcional à **dose**, a qual é definida como o produto da concentração multiplicada pelo tempo de exposição.
- Os agentes químicos matam as bactérias por uma dentre três ações: ruptura dos lipídeos das membranas celulares, modificação de proteínas ou modificação do DNA.
- Os agentes físicos matam (ou removem) bactérias por um dentre três processos: calor, radiação ou filtração.
- O calor geralmente é aplicado em temperaturas acima da ebulição (121°C) a fim de matar os esporos, entretanto materiais termossensíveis, como o leite, são expostos a temperaturas inferiores ao ponto de ebulição (**pasteurização**), promovendo a morte de patógenos presentes no leite, mas não sua esterilização.
- A radiação, como a **luz ultravioleta** e radiação X, é frequentemente utilizada na esterilização de itens termossensíveis. A luz ultravioleta e a radiação X **matam causando danos ao DNA**.
- A filtração é capaz de esterilizar líquidos quando a dimensão dos poros do filtro for pequena o suficiente para reter todas as bactérias e os esporos. Líquidos termossensíveis, por exemplo, fluidos intravenosos, são frequentemente esterilizados por filtração.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

PARTE II

Bacteriologia Clínica

14

Visão Geral dos Principais Patógenos e Introdução às Bactérias Anaeróbias

VISÃO GERAL DOS PRINCIPAIS PATÓGENOS

Os principais patógenos bacterianos são apresentados na Tabela 14-1 e descritos nos Capítulos 15-26. A fim de que o leitor possa concentrar-se nos patógenos importantes, as bactérias de menor importância médica são descritas em um capítulo diferente (ver Capítulo 27).

A Tabela 14-1 é dividida em organismos prontamente corados pela coloração de Gram e aqueles que não o são. Os organismos prontamente corados classificam-se em quatro categorias: cocos gram-positivos, cocos gram-negativos, bacilos gram-positivos e bacilos gram-negativos. Uma vez que existem tantos tipos de bacilos gram-negativos, estes foram separados em três grupos:

- (1) Organismos associados ao trato intestinal;
- (2) Organismos associados ao trato respiratório;
- (3) Organismos oriundos de fontes animais (bactérias zoonóticas).

Para facilitar o entendimento, os organismos associados ao trato intestinal são ainda subdivididos em três grupos: (1) patógenos encontrados dentro e fora do trato intestinal, (2) patógenos encontrados no interior do trato intestinal e (3) patógenos externos ao trato intestinal.

Como ocorre em qualquer classificação envolvendo entidades biológicas, esta não é totalmente precisa. Por exemplo, *Campylobacter* causa doença do trato intestinal, mas está frequentemente associado a uma fonte animal. Entretanto, apesar de algumas imprecisões, a subdivisão do grande número de bacilos gram-negativos nestas categorias funcionais poderá ser útil ao leitor.

Os organismos não corados prontamente pela coloração de Gram classificam-se em seis categorias principais: espécies de *Mycobacterium*, que são bacilos acidorresistentes; espécies de *Mycoplasma*, que não apresentam parede celular e, portanto, não são coradas pela coloração de Gram; espécies de

Treponema e *Leptospira*, que são espiroquetas muito delgadas para serem visualizados quando corados pela coloração de Gram; e espécies de *Chlamydia* e *Rickettsia*, que são coradas adequadamente com o corante Giemsa ou outros corantes especiais, porém fracamente com a coloração de Gram. As espécies de *Chlamydia* e *Rickettsia* são parasitas intracelulares obrigatórios, ao contrário dos membros dos outros quatro gêneros.

A Tabela 14-2 apresenta as 10 doenças bacterianas “notificáveis” mais comuns nos Estados Unidos em 2003, conforme compilado pelo Centro de Controle e Prevenção de Doenças. Observe que somente as doenças notificáveis estão incluídas e que certas condições comuns, como faringite estreptocócica e impetigo, não são incluídas. Duas doenças sexualmente transmissíveis, infecção clamidial e gonorreia, são as doenças significativamente mais comuns dentre as listadas, seguidas pela salmonelose, sífilis e shigelose, as quais ocupam as primeiras cinco posições.

INTRODUÇÃO ÀS BACTERIAS ANAERÓBIAS

Propriedades importantes

Os anaeróbios são caracterizados por sua capacidade de crescer somente em atmosfera contendo menos de 20% de oxigênio, isto é, exibem crescimento pobre ou ausente em atmosfera ambiente. Formam um grupo heterogêneo composto por uma variedade de bactérias, desde aquelas que exibem crescimento mínimo em oxigênio a 20% até aquelas capazes de crescer apenas com oxigênio abaixo de 0,02%. A Tabela 14-3 descreve as necessidades ótimas de oxigênio para vários grupos representativos de organismos. Os aeróbios obrigatórios, como *Pseudomonas aeruginosa*, exibem melhor crescimento na atmosfera ambiente com oxigênio a 20% e nenhum crescimento em condições anaeróbias. Os anaeróbios facultativos, como *Escherichia coli*, podem crescer

Tabela 14-1 Principais patógenos bacterianos

Tipo de organismo	Gênero
Prontamente coradas por Gram	
Cocos gram-positivos	<i>Staphylococcus, Streptococcus, Enterococcus</i>
Cocos gram-negativos	<i>Neisseria</i>
Bacilos gram-positivos	<i>Corynebacterium, Listeria, Bacillus, Clostridium, Actinomyces, Nocardia</i>
Bacilos gram-negativos	
Organismos do trato intestinal	
Patogênicos interna e externamente ao trato	<i>Escherichia, Salmonella</i>
Patogênicos principalmente no interior do trato	<i>Shigella, Vibrio, Campylobacter, Helicobacter</i>
Patogênicos externamente ao trato	Grupo <i>Klebsiella-Enterobacter-Serratia, Pseudomonas</i> , Grupo <i>Proteus-Providencia-Morganella, Bacteroides</i>
Organismos do trato respiratório	<i>Haemophilus, Legionella, Bordetella</i>
Organismos de fontes animais	<i>Brucella, Francisella, Pasteurella, Yersinia</i>
Não prontamente corados por Gram	
Parasitas intracelulares não obrigatórios	<i>Mycobacterium, Mycoplasma, Treponema, Leptospira</i>
Parasitas intracelulares obrigatórios	<i>Chlamydia, Rickettsia</i>

em qualquer das circunstâncias. Organismos aerotolerantes, como *Clostridium histolyticum*, podem exibir certo grau de crescimento no ar, entretanto multiplicam-se de forma mais rápida em uma concentração de oxigênio mais baixa. Organismos microaerofílicos, como *Campylobacter jejuni*, requerem concentração de oxigênio reduzida (aproximadamente 5%) para crescimento ótimo. Os anaeróbios obrigatórios, como *Bacteroides fragilis* e *Clostridium perfringens*, requerem ausência praticamente total de oxigênio. Vários anaeróbios utilizam nitrogênio, em vez de oxigênio, comoceptor terminal de elétrons.

A principal razão da inibição do crescimento de anaeróbios pelo oxigênio consiste na quantidade reduzida (ou ausência) de catalase e superóxido dismutase (SOD) observada nos anaeróbios. A catalase e o SOD eliminam os compostos tóxicos peróxido de hidrogênio e superóxido, formados durante a produção de energia pelo organismo (ver Capítulo 3). Outra razão é a oxidação de grupos sulfidril essenciais das enzimas, sem poder redutor suficiente para regenerá-las.

Além da concentração de oxigênio, o potencial de oxidação-redução (E_h) de um tecido é um determinante importante do crescimento de anaeróbios. Áreas com baixo E_h , como bolsas periodontais, placa dental, e cólon, propiciam crescimento adequado de anaeróbios. Lesões por compressão, que resultam na desvitalização tissular causada por suprimento sanguíneo insuficiente, originam baixo E_h , permitindo o crescimento de anaeróbios e a promoção de doenças.

Anaeróbios de interesse médico

Os anaeróbios de interesse médico são apresentados na Tabela 14-4. Pode-se observar que eles incluem bacilos e cocos, além de organismos tanto gram-positivos quanto gram-ne-

gativos. Os bacilos são divididos em formadores de esporos, por exemplo, *Clostridium*, e os não formadores de esporos, por exemplo, *Bacteroides*. Neste livro, três gêneros de anaeróbios são descritos como os principais patógenos bacterianos, isto é, *Clostridium*, *Actinomyces* e *Bacteroides*. *Streptococcus* é um gênero de importantes patógenos, consistindo em organismos tanto anaeróbios quanto facultativos. Os demais anaeróbios exibem menor importância, sendo discutidos no Capítulo 27.

Infecções clínicas

Muitos dos anaeróbios de importância médica são membros da microbiota normal dos humanos. Como tal, não correspondem a patógenos em seu hábitat normal, causando doença apenas quando deixam esses sítios. Duas exceções

Tabela 14-2 As 10 doenças bacterianas notificáveis mais comuns nos Estados Unidos em 2005¹

Doença	Número de casos
Infecções genitais por clamídias	976.445
Gonorreia	339.593
Salmonelose	45.322
Sífilis	33.278
Coqueluche	25.616
Doença de Lyme	23.305
Shigelose	16.168
Tuberculose	14.097
Doença estreptocócica, grupo A, invasiva	4.715
Infecção por <i>Escherichia coli</i> entero-hemorrágica, O157	2.621

¹O ano mais recente em que dados completos estão disponíveis.

Tabela 14-3 Necessidades ótimas de oxigênio de bactérias representativas

Tipo bacteriano	Organismo representativo	Crescimento nas seguintes condições	
		Aeróbia	Anaeróbia
Aeróbios obrigatórios	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 +	0
Anaeróbios facultativos	<i>Escherichia coli</i>	4 +	3 +
Organismos aerotolerantes	<i>Clostridium histolyticum</i>	1 +	4 +
Microaerófilos	<i>Campylobacter jejuni</i>	0	1 + ¹
Anaeróbios obrigatórios	<i>Bacteroides fragilis</i>	0	4 +

¹*C. jejuni* exibe melhor crescimento (3 +) em 5% de O₂ e 10% de CO₂. É também denominado **capnófilo** em virtude de sua necessidade de CO₂ para crescimento ótimo.

marcantes são *Clostridium botulinum* e *Clostridium tetani*, os agentes do botulismo e tétano, respectivamente, que são organismos do solo. *C. perfringens*, outro importante patógeno de humanos, é encontrado no cólon e no solo.

As doenças causadas por membros anaeróbios da microbiota normal caracterizam-se por abscessos, localizados mais frequentemente no cérebro, nos pulmões, no trato genital feminino, no trato biliar, e em outros sítios intra-abdominais. A maioria dos abscessos contém mais de um organismo, quer múltiplos anaeróbios, quer uma mistura de anaeróbios e anaeróbios facultativos. Acredita-se que os anaeróbios facultativos consumam oxigênio suficiente, permitindo o crescimento dos anaeróbios.

Três importantes achados no exame físico que levam à suspeita de infecção anaeróbia são secreção fétida, presença de gás no tecido e necrose de tecido. Além disso, infecções associadas à aspiração pulmonar, à cirurgia intestinal, ao aborto, ao câncer, ou a mordeduras por humanos ou animais frequentemente envolvem anaeróbios.

Diagnóstico laboratorial

Dois aspectos do diagnóstico microbiológico de uma infecção anaeróbia são importantes, antes mesmo da cultura do espécime: (1) obtenção do espécime apropriado e (2) o rápido transporte do espécime ao laboratório em condições anaeróbias.

Um espécime apropriado é aquele que não contém membros da microbiota normal que poderiam confundir a interpretação. Por exemplo, espécimes como sangue, fluido pleural, pus e aspirados transtraqueais são apropriados, ao contrário do escarro e das fezes.

No laboratório, as culturas são manipuladas e incubadas em condições anaeróbias. Além dos critérios diagnósticos usuais da coloração de Gram, morfologia e reações bioquímicas, a técnica especial de cromatografia gasosa é importante. Nesse procedimento, são quantificados ácidos orgânicos, como os ácidos fórmico, acético e propiônico.

Tratamento

Em geral, a drenagem cirúrgica do abscesso e a administração de fármacos antimicrobianos são indicadas. Fármacos habitualmente utilizados no tratamento de infecções anaeróbias são penicilina G, cefoxitina, cloranfenicol, clindamicina e metronidazol. Observe, no entanto, que vários isolados do importante patógeno *B. fragilis* produzem β-lactamases, sendo, portanto, resistentes à penicilina.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

Tabela 14-4 Bactérias anaeróbias de interesse médico

Morfologia	Coloração de Gram	Gênero
Bacilos formadores de esporos	+	<i>Clostridium</i>
	-	Nenhum
Bacilos não formadores de esporos	+	<i>Actinomyces</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Propionibacterium</i>
	-	<i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i>
Cocos não formadores de esporos	+	<i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Streptococcus</i>
	-	<i>Veillonella</i>

Há dois gêneros de cocos gram-positivos de importância médica: *Staphylococcus* e *Streptococcus*. Dois dos mais importantes patógenos de humanos, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes*, são descritos neste capítulo. Os estafilococos e estreptococos são imóveis e não formam esporos.

Tanto os estafilococos como os estreptococos são cocos gram-positivos, apesar de serem diferenciados por dois critérios principais:

(1) Microscopicamente, os estafilococos apresentam-se como agrupamentos semelhantes a cachos de uvas, enquanto os estreptococos formam cadeias;

(2) Bioquimicamente, os estafilococos produzem catalase (i.e., degradam peróxido de hidrogênio), ao contrário dos estreptococos.

STAPHYLOCOCCUS

Doenças

Staphylococcus aureus causa abscessos, várias infecções piogênicas (p. ex., endocardite, artrite séptica e osteomielite), intoxicação alimentar, síndrome da pele escaldada e síndrome do choque tóxico. O organismo é uma das causas mais comuns de pneumonia hospitalar, septicemia, e infecções de feridas cirúrgicas. É uma importante causa de infecções cutâneas, como foliculite, celulite e impetigo. *Staphylococcus epidermidis* pode causar endocardite e infecções em articulações prostéticas. *Staphylococcus saprophyticus* causa infecções do trato urinário. A síndrome de Kawasaki é uma doença de etiologia desconhecida, que pode ser causada por determinadas linhagens de *S. aureus*.

Propriedades importantes

Os estafilococos são cocos gram-positivos esféricos, organizados em agrupamentos irregulares semelhantes a cachos de uvas (ver Prancha Colorida 1). Todos os estafilococos produ-

zem **catalase**, ao contrário dos estreptococos (a catalase degrada H_2O_2 a O_2 e H_2O). A catalase é um importante fator de virulência, uma vez que o H_2O_2 é microbicida e sua degradação limita a capacidade de os neutrófilos promoverem a morte.

Três espécies de estafilococos são patógenos de humanos: *S. aureus*, *S. epidermidis* e *S. saprophyticus* (Tabela 15-1). Das três, *S. aureus* é a mais importante. *S. aureus* distingue-se das demais principalmente pela produção de **coagulase**. A **coagulase** é uma enzima que provoca a coagulação do plasma por ativar a protrombina, originando trombina. A trombina, então, catalisa a ativação de fibrinogênio, originando o coágulo de fibrina. *S. epidermidis* e *S. saprophyticus* são frequentemente referidos como estafilococos coagulase-negativos (ver Prancha Colorida 15).

S. aureus produz um pigmento carotenóide que confere uma coloração dourada a suas colônias. Este pigmento aumenta a patogenicidade do organismo por inativar o efeito microbicida de superóxidos e outras espécies reativas de oxigênio no interior dos neutrófilos. *S. epidermidis* não sintetiza esse pigmento e forma colônias brancas. A virulência de *S. epidermidis* é significativamente menor que aquela de *S. aureus*. Outras duas características também diferenciam essas espécies, ou seja, *S. aureus* usualmente fermenta manitol e provoca a hemólise de hemácias, ao contrário das demais.

Mais de 90% das linhagens de *S. aureus* contêm plasmídeos que codificam β -lactamase, a enzima que degrada diversas penicilinas, mas não todas. Algumas linhagens de *S. aureus* são resistentes às penicilinas resistentes à β -lactamase, como metecilina e nafcilina, devido a alterações na proteína de ligação à penicilina de sua membrana celular. Essas linhagens são comumente conhecidas como *S. aureus* resistentes à metecilina (MRSA, do inglês, *methicillin-resistant S. aureus*) ou *S. aureus* resistentes à nafcilina (NRSA, do inglês, *nafcillin-resistant S. aureus*). Linhagens raras, denominadas

Tabela 15-1 Estafilococos de importância médica

Espécie	Produção de coagulase	Hemólise típica	Características importantes ¹	Doença típica
<i>S. aureus</i>	+	Beta	Proteína A na superfície	Abscesso, intoxicação alimentar, síndrome do choque tóxico
<i>S. epidermidis</i>	-	Ausente	Sensível à novobiocina	Infecção de válvulas cardíacas prostéticas e próteses de quadril; membro comum da microbiota da pele
<i>S. saprophyticus</i>	-	Ausente	Resistente à novobiocina	Infecção do trato urinário

¹Todos os estafilococos são catalase-positivos.

S. aureus de resistência intermediária à vancomicina (VISA, do inglês, *vancomycin-intermediate S. aureus*), exibindo sensibilidade reduzida à vancomicina, emergiram, bem como linhagens totalmente resistentes à vancomicina.

S. aureus possui vários componentes importantes de parede celular e antígenos.

(1) A **proteína A** é a principal proteína da parede celular. Ela corresponde a um importante fator de virulência, uma vez que se liga à porção Fc da IgG no sítio de ligação do complemento, impedindo, assim, a ativação do complemento. Como consequência, não há produção de C3b, e a opsonização e a fagocitose dos organismos são significativamente reduzidas. A proteína A é utilizada em determinados testes no laboratório clínico porque se liga à IgG e forma um “coaglutinado” com complexos antígeno-anticorpo. Os estafilococos coagulase-negativos não produzem a proteína A.

(2) Os ácidos teicoicos são polímeros de ribitol fosfato. Medeiam a adesão dos estafilococos às células mucosas e desempenham um papel na indução de choque séptico.

(3) A cápsula polissacarídica também é um importante fator de virulência. Existem 12 sorotipos, embora os tipos 5 e 8 sejam responsáveis por 85% das infecções. A cápsula é pouco imunogênica, fato que dificultou a produção de uma vacina efetiva.

(4) Receptores de superfície para bacteriófagos estafilocócicos específicos permitem a “tipagem fágica” de linhagens com objetivos epidemiológicos. Os ácidos teicoicos compõem parte desses receptores.

(5) A maioria das linhagens de *S. aureus* é revestida por uma pequena quantidade de cápsula polissacarídica (microcápsula), a qual é antifagocitária. Existem 11 sorotipos com base na antigenicidade do polissacarídeo capsular.

(6) O peptidoglicano de *S. aureus* exibe propriedades do tipo endotoxina, isto é, pode estimular a produção de citocinas pelos macrófagos, como também pode ativar as cascatas do complemento e de coagulação. Isso explica a capacidade de *S. aureus* causar os achados clínicos do choque séptico, embora não possua endotoxina.

Transmissão

Os seres humanos correspondem ao reservatório de estafilococos. O **nariz é o principal sítio de colonização de *S.***

aureus e aproximadamente 30% dos indivíduos são colonizados em algum momento. O estado de portador nasal crônico aumenta o risco de infecção por *S. aureus*. A pele, especialmente de profissionais hospitalares e pacientes, também corresponde a um sítio comum de colonização por *S. aureus*. O contato manual representa um importante mecanismo de transmissão, e a lavagem das mãos diminui a transmissão.

S. aureus também é encontrado na vagina de aproximadamente 5% das mulheres, predispondo-as à síndrome do choque tóxico. Fontes adicionais de infecções estafilocócicas estão associadas a lesões humanas e fômites, como toalhas e roupas contaminadas por essas lesões.

Doenças causadas por *S. aureus* são favorecidas por um ambiente altamente contaminado (p. ex., familiares apresentando furúnculos) e por um sistema imune comprometido. A imunidade humoral reduzida, incluindo baixos níveis de anticorpos, complemento ou neutrófilos, predispõe especialmente a infecções estafilocócicas. Diabetes e uso de fármacos intravenosos predispõem a infecções por *S. aureus*. Pacientes acometidos por doença granulomatosa crônica (DGC), doença caracterizada por uma falha na capacidade de neutrófilos matarem as bactérias, são especialmente propensos a infecções por *S. aureus* (ver Capítulo 68).

S. epidermidis é encontrado principalmente na pele de humanos e pode atingir a corrente sanguínea a partir do sítio de entrada de cateteres intravenosos na pele. *S. saprophyticus* é encontrado principalmente na mucosa do trato genital de mulheres jovens e, a partir desse sítio, podem ascender até a bexiga, causando infecções do trato urinário.

Patogênese

A. *Staphylococcus aureus*

S. aureus causa doença por meio da produção de toxinas e pela indução de inflamação piogênica. A lesão típica de infecção por *S. aureus* é o **abscesso**. Os abscessos sofrem necrose central e geralmente drenam para o exterior (p. ex., furúnculos), mas os organismos podem também ser disseminados na corrente sanguínea. **Corpos estranhos**, como suturas e cateteres intravenosos, são importantes fatores predisponentes à infecção por *S. aureus*.

Várias toxinas e enzimas importantes são produzidas por *S. aureus*. Três exotoxinas clinicamente importantes são

a enterotoxina, a toxina da síndrome do choque tóxico e a esfoliatina.

(1) A **enterotoxina** causa intoxicação alimentar, caracterizada por vômito proeminente e diarreia aquosa não sangüinolenta. A toxina atua como um superantígeno no interior do trato gastrointestinal, estimulando a liberação de grandes quantidades de interleucina-1 (IL-1) e interleucina-2 (IL-2) por macrófagos e células T auxiliares, respectivamente. O vômito proeminente é aparentemente causado por citocinas liberadas pelas células linfóides, estimulando o sistema nervoso entérico a ativar o centro de vômito no cérebro. A enterotoxina é relativamente termorresistente e, desse modo, não é inativada pela cocção rápida. É resistente ao ácido gástrico, bem como às enzimas do estômago e jejuno. Há seis tipos imunológicos de enterotoxinas, tipos A-F.

(2) A **toxina da síndrome do choque tóxico** (TSST, do inglês, *toxic shock syndrome toxin*) causa choque tóxico, especialmente em mulheres menstruadas fazendo uso de absorvente higiênico interno, ou em indivíduos apresentando infecções de ferimentos. O choque tóxico também ocorre em pacientes utilizando tampão nasal para estancar sangramento nasal. A TSST é produzida localmente por *S. aureus* na vagina, no nariz ou em outro sítio infectado. A toxina atinge a corrente sanguínea causando uma toxemia. As hemoculturas são tipicamente negativas quanto ao crescimento de *S. aureus*.

A TSST é um superantígeno e causa choque tóxico por estimular a liberação de grandes quantidades de IL-1, IL-2, e fator de necrose tumoral (TNF, do inglês, *tumor necrosis factor*) (ver as discussões sobre exotoxinas, no Capítulo 7, e sobre superantígenos, no Capítulo 58). Aproximadamente 5-25% dos isolados de *S. aureus* carregam o gene da TSST. O choque tóxico ocorre em indivíduos que não apresentam anticorpos contra a TSST.

(3) A **esfoliatina** causa a síndrome da “pele escaldada” em crianças. É “epidermolítica” e atua como uma protease que cliva a desmogleína dos desmossomos, levando à separação da epiderme na camada de células granulares.

(4) Várias toxinas podem matar leucócitos (leucocidinas) e causam necrose de tecidos *in vivo*. Dentre elas, uma das mais importantes é a **toxina alfa**, que provoca intensa necrose de pele e hemólise. O efeito citotóxico da toxina alfa é atribuído à formação de orifícios na membrana celular e a consequente perda de substâncias de baixa massa molecular a partir da célula danificada.

Uma segunda toxina importante, a **leucocidina P-V**, é uma toxina formadora de poros que mata as células, especialmente leucócitos, por causar danos às membranas celulares. A importância da leucocidina P-V como fator de virulência é indicada pela grave infecção de pele e tecidos moles causada por linhagens de *S. aureus* resistentes à meticilina que produzem esta leucocidina. Uma pneumonia necrotizante grave é também causada por linhagens de *S. aureus* que produzem leucocidina P-V.

(5) As enzimas incluem **coagulase**, fibrinolisa, hialuronidase, proteases, nucleases e lipases. A coagulase, por promover a coagulação do plasma, atua na contenção do sítio infectado, retardando, assim, a migração de neutrófilos ao sítio. A estafiloquinase é uma fibrinolisa capaz de lisar os trombos.

B. *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus saprophyticus*

Contrariamente a *S. aureus*, estes dois estafilococos coagulase-negativos não produzem exotoxinas. Assim, não causam intoxicação alimentar ou síndrome do choque tóxico, mas causam infecções piogênicas. Por exemplo, *S. epidermidis* é uma importante causa de infecções piogênicas em implantes prostéticos, como válvulas cardíacas e articulações de quadril.

Achados clínicos

As importantes manifestações clínicas causadas por *S. aureus* podem ser divididas em dois grupos: as piogênicas e as mediadas por toxina (Tabela 15-2). *S. aureus* é uma importante causa de infecções de pele, tecido mole, ossos, articulações, pulmões, coração e rins. Na listagem abaixo, as sete primeiras são de origem piogênica, enquanto as últimas três são mediadas por toxinas.

A. *Staphylococcus aureus*: doenças piogênicas

(1) Infecções de pele são muito comuns. Elas incluem impetigo, furúnculos, carbúnculos, paroníquia, celulite, foliculite, hidradenite supurativa, conjuntivite, infecções de pálpebras (blefarite) e infecções de mama pós-parto (mastite). Infecções necrotizantes graves de pele e tecidos moles são causadas por linhagens de *S. aureus* resistentes à meticilina que produzem a leucocidina P-V. Essas infecções são tipicamente adquiridas na comunidade, em vez de adquiridas em hospitais.

Essas linhagens de *S. aureus* resistentes à meticilina e adquiridas na comunidade (CA-MRSA do inglês, *community-acquired, methicillin-resistant S. aureus*) causam infecções severas, especialmente em moradores de rua e usuários de fármacos injetáveis. Atletas cujas atividades envolvem contato pessoal próximo, como lutadores e jogadores de futebol, também apresentam risco. Observe que MRSA adquiridas em hospitais (HA-MRSA do inglês, *hospital-acquired MRSA*) causam aproximadamente 50% de todas as infecções nosocomiais por *S. aureus*. A análise molecular revela que as linhagens CA-MRSA são distintas das linhagens HA-MRSA.

(2) A septicemia (sépsis) pode originar-se a partir de qualquer lesão localizada, especialmente infecções de ferimentos, ou como resultado do uso abusivo de fármacos intravenosos. A sépsis causada por *S. aureus* exibe características clínicas similares àquelas da sépsis causada por certas bactérias gram-negativas, como *Neisseria meningitidis* (ver página 126).

Tabela 15-2 Importantes características da patogênese de estafilococos

Organismo	Tipo de patogênese	Doença típica	Fator predisponente	Mecanismo de prevenção
<i>S. aureus</i>	1. Toxigênico (superantígeno)	Síndrome do choque tóxico	Tampão nasal ou vaginal	Reduzir o tempo de uso do tampão
		Intoxicação alimentar	Armazenamento impróprio de alimentos	Refrigerar os alimentos
	2. Piogênico (abscesso)	Infecção de pele, p. ex., impetigo Infecções de feridas cirúrgicas	Má higiene da pele	Asseio
			Falhas nos procedimentos assépticos	Lavagem das mãos, redução do estado de portador nasal
b. Disseminado	Sépsis, endocardite ¹	Uso de fármacos IV	Reduzir o uso de fármacos IV	
<i>S. epidermidis</i>	Piogênico	Infecções de sítios de cateteres intravenosos e dispositivos prostéticos	Falhas nos procedimentos assépticos ou na pronta remoção de cateteres IV	Lavagem das mãos; pronta remoção de cateteres IV
<i>S. saprophyticus</i>	Piogênico	Infecção do trato urinário	Atividade sexual	

IV = intravenoso.

¹Para simplificar, várias formas de doenças disseminadas causadas por *S. aureus*, p. ex., osteomielite, artrite, não foram incluídas na tabela.

(3) A endocardite pode ocorrer em válvulas cardíacas normais ou prostéticas, especialmente a endocardite direita (válvula tricúspide) em usuários de fármacos injetáveis. (A endocardite de válvulas prostéticas é frequentemente causada por *S. epidermidis*.)

(4) A osteomielite e a artrite podem surgir por disseminação hematogênica, a partir de um foco infectado distante, ou por introdução localizada em um sítio de ferimento. *S. aureus* é uma causa muito comum dessas doenças, especialmente em crianças.

(5) Infecções de feridas pós-cirúrgicas são uma importante causa de morbidade e mortalidade em hospitais. *S. aureus* é a causa mais comum.

(6) A pneumonia pode ocorrer em pacientes pós-cirúrgicos ou após uma infecção respiratória viral, especialmente a gripe. A pneumonia estafilocócica frequentemente leva a empiema ou abscesso pulmonar; em muitos hospitais é a causa mais comum de pneumonia nosocomial, em especial a pneumonia associada à ventilação em unidades de terapia intensiva. CA-MRSA causa uma grave pneumonia necrotizante.

(7) Os abscessos podem ocorrer em qualquer órgão quando o organismo circula na corrente sanguínea (bacteriemia). Esses abscessos são frequentemente denominados “abscessos metastáticos”, uma vez que ocorrem devido à disseminação das bactérias a partir do sítio original.

B. *Staphylococcus aureus*: doenças mediadas por toxina

(1) A intoxicação alimentar (gastrenterite) é causada pela ingestão de enterotoxina, a qual é pré-formada nos alimentos e, portanto, apresenta um curto período de incubação (1-8 horas). Na intoxicação alimentar estafilocócica, o vômito é tipicamente mais proeminente do que a diarreia.

(2) A síndrome do choque tóxico caracteriza-se por febre, hipotensão, uma erupção cutânea difusa, macular, simi-

lar a uma queimadura de sol, que progride à descamação, e envolvimento de três ou mais dos seguintes órgãos: fígado, rim, trato gastrointestinal, sistema nervoso central, músculos ou sangue.

(3) A síndrome da pele escaldada caracteriza-se por febre, grandes vesículas e uma erupção macular eritematosa. Grandes áreas da pele descamam, há exsudação de fluido seroso e pode ocorrer um desequilíbrio eletrolítico. Pode haver perda de cabelos e unhas. A recuperação usualmente ocorre em um período de 7-10 dias. Essa síndrome ocorre com maior frequência em crianças.

C. *Staphylococcus aureus*: síndrome de Kawasaki

A síndrome de Kawasaki (SK) é uma doença de etiologia desconhecida, discutida aqui por várias de suas características assemelham-se à síndrome do choque tóxico causada pelos superantígenos de *S. aureus* (e *S. pyogenes*). A SK é uma vasculite envolvendo artérias pequenas e médias, especialmente as artérias coronárias.

Clinicamente, a SK é caracterizada por febre alta que perdura por pelo menos 5 dias, conjuntivite bilateral não purulenta, lesões nos lábios e mucosa oral (como língua de framboesa, edema labial e eritema da orofaringe), uma erupção difusa eritematosa e maculopapular, eritema e edema nas mãos e pés que frequentemente progridem à descamação e linfadenopatia cervical.

O achado clínico mais característico da SK corresponde ao comprometimento cardíaco, especialmente miocardite, arritmia e regurgitação envolvendo as válvulas mitral e aórtica. A principal causa de morbidade e mortalidade na SK é o aneurisma das artérias coronárias.

A SK é muito mais comum em crianças de ascendência asiática, levando à especulação de que certos alelos do complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*) podem predispor à

doença. É a uma doença de crianças com menos de 5 anos de idade, ocorrendo frequentemente em pequenos surtos. Ocorre em nível mundial, mas é, muito mais comum no Japão.

Não há qualquer teste diagnóstico laboratorial definitivo para a SK. A terapia efetiva consiste em altas doses de imunoglobulinas (IVIG), que prontamente reduz a febre e demais sintomas, e, o mais importante, reduz significativamente a ocorrência de aneurismas.

D. *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus saprophyticus*

Existem dois estafilococos **coagulase-negativos** de importância médica: *S. epidermidis* e *S. saprophyticus*. As infecções por *S. epidermidis* são quase sempre adquiridas em hospitais, enquanto as infecções por *S. saprophyticus* são quase sempre adquiridas na comunidade.

S. epidermidis é membro da microbiota humana normal da pele e de membranas mucosas, no entanto pode atingir a corrente sanguínea (bacteriemia), originando infecções metastáticas, especialmente no sítio de implantes. Comumente infecta cateteres intravenosos e implantes prostéticos, por exemplo, válvulas cardíacas prostéticas (endocardite), enxertos vasculares e articulações prostéticas (artrite ou osteomielite) (Tabela 15-2). *S. epidermidis* é também uma importante causa de sépsis em neonatos e de peritonite em pacientes apresentando insuficiência renal e submetidos à diálise peritoneal por cateter de longa duração. Esse organismo corresponde à bactéria mais comum a causar infecções em derivações de fluido cerebrospinal.

Linhagens de *S. epidermidis* que produzem um glicocálix apresentam maior probabilidade de aderir a materiais de implantes prostéticos e, portanto, exibem maior probabilidade de infectar esses implantes, quando comparadas a linhagens que não produzem um glicocálix. Os profissionais hospitalares são um importante reservatório de linhagens de *S. epidermidis* resistentes a antibióticos.

S. saprophyticus causa infecções do trato urinário, particularmente em mulheres jovens sexualmente ativas. A maioria das mulheres que apresenta essa infecção manteve relação sexual nas 24 horas prévias. Após *Escherichia coli*, esse organismo é a principal causa de infecções do trato urinário adquiridas na comunidade em mulheres jovens.

Diagnóstico laboratorial

Esfregaços de lesões estafilocócicas revelam cocos gram-positivos em agrupamentos semelhantes a cachos de uvas. Culturas de *S. aureus* tipicamente originam colônias amarelo-douradas, geralmente beta-hemolíticas. *S. aureus* é **coagulase-positivo**. O ágar manitol-sal é comumente empregado na varredura de *S. aureus*. Culturas de estafilococos coagulase-negativos tipicamente originam colônias brancas e não hemolíticas. Os dois estafilococos coagulase-negativos são diferenciados com base em sua rea-

ção ao antibiótico novobiocina: *S. epidermidis* é sensível, enquanto *S. saprophyticus* é resistente. Não existem testes sorológicos ou cutâneos de utilidade geral. No caso da síndrome do choque tóxico, o isolamento de *S. aureus* não é requerido para o diagnóstico desde que os critérios clínicos sejam compatíveis.

Para fins epidemiológicos, *S. aureus* pode ser subdividido em subgrupos com base na suscetibilidade do isolado clínico a lise por uma variedade de bacteriófagos. Um indivíduo portando *S. aureus* do mesmo grupo fágico que aquele responsável pelo surto pode ser a fonte das infecções.

Tratamento

Nos Estados Unidos, 90% ou mais das linhagens de *S. aureus* são resistentes à penicilina G. A maioria dessas linhagens produz **β -lactamase**. Esses organismos podem ser tratados com penicilinas resistentes à β -lactamase, por exemplo, nafcilina ou cloxacilina, algumas cefalosporinas e vancomicina. O tratamento com a combinação de penicilina sensível à β -lactamase, por exemplo, amoxicilina, e inibidor de β -lactamase, por exemplo, ácido clavulânico, é também útil.

Aproximadamente 20% das linhagens de *S. aureus* são resistentes à metilina ou resistentes à nafcilina em virtude de proteínas de ligação à penicilina modificadas. Essas linhagens resistentes de *S. aureus* são frequentemente abreviadas por MRSA ou NRSA, respectivamente. Tais organismos podem causar surtos significativos, especialmente em hospitais. O fármaco de escolha para esses estafilococos é a vancomicina, algumas vezes associada à gentamicina. Trime-toprim-sulfametoxazol ou clindamicina podem ser utilizados no tratamento de infecções sem risco à vida causadas por esses organismos. Observe que essas linhagens MRSA são resistentes a todos os fármacos betalactâmicos, incluindo penicilinas e cefalosporinas.

Linhagens de *S. aureus* exibindo resistência intermediária (denominadas linhagens VISA) e resistência total à vancomicina foram isoladas de pacientes. Essas linhagens são tipicamente também resistentes a metilina/nafcilina, tornando seu tratamento muito difícil. A combinação de duas estreptograminas, quinupristina-dalfopristina (Synercid), mostrou-se efetiva; entretanto, até o momento, Synercid encontra-se disponível apenas como fármaco experimental. As estreptograminas inibem a síntese proteica bacteriana de maneira similar aos macrolídeos; contudo, são bactericidas para *S. aureus*.

O tratamento da síndrome do choque tóxico envolve a reversão do choque mediante o uso de fluídos, fármacos pressores, e fármacos inotrópicos, administração de uma penicilina resistente à β -lactamase, como nafcilina, e remoção do tampão ou debridamento do sítio infectado, conforme a necessidade. Um pool de globulinas séricas, contendo anticorpos contra TSST, pode ser útil.

Mupirocina é muito eficaz como antibiótico tópico em infecções de pele causadas por *S. aureus*. Também tem sido utilizada para reduzir o estado de portador nasal dos profissionais hospitalares e pacientes exibindo infecções estafilocócicas recorrentes.

Algumas linhagens de estafilococos exibem **tolerância**, isto é, podem ser inibidas pelos antibióticos, porém não são mortas. (Ou seja, a razão entre a concentração mínima bactericida [MBC] e a concentração mínima inibitória [MIC] é muito elevada.) A tolerância pode resultar de uma falha dos fármacos em inativarem os inibidores de enzimas autolíticas que degradam o organismo. Organismos tolerantes devem ser tratados com combinações de fármacos (ver Capítulo 10).

A drenagem (espontânea ou cirúrgica) corresponde ao principal procedimento do tratamento de abscessos. A infecção prévia confere apenas imunidade parcial a reinfecções.

S. epidermidis é altamente resistente a antibióticos. A maioria das linhagens produz β -lactamase e várias são resistentes a metilicina/nafcilina devido a proteínas de ligação à penicilina modificadas. O fármaco de escolha é a vancomicina, à qual a rifampina ou um aminoglicosídeo podem ser adicionados. A remoção do cateter ou outro dispositivo é frequentemente necessário. Infecções do trato urinário por *S. saprophyticus* podem ser tratadas com uma quinolona, como norfloxacin, ou com trimetoprim-sulfametoxazol.

Prevenção

Não há vacinas contra estafilococos. Asseio, lavagem frequente das mãos e manipulação asséptica das lesões auxiliam no controle da disseminação de *S. aureus*. A colonização persistente do nariz por *S. aureus* pode ser reduzida com o uso de mupirocina intranasal ou antibióticos orais, como ciprofloxacina ou trimetoprim-sulfametoxazol, contudo sua eliminação completa é difícil. Pode ser necessária a remoção de portadores das áreas de alto risco, por exemplo, salas ci-

rúrgicas e berçários. Cefozolina é frequentemente utilizada no tratamento pré-operatório a fim de prevenir infecções estafilocócicas em feridas cirúrgicas.

STREPTOCOCCUS

Os estreptococos de importância médica estão listados na Tabela 15-3. Todos, exceto um desses estreptococos, são discutidos nesta seção; *Streptococcus pneumoniae* é discutido separadamente ao final deste capítulo devido a sua importância.

Doenças

Os estreptococos causam uma ampla variedade de infecções. *S. pyogenes* (um estreptococo do grupo A) é a principal causa bacteriana de faringite e celulite. É uma importante causa de impetigo, fasciite necrosante, e síndrome do choque tóxico estreptocócico. Também é o fator incitador de duas importantes doenças imunológicas, a febre reumática e a glomerulonefrite aguda. *Streptococcus agalactiae* (estreptococo do grupo B) é a principal causa de sépsis e meningite neonatais. *Enterococcus faecalis* é uma importante causa de infecções nosocomiais do trato urinário e endocardite. Os estreptococos do grupo viridans são a causa mais comum de endocardite. *Streptococcus bovis* também causa endocardite.

Propriedades importantes

Os estreptococos são cocos esféricos gram-positivos, organizados em cadeias ou pares (ver Prancha Colorida 2). Todos os estreptococos são **catalase-negativos**, enquanto os estafilococos são catalase-positivos (Tabela 15-3).

Uma das características mais importantes para a identificação de estreptococos é o tipo de hemólise (ver Prancha Colorida 16).

(1) Estreptococos **alfa-hemolíticos** formam uma zona verde ao redor de suas colônias, resultante da lise incompleta das hemácias no ágar.

Tabela 15-3 Estreptococos de importância médica

Espécie	Grupo de Lancefield	Hemólise típica	Características diagnósticas ¹
<i>S. pyogenes</i>	A	Beta	Sensível à bacitracina
<i>S. agalactiae</i>	B	Beta	Resistente à bacitracina, hidrólise do hipurato
<i>E. faecalis</i>	D	Alfa ou beta ou nenhuma	Crescimento em NaCl a 6,5% ³
<i>S. bovis</i> ²	D	Alfa ou nenhuma	Crescimento ausente em NaCl a 6,5%
<i>S. pneumoniae</i>	NA ⁴	Alfa	Bile-solúvel; inibido por optoquina
Grupo viridans ⁵	NA	Alfa	Não bile-solúvel; não inibido por optoquina

¹Todos os estreptococos são catalase-negativos.

²*S. bovis* é um organismo não enterocócico do grupo D.

³*E. faecalis* e *S. bovis* crescem em ágar bile-esculina, ao contrário dos demais estreptococos. Eles hidrolisam a esculina, resultando em uma característica descoloração negra do ágar.

⁴NA, não aplicável.

⁵Os estreptococos do grupo viridans incluem várias espécies, como *S. sanguis*, *S. mutans*, *S. mitis*, *S. gordonii*, *S. salivarius*, *S. anginosus*, *S. milleri* e *S. intermedius*.

(2) Estreptococos **beta-hemolíticos** formam uma zona clara ao redor de suas colônias, uma vez que ocorre a lise completa das hemácias. A beta-hemólise é decorrente da produção de enzimas (hemolisinas) denominadas estreptolisina O e estreptolisina S (ver a seguir a seção Patogênese).

(3) Alguns estreptococos são não hemolíticos (gamma-hemólise).

Os estreptococos de beta-hemolíticos possuem dois importantes antígenos:

(1) O **carboidrato C** determina o *grupo* dos estreptococos beta-hemolíticos. Situa-se na parede celular, e sua especificidade é determinada por um amino-açúcar.

(2) A **proteína M** é o fator de virulência mais importante e determina o *tipo* dos estreptococos beta-hemolíticos do grupo A. Ela se projeta a partir da superfície externa da célula e interfere com a ingestão por fagócitos, ou seja, é antifagocitária. Anticorpos contra a proteína M conferem imunidade tipo-específica. Existem aproximadamente 80 sorotipos com base na proteína M, o que explica a possibilidade de ocorrência de múltiplas infecções por *S. pyogenes*. As linhagens de *S. pyogenes* que produzem determinados tipos de proteína M são **reumatogênicas**, isto é, causam principalmente febre reumática, enquanto linhagens de *S. pyogenes* que produzem outros tipos de proteína M são **nefritogênicas**, isto é, causam principalmente glomerulonefrite aguda. Embora a proteína M seja o principal componente antifagocitário de *S. pyogenes*, o organismo também possui uma cápsula polissacarídica que desempenha um papel no retardo da fagocitose.

Classificação de estreptococos

A. Estreptococos beta-hemolíticos

Os estreptococos beta-hemolíticos são organizados em grupos de A-U (conhecidos como grupos de Lancefield) com base nas diferenças antigênicas do carboidrato C. No laboratório clínico, o grupo é determinado por meio de testes de precipitina com antissoros específicos ou por imunofluorescência.

Os estreptococos do grupo A (*S. pyogenes*) estão entre os mais importantes patógenos de humanos. Eles são a causa bacteriana mais frequente de faringite e uma causa muito comum de infecções de pele. Aderem ao epitélio da faringe por meio de pili revestidos por ácido lipoteicoico e proteína M. Muitas linhagens possuem uma cápsula de ácido hialurônico antifagocitária. O crescimento de *S. pyogenes* é inibido pelo antibiótico bacitracina, importante critério diagnóstico (ver Prancha Colorida 17).

Os estreptococos do grupo B (*S. agalactiae*) colonizam o trato genital de algumas mulheres e podem causar meningite e sépsis neonatais. São usualmente resistentes à bacitracina e hidrolisam (clivam) hipurato, um importante critério diagnóstico.

Os estreptococos do grupo D incluem os enterococos (p. ex., *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium*) e os não

enterococos (p. ex., *S. bovis*). Os enterococos são membros da microbiota normal do cólon, caracterizando-se por sua capacidade de causar infecções urinárias, biliares e cardiovasculares. São organismos muito tenazes, capazes de crescer em salina hipertônica (6,5%) ou em bile, e não são mortos pela penicilina G. Como resultado, uma combinação sinérgica de penicilina e um aminoglicosídeo (como a gentamicina) é requerida para matar enterococos. A vancomicina também pode ser utilizada, mas enterococos resistentes à vancomicina (VRE, do inglês, *vancomycin-resistant enterococci*) emergiram e se tornaram uma importante e temida causa de infecções nosocomiais de risco à vida. Maior número de linhagens de *E. faecium* é resistente à vancomicina, quando comparadas às linhagens de *E. faecalis*.

Os estreptococos não enterocócicos do grupo D, como *S. bovis*, podem causar infecções similares, porém são organismos menos resistentes. Por exemplo, são inibidos por NaCl a 6,5% e mortos pela penicilina G. Observe que a reação hemolítica de estreptococos do grupo D é variável: a maioria é alfa-hemolítica, porém alguns são beta-hemolíticos, enquanto outros são não hemolíticos.

Os estreptococos dos grupos C, E, F, G, H e K-U raramente causam doenças em humanos.

B. Estreptococos não beta-hemolíticos

Alguns não produzem hemólise, outros promovem alfa-hemólise. Os principais organismos alfa-hemolíticos são *S. pneumoniae* e os estreptococos do grupo viridans. Os estreptococos viridans (p. ex., *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguis* e *Streptococcus mutans*) não são bile-solúveis e não são inibidos por optoquina – ao contrário de *S. pneumoniae*, que é bile-solúvel e inibido por optoquina. Os estreptococos viridans são membros da microbiota normal da faringe humana e intermitentemente atingem a corrente sanguínea, causando endocardite infecciosa. *S. mutans* sintetiza os polissacarídeos (dextranas) encontrados na placa dental e que levam à formação da cárie dental. *Streptococcus intermedius* e *Streptococcus anginosus* (também conhecidos como o grupo *Streptococcus aginosus-milleri*) são usualmente alfa-hemolíticos ou não hemolíticos, apesar de alguns isolados serem beta-hemolíticos. São encontrados principalmente na boca e cólon.

C. Peptostreptococos

Peptostreptococos crescem em condições anaeróbias ou microaerofílicas e produzem hemólise variável. São membros da microbiota normal do intestino, da boca e do trato genital feminino, participando em infecções anaeróbias mistas. O termo “infecções anaeróbias mistas” refere-se ao fato de essas infecções serem causadas por múltiplas bactérias, algumas das quais são anaeróbias, enquanto outras são facultativas. Por exemplo, peptostreptococos e estreptococos viridans, ambos membros da microbiota oral, são frequentemente encontrados em abscessos cerebrais pós-cirurgia odontológica. *Peptostreptococcus magnus* e *Peptostrep-*

Staphylococcus anaerobius são as espécies frequentemente isoladas a partir de espécimes clínicos.

Transmissão

A maioria dos estreptococos é parte da microbiota normal da garganta, da pele e do intestino humanos, mas causam doença quando obtêm acesso aos tecidos ou ao sangue. Os estreptococos viridantes e *S. pneumoniae* são encontrados principalmente na **orofaringe**; *S. pyogenes* é encontrado na **pele** e, em pequenos números, na orofaringe; *S. agalactiae* é encontrado na **vagina** e no **cólon**; e tanto os enterococos como os estreptococos anaeróbios localizam-se no **cólon**.

Patogênese

Os estreptococos do grupo A (*S. pyogenes*) causam doença por três mecanismos: (1) **inflamação piogênica**, induzida localmente no sítio dos organismos no tecido, (2) **produção de exotoxina**, que pode causar sintomas sistêmicos disseminados em regiões corporais onde não há organismos e (3) **imunológico**, que ocorre quando o anticorpo contra um componente do organismo reage de forma cruzada com o tecido normal ou forma complexos imunes que danificam o tecido normal (ver a seção sobre doenças pós-estreptocócicas, posteriormente, neste capítulo). As reações imunológicas causam inflamação, por exemplo, as articulações inflamadas observadas na febre reumática, porém não há organismos nas lesões (Tabela 15-4).

A proteína M de *S. pyogenes* é o mais importante fator antifagocitário, mas sua cápsula, composta por ácido hialurônico, é também antifagocitária. Não são formados anticorpos contra a cápsula, uma vez que o ácido hialurônico é um componente normal do corpo e os humanos são tolerantes a ele.

Os estreptococos do grupo A produzem três importantes **enzimas associadas à inflamação**:

(1) A **hialuronidase** degrada o ácido hialurônico, a substância base do tecido subcutâneo. A hialuronidase é conhecida como **fator de disseminação**, uma vez que facilita a rápida disseminação de *S. pyogenes* em infecções de pele (celulite).

(2) A **estreptoquinase** (fibrinolisa) ativa o plasminogênio, formando plasmina, que dissolve a fibrina em coágulos, trombos e êmbolos. Pode ser utilizada para lisar trombos de artérias coronárias em pacientes infartados.

(3) A **DNase** (estreptodornase) degrada o DNA em exsudatos ou tecidos necróticos. Anticorpos contra DNase B desenvolvem-se durante a piodermite, o que pode ser utilizado para fins diagnósticos. Misturas de estreptoquinase-estreptodornase aplicadas como teste cutâneo apresentam reação positiva na maioria dos adultos, indicando uma imunidade normal mediada por células.

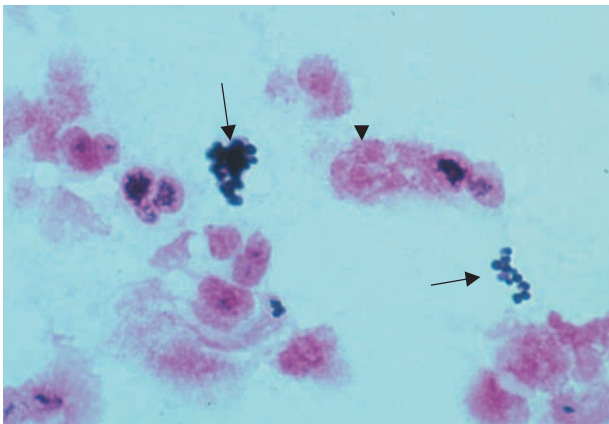
Além disso, os estreptococos do grupo A produzem cinco importantes **toxinas e hemolisinas**.

(1) A **toxina eritrogênica** causa a erupção da escarlatina. Seu mecanismo de ação é similar àquele da toxina da síndrome do choque tóxico (TSST) de *S. aureus*; isto é, atua como superantígeno (ver *S. aureus*, anteriormente, e Capítulo 58). É produzida apenas por certas linhagens de *S. pyogenes* lisogenizadas por um bacteriófago que carrega o gene da toxina. A injeção de uma dose de teste cutâneo da toxina eritrogênica (teste de Dick) apresenta resultado positivo em indivíduos desprovidos da antitoxina (i.e., indivíduos suscetíveis).

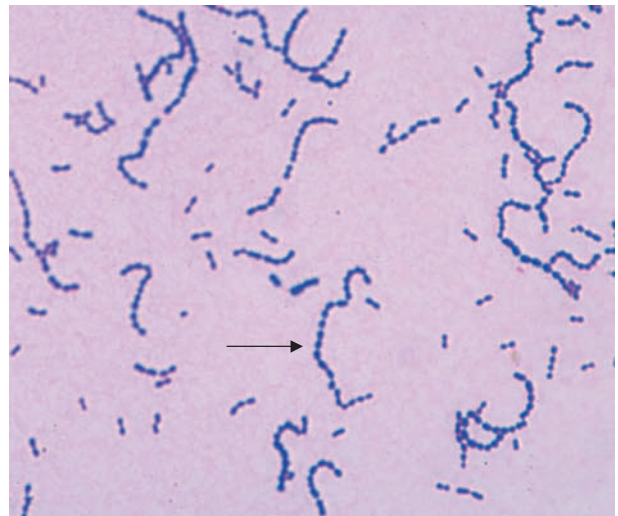
(2) A **estreptolisina O** é uma hemolisina inativada por oxidação (lábil ao oxigênio). Causa beta-hemólise somente quando as colônias desenvolvem-se abaixo da superfície de

Tabela 15-4 Características importantes da patogênese de estreptococos

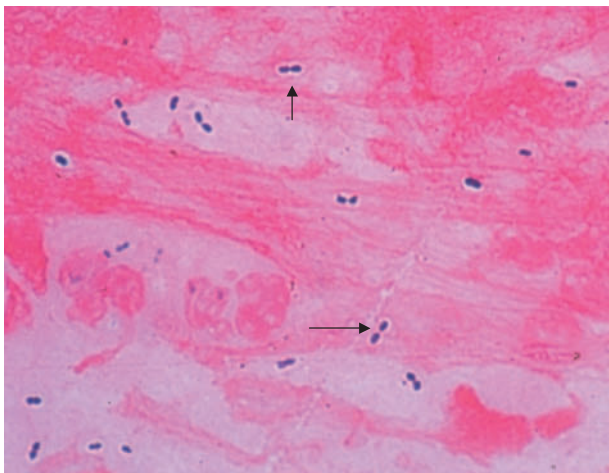
Organismo	Tipo de patogênese	Doença típica	Principal sítio da doença (D), colonização (C) ou microbiota normal (MN)
<i>S. pyogenes</i> (grupo A)	1. Piogênica		
	a. Local	Impetigo, celulite Faringite	Pele (D) Garganta (D)
	b. Disseminada	Sépsis	Corrente sanguínea (D)
<i>S. pyogenes</i> (grupo A)	2. Toxigênica	Escarlatina Choque tóxico	Pele (D) Vários órgãos (D)
	3. Imunomediada (pós-estreptocócica, não supurativa)	Febre reumática Glomerulonefrite aguda	Coração, articulações (D) Rim (D)
<i>S. agalactiae</i> (grupo B)	Piogênica	Sépsis e meningite neonatais	Vagina (C)
<i>E. faecalis</i> (grupo D)	Piogênica	Infecção do trato urinário, endocardite	Cólon (MN)
<i>S. bovis</i> (grupo D)	Piogênica	Endocardite	Cólon (MN)
<i>S. pneumoniae</i>	Piogênica	Pneumonia, otite média, meningite	Orofaringe (C)
Estreptococos viridantes	Piogênica	Endocardite	Orofaringe (MN)



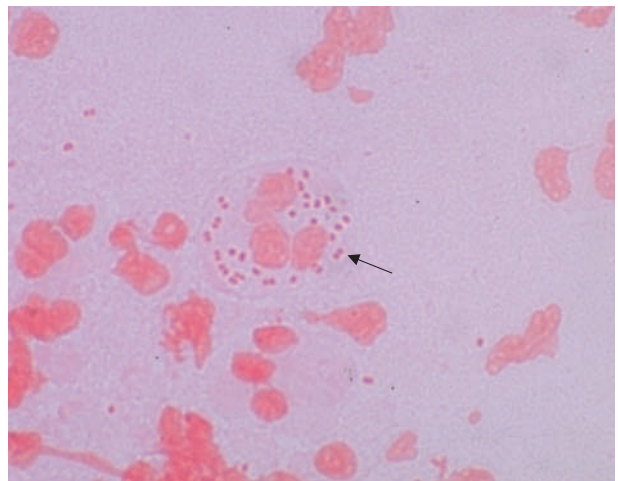
Prancha Colorida 1 *Staphylococcus aureus* – Coloração de Gram. As setas apontam para dois agrupamentos de cocos gram-positivos, semelhantes a “cachos de uvas”. A ponta de seta indica um neutrófilo com núcleo segmentado róseo. Fonte: Professora Shirley Lowe, University of California, San Francisco School of Medicine. Com permissão.



Prancha Colorida 2 *Streptococcus pyogenes* – Coloração de Gram. As setas apontam para uma cadeia longa de cocos gram-positivos. Fonte: Professora Shirley Lowe, University of California, San Francisco School of Medicine. Com permissão.



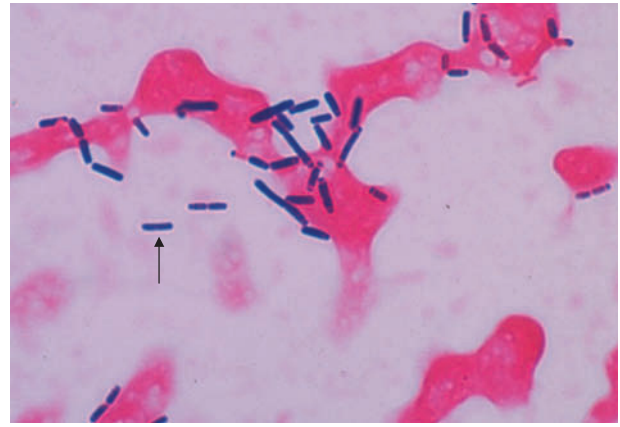
Prancha Colorida 3 *Streptococcus pneumoniae* – Coloração de Gram. As setas apontam para típicos diplococos gram-positivos. Observe que a área clara ao redor do organismo corresponde à cápsula. Fonte: Professora Shirley Lowe, University of California, San Francisco School of Medicine. Com permissão.



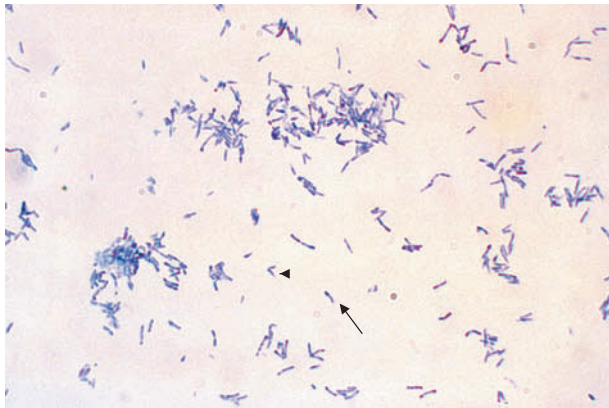
Prancha Colorida 4 *Neisseria gonorrhoeae* – Coloração de Gram. A seta aponta para típicos diplococos gram-negativos “ríniformes” no interior de um neutrófilo. Fonte: Professora Shirley Lowe, University of California, San Francisco School of Medicine. Com permissão.



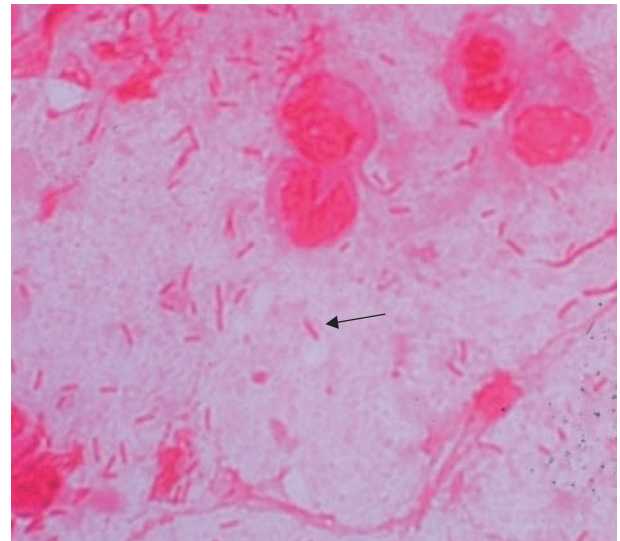
Prancha Colorida 5 *Bacillus anthracis* – Coloração de Gram. A seta aponta para um bacilo longo gram-positivo, semelhante a um “vagão”, em uma cadeia longa. Fonte: CDC.



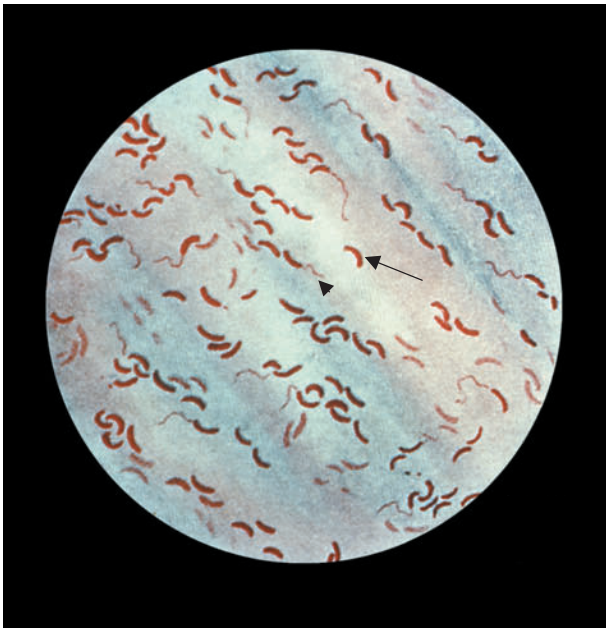
Prancha Colorida 6 *Clostridium perfringens* – Coloração de Gram. A seta aponta para um grande bacilo gram-positivo. Fonte: Professora Shirley Lowe, Universidade da Califórnia, Faculdade de Medicina de São Francisco. Com permissão.



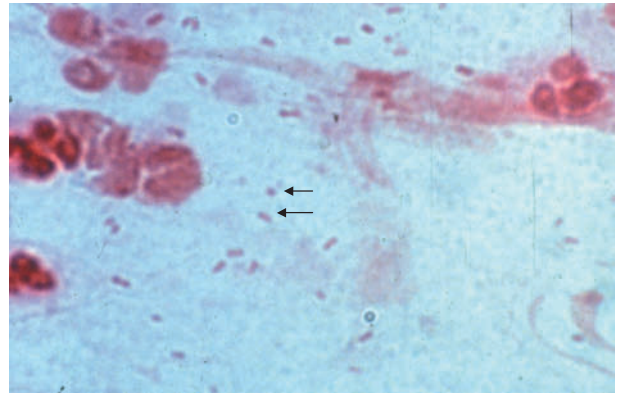
Prancha Colorida 7 *Corynebacterium diphtheriae* – Coloração de Gram. A seta aponta para um bacilo gram-positivo em forma de “clava”. A ponta de seta indica as típicas corinebactérias em forma de V ou L. Fonte: CDC.



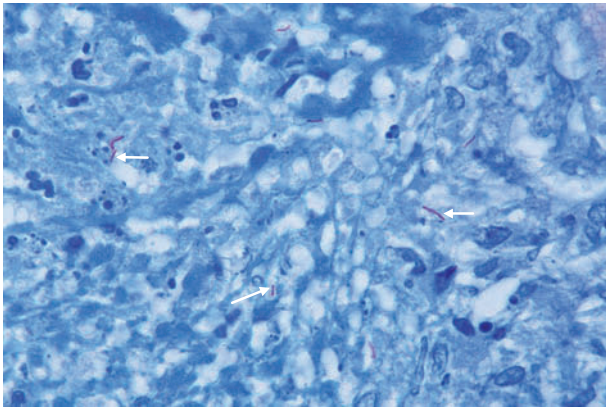
Prancha Colorida 8 *Escherichia coli* – Coloração de Gram. A seta aponta para um bacilo gram-negativo. Fonte: Professora Shirley Lowe, University of California, San Francisco School of Medicine. Com permissão.



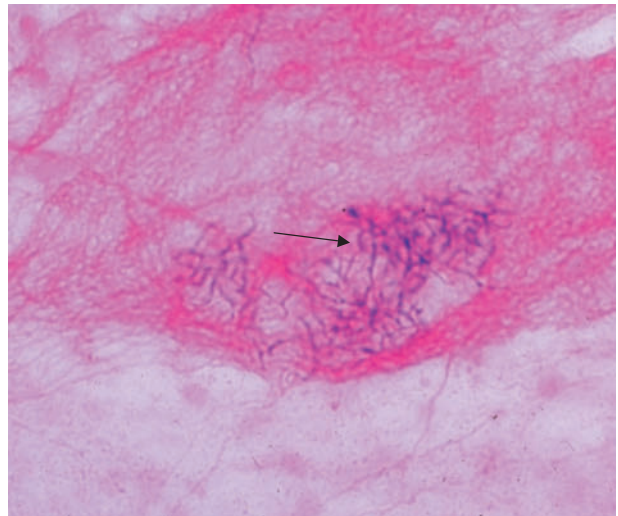
Prancha Colorida 9 *Vibrio cholerae* – Coloração de Gram. A seta longa aponta para um bacilo gram-negativo curvo. A ponta de seta indica um flagelo em uma das extremidades de um bacilo gram-negativo curvo. Fonte: CDC.



Prancha Colorida 10 *Haemophilus influenzae* – Coloração de Gram. As setas apontam para dois pequenos bacilos gram-negativos "coco-bacilares". Fonte: Professora Shirley Lowe, University of California, San Francisco School of Medicine. Com permissão.



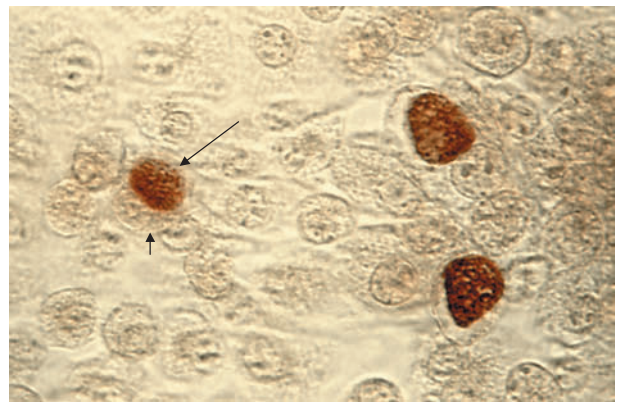
Prancha Colorida 11 *Mycobacterium tuberculosis* – Coloração acidorresistente. As setas apontam para três bacilos acidorresistentes de coloração vermelha. Fonte: CDC/Dr. Edwin Ewing, Jr.



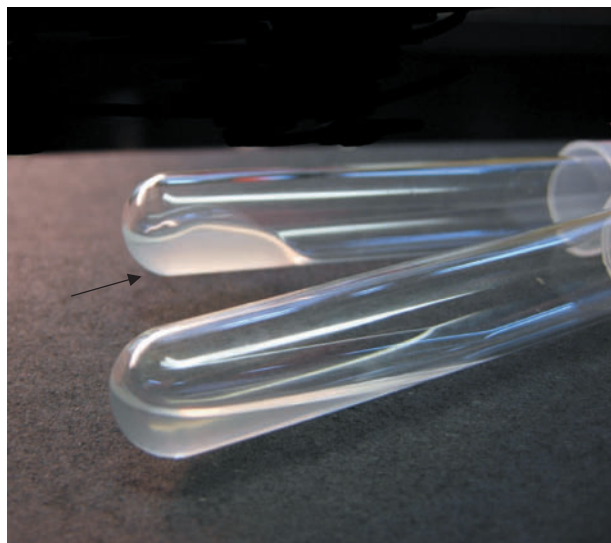
Prancha Colorida 12 *Nocardia asteroides* – Coloração de Gram. A seta aponta para uma área contendo filamentos de bacilos gram-positivos. Fonte: Professora Shirley Lowe, University of California, San Francisco School of Medicine. Com permissão.



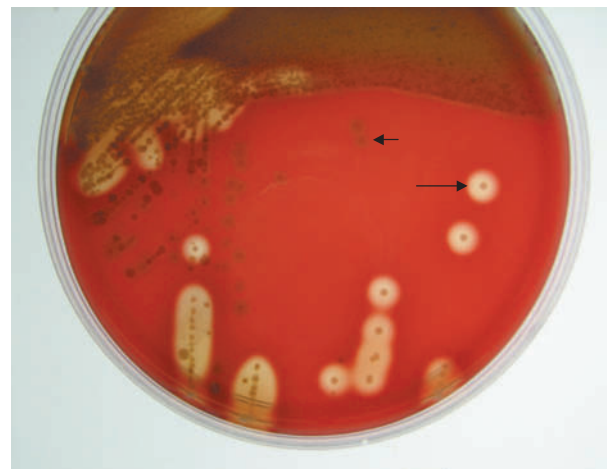
Prancha Colorida 13 *Treponema pallidum* – Microscopia de campo escuro. A morfologia espiralada deste espiroqueta pode ser observada no centro do campo. Fonte: CDC/Dr. Schwartz.



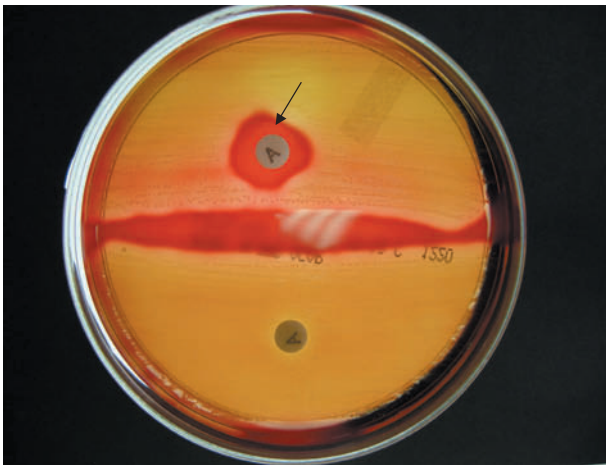
Prancha Colorida 14 *Chlamydia trachomatis* – Microscopia óptica de cultura celular. A seta longa aponta para um corpo de inclusão citoplasmático de *Chlamydia trachomatis*; a seta curta aponta para o núcleo da célula. Fonte: CDC/Dr. E. Arum e Dr. N. Jacobs.



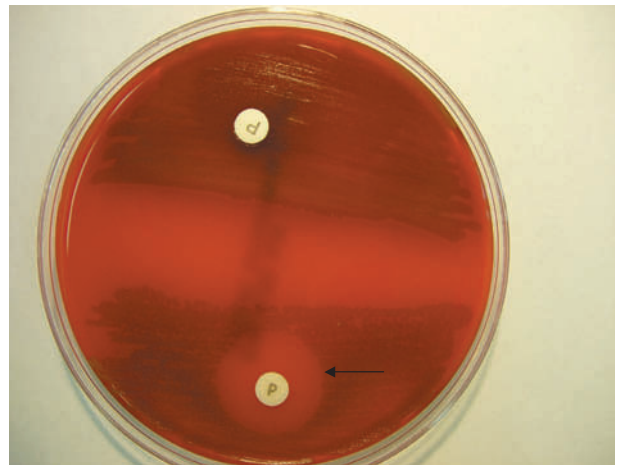
Prancha Colorida 15 Teste de coagulase – Tubo superior inoculado com *Staphylococcus aureus*; tubo inferior inoculado com *Staphylococcus epidermidis*. A seta aponta para plasma coagulado formado pela coagulase produzida por *Staphylococcus aureus*. Fonte: Professora Shirley Lowe, University of California, San Francisco School of Medicine. Com permissão.



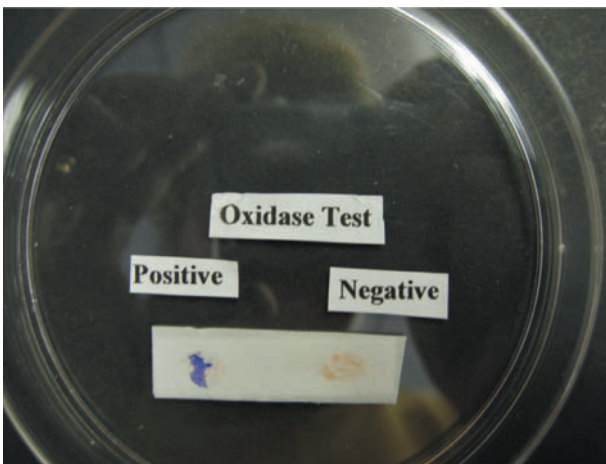
Prancha Colorida 16 Alfa hemólise e beta hemólise em ágar sangue – A seta curta aponta para uma colônia alfa-hemolítica, provavelmente um estreptococo do grupo viridante. A seta longa aponta para uma colônia beta-hemolítica, provavelmente *Streptococcus pyogenes*. O espécime utilizado foi um swab de garganta de um indivíduo com faringite. Fonte: Professora Shirley Lowe, University of California, San Francisco School of Medicine. Com permissão.



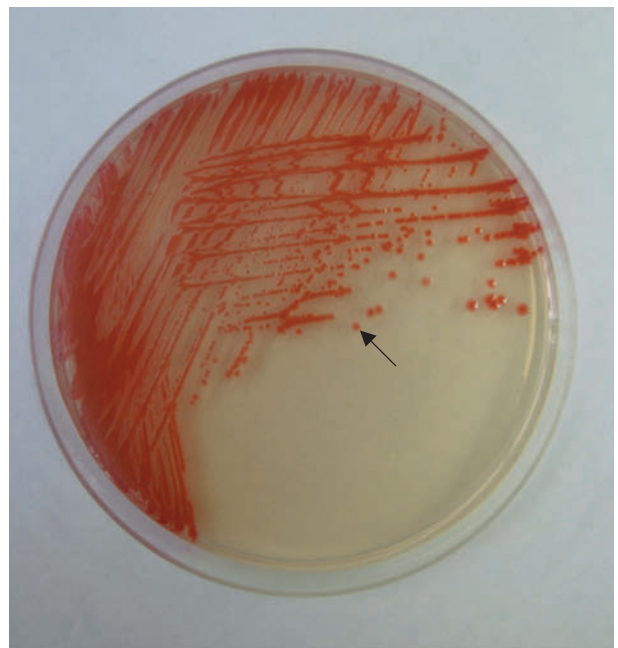
Prancha Colorida 17 Teste de bacitracina – A seta aponta para a zona de inibição de crescimento de estreptococos do grupo A (*Streptococcus pyogenes*) causada pela bacitracina que se difundiu a partir do disco A. A metade superior da placa de ágar sangue exibe beta hemólise causada por estreptococos do grupo A, exceto na região ao redor do disco de bacitracina. A metade inferior da placa de ágar sangue exibe beta-hemólise causada por estreptococos do grupo B (*Streptococcus agalactiae*) e não há zona de inibição de crescimento ao redor do disco de bacitracina. Fonte: Professora Shirley Lowe, University of California, San Francisco School of Medicine. Com permissão.



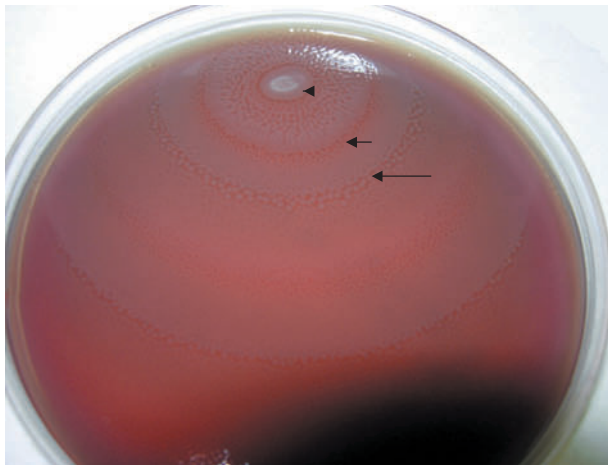
Prancha Colorida 18 Teste de optoquina – A seta aponta para a zona de inibição de crescimento de *Streptococcus pneumoniae* causada pela optoquina que se difundiu a partir do disco P. Na metade inferior da placa de ágar sangue, observa-se a alfa-hemólise produzida por *Streptococcus pneumoniae*, exceto na região ao redor do disco de optoquina. A seta aponta para o limite externo da zona de inibição. A metade superior da placa de ágar sangue exibe alfa-hemólise causada por um estreptococo viridante, e não há zona de inibição ao redor do disco de optoquina. Fonte: Professora Shirley Lowe, University of California, San Francisco School of Medicine. Com permissão.



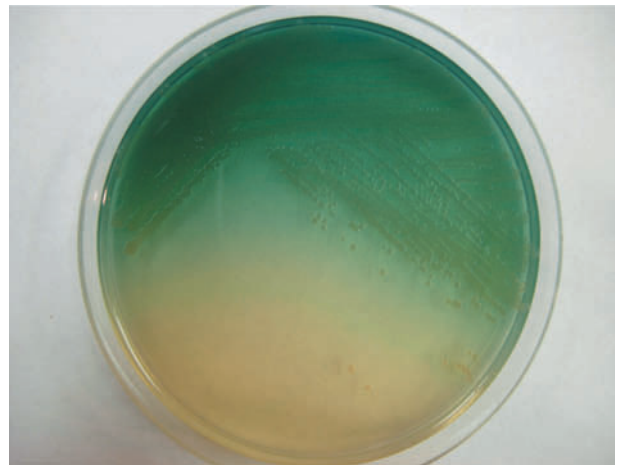
Prancha Colorida 19 Teste de oxidase – Uma gota do reagente de oxidase foi depositada à esquerda e à direita do papel de filtro. As bactérias de uma colônia de *Neisseria gonorrhoeae* foram homogeneizadas com a gota à esquerda e uma coloração púrpura indica um teste positivo, isto é, o organismo é oxidase-positivo. As bactérias de uma colônia de *Escherichia coli* foram homogeneizadas com a gota à direita e a ausência de uma coloração púrpura indica um teste negativo. Fonte: Professora Shirley Lowe, University of California, San Francisco School of Medicine. Com permissão.



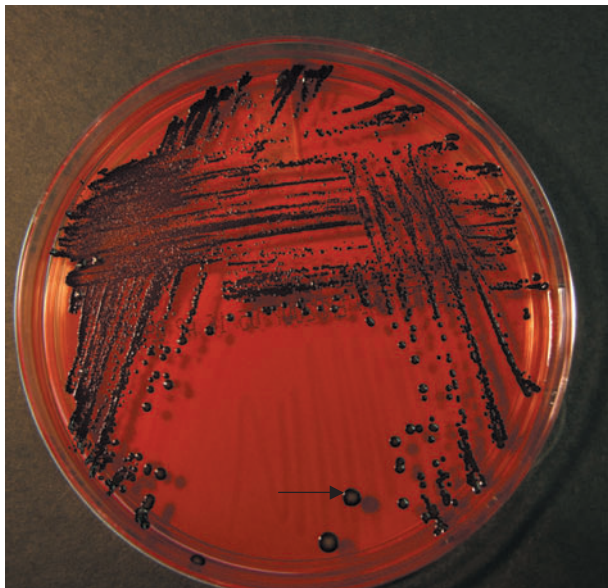
Prancha Colorida 20 *Serratia marcescens* – Colônias pigmentadas em vermelho. A seta aponta para uma colônia de pigmentação vermelha de *Serratia marcescens*. Fonte: Professora Shirley Lowe, University of California, San Francisco School of Medicine. Com permissão.



Prancha Colorida 21 Espécies de *Proteus* – Motilidade pulsante em ágar sangue. A ponta de seta indica o sítio onde as bactérias *Proteus* foram depositadas no ágar sangue. A seta curta aponta para a borda do primeiro anel da motilidade pulsante; a seta longa aponta para a borda do segundo. Fonte: Professora Shirley Lowe, University of California, San Francisco School of Medicine. Com permissão.



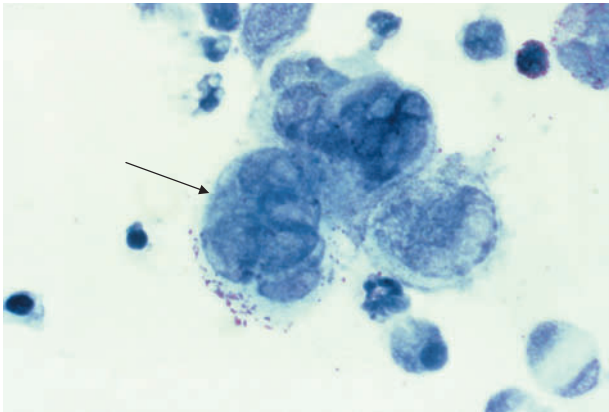
Prancha Colorida 22 *Pseudomonas aeruginosa* – Pigmento verde-azulado. O pigmento verde-azulado (piocianina) produzido por *Pseudomonas aeruginosa* difunde-se pelo ágar. Fonte: Professora Shirley Lowe, University of California, San Francisco School of Medicine. Com permissão.



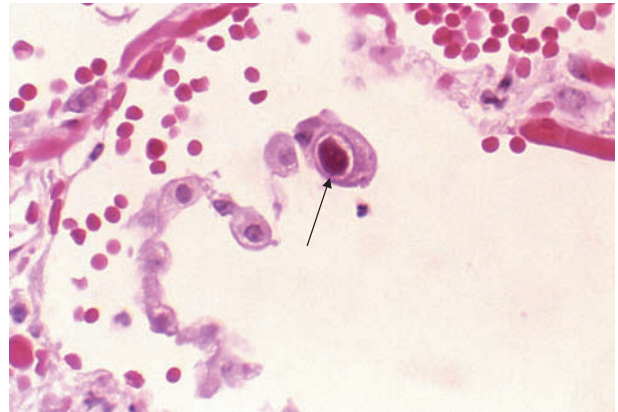
Prancha Colorida 23 *Prevotella melaninogenica* – Colônias de pigmentação negra. A seta aponta para uma colônia de pigmentação negra de *Prevotella melaninogenica*. Fonte: Professora Shirley Lowe, University of California, San Francisco School of Medicine. Com permissão.



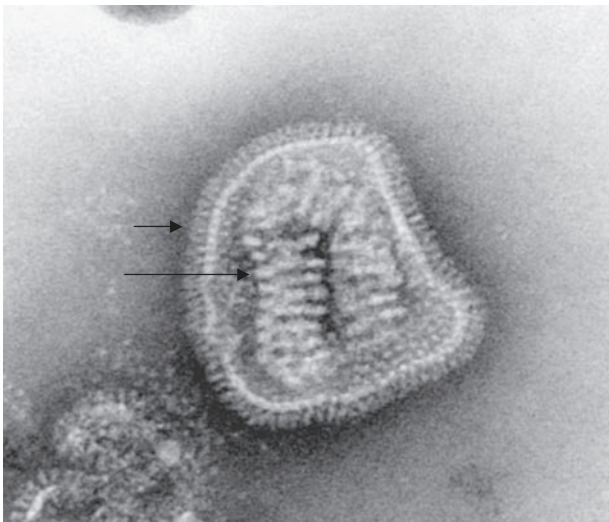
Prancha Colorida 24 Vírus do herpes simples – Micrografia eletrônica. Três vírions de HSV são visíveis. A seta curta aponta para o envelope de um vírion de HSV. A seta longa aponta para o nucleocapsídeo do vírion. Fonte: CDC/Dr. John Hierholzer.



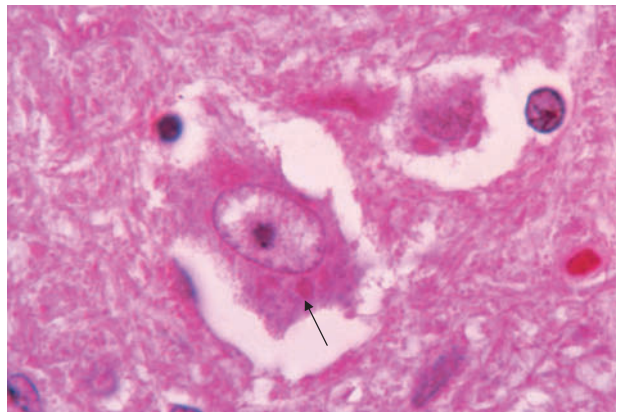
Prancha Colorida 25 Herpes simples tipo 2 – Células gigantes multinucleadas em esfregaço de Tzanck. A seta aponta para uma célula gigante multinucleada, com aproximadamente oito núcleos. Fonte: CDC/Dr. Joe Miller.



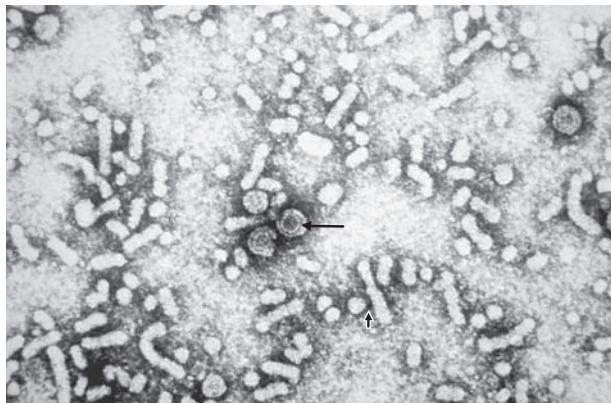
Prancha Colorida 26 Citomegalovírus – Corpo de inclusão em olho de coruja. A seta aponta para um corpo de inclusão em "olho de coruja" no núcleo de uma célula infectada. Fonte: CDC/Dr. Edwin Ewing, Jr.



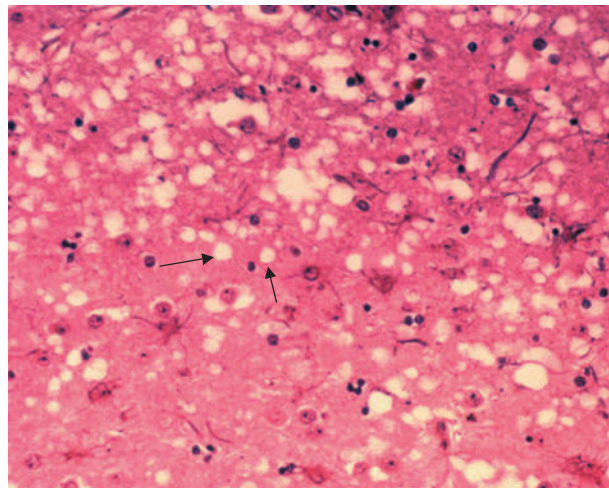
Prancha Colorida 27 Influenzavírus – Micrografia eletrônica. A seta longa aponta para o nucleocapsídeo helicoidal do influenzavírus. O nucleocapsídeo contém o genoma de RNA segmentado e de polaridade negativa. A seta curta aponta para as espículas no envelope do vírion. As espículas são as proteínas hemaglutinina e neuraminidase. Fonte: CDC/Dr. Erskine Palmer e Dr. M. Martin.



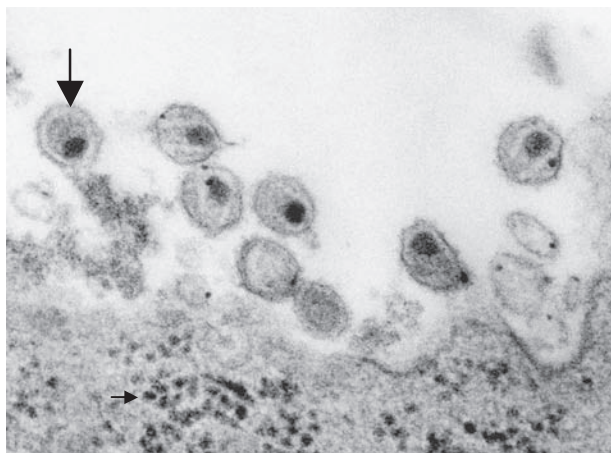
Prancha Colorida 28 Vírus da raiva – Corpúsculo de Negri no citoplasma de um neurônio infectado. A seta aponta para um "corpúsculo de Negri", um corpo de inclusão no citoplasma de um neurônio infectado. Fonte: CDC.



Prancha Colorida 29 Vírus da hepatite B – Micrografia eletrônica. A seta longa aponta para um típico vírion do vírus da hepatite B. A seta curta aponta para uma pequena esfera (imediatamente à esquerda da ponta da seta) e para um bastonete longo (imediatamente à direita da ponta da seta), ambos compostos apenas pelo antígeno HB de superfície. Fonte: CDC.



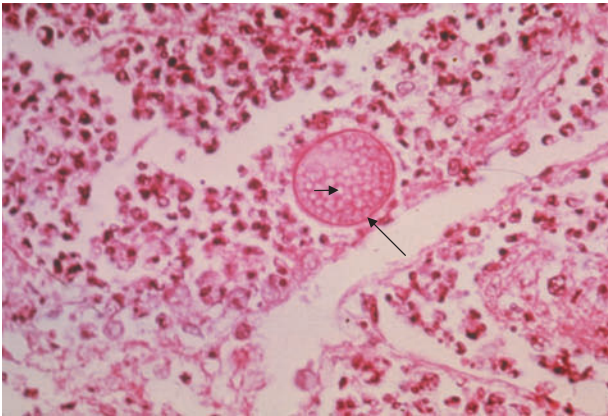
Prancha Colorida 30 Encefalopatia espongiforme (mal da vaca louca) mediada por príons – As duas setas indicam o aspecto espongiforme (“orifícios semelhantes aos do queijo suíço”) do cérebro de uma vaca acometida pelo mal da “vaca louca”. O cérebro de um paciente com a doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD, do inglês, *Creutzfeldt-Jakob disease*) exhibe aspecto similar. Fonte: CDC/Dr. Al Jenny.



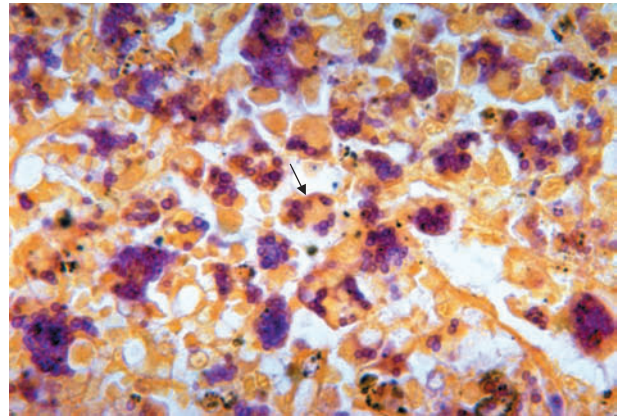
Prancha Colorida 31 Vírus da imunodeficiência humana – Micrografia eletrônica. A seta longa aponta para um vírion maduro de HIV que foi liberado pelo linfócito infectado apresentado na parte inferior da figura. A seta curta (na porção inferior esquerda da imagem) aponta para diversos vírions nascentes no citoplasma, imediatamente antes de brotarem a partir da membrana celular. Fonte: CDC/Dr. A. Harrison, Dr. P. Feirino e Dr. E. Palmer.



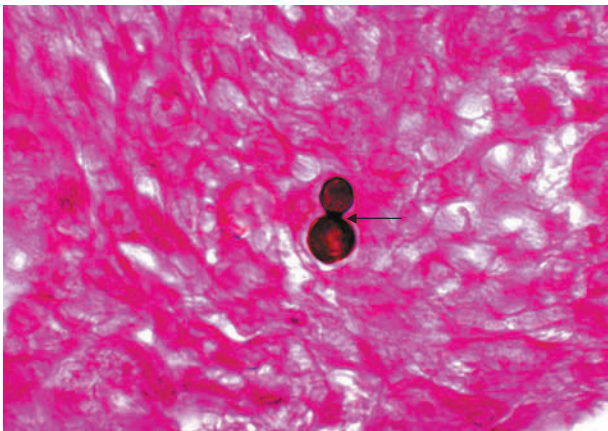
Prancha Colorida 32 Vírus Ebola – Micrografia eletrônica. A seta longa aponta para um típico vírion do vírus Ebola. A seta curta indica a aparência de “cajado de pastor” de alguns vírions Ebola. Fonte: CDC/Dr. Erskine Palmer e Dr. Russell Regnery.



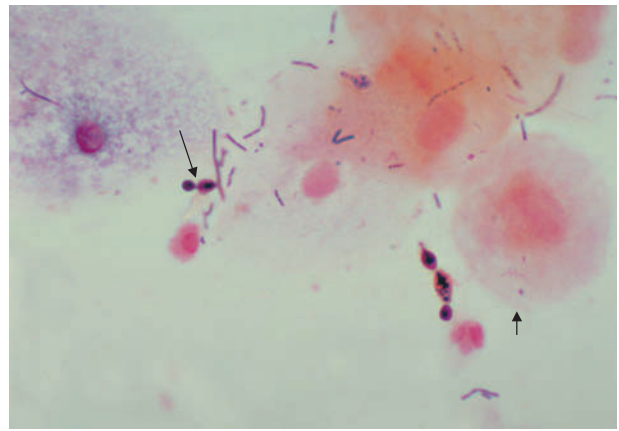
Prancha Colorida 33 *Coccidioides immitis* – Esférula. A seta longa aponta para uma esférula em tecido pulmonar. As esférulas são estruturas grandes e de parede espessa, que contêm vários endósporos. A seta curta aponta para um endósporo. Fonte: CDC/Dr. L. Georg.



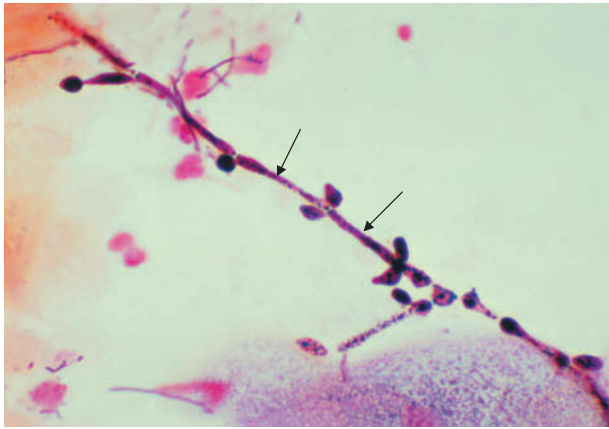
Prancha Colorida 34 *Histoplasma capsulatum* – Leveduras no interior de macrófagos. A seta aponta para um macrófago contendo várias leveduras coradas em púrpura no citoplasma. As leveduras no interior de macrófagos podem ser observadas em diversos macrófagos neste espécime de baço. Fonte: CDC/Dr. M. Hicklin.



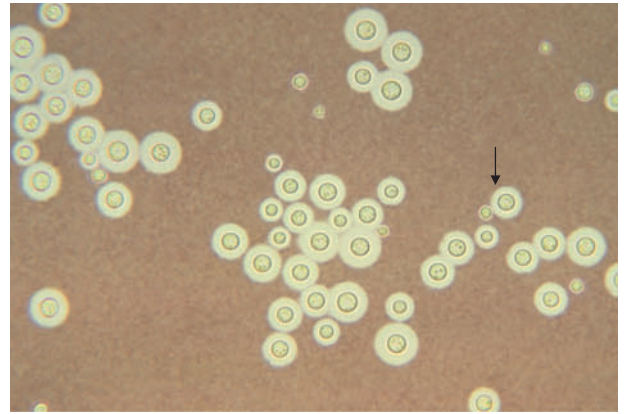
Prancha Colorida 35 *Blastomyces dermatitidis* – Levedura com brotamento de base larga. A seta aponta para a base larga da levedura com brotamento. Fonte: CDC/Dr. L. Ajello



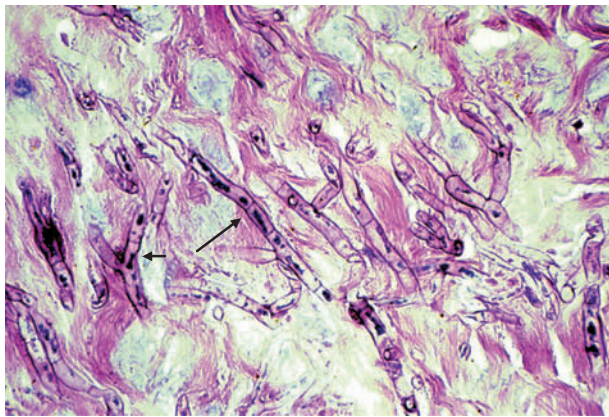
Prancha Colorida 36 *Candida albicans* – Levedura. A seta longa aponta para uma levedura com brotamento. A seta curta aponta para a membrana externa de uma célula epitelial vaginal. Neste espécime submetido à coloração de Gram, podem ser observadas várias bactérias membras da microbiota normal da vagina. Fonte: CDC/Dr. S. Brown.



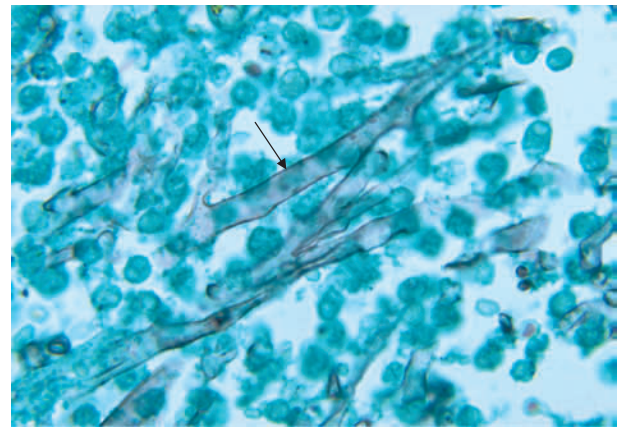
Prancha Colorida 37 *Candida albicans* – Pseudo-hifas. As duas setas apontam para pseudo-hifas de *Candida albicans*. Fonte: CDC/Dr. S. Brown.



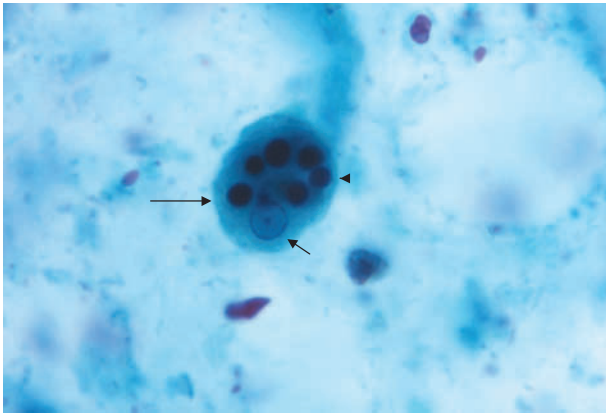
Prancha Colorida 38 *Cryptococcus neoformans* – Preparação com tinta nanquim. A seta aponta para uma levedura de *Cryptococcus neoformans* com brotamento. Observe a cápsula polissacarídica espessa e translúcida delimitada pelas partículas escuras de tinta nanquim. Fonte: CDC/Dr. L. Haley.



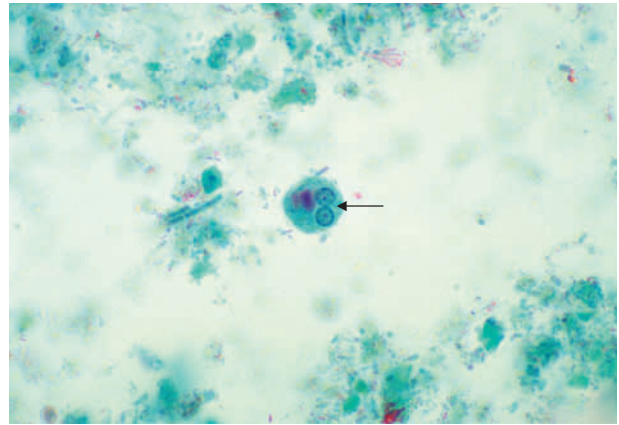
Prancha Colorida 39 *Aspergillus fumigatus* – Hifas septadas. A seta longa aponta para as hifas septadas de *Aspergillus*. Observe as paredes celulares retas e paralelas deste bolor. A seta curta aponta para a típica ramificação de pequena angulação, em forma de Y. Fonte: Professor Henry Sanchez, University of California, San Francisco School of Medicine. Com permissão.



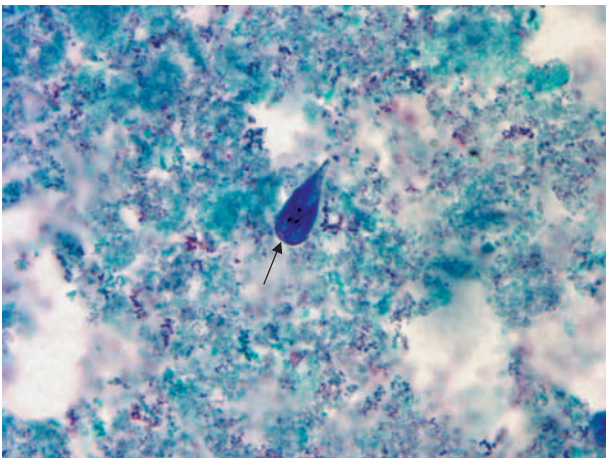
Prancha Colorida 40 Espécies de *Mucor* – Hifas não septadas. A seta aponta para hifas não septadas e de morfologia irregular de *Mucor*. Fonte: CDC/Dr. L. Ajello.



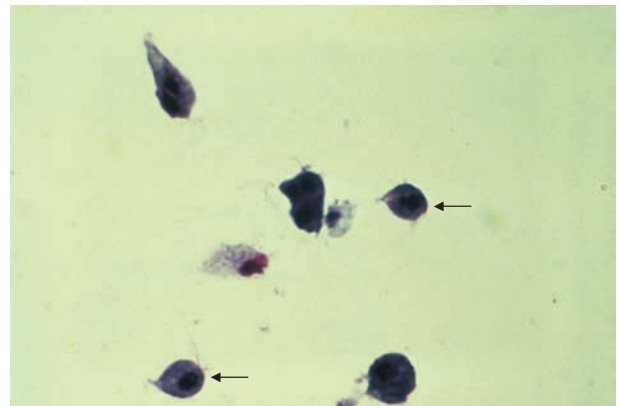
Prancha Colorida 41 *Entamoeba histolytica* – Trofozoíto. A seta longa aponta para um trofozoíto de *Entamoeba histolytica*. A seta curta aponta para o núcleo do trofozoíto. A ponta de seta indica uma das seis hemácias ingeridas. Fonte: CDC.



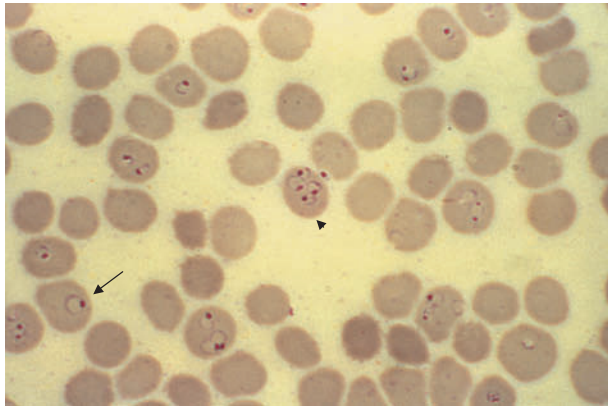
Prancha Colorida 42 *Entamoeba histolytica* – Cisto. A seta aponta para um cisto de *Entamoeba histolytica*. Dois dos quatro núcleos são visíveis imediatamente à esquerda da ponta da seta. Fonte: CDC.



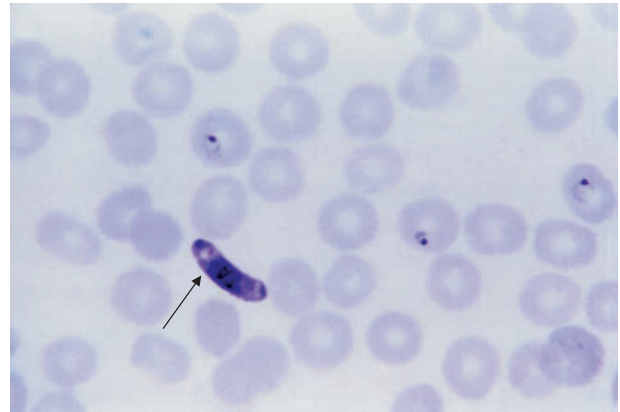
Prancha Colorida 43 *Giardia lamblia* – Trofozoíto. A seta aponta para um trofozoíto piriforme de *Giardia lamblia*. Fonte: CDC/Dr. M. Mosher.



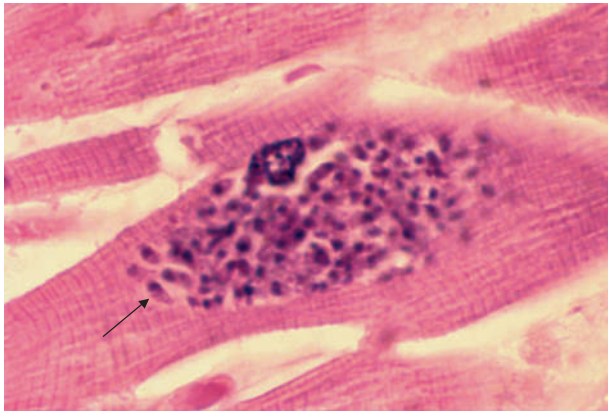
Prancha Colorida 44 *Trichomonas vaginalis* – Trofozoíto. As setas apontam para dois trofozoítos. Fonte: CDC.



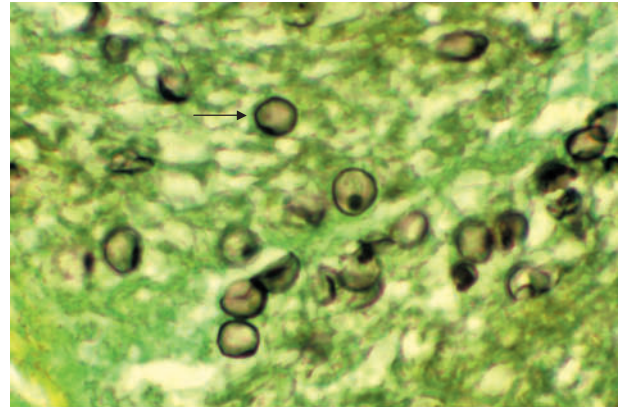
Prancha Colorida 45 *Plasmodium falciparum* – Trofozoíto em forma de anel. A seta aponta para uma hemácia contendo um trofozoíto anelar. A ponta de seta indica uma hemácia contendo quatro trofozoítos em forma de anel. Observe a porcentagem muito alta de hemácias contendo formas em anel. Esta parasitemia em alto nível é observada com mais frequência na infecção por *Plasmodium falciparum* do que em infecções por outros plasmódios. Fonte: CDC/Dr. S. Glenn.



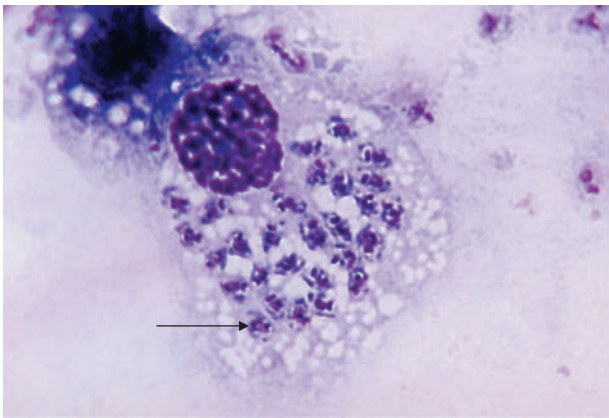
Prancha Colorida 46 *Plasmodium falciparum* – Gametócito. A seta aponta para um gametócito em “forma de banana” de *Plasmodium falciparum*. Fonte: CDC/Dr. S. Glenn.



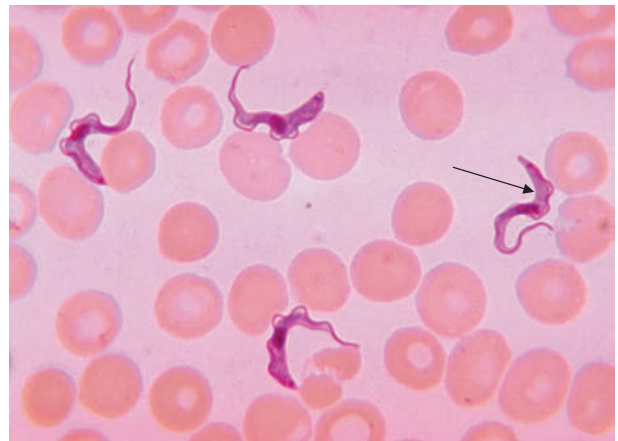
Prancha Colorida 47 *Toxoplasma gondii* – Taquizoíto. A seta aponta para um taquizoíto de *Toxoplasma gondii* em músculo cardíaco. Fonte: CDC/Dr. E. Ewing, Jr.



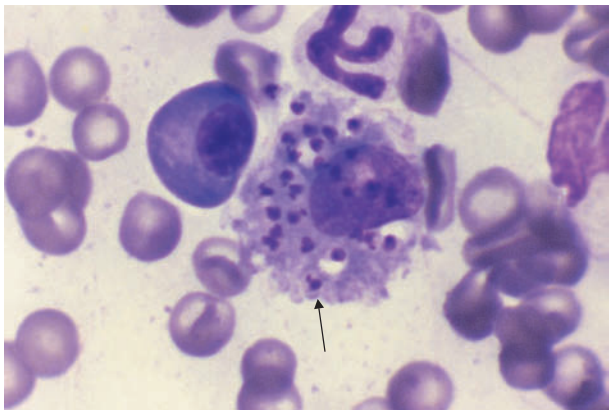
Prancha Colorida 48 *Pneumocystis jirovecii* – A seta aponta para um cisto de *Pneumocystis jirovecii* em tecido pulmonar. Fonte: CDC/Dr. E. Ewing, Jr.



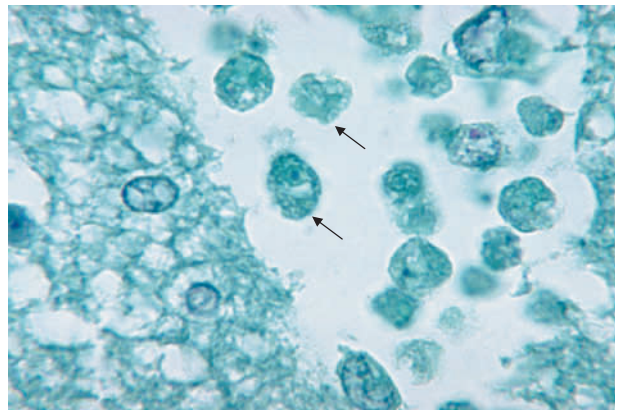
Prancha Colorida 49 *Trypanosoma cruzi* – Amastigotas. A seta aponta para um amastigota (forma não flagelada) no citoplasma. Fonte: CDC/Dr. A. J. Sulzer.



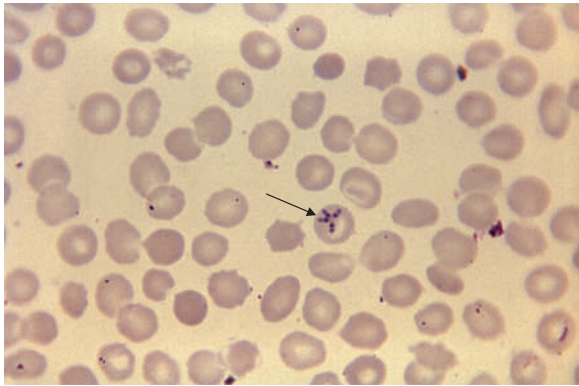
Prancha Colorida 50 *Trypanosoma brucei* – Tripomastigotas. A seta aponta para um tripomastigota (a forma flagelada) no sangue. Fonte: CDC/Dr. M. Schultz.



Prancha Colorida 51 *Leishmania donovani* – Amastigotas. A seta aponta para um amastigota (forma não flagelada) no citoplasma da uma célula da medula óssea. Fonte: CDC/Dr. Dr. Francis Chandler.



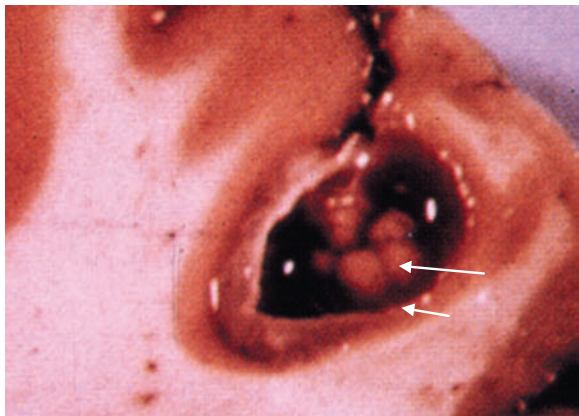
Prancha Colorida 52 *Naegleria fowleri* – Trofozoíto. As setas apontam para dois trofozoítos em forma de ameba em tecido cerebral. Fonte: CDC.



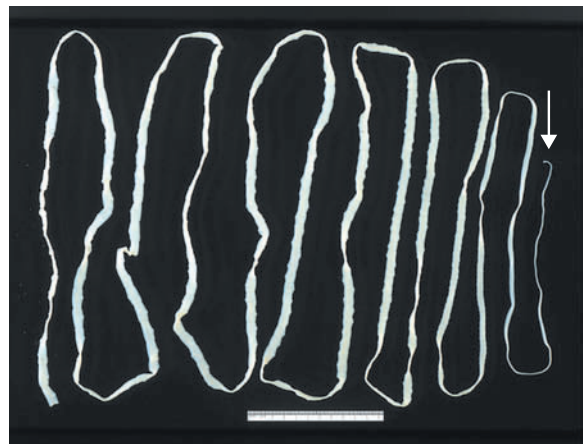
Prancha Colorida 53 *Babesia microti* – Trofozoítos em tétredes. A seta aponta para uma hemácia contendo quatro trofozoítos em uma tétrede semelhante a uma “cruz maltesa”. Fonte: CDC/Dr. S. Glenn.



Prancha Colorida 54 *Taenia solium* – Escólax e diversas proglotes. A seta longa aponta para uma das quatro ventosas do escólax de *Taenia solium*. A seta curta aponta para o círculo de ganchos. As proglotes podem ser observadas estendendo-se a partir do escólax, em direção à parte esquerda da imagem. Fonte: CDC/Dr. M. Melvin.



Prancha Colorida 55 Cisticerco de *Taenia solium* no cérebro – A seta longa aponta para uma larva de *Taenia solium*. A seta curta aponta para a parede do cisticerco (saco) que envolve a larva. Fonte: Reproduzido com permissão de Muller e Baker, *Medical Parasitology*. J.B. Lippincott Company, 1990.



Prancha Colorida 56 *Taenia saginata* – Tênia adulta. Observe o pequeno escólax à direita da imagem, e as proglotes grávidas à esquerda. A régua mede 12 polegadas. Fonte: CDC.



Prancha Colorida 57 *Schistosoma* – Cercária. A seta aponta para uma cercária de *Schistosoma*. Observe a típica cauda bifurcada, à esquerda da imagem. Fonte: CDC/Minnesota Department of Health, R. N. Barr Library; Bibliotecários M. Rethlefsen e M. Jones; Prof. W. Wiley. Com permissão.



Prancha Colorida 58 *Schistosoma mansoni* – Ovo. A seta longa aponta para um ovo de *Schistosoma mansoni*. A seta curta aponta para sua grande espinha lateral. Fonte: CDC.



Prancha Colorida 59 *Schistosoma hematobium* – Ovo. A seta longa aponta para um ovo de *Schistosoma hematobium*. A seta curta aponta para sua espinha terminal. Fonte: CDC.



Prancha Colorida 60 *Enterobius vermicularis* – Ovos. A seta longa aponta para um ovo do oxiúro *Enterobius vermicularis* recuperado em "fita adesiva". A seta curta aponta para o embrião no interior do ovo. Fonte: CDC.



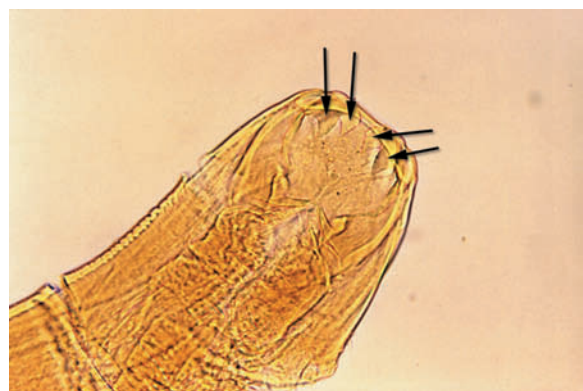
Prancha Colorida 61 *Trichuris trichiura* – Ovo. A seta longa aponta para um ovo de *Trichuris trichiura*. A seta curta aponta para um dos dois "tampões" mucoides em cada extremidade do ovo. Fonte: CDC/Dr. M. Melvin.



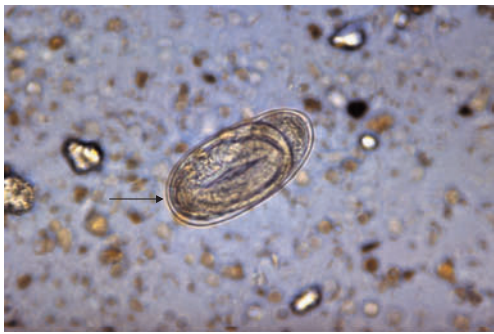
Prancha Colorida 62 *Ascaris lumbricoides* – Ovo. A seta aponta para um ovo de *Ascaris*. Observe a típica borda "ondulada" do ovo de *Ascaris*. Fonte: CDC.



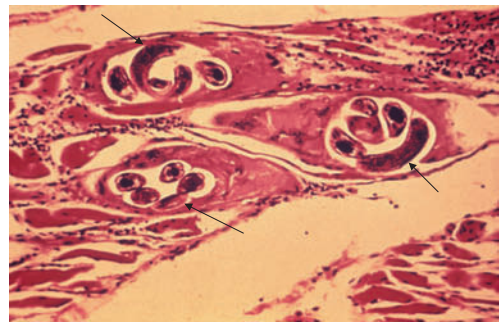
Prancha Colorida 63 *Necator* e *Strongyloides* – Larvas filariformes. Larva filariforme de *Necator* à esquerda e de *Strongyloides* à direita. A larva filariforme corresponde à forma infectiva que penetra na pele. Fonte: CDC.



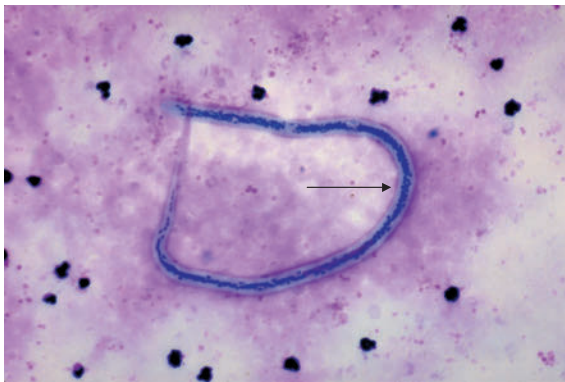
Prancha Colorida 64 *Ancylostoma duodenale* – Cabeça do ancilóstomo adulto. A seta aponta para os quatro dentes cortantes da boca de *Ancylostoma*. Fonte: CDC/Dr. M. Melvin.



Prancha Colorida 65 *Necator* e *Ancylostoma* (ancilóstomos) – Ovo. A seta aponta para um ovo de um ancilóstomo. Os ovos de *Necator* e *Ancylostoma* são indistinguíveis. Observe o embrião enrolado no interior. Fonte: CDC.



Prancha Colorida 66 *Trichinella spiralis* – Larvas no músculo esquelético. As três seta apontam para larvas de *Trichinella* no interior de “células alimentadoras” do músculo esquelético. Fonte: CDC.



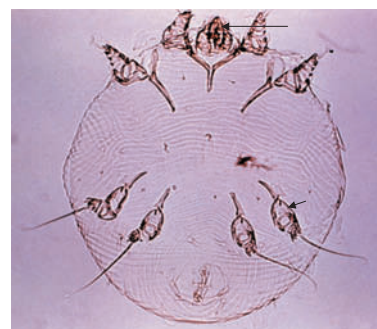
Prancha Colorida 67 *Wuchereria bancrofti* – Verme filário em sangue. A seta aponta para um verme filário em um esfregaço de sangue. Fonte: CDC/Dr. M. Melvin.



Prancha Colorida 68 *Pediculus corporis* – Piolho corporal. Observe o abdômen alongado de *Pediculus corporis*. Ao contrário, o piolho pubiano exibe abdômen curto, semelhante a um “caranguejo”. Fonte: CDC/Dr. F. Collins.



Prancha Colorida 69 *Pediculus capitis* – Ovo (lêndea). A seta aponta para um ovo (também conhecido como lêndea) aderido a um pedículo piloso. Fonte CDC/Dr. D. Juranek.



Prancha Colorida 70 *Sarcoptes scabiei* – Ácaro da “sarna”. A seta longa aponta para a boca. A seta curta aponta para uma das oito patas. Esta é uma visão ventral. Fonte: CDC/Doado pela World Health Organization, Geneva, Switzerland.

uma placa de ágar sangue. É antigênica, e anticorpos voltados contra ela (ASO) desenvolvem-se após infecções por estreptococos do grupo A. O título de anticorpos ASO pode ser importante no diagnóstico de febre reumática.

(3) A **estreptolisina S** é uma hemolisina que não é inativada pelo oxigênio (estável ao oxigênio). Ela *não* é antigênica, porém é responsável pela beta-hemólise quando as colônias desenvolvem-se na superfície de uma placa de ágar sangue.

(4) A **exotoxina A piogênica** é a toxina responsável pela maioria dos casos da **síndrome de choque tóxico** por estreptococos. Exibe o mesmo mecanismo de ação que a TSSST estafilocócica, isto é, consiste em um superantígeno que provoca a liberação de grandes quantidades de citocinas pelas células T auxiliares e pelos macrófagos (ver páginas 54 e 414).

(5) A **exotoxina B** é uma protease que destrói rapidamente os tecidos, sendo produzida em grandes quantidades por linhagens de *S. pyogenes*, os denominados estreptococos “carnívoros”, responsáveis pela fasciite necrosante.

A patogênese de estreptococos do grupo B (*S. agalactiae*) baseia-se na capacidade de o organismo induzir uma resposta inflamatória. Entretanto, diferentemente de *S. pyogenes*, não foram descritas enzimas citotóxicas ou exotoxinas, e não há evidência de qualquer doença induzida imunologicamente. Os estreptococos do grupo B exibem uma cápsula polissacarídica antifagocitária, e o anticorpo anticapsular confere proteção.

Achados clínicos

S. pyogenes causa três tipos de doenças: (1) doenças **piogênicas**, como faringite e celulite; (2) doenças **toxigênicas**, como escarlatina e síndrome do choque tóxico; e (3) doenças **imunológicas**, como febre reumática e glomerulonefrite aguda (ver a seguir a seção sobre Doenças Pós-estreptocócicas).

S. pyogenes (estreptococo beta-hemolítico do grupo A) é a causa bacteriana mais comum de faringite. A **faringite** caracteriza-se por inflamação, exsudato, febre, leucocitose e linfonodos cervicais sensíveis. Quando não tratada, a recuperação espontânea ocorre em 10 dias. No entanto, pode resultar em otite, sinusite, mastoidite e meningite. Quando os estreptococos infectantes produzirem toxina eritrogênica e o hospedeiro for desprovido de antitoxinas, o resultado pode ser escarlatina. A febre reumática pode ocorrer especialmente após a faringite. *S. pyogenes* causa também outra doença mediada por toxinas, a síndrome do choque tóxico estreptocócico, que exhibe achados clínicos similares àqueles da síndrome do choque tóxico estafilocócico (ver página 116).

Contudo, a SCT estreptocócica exhibe tipicamente um sítio reconhecível de inflamação piogênica, sendo as hemoculturas frequentemente positivas, enquanto a SCT estafilocócica tipicamente não exhibe um sítio de inflamação piogênica, ou hemoculturas positivas.

Os estreptococos do grupo A causam infecções de pele e tecidos moles, como celulite, erisipela, fasciite necrosante (gangrena estreptocócica) e impetigo. O impetigo, uma forma de piodermite, é uma infecção cutânea superficial caracterizada por lesões crostosas “cor de mel”. Os estreptococos do grupo A também causam endometrite (febre puerperal), uma infecção grave em mulheres grávidas e sépsis. A glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica imunomediada também pode ocorrer, especialmente após infecções de pele causadas por certos tipos de proteína M de *S. pyogenes*.

Os estreptococos do grupo B causam **sépsis** e **meningite neonatais**. O principal fator predisponente consiste na ruptura prolongada (superior a 18 horas) das membranas em mulheres colonizadas pelo organismo. Crianças nascidas antes de 37 semanas de gestação exibem risco significativamente aumentado da doença. Além disso, crianças cujas mães não apresentam anticorpos contra estreptococos do grupo B, e, conseqüentemente, nascem desprovidas de IgG adquirida pela via transplacentária, exibem elevada taxa de sépsis neonatal causada por esses organismos. Os estreptococos do grupo B são também uma importante causa de pneumonia neonatal.

Embora a maioria das infecções por estreptococos do grupo B ocorra em neonatos, esses organismos também causam infecções, como pneumonia, endocardite, artrite e osteomielite, em adultos. A endometrite pós-parto também ocorre. O diabetes corresponde ao principal fator predisponente de infecções por estreptococos do grupo B em adultos.

Os estreptococos viridantes (p. ex., *S. mutans*, *S. sanguis*, *S. salivarius* e *S. mitis*) são a causa mais comum de **endocardite** infecciosa. Eles atingem a corrente sanguínea (bacteriemia) a partir da orofaringe, tipicamente após cirurgia odontológica. Os sinais de endocardite são febre, murmúrio cardíaco, anemia e eventos embólicos, como hemorragias em lasca, hemorragias petequiais subconjuntivas e lesões de Janeway. A endocardite é 100% fatal, exceto quando efetivamente tratada com agentes antimicrobianos. Cerca de 10% dos casos de endocardite são causados por enterococos, mas qualquer organismo que cause bacteriemia pode alojar-se em válvulas deformadas. Em mais de 90% dos casos são necessárias pelo menos três hemoculturas para assegurar a recuperação do organismo.

Os estreptococos viridantes, especialmente *S. anginosus*, *S. milleri* e *S. intermedius*, causam também abscessos cerebrais, frequentemente em combinação com anaeróbios da cavidade oral (uma infecção mista aeróbia-anaeróbia). A cirurgia odontológica é um importante fator predisponente de abscessos cerebrais, uma vez que propicia uma porta de entrada para os estreptococos viridantes e anaeróbios da cavidade oral atingirem a corrente sanguínea (bacteremia), disseminando-se para o cérebro. Os estreptococos viridantes estão envolvidos em infecções mistas aeróbias-anaeróbias também em outras regiões do corpo, por exemplo, abscessos abdominais.

Os enterococos causam **infecções do trato urinário**, especialmente em pacientes hospitalizados. Cateteres urinários de longa duração e a instrumentação do trato urinário são importantes fatores predisponentes. Os enterococos também causam endocardite, particularmente em pacientes submetidos a cirurgia ou a instrumentação do trato gastrointestinal ou urinário. Também causam infecções intra-abdominais e pélvicas, tipicamente em combinação com anaeróbios. *S. bovis*, um estreptococo não enterocócico do grupo D, causa **endocardite**, especialmente em pacientes apresentando carcinoma de cólon. Essa associação é tão intensa que pacientes apresentando bacteriemia ou endocardite por *S. bovis* devem ser investigados quanto à presença de carcinoma de cólon.

Em agosto de 2005, foi relatado que *Streptococcus suis* foi responsável pela morte de 37 fazendeiros na China. A doença é caracterizada pela súbita manifestação de choque hemorrágico. Sabe-se que essa espécie causa doença em porcos, mas ocorreu apenas raramente em seres humanos antes deste surto. Não houve disseminação das bactérias a partir do caso índice para outros indivíduos.

Os peptostreptococos são uma das bactérias mais comumente encontradas em abscessos cerebrais, pulmonares, abdominais e pélvicos.

Doenças pós-estreptocócicas (não supurativas)

Consistem em distúrbios em que uma infecção local por estreptococos do grupo A é seguida, após algumas semanas, por inflamação em um órgão que *não* foi infectado pelos estreptococos. A inflamação é causada por uma resposta **imunológica** às proteínas M estreptocócicas, que reagem de forma cruzada com os tecidos humanos. Algumas linhagens de *S. pyogenes* portando certas proteínas M são nefritogênicas e causam glomerulonefrite aguda, enquanto outras linhagens apresentando proteínas M distintas são reumatogênicas, causando febre reumática aguda.

A. Glomerulonefrite aguda

A glomerulonefrite aguda (GNA) tipicamente ocorre 2-3 semanas após a infecção cutânea por determinados tipos estreptocócicos do grupo A em crianças (p. ex., a proteína M do tipo 49 causa GNA com maior frequência). A GNA é mais frequente após infecções de pele do que após faringite. As características clínicas mais marcantes são hipertensão, edema de face (especialmente edema periorbital) e torçoze-los, e urina “fumarenta” (devido à presença de hemácias na urina). A maioria dos pacientes recupera-se completamente. A reinfeção por estreptococos raramente leva à recorrência de glomerulonefrite aguda.

A doença é iniciada por **complexos antígeno-anticorpo na membrana basal glomerular**, e os antígenos solúveis das membranas estreptocócicas podem corresponder ao antígeno incitador. Pode ser prevenida pela erradicação precoce dos estreptococos nefritogênicos presentes nos sítios de colo-

nização da pele, porém *não* pela administração de penicilina após a manifestação dos sintomas.

B. Febre reumática aguda

Aproximadamente duas semanas após uma infecção estreptocócica do grupo A – geralmente faringite – pode haver o desenvolvimento de febre reumática, caracterizada por febre, poliartrite migratória e cardite. A cardite danifica o tecido miocárdico e endocárdico, especialmente as válvulas mitral e aórtica. Movimentos espasmódicos e incontroláveis dos membros ou face (coreia) também podem ocorrer. Os títulos de ASO e a taxa de sedimentação de eritrócitos são elevados. Observe que infecções de *pele* por estreptococos do grupo A não causam febre reumática.

A **febre reumática** deve-se a uma **reação imunológica entre anticorpos** contra certas proteínas M estreptocócicas **que reagem de forma cruzada com antígenos dos tecidos articulares, cardíacos e cerebrais**. É uma doença autoimune, significativamente exacerbada pela recorrência de infecções estreptocócicas. Quando as infecções estreptocócicas são tratadas no período de 8 dias após sua manifestação, a febre reumática geralmente é prevenida. Após um episódio de febre reumática com danos cardíacos, a reinfeção deve ser prevenida por profilaxia de longo prazo. Nos Estados Unidos, menos de 0,5% das infecções por estreptococos do grupo A leva à febre reumática; contudo, nos países tropicais em desenvolvimento, essa taxa é superior a 5%.

Diagnóstico laboratorial

A. Microbiológico

Esfregaços submetidos à coloração de Gram não são úteis no caso da faringite estreptocócica, uma vez que os estreptococos viridantes são membros da microbiota normal e não podem ser distinguidos visualmente de *S. pyogenes* patogênicos. Contudo, esfregaços de lesões ou ferimentos da pele corados que revelam estreptococos são diagnósticos. Culturas de *swabs* da faringe ou de lesões, em placas de ágar sangue, revelam colônias beta-hemolíticas pequenas e translúcidas em um período de 18-48 horas. Quando **inibidas** por discos de **bacitracina**, provavelmente correspondem a estreptococos do grupo A. Os estreptococos do grupo B caracterizam-se por sua capacidade de **hidrolisar hipurato** e pela produção de uma proteína que provoca maior hemólise em ágar sangue de carneiro quando combinada à beta-hemolisina de *S. aureus* (teste CAMP). Os estreptococos do grupo D **hidrolisam a esculina na presença de bile**, isto é, originam um pigmento negro no ágar bile-esculina. Os organismos do grupo D são ainda subdivididos: os enterococos **crecem em NaCl hipertônico (6,5%)**, ao contrário dos não enterococos.

Embora as culturas sejam ainda consideradas o padrão ouro para o diagnóstico de faringite estreptocócica, existe um problema porque os resultados da cultura não são disponibilizados por pelo menos 18 horas, e seria conveniente saber, enquanto o paciente encontra-se no consultório, se

antibióticos devem ser prescritos. Por esse motivo, foram desenvolvidos testes rápidos que fornecem um diagnóstico em aproximadamente 10 minutos. O teste rápido detecta a presença de antígenos bacterianos em um espécime de um *swab* de garganta. Nesse teste, antígenos específicos dos estreptococos do grupo A são extraídos do *swab* de garganta por meio de certas enzimas, sendo submetidos a uma reação com anticorpos contra esses antígenos ligados a partículas de látex. A aglutinação das partículas coloridas de látex ocorre quando estreptococos do grupo A estão presentes no *swab* de garganta.

Há também um teste rápido para a detecção de estreptococos do grupo B em amostras vaginais e retais. O teste detecta o DNA do organismo, e os resultados podem ser obtidos em aproximadamente uma hora.

Os estreptococos do grupo viridans formam colônias alfa-hemolíticas em ágar sangue e devem ser diferenciados de *S. pneumoniae* (pneumococos) que também é alfa-hemolítico. Os estreptococos do grupo viridans são resistentes à lise por bile e crescem na presença de optoquina, ao contrário dos pneumococos. Os vários estreptococos do grupo viridans são classificados em espécies mediante uso de uma variedade de testes bioquímicos.

B. Sorológico

Os títulos de ASO são elevados logo após infecções por estreptococos do grupo A. Em pacientes suspeitos de apresentarem febre reumática, um **título de ASO elevado** é tipicamente utilizado como evidência de infecção prévia, uma vez que os resultados de culturas de garganta são frequentemente negativos no momento em que o paciente apresenta febre reumática. Os títulos de anti-DNase B são elevados em infecções de pele por estreptococos do grupo A e atuam como um indicador de infecção estreptocócica prévia em pacientes suspeitos de apresentarem GNA.

Tratamento

Todos os estreptococos do grupo A são suscetíveis à penicilina G, mas os pacientes acometidos por febre reumática ou GNA não são beneficiados pelo tratamento com penicilina após a manifestação. Em infecções brandas por estreptococos do grupo A, a penicilina V oral pode ser utilizada. Em pacientes alérgicos à penicilina, a eritromicina ou um de seus derivados de ação prolongada, por exemplo, azitromicina, podem ser utilizadas. Entretanto, linhagens de *S. pyogenes* resistentes à eritromicina emergiram, podendo limitar a efetividade de fármacos da classe dos macrolídeos no tratamento da faringite estreptocócica.

A endocardite causada pela maioria dos estreptococos viridans é curável pelo tratamento prolongado com penicilina. No entanto, a endocardite enterocócica apenas pode ser erradicada com penicilina ou vancomicina combinadas a um aminoglicosídeo.

Enterococos resistentes a múltiplos fármacos, por exemplo, penicilinas, aminoglicosídeos e vancomicina, emergiram.

Enterococos resistentes à vancomicina (VRE) atualmente são uma importante causa de infecções nosocomiais; não há terapia antibiótica confiável para esses organismos. Atualmente, estão sendo utilizados dois fármacos experimentais no tratamento de infecções causadas por VRE: linezolida (Zyvox) e quinupristina/dalfopristina (Synercid). Os estreptococos não enterocócicos do grupo D, e.g., *S. bovis*, não são altamente resistentes e podem ser tratados com penicilina G.

O fármaco de escolha para infecções por estreptococos do grupo B correspondem à penicilina G ou à ampicilina. Algumas linhagens podem requerer doses mais elevadas de penicilina G, ou uma combinação de penicilina G e um aminoglicosídeo, para erradicar o organismo. Os peptostreptococos podem ser tratados com penicilina G.

Prevenção

A febre reumática pode ser prevenida pelo imediato tratamento da faringite por estreptococos do grupo A com penicilina. A prevenção de infecções estreptocócicas (geralmente com penicilina benzatina uma vez ao mês, durante vários anos) em indivíduos já acometidos por febre reumática é importante a fim de prevenir a recorrência da doença. Não há evidências de pacientes que foram acometidos por GNA necessitarem de profilaxia similar com penicilina.

Em pacientes apresentando válvulas cardíacas danificadas e submetidos a procedimentos odontológicos invasivos, a endocardite causada por estreptococos viridans pode ser prevenida com o uso pré-operatório de amoxicilina. Em pacientes apresentando válvulas cardíacas danificadas submetidos a procedimentos no trato gastrointestinal ou urinário, a endocardite causada por enterococos pode ser prevenida com o uso pré-operatório de ampicilina e gentamicina.

A incidência de sépsis neonatal causada por estreptococos do grupo B pode ser reduzida por meio de uma abordagem de duas vertentes: (1) todas as gestantes devem ser examinadas, realizando-se culturas vaginais e retais entre 35-37 semanas. Se as culturas forem positivas, a penicilina G (ou ampicilina) deve ser administrada por via endovenosa no momento do parto. (2) No caso de pacientes nas quais as culturas não foram realizadas, a penicilina G (ou ampicilina) deve ser administrada por via endovenosa no momento do parto, no caso de mulheres que sofreram ruptura prolongada (superior a 18 horas) das membranas, cujo trabalho de parto iniciou-se antes de 37 semanas de gestação, ou que apresentaram febre no momento do parto. Se a paciente for alérgica à penicilina, podem ser utilizadas cefazolina ou vancomicina. A administração oral de ampicilina a mulheres portadoras vaginais de estreptococos do grupo B não erradica o organismo. Testes rápidos para antígenos de estreptococos do grupo B em espécimes vaginais podem ser insensíveis, e recém-nascidos de mulheres antígeno-negativas apresentaram, apesar disso, sépsis neonatal. Observe, no entanto, que infecções

por estreptococos do grupo B declinaram como resultado destas medidas profiláticas, enquanto as infecções neonatais causadas por *E. coli* aumentaram.

Não existem vacinas disponíveis contra quaisquer dos estreptococos, exceto *S. pneumoniae* (ver a seguir).

STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE

Doenças

Os pneumococos causam pneumonia, bacteriemia, meningite e infecções do trato respiratório superior, como otite média e sinusite. Os pneumococos são a causa mais comum de pneumonia adquirida na comunidade, meningite, sépsis em indivíduos esplenectomizados, otite média e sinusite.

Propriedades importantes

Os pneumococos são cocos gram-positivos em forma de lança, arranjados em pares (**diplococos**) ou cadeias curtas. (O termo “em forma de lança” significa que os diplococos são ovais com extremidades relativamente afiladas, em vez de esféricos.) (Ver Prancha Colorida 3). Em ágar sangue, produzem alfa-hemólise. Ao contrário dos estreptococos viridantes, eles são lisados por bile ou desoxicolato e seu crescimento é inibido pela optoquina (ver Prancha Colorida 18).

Os pneumococos possuem **cápsulas polissacarídicas**, havendo mais de 85 tipos antigenicamente distintos. Diante do antissoro tipo-específico, as cápsulas sofrem intumescimento (**reação de Quellung**), processo que pode ser utilizado para identificar o tipo. As cápsulas são fatores de virulência, isto é, interferem com a fagocitose, favorecendo a invasividade. Anticorpos específicos contra a cápsula opsonizam o organismo, facilitam a fagocitose e promovem a resistência. Tais anticorpos desenvolvem-se em humanos como resultado de infecção (assintomática ou clínica) ou pela administração de vacina polissacarídica. O polissacarídeo capsular elicit principalmente uma resposta de células B (i.e., T-independente).

Outro componente importante da superfície de *S. pneumoniae* consiste em um carboidrato da parede celular, denominado **substância C**. Esse carboidrato exibe importância médica, não por si, mas pelo fato de reagir com uma proteína sérica normal produzida pelo fígado, denominada **proteína C-reativa** (CRP, do inglês, *C-reactive protein*). A CRP é uma proteína de “fase aguda” que apresenta uma elevação de até 1.000 vezes durante a inflamação aguda. A CRP não é um anticorpo (que são gamaglobulinas), correspondendo a uma betaglobulina. (O plasma contém alfa, beta e gamaglobulinas.) Observe que a CRP é um indicador inespecífico de inflamação, tornando-se elevada em resposta à presença de diversos organismos, não somente a *S. pneumoniae*. Clinicamente, a presença de CRP no soro humano é quantificada em laboratório por sua reação com o carboidrato de *S. pneumoniae*. A importância médica da CRP refere-se ao fato de uma CRP elevada aparentemente corresponder a um melhor

indicador de risco de ataque cardíaco do que uma taxa elevada de colesterol.

Transmissão

Os seres humanos são os hospedeiros naturais de pneumococos, não havendo reservatório animal. Já que uma proporção (5-50%) da população sadia alberga organismos virulentos na orofaringe, as infecções pneumocócicas não são consideradas transmissíveis. Em indivíduos jovens e saudáveis, a resistência é elevada, e a doença ocorre mais frequentemente quando fatores predisponentes (ver a seguir) estão presentes.

Patogênese

O principal fator de virulência consiste no polissacarídeo capsular, sendo os anticorpos anticapsulares protetores. O ácido lipoteicoico, que ativa o complemento e induz a produção de citocinas inflamatórias, contribui para a resposta inflamatória, bem como para a síndrome do choque tóxico que ocorre em alguns pacientes imunocomprometidos. A pneumolisina, a hemolisina que causa alfa-hemólise, pode também contribuir para a patogênese. Os pneumococos produzem IgA protease que aumenta a capacidade de o organismo colonizar a mucosa do trato respiratório superior. Os pneumococos multiplicam-se nos tecidos e causam inflamação. Quando atingem os alvéolos, há efusão de fluido e de hemácias e leucócitos, resultando em consolidação do pulmão. Durante o período de recuperação, os pneumococos são fagocitados, as células mononucleares ingerem os restos celulares e a consolidação regride.

Os fatores que diminuem a resistência, predispondo os indivíduos à infecção pneumocócica, incluem (1) intoxicação por álcool ou fármacos, ou outro comprometimento cerebral capaz de deprimir o reflexo de tosse e aumentar a aspiração de secreções; (2) anomalias do trato respiratório (p. ex., infecções virais), acúmulo de muco, obstrução brônquica e lesões do trato respiratório causadas por irritantes (que perturbam a integridade e movimentação do revestimento mucociliar); (3) dinâmica circulatória anormal (p. ex., congestão pulmonar e insuficiência cardíaca); (4) **esplenectomia**; e (5) certas doenças crônicas, como anemia falciforme e nefrose. Traumatismo cefálico que provoque **perda de fluido espinal** pelo nariz predispõe à meningite pneumocócica.

Achados clínicos

A pneumonia frequentemente inicia-se por manifestação súbita de calafrios, febre, tosse e dor pleural. O escarro apresenta coloração “ferruginosa” vermelha ou marrom. A bacteriemia ocorre em 15-25% dos casos. A recuperação espontânea pode iniciar-se em 5-10 dias, sendo acompanhada pelo desenvolvimento de anticorpos anticapsulares. Os pneumococos são uma causa proeminente de otite média, sinusite, bronquite purulenta, pericardite, meningite

bacteriana e sépsis, especialmente em pacientes imunocomprometidos.

Diagnóstico laboratorial

Em esfregaços de escarro submetidos à coloração de gram, os pneumococos são visualizados como diplococos gram-positivos em forma de lança. Podem também ser detectados pela reação de Quellung com antissoros de múltiplos tipos. Em ágar sangue, os pneumococos formam pequenas colônias **alfa-hemolíticas**. As colônias são **bile-solúveis**, isto é, lisadas por bile, e o crescimento é **inibido pela optoquina**. As hemoculturas são positivas em 15-25% das infecções pneumocócicas. A cultura de fluido cerebrospinal é geralmente positiva na meningite. O diagnóstico rápido de meningite pneumocócica pode ser realizado mediante a detecção de seu polissacarídeo capsular no fluido espinal por meio do teste de aglutinação do látex. Um teste rápido que detecta o antígeno (polissacarídeo capsular) na urina também é disponível para o diagnóstico de pneumonia pneumocócica e bacteriemia. Em virtude do número crescente de linhagens resistentes à penicilina, os testes de sensibilidade a antibióticos devem ser realizados em organismos isolados de infecções graves.

Tratamento

A maioria dos pneumococos é suscetível às penicilinas e a eritromicina. Em infecções pneumocócicas severas, a penicilina G é o fármaco de escolha, enquanto nas infecções pneumocócicas brandas, a penicilina V oral pode ser utilizada. Em pacientes alérgicos à penicilina, a eritromicina ou um de seus derivados de ação prolongada, por exemplo, azitromicina, podem ser utilizados. Nos Estados Unidos, cerca de 25% dos isolados exibem resistência de baixo nível à penicilina, principalmente como resultado de modificações nas proteínas de ligação à penicilina. Uma porcentagem crescente de isolados, variando de 15% a 35%, dependendo da localização, exibe resistência de alto nível, atribuída a múltiplas alterações nas proteínas de ligação à penicilina. Eles *não* produzem β -lactamase. A vancomicina é o fármaco de escolha para pneumococos resistentes à penicilina. Entretanto, linhagens de pneumococos tolerantes à vancomicina emergiram bem como linhagens de pneumococos resistentes a múltiplos fármacos. (A tolerância a antibióticos é descrita na página 97.)

Prevenção

Apesar da eficácia do tratamento com fármacos antimicrobianos, a taxa de mortalidade é elevada em idosos (i.e.,

indivíduos com idade acima de 65 anos), indivíduos imunocomprometidos (especialmente esplenectomizados) ou debilitados. Tais indivíduos devem ser imunizados com a **vacina polissacarídica** polivalente (23 tipos). A vacina é segura e relativamente efetiva, conferindo proteção de longa duração (pelo menos 5 anos). Uma dose de reforço é recomendada para (1) indivíduos acima de 65 anos que receberam a vacina há mais de 5 anos e apresentavam idade abaixo de 65 anos quando receberam a vacina, e (2) indivíduos asplênicos com idade entre 2 e 64 anos, infectados por HIV, submetidos a quimioterapia contra câncer, ou recebendo fármacos imunossupressores para prevenir a rejeição de transplante. A penicilina oral é administrada em crianças apresentando hipogamaglobulinemia ou esplenectomia, uma vez que essas crianças são propensas a infecções pneumocócicas e respondem inadequadamente à vacina.

Uma vacina pneumocócica distinta, contendo o polissacarídeo pneumocócico **acoplado (conjugado) a uma proteína carreadora (toxóide diftérico)**, é administrada em crianças com idade abaixo de 2 anos. Essa vacina “conjugada” é efetiva em crianças pequenas na prevenção de infecções bacteriêmicas, como meningite, e infecções de mucosas, como otite média. A vacina contém o polissacarídeo capsular dos sete sorotipos pneumocócicos mais comuns. A imunização das *crianças* reduz a incidência de doença pneumocócica em *adultos*, uma vez que as crianças correspondem à principal fonte do organismo para os adultos, e a imunização reduz a taxa de portadores entre as crianças.

Um problema em potencial relacionado ao uso da vacina pneumocócica contendo 7 sorotipos refere-se à **substituição do sorotipo**. A vacina reduzirá a incidência da doença causada pelos sorotipos presentes na vacina, mas não a incidência global de doença pneumocócica porque outros sorotipos ausentes na vacina causarão a doença? Essa importante questão encontra-se em análise atualmente.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos sucintos sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 486. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

NEISSERIA

Doenças

O gênero *Neisseria* contém dois importantes patógenos de humanos: *Neisseria meningitidis* e *Neisseria gonorrhoeae*. *N. meningitidis* causa principalmente meningite e meningococemia. É a principal causa de morte por infecção em crianças nos Estados Unidos. *N. gonorrhoeae* causa gonorreia, a segunda doença bacteriana notificável mais comum nos Estados Unidos (Tabelas 16-1 e 16-2). Também causa conjuntivite neonatal (oftalmia neonatorum) e doença inflamatória pélvica (DIP).

Propriedades importantes

As neissérias são cocos gram-negativos semelhantes a pares de rins ou feijões (ver Prancha Colorida 4).

(1) *N. meningitidis* (meningococo) exibe uma **cápsula polissacarídica** proeminente que intensifica a virulência por sua ação antifagocitária e induz anticorpos protetores (Tabela 16-3). Os meningococos são divididos em pelo menos 13 grupos sorológicos, com base na antigenicidade de seus polissacarídeos capsulares.

(2) *N. gonorrhoeae* (gonococo) não possui cápsula polissacarídica, no entanto apresenta múltiplos sorotipos com base na antigenicidade da proteína do pili. Há uma **acentuada variação antigênica** dos pili gonocócicos, resultante de rearranjo cromossomal, sendo conhecidos mais de 100 sorotipos. Os gonococos apresentam três proteínas de membrana externa (proteínas I, II e III). A proteína II desempenha papel na adesão do organismo às células e também varia antigenicamente.

As neissérias são bactérias gram-negativas e contêm endotoxina em sua membrana externa. A endotoxina de *N. meningitidis* é um lipopolissacarídeo (LPS) similar àquele encontrado em diversos bacilos gram-negativos, enquanto

a endotoxina de *N. gonorrhoeae* é um lipooligosacarídeo (LOS). Tanto o LPS como o LOS contêm o lipídeo A. Entretanto, LOS é desprovido das cadeias laterais com longas repetições de açúcares observadas no LPS.

O crescimento de ambos os organismos é inibido por metais traço tóxicos e ácidos graxos presentes em determinados meios de cultura, por exemplo, placas de ágar sangue. Eles, portanto, são cultivados em ágar “chocolate” contendo sangue aquecido a 80°C, o que inativa os inibidores. Neissérias são **oxidase-positivas**, isto é, possuem a enzima citocromo *c*. Esse é um importante teste diagnóstico laboratorial no qual as colônias expostas a fenilenediamina tornam-se púrpuras ou negras, como resultado da oxidação do reagente pela enzima (ver Prancha Colorida 19).

O gênero *Neisseria* é um dentre vários da família Neisseriaceae. Um gênero distinto contém o organismo *Moraxella catarrhalis*, membro da microbiota normal da garganta, podendo causar, contudo, infecções do trato respiratório, como sinusite, otite média, bronquite e pneumonia. *M. catarrhalis*, assim como membros de outros gêneros, como *Branhamella*, *Kingella* e *Acinetobacter*, são descritos no Capítulo 27. (*M. catarrhalis* corresponde à atual denominação de *Branhamella catarrhalis*.)

1. *Neisseria meningitidis*

Patogênese e epidemiologia

Os humanos são os únicos hospedeiros naturais de meningococos. Os organismos são disseminados por **gotículas transmitidas pelo ar**. Colonizam as membranas da nasofaringe e tornam-se parte da microbiota transitente do trato respiratório superior. Os portadores são geralmente assintomáticos. A partir da nasofaringe, o organismo pode atingir a corrente sanguínea e disseminar-se a sítios específicos, como as meninges ou articulações, ou pode disseminar-se por todo o

Tabela 16-1 Neissérias de importância médica¹

Espécie	Porta de entrada	Cápsula polissacarídica	Fermentação de maltose	Produção de β-lactamase	Vacina disponível
<i>N. meningitidis</i> (meningococo)	Trato respiratório	+	+	Ausente	+
<i>N. gonorrhoeae</i> (gonococo)	Trato genital	-	-	Parcial	-

¹Todas as neissérias são oxidase-positivas.

corpo (meningococemia). Aproximadamente 5% dos indivíduos tornam-se portadores crônicos, atuando como fonte de infecção para terceiros. A taxa de portadores pode atingir 35% em indivíduos que vivem em ambientes confinados, por exemplo, recrutas militares. Esse fato explica a elevada frequência de surtos de meningite nas forças armadas antes do uso da vacina. A taxa de portadores é também elevada entre os contatos próximos (familiares) dos pacientes. Surtos de doença meningocócica também ocorreram em universitários residindo em alojamentos.

Dois organismos são responsáveis por mais de 80% dos casos de meningite bacteriana em indivíduos com idade acima de 2 meses: *Streptococcus pneumoniae* e *N. meningitidis*. Desses organismos, os meningococos, especialmente aqueles do grupo A, exibem maior probabilidade de causar **epidemias de meningite**. Em geral, *N. meningitidis* corresponde à segunda causa de meningite, quando comparada a *S. pneumoniae*, porém é a causa mais comum em indivíduos com idades entre 2 e 18 anos.

Os meningococos apresentam três importantes fatores de virulência:

(1) Uma **cápsula polissacarídica** que permite ao organismo resistir à fagocitose por leucócitos polimorfonucleares (PMNs);

(2) **Endotoxina (LPS)**, responsável por febre, choque e outras alterações fisiopatológicas (na forma purificada, a endotoxina pode reproduzir muitas das manifestações clínicas da meningococemia);

(3) Uma imunoglobulina A (**IgA**) **protease** auxilia na adesão das bactérias às membranas do trato respiratório superior pela clivagem da IgA secretória.

A resistência à doença está correlacionada à presença do anticorpo contra o polissacarídeo capsular. A maioria dos portadores desenvolve títulos de anticorpos protetores no período de 2 semanas de colonização. Uma vez que a imunidade é grupo-específica, é possível o indivíduo apresentar anticorpos protetores contra um grupo de organismos, porém ser suscetível à infecção por organismos dos outros grupos. O complemento é uma importante característica das defesas, uma vez que indivíduos exibindo deficiências do complemento, particularmente de **componentes do complemento de ação tardia** (C6-C9), exibem incidência aumentada de bacteriemia meningocócica.

Achados clínicos

As duas manifestações mais importantes da doença são a **meningococemia** e **meningite**. A forma mais grave de meningococemia é a **síndrome de Waterhouse-Friderichsen**, de risco à vida, caracterizada por febre alta, choque, púrpura disseminada, coagulação intravascular disseminada, trombocitopenia e insuficiência adrenal. A bacteriemia pode resultar na colonização de vários órgãos, especialmente as meninges. Os sintomas da meningite meningocócica são aqueles de uma típica meningite bacteriana – ou seja, febre, cefaleia, rigidez de nuca e concentração aumentada de PMNs no liquor.

Diagnóstico laboratorial

Os principais procedimentos laboratoriais são o esfregaço e cultura de amostras de sangue e fluido espinal. Um diagnóstico presuntivo de meningite meningocócica pode ser realizado quando cocos gram-negativos são observados em um esfregaço de fluido espinal. O organismo cresce melhor em

Tabela 16-2 Importantes características clínicas de neissérias

Organismo	Tipo de patogênese	Doença típica	Tratamento
<i>N. meningitidis</i>	Piogênica	Meningite, meningococemia	Penicilina G
<i>N. gonorrhoeae</i>	Piogênica		
	1. Localizada	Gonorreia, p. ex., uretrite, cervicite	Ceftriaxona ¹ mais doxiciclina ²
	2. Ascendente	Doença inflamatória pélvica	Cefoxitina mais doxiciclina ^{1,2}
	3. Disseminada	Infecção gonocócica disseminada	Ceftriaxona ¹
	4. Neonatal	Conjuntivite (oftalmia neonatorum)	Ceftriaxona ³

¹ Outros fármacos também podem ser empregados. Ver orientações de tratamento publicadas pelo Centers for Disease Control and Prevention.

² Adicionar doxiciclina no caso de possível coinfeção por *Chlamydia trachomatis*.

³ Como prevenção, utilizar unguento de eritromicina ou gotas de nitrato de prata.

Tabela 16-3 Propriedades da cápsula polissacarídica do meningococo¹

- (1) Intensifica a virulência por sua ação antifagocitária;
- (2) É o antígeno que define os grupos sorológicos
- (3) É o antígeno detectado no liquor de pacientes com meningite;
- (4) É o antígeno presente na vacina.

¹As mesmas quatro características aplicam-se à cápsula do pneumococo e de *Haemophilus influenzae*.

ágar chocolate incubado a 37°C, em atmosfera com 5% de CO₂. Um diagnóstico presuntivo de *Neisseria* pode ser realizado quando são detectadas colônias de diplococos gram-negativos oxidase-positivos. A diferenciação entre *N. meningitidis* e *N. gonorrhoeae* é realizada com base na fermentação de açúcares: os meningococos fermentam maltose, ao contrário dos gonococos (ambos os organismos fermentam glicose). A imunofluorescência pode também ser utilizada para identificar essas espécies. Os testes para verificar a presença de anticorpos séricos não são úteis para o diagnóstico clínico. Entretanto, um procedimento capaz de auxiliar no rápido diagnóstico de meningite meningocócica consiste no teste de aglutinação do látex, que detecta a presença do polissacarídeo capsular no fluido espinal.

Tratamento

A penicilina G é o tratamento de escolha para infecções meningocócicas. Linhagens resistentes à penicilina são de rara emergência, mas a resistência à sulfonamida é comum.

Prevenção

A quimioprofilaxia e imunização são utilizadas na prevenção de doença meningocócica. A rifampina ou ciprofloxacina podem ser utilizadas na profilaxia de indivíduos que estabeleceram contato próximo com o caso índice. Esses fármacos são preferidos, uma vez que são eficientemente secretados na saliva, contrariamente à penicilina G.

Existem duas formas de vacina meningocócica, ambas contendo o polissacarídeo capsular dos grupos A, C, Y e W-135 como imunógenos. A vacina conjugada (Menactra) contém os quatro polissacarídeos conjugados a uma proteína carreadora (toxóide diftérico), enquanto a vacina não conjugada (Menomune) contém apenas os quatro polissacarídeos (não conjugados a uma proteína carreadora). A vacina conjugada induz maiores títulos de anticorpos em crianças do que a vacina não conjugada. As duas vacinas induzem títulos de anticorpos similares em adultos. Observe que nenhuma das vacinas contém o polissacarídeo do grupo B, uma vez que ele não é imunogênico em humanos.

A vacina conjugada foi licenciada em 2005, de modo que sua eficiência a longo prazo é desconhecida. A vacina não conjugada é efetiva na prevenção de epidemias de meningite e na redução da taxa de portadores, especialmente

entre os militares. Indivíduos que viajam para regiões onde estão ocorrendo epidemias devem receber a vacina. Universitários residindo em alojamentos são estimulados a receber a vacina. Não é recomendada dose de reforço para qualquer das vacinas. A vacina conjugada é recomendada para crianças com idades entre 11-12 anos, visando reduzir a incidência de doença meningocócica em adolescentes e adultos jovens. Relatos sobre efeitos adversos da vacina descrevem vários casos de síndrome de Guillain-Barré após a imunização com Menactra. Uma relação causal entre a imunização e a síndrome de Guillain-Barré não foi estabelecida.

2. *Neisseria gonorrhoeae*

Patogênese e epidemiologia

Os gonococos, assim como os meningococos, causam doença apenas em humanos. O organismo é usualmente transmitido **sexualmente**, sendo que recém-nascidos podem ser infectados durante o nascimento. Uma vez que o gonococo é bastante sensível à desidratação e a condições de baixa temperatura, a transmissão sexual favorece sua sobrevivência. Habitualmente, a gonorreia é sintomática em homens, mas em geral assintomática em mulheres. Infecções do trato genital são a fonte mais comum do organismo, porém as infecções anorretais e faríngeas são também importantes fontes.

Os **pili** constituem um dos mais importantes fatores de virulência, por controlarem a adesão às superfícies das células mucosas e por serem antifagocitários. Os gonococos apresentando pili são usualmente virulentos, ao passo que linhagens desprovidas de pili são avirulentas. Dois fatores de virulência da parede celular são o **LOS** (uma forma modificada de endotoxina) e as proteínas da membrana externa. Observe que a endotoxina de gonococos é mais fraca que aquela de meningococos, de modo que ocorre uma doença menos severa quando gonococos atingem a corrente sanguínea do que quando os meningococos o fazem. A **IgA protease** do organismo pode hidrolisar a IgA secretória, a qual, de outra forma, bloquearia a adesão à mucosa. Os gonococos não apresentam cápsulas.

As principais defesas contra os gonococos são os anticorpos (IgA e IgG), o complemento e os neutrófilos. A opsonização mediada por anticorpos e morte no interior de fagócitos ocorrem, apesar de infecções gonocócicas repetidas serem comuns, principalmente como resultado de alterações antigênicas dos pili e das proteínas da membrana externa.

Os gonococos infectam principalmente as superfícies mucosas, por exemplo, uretra e vagina, porém ocorre disseminação. Determinadas linhagens de gonococos causam infecções disseminadas com maior frequência que outras. A característica mais importante dessas linhagens consiste em sua resistência à morte por anticorpos e complemento. O mecanismo dessa “resistência ao soro” é incerto, porém a presença de uma proteína porina (porina A) na parede ce-

lular, a qual inativa o componente C3b do complemento, parece desempenhar um papel importante.

A ocorrência de uma infecção disseminada é função não somente da linhagem do gonococo, mas também da efetividade das defesas do hospedeiro. Indivíduos com uma deficiência nos componentes de ação tardia do complemento (C6-C9) exibem risco de infecções disseminadas, bem como as mulheres durante a menstruação e gravidez. As infecções disseminadas geralmente surgem a partir de infecções assintomáticas, indicando que a inflamação localizada pode inibir a disseminação.

Achados clínicos

Os gonococos causam infecções localizadas, geralmente no trato genital, bem como infecções disseminadas, com a colonização de vários órgãos. Os gonococos atingem esses órgãos por meio da corrente sanguínea (bacteriemia gonocócica).

Em homens, a gonorreia caracteriza-se principalmente por uretrite, acompanhada de disúria e descarga purulenta. A epididimite pode ocorrer.

Em mulheres, a infecção localiza-se principalmente no endocérvix, provocando secreção vaginal purulenta e sangramento intermenstrual (cervicite). A complicação mais frequente nas mulheres consiste em uma infecção ascendente das trompas uterinas (**salpingite, DIP**), podendo resultar em **esterilidade** ou gravidez ectópica como resultado da formação de cicatrizes nas trompas.

As infecções gonocócicas disseminadas (IGD) comumente manifestam-se como artrite, tenossinovite ou pústulas na pele. A infecção disseminada é a causa mais comum de artrite séptica em adultos sexualmente ativos. O diagnóstico clínico de IGD é frequentemente difícil de ser confirmado por testes laboratoriais, uma vez que o organismo não é cultivado em mais de 50% dos casos.

Outros sítios infectados incluem a região anorretal, garganta e olhos. As infecções anorretais ocorrem principalmente em mulheres e em homens homossexuais. Frequentemente são assintomáticas, porém pode ocorrer uma secreção sanguinolenta ou purulenta (proctite). Na garganta, ocorre faringite, contudo muitos pacientes são assintomáticos. Em crianças recém-nascidas, a conjuntivite purulenta (oftalmia neonatorum) é resultante de infecção gonocócica adquirida da mãe durante a passagem pelo canal do parto. A incidência de oftalmia gonocócica diminuiu significativamente nos anos recentes devido ao amplo uso profilático de unguento ocular de eritromicina (ou nitrato de prata), aplicado logo após o nascimento. A conjuntivite gonocócica também ocorre em adultos como resultado da transferência dos organismos da genitália para os olhos.

Outras infecções sexualmente transmitidas, por exemplo, sífilis e uretrite não gonocócica causada por *Chlamydia trachomatis*, podem coexistir com a gonorreia; portanto, o diagnóstico apropriado e as medidas terapêuticas adequadas devem ser adotados.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico de infecções localizadas dependem da coloração de gram e cultura da secreção. Em **homens**, a detecção de diplococos gram-negativos **no interior de PMNs** em um espécime de secreção uretral é suficiente para o diagnóstico. Em **mulheres**, o uso da coloração de Gram isoladamente pode ser de difícil interpretação; desse modo, devem ser realizadas culturas. As colorações de Gram em espécimes cervicais podem ser falso-positivas devido à presença de diplococos gram-negativos na microbiota normal, bem como podem ser falso-negativas em virtude da dificuldade de visualização de pequeno número de gonococos quando do uso de lentes de imersão. As culturas também devem ser utilizadas no diagnóstico de faringite ou infecções anorretais suspeitas.

Os espécimes coletados de sítios de mucosas, como uretra e cérvix, são cultivados em meio Thayer-Martin, que consiste em ágar chocolate contendo antibióticos (vancomicina, colistina, trimetoprim e nistatina) a fim de suprimir a microbiota normal. A detecção de uma colônia oxidase-positiva composta por diplococos gram-negativos é suficiente para identificar o isolado como um membro do gênero *Neisseria*. A identificação específica do gonococo pode ser realizada com base na fermentação de glicose (mas não de maltose) ou pela coloração com anticorpo fluorescente. Observe que espécimes oriundos de sítios estéreis, como sangue ou fluido articular, podem ser cultivados em ágar sangue sem antibióticos, uma vez que não há microbiota normal competidora.

Dois testes rápidos que detectam a presença de ácidos nucleicos gonocócicos em espécimes de pacientes são amplamente utilizados como teste de varredura. Esses testes são altamente sensíveis e específicos. Em um tipo de teste, os ácidos nucleicos gonocócicos são amplificados (testes de amplificação), ao passo que, no outro tipo, não são amplificados. Os testes de amplificação podem ser utilizados em amostras de urina, evitando a necessidade de técnicas de coleta mais invasivas. Observe que testes sorológicos para determinar a presença de anticorpos contra gonococos no soro do paciente *não* são úteis para o diagnóstico.

Tratamento

Ceftriaxona é o tratamento de escolha para infecções gonocócicas não complicadas. Espectinomicina ou ciprofloxacina devem ser utilizadas quando o paciente é alérgico a penicilina. Uma vez que infecções mistas com *C. trachomatis* são comuns, a tetraciclina também deve ser prescrita. Uma cultura de acompanhamento deve ser realizada 1 semana após a conclusão do tratamento para determinar se ainda há presença de gonococos.

Antes de meados dos anos de 1950, todos os gonococos eram altamente sensíveis à penicilina. Posteriormente, emergiram isolados com resistência de baixo nível à penicilina e a outros antibióticos, como tetraciclina e cloranfenicol. Esse tipo de resistência é codificada pelo cromossomo bacteriano,

sendo decorrente da captação reduzida do fármaco ou de sítios de ligação modificados, ao invés da degradação enzimática do fármaco.

Então, em 1976, linhagens **produtoras de penicilinase (PPNG)** exibindo resistência de alto nível foram isoladas de pacientes. A penicilinase é codificada por plasmídeo. Atualmente, as linhagens PPNG são comuns em várias regiões do mundo, incluindo diversas áreas urbanas dos Estados Unidos, onde aproximadamente 10% dos isolados são resistentes. Isolados resistentes a fluoroquinolonas, como ciprofloxacina, tornaram-se um problema importante, atingindo até 25% dos isolados em algumas regiões do país. Desde 2007, não se recomenda o uso de ciprofloxacina no tratamento de gonorreia em regiões dos Estados Unidos onde a resistência é elevada.

Prevenção

A prevenção da gonorreia envolve o uso de preservativos e o rápido tratamento de pacientes sintomáticos, assim como de

seus parceiros. Os casos de gonorreia devem ser notificados ao departamento de saúde pública para garantir-se o acompanhamento adequado. Um problema importante refere-se à detecção de portadores assintomáticos. A conjuntivite gonocócica em recém-nascidos é prevenida com mais frequência pelo uso de unguento de eritromicina; gotas de nitrato de prata são utilizadas com menor frequência, não existindo vacina disponível.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos sucintos sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 488. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

Existem quatro gêneros de bacilos gram-positivos de importância médica: *Bacillus*, *Clostridium*, *Corynebacterium* e *Listeria*. *Bacillus* e *Clostridium* formam esporos, ao contrário de *Corynebacterium* e *Listeria*. Os membros do gênero *Bacillus* são aeróbios, enquanto aqueles do gênero *Clostridium* são anaeróbios (Tabela 17-1).

Esses bacilos gram-positivos também podem ser diferenciados com base em seu aspecto, quando corados pela coloração de Gram. As espécies de *Bacillus* e *Clostridium* são mais longas e coram-se mais intensamente que as espécies de *Corynebacterium* e *Listeria*. As espécies de *Corynebacterium* exibem morfologia similar a uma clava, isto é, são mais delgadas em uma extremidade do que na outra. As espécies de *Corynebacterium* e *Listeria* exibem caracteristicamente morfologia bacilar em forma de **V** ou **L**.

■ BACILOS GRAM-POSITIVOS FORMADORES DE ESPOROS

BACILLUS

Existem duas espécies de *Bacillus* de importância médica: *Bacillus anthracis* e *Bacillus cereus*. As características importantes da patogênese dessas duas espécies de *Bacillus* são descritas na Tabela 17-2.

1. *Bacillus anthracis*

Doença

B. anthracis causa antraz, que é comum em animais, mas raro em humanos. A doença em humanos exibe três formas principais: cutânea, pulmonar (inalação) e gastrointestinal. Em 2001, ocorreu um surto de antraz por inalação e cutâneo nos Estados Unidos. O surto foi causado pelo envio de esporos do organismo pelo correio. Até o momento da reda-

ção deste capítulo, foram relatados 18 casos de lesão; dentre estes, 5 resultaram em óbitos.

Propriedades importantes

B. anthracis é um bacilo gram-positivo grande, com extremidades retas, comumente observado em cadeias (ver Prancha Colorida 5). Sua cápsula antifagocitária é composta por **D-glutamato**. (Essa característica é exclusiva – as cápsulas de outras bactérias são polissacarídicas.) *B. anthracis* é imóvel, enquanto outros membros do gênero são móveis. A toxina do antraz é codificada em um plasmídeo, enquanto a cápsula de poliglutamato é codificada em um plasmídeo distinto.

Transmissão

Os esporos do organismo persistem por anos no solo. Os humanos são mais frequentemente infectados por via cutânea por ocasião de traumas à pele, o que permite a entrada de **esporos presentes em produtos animais**, como couro, cerdas e lã. Os esporos podem também ser inalados, atingindo o trato respiratório. O antraz pulmonar (por inalação) ocorre quando os esporos são inalados até os pulmões. O antraz gastrointestinal ocorre pela ingestão de carne contaminada.

O antraz por inalação não é transmissível interpessoalmente, apesar de a infecção ser grave. Após ser inalado até o pulmão, o organismo desloca-se rapidamente para os linfonodos mediastinais, onde causa mediastinite hemorrágica. Pelo fato de deixar o pulmão tão rapidamente, o antraz não é transmitido a terceiros pela via respiratória.

Patogênese

A patogênese baseia-se principalmente na produção de duas exotoxinas, conhecidas coletivamente como toxina do antraz. Cada uma das duas exotoxinas, **fator de edema** e **fator letal**, consiste em duas proteínas na configuração de subunidades A-B. A subunidade B, ou de ligação, corresponde,

Tabela 17-1 Bacilos gram-positivos de importância médica

Gênero	Crescimento anaeróbio	Formação de esporos	Exotoxinas importantes na patogênese
<i>Bacillus</i>	-	+	+
<i>Clostridium</i>	+	+	+
<i>Corynebacterium</i>	-	-	+
<i>Listeria</i>	-	-	-

em cada uma das duas exotoxinas, ao **antígeno protetor**. A subunidade A, ou ativa, exibe atividade enzimática.

O fator de edema, uma exotoxina, é uma **adenilato ciclase** que provoca aumento na concentração intracelular de AMP cíclico. Isso causa extravasamento de fluido a partir da célula para o espaço extracelular, manifestando-se como edema. (Observe a similaridade da ação em comparação à toxina colérica.) O fator letal é uma protease envolvida na clivagem da fosfoquinase que ativa a via de transdução de sinal da proteína quinase ativada por mitógenos (MAPK, do inglês, *mitogen-activated protein kinase*). Essa via controla o crescimento das células humanas, e a clivagem da fosfoquinase inibe o crescimento celular. O antígeno protetor forma poros na membrana da célula humana, permitindo a entrada do fator de edema e do fator letal na célula. A denominação antígeno protetor refere-se ao fato de que anticorpo contra essa proteína protege contra a doença.

Achados clínicos

A típica lesão do antraz cutâneo é uma úlcera indolor com uma escara negra (crosta, casca). O edema local é acentuado. A lesão é denominada **pústula maligna**. Os casos não tratada progridem para bacteriemia e óbito.

O antraz pulmonar (por inalação), também conhecido como “doença dos selecionadores de lã”, inicia-se com sintomas inespecíficos no trato respiratório, semelhantes à gripe, especialmente tosse seca e pressão subesternal. Esse quadro progride rapidamente para mediastinite hemorrágica, efusões pleurais sanguinolentas, choque séptico e óbito. Embora os pulmões sejam infectados, não são ob-

servadas as características clássicas nem imagem radiológica de pneumonia. O alargamento mediastinal observado no raio-X de tórax é um importante critério diagnóstico. A mediastinite hemorrágica e a meningite hemorrágica são complicações severas de risco à vida. Os sintomas do antraz gastrointestinal incluem vômito, dor abdominal e diarreia sanguinolenta.

Diagnóstico laboratorial

Os esfregaços exibem grandes bacilos gram-positivos em cadeias. Os esporos usualmente não são observados em esfregaços de exsudato, uma vez que os esporos são formados quando os nutrientes são insuficientes e, nos tecidos infectados, há abundância de nutrientes. Colônias não hemolíticas são formadas em ágar sangue incubado em condições aeróbias. Em caso de ataque bioterrorista, o rápido diagnóstico pode ser realizado em laboratórios especiais pelo uso de testes de reação de polimerização em cadeia (PCR, do inglês, *polymerase chain reaction*). Outro procedimento de diagnóstico rápido consiste no teste direto com anticorpos fluorescentes, que detecta os antígenos do organismo na lesão. Testes sorológicos, como um teste de ELISA para anticorpos, requerem amostras de soro da fase aguda e convalescente, podendo ser utilizados apenas para o diagnóstico retrospectivo.

Tratamento

A ciprofloxacina é o fármaco de escolha. A doxiciclina é um fármaco alternativo. Linhagens resistentes não foram isoladas clinicamente.

Tabela 17-2 Características importantes da patogênese de espécies de *Bacillus*

Organismo	Doença	Transmissão/Fator predisponente	Ação da toxina	Prevenção
<i>B. anthracis</i>	Antraz	1. Antraz cutâneo: esporos do solo penetram no ferimento 2. Antraz pulmonar: os esporos são inalados até o pulmão	A exotoxina possui três componentes: o antígeno protetor liga-se às células; o fator de edema é uma adenilato ciclase; o fator letal é uma protease que inibe o crescimento celular	A vacina contém o antígeno protetor como imunógeno
<i>B. cereus</i>	Intoxicação alimentar	Os esporos germinam em arroz requeentado; as bactérias, então, produzem exotoxinas que são ingeridas	Duas exotoxinas (enterotoxinas): 1. Similar à toxina colérica, aumenta o AMP cíclico 2. Similar à enterotoxina estafilocócica, é um superantígeno	Vacina inexistente

Prevenção

A ciprofloxacina ou a doxiciclina foram utilizadas como profilaxia em indivíduos expostos durante o surto de 2001 nos Estados Unidos. Os indivíduos sob alto risco podem ser imunizados com vacina desprovida de células, contendo o antígeno protetor purificado como imunógeno. A vacina é pouco imunogênica, sendo administradas seis doses da vacina no decorrer de um período de 18 meses. Reforços anuais são também administrados a fim de manter a proteção. Incinerar animais mortos por antraz, em vez de enterrá-los, previne a contaminação do solo pelos esporos.

2. *Bacillus cereus*

Doença

B. cereus causa intoxicação alimentar.

Transmissão

Os esporos presentes em grãos, como arroz, resistem à ação do vapor e da fritura rápida. Os esporos germinam quando o arroz é mantido aquecido por muitas horas (p. ex., **arroz frito reaquecido**). A porta de entrada é o trato gastrointestinal.

Patogênese

B. cereus produz duas enterotoxinas. O mecanismo de ação de uma das enterotoxinas é o mesmo daquele da toxina colérica; isto é, adiciona adenosina difosfato ribose, processo denominado ADP-ribosilação, a uma proteína G, estimulando a adenilato ciclase, promovendo um aumento na concentração de adenosina monofosfato (AMP) cíclico no interior do enterócito. O mecanismo de ação da outra enterotoxina assemelha-se àquele da enterotoxina estafilocócica; isto é, consiste em um superantígeno.

Achados clínicos

Existem duas síndromes: (1) uma exibe curto período de incubação (4 horas) e consiste principalmente em náusea e

vômitos, semelhante à intoxicação alimentar estafilocócica; (2) a outra exibe período de incubação longo (18 horas) e caracteriza-se por diarreia aquosa não sanguinolenta, similar à gastroenterite por clostrídios.

Diagnóstico laboratorial

Geralmente não é realizado.

Tratamento

Limita-se ao tratamento sintomático.

Prevenção

Não há forma específica de prevenção. O arroz não deve ser mantido aquecido por períodos longos.

CLOSTRIDIUM

Existem quatro espécies de importância médica: *Clostridium tetani*, *Clostridium botulinum*, *Clostridium perfringens* (que causa gangrena gasosa ou intoxicação alimentar) e *Clostridium difficile*. Todos os clostrídios são bacilos gram-positivos, anaeróbios e formadores de esporos (ver Prancha Colorida 6). Características importantes da patogênese e prevenção são descritas na Tabela 17-3.

1. *Clostridium tetani*

Doença

C. tetani é o agente do tétano (trismo).

Transmissão

Os esporos são amplamente distribuídos no solo. A porta de entrada geralmente é um sítio de **ferimento**, por exemplo, o local onde um prego penetra no pé. Contudo, os esporos também podem ser introduzidos durante o “*skin-popping*”, técnica empregada por dependentes químicos a fim de injetar droga na pele. A germinação dos esporos é favorecida por tecido necrótico e pouco suprimento sanguíneo no ferimento. O tétano neonatal, quando o organismo penetra por um ferimento infectado no umbigo ou associado à circuncisão,

Tabela 17-3 Características importantes da patogênese de espécies de *Clostridium*

Organismo	Doença	Transmissão/fator predisponente	Ação da toxina	Prevenção
<i>C. tetani</i>	Tétano	Os esporos no solo penetram no ferimento	Bloqueia a liberação de transmissores inibitórios, p. ex., glicina	Vacina de toxoide
<i>C. botulinum</i>	Botulismo	A exotoxina no alimento é ingerida	Bloqueia a liberação de acetilcolina	Enlatamento apropriado; cocção dos alimentos
<i>C. perfringens</i>	1. Gangrena gasosa	Os esporos no solo penetram no ferimento	Lecitinase	Debridaç�o de ferimentos
	2. Intoxicação alimentar	A exotoxina no alimento � ingerida	Superantígeno	Cocção de alimentos
<i>C. difficile</i>	Colite pseudomembranosa	Antib�ticos suprimem a microbiota normal	A citotoxina danifica a mucosa do cólon	Uso apropriado de antib�ticos

representa um importante problema em alguns países em desenvolvimento.

Patogênese

A toxina tetânica (tetanospasmina) é uma exotoxina produzida por células vegetativas no sítio do ferimento. Essa toxina polipeptídica é transportada intra-axonalmente (via retrógrada) ao sistema nervoso central, onde se liga a receptores de gangliosídeos, bloqueando a liberação de mediadores inibitórios (p. ex., glicina) nas sinapses espinais. A toxina tetânica e a toxina botulínica (ver a seguir) estão entre as substâncias mais tóxicas conhecidas. São proteases que clivam as proteínas envolvidas na liberação de mediadores.

A toxina tetânica possui um tipo antigênico, diferentemente da toxina botulínica, a qual apresenta oito tipos. Portanto, existe apenas um tipo antigênico de toxoide tetânico na vacina contra o tétano.

Achados clínicos

O tétano caracteriza-se por intensos espasmos musculares (paralisia espástica, tetania). As características clínicas específicas incluem **trismo** decorrente da contração rígida dos músculos da mandíbula, impedindo a abertura da boca, uma expressão facial característica, conhecida como **riso sardônico**, e reflexos exacerbados. Frequentemente é observado **opistótono**, arqueamento pronunciado das costas decorrente do espasmo dos fortes músculos extensores dorsais. Segue-se a insuficiência respiratória. Uma elevada taxa de mortalidade está associada a essa doença. Observe que no tétano ocorre **paralisia espástica** (intensas contrações musculares), ao passo que, no botulismo, ocorre **paralisia flácida** (contrações musculares fracas ou ausentes).

Diagnóstico laboratorial

Não há diagnóstico microbiológico nem sorológico. Os organismos raramente são isolados a partir do sítio do ferimento. *C. tetani* produz um **esporo terminal**, isto é, um esporo na extremidade do bacilo. Isso confere ao organismo o aspecto característico de uma “raquete de tênis”.

Tratamento

A imunoglobulina tetânica é utilizada para neutralizar a toxina. O papel dos antibióticos é incerto. Quando são utilizados antibióticos, o metronidazol ou a penicilina G podem ser administradas. Uma ventilação adequada deve ser mantida e um suporte respiratório deve ser fornecido. Benzodiazepinas, p. ex., diazepam, devem ser administradas para prevenir os espasmos.

Prevenção

O tétano é prevenido pela imunização com o **toxóide tetânico** (toxina tratada com formaldeído) na infância e, em seguida, a cada 10 anos. O toxóide tetânico é usualmente

administrado em crianças em combinação com o toxóide diftérico e a vacina pertussis acelular (DTaP).

Quando ocorre um trauma, o ferimento deve ser limpo e debridado, e um reforço do toxóide tetânico deve ser administrado. Quando o ferimento encontra-se altamente contaminado, a **imunoglobulina tetânica**, bem como o reforço de toxóide devem ser administrados, assim como penicilina. A imunoglobulina tetânica (antitoxina tetânica) é produzida em humanos a fim de evitar as reações de doença do soro que ocorrem quando se utiliza a antitoxina produzida em cavalos. A administração de imunoglobulinas e do toxóide tetânico (em sítios corporais distintos) é um exemplo de **imunidade passiva-ativa**.

2. *Clostridium botulinum*

Doença

C. botulinum causa botulismo.

Transmissão

Os esporos, amplamente distribuídos no solo, contaminam vegetais e carnes. Quando esses alimentos são enlatados ou embalados a vácuo sem a esterilização adequada, os esporos sobrevivem e germinam no ambiente anaeróbico. A toxina é produzida no alimento enlatado, sendo **ingerida pré-formada**. Os alimentos de maior risco são (1) vegetais alcalinos, como feijões verdes, pimentas e cogumelos e (2) peixes defumados. A toxina é relativamente termolábil, sendo inativada pela fervura do alimento por vários minutos. Desse modo, a doença pode ser prevenida por cocção suficiente.

Patogênese

A **toxina botulínica** é absorvida a partir do intestino, sendo transportada pela corrente sanguínea para as sinapses de nervos periféricos, onde **bloqueia a liberação de acetilcolina**. É uma protease que cliva as proteínas envolvidas na liberação de acetilcolina. A toxina é um polipeptídeo codificado por um fago lisogênico. Juntamente com a toxina tetânica, é uma das substâncias mais tóxicas conhecidas. Há oito tipos imunológicos da toxina; os tipos A, B e E são os mais comuns na enfermidade de humanos. O botox é uma preparação comercial da exotoxina A utilizada para remover rugas faciais. Quantidades mínimas da toxina são eficazes no tratamento de certos distúrbios musculares espasmódicos, como torcicolo, “cãibra do escrivão” e blefaroespasma.

Achados clínicos

São observadas fraqueza e paralisia descendentes, incluindo diplopia, disfagia e insuficiência muscular respiratória. Não ocorre febre. Contrariamente, a síndrome de Guillain-Barré é uma paralisia ascendente (ver Capítulo 66).

Há duas formas clínicas especiais: (1) botulismo do ferimento, em que os esporos contaminam um ferimento, germinam e produzem a toxina no sítio, e (2) botulismo

infantil, no qual os organismos crescem no intestino, onde produzem a toxina. A ingestão de mel contendo o organismo está implicada na transmissão de botulismo infantil. As crianças afetadas desenvolvem fraqueza ou paralisia e podem necessitar de suporte respiratório, embora, em geral, recuperem-se espontaneamente. Nos Estados Unidos, o botulismo infantil corresponde a cerca da metade dos casos de botulismo, e o botulismo do ferimento está associado ao abuso de drogas, especialmente por *skin-popping* com heroína negra.

Diagnóstico laboratorial

O organismo geralmente não é cultivado. A toxina botulínica é demonstrável no alimento não ingerido e no soro do paciente por testes de proteção em camundongos. Os camundongos são inoculados com uma amostra do espécime clínico e morrerão, exceto se protegidos pela antitoxina.

Tratamento

Administra-se a antitoxina trivalente (tipos A, B e E), juntamente com suporte respiratório. A antitoxina é produzida em cavalos, e a doença do soro ocorre em cerca de 15% dos receptores do antissoro.

Prevenção

A esterilização apropriada de todos os alimentos enlatados e embalados a vácuo é essencial. Os alimentos devem ser cozidos adequadamente a fim de inativar a toxina. Latas estufadas devem ser descartadas (as enzimas proteolíticas de clostrídios formam gás, promovendo o estufamento das latas).

3. *Clostridium perfringens*

C. perfringens causa duas doenças distintas, gangrena gasosa e intoxicação alimentar, dependendo da via de entrada no corpo.

Doença: gangrena gasosa

A **gangrena gasosa (mionecrose, fasciite necrotizante)** é uma das duas doenças causadas por *C. perfringens*. A gangrena gasosa é também causada por outros clostrídios histotóxicos, como *Clostridium histolyticum*, *Clostridium septicum*, *Clostridium novyi* e *Clostridium sordellii*. (*C. sordellii* também causa síndrome do choque tóxico em mulheres após o parto e o aborto.)

Transmissão

Os esporos estão localizados no solo; as células vegetativas são membros da **microbiota normal do cólon e da vagina**. A gangrena gasosa está associada a ferimentos de guerra, acidentes automobilísticos e de motocicleta e abortos sépticos (endometrite).

Patogênese

Os organismos crescem em tecidos traumatizados (especialmente músculos) e produzem uma variedade de toxinas. A

mais importante é a **toxina alfa** (lectinase), que danifica as membranas celulares, incluindo aquelas de eritrócitos, o que resulta em hemólise. Enzimas degradativas produzem gás nos tecidos.

Achados clínicos

Dor, edema e celulite ocorrem na área do ferimento. A crepitação indica a presença de gás nos tecidos. A hemólise e a icterícia são comuns, bem como exsudatos tintos de sangue. Choque e óbito podem ocorrer, sendo as taxas de mortalidade elevadas.

Diagnóstico laboratorial

Esfregaços de amostras de tecido e exsudato exibem grandes bacilos gram-positivos. Os esporos geralmente não são observados, uma vez que são formados principalmente em condições de deficiência nutricional. Os organismos são cultivados anaerobiamente e identificados por reações de fermentação de açúcar e produção de ácido orgânico. As colônias de *C. perfringens* exibem uma zona dupla de hemólise no ágar sangue. O ágar gema de ovo é utilizado para demonstrar a presença de lectinase. Testes sorológicos não são úteis.

Tratamento

A penicilina G é o antibiótico de escolha. Os ferimentos devem ser debridados.

Prevenção

Os ferimentos devem ser limpos e debridados. A penicilina pode ser administrada como profilaxia. Não há vacina.

Doença: intoxicação alimentar

A **intoxicação alimentar** é a segunda doença causada por *C. perfringens*.

Transmissão

Os esporos estão localizados no **solo** e podem contaminar o **alimento**. Os esporos termorresistentes sobrevivem à cocção e germinam. Os organismos crescem em grandes números em alimentos reaquecidos, especialmente pratos cárneos.

Patogênese

C. perfringens é um membro da microbiota normal do cólon, mas não do intestino delgado, onde a enterotoxina atua provocando diarreia. O mecanismo de ação da enterotoxina é o mesmo daquele da enterotoxina de *S. aureus*, isto é, atua como um superantígeno.

Achados clínicos

A doença apresenta um período de incubação de 8 a 16 horas, sendo caracterizada por diarreia aquosa, acompanhada de cólicas e pouco vômito, regredindo em 24 horas.

Diagnóstico laboratorial

Geralmente não é realizado. Não há ensaios para a toxina. Grandes números de organismos podem ser isolados a partir do alimento não ingerido.

Tratamento

O tratamento é sintomático; não são administrados fármacos antimicrobianos.

Prevenção

Não existem medidas preventivas específicas. Os alimentos devem ser cozidos adequadamente a fim de matar o organismo.

4. *Clostridium difficile*

Doença

C. difficile causa colite pseudomembranosa associada a antibiótico. *C. difficile* é a causa mais comum de diarreia nosocomial.

Transmissão

O organismo é encontrado no **trato gastrointestinal** em aproximadamente 3% da população geral, e em até 30% de pacientes hospitalizados. A maioria dos indivíduos não é colonizada, o que explica porque a maioria das pessoas que tomam antibióticos não é acometida por colite pseudomembranosa. *C. difficile* é transmitido pela via fecal-oral. As mãos dos profissionais hospitalares são importantes intermediários.

Patogênese

Os antibióticos suprimem os membros da microbiota normal sensíveis ao fármaco, permitindo que *C. difficile* se multiplique e produza as exotoxinas A e B. Tanto a exotoxina A como a exotoxina B são enzimas que glicosilam (adicionam glicose) uma proteína G, denominada Rho GTPase. O principal efeito da exotoxina B em particular consiste na despolimerização da actina, resultando em perda da integridade do citoesqueleto, apoptose e morte dos enterócitos.

A clindamicina foi o primeiro antibiótico a ser reconhecido como uma causa de colite pseudomembranosa, apesar de serem conhecidos vários antibióticos que causam essa doença. Atualmente, as cefalosporinas de segunda e terceira gerações são a causa mais comum, uma vez que são frequentemente utilizadas. A ampicilina e as fluoroquinolonas estão também comumente implicadas. Além dos antibióticos, a quimioterapia contra câncer também predispõe à colite pseudomembranosa. *C. difficile* raramente invade a mucosa intestinal.

Achados clínicos

C. difficile causa diarreia associada a **pseudomembranas** (placas amarelo-esbranquiçadas) na mucosa do cólon. (O termo “pseudomembrana” é definido no Capítulo 7, página

49). A diarreia geralmente não é sanguinolenta, e são observados neutrófilos nas fezes de aproximadamente metade dos casos. Febre e cólicas abdominais ocorrem frequentemente. As pseudomembranas são visualizadas por sigmoidoscopia. Megacólon tóxico pode ocorrer, e a ressecção cirúrgica do cólon pode ser necessária. A colite pseudomembranosa pode ser diferenciada de uma diarreia transitória, que ocorre como efeito colateral de vários antibióticos orais, testando-se a presença da toxina nas fezes.

Em 2005, uma linhagem nova e mais virulenta de *C. difficile* emergiu. Essa nova linhagem causa doença mais grave, exibe maior probabilidade de causar recorrências e responde menos ao metronidazol, quando comparada à linhagem anterior. Também caracteriza-se pela resistência a quinolonas, acredita-se que o amplo uso de quinolonas em doenças diarreicas pode ter promovido a seleção dessa nova linhagem.

Diagnóstico laboratorial

A presença de endotoxinas em um filtrado do espécime de fezes do paciente corresponde à base do diagnóstico laboratorial. Existem dois tipos de testes habitualmente utilizados para detectar as exotoxinas. Um consiste no ensaio imunossorvente associado a enzimas (ELISA) utilizando-se anticorpo conhecido contra as exotoxinas. Os testes de ELISA são rápidos, apesar de menos sensíveis que o teste de citotoxicidade. No teste de citotoxicidade, células humanas em cultura são expostas à exotoxina presente no filtrado de fezes, sendo observada a morte das células. Esse teste é mais sensível e específico, mas requer um período de incubação de 24-48 horas. Para diferenciar a citotoxicidade causada pelas exotoxinas da citotoxicidade causada por um vírus possivelmente presente nas fezes do paciente, o anticorpo contra as exotoxinas é utilizado para neutralizar o efeito citotóxico.

Tratamento

O antibiótico causal deve ser suspenso. Metronidazol ou vancomicina devem ser administrados oralmente, acompanhados de reposição de fluidos. O metronidazol é preferido, uma vez que o uso da vancomicina pode selecionar enterococos resistentes a ela. Em muitos pacientes, o tratamento não erradica o estado de portador, podendo ocorrer repetidos episódios de colite.

Prevenção

Não há vacinas ou fármacos preventivos. Os antibióticos devem ser prescritos somente quando necessário.

■ BACILOS GRAM-POSITIVOS NÃO FORMADORES DE ESPOROS

Existem dois patógenos importantes neste grupo: *Corynebacterium diphtheriae* e *Listeria monocytogenes*. As características importantes da patogênese e prevenção são descritas na Tabela 17-4.

Tabela 17-4 Importantes características da patogênese de *Corynebacterium diphtheriae* e *Listeria monocytogenes*

Organismo	Tipo de patogênese	Doença típica	Fator predisponente	Modo de prevenção
<i>C. diphtheriae</i>	Toxigênica	Difteria	Falta de imunização	Vacina de toxoide
<i>L. monocytogenes</i>	Piogênica	Meningite; sépsis	Neonato; imunossupressão	Não há vacina; pasteurização de produtos lácteos

CORYNEBACTERIUM DIPHTHERIAE

Doença

C. diphtheriae causa difteria. Outras espécies de *Corynebacterium* (difteroides) estão implicadas em infecções oportunistas.

Propriedades importantes

As corinebactérias são bacilos gram-positivos que exibem **forma de clava** (mais larga em uma extremidade), organizados em paliçadas ou em formações em **V** ou **L** (ver Prancha Colorida 7). Os bacilos exibem aspecto de contas. As contas consistem em grânulos de polifosfato altamente polimerizado, um mecanismo de armazenamento de ligações fosfato ricas em energia. Os grânulos exibem coloração **metacromática**, isto é, um corante cora o restante da célula em azul e cora os grânulos em vermelho.

Transmissão

Os humanos são os únicos hospedeiros naturais de *C. diphtheriae*. Organismos tanto toxigênicos como não toxigênicos são encontrados no trato respiratório superior, sendo transmitidos por **gotículas disseminadas pelo ar**. O organismo pode também infectar a pele no sítio de uma lesão cutânea pré-existente. Isso ocorre principalmente nos trópicos, mas pode ocorrer em nível mundial em indivíduos indigentes exibindo má higiene da pele.

Patogênese

Embora a produção de exotoxina seja essencial à patogênese, a invasividade é também necessária, uma vez que o organismo deve primeiro estabelecer-se e manter-se na garganta. A toxina diftérica inibe a síntese proteica pela **ADP-ribosilação do fator de alongação 2** (EF-2). A toxina afeta todas as células eucarióticas, independentemente do tipo tissular, mas não tem efeito sobre o fator análogo em células procarionóticas.

A toxina é um polipeptídeo único, apresentando dois domínios funcionais. Um domínio medeia a ligação da toxina a receptores glicoproteicos da membrana celular. O outro domínio possui atividade enzimática que cliva a nicotinamida da nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e transfere a ADP-ribose remanescente para EF-2, promovendo, assim, a inativação deste. Outros organismos cujas exotoxinas atuam por ADP-ribosilação são descritos nas Tabelas 7-9 e 7-10.

O DNA que codifica a toxina diftérica é parte do material genético de um bacteriófago temperado. Durante a fase lisogênica do crescimento viral, o DNA desse vírus integra-se ao cromossomo bacteriano e a toxina é sintetizada. Células de *C. diphtheriae* não lisogenizadas por esse fago não produzem exotoxina e não são patogênicas.

A resposta do hospedeiro a *C. diphtheriae* consiste em:

(1) Inflamação local na garganta, com um exsudato fibrinoso, que forma a **pseudomembrana** rígida, aderente e acinzentada, característica da doença;

(2) Anticorpos capazes de neutralizar a atividade da exotoxina bloqueando a interação do fragmento B com os receptores, impedem, assim, a entrada na célula. O grau de imunidade de um indivíduo pode ser avaliado pelo teste de Schick. O teste é realizado pela injeção intradérmica de 0,1 mL de toxina padronizada purificada. Se o paciente não apresenta a antitoxina, a toxina provocará inflamação no sítio após 4-7 dias. Se não houver inflamação, a antitoxina encontra-se presente e o paciente é imune. O teste é raramente realizado nos Estados Unidos, exceto em circunstâncias epidemiológicas especiais.

Achados clínicos

Embora a difteria seja rara nos Estados Unidos, os médicos devem estar alertas para seu sinal mais proeminente, a **pseudomembrana** espessa acinzentada e aderente sobre as amígdalas e a garganta. (O termo “pseudomembrana” é definido no Capítulo 7, página 49.) Os outros aspectos são inespecíficos: febre, faringite e adenopatia cervical. Há três complicações marcantes:

(1) Extensão da membrana até a laringe e traqueia, causando obstrução da via aérea;

(2) Miocardite acompanhada de arritmia e colapso circulatório;

(3) Fraqueza ou paralisia, especialmente dos nervos cranianos. A paralisia dos músculos do palato mole e da faringe pode levar à regurgitação de fluidos pelo nariz. Neurite periférica afetando os músculos das extremidades também ocorre.

A difteria cutânea causa lesões cutâneas ulcerativas recobertas por uma membrana cinza. Essas lesões são frequentemente indolentes e com frequência não invadem tecidos circundantes. Sintomas sistêmicos raramente ocorrem. Nos Estados Unidos, a difteria ocorre principalmente em indigentes.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial envolve o isolamento do organismo e a comprovação da produção de toxina. Deve-se enfatizar que a opção de tratamento com a antitoxina é uma decisão clínica e não pode aguardar os resultados laboratoriais. Um *swab* de garganta deve ser cultivado em meio de Löffler, uma **placa de telurito**, e uma placa de ágar sangue. A placa de telurito contém um sal de telúrio, o qual é reduzido a telúrio elementar no interior do organismo. A típica coloração negra-acinzentada do telúrio na colônia corresponde a um critério indicador de diagnóstico. Quando *C. diphtheriae* é recuperado a partir das culturas, a inoculação em animal ou um teste de precipitina com anticorpos por difusão em gel são realizados para verificar a produção de toxina. Um ensaio de PCR para a presença do gene da toxina no organismo isolado do paciente também pode ser utilizado.

Esfregaços de *swab* de garganta devem ser corados pela coloração de Gram e por azul de metileno. Embora o diagnóstico de difteria não possa ser realizado pelo exame do esfregaço, o achado de vários bacilos gram-positivos afilados e pleomórficos pode ser sugestivo. O corante azul de metileno é excelente para revelar os grânulos metacromáticos típicos.

Tratamento

O tratamento de escolha é a **antitoxina**, que deve ser administrada imediatamente com base na suspeita clínica, uma vez que há uma demora nos procedimentos de diagnóstico laboratorial. A toxina liga-se rápida e irreversivelmente às células e, uma vez ligada, não pode ser neutralizada pela antitoxina. Assim, a função da antitoxina consiste em neutralizar a toxina não ligada presente no sangue. Pelo fato de o antissoro ser produzido em cavalos, o paciente deve ser testado quanto à hipersensibilidade, e medicações para o tratamento da anafilaxia devem estar disponíveis.

O tratamento com penicilina G ou uma eritromicina é também recomendado, porém nenhum desses fármacos substitui a antitoxina. Os antibióticos inibem o crescimento do organismo, reduzem a produção de toxina e diminuem a incidência de portadores crônicos.

Prevenção

A difteria é muito rara nos Estados Unidos, uma vez que as crianças são imunizadas com o **toxóide diftérico** (geralmente administrado em uma combinação de toxóide diftérico, toxóide tetânico e vacina pertussis acelular, frequentemente abreviada por DTaP). O toxóide diftérico é preparado pelo tratamento da exotoxina com formaldeído; esse tratamento inativa o efeito tóxico, porém mantém intacta a antigenicidade. A imunização consiste em três doses, administradas nas crianças aos 2, 4 e 6 meses de idade, com reforços aos 1 e 6 anos de idade. Uma vez que a imunidade diminui, recomenda-se uma dose de reforço a cada 10 anos. A imunização não impede a presença do organismo na nasofaringe.

LISTERIA MONOCYTOGENES

Doenças

L. monocytogenes causa meningite e sépsis em recém-nascidos, em grávidas e em adultos imunossuprimidos. O organismo também causa surtos de gastroenterite febril.

Propriedades importantes

L. monocytogenes é um pequeno bacilo gram-positivo, organizado em forma de **V** ou **L**, semelhante às corinebactérias. O organismo exibe um movimento incomum **em cambalhota** que o diferencia das corinebactérias, as quais são imóveis. As colônias em uma placa de ágar sangue produzem uma zona estreita de beta-hemólise, similar à hemólise de alguns estreptococos.

Listeria exibe bom crescimento em temperaturas baixas, de modo que o armazenamento de alimento contaminado no refrigerador pode aumentar o risco de gastroenterite. Esse crescimento paradoxal em baixa temperatura é denominado “intensificação pelo frio”.

Patogênese

As infecções por *Listeria* ocorrem em duas situações clínicas: (1) no feto ou recém-nascido como resultado da transmissão **transplacentária** ou **durante o parto**, e (2) em mulheres grávidas e adultos imunossuprimidos, especialmente pacientes submetidos a transplante renal. (Observe que as gestantes apresentam uma imunidade mediada por células diminuída durante o terceiro trimestre.)

O organismo exibe distribuição mundial nos animais, nas plantas e no solo. A partir desses reservatórios, é transmitido aos humanos principalmente pela ingestão de produtos lácteos não pasteurizados, carnes malcozidas e vegetais crus. O contato com animais de criação e suas fezes é também uma importante fonte desse organismo. Nos Estados Unidos, a listeriose é uma doença transmitida principalmente por alimentos, associada à ingestão de queijo não pasteurizado e iguarias de carne.

A patogênese de *Listeria* depende da capacidade de o organismo invadir células e sobreviver no interior delas. A invasão das células é mediada pela internalina produzida por *Listeria* e pela E-caderina da superfície das células humanas. A capacidade de *Listeria* atravessar a placenta, penetrar nas meninges, e invadir o trato gastrointestinal, depende da interação da internalina com a E-caderina naqueles tecidos.

Ao penetrar na célula, o organismo produz **listeriolisina**, permitindo seu escape do fagossomo para o citoplasma, evitando, assim, sua destruição no fagossomo. Pelo fato de *Listeria* crescer preferencialmente de modo intracelular, a imunidade mediada por células corresponde a uma defesa mais importante que a imunidade humoral. A supressão da **imunidade mediada por células** predispõe a infecções por *Listeria*.

L. monocytogenes pode deslocar-se de uma célula a outra por meio de **foguetes de actina**, um filamento de actina que se contrai e impulsiona as bactérias através da membrana de uma célula humana a outra.

Achados clínicos

A infecção durante a gravidez pode causar aborto, parto prematuro ou sépsis durante o período periparto. Os recém-nascidos infectados durante o parto podem apresentar meningite aguda após 1-4 semanas. As bactérias atingem as meninges através da corrente sanguínea (bacteriemia). A mãe infectada pode ser assintomática ou apresentar uma enfermidade similar à gripe. As infecções por *L. monocytogenes* em adultos imunocomprometidos podem manifestar-se como sépsis ou meningite.

A gastroenterite causada por *L. monocytogenes* caracteriza-se por diarreia aquosa, febre, cefaleia, mialgia e cólicas abdominais, porém pouco vômito. Os surtos são geralmente causados por laticínios contaminados, mas carnes malcozidas, como frango e salsichas, também têm sido envolvidas entre os causadores.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial é realizado principalmente pela coloração de Gram e por cultura. A detecção de bacilos gram-positivos semelhantes a **difteroides**, bem como a formação de colônias pequenas e cinzas, apresentando uma zona estreita de beta-hemólise em uma placa de ágar sangue, sugerem a presença de *Listeria*. O isolamento de *Listeria* é confirmado pela presença de organismos móveis, o que os diferencia das corinebactérias imóveis. A identificação do organismo como *L. monocytogenes* é realizada por testes de fermentação de açúcar.

Tratamento

O tratamento da doença invasiva, como meningite e sépsis, consiste em trimetoprim-sulfametoxazol. Combinações, como ampicilina e gentamicina, ou ampicilina e trimetoprim-sulfametoxazol, também podem ser utilizadas. Linhagens resistentes são raras. A gastroenterite ocasionada por *Listeria* tipicamente não requer tratamento.

Prevenção

A prevenção é difícil, uma vez que não há imunização. Recomenda-se limitar a exposição de mulheres grávidas e pacientes imunossuprimidos às fontes em potencial, como animais de criação, produtos lácteos não pasteurizados, e vegetais crus. A administração de trimetoprim-sulfametoxazol a pacientes imunocomprometidos para prevenir a pneumonia por *Pneumocystis* também pode prevenir a listeriose.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos sobre os organismos descritos neste capítulo iniciam-se na página 489. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

VISÃO GERAL

Os bacilos gram-negativos constituem um grande grupo de organismos diversos (ver Pranchas Coloridas 8, 9 e 10). Neste livro, essas bactérias foram subdivididas em três categorias clinicamente relevantes, cada uma abordada em um capítulo distinto, dependendo se o organismo é relacionado principalmente aos tratos intestinal ou respiratório, ou a fontes animais (Tabela 18-1). Embora essa abordagem leve a algumas sobreposições, ela deve ser útil por permitir que os conceitos gerais sejam enfatizados.

Os bacilos gram-negativos relacionados ao trato intestinal incluem um grande número de gêneros. Esses gêneros foram, portanto, divididos em três grupos, de acordo com a principal localização anatômica da doença, ou seja, (1) patógenos tanto internos quanto externos ao trato intestinal, (2) patógenos principalmente internos ao trato intestinal e (3) patógenos externos ao trato intestinal (Tabela 18-1).

A frequência com a qual os organismos relacionados ao trato intestinal causam doença nos Estados Unidos é apresentada na Tabela 18-2. *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter* são patógenos frequentes do trato gastrointestinal, enquanto *Escherichia*, *Vibrio* e *Yersinia* são menos frequentes. Linhagens enterotoxigênicas de *Escherichia coli* são uma causa comum de diarreia nos países em desenvolvimento, porém são menos comuns nos Estados Unidos. Os bacilos gram-negativos de importância médica responsáveis por diarreia são descritos na Tabela 18-3. As infecções do trato urinário são causadas principalmente por *E. coli*; os outros organismos são menos comuns. Os bacilos gram-negativos de importância médica que causam infecções do trato urinário são descritos na Tabela 18-4.

Os pacientes infectados por patógenos entéricos, como *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter* e *Yersinia*, exibem alta incidência de determinadas doenças autoimunes, como síndrome de Reiter (ver Capítulo 66). Além disso, a in-

fecção por *Campylobacter jejuni* predispõe à síndrome de Guillain-Barré.

Antes da descrição dos organismos específicos, é conveniente descrever a família Enterobacteriaceae, à qual vários desses bacilos gram-negativos pertencem.

ENTEROBACTERIACEAE E ORGANISMOS RELACIONADOS

Enterobacteriaceae é uma grande família de bacilos gram-negativos, encontrados principalmente no cólon de humanos e em outros animais, muitos como membros da microbiota normal. Esses organismos são os principais anaeróbios facultativos do intestino grosso, mas estão presentes em números relativamente pequenos quando comparados a anaeróbios como *Bacteroides*. Embora os membros da família Enterobacteriaceae sejam classificados taxonomicamente como um conjunto, causam uma variedade de doenças por diferentes mecanismos patogênicos. Os organismos e algumas das doenças que causam são listados na Tabela 18-5.

As características comuns a todos os membros dessa família heterogênea são sua localização anatômica e os quatro processos metabólicos seguintes: (1) todos são anaeróbios facultativos, (2) todos fermentam glicose (a fermentação de outros açúcares é variável), (3) nenhum possui citocromo oxidase (isto é, são oxidase-negativos) e (4) reduzem nitratos a nitritos como parte de seus processos geradores de energia.

Estas quatro reações podem ser utilizadas para diferenciar as Enterobacteriaceae de outros grupos de organismos de importância médica – os bacilos gram-negativos não fermentadores, sendo *Pseudomonas aeruginosa* o mais importante entre eles.¹

¹ Os outros organismos deste grupo, isolados com menor frequência, são membros dos seguintes gêneros: *Achromobacter*, *Acinetobacter*, *Alcaligenes*, *Eikenella*, *Flavobacterium*, *Kingella* e *Moraxella*; ver Capítulo 27.

Tabela 18-1 Categorias de bacilos gram-negativos

Capítulo	Fonte do sítio de infecção	Gênero
18	Trato intestinal	
	1. Tanto interno como externo	<i>Escherichia, Salmonella</i>
	2. Principalmente interno	<i>Shigella, Vibrio, Campylobacter, Helicobacter</i>
	3. Somente externo	Grupo <i>Klebsiella-Enterobacter-Serratia</i> , grupo <i>Proteus-Providencia-Morganella, Pseudomonas, Bacteroides</i>
19	Trato respiratório	<i>Haemophilus, Legionella, Bordetella</i>
20	Fontes animais	<i>Brucella, Francisella, Pasteurella, Yersinia</i>

P. aeruginosa, uma importante causa de infecção do trato urinário e sépsis em pacientes hospitalizados, não fermenta glicose, nem reduz nitratos, sendo oxidase-positivo. Ao contrário das Enterobacteriaceae, esse organismo é aeróbio estrito e produz sua energia a partir da oxidação e não da fermentação.

Patogênese

Todos os membros da família Enterobacteriaceae, por serem gram-negativos, contêm endotoxinas em suas paredes celulares. Além disso, várias exotoxinas são produzidas; por exemplo, *E. coli* e *Vibrio cholerae* secretam exotoxinas, denominadas enterotoxinas, que ativam a adenilato ciclase no interior das células do intestino delgado, provocando diarreia (ver Capítulo 7).

Antígenos

Os antígenos de vários membros das Enterobacteriaceae, especialmente *Salmonella* e *Shigella*, são importantes; eles são utilizados para fins de identificação tanto no laboratório clínico, como em investigações epidemiológicas. Os três antígenos de superfície são os seguintes:

(1) O antígeno da parede celular (também conhecido como antígeno somático ou O) corresponde à porção polissacarídica externa do lipopolissacarídeo (ver Figura 2-6). O antígeno O, composto por oligossacarídeos repetidos consistindo em três ou quatro açúcares repetidos 15 ou 20 vezes, corresponde à base para a tipagem sorológica de vários bacilos entéricos. O número de antígenos O distintos é bastante alto; por exemplo, há aproximadamente 1.500 tipos de *Salmonella* e 150 tipos de *E. coli*.

(2) O antígeno H encontra-se na proteína flagelar. Apenas organismos flagelados, como *Escherichia* e *Salmonella*, possuem antígenos H, ao contrário daqueles imóveis, como

Klebsiella e *Shigella*. Os antígenos H de certas espécies de *Salmonella* são incomuns, porque os organismos podem alternar reversivelmente entre dois tipos de antígeno H, denominados antígenos de fase 1 e de fase 2. Os organismos podem utilizar essa alteração na antigenicidade para evitar a resposta imune.

(3) O antígeno polissacarídico capsular ou K é particularmente proeminente em organismos intensamente capsulados, como *Klebsiella*. O antígeno K é identificado pela reação de Quellung (intumescimento capsular) na presença de antissoros específicos, sendo utilizado na sorotipagem de *E. coli* e *Salmonella typhi* para fins epidemiológicos. Em *S. typhi*, a causa da febre tifoide, é denominado antígeno Vi (ou virulência).

Diagnóstico laboratorial

Espécimes suspeitos de conter membros das Enterobacteriaceae e organismos relacionados são usualmente inoculados em dois meios, uma placa de ágar sangue e um meio seletivo diferencial, como ágar MacConkey ou ágar eosina-azul de metileno (EAM). A capacidade *diferencial* destes últimos meios baseia-se na **fermentação de lactose**, que consiste no critério metabólico mais importante utilizado na identificação desses organismos (Tabela 18-6). Nesses meios, os não fermentadores de lactose, por exemplo, *Salmonella* e *Shigella*, formam colônias incolores, enquanto os fermentadores de lactose, por exemplo, *E. coli*, formam colônias coloridas. O efeito *seletivo* destes meios na supressão de organismos gram-positivos indesejados é exercido por sais biliares ou corantes bacteriostáticos presentes no ágar.

Um conjunto adicional de testes de varredura, consistindo em ágar tríplice açúcar ferro (TSI, do inglês, *triple sugar iron*) e ágar ureia, é realizado antes dos procedimentos de identificação definitiva. O motivo para o uso desses meios é

Tabela 18-2 Frequência das doenças causadas por bacilos gram-negativos relacionados ao trato intestinal nos Estados Unidos

Sítio da infecção	Patógenos frequentes	Patógenos menos frequentes
Trato intestinal	<i>Salmonella, Shigella, Campylobacter</i>	<i>Escherichia, Vibrio, Yersinia</i>
Trato urinário	<i>Escherichia</i>	<i>Enterobacter, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas</i>

Tabela 18-3 Bacilos gram-negativos que causam diarreia

Espécie	Febre	Leucócitos nas fezes	Dose infectante	Achados bacteriológicos ou epidemiológicos típicos
Mediada por enterotoxina				
1. <i>Escherichia coli</i>	–	–	?	Fermenta lactose
2. <i>Vibrio cholerae</i>	–	–	10 ⁷	Bactérias em forma de vírgula
Invasiva-inflamatória				
1. <i>Salmonella, p. ex., S. typhimurium</i>	+	+	10 ⁵	Não fermenta lactose
2. <i>Shigella, p. ex., S. dysenteriae</i>	+	+	10 ²	Não fermenta lactose
3. <i>Campylobacter jejuni</i>	+	+	10 ⁴	Bactérias em forma de vírgula ou S; crescimento a 42°C
4. <i>Escherichia coli</i> (linhagens enteropatogênicas)	+	+	?	
5. <i>Escherichia coli</i> O157:H7	+	+/-	?	Transmitida por hambúrguer malcozido; causa a síndrome hemolítica-urêmica
Mecanismo incerto				
1. <i>Vibrio parahaemolyticus</i> ¹	+	+	?	Transmitido por alimentos marinhos
2. <i>Yersinia enterocolitica</i> ¹	+	+	10 ⁸	Geralmente transmitida por animais de estimação, p. ex., filhotes de cães

¹Algumas linhagens produzem enterotoxina; contudo, seu papel patogênico não está claro.

as reações de vários organismos importantes são apresentadas no Quadro (página 144) e na Tabela 18-7. Os resultados dos processos de varredura são com frequência suficientes para identificar o gênero de um organismo; no entanto, uma gama de 20 ou mais testes bioquímicos são necessários para identificar a espécie.

Outra informação valiosa utilizada para identificar alguns destes organismos corresponde a sua motilidade, a qual depende da presença de flagelos. As espécies de *Proteus* são bastante móveis e caracteristicamente **expandem-se** sobre a placa de ágar sangue, encobrendo as colônias de outros organismos. A motilidade é também um importante critério diagnóstico para a diferenciação entre *Enterobacter cloacae*, o qual é móvel, de *Klebsiella pneumoniae*, um organismo imóvel.

Quando os resultados dos testes de varredura sugerem a presença de uma linhagem de *Salmonella* ou *Shigella*, um

teste de aglutinação pode ser utilizado para identificar o gênero do organismo e para determinar se este é um membro do grupo A, B, C ou D.

Coliformes e Saúde Pública

A contaminação do sistema público de abastecimento de água por esgoto é detectada pela presença de coliformes na água. Em um sentido geral, o termo “coliforme” inclui não somente *E. coli*, mas também outros organismos residentes do cólon, como *Enterobacter* e *Klebsiella*. Contudo, uma vez que apenas *E. coli* é um organismo exclusivamente do intestino grosso, enquanto os demais são encontrados também no meio ambiente, esse termo é empregado como indicador de contaminação fecal. Nos testes de qualidade da água, *E. coli* é identificada por sua capacidade de fermentar lactose com a produção de ácido e gás, sua ca-

Tabela 18-4 Bacilos gram-negativos responsáveis por infecções do trato urinário¹ ou sépsis²

Espécie	Fermentação da lactose	Características do organismo
<i>Escherichia coli</i>	+	As colônias exibem brilho metálico em ágar EAM
<i>Enterobacter cloacae</i>	+	Causa infecções nosocomiais e frequentemente exhibe resistência a fármacos
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	+	Apresenta grande cápsula mucoide e, conseqüentemente, colônias viscosas
<i>Serratia marcescens</i>	–	Produção de pigmento vermelho; causa infecções nosocomiais e frequentemente é resistente a fármacos
<i>Proteus mirabilis</i>	–	A motilidade causa “expansão” no ágar; produz urease
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	Produção de pigmento azul-esverdeado e odor de frutas; causa infecções nosocomiais e frequentemente é resistente a fármacos

¹Diagnosticada a partir da cultura quantitativa de urina.

²Diagnosticada a partir da cultura de sangue ou pus.

EAM = eosina azul de metileno.

Tabela 18-5 Doenças causadas por membros da família Enterobacteriaceae

Principal patógeno	Doenças representativas	Gêneros relacionados de menor importância
<i>Escherichia</i>	Infecção do trato urinário, diarreia do viajante, meningite neonatal	
<i>Shigella</i>	Disenteria	
<i>Salmonella</i>	Febre tifoide, enterocolite	<i>Arizona, Citrobacter, Edwardsiella</i>
<i>Klebsiella</i>	Pneumonia, infecção do trato urinário	
<i>Enterobacter</i>	Pneumonia, infecção do trato urinário	<i>Hafnia</i>
<i>Serratia</i>	Pneumonia, infecção do trato urinário	
<i>Proteus</i>	Infecção do trato urinário	<i>Providencia, Morganella</i>
<i>Yersinia</i>	Peste, enterocolite, adenite mesentérica	

pacidade de crescer a 44,5°C e pelo tipo característico das colônias em ágar EAM. Uma contagem de colônias de *E. coli* acima de 4/dl na água potável municipal é indicativa de contaminação fecal inaceitável. Uma vez que *E. coli* e os patógenos entéricos são mortos pela cloração da água potável, a obtenção desse padrão raramente representa um problema. A desinfecção do suprimento público de água representa um dos avanços mais importantes da saúde pública no século XX.

Terapia antibiótica

O tratamento apropriado de infecções causadas por membros da família Enterobacteriaceae e organismos relacionados deve ser vinculado individualmente à sensibilidade do organismo aos antibióticos. Em termos gerais, uma ampla gama de agentes antimicrobianos é potencialmente efetiva, por exemplo, algumas penicilinas e cefalosporinas, aminoglicosídeos, cloranfenicol, tetraciclina, quinolonas e sulfonamidas. A escolha específica geralmente depende dos resultados de testes de sensibilidade a antibióticos.

Observe que muitos isolados destes bacilos entéricos gram-negativos são **altamente resistentes a antibióticos** devido à produção de β -lactamases e outras enzimas que modificam aos fármacos. Esses organismos frequentemente realizam conjugação, adquirindo plasmídeos (fatores R) que medeiam a resistência a múltiplos fármacos.

■ PATÓGENOS INTERNOS E EXTERNOS AO TRATO INTESTINAL

ESCHERICHIA

Doenças

E. coli é a causa mais comum de infecção do trato urinário e sépsis associada a bacilos gram-negativos. É uma das duas importantes causas de meningite neonatal e o agente associado com maior frequência à “diarreia do viajante”, uma diarreia aquosa. Algumas linhagens de *E. coli* são entero-hemorrágicas e provocam diarreia sanguinolenta.

Propriedades importantes

E. coli é o organismo anaeróbio facultativo mais abundante no cólon e nas fezes. Entretanto, é significativamente superado em número pelos anaeróbios obrigatórios, como *Bacteroides*.

E. coli **fermenta lactose**, característica que a distingue dos dois principais patógenos intestinais, *Shigella* e *Salmonella*. *E. coli* possui três antígenos utilizados para identificar o organismo em investigações epidemiológicas: o antígeno O, ou de parede celular; o antígeno H, ou flagelar; e o antígeno K, ou capsular. Uma vez que existem mais de 150 antígenos O, 50 H e 90 K, as várias combinações resultam em mais de 1.000 tipos antigênicos de *E. coli*. Sorotipos específicos são associados a determinadas doenças; por exemplo, O55 e O111 causam surtos de diarreia neonatal.

Patogênese

O reservatório de *E. coli* inclui humanos e animais. A fonte de *E. coli* responsável por infecções do trato urinário consiste na própria microbiota colônica do paciente, que coloniza a região urogenital. A fonte de *E. coli* que provoca meningite neonatal é o canal de parto materno; a infecção é adquirida durante o nascimento. Contrariamente, a *E. coli* responsável pela diarreia do viajante é adquirida pela ingestão de alimento ou água contaminados por fezes humanas. Observe que o principal reservatório de *E. coli* O157 entero-hemorrágica corresponde ao gado bovino, sendo o organismo adquirido através da carne malcozida.

E. coli possui vários componentes claramente identificados que contribuem para sua capacidade de causar doença: pili, uma cápsula, endotoxina, e três exotoxinas (enteroto-

Tabela 18-6 Fermentação da lactose por membros da família Enterobacteriaceae e organismos relacionados

Fermentação da lactose	Organismos
Ocorre	<i>Escherichia, Klebsiella, Enterobacter</i>
Não ocorre	<i>Shigella, Salmonella, Proteus, Pseudomonas</i>
Ocorre lentamente	<i>Serratia, Vibrio</i>

Tabela 18-7 Reações de ágar tríplice açúcar ferro (TSI)

Superfície	Reações ¹			Gêneros representativos
	Base	Gás	H ₂ S	
Ácida	Ácida	+	-	<i>Escherichia, Enterobacter, Klebsiella</i>
Alcalina	Ácida	-	-	<i>Shigella, Serratia</i>
Alcalina	Ácida	+	+	<i>Salmonella, Proteus</i>
Alcalina	Alcalina	-	-	<i>Pseudomonas</i> ²

¹A produção de ácido torna amarelo o indicador vermelho de fenol; o indicador mostra-se vermelho em condições alcalinas. A presença de FeS negro na base indica a produção de H₂S. Nem todas as espécies dos vários gêneros exibirão o aspecto acima em ágar TSI. Por exemplo, algumas linhagens de *Serratia* são capazes de fermentar a lactose lentamente, apresentando uma reação ácida na superfície.

²*Pseudomonas*, embora não seja membro da família Enterobacteriaceae, foi incluído nesta tabela, uma vez que sua reação em ágar TSI corresponde a um critério diagnóstico útil.

xinas), duas que causam diarreia aquosa e uma que provoca diarreia sanguinolenta e síndrome hemolítica-urêmica.

A. Infecção do trato intestinal

A primeira etapa corresponde à adesão do organismo às células do jejuno e íleo por meio dos **pili** que se projetam a partir da superfície bacteriana. Uma vez aderidas, as bactérias sintetizam **enterotoxinas** (exotoxinas que atuam no trato intestinal), que atuam sobre as células do jejuno e íleo, causando diarreia. As toxinas são marcadamente células-específicas; as células do cólon não são suscetíveis, provavelmente por serem desprovidas de receptores para a toxina. As linhagens enterotoxigênicas de *E. coli* podem produzir uma ou ambas as enterotoxinas.

(1) A toxina termolábil (LT, do inglês, *labil toxin*) atua estimulando a **adenilato ciclase**. Tanto a LT como a toxina colérica atuam catalisando a adição de adenosina difosfato

ribose (um processo denominado ADP-ribosilação) à proteína G, que estimula a ciclase, o que ativa irreversivelmente a ciclase. O aumento resultante na concentração de adenosina monofosfato (AMP) cíclico intracelular estimula a proteína quinase dependente de AMP cíclico, que fosforila os transportadores de íons da membrana. Os transportadores exportam íons, causando um extravasamento de fluidos, potássio e cloro a partir dos enterócitos para o lúmen intestinal, resultando em diarreia aquosa. Observe que a toxina colérica possui o mesmo mecanismo de ação.

(2) A outra enterotoxina é uma toxina termoestável (ST, do inglês, *stable toxin*) de baixa massa molecular, que estimula a guanilato ciclase.

As linhagens produtoras de enterotoxina **não causam inflamação**, não invadem a mucosa intestinal, e causam diarreia aquosa não sanguinolenta. No entanto, certas linhagens de *E. coli* são enterotóxicas (enteroinvasivas) e

Meios sólidos para bacilos entéricos gram-negativos

Ágar tríplice açúcar ferro

Os componentes importantes deste meio são sulfato ferroso e os três açúcares glicose, lactose e sacarose. A concentração da glicose corresponde a um décimo da concentração dos outros dois açúcares. O meio presente no tubo apresenta uma região sólida e pouco oxigenada na porção inferior, denominada base, e uma área inclinada e bem oxigenada na porção superior, denominada superfície. O organismo é inoculado na base e ao longo da superfície.

A interpretação dos resultados do teste é realizada como a seguir: (1) quando a lactose (ou sacarose) é fermentada, há produção de grande quantidade de ácido, tornando amarelo o indicador vermelho de fenol, tanto na base como na superfície. Alguns organismos geram gases, originando bolhas na base. (2) Quando a lactose não é fermentada, porém a pequena quantidade de glicose o é, a base deficiente em oxigênio torna-se amarela, mas, na superfície, o ácido será oxidado a CO₂ e H₂O pelo organismo, tornando a superfície vermelha (neutra ou alcalina). (3) Quando nem a lactose nem a glicose são fermenta-

das, a base e a superfície apresentam-se vermelhas. A superfície pode exibir coloração vermelho-púrpura mais intensa (mais alcalina) como resultado da produção de amônia a partir da desaminação oxidativa de aminoácidos. (4) Quando H₂S é produzido, observa-se a coloração negra do sulfeto ferroso.

As reações de alguns dos organismos importantes são apresentadas na Tabela 18-7. Uma vez que diversos organismos podem apresentar a mesma reação, o ágar TSI corresponde somente a um dispositivo de varredura.

Ágar ureia

Os componentes importantes deste meio são a ureia e o indicador de pH, vermelho de fenol. Se o organismo produz urease, a ureia é hidrolisada a NH₃ e CO₂. A amônia torna o meio alcalino, e a coloração do vermelho de fenol modifica-se de laranja claro para roxo avermelhado. Os organismos importantes que são urease-positivos correspondem a espécies de *Proteus* e *Klebsiella pneumoniae*.

causam doença não pela formação de enterotoxina, mas pela invasão do epitélio do intestino grosso, provocando diarreia sanguinolenta (disenteria) acompanhada por células inflamatórias (neutrófilos) nas fezes.

Determinadas linhagens entero-hemorrágicas de *E. coli*, isto é, aquelas do sorotipo O157:H7, também causam diarreia sanguinolenta por produzirem uma exotoxina denominada **verotoxina**, assim denominada por ser tóxica às células Vero (macaco) em cultura e também às células de revestimento do cólon. Essas toxinas são também denominadas **toxinas do tipo Shiga**, uma vez que são muito similares àquelas produzidas por espécies de *Shigella*. A verotoxina atua removendo uma adenina do RNA ribossomal maior (28S), interrompendo, assim, a síntese proteica. As verotoxinas, assim como as toxinas Shiga, são codificadas por bacteriófagos temperados (lisogênicos).

Essas linhagens O157:H7 estão associadas a surtos de diarreia sanguinolenta decorrentes da ingestão de hambúrguer malcozido, frequentemente em restaurantes do tipo “*fast-food*”. As bactérias na superfície do hambúrguer são mortas pela cocção, mas aquelas presentes no interior malcozido sobrevivem. Além disso, o contato direto com animais, por exemplo, visitas a fazendas e zoológicos que permitam o contato com os animais, também podem estar associados à diarreia sanguinolenta causada por linhagens O157:H7.

Alguns pacientes acometidos por diarreia sanguinolenta causada por linhagens O157:H7 também apresentam uma complicação de risco à vida, denominada **síndrome hemolítica-urêmica**, que ocorre quando a verotoxina atinge a corrente sanguínea. Essa síndrome consiste em anemia hemolítica, trombocitopenia e insuficiência renal aguda.

A anemia hemolítica e insuficiência renal ocorrem porque há receptores para a verotoxina na superfície do endotélio de pequenos vasos sanguíneos, assim como na superfície do epitélio renal. A morte das células endoteliais dos pequenos vasos sanguíneos resulta em uma anemia hemolítica microangiopática, em que as hemácias que atravessam a área danificada tornam-se intensamente distorcidas (esquistócitos) e, em seguida, sofrem lise. A trombocitopenia ocorre porque as plaquetas aderem à superfície endotelial danificada. A morte das células epiteliais dos rins leva à insuficiência renal. O tratamento da diarreia causada por linhagens O157:H7 com antibióticos, como ciprofloxacina, aumenta o risco de desenvolvimento da síndrome hemolítica-urêmica por aumentar a quantidade de verotoxina liberada pelas bactérias em processo de morte.

B. Infecção sistêmica

Os outros dois componentes estruturais, a **cápsula** e a **endotoxina**, desempenham um papel mais marcante na patogênese da doença sistêmica do que na doença do trato intestinal. O polissacarídeo capsular interfere na fagocitose, intensificando assim a capacidade de o organismo causar in-

fecções em vários órgãos. Por exemplo, as linhagens de *E. coli* que causam meningite neonatal geralmente apresentam um tipo capsular específico, denominado antígeno K1. A endotoxina de *E. coli* corresponde ao lipopolissacarídeo da parede celular, sendo responsável por várias características da sépsis por gram-negativos, como febre, hipotensão e coagulação intravascular disseminada.

C. Infecções do trato urinário

Certos sorotipos O de *E. coli* causam preferencialmente infecções do trato urinário. Essas linhagens **uropatogênicas** caracterizam-se por pili contendo proteínas adesinas que se ligam a receptores específicos do epitélio do trato urinário. O sítio de ligação desses receptores consiste em dímeros de galactose (**dímeros Gal-Gal**). A motilidade de *E. coli* pode auxiliar em sua capacidade de ascender pela uretra até a bexiga, bem como ascender pelo ureter até o rim.

Achados clínicos

E. coli causa uma variedade de doenças tanto interna como externamente ao trato intestinal. É a principal causa de **infecções do trato urinário** adquiridas na comunidade. Tais infecções ocorrem principalmente em mulheres, achado atribuído a três características que facilitam a infecção ascendente até a bexiga, ou seja, uretra curta, proximidade entre a uretra e o ânus e colonização da vagina por membros da microbiota fecal. Esse organismo também é a causa mais frequente de infecções nosocomiais (adquiridas em hospitais) do trato urinário, as quais ocorrem com a mesma frequência em homens e mulheres e são associadas ao uso de cateteres urinários de longa duração. As infecções do trato urinário podem limitar-se à bexiga ou estender-se pelo sistema coletor até os rins. Quando apenas a bexiga está envolvida, a doença é denominada cistite, ao passo que a infecção renal é denominada pielonefrite. Os sintomas mais marcantes da cistite são dor (disúria) e micção frequente; a pielonefrite é caracterizada por febre, calafrios e dor no flanco.

E. coli é também uma importante causa, juntamente com os estreptococos do grupo B, de **meningite** e sépsis em neonatos. A exposição do recém-nascido a *E. coli* e a estreptococos do grupo B ocorre durante o nascimento, como resultado da colonização da vagina por esses organismos em aproximadamente 25% das mulheres grávidas. *E. coli* é o organismo isolado com maior frequência de pacientes apresentando sépsis adquirida no hospital, que surge principalmente a partir de infecções urinárias, biliares ou peritoneais. A peritonite geralmente consiste em uma infecção mista, causada por *E. coli* ou outros bacilos entéricos gram-negativos e membros anaeróbios da microbiota do cólon, como *Bacteroides* e *Fusobacterium*.

A **diarreia** causada por *E. coli* enterotoxigênica geralmente é **aquosa**, não sanguinolenta, autolimitante e de curta

duração (1-3 dias). Está frequentemente associada a viagens (diarreia do viajante ou “turista”).²

Infecções entero-hemorrágicas por *E. coli* (EHEC; do inglês, *enterohemorrhagic E. coli*), ao contrário, resultam em uma síndrome similar à disenteria, caracterizada por **diarreia sanguinolenta**, cólica abdominal e febre, similar àquela causada por *Shigella*. As linhagens O157:H7 de *E. coli* também causam diarreia sanguinolenta, que pode ser complicada pela **síndrome hemolítica-urêmica**. Essa síndrome caracteriza-se por insuficiência renal, anemia hemolítica e trombocitopenia. Ocorre particularmente em crianças tratadas com fluoroquinolonas ou outros antibióticos por apresentarem diarreia. Por essa razão, os antibióticos não devem ser utilizados no tratamento de diarreia causada por EHEC.

Diagnóstico laboratorial

Espécimes suspeitos de conterem bacilos entéricos gram-negativos, como *E. coli*, são cultivados inicialmente em placa de ágar sangue e em meio diferencial, como ágar EAM ou ágar MacConkey. *E. coli*, que fermenta a lactose, origina colônias róseas, enquanto organismos lactose-negativos são incolores. Em ágar EAM, as colônias de *E. coli* exibem um **brilho verde** característico. Algumas das características importantes, que auxiliam na diferenciação de *E. coli* de outros bacilos gram-negativos fermentadores de lactose, são as seguintes: (1) produz indol a partir de triptofano, (2) descarboxila a lisina, (3) utiliza acetato como única fonte de carbono e (4) é móvel. *E. coli* O157:H7 não fermenta sorbitol, um importante critério para diferenciá-la de outras linhagens de *E. coli*. O isolamento de *E. coli* enterotoxigênicas ou entero-hemorrágicas a partir de pacientes apresentando diarreia não é um procedimento diagnóstico rotineiro.

Tratamento

O tratamento de infecções por *E. coli* depende do sítio da doença e do perfil de resistência do isolado específico. Por exemplo, uma infecção não complicada do trato urinário inferior pode ser tratada com trimetoprim-sulfametoxazol oral ou uma penicilina oral, por exemplo, ampicilina, por apenas 1-3 dias. Entretanto, a sépsis por *E. coli* requer tratamento com antibióticos parenterais (por exemplo, uma cefalosporina de terceira geração, como cefotaxima, associada ou não a um aminoglicosídeo, como a gentamicina). Para o tratamento de meningite neonatal, geralmente é administrada uma combinação de ampicilina e cefotaxima. A terapia antibiótica usualmente *não* é indicada para doenças diarreicas por *E. coli*. Contudo, a administração de trimetoprim-sulfametoxazol ou loperamida (Imodium) pode diminuir a duração

dos sintomas. Tipicamente, apenas a reidratação é necessária nessa doença autolimitante.

Prevenção

Não há prevenção específica para infecções por *E. coli*, como imunização ativa ou passiva. Contudo, várias medidas gerais podem ser adotadas para prevenir certas infecções causadas por *E. coli* e outros organismos. Por exemplo, a incidência de infecções do trato urinário pode ser reduzida pelo uso criterioso e pela pronta remoção de cateteres e, no caso de infecções recorrentes, pela profilaxia prolongada com anti-sépticos urinários, por exemplo, nitrofurantoína ou trimetoprim-sulfametoxazol. O uso de suco de oxicoço para prevenir infecções recorrentes do trato urinário parece basear-se na capacidade de os taninos do suco inibirem a ligação dos pili de linhagens uropatogênicas de *E. coli* ao epitélio da bexiga, e não pela acidificação da urina, que era a justificativa anterior. Alguns casos de sépsis podem ser prevenidos pela pronta remoção ou pela alteração do sítio de linhas endovenosas. A diarreia do viajante pode ser evitada algumas vezes pelo uso profilático de doxiciclina, ciprofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol ou Pepto-Bismol. A ingestão de alimentos crus e água não purificada deve ser evitada ao viajar-se para certos países.

SALMONELLA

Doenças

As espécies de *Salmonella* causam enterocolite, febres entéricas, como febre tifoide, e septicemia com infecções metastáticas, como a osteomielite. Estão entre as causas mais comuns de enterocolite bacteriana nos Estados Unidos.

Propriedades importantes

As salmonelas são bacilos gram-negativos que **não fermentam lactose**, porém produzem H₂S – características utilizadas em sua identificação laboratorial. Seus antígenos – O de parede celular, H flagelar e Vi (virulência) capsular – são importantes para fins taxonômicos e epidemiológicos. Os antígenos O, os polissacarídeos externos da parede celular, são utilizados para subdividir as salmonelas nos grupos A-I. Há duas formas dos antígenos H, as fases 1 e 2. Somente uma das duas proteínas H é sintetizada por vez, dependendo de qual sequência gênica encontra-se no alinhamento correto para ser transcrita em mRNA. Os antígenos Vi (polissacarídeos capsulares) são antifagocitários e constituem um importante fator de virulência de *S. typhi*, o agente da febre tifoide. Os antígenos Vi são também utilizados na sorotipagem de *S. typhi* no laboratório clínico.

Existem três métodos para denominar as salmonelas. Ewing divide o gênero em três espécies: *S. typhi*, *Salmonella choleraesuis* e *Salmonella enteritidis*. Nesse esquema, há 1 sorotipo em cada uma das duas primeiras espécies e 1.500

² *E. coli* enterotoxigênica é a causa mais comum da diarreia do viajante; contudo, outras bactérias (p. ex., espécies de *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* e *Vibrio*), vírus como o Norwalk, e protozoários como espécies de *Giardia* e *Cryptosporidium* também estão envolvidos.

sorotipos na terceira. Kaufman e White conferem denominações distintas de espécie para cada sorotipo; existem cerca de 1.500 espécies diferentes, geralmente denominadas de acordo com a cidade onde foram isoladas. *Salmonella dublin*, de acordo com Kaufman e White, corresponderia a *S. enteritidis* sorotipo *dublin* de acordo com Ewing. A terceira abordagem para a denominação de salmonelas baseia-se no grau de similaridade determinado pela análise da hibridização de DNA. Nesse esquema, *S. typhi* não corresponde a uma espécie distinta, sendo classificada como *Salmonella enterica* sorotipo (ou sorovar) *typhi*. Esses três esquemas de denominação encontram-se em uso.

Em termos clínicos, as espécies de *Salmonella* são frequentemente consideradas como duas categorias distintas, ou seja, as espécies tifoideas, isto é, aquelas que causam febre tifoide, e as espécies não tifoideas, isto é, aquelas que causam diarreia (enterocolite) e infecções metastáticas, como osteomielite. As espécies tifoideas são *S. typhi* e *S. paratyphi*. As espécies não tifoideas correspondem às várias linhagens de *S. enteritidis*. *S. choleraesuis* é a espécie envolvida com maior frequência em infecções metastáticas.

Patogênese e epidemiologia

Os três tipos de infecções por *Salmonella* (enterocolite, febres entéricas e septicemia) exibem características patogênicas distintas.

(1) A **enterocolite** caracteriza-se por uma invasão do tecido epitelial e subepitelial dos intestinos delgado e grosso. Linhagens não invasivas não causam doença. Os organismos penetram através das células mucosas e entre elas até a lâmina própria, resultando em inflamação e diarreia. Uma resposta de leucócitos polimorfonucleares limita a infecção ao intestino e linfonodos mesentéricos adjacentes; a bacteriemia é pouco frequente na enterocolite. Contrariamente à enterocolite por *Shigella*, em que a dose infectante é muito baixa (na ordem de 10 organismos), a dose requerida para *Salmonella* é muito superior, de pelo menos 100.000 organismos. Várias propriedades de salmonelas e shigelas são comparadas na Tabela 18-8. O ácido gástrico é uma importante defesa

do hospedeiro; a gastrectomia ou o uso de antiácidos reduz significativamente a dose infectante.

(2) Na **febre tifoide** e em outras febres entéricas, a infecção é iniciada no intestino delgado, entretanto poucos sintomas gastrintestinais ocorrem. Os organismos penetram, multiplicam-se nos fagócitos mononucleares das placas de Peyer e, em seguida, disseminam-se até os fagócitos do fígado, da vesícula biliar e do baço. Isso leva à bacteriemia, a qual está associada à manifestação de febre e outros sintomas, provavelmente causados pela endotoxina. A sobrevivência e o crescimento dos organismos no interior de fagossomos de células fagocitárias é uma propriedade marcante dessa doença, assim como a preferência pela invasão da vesícula biliar, que pode resultar no estabelecimento do **estado de portador**, com a excreção das bactérias pelas fezes durante longos períodos.

(3) A **septicemia** representa somente cerca de 5-10% das infecções por *Salmonella* e ocorre em uma entre duas situações: um paciente apresentando uma doença crônica subjacente, como **anemia falciforme** ou câncer, ou uma criança apresentando enterocolite. O curso séptico é mais indolente que aquele observado nos casos de outros bacilos gram-negativos. A bacteriemia resulta na colonização de vários órgãos, sendo a **osteomielite**, a pneumonia e a meningite as sequelas mais comuns. A **osteomielite em uma criança com anemia falciforme** é um exemplo importante desse tipo de infecção por salmonela. Tecidos previamente lesados, como infartos e **aneurismas**, especialmente aneurismas aórticos, são os sítios mais frequentes de abscessos metastáticos. O gênero *Salmonella* é também uma importante causa de infecções de enxertos vasculares.

A epidemiologia das infecções por *Salmonella* está relacionada à ingestão de alimentos e água contaminados por excreções humanas e animais. *S. typhi*, a causa da febre tifoide, é **transmitida apenas por humanos**, entretanto todas as outras espécies têm um significativo reservatório animal e humano. As fontes humanas são indivíduos que temporariamente excretam o organismo durante, ou logo após, um acesso de enterocolite, ou portadores crônicos que excretam

Tabela 18-8 Comparação entre características importantes de *Salmonella* e *Shigella*

Característica	<i>Shigella</i>	<i>Salmonella</i> exceto <i>S. typhi</i>	<i>Salmonella typhi</i>
Reservatório	Humanos	Animais, especialmente aves domésticas e ovos	Humanos
Dose infectante (DI ₅₀)	Baixa ¹	Alta	Alta
Diarreia como característica proeminente	Sim	Sim	Não
Invasão da corrente sanguínea	Não	Sim	Sim
Estado de portador crônico	Não	Infrequente	Sim
Fermentação de lactose	Não	Não	Não
Produção de H ₂ S	Não	Sim	Sim
Vacina disponível	Não	Não	Sim

¹Um organismo que apresenta DI₅₀ baixa requer um número muito pequeno de bactérias para causar doença.

o organismo durante anos. As **fontes animais** mais frequentes são **aves domésticas e ovos**, porém produtos cárneos cozidos inadequadamente também foram implicados. Cães e outros animais de estimação, incluindo tartarugas, cobras, lagartos e iguanas, são fontes adicionais.

Achados clínicos

Após um período de incubação de 12-48 horas, a enterocolite manifesta-se por náusea e vômito, progredindo para dor abdominal e diarreia, que pode variar de branda a severa, com ou sem sangue. Geralmente a doença persiste por alguns dias, é autolimitante, causa diarreia não sanguinolenta e não requer cuidados médicos, exceto no caso de indivíduos muito jovens ou bastante idosos. Indivíduos infectados por HIV, especialmente aqueles com uma baixa contagem de CD4, apresentam maior número de infecções por *Salmonella*, incluindo diarreia mais severa e infecções metastáticas mais graves, quando comparados àqueles não infectados por HIV. *Salmonella typhimurium* é a espécie mais comum de *Salmonella* responsável por enterocolite nos Estados Unidos, porém praticamente todas as espécies foram implicadas.

Na febre tifoide causada por *S. typhi*, assim como na febre entérica causada por organismos como *S. paratyphi* A, B e C (*S. paratyphi* B e C são também conhecidas como *Salmonella schottmuelleri* e *Salmonella hirschfeldii*, respectivamente), a manifestação da doença é lenta, com predomínio de febre e constipação, ao invés de vômitos e diarreia. A diarreia pode ocorrer precocemente, porém geralmente desaparece quando surgem a febre e a bacteriemia. Após a primeira semana, à medida que a bacteriemia se torna mais constante, ocorrem febre alta, delírio, abdômen sensível e esplenomegalia. **Manchas rosas**, isto é, máculas róseas no abdômen, estão associadas à febre tifoide, contudo ocorrem raramente. Leucopenia e anemia são frequentemente observadas. Testes de função hepática frequentemente mostram-se anormais, indicando envolvimento hepático.

A regressão da doença inicia-se por volta da terceira semana, mas podem ocorrer complicações severas, como hemorragia ou perfuração intestinal. Cerca de 3% dos pacientes acometidos por febre tifoide tornam-se portadores crônicos. A taxa de portadores é mais elevada entre as mulheres, especialmente naquelas com doença prévia de vesícula biliar ou cálculos biliares.

A septicemia é causada com maior frequência por *S. choleraesuis*. Os sintomas iniciais consistem em febre, porém com enterocolite ausente ou discreta, progredindo para sintomas focais associados ao órgão afetado, frequentemente ossos, pulmões ou meninges.

Diagnóstico laboratorial

Na enterocolite, o organismo é mais facilmente isolado a partir de uma amostra de fezes. Entretanto, nas febres entéricas, a hemocultura é o procedimento que apresenta a maior probabilidade de revelar o organismo durante as primeiras

duas semanas da enfermidade. As culturas de medula óssea são frequentemente positivas. As coproculturas também podem ser positivas, especialmente em portadores crônicos, nos quais o organismo é secretado na bile, atingindo o trato intestinal.

As salmonelas formam colônias não fermentadoras de lactose (incolores) em ágar MacConkey ou EAM. Em ágar TSI, são observadas uma superfície alcalina e uma base ácida, frequentemente com gás e H₂S (coloração negra na base). *S. typhi* corresponde a uma importante exceção; este organismo não forma gás e produz somente uma pequena quantidade de H₂S. Quando o organismo é urease-negativo (espécies de *Proteus*, que podem originar uma reação similar em ágar TSI, são urease-positivos), o isolado de *Salmonella* pode ser identificado e classificado pelo teste de aglutinação em lâmina nos sorogrupos A, B, C, D ou E, com base em seu antígeno O. A sorotipagem definitiva dos antígenos O, H e Vi é realizada em laboratórios especiais de saúde pública, com fins epidemiológicos.

A salmonelose é uma doença notificável, devendo ser realizada uma investigação para determinar sua fonte. Em certos casos de febre entérica e sépsis, quando é difícil a recuperação do organismo, o diagnóstico pode ser realizado sorologicamente pela detecção de um aumento no título de anticorpos no soro do paciente (teste de Widal).

Tratamento

A enterocolite causada por *Salmonella* é geralmente uma doença autolimitante, que regride sem tratamento. A reposição de fluidos e eletrólitos pode ser necessária. O tratamento com antibióticos não diminui a duração da doença, nem reduz os sintomas; na realidade, ele pode prolongar a excreção dos organismos, aumentar a frequência do estado de portador e selecionar mutantes resistentes ao antibiótico. Os agentes antimicrobianos são indicados apenas para neonatos ou indivíduos com doenças crônicas, que apresentam risco de septicemia e abscessos disseminados. A resistência a antibióticos mediada por plasmídeo é comum, devendo ser realizados testes de sensibilidade a antibióticos. Os fármacos que retardam a motilidade intestinal (i.e., que reduzem a diarreia) aparentemente prolongam a duração dos sintomas e a excreção fecal dos organismos.

O tratamento de escolha para as febres entéricas, como febre tifoide e septicemia com infecção metastática, consiste em ceftriaxona ou ciprofloxacina. A ampicilina ou ciprofloxacina devem ser utilizadas em pacientes portadores crônicos de *S. typhi*. A colecistectomia pode ser necessária para abolir o estado de portador crônico. Abscessos focais devem ser drenados cirurgicamente quando possível.

Prevenção

As infecções por *Salmonella* são prevenidas principalmente por medidas de saúde pública e de higiene pessoal. O tratamento apropriado do esgoto, o monitoramento do su-

primento de água clorada em relação à contaminação por bactérias coliformes, coproculturas de manipuladores de alimentos a fim de identificar portadores, lavagem das mãos antes da manipulação de alimentos, pasteurização do leite, bem como a cocção apropriada de aves, ovos e carnes, consistem em medidas importantes.

Duas vacinas encontram-se disponíveis, mas conferem proteção limitada (50-80%) contra *S. typhi*. Uma contém o polissacarídeo capsular Vi de *S. typhi* (administração intramuscular) e a outra contém uma linhagem viva, atenuada, de *S. typhi* (administração oral). As duas vacinas são igualmente efetivas. A vacina é recomendada para indivíduos que viajam ou residem em regiões de alto risco, bem como para aqueles cuja ocupação os coloca em contato com o organismo. Uma nova vacina conjugada contra a febre tifoide contendo o antígeno polissacarídico capsular (Vi) acoplado a uma proteína carreadora é segura e imunogênica em crianças pequenas, mas no momento não se encontra disponível nos Estados Unidos.

■ PATÓGENOS PRINCIPALMENTE INTERNOS AO TRATO INTESTINAL

SHIGELLA

Doença

As espécies de *Shigella* causam enterocolite. A enterocolite causada por *Shigella* é frequentemente denominada disenteria bacilar. O termo “disenteria” refere-se à diarreia sangüinolenta.

Propriedades importantes

As shigelas são bacilos gram-negativos **não fermentadores de lactose**, que podem ser diferenciadas de salmonelas com base em três critérios: não produzem gás a partir da fermentação de glicose, **não produzem H₂S** e são **imóveis**. Todas as shigelas possuem antígenos O (polissacarídeo) em suas paredes celulares, e esses antígenos são utilizados para dividir o gênero em quatro grupos: A, B, C e D.

Patogênese e epidemiologia

As shigelas são os patógenos mais efetivos dentre as bactérias entéricas. Apresentam uma **DI₅₀ muito baixa**. A ingestão de apenas 100 organismos causa doença, enquanto pelo menos 10⁵ células de *V. cholerae* ou *Salmonella* são necessárias para produzir os sintomas. Várias propriedades de shigelas e salmonelas são comparadas na Tabela 18-8.

A shigelose é uma **doença apenas de humanos**, isto é, não há reservatório animal. O organismo é transmitido pela via fecal-oral. Os principais fatores envolvidos na transmissão são os dedos, as moscas, os alimentos e as fezes. Os surtos transmitidos por alimentos superam os surtos transmitidos pela água na proporção de 2 para 1. Os surtos ocorrem em

creches e instituições de saúde mental, onde a transmissão **fecal-oral** é mais provável de ocorrer. Crianças com idade inferior a 10 anos são responsáveis por aproximadamente metade das coproculturas positivas para *Shigella*. Não há estado de portador prolongado associado às infecções por *Shigella*, diferentemente do observado nas infecções por *S. typhi*.

As shigelas, que causam doença quase que exclusivamente no trato gastrointestinal, produzem diarreia sangüinolenta (disenteria) por invadirem as células da mucosa do íleo distal e cólon. Há uma inflamação local acompanhada de ulceração, mas os organismos raramente atravessam a parede ou atingem a corrente sangüínea, diferentemente das salmonelas. Embora algumas linhagens produzam uma enterotoxina (denominada toxina Shiga), a invasão corresponde ao fator crítico na patogênese. A evidência para esta afirmação está no fato de mutantes incapazes de produzir a enterotoxina, porém invasivos, serem ainda capazes de causar a doença, enquanto mutantes não invasivos não são patogênicos. As toxinas Shiga são codificadas por bacteriófagos lisogênicos.

Achados clínicos

Após um período de incubação de 1-4 dias, os sintomas manifestam-se por febre e cólicas abdominais, seguidas por diarreia, que inicialmente pode ser aquosa e, posteriormente, conter sangue e muco. A doença varia de branda a severa, dependendo de dois fatores principais: a espécie de *Shigella* e a idade do paciente, sendo as crianças e os idosos afetados de forma mais severa. *Shigella dysenteriae*, responsável pela doença mais grave, geralmente é detectada nos Estados Unidos somente em viajantes que retornam do exterior. *Shigella sonnei*, que causa doença branda, é isolada de aproximadamente 75% dos indivíduos apresentando shigelose, nos Estados Unidos. A diarreia frequentemente regride em 2 ou 3 dias; nos casos severos, os antibióticos podem reduzir o curso. Aglutininas séricas surgem após a recuperação, porém não são protetoras, uma vez que o organismo não atinge o sangue. O papel protetor da IgA intestinal é incerto.

Diagnóstico laboratorial

As shigelas formam colônias não fermentadoras de lactose (incolores) em ágar MacConkey ou EAM. Em ágar TSI, produzem uma superfície alcalina e base ácida, sem produção de gás ou H₂S. A confirmação do organismo como *Shigella* e a determinação de seu grupo são realizadas pela aglutinação em lâmina.

Um importante coadjuvante no diagnóstico laboratorial consiste na coloração com azul de metileno de uma amostra fecal, visando a detecção de neutrófilos. A presença de neutrófilos indica envolvimento de um organismo invasivo, como *Shigella*, *Salmonella* ou *Campylobacter*, em vez de um organismo produtor de toxina, como *V. cholerae*, *E. coli* ou *Clostridium perfringens*. (Determinados vírus e o parasita *Entamoeba histolytica* também podem causar diarreia sem a presença de PMNs nas fezes.)

Tratamento

O principal tratamento para a shigelose consiste na reposição de fluidos e eletrólitos. Em casos brandos, não são indicados antibióticos. Em casos severos, uma fluoroquinolona (p. ex., ciprofloxacina) é o fármaco de escolha. Todavia a incidência de plasmídeos que conferem resistência a múltiplos fármacos é elevada, de modo que testes de sensibilidade a antibióticos devem ser realizados. Trimetoprim-sulfametoxazol é uma escolha alternativa. Fármacos antiperistálticos são contraindicadas na shigelose, uma vez que prolongam a febre, diarreia e excreção do organismo.

Prevenção

A prevenção da shigelose depende da interrupção da transmissão fecal-oral por meio da coleta e do tratamento adequados do esgoto, cloração da água e higiene pessoal (lavagem das mãos pelos manipuladores de alimentos). Não há vacina e o uso profilático de antibióticos não é recomendado.

VIBRIO

Doenças

Vibrio cholerae, o principal patógeno deste gênero, é o agente da cólera. *Vibrio parahaemolyticus* causa diarreia associada à ingestão de alimentos marinhos crus ou cozidos inadequadamente. *Vibrio vulnificus* causa celulite e sépsis. Características importantes da patogênese de *V. cholerae*, *C. jejuni* e *Helicobacter pylori* são descritas na Tabela 18-9.

Propriedades importantes

Os vibrios são bacilos gram-negativos curvos em **forma de vírgula** (ver Prancha Colorida 9). *V. cholerae* é dividido em dois grupos de acordo com a natureza de seu antígeno O de parede celular. Os membros do grupo O1 causam doença epidêmica, enquanto os organismos não pertencentes ao grupo O1 causam doença esporádica, ou não são patogênicos. Os organismos O1 apresentam dois biotipos, denominados El Tor e cholerae, bem como três sorotipos, denominados Ogawa, Inaba e Hikojima. (Os biotipos baseiam-se em diferenças nas reações bioquímicas, enquanto os sorotipos são baseados em diferenças antigênicas.) Essas propriedades são utilizadas para caracterizar isolados em investigações epidemiológicas. Os organismos do sorogrupo O139, responsáveis por uma importante epidemia ocorrida em 1992, são

identificados por sua reação ao antissoro contra os antígenos polissacarídicos O139 (antígeno O).

V. parahaemolyticus e *V. vulnificus* são **organismos marinhos**. Vivem principalmente nos oceanos, especialmente em água salgada morna. São **halófilos**, isto é, requerem uma elevada concentração de NaCl para seu crescimento.

1. *Vibrio cholerae*

Patogênese e Epidemiologia

V. cholerae é transmitido por **contaminação fecal** da água e dos alimentos, principalmente a partir de fontes humanas. Portadores humanos são frequentemente assintomáticos e incluem indivíduos em período de incubação ou convalescentes. Os principais reservatórios animais são os crustáceos e moluscos marinhos, como camarões e ostras. A ingestão desses animais sem a cocção adequada pode transmitir a doença.

Uma importante epidemia de cólera, abrangendo os anos 1960 e 1970, iniciou-se no sudeste da Ásia e disseminou-se por três continentes, atingindo regiões da África, Europa e restante da Ásia. Uma pandemia de cólera iniciou-se no Peru em 1991 e disseminou-se por vários países da América Central e América do Sul. O organismo isolado com maior frequência foi o biotipo El Tor de *V. cholerae* O1, geralmente do sorotipo Ogawa. Os fatores que predisõem as epidemias são más condições sanitárias, má nutrição, superpopulação e serviços médicos inadequados. Medidas de quarentena não impediram a disseminação da doença em virtude do grande número de portadores assintomáticos. Em 1992, *V. cholerae* do sorogrupo O139 emergiu, causando uma epidemia de cólera amplamente disseminada na Índia e em Bangladesh.

A patogênese da cólera depende da colonização do intestino delgado pelo organismo e secreção da enterotoxina. Para que a colonização ocorra, um grande número de bactérias (aproximadamente 1 bilhão) deve ser ingerido, uma vez que o organismo é particularmente sensível ao ácido gástrico. Indivíduos apresentando pouco ou nenhum ácido gástrico, como aqueles que tomam antiácidos ou aqueles submetidos a gastrectomia, são mais suscetíveis. A adesão às células das microvilosidades do intestino, um requerimento para a colonização, está relacionada à secreção da enzima bacteriana mucinase, a qual dissolve o revestimento glicoproteico protetor das células intestinais.

Após a adesão, o organismo multiplica-se e secreta uma **enterotoxina** denominada colerágeno. Essa exotoxi-

Tabela 18-9 Características importantes da patogênese de bacilos gram-negativos curvos que afetam o trato gastrointestinal

Organismo	Tipo de patogênese	Doença típica	Sítio de infecção	Principal abordagem terapêutica
<i>Vibrio cholerae</i>	Toxigênica	Diarreia aquosa	Intestino delgado	Reposição de fluidos
<i>Campylobacter jejuni</i>	Inflamatória	Diarreia sanguinolenta	Cólon	Antibióticos ¹
<i>Helicobacter pylori</i>	Inflamatória	Gastrite; úlcera péptica	Estômago; duodeno	Antibióticos ¹

¹Ver no texto os antibióticos específicos.

na pode reproduzir os sintomas da cólera, mesmo na ausência de células de *Vibrio*. O colerágeno consiste em uma subunidade A (ativa) e uma subunidade B (de ligação). A subunidade B, que corresponde a um pentâmero composto por cinco proteínas idênticas, liga-se a um receptor glangliosídeo da superfície do enterócito. A subunidade A é inserida no citosol, onde catalisa a adição de ADP-ribose à proteína G_s (G_s é a proteína G estimulatória). Esse processo bloqueia a proteína G_s na posição “ativa”, causando uma estimulação persistente da **adenilato ciclase**. A superprodução de AMP cíclico ativa a proteína quinase dependente de AMP cíclico, uma enzima que fosforila os transportadores de íons na membrana celular, resultando na perda de água e íons pela célula. O efluxo aquoso alcança o lúmen intestinal, resultando em intensa diarreia aquosa que não contém neutrófilos ou hemácias. A morbidade e morte são decorrentes da **desidratação** e do **desequilíbrio eletrolítico**. Entretanto, se o tratamento for instituído prontamente, a doença segue um curso autolimitante por até 7 dias.

Os genes da toxina colérica e outros fatores de virulência são carregados em um bacteriófago de DNA de fita simples, denominado CTX. A conversão lisogênica de linhagens não produtoras de toxina para produtoras de toxina pode ocorrer quando o fago CTX realiza a transdução destes genes. Os pili que promovem a adesão do organismo à mucosa intestinal são os receptores para o fago.

V. cholerae não O1 é uma causa ocasional de diarreia associada à ingestão de moluscos obtidos a partir de águas costeiras dos Estados Unidos.

Achados clínicos

A diarreia aquosa em grandes volumes corresponde à característica marcante da cólera. Não há hemácias ou leucócitos nas fezes. **Fezes em água de arroz** é a expressão frequentemente empregada para o efluente não sanguinolento. Não há dor abdominal, e os sintomas subsequentes estão relacionados à intensa desidratação. A perda de fluidos e eletrólitos leva à insuficiência cardíaca e renal. Acidose e hipocalcemia também ocorrem como resultado da perda de bicarbonato e potássio nas fezes. A taxa de mortalidade sem tratamento é de 40%.

Diagnóstico laboratorial

A abordagem adotada para o diagnóstico laboratorial depende da situação. Durante uma epidemia, realiza-se uma análise clínica, havendo pouca necessidade do laboratório. Em uma região onde a doença é endêmica, assim como para a identificação de portadores, emprega-se, no laboratório, uma variedade de meios seletivos,³ que não são de uso comum nos Estados Unidos.

Para o diagnóstico de casos esporádicos nos Estados Unidos, uma cultura das fezes diarreicas contendo *V. cholerae* exibirá colônias incolores em ágar MacConkey, uma vez que a lactose é fermentada de forma lenta. O organismo é oxidase-positivo, fato que o diferencia dos membros da família Enterobacteriaceae. Em ágar TSI, são observadas uma superfície ácida e uma base ácida sem a presença de gás ou H₂S, uma vez que o organismo fermenta a sacarose. Um diagnóstico presuntivo de *V. cholerae* pode ser confirmado pela aglutinação do organismo pelo antissoro polivalente O1 ou não O1. Um diagnóstico retrospectivo pode ser realizado sorologicamente pela detecção de uma elevação no título de anticorpos entre o soro da fase aguda e da fase convalescente.

Tratamento

O tratamento consiste na reposição imediata e adequada de água e eletrólitos, quer oralmente quer por via endovenosa. Antibióticos, como a tetraciclina, não são necessários, porém reduzem a duração dos sintomas e o período de excreção dos organismos.

Prevenção

A prevenção é realizada principalmente por medidas de saúde pública que garantam um suprimento de água e alimentos limpos. A vacina, composta por organismos mortos, é de utilidade limitada, apresentando apenas 50% de eficácia na prevenção da doença por 3-6 meses e não interrompe a transmissão. Em certos países, há uma vacina viva disponível, mas isso não ocorre nos Estados Unidos. As vacinas com organismos vivos ou mortos não são recomendadas para uso rotineiro em viajantes. O uso de tetraciclina para a prevenção da doença é eficaz para os contatos próximos, no entanto não é capaz de prevenir a disseminação de uma epidemia importante. A rápida identificação de portadores é importante para a limitação de surtos.

2. *Vibrio parahaemolyticus*

V. parahaemolyticus é um organismo marinho transmitido pela **ingestão de alimento marinho cru ou malcozido**, especialmente moluscos, como ostras. Tal organismo é uma importante causa de diarreia no Japão, onde o peixe cru é consumido em grandes quantidades. Contudo, nos Estados Unidos, é um patógeno pouco frequente, embora vários surtos tenham ocorrido a bordo de navios de cruzeiro pelo Caribe. Pouco se sabe sobre sua patogênese, exceto que uma enterotoxina similar ao colerágeno é secretada e, algumas vezes, invasão limitada ocorre.

O quadro clínico causado por *V. parahaemolyticus* varia de diarreia aquosa branda a severa, náusea e vômitos, cólicas abdominais e febre. A doença é autolimitante, perdurando por cerca de 3 dias. *V. parahaemolyticus* diferencia-se de *V. cholerae* principalmente com base no crescimento em NaCl: *V. parahaemolyticus* cresce em solução de NaCl a 8% (como

³ São utilizados meios como ágar tiosulfato-citrato-sais biliares ou telurito-taurocolato-gelatina.

convém para um organismo marinho), ao contrário de *V. cholerae*. Não há indicação de tratamento específico, uma vez que a doença é relativamente branda e autolimitante, e pode ser prevenida pela refrigeração e cocção apropriadas dos alimentos marinhos.

3. *Vibrio vulnificus*

V. vulnificus também é um organismo marinho; ou seja, é encontrado em águas salgadas mornas, como o mar do Caribe. Causa infecções graves de pele e dos tecidos moles (**celulite**), **especialmente em manipuladores de moluscos marinhos**, que frequentemente apresentam ferimentos na pele. Pode também causar **septicemia** rapidamente fatal em **indivíduos imunocomprometidos que ingeriram mariscos crus** contaminados pelo organismo. Frequentemente são observadas bolhas hemorrágicas na pele de pacientes acometidos por sépsis causada por *V. vulnificus*. Doença hepática crônica, por exemplo, cirrose, predispõe infecções graves. O tratamento recomendado é doxiciclina.

CAMPYLOBACTER

Doenças

Campylobacter jejuni é uma causa frequente de enterocolite, especialmente em crianças. A infecção por *C. jejuni* corresponde a um antecedente comum da síndrome de Guillain-Barré. Outras espécies de *Campylobacter* raramente causam infecção sistêmica, particularmente bacteriemia.

Propriedades importantes

As campilobactérias são bacilos curvos gram-negativos, que exibem **morfologia em vírgula** ou **S**. Elas são **microaerofílicas**, exibindo melhor crescimento em oxigênio a 5%, ao invés dos 20% presentes na atmosfera. *C. jejuni* cresce adequadamente a 42°C, ao contrário de *Campylobacter intestinalis*⁴ – observação útil para o diagnóstico microbiológico.

Patogênese e epidemiologia

Animais domésticos, como gado bovino, galinhas e cães, atuam como fonte dos organismos para os humanos. A transmissão usualmente ocorre pela via **fecal-oral**. Alimentos e água contaminados por fezes animais são a principal fonte da infecção em humanos. Alimentos como aves domésticas, carnes e leite não pasteurizado estão comumente envolvidos. Cães apresentando diarreia são uma fonte comum para a contaminação em crianças. A transmissão entre humanos ocorre, porém é menos frequente do que a transmissão do animal para o ser humano. *C. jejuni* é uma importante causa de diarreia nos Estados Unidos; foi recuperado de 4,6% dos pacientes acometidos por diarreia, em

comparação a 2,3% e 1% nos casos de *Salmonella* e *Shigella*, respectivamente.

A patogênese da enterocolite e das doenças sistêmicas é incerta. A presença de diarreia aquosa sugere uma síndrome mediada por enterotoxina. Uma enterotoxina que atua pelo mesmo mecanismo que a toxina colérica é produzida por algumas linhagens. A invasão ocorre com frequência, acompanhada pela presença de sangue nas fezes. Infecções sistêmicas, por exemplo, bacteremia, ocorrem com maior frequência em neonatos ou adultos debilitados.

Achados clínicos

A enterocolite, causada principalmente por *C. jejuni*, manifesta-se com diarreia aquosa de odor fétido, seguida por fezes sanguinolentas, acompanhada por febre e dor abdominal severa. Infecções sistêmicas, mais comumente bacteriemia, são causadas por *C. intestinalis*. Os sintomas de bacteriemia, por exemplo, febre e mal estar geral, não estão associados a quaisquer achados físicos específicos.

A infecção gastrintestinal por *C. jejuni* está associada à síndrome de Guillain-Barré, a causa mais comum de paralisia neuromuscular aguda. A síndrome de Guillain-Barré é uma doença autoimune, atribuída à formação de anticorpos contra *C. jejuni* que reagem de forma cruzada com os antígenos de neurônios (ver Capítulo 66). A infecção por *Campylobacter* é também associada a duas outras doenças autoimunes: artrite reativa e síndrome de Reiter, as quais são também descritas no Capítulo 66.

Diagnóstico laboratorial

Se um paciente apresenta diarreia, um espécime das fezes é cultivado em uma placa de ágar sangue contendo antibióticos⁵ que inibem a maioria dos demais membros da microbiota fecal.

A placa é incubada a 42°C em uma atmosfera microaerofílica, contendo 5% de oxigênio e 10% de dióxido de carbono, o que favorece o crescimento de *C. jejuni*. A identificação é feita pela ausência de crescimento a 25°C, positividade para a oxidase e sensibilidade ao ácido nalidíxico. Contrariamente a *Shigella* e *Salmonella*, a fermentação da lactose não é utilizada como característica diferencial. Diante da suspeita de bacteriemia, uma hemocultura, incubada em condições padrão de temperatura e atmosfera, revelará o crescimento de bacilos gram-negativos móveis com a característica de morfologia em vírgula ou S. A identificação do organismo como *C. intestinalis* é confirmada pela ausência de crescimento a 42°C, capacidade de crescer a 25°C e resistência ao ácido nalidíxico.

⁴ Também conhecido como *Campylobacter fetus* subsp. *fetus*.

⁵ Por exemplo, o meio de Skirrow contém vancomicina, trimetoprim, cefalotina, polimixina e anfotericina B.

Tratamento

Eritromicina ou ciprofloxacina são utilizadas com sucesso na enterocolite por *C. jejuni*. O tratamento de escolha para a bacteriemia por *C. intestinalis* é um aminoglicosídeo.

Prevenção

Não há vacina ou outra medida preventiva específica. A coleta e o tratamento adequado do esgoto, bem como a higiene pessoal (lavagem das mãos) são importantes medidas a serem consideradas.

HELICOBACTER

Doenças

Helicobacter pylori causa gastrite e úlceras pépticas. A infecção por *H. pylori* representa um fator de risco para carcinoma gástrico e está associada a linfomas de tecido linfoide associado às mucosas (MALT, do inglês, *mucosal-associated lymphoid tissue*).

Propriedades importantes

As helicobactérias são bacilos gram-negativos curvos, similares às campilobactérias, no entanto, uma vez que diferem suficientemente em determinadas características bioquímicas e flagelares, são classificadas como um gênero distinto. Em particular, helicobactérias são fortemente urease-positivas, ao passo que campilobactérias são urease-negativas.

Patogênese e epidemiologia

H. pylori adere-se às células secretoras de muco da mucosa gástrica. A produção de grandes quantidades de amônia a partir da ureia, mediada pela urease do organismo, associada a uma resposta inflamatória, leva a danos na mucosa. A perda do revestimento mucoso protetor predispõe a gastrite e úlcera péptica. A amônia também neutraliza o ácido gástrico, permitindo a sobrevivência do organismo. Epidemiologicamente, a maioria dos pacientes com essas doenças apresenta *H. pylori* em biópsias de espécimes do epitélio gástrico.

O hábitat natural de *H. pylori* é o estômago humano, provavelmente depois de adquirido por ingestão. Entretanto, ele não foi isolado de fezes, alimentos, água ou animais. Ocorre, provavelmente, a transmissão interpessoal, uma vez que são observados vários casos de infecção em uma mesma família. A taxa de infecção por *H. pylori* é muito elevada nos países em desenvolvimento, o que é compatível com a elevada taxa de carcinoma gástrico naqueles países.

Achados clínicos

A gastrite e a úlcera péptica são caracterizadas por dor recorrente no abdômen superior, frequentemente acompanhada por sangramento no trato gastrointestinal. Não há ocorrência de bacteriemia, nem de doença disseminada.

Diagnóstico laboratorial

O organismo pode ser observado em esfregaços submetidos à coloração de Gram de espécimes de biópsia da mucosa gástrica. Pode ser cultivado nos mesmos meios em que as campilobactérias. Contrariamente a *C. jejuni*, *H. pylori* é urease-positivo. A produção de urease é a base de um teste diagnóstico não invasivo, denominado teste do “hálito de ureia”. Nesse teste, ingere-se ureia radioativa. Se o organismo estiver presente, a urease cliva a ureia ingerida, ocorre produção de CO₂ radioativo, e a radioatividade é detectada no hálito.

Um teste para a presença do antígeno de *Helicobacter* nas fezes pode ser utilizado para o diagnóstico, bem como para confirmar que o tratamento eliminou o organismo. A presença de anticorpos IgG no soro do paciente pode também ser utilizada como evidência de infecção.

Tratamento e prevenção

O tratamento de úlceras duodenais com antibióticos, por exemplo, amoxicilina e metronidazol, e com sais de bismuto (Pepto-Bismol) resulta numa diminuição significativa da taxa de recorrência. A tetraciclina pode ser utilizada em vez da amoxicilina. Não há vacina ou outra medida preventiva específica.

■ PATÓGENOS EXTERNOS AO TRATO INTESTINAL

GRUPO KLEBSIELLA-ENTEROBACTER-SERRATIA

Doenças

Estes organismos são geralmente patógenos oportunistas, responsáveis por infecções nosocomiais, especialmente pneumonia e infecções do trato urinário. *Klebsiella pneumoniae* é um importante patógeno do trato respiratório também fora dos hospitais.

Propriedades importantes

K. pneumoniae, *Enterobacter cloacae* e *Serratia marcescens* são as espécies mais frequentemente envolvidas em infecções humanas. São encontradas com frequência no **intestino grosso**, mas também estão presentes no solo e água. Esses organismos exibem propriedades muito similares e geralmente são diferenciados com base em diversas reações bioquímicas e na motilidade. *K. pneumoniae* possui uma **cápsula bastante espessa**, conferindo a suas colônias um aspecto mucoide marcante. *S. marcescens* forma **colônias de pigmentação vermelha** (ver Prancha Colorida 20).

Patogênese e epidemiologia

Dos três organismos, *K. pneumoniae* é provavelmente um patógeno primário, não oportunista; essa propriedade está

relacionada a sua cápsula antifagocitária. Embora esse organismo seja um patógeno primário, pacientes apresentando infecções por *K. pneumoniae* frequentemente exibem condições predisponentes, como idade avançada, doença respiratória crônica, diabetes ou alcoolismo. O organismo é carreado no trato respiratório de aproximadamente 10% dos indivíduos saudáveis, que ficam propensos à pneumonia caso as defesas forem reduzidas.

Infecções por *Enterobacter* e *Serratia* estão nitidamente relacionadas à hospitalização, especialmente a procedimentos invasivos, como cateterismo intravenoso, intubação respiratória e manipulações do trato urinário. Além disso, surtos de pneumonia por *Serratia* foram associados à contaminação da água de dispositivos de terapia respiratória. Antes do uso extensivo desses procedimentos, *S. marcescens* era um organismo inofensivo, mais frequentemente isolado de fontes ambientais, como a água.

Como observado em vários outros bacilos gram-negativos, a patogênese do choque séptico causado por esses organismos está relacionada às endotoxinas de suas paredes celulares.

Achados clínicos

Infecções do trato urinário e pneumonia são as entidades clínicas usuais associadas a essas três bactérias, entretanto ocorrem bacteremia e disseminação secundária a outras áreas, como as meninges. A distinção das infecções causadas por esses organismos com base nos achados clínicos é difícil, com exceção da pneumonia causada por *Klebsiella*, que produz escarro espesso e sanguinolento (escarro em “geleia de groselha”) e pode progredir para necrose e formação de abscessos.

Existem duas outras espécies de *Klebsiella* responsáveis por infecções humanas incomuns, raramente observadas nos Estados Unidos. *Klebsiella ozaenae* está associada à rinite atrófica, e *Klebsiella rhinoscleromatis* causa um granuloma destrutivo do nariz e da faringe.

Diagnóstico laboratorial

Os organismos desse grupo originam colônias fermentadoras de lactose (coloridas) em ágar diferencial, como MacConkey ou EAM, embora *Serratia*, que corresponde a um fermentador tardio de lactose, possa produzir uma reação negativa. Esses organismos são diferenciados pelo uso de testes bioquímicos.

Tratamento

Uma vez que a resistência a antibióticos destes organismos pode variar amplamente, a escolha do fármaco depende dos resultados de testes de sensibilidade. Os isolados derivados de infecções hospitalares são frequentemente resistentes a múltiplos antibióticos. Um aminoglicosídeo, por exemplo, gentamicina, e uma cefalosporina, por exemplo, cefotaxima,

são utilizados empiricamente até que sejam conhecidos os resultados dos testes. Em infecções severas por *Enterobacter*, uma combinação de imipenem e gentamicina é frequentemente utilizada.

Prevenção

Algumas infecções hospitalares causadas por bacilos gram-negativos podem ser prevenidas por medidas gerais como alteração do sítio de cateteres intravenosos, remoção de cateteres urinários quando não são mais necessários, e adoção de cuidados adequados em relação aos dispositivos de terapia respiratória. Não há qualquer vacina.

GRUPO PROTEUS-PROVIDENCIA-MORGANELLA

Doenças

Estes organismos causam principalmente infecções do trato urinário, tanto adquiridas na comunidade quanto hospitalares.

Propriedades importantes

Esses bacilos gram-negativos distinguem-se de outros membros da família Enterobacteriaceae por sua capacidade de produzir a enzima fenilalanina desaminase. Além disso, produzem a enzima **urease**, que cliva a ureia, originando NH₃ e CO₂. Certas espécies são bastante móveis e produzem um intenso efeito **expansivo** no ágar sangue, caracterizado por anéis expansivos (ondas) dos organismos sobre a superfície do ágar (ver Prancha Colorida 21).

Os antígenos O da parede celular de certas linhagens de *Proteus*, como OX-2, OX-19 e OX-K, reagem de forma cruzada com os antígenos de diversas espécies de riquetsias. Esses antígenos de *Proteus* podem ser utilizados em testes laboratoriais para detectar a presença de anticorpos contra certas riquetsias no soro do paciente. Esse teste, denominado reação de Weil-Felix, em homenagem a seus criadores, tem sido utilizado com menor frequência, à medida que são desenvolvidos procedimentos mais específicos.

No passado, existiam quatro espécies de *Proteus* de importância médica. Entretanto, estudos moleculares de similaridade do DNA revelaram que duas das quatro espécies exibiam diferenças significativas. As duas foram, então, renomeadas: *Proteus morganii* atualmente é *Morganella morganii*, e *Proteus rettgeri* atualmente chama-se *Providencia rettgeri*. No laboratório clínico, esses organismos são diferenciados de *Proteus vulgaris* e *Proteus mirabilis* com base em diversos testes bioquímicos.

Patogênese e epidemiologia

Os organismos estão presentes no cólon humano, bem como no solo e na água. Sua tendência em causar infecções do trato urinário provavelmente seja decorrente de sua presença no cólon e da colonização da uretra, especialmente em mulhe-

res. A intensa motilidade de *Proteus* pode contribuir para sua capacidade de invadir o trato urinário.

A produção da enzima urease é uma característica importante da patogênese de infecções do trato urinário por esse grupo. A urease hidrolisa a ureia presente na urina, produzindo amônia, que eleva o pH originando urina alcalina. Isso estimula a formação de pedras (cálculos) denominadas “**estruvita**”, compostas por fosfato amônio magnésiano. Os cálculos do trato urinário interrompem o fluxo de urina, danificam o epitélio urinário e atuam como um ninho de infecções recorrentes por aprisionarem as bactérias no interior do cálculo. Uma vez que a urina alcalina também favorece o crescimento dos organismos e maior dano renal, o tratamento envolve a manutenção da urina com pH baixo.

Achados clínicos

Os sinais e sintomas de infecções do trato urinário causadas por estes organismos são idênticos àqueles causados por *E. coli* ou outros membros da família Enterobacteriaceae. Espécies de *Proteus* podem também causar pneumonia, infecções de ferimentos e septicemia. *P. mirabilis* é a espécie de *Proteus* responsável pela maioria das infecções hospitalares e adquiridas na comunidade, porém *P. rettgeri* está emergindo como um importante agente de infecções nosocomiais.

Diagnóstico laboratorial

Esses organismos em geral são intensamente móveis, exibindo um crescimento “expansivo” em ágar sangue, que pode frustrar os esforços para a recuperação de culturas puras de outros organismos. O crescimento em ágar sangue contendo álcool feniletílico inibe o crescimento expansivo, permitindo, assim, a obtenção de colônias isoladas de *Proteus* e de outros organismos. Eles produzem colônias não fermentadoras de lactose (incolores) em ágar MacConkey ou EAM. *P. vulgaris* e *P. mirabilis* produzem H₂S, escurecendo a base do ágar TSI, ao contrário de *M. morgani* e *P. rettgeri*. *P. mirabilis* é indol-negativo, enquanto as outras três espécies são indol-positivas, distinção que pode ser utilizada clinicamente para orientar a escolha de antibióticos. Essas quatro espécies de importância médica são urease-positivas. A identificação desses organismos no laboratório clínico é baseada em uma variedade de reações bioquímicas.

Tratamento

A maioria das linhagens é sensível aos aminoglicosídeos e trimetoprim-sulfametoxazol; contudo, já que isolados individuais podem variar, testes de sensibilidade a antibióticos devem ser realizados. *P. mirabilis* corresponde à espécie mais frequentemente sensível à ampicilina. As espécies indol-positivas (*P. vulgaris*, *M. morgani* e *P. rettgeri*) são mais resistentes a antibióticos que *P. mirabilis*, o qual é indol-negativo. O tratamento de escolha para as espécies indol-positivas é a uma cefalosporina, p. ex., cefotaxima. *P. rettgeri* é frequentemente resistente a múltiplos antibióticos.

Prevenção

Não há medidas preventivas específicas, mas várias infecções hospitalares do trato urinário podem ser prevenidas pela pronta remoção de cateteres urinários.

PSEUDOMONAS

Doenças

Pseudomonas aeruginosa causa infecções (p. ex., sépsis, pneumonia e infecções do trato urinário), principalmente em pacientes apresentando baixas defesas. (*Pseudomonas aeruginosa* é também conhecida como *Burkholderia aeruginosa*.) *Pseudomonas cepacia* (renomeada *Burkholderia cepacia*) e *Pseudomonas maltophilia* (renomeada *Xanthomonas maltophilia* e atualmente denominada *Stenotrophomonas maltophilia*) também causam essas infecções, porém com menor frequência. *Pseudomonas pseudomallei*, o agente da melioidose, é descrita no Capítulo 27.

Propriedades importantes

As pseudomonas são bacilos gram-negativos que se assemelham aos membros da família Enterobacteriaceae, entretanto diferem pelo fato de serem organismos aeróbios estritos; isto é, geram sua energia apenas pela oxidação de açúcares e não pela fermentação. Uma vez que não fermentam a glicose, são referidas como **não fermentadores**, contrariamente aos membros da família Enterobacteriaceae, que fermentam a glicose. A oxidação envolve o transporte de elétrons pelo citocromo c; isto é, são **oxidase-positivas**.

As pseudomonas são capazes de crescer em **água** contendo apenas traços de nutrientes, por exemplo, água de torneira, fato que favorece sua presença no ambiente hospitalar. *P. aeruginosa* e *P. cepacia* exibem marcante capacidade de resistir a desinfetantes, responsável, em parte, por seu papel nas infecções hospitalares. Observou-se seu crescimento em soluções de sabão contendo hexaclorofeno, em antissépticos, bem como em detergentes.

P. aeruginosa produz dois pigmentos úteis no diagnóstico clínico e laboratorial: (1) a **piocianina**, que pode **tornar azul o pus presente em ferimentos**; e (2) a pioverdina (fluoresceína), pigmento amarelo-esverdeado que fluoresce sob luz ultravioleta, propriedade que pode ser utilizada na detecção precoce de infecções cutâneas em pacientes queimados. No laboratório, esses **pigmentos se difundem pelo ágar, conferindo coloração azul-esverdeada**, útil para a identificação. *P. aeruginosa* é a única espécie de *Pseudomonas* que sintetiza piocianina (ver Prancha Colorida 22).

Linhagens de *P. aeruginosa* isoladas de pacientes apresentando fibrose cística exibem uma camada limosa (glicocálix) proeminente, conferindo a suas colônias um aspecto bastante mucoide. A camada limosa medeia a adesão do organismo às membranas mucosas do trato respiratório e impede a ligação dos anticorpos ao organismo.

Patogênese e epidemiologia

P. aeruginosa é encontrada principalmente no solo e na água, mas aproximadamente 10% dos indivíduos são portadores na microbiota normal do cólon. É encontrada em regiões úmidas da pele e pode colonizar o trato respiratório superior de pacientes hospitalizados. Sua capacidade de crescer em soluções aquosas simples resultou na contaminação de equipamentos de terapia respiratória e anestesia, fluidos intravenosos e, até mesmo, água destilada.

P. aeruginosa é principalmente um patógeno oportunista, responsável por infecções em pacientes hospitalizados, por exemplo, aqueles com queimaduras extensas, onde as defesas da pele são destruídas; naqueles com doenças respiratórias crônicas (p. ex., fibrose cística), onde os mecanismos normais de depuração encontram-se comprometidos; naqueles imunocomprometidos; naqueles exibindo contagem de neutrófilos abaixo de 500/ μ l; e naqueles fazendo uso de cateteres de longa duração. Além disso, esse organismo causa 10-20% das infecções hospitalares e, em muitos hospitais, corresponde à causa mais comum de pneumonias nosocomiais ocasionadas por gram-negativos.

A patogênese baseia-se em múltiplos fatores de virulência: endotoxina, exotoxinas e enzimas. Sua endotoxina, assim como aquela de outras bactérias gram-negativas, causa os sintomas de sépsis e choque séptico. A exotoxina mais bem conhecida é a exotoxina A, que causa necrose tissular. Inibe a síntese proteica eucariótica pelo mesmo mecanismo que a exotoxina diftérica, ou seja, ADP-ribosilação do fator de alongação 2. O organismo também produz enzimas, como elastase e proteases, que são histotóxicas e facilitam a invasão da corrente sanguínea. A piocianina danifica os cílios e as células mucosas do trato respiratório.

Linhagens de *P. aeruginosa* que possuem um “sistema de secreção de tipo III” são significativamente mais virulentas que aquelas que não possuem esse sistema. Este sistema de secreção transfere a exotoxina da bactéria diretamente ao interior da célula humana adjacente, permitindo que a toxina evite os anticorpos neutralizantes. Os sistemas de secreção do tipo III são mediados por bombas de transporte da membrana celular bacteriana. Das quatro exoenzimas conhecidas transportadas por esse sistema de secreção, a Exo S é a mais claramente associada à virulência. Exo S apresenta vários mecanismos de ação, dos quais o mais importante é a ADP-ribosilação de uma proteína Ras, levando a danos ao citoesqueleto.

Achados clínicos

P. aeruginosa pode causar infecções em virtualmente qualquer região do corpo, sendo predominantes infecções do trato urinário, pneumonia (especialmente em pacientes apresentando **fibrose cística**) e infecções de ferimentos (especialmente queimaduras). A partir desses sítios, o organismo pode atingir o sangue, causando sépsis. As bactérias podem disseminar-se até a pele, onde causam lesões necróticas

negras, denominadas **ectima gangrenosa**. Os pacientes apresentando sépsis por *P. aeruginosa* exibem uma taxa de mortalidade acima de 50%. É uma importante causa de endocardite em usuários de fármacos intravenosos.

Otite externa severa (otite externa maligna) e outras lesões de pele (p. ex., foliculite) ocorre em usuários de piscinas e hidromassagens, nas quais a cloração é feita de forma inadequada. *P. aeruginosa* é a causa mais comum de osteocondrite podal em indivíduos que sofrem ferimentos puntiformes pelos solados de calçados de ginástica. São observadas infecções de córnea causadas por *P. aeruginosa* em usuários de lentes de contato.

Diagnóstico laboratorial

P. aeruginosa cresce na forma de colônias não fermentadoras de lactose (incolores) em ágar MacConkey ou EAM, sendo **oxidase-positiva**. Um típico brilho metálico observado no crescimento em ágar TSI, associado ao pigmento azul-esverdeado em ágar nutriente comum e um aroma de fruta, é suficiente para realizar um diagnóstico presuntivo. O diagnóstico é confirmado por reações bioquímicas. A identificação com objetivos epidemiológicos é realizada pela tipagem do bacteriófago ou da piocina.⁶

Tratamento

Uma vez que *P. aeruginosa* é **resistente a vários antibióticos**, o tratamento deve ser orientado conforme a sensibilidade de cada isolado e monitorado frequentemente; linhagens resistentes podem emergir durante a terapia. O tratamento de escolha é uma penicilina antipseudomonal, por exemplo, ticarcilina ou piperacilina, com um aminoglicosídeo, por exemplo, gentamicina ou amicacina. O fármaco de escolha para infecções causadas por *B. cepacia* e *S. maltophilia* é o trimetoprim-sulfametoxazol.

Prevenção

A prevenção de infecções por *P. aeruginosa* envolve manutenção da contagem de neutrófilos acima de 500/ μ l, pronta remoção de cateteres de longa duração, adoção de cuidados especiais no caso de pele queimada e adoção de outras medidas similares para limitar a infecção em pacientes exibindo defesas reduzidas.

BACTEROIDES E PREVOTELLA

Doenças

Os membros do gênero *Bacteroides* correspondem à causa mais comum de infecções anaeróbias graves, como, por exemplo, sépsis, peritonite e abscessos. *Bacteroides fragilis* é o patógeno mais frequente; *Prevotella melaninogenica* é tam-

⁶ A piocina é um tipo de bacteriocina produzida por *P. aeruginosa*. Diferentes linhagens produzem piocinas variadas, as quais podem servir para a diferenciação dos organismos.

bém um patógeno importante. *P. melaninogenica* era anteriormente denominada *Bacteroides melaninogenicus*, sendo ambas as denominações ainda encontradas.

Propriedades importantes

Bacteroides e *Prevotella* são bacilos gram-negativos, anaeróbios e não formadores de esporos. Dentre as várias espécies de *Bacteroides*, duas são patógenos de humanos: *B. fragilis*⁷ e *Bacteroides corrodens*.

Os membros do grupo *B. fragilis* são os organismos predominantes do cólon humano, alcançando aproximadamente 10^{11} /g de fezes, sendo encontrados na vagina de aproximadamente 60% das mulheres. *P. melaninogenica* e *B. corrodens* são encontrados principalmente na cavidade oral.

Patogênese e epidemiologia

Uma vez que espécies de *Bacteroides* e *Prevotella* são membros da microbiota normal, as **infecções** são endógenas, geralmente surgindo a partir de uma ruptura na superfície mucosa, não sendo transmissíveis. Esses organismos causam uma variedade de infecções, como abscessos locais no sítio de uma ruptura na mucosa, abscessos metastáticos decorrentes de disseminação hematogênica a órgãos distantes, ou abscessos pulmonares devidos à aspiração da microbiota oral.

Fatores predisponentes, como cirurgia, trauma e doença crônica, desempenham um importante papel na patogênese. Necrose tissular local, suprimento sanguíneo deficitário e crescimento de anaeróbios facultativos no sítio contribuem para as infecções anaeróbias. Os anaeróbios facultativos, como *E. coli*, utilizam o oxigênio, promovendo, assim, sua redução a um nível que permite o crescimento dos organismos anaeróbios *Bacteroides* e *Prevotella*. Como resultado, diversas infecções anaeróbias contêm uma microbiota mista de facultativos e anaeróbios. Esse fato tem importantes implicações na terapia; tanto os anaeróbios facultativos como os anaeróbios devem ser tratados.

A cápsula polissacarídica de *B. fragilis* é um importante fator de virulência. Muitos dos sintomas da sépsis por *Bacteroides* são similares àqueles da sépsis causada por bactérias apresentando endotoxina, mas o lipopolissacarídeo de *Bacteroides* é quimicamente distinto da endotoxina típica. Não foram detectadas exotoxinas.

Achados clínicos

O grupo de organismos *B. fragilis* é mais frequentemente associado a infecções intra-abdominais, quer peritonite quer

abscessos localizados. Abscessos pélvicos, fasciite necrosante e bacteriemia também ocorrem. Abscessos na cavidade oral, na faringe, no cérebro e no pulmão são causados com mais frequência por *P. melaninogenica*, um membro da microbiota oral normal, entretanto *B. fragilis* é encontrado em cerca de 25% dos abscessos pulmonares. Em geral, *B. fragilis* causa doença abaixo do diafragma, enquanto *P. melaninogenica* é responsável por doenças acima do diafragma.

Diagnóstico laboratorial

As espécies de *Bacteroides* podem ser isoladas anaerobiamente em placas de ágar sangue contendo canamicina e vancomicina para inibir organismos indesejados. São identificadas por reações bioquímicas (p. ex., fermentações de açúcares) e pela produção de certos ácidos orgânicos (p. ex., ácidos fórmico, acético e propiônico), que são detectados por cromatografia gasosa. *P. melaninogenica* origina colônias negras características (ver Prancha Colorida 23).

Tratamento

Os membros do grupo *B. fragilis* são resistentes a penicilinas, cefalosporinas de primeira geração e aminoglicosídeos, posicionando-os entre as bactérias anaeróbias mais resistentes a antibióticos. A resistência à penicilina resulta da produção de β -lactamase. O metronidazol corresponde ao fármaco de escolha, sendo a cefoxitina, a clindamicina e o cloranfenicol fármacos alternativos. Os aminoglicosídeos são frequentemente combinados para o tratamento de bacilos gram-negativos facultativos em infecções mistas. O fármaco de escolha para infecções por *P. melaninogenica* é o metronidazol ou a clindamicina. Linhagens de *P. melaninogenica* produtoras de β -lactamase foram isoladas de pacientes. A drenagem cirúrgica de abscessos geralmente acompanha a terapia antibiótica, mas os abscessos pulmonares frequentemente regredem sem drenagem.

Prevenção

A prevenção de infecções por *Bacteroides* e *Prevotella* centra-se na administração pré-operatória de uma cefalosporina, frequentemente cefoxitina, no caso de cirurgia abdominal ou pélvica. Não existe vacina.

RESUMO DOS ORGANISMOS

Resumos concisos sobre os organismos descritos neste capítulo iniciam-se na página 491. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

⁷ *B. fragilis* é dividido em cinco subespécies, das quais a mais importante é *B. fragilis* subsp. *fragilis*. As outras quatro subespécies são *B. fragilis* subsp. *distasonis*, *ovatus*, *thetaiotamicron* e *vulgatus*. Desse modo, é mais apropriado referir-se a grupo *B. fragilis* do que simplesmente *B. fragilis*.

Existem três bacilos gram-negativos de importância médica tipicamente associados ao trato respiratório, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis* e *Legionella pneumophila* (Tabela 19-1). *H. influenzae* e *B. pertussis* são encontrados apenas em humanos, enquanto *L. pneumophila* é encontrado principalmente em fontes de água ambientais.

HAEMOPHILUS

Doenças

H. influenzae era a principal causa de meningite em crianças, porém o uso da vacina “conjugada” altamente eficaz reduziu significativamente a incidência de meningite causada por esse organismo, o qual ainda é uma importante causa de infecções do trato respiratório superior (otite média, sinusite e epiglote) e sépsis em crianças. Causa também pneumonia em adultos, particularmente naqueles com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Haemophilus ducreyi*, o agente do cancroide, é discutido no Capítulo 27.

Propriedades importantes

H. influenzae é um bacilo gram-negativo pequeno (cocobacilo) com uma cápsula polissacarídica (ver Prancha Colorida 10). É um dos três importantes **piogênicos capsulados**, juntamente com os pneumococos e meningococos. A tipagem sorológica baseia-se na antigenicidade do polissacarídeo capsular. Dos seis sorotipos, o **tipo b** causa a maioria das doenças invasivas severas, como meningite e sépsis. A cápsula do tipo b é composta por polirribitol fosfato. Linhagens acapsuladas, e que, portanto, não podem ser tipadas, podem também causar doença, especialmente doenças do trato respiratório superior, como sinusite e otite média, mas geralmente não são invasivas. O crescimento do organismo em meios laboratoriais requer a adição de dois componentes, **heme (fator X)** e **NAD (fator V)**, visando a produção adequada de energia.

Patogênese e epidemiologia

H. influenzae infecta somente os humanos; não há reservatório animal. Penetra no corpo por meio do **trato respiratório superior**, resultando em colonização assintomática ou em infecções como otite média, sinusite ou pneumonia. O organismo produz uma IgA protease que degrada a IgA secretória, facilitando assim a adesão à mucosa respiratória. Após estabelecer-se no trato respiratório superior, o organismo pode atingir a corrente sanguínea (bacteriemia) e disseminar-se até as meninges. A meningite é causada principalmente por linhagens capsuladas (95% das quais possuem cápsula do tipo b), apesar de linhagens acapsuladas estarem frequentemente envolvidas em otite média, sinusite e pneumonia. A patogênese envolve a cápsula antifagocitária e a endotoxina; não há produção de exotoxina.

A maioria das infecções ocorre em crianças com idades entre 6 meses e 6 anos, com maior incidência na faixa etária de 6 meses a 1 ano. Essa distribuição etária é atribuída a um declínio na quantidade de IgG materna na criança, associado à incapacidade de a criança gerar anticorpos suficientes contra o antígeno polissacarídico capsular até atingir a idade aproximada 2 anos.

Achados clínicos

A meningite causada por *H. influenzae* não pode ser diferenciada clinicamente daquela causada por outros patógenos bacterianos, por exemplo, pneumococos ou meningococos. A rápida manifestação de febre, cefaleia e rigidez de nuca, juntamente com sonolência, é típica. A sinusite e a otite média causam dor na região afetada, opacificação dos seios infectados, e vermelhidão e abaulamento da membrana timpânica. *H. influenzae* é secundária somente em relação aos pneumococos como causa dessas duas infecções.

Tabela 19-1 Bacilos gram-negativos associados ao trato respiratório

Espécie	Principais doenças	Diagnóstico laboratorial	Fatores X e V requeridos para o crescimento	Vacina disponível	Profilaxia para contatos
<i>H. influenzae</i>	Meningite ¹ ; otite média, sinusite, pneumonia, epiglotite	Cultura; polissacarídeo capsular no soro ou líquido	+	+	Rifampina
<i>B. pertussis</i>	Coqueluche (pertussis)	Anticorpo fluorescente em secreções; cultura	-	+	Eritromicina
<i>L. pneumophila</i>	Pneumonia	Sorologia; antígeno urinário; cultura	-	-	Nenhuma

¹Em países onde a vacina conjugada de *Haemophilus influenzae* b foi administrada, a vacina reduziu significativamente a incidência de meningite causada por este organismo.

Outras infecções graves causadas por esse organismo incluem artrite séptica, celulite e sépsis, esta última ocorrendo especialmente em pacientes esplenectomizados. A **epiglotite**, que pode obstruir a via aérea, raramente ocorre. Essa doença infantil de risco à vida é causada quase que exclusivamente por *H. influenzae*. A pneumonia em adultos mais idosos, especialmente aqueles apresentando doença respiratória crônica, pode ser causada por linhagens não tipáveis de *H. influenzae*.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial depende do isolamento do organismo em ágar sangue aquecido (“chocolate”) enriquecido com dois fatores de crescimento necessários à respiração bacteriana, ou seja, fator X (um composto heme) e fator V (NAD). O sangue utilizado no ágar chocolate é aquecido a fim de inativar inibidores inespecíficos do crescimento de *H. influenzae*.

Um organismo capaz de crescer apenas na presença de ambos os fatores de crescimento é presumivelmente identificado como *H. influenzae*; outras espécies de *Haemophilus*, como *Haemophilus parainfluenzae*, não requerem ambos os fatores. A identificação definitiva pode ser realizada por meio de testes bioquímicos ou pela reação de intumescimento capsular (Quellung). Outras formas de identificação de linhagens acapsuladas incluem a coloração do organismo com anticorpo fluorescente e testes de contraímunoeletroforese ou aglutinação do látex, que detectam o polissacarídeo capsular.

Tratamento

O tratamento de escolha para a meningite e outras infecções sistêmicas graves causadas por *H. influenzae* é a ceftriaxona. De 20% a 30% dos isolados de *H. influenzae* do tipo b produzem uma β -lactamase que degrada β -lactâmicos sensíveis à penicilinase, como a ampicilina, mas não a ceftriaxona. É importante instituir prontamente o tratamento antibiótico, uma vez que a incidência de sequelas neurológicas, por exemplo, empiema subdural, é alta. A meningite por *H. influenzae* não tratada exibe taxa de mortalidade de aproxima-

damente 90%. As infecções do trato respiratório superior por *H. influenzae*, como otite média e sinusite, são tratadas com amoxicilina-clavulanato ou trimetoprim-sulfametoxazol.

Prevenção

A vacina contém o polissacarídeo capsular de *H. influenzae* do tipo b **conjugado ao toxoide diftérico** ou a outra proteína carreadora. Dependendo da proteína carreadora, a vacina é administrada entre as idades de 2 e 15 meses. Essa vacina é **significativamente mais eficaz** em crianças pequenas que a vacina não conjugada e reduziu a incidência de meningite causada por esse organismo em aproximadamente 90% das crianças imunizadas. A meningite em contatos próximos do paciente pode ser prevenida com rifampina. A rifampina é utilizada por ser secretada na saliva em maior extensão que a ampicilina. A rifampina reduz o porte respiratório do organismo, reduzindo, assim, a transmissão.

BORDETELLA

Doença

B. pertussis causa coqueluche (pertussis).

Propriedades importantes

B. pertussis é um bacilo gram-negativo pequeno, cocobacilar e capsulado.

Patogênese e epidemiologia

B. pertussis, um patógeno **apenas de humanos**, é transmitido por **gotículas disseminadas pelo ar**, produzidas durante episódios severos de tosse. Os organismos aderem-se ao epitélio ciliado do trato respiratório superior, contudo não invadem o tecido subjacente. A redução da atividade ciliar, seguida da morte das células epiteliais ciliadas, são aspectos importantes da patogênese.

A coqueluche é uma doença altamente contagiosa que ocorre principalmente em bebês e crianças pequenas, e exibe distribuição mundial. Ocorre raramente nos Estados Unidos em decorrência do amplo uso da vacina. No entanto, um

aumento no número de casos durante os anos 2000-2003 levou à recomendação da administração de uma imunização de reforço adicional (ver Prevenção).

Vários fatores desempenham papel na patogênese:

(1) A adesão do organismo aos cílios das células epiteliais é mediada por uma proteína presente nos pili, denominada hemaglutinina filamentososa. Anticorpos contra a hemaglutinina filamentososa inibem a adesão e protegem contra a doença.

(2) A **toxina pertussis** estimula a adenilato ciclase a catalisar a adição de adenosina difosfato ribose, um processo denominado ADP-ribosilação, à subunidade inibitória do complexo proteína G (proteína G_i). Isto resulta em estimulação prolongada da adenilato ciclase e uma consequente elevação de adenosina monofosfato (AMP) cíclico e da atividade da proteína quinase dependente de AMP cíclico. A toxina também possui um domínio que medeia sua ligação a receptores da superfície das células epiteliais do trato respiratório.

A toxina pertussis também causa uma acentuada **linfocitose** no sangue dos pacientes acometidos por coqueluche. A toxina inibe a transdução de sinal pelos receptores de quimiocina, resultando na incapacidade de os linfócitos penetrarem no tecido linfoide, como baço e linfonodos. Uma vez que os linfócitos não penetram no tecido linfoide, há um aumento em seu número no sangue (ver a discussão sobre quimiocinas no Capítulo 58). A inibição da transdução de sinal pelos receptores de quimiocinas também é causada pela ADP-ribosilação da proteína G_i .

(3) Os organismos também sintetizam e exportam adenilato ciclase. Essa enzima, quando captada por células fagocitárias (p. ex., neutrófilos), pode inibir sua atividade bactericida. Mutantes bacterianos desprovidos de atividade de ciclase são avirulentos.

(4) A citotoxina traqueal é um fragmento do peptídeo-glicano bacteriano, que danifica as células ciliadas do trato respiratório. A citotoxina traqueal aparentemente atua em conjunto com a endotoxina, induzindo óxido nítrico, que mata as células epiteliais ciliadas.

Achados clínicos

Coqueluche é uma traqueobronquite aguda que se inicia com sintomas brandos do trato respiratório superior, seguidos por severa tosse paroxística, que perdura de 1 a 4 semanas. O padrão paroxístico caracteriza-se por crises de tosse espasmódica, acompanhadas pela produção de quantidades copiosas de muco, terminando com uma inspiração em “grito”, à medida que o ar passa pela glote estreitada. Apesar da gravidade dos sintomas, o organismo restringe-se ao trato respiratório e as hemoculturas são negativas. Uma leucocitose acentuada é observada, com até 70% de leucócitos. Embora anóxia do sistema nervoso central e exaustão possam ocorrer como resultado da tosse severa, o óbito deve-se principalmente à pneumonia.

O quadro clássico da coqueluche descrito acima ocorre principalmente em crianças pequenas. Em adultos, a infecção por *B. pertussis* manifesta-se frequentemente por tosse paroxística de gravidade variável, perdurando por semanas. Com frequência, o “grito” característico é ausente, o que dificulta o reconhecimento da tosse como sendo causada por esse organismo. Em uma conduta clínica correta, adultos apresentando tosse por várias semanas (frequentemente referida como tosse de 100 dias) devem ser avaliados quanto à presença de infecção por *B. pertussis*.

Diagnóstico laboratorial

O organismo pode ser isolado a partir de *swabs* nasofaríngeos coletados durante o estágio paroxístico. O meio de Bordet-Gengou,¹ utilizado com esse propósito, contém porcentagem elevada de sangue (20-30%) a fim de inativar os inibidores presentes no ágar.

A identificação do organismo isolado pode ser realizada por aglutinação com o antissoro específico ou por coloração com anticorpo fluorescente. Contudo, o organismo cresce de forma muito lenta em cultura, de modo que a coloração direta com anticorpo fluorescente dos espécimes nasofaríngeos é frequentemente utilizada para o diagnóstico. Testes baseados na reação de polimerização em cadeia são altamente específicos e sensíveis, devendo ser empregados quando disponíveis.

O isolamento do organismo em pacientes apresentando tosse prolongada é frequentemente difícil. Testes sorológicos, que detectam a presença do anticorpo no soro do paciente, podem ser utilizados para o seu diagnóstico.

Tratamento

A eritromicina reduz o número de organismos na garganta e diminui o risco de complicações secundárias, mas tem pouca influência no curso da doença, uma vez que as toxinas já causaram danos à mucosa respiratória. Cuidados de apoio, como, por exemplo, terapia oxigênica e sucção do muco durante o estágio paroxístico, são importantes, especialmente em bebês.

Prevenção

Existem duas vacinas: uma vacina acelular contendo proteínas purificadas derivadas do organismo e uma vacina morta contendo *B. pertussis* inativados. A **vacina acelular**, consistindo em cinco antígenos purificados do organismo, atualmente encontra-se em uso nos Estados Unidos. O principal imunógeno dessa vacina é a toxina pertussis inativada (toxóide pertussis). O toxóide presente na vacina consiste na toxina pertussis inativada geneticamente pela introdução de duas modificações de aminoácidos, eliminando sua atividade de ADP-ribosilação, porém mantendo sua antigenicidade.

¹ Os cientistas franceses pioneiros no isolamento do organismo em 1906.

Essa é a primeira vacina a conter um toxoide inativado geneticamente. Outros antígenos pertussis presentes na vacina são hemaglutinina filamentosa, pertactina e fimbrias do tipo 2 e 3. A vacina acelular acarreta menos efeitos colaterais do que a vacina morta.

A vacina contra a coqueluche é geralmente administrada em combinação com os toxoides diftérico e tetânico (DTaP) em três doses, a partir dos 2 meses de idade. Recomenda-se uma dose de reforço aos 12-15 meses de idade e outra por ocasião do ingresso da criança na escola. Devido à ocorrência de surtos durante os anos 2000-2003, especialmente entre adolescentes, recomenda-se uma dose de reforço àqueles com idade entre 10 e 18 anos. Essa vacina, denominada Boostrix, também contém os toxoides diftérico e tetânico. Uma segunda vacina, denominada Adacel, também contém os toxoides diftérico e tetânico, sendo aprovada para uso não somente em adolescentes, mas também em adultos com idade até 64 anos.

A vacina morta não é mais recomendada nos Estados Unidos devido a suspeitas de causar vários efeitos colaterais, incluindo encefalopatia pós-vacinal em uma taxa de aproximadamente um caso por milhão de doses administradas. A vacina morta é utilizada em vários outros países.

A eritromicina é útil na prevenção da doença em indivíduos não imunizados e expostos. Também deve ser administrada em crianças imunizadas, com idade abaixo de 4 anos, que foram expostas, uma vez que a imunidade induzida pela vacina não confere proteção total.

LEGIONELLA

Doença

L. pneumophila (e outras legionelas) causa pneumonia em pacientes imunocomprometidos, tanto na comunidade quanto em hospitais. O gênero recebeu a denominação devido ao famoso surto de pneumonia entre os participantes da convenção da Legião Americana na Filadélfia em 1976 (doença dos legionários).

Propriedades importantes

As legionelas são bacilos gram-negativos que se **coram fracamente pela coloração de Gram padrão**. Possuem, no entanto, uma parede celular do tipo gram-negativa e um maior tempo do contracorante safranina aumenta a visibilidade. As legionelas presentes em seções de biópsia pulmonar não são coradas pelo método padrão de hematoxilina e eosina (HeE); assim, métodos especiais, como a coloração de Dieterle de impregnação pela prata, são utilizados para visualizar os organismos.

Durante o surto de 1976, as primeiras tentativas de cultivo dos organismos em meios de cultura comuns falharam, isso porque o organismo requer uma alta concentração de ferro e cisteína. Os meios de cultura suplementados com estes nutrientes propiciam o crescimento.

L. pneumophila é responsável por aproximadamente 90% das pneumonias atribuídas a legionelas. Existem cerca de 30 outras espécies de *Legionella* que causam pneumonia; no entanto, a maioria dos demais 10% de casos é causada por duas espécies, *Legionella micdadei* e *Legionella bozemanii*.

Patogênese e epidemiologia

As legionelas estão associadas principalmente a **fontes ambientais de água**, como aparelhos de ar condicionado e torres de resfriamento de água. Surtos de pneumonia em hospitais foram atribuídos à presença do organismo em torneiras, pias e chuveiros. A porta de entrada é o trato respiratório, e as alterações patológicas ocorrem principalmente no pulmão. Entretanto, em casos severos, ocorre bacteriemia acompanhada por danos do endotélio vascular em múltiplos órgãos, especialmente cérebro e rins. O principal fator de virulência do organismo é o lipopolissacarídeo (endotoxina). Não são produzidas exotoxinas.

O candidato típico para a doença dos legionários seria um homem idoso, fumante e consumidor de quantidades substanciais de álcool. Pacientes com AIDS, câncer, transplantados (especialmente transplantes renais) ou pacientes submetidos a tratamento com corticosteroides são predispostos à pneumonia por *Legionella*, indicando que a **imunidade mediada por células** corresponde ao mecanismo de defesa mais importante. Apesar da transmissão do organismo pelo ar, a disseminação interpessoal *não* ocorre, conforme demonstrado pela não ocorrência de casos secundários em contatos próximos dos pacientes.

Achados clínicos

O quadro clínico pode variar desde enfermidade branda similar à gripe até uma pneumonia severa, acompanhada de confusão mental, diarreia não sanguinolenta, proteinúria e hematuria microscópica. Embora a tosse seja um sintoma proeminente, o escarro é frequentemente reduzido e não purulento. A hiponatremia (sódio sérico ≤ 130 mEq/l) é um importante achado laboratorial, observado com maior frequência em pneumonias causadas por *Legionella* do que naquelas causadas por outras bactérias. A maioria dos casos regride espontaneamente em 7-10 dias, mas, em idosos ou pacientes imunocomprometidos, a infecção pode ser fatal.

A legionelose é uma **pneumonia atípica**² e deve ser diferenciada de outras pneumonias similares, como pneumonia por *Mycoplasma*, pneumonia viral, psitacose e febre Q.

A febre Pontiac é uma forma branda, similar à gripe, de infecção por *Legionella*, que não resulta em pneumonia. A denominação “Pontiac” é derivada da cidade de Michigan, que foi sítio de um surto em 1968.

² Uma pneumonia é atípica quando seu agente etiológico não pode ser isolado em meios laboratoriais comuns, ou quando seu quadro clínico não se assemelha àquele da pneumonia pneumocócica típica.

Diagnóstico laboratorial

Colorações de Gram de escarro revelam diversos neutrófilos, porém com ausência de bactérias. O organismo **não cresce em meios comuns** em uma cultura de escarro ou sangue, porém crescerá em ágar carvão-levedura, um meio especial, suplementado com ferro e cisteína. O diagnóstico geralmente depende da observação de um aumento significativo no título de anticorpos no soro da fase convalescente por meio do ensaio de imunofluorescência indireta. A detecção de antígenos de *L. pneumophila* na urina é uma forma rápida de realizar-se o diagnóstico. Havendo disponibilidade de tecido, é possível demonstrar a presença de antígenos de *Legionella* em tecido pulmonar infectado utilizando-se a coloração com anticorpo fluorescente. O título de aglutinação a frio não se eleva na pneumonia por *Legionella*, ao contrário da pneumonia por *Mycoplasma*.

Tratamento

Azitromicina ou eritromicina (com ou sem rifampina) correspondem ao tratamento de escolha. Certas fluoroquinolonas, como levofloxacina e trovafloxacina, são também fármacos de escolha. Esses fármacos são efetivos não somente

contra *L. pneumophila*, mas também contra *Mycoplasma pneumoniae* e *Streptococcus pneumoniae*. O organismo frequentemente produz β -lactamase, de modo que as penicilinas e as cefalosporinas são menos eficazes.

Prevenção

A prevenção envolve a redução do consumo de cigarros e álcool, eliminação de aerossóis oriundos de fontes de água e redução da incidência de *Legionella* nos suprimentos de água em hospitais por meio de temperaturas elevadas e hipercloreção. Não há vacina.

RESUMO DOS ORGANISMOS

Breves resumos sobre os organismos descritos neste capítulo iniciam-se na página 496. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

Bacilos Gram-Negativos Associados a Fontes Animais (Organismos Zoonóticos)

20

As zoonoses são doenças causadas por organismos adquiridos a partir de animais. Existem zoonoses bacterianas, virais, fúngicas e parasitárias. Alguns organismos zoonóticos são adquiridos diretamente do reservatório animal, enquanto outros são transmitidos por vetores, como mosquitos, pulgas ou carrapatos.

Há quatro bacilos gram-negativos de importância médica associados a importantes reservatórios animais: espécies de *Brucella*, *Francisella tularensis*, *Yersinia pestis* e *Pasteurella multocida* (Tabela 20-1).

BRUCELLA

Doença

As espécies de *Brucella* causam a brucelose (febre ondulante).

Propriedades importantes

As brucelas são bacilos gram-negativos acapsulados. Há três importantes patógenos de humanos e seus reservatórios animais são *Brucella melitensis* (caprinos e ovinos), *Brucella abortus* (gado bovino) e *Brucella suis* (suínos).

Patogênese e epidemiologia

Os organismos penetram no corpo **pela ingestão de produtos lácteos contaminados** ou **pela epiderme** devido ao contato direto em ambientes de trabalho, como um abatedouro. Localizam-se no **sistema reticuloendotelial**, isto é, linfonodos, fígado, baço e medula óssea. Vários organismos são mortos por macrófagos, porém alguns sobrevivem no interior dessas células, onde são protegidos dos anticorpos. A resposta do hospedeiro é de natureza granulomatosa, com linfócitos e células epitelioides gigantes, podendo progredir para a formação de abscessos focais e caseificação. O mecanismo de patogênese desses organismos não está bem definido, exceto quanto ao envolvimento da endotoxina; isto é,

quando os polissacarídeos do antígeno O são perdidos pela porção externa da endotoxina, o organismo perde sua virulência. Não há produção de exotoxinas.

Um queijo importado, produzido a partir de leite de cabra não pasteurizado no México ou na região do Mediterrâneo, foi uma fonte de infecção por *B. melitensis* nos Estados Unidos. A doença ocorre em nível mundial, sendo, contudo, rara nos Estados Unidos, uma vez que a pasteurização do leite mata o organismo.

Achados clínicos

Após um período de incubação de 1-3 semanas, ocorrem sintomas inespecíficos, como febre, calafrios, fadiga, mal-estar geral, anorexia e perda de peso. A manifestação pode ser aguda ou gradativa. O padrão de febre ondulante (elevação e redução), que dá nome à doença, ocorre em uma minoria de pacientes. Linfonodos, fígado e baço aumentados são frequentemente observados. A pancitopenia ocorre. As infecções por *B. melitensis* tendem a ser mais severas e prolongadas, enquanto aquelas causadas por *B. abortus* são autolimitantes. A osteomielite é a complicação mais frequente, e a disseminação secundária interpessoal é rara.

Diagnóstico laboratorial

A recuperação do organismo requer o uso de meios de cultura enriquecidos e incubação em atmosfera com 10% de CO₂. O organismo pode ser presumivelmente identificado com o uso do teste de aglutinação em lâmina com antissoro contra *Brucella*, sendo a espécie identificada por meio de testes bioquímicos. Quando organismos não são isolados, a análise de uma amostra de soro do paciente visando a detecção de um aumento no título de anticorpos contra *Brucella* pode ser utilizada para realizar o diagnóstico. Na ausência de um espécime de soro da fase aguda, um título de pelo menos 1:160 na amostra de soro da fase convalescente é diagnóstico.

Tabela 20-1 Bacilos gram-negativos associados a fontes animais

Espécie	Doença	Fonte da infecção em humanos	Mecanismo de transmissão do animal para o humano	Diagnóstico
Espécies de <i>Brucella</i>	Brucelose	Suínos, gado bovino, caprinos, ovinos	Laticínios; contato com tecidos animais	Sorologia ou cultura
<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia	Coelhos, veados, carrapatos	Contato com tecidos animais; carrapatos	Sorologia
<i>Yersinia pestis</i>	Peste	Roedores	Picada de pulga	Imunofluorescência ou cultura
<i>Pasteurella multocida</i>	Celulite	Gatos, cães	Mordedura por gato ou cão	Cultura do ferimento

Tratamento

O tratamento de escolha é tetraciclina e rifampina. Não há resistência significativa a esses fármacos.

Prevenção

A prevenção da brucelose envolve a pasteurização do leite, a imunização de animais e o abate dos animais infectados. Não há vacina para humanos.

FRANCISELLA

Doença

Francisella tularensis causa tularemia.

Propriedades Importantes

F. tularensis é um bacilo gram-negativo, pequeno e pleomórfico. Ele apresenta um único tipo sorológico. Existem dois biotipos, A e B, diferenciados principalmente por sua virulência e epidemiologia. O tipo A é mais virulento, sendo encontrado principalmente nos Estados Unidos, enquanto o tipo B é menos virulento e encontrado principalmente na Europa.

Patogênese e epidemiologia

F. tularensis é notável devido à ampla variedade de animais que infecta e a amplitude de sua distribuição nos Estados Unidos. Esse organismo é enzoótico (endêmico em animais) em todos os estados americanos, contudo a maioria dos casos em humanos ocorre na área rural de Arkansas e Missouri. O organismo foi isolado de mais de 100 espécies diferentes de **animais silvestres**, dos quais os mais importantes são coelhos, veados e uma variedade de roedores. As bactérias são transmitidas entre esses animais por vetores, como **carrapatos**, ácaros e piolhos, especialmente carrapatos *Dermacentor* que se alimentam do sangue de coelhos silvestres. O carrapato mantém a cadeia de transmissão ao transmitir as bactérias a sua descendência pela via transovariana. Nesse processo, as bactérias são transmitidas por meio dos estágios de ovo, larva e ninfa até os carrapatos adultos, capazes de transmitir a infecção.

Os humanos são hospedeiros acidentais, considerados “becos sem saída”, que adquirem a infecção com mais fre-

quência ao serem picados pelo vetor, ou pelo contato da pele com o animal durante a remoção do couro. Em casos raros, o organismo é ingerido na carne infectada, causando tularemia gastrointestinal, ou inalado, causando pneumonia. Não ocorre disseminação interpessoal. Nos Estados Unidos, o principal tipo de tularemia corresponde à tularemia transmitida por carrapato a partir de um coelho reservatório.

O organismo penetra através da pele, formando, na maioria dos casos, uma úlcera no sítio de entrada. Em seguida, localiza-se nas células do sistema reticuloendotelial, originando granulomas. Necrose caseosa e abscessos também podem ocorrer. Os sintomas são causados principalmente pela endotoxina. Não foram identificadas exotoxinas.

Achados clínicos

A doença apresenta-se de formas variadas, desde a manifestação súbita de uma síndrome similar à gripe até uma manifestação prolongada, com febre baixa e adenopatia. Aproximadamente 75% dos casos são do tipo “ulceroglandular”, em que o sítio de entrada sofre ulceração e os linfonodos locais apresentam-se intumescidos e dolorosos. Outras formas menos frequentes de tularemia incluem a forma glandular, oculoglandular, tifoide, gastrointestinal e pulmonar. A doença geralmente confere imunidade permanente.

Diagnóstico laboratorial

Raramente são realizadas tentativas de cultivo do organismo em laboratório, devido ao elevado risco de infecção dos profissionais laboratoriais por inalação e à rara disponibilidade do meio de cultura especial com cisteína requerido para o crescimento. O método diagnóstico empregado com maior frequência é o teste de aglutinação empregando amostras de soro da fase aguda e convalescente. A coloração com anticorpo fluorescente do tecido infectado pode ser utilizada quando disponível.

Tratamento

A estreptomicina é o fármaco de escolha. Não há resistência significativa a antibióticos.

Prevenção

A prevenção envolve evitar tanto ser picado por carrapatos quanto a manipulação de animais silvestres. Há uma vaci-

na bacteriana viva, atenuada, administrada apenas em indivíduos cuja ocupação os coloca em contato próximo com animais silvestres, como caçadores. A vacina é experimental, não sendo comercializada, mas pode ser obtida no *US Army Medical Research Command* (Comando de Pesquisa Médica do Exército de US), Fort Detrick, em Maryland. Essa vacina e a vacina com o bacilo de Calmette-Guérin (BCG) contra tuberculose são as duas únicas vacinas bacterianas vivas utilizadas em humanos.

YERSINIA

Doença

Yersinia pestis é o agente da peste, também conhecida como peste negra, o flagelo da Idade Média. É também uma doença contemporânea, ocorrendo no oeste dos Estados Unidos, assim como em vários outros países do mundo. Duas espécies de menor importância, quais sejam, *Yersinia enterocolitica* e *Yersinia pseudotuberculosis*, são descritas no Capítulo 27.

Propriedades importantes

Y. pestis é um bacilo gram-negativo pequeno que exibe coloração bipolar, isto é, assemelha-se a um alfinete de segurança, com uma área central clara. Organismos recém-isolados possuem uma cápsula composta por um complexo polissacarídeo-proteína. A cápsula pode ser perdida após repiques no laboratório, sendo a perda da cápsula acompanhada da perda de virulência. É uma das bactérias **mais virulentas** conhecidas, exibindo uma DI_{50} extremamente baixa; ou seja, 1-10 organismos são capazes de causar a doença.

Patogênese e epidemiologia

O bacilo da peste foi endêmico em roedores silvestres da Europa e da Ásia por milhares de anos, mas foi introduzido na América do Norte por volta de 1900, provavelmente carregado por um rato trazido por navio até um porto da Califórnia. Atualmente, é endêmico em roedores silvestres do oeste dos Estados Unidos, embora 99% dos casos de peste ocorram no sudeste da Ásia.

O ciclo enzoótico (silvestre) consiste na transmissão entre **roedores silvestres por meio das pulgas**. Nos Estados Unidos, os cães selvagens são o principal reservatório. Os roedores são relativamente resistentes à doença; a maioria é assintomática. Os humanos são hospedeiros acidentais e, nos Estados Unidos, os casos de peste ocorrem como resultado da picada por uma pulga que faça parte do ciclo silvestre.

O ciclo urbano, que não ocorre nos Estados Unidos, consiste na transmissão das bactérias entre ratos urbanos, tendo como vetor a **pulga de rato**. Esse ciclo predomina em situações de sanitização inadequada, por exemplo, em períodos de guerra, quando os ratos proliferam e estabelecem contato com as pulgas do ciclo silvestre.

Os eventos que ocorrem no interior da pulga são fascinantes e também essenciais. A pulga ingere a bactéria ao

sugar o sangue de um roedor bacteriêmico. O sangue coagula-se no estômago da pulga como resultado da ação da enzima coagulase, sintetizada pelas bactérias. As bactérias são aprisionadas pela fibrina e proliferam, atingindo grandes números. A massa de organismos e fibrina bloqueiam o proventrículo do trato intestinal da pulga, e, durante picada seguinte, a pulga regurgita os organismos no outro animal. Uma vez que o proventrículo encontra-se bloqueado, a pulga não consegue se nutrir, torna-se mais faminta, perde sua seletividade pelos roedores hospedeiros naturais, passando a picar mais prontamente humanos.

Os organismos inoculados durante a picada disseminam-se para os linfonodos locais, que se tornam intumescidos e sensíveis. Esses linfonodos intumescidos são os **bubões**, que conferiram a denominação **peste bubônica** à doença. Os organismos podem atingir altas concentrações no sangue (bacteremia) e disseminam-se, originando abscessos em vários órgãos. Os **sintomas relacionados à endotoxina**, incluindo coagulação intravascular disseminada e hemorragias cutâneas, provavelmente deram origem ao termo **peste negra**.

Além dos ciclos de transmissão silvestre e urbano, pode ocorrer a transmissão do organismo por gotículas respiratórias derivadas de pacientes com peste pneumônica.

O organismo apresenta vários fatores que contribuem para sua virulência: (1) o antígeno capsular do envelope, denominado F-1, que protege contra a fagocitose, (2) endotoxina, (3) uma exotoxina, e duas proteínas conhecidas por (4) antígeno V e (5) antígeno W. Os antígenos V e W permitem que o organismo sobreviva e cresça intracelularmente, porém seu mecanismo de ação é desconhecido. A ação da exotoxina é desconhecida.

Outros fatores que contribuem para a extraordinária patogenicidade de *Y. pestis* são um grupo de fatores de virulência, coletivamente denominados **Yops** (do inglês, *Yersinia outer proteins*, **proteínas externas de Yersinia**). Essas proteínas são injetadas na célula humana por meio de sistemas de secreção do tipo III e inibem a fagocitose e a produção de citocinas pelos macrófagos e neutrófilos. Por exemplo, uma das proteínas Yop (YopJ) é uma protease que cliva duas proteínas de vias de transdução de sinal requeridas para a indução da síntese do fator de necrose tumoral. Isso inibe a ativação de nossas defesas e contribui para a capacidade do organismo replicar-se rapidamente no interior do indivíduo infectado.

Achados clínicos

A peste bubônica, que é a forma mais frequente, manifesta-se por dor e intumescimento dos linfonodos localizados próximos ao sítio da picada da pulga e sintomas sistêmicos, como febre alta, mialgia e prostração. Os linfonodos afetados aumentam e tornam-se bastante sensíveis. Esses bubões são um achado inicial característico. Choque séptico e pneumonia são os principais eventos subsequentes de risco à vida. A pes-

te pneumônica pode ser decorrente da inalação de aerossóis ou a partir de êmbolos sépticos que atingem os pulmões. A peste bubônica não tratada é fatal em aproximadamente metade dos casos, ao passo que a peste pneumônica quando não tratada é invariavelmente fatal.

Diagnóstico laboratorial

O esfregaço e a cultura de sangue ou pus oriundos do bubão consistem no melhor procedimento diagnóstico. Cuidados extremos devem ser adotados pelo médico durante a aspiração do pus, assim como pelos profissionais do laboratório durante o cultivo, a fim de não criar aerossóis capazes de transmitir a infecção. A coloração de Giemsa ou Wayson revela a típica aparência de alfinete de segurança do organismo, de forma mais eficiente que a coloração de Gram. A coloração com anticorpo fluorescente pode ser utilizada para identificar o organismo em tecidos. Uma elevação no título de anticorpos contra o antígeno do envoltório pode ser útil retrospectivamente.

Tratamento

O tratamento de escolha consiste em uma combinação de estreptomicina e tetraciclina, embora a estreptomicina possa ser administrada de forma isolada. Não há resistência significativa a antibióticos. Diante da rápida progressão da doença, o tratamento deve ser iniciado antes dos resultados da cultura bacteriológica. Geralmente, a incisão e drenagem dos bubões não são necessárias.

Prevenção

A prevenção da peste envolve o controle da disseminação de ratos em áreas urbanas, a prevenção da entrada de ratos no país por navio ou avião, bem como a prevenção de picadas por pulgas e do contato com roedores silvestres mortos. Um paciente acometido por peste deve ser mantido em isolamento rigoroso (quarentena) por 72 horas após o início da terapia antibiótica. Apenas os contatos próximos devem receber tetraciclina profilática, embora todos os contatos devam ser monitorados quanto ao surgimento de febre. Ainda, deve ser obrigatória a notificação, às autoridades de saúde pública, da ocorrência de um caso de peste.

Uma vacina consistindo em organismos mortos por formalina confere proteção parcial contra a peste bubônica, mas não contra a peste pneumônica. Essa vacina foi utilizada pelas Forças Armadas durante a guerra do Vietnã, mas não é recomendada para turistas que viajam para o sudeste asiático.

PASTEURELLA

Doença

Pasteurella multocida causa infecções de ferimentos associadas a mordeduras por gatos e cães.

Propriedades importantes

P. multocida é um bacilo gram-negativo curto e capsulado, que exibe coloração bipolar.

Patogênese e epidemiologia

O organismo é membro da microbiota normal da cavidade oral de diversos animais, particularmente **gatos e cães domésticos**, sendo transmitido pela **mordedura**. Cerca de 25% das mordeduras por animais são infectadas pelo organismo, com as suturas atuando como um fator predisponente à infecção. A maioria das infecções por mordedura é polimicrobiana, havendo a presença de uma variedade de organismos anaeróbios facultativos e anaeróbios, além de *P. multocida*. A patogênese não é totalmente conhecida, exceto quanto ao fato de a cápsula ser um fator de virulência e a endotoxina encontrar-se na parede celular. Não são produzidas exotoxinas.

Achados clínicos

Uma celulite de disseminação rápida no sítio de uma mordedura por animal é indicativa de infecção por *P. multocida*. O período de incubação é curto, geralmente inferior a 24 horas. A osteomielite pode ser uma complicação especialmente em casos de mordeduras por gatos, uma vez que os dentes proeminentes e afiados dos gatos podem inocular o organismo sob o perióstio.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é realizado com base na observação do organismo em cultura de uma amostra coletada do sítio do ferimento.

Tratamento

A penicilina G é o tratamento de escolha. Não há significativa resistência a antibióticos.

Prevenção

Indivíduos que sofreram mordedura por gato devem receber ampicilina a fim de prevenir a infecção por *P. multocida*. As mordeduras por animais, especialmente mordeduras por gato, não devem ser suturadas.

RESUMO DOS ORGANISMOS

Resumos sucintos sobre os organismos descritos neste capítulo iniciam-se na página 497. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

As micobactérias são bacilos (bastonetes) aeróbios **acidorresistentes** (ver Prancha Colorida 11). Esses organismos não são gram-positivos, nem gram-negativos, isto é, são fracamente corados pelos corantes utilizados na coloração de Gram. As micobactérias são, virtualmente, as únicas bactérias acidorresistentes. (Com a exceção de *Nocardia asteroides*, a principal causa de nocardiose, que também é acidorresistente.) O termo “acidorresistente” refere-se à capacidade de um organismo reter o corante carbolfucsina, apesar do tratamento subsequente com uma mistura etanol-ácido clorídrico. O elevado teor lipídico (aproximadamente 60%) de sua parede celular torna as micobactérias acidorresistentes.

Os principais patógenos são *Mycobacterium tuberculosis*, a causa da tuberculose, e *Mycobacterium leprae*, o agente da hanseníase. Micobactérias atípicas, como o complexo *Mycobacterium avium-intracellulare* e *Mycobacterium kansasii*, podem causar doença similar à tuberculose, porém são patógenos menos frequentes. Micobactérias de crescimento rápido, como *Mycobacterium chelonae*, causam doença em pacientes imunocomprometidos de forma ocasional ou em indivíduos que receberam dispositivos prostéticos implantáveis (Tabela 21-1). As características clínicas de três importantes micobactérias são descritas na Tabela 21-2.

MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

Doença

Este organismo causa a tuberculose. Em nível mundial, *M. tuberculosis* causa mais mortes do que qualquer outro agente microbiano. Aproximadamente um terço da população mundial encontra-se infectada por esse organismo. Anualmente, estima-se que 3 milhões de pessoas morrem devido à tuberculose, com a ocorrência de 8 milhões de novos casos a cada ano.

Propriedades importantes

M. tuberculosis **crece lentamente** (i.e., seu tempo de geração corresponde a 18 horas, contrariamente à maioria das bactérias, que são capazes de duplicar seu número em 1 hora ou menos). Pelo fato de o crescimento ser tão lento, as culturas de espécimes clínicos devem ser mantidas por 6-8 semanas antes de serem consideradas negativas. *M. tuberculosis* pode ser cultivado em meios bacteriológicos, ao contrário de *M. leprae*. Os meios utilizados para seu crescimento (p. ex., meio de Löwenstein-Jensen) contêm nutrientes complexos (p.ex., gema do ovo) e corantes (p. ex., verde malaquita). Os corantes inibem a microbiota normal indesejada presente em amostras de escarro.

M. tuberculosis é um organismo **aeróbio obrigatório**, o que explica sua preferência em causar doenças em tecidos altamente oxigenados como o lobo superior do pulmão e rins. Sua parede celular contém vários lipídeos complexos: (1) ácidos graxos de cadeia longa (C_{78} - C_{90}), denominados **ácidos micólicos**, que contribuem para a acidorresistência do organismo; (2) cera D, um dos componentes ativos do adjuvante de Freund, empregado para intensificar a resposta imune contra vários antígenos em animais experimentais; e (3) fosfatídeos, que desempenham papel na necrose caseosa.

O **fator corda** (dimicolato de trealose) está correlacionado à virulência do organismo. Linhagens virulentas crescem em um padrão característico, similar a uma corda com aspecto de “serpentina”, não observado em linhagens não virulentas. O organismo também contém diversas proteínas que, quando combinadas com as ceras, promovem uma hipersensibilidade tardia. Essas proteínas são os antígenos utilizados no teste cutâneo de **PPD** (do inglês, *purified protein derivative*, derivado proteico purificado) (também conhecido como teste cutâneo de tuberculina). Um lipídeo

Tabela 21-1 Micobactérias de importância médica

Espécie	Crescimento em meios bacteriológicos	Temperatura preferencial <i>in vivo</i> (°C)	Fonte ou mecanismo de transmissão
<i>M. tuberculosis</i>	Lento (semanas)	37	Gotículas respiratórias
<i>M. bovis</i>	Lento (semanas)	37	Leite de animais infectados
<i>M. leprae</i>	Ausente	32	Contato próximo prolongado
Micobactérias atípicas ¹			
<i>M. kansasii</i>	Lento (semanas)	37	Solo e água
<i>M. marinum</i>	Lento (semanas)	32	Água
Complexo <i>M. avium</i> – <i>intracellulare</i>	Lento (semanas)	37	Solo e água
Complexo <i>M. fortuitum</i> – <i>chelonae</i>	Rápido (dias)	37	Solo e água

¹Apenas exemplos representativos são apresentados.

localizado na parede celular bacteriana, denominado tioceroil dimicoserosato, é requerido para a patogênese no pulmão.

M. tuberculosis é relativamente resistente a ácidos e álcalis. NaOH é utilizado para concentrar espécimes clínicos; destrói bactérias indesejadas, células humanas e muco, porém não o organismo. *M. tuberculosis* é resistente à desidratação, de modo que sobrevive em escarro expectorado seco; essa propriedade pode ser importante em sua transmissão por aerossóis.

Linhagens de *M. tuberculosis* resistentes ao principal fármaco antimicobacteriano, a isoniazida (**hidrazida de ácido isonicotínico, INH**; do inglês, *isonicotinic acid hydrazide*), bem como linhagens resistentes a múltiplos antibióticos (denominadas linhagens **resistentes a múltiplos fármacos** ou **MDR**; do inglês, *multidrug resistant*), tornaram-se um problema mundial. Essa resistência é atribuída a uma ou mais mutações cromossômicas, uma vez que não foram encontrados plasmídeos nesse organismo. Uma dessas mutações ocorre em um gene envolvido na síntese de ácido micólico, enquanto outra ocorre no gene de catalase-peroxidase, enzima necessária à ativação da INH no interior da bactéria.

Transmissão e epidemiologia

M. tuberculosis é transmitido interpessoalmente por aerossóis respiratórios, sendo o pulmão o sítio inicial de infecção. No corpo, o micro-organismo localiza-se principalmente no interior de células reticuloendoteliais, por exemplo, **macrófagos**. Os **humanos correspondem ao reservatório natural** de *M. tuberculosis*; não há reservatório animal. A transmissão ocorre principalmente por aerossóis gerados pela tosse de indivíduos com “esfregaço-positivo”, isto é, aqueles cujo escarro contém bacilos detectáveis pela coloração acidorre-sistente. No entanto, cerca de 20% dos indivíduos são infectados por aerossóis produzidos pela tosse de indivíduos com “esfregaço-negativo”.

Nos Estados Unidos, a tuberculose é uma doença praticamente exclusiva de humanos. Em países em desenvolvimento, *Mycobacterium bovis* também causa tuberculose em humanos. *M. bovis* é encontrado em leite de vaca, o qual,

exceto quando pasteurizado, pode causar tuberculose gastrintestinal em humanos. A tuberculose ocorre somente em um pequeno número de indivíduos infectados. Nos Estados Unidos, a maioria dos casos de tuberculose está associada à reativação em homens idosos mal nutridos. O risco de infecção e doença é maior em indivíduos de baixo poder sócio-econômico, com moradia precária e má nutrição. Esses fatores, em vez de fatores genéticos, são provavelmente responsáveis pela alta taxa de infecção entre americanos nativos, afro-americanos e esquimós.

Patogênese

M. tuberculosis não produz exotoxinas, assim como não contém endotoxina em sua parede celular. De fato, nenhuma micobactéria produz toxinas. O organismo infecta preferencialmente macrófagos e outras células reticuloendoteliais. *M. tuberculosis* sobrevive e multiplica-se no interior de um vacúolo celular, denominado fagossomo. O organismo sintetiza uma proteína denominada “proteína repetitiva exportada” que impede a fusão do fagossomo com o lisossomo, permitindo, assim, que o organismo escape das enzimas degradativas do lisossomo.

As lesões são dependentes da presença do organismo e da resposta do hospedeiro, havendo dois tipos:

(1) **Lesões exsudativas**, que consistem em uma resposta inflamatória aguda e ocorrem principalmente nos pulmões, no sítio inicial da infecção;

(2) **Lesões granulomatosas**, que consistem em uma área central com células gigantes contendo bacilos tuberculosos, circundada por uma zona de células epitelioides. Essas células gigantes, denominadas **células gigantes de Langhans**, são um importante achado patológico das lesões tuberculosas. Um **tubérculo** consiste em um granuloma circundado por tecido fibroso que sofreu necrose caseosa central. Os tubérculos cicatrizam por fibrose e calcificação.

A lesão primária da tuberculose usualmente ocorre nos pulmões. A lesão exsudativa parenquimal e os linfonodos adjacentes são conjuntamente denominados **complexo de**

Tabela 21-2 Características clínicas de micobactérias importantes

Organismo	Principal sítio de infecção	Teste cutâneo em uso	Uso de terapia com múltiplos fármacos	Disponibilidade de vacina
<i>M. tuberculosis</i>	Pulmões	Sim	Sim	Sim
<i>M. avium-intracellulare</i>	Pulmões	Não	Sim	Não
<i>M. leprae</i>	Pele, nervos	Não	Sim	Não

Ghon. As lesões primárias geralmente ocorrem nos lobos inferiores, enquanto as lesões por reativação geralmente ocorrem nos ápices. As lesões de reativação ocorrem também em outros sítios bem oxigenados, como rins, cérebro e ossos. A reativação é observada principalmente em pacientes imunocomprometidos ou debilitados.

A disseminação do organismo pelo corpo ocorre por dois mecanismos:

(1) Um tubérculo pode erodir em um brônquio, perder seu conteúdo caseoso e, desse modo, disseminar o organismo para outras regiões dos pulmões, para o trato gastrointestinal, se deglutido, e para outros indivíduos quando expectorado.

(2) Pode se disseminar através da corrente sanguínea até vários órgãos internos. A disseminação pode ocorrer em um estágio precoce se a imunidade mediada por células for incapaz de conter a infecção inicial, ou em um estágio tardio se o indivíduo tornar-se imunocomprometido.

Imunidade e hipersensibilidade

Após a recuperação da infecção primária, a resistência ao organismo é mediada pela **imunidade celular**, isto é, por células T CD4-positivas e macrófagos. Anticorpos circulantes também são formados, porém não desempenham qualquer papel na resistência e não são utilizados para fins diagnósticos. Pacientes com deficiências na imunidade celular, como pacientes com AIDS, exibem maior risco de tuberculose disseminada e de risco à vida. Mutações no gene do receptor de γ -interferon são outra causa de imunidade celular defectiva que predispõe à tuberculose severa, o que enfatiza a importância da ativação de macrófagos por γ -interferon na defesa do hospedeiro contra *M. tuberculosis*.

A infecção prévia pode ser detectada por um resultado positivo no **teste cutâneo de tuberculina**, o qual é decorrente de uma reação de hipersensibilidade tardia. O **PPD** é utilizado como antígeno no teste cutâneo de tuberculina. A preparação de PPD de intensidade intermediária, que contém 5 unidades de tuberculina, é geralmente utilizada. O teste cutâneo é avaliado medindo-se o diâmetro da **induração** ao redor do sítio do teste cutâneo. Observe que deve ser encontrada **induração** (espessamento), e não apenas eritema (vermelhidão).

O diâmetro necessário para julgar o teste como positivo depende do estado do indivíduo submetido ao teste. Indurações de 15 mm ou mais são positivas para um indivíduo

que não apresenta fatores de risco conhecidos. A induração de 10 mm ou mais é positiva para um indivíduo que apresenta fatores de alto risco, como um indivíduo desabrigado, usuários de fármacos intravenosos, ou residentes de asilos. A induração de 5 mm ou mais é positiva para um indivíduo que apresenta deficiência na imunidade mediada por células, por exemplo, pacientes com AIDS, ou indivíduos que estabeleçam contato próximo com uma pessoa apresentando tuberculose ativa.

Um teste cutâneo positivo indica infecção prévia pelo organismo, porém não necessariamente doença ativa. O teste de tuberculina mostra-se positivo 4-6 semanas após a infecção. A imunização com a vacina BCG (ver página 166) pode provocar um teste positivo, porém as reações geralmente apresentam 5-10 mm e tendem a diminuir com o tempo. Indivíduos apresentando reações de PPD com 15 mm ou mais são consideradas infectadas por *M. tuberculosis*, mesmo que tenham recebido a vacina BCG. Um teste cutâneo positivo reverte-se para negativo em cerca de 5-10% dos indivíduos. Atualmente, a reversão para negativo é mais comum nos Estados Unidos que há alguns anos, uma vez que, nos dias atuais, existe menor probabilidade de um indivíduo ser exposto ao organismo e, conseqüentemente, menor probabilidade de receber um estímulo para o sistema imune.

O teste cutâneo por si *não* induz uma resposta positiva em uma pessoa que não tenha sido exposta ao organismo. Este pode, no entanto, “estimular” uma resposta fraca ou negativa em um indivíduo que tenha sido exposto, produzindo uma reação positiva. As implicações clínicas desse “efeito de reforço” estão além do objetivo deste livro.

A reatividade à tuberculina é mediada pelo ramo celular do sistema imune, e pode ser transferida por células T CD4-positivas, mas não pelo soro. A infecção pelo vírus do sarampo pode suprimir a imunidade mediada por células, resultando em uma perda de reatividade ao teste cutâneo de tuberculina e, em algumas circunstâncias, na reativação de organismos dormentes e da doença clínica.

Um gene denominado *Nramp* determina a resistência natural à tuberculose. Indivíduos que apresentam mutações no gene *Nramp* exibem taxa muito mais elevada de tuberculose clínica em comparação àqueles com o alelo normal. A proteína NRAMP localiza-se na membrana do fagossomo de macrófagos e desempenha importante papel na morte do organismo no interior do fagossomo.

Achados clínicos

Os achados clínicos são múltiplos e vários órgãos podem estar envolvidos. Febre, fadiga, suores noturnos e perda de peso são comuns. A tuberculose pulmonar provoca tosse e hemoptise. A escrófula corresponde à adenite cervical micobacteriana que se apresenta na forma de linfonodos intumescidos e que não são sensíveis, geralmente com distribuição unilateral. Tanto *M. tuberculosis* como *Mycobacterium scrofulaceum* causam escrófula. O eritema nodoso, caracterizado por nódulos sensíveis ao longo das superfícies extensoras da tíbia e da ulna, é uma manifestação de infecção primária observada em pacientes que estão controlando a infecção por meio de uma resposta potente mediada por células. A tuberculose miliar caracteriza-se por múltiplas lesões disseminadas, similares a grãos de alpiste. A meningite tuberculosa e a osteomielite tuberculosa, especialmente a osteomielite vertebral (doença de Pott), são importantes formas disseminadas.

A **tuberculose gastrintestinal** caracteriza-se por dor abdominal e diarreia, acompanhadas por sintomas mais gerais de febre e emagrecimento. Pode ocorrer obstrução ou hemorragia intestinal. A região ileocecal corresponde ao sítio mais frequentemente envolvido. A tuberculose do trato GI pode ser causada por *M. tuberculosis* deglutido após ter sido expectorado a partir de uma lesão pulmonar, ou por *M. bovis* ingerido a partir de produtos lácteos não pasteurizados. A **tuberculose orofaríngea** tipicamente apresenta-se na forma de uma úlcera indolor, acompanhada por adenopatia local.

Na **tuberculose renal**, ocorrem disúria, hematúria e dor de flanco. A “piúria estéril” é um achado característico. A urina contém leucócitos, no entanto as culturas de patógenos bacterianos comuns do trato urinário não exibem crescimento. Entretanto, as culturas micobacterianas são frequentemente positivas.

Observe que a maioria (aproximadamente 90%) das infecções por *M. tuberculosis* são assintomáticas. Embora possam existir algumas diferenças quanto à virulência entre linhagens do organismo, o determinante de maior importância da manifestação da doença corresponde à adequação da resposta imune mediada por células do hospedeiro. Por exemplo, pacientes com AIDS exibem uma taxa muito elevada de reativação a partir de uma infecção assintomática prévia, com rápida progressão da doença. Nesses pacientes, a doença causada por *M. tuberculosis* não tratada exibe taxa de mortalidade de 50%. Além disso, a administração de infliximab, um anticorpo monoclonal que neutraliza o fator de necrose tumoral (TNF, do inglês, *tumor necrosis factor*), promoveu a ativação de tuberculose latente em alguns pacientes. Infliximab é utilizado no tratamento de artrite reumatoide (ver Capítulo 66).

Diagnóstico laboratorial

A **coloração acidorresistente** do escarro ou de outros espécimes corresponde ao teste inicial usual. Para fins de avalia-

ção rápida, o corante auramina, que pode ser visualizado por microscopia de fluorescência, pode ser utilizado.

Após a digestão do espécime pelo tratamento com NaOH e concentração por centrifugação, o material é cultivado em meios especiais, como ágar Löwenstein-Jensen, por até 8 semanas. Esse micro-organismo *não* cresce em placa de ágar sangue. No meio líquido BACTEC, metabólitos radioativos são incorporados e o crescimento pode ser detectado pela produção de dióxido de carbono radioativo em cerca de 2 semanas. Um meio líquido é preferido para o isolamento, uma vez que o organismo cresce de forma mais rápida e reprodutível que em meio sólido. Se houver crescimento, o organismo pode ser identificado por meio de testes bioquímicos. Por exemplo, *M. tuberculosis* produz **niacina**, ao contrário de praticamente todas as demais micobactérias, sintetizando, também, catalase. Testes de identificação mais rápidos, que empregam sondas de DNA, encontram-se também disponíveis.

Uma vez que a resistência a fármacos, especialmente contra INH (ver a seguir), representa um problema, testes de suscetibilidade devem ser realizados. Todavia, o organismo cresce de forma muito lenta e os testes de suscetibilidade geralmente demandam várias semanas, período muito longo para orientar a escolha inicial dos fármacos. O **ensaio de luciferase**, capaz de detectar em poucos dias organismos resistentes a fármacos, consiste em um importante avanço. A luciferase é uma enzima isolada de vagalumes, que produz luz na presença de adenosina trifosfato (ATP). Se o organismo isolado do paciente for resistente, este não será danificado pelo fármaco, isto é, produzirá quantidade normal de ATP, e a luciferase produzirá a quantidade normal de luz. Quando o organismo for sensível ao fármaco, haverá menor produção de ATP, bem como de luz.

Há duas abordagens para o diagnóstico de infecções latentes. Uma consiste no teste cutâneo de PPD, conforme descrito anteriormente neste capítulo, na seção “Imunidade e Hipersensibilidade”. Uma vez que existem dificuldades para a interpretação do teste PPD, assim como para o retorno do indivíduo para a leitura do teste cutâneo, um teste laboratorial quantitativo mostra-se útil. Esse teste laboratorial consiste no teste de liberação de interferon gama, denominado QuantiFERON-TB. Nesse ensaio, as células sanguíneas do paciente são expostas a antígenos de *M. tuberculosis*, sendo medida a quantidade de interferon gama liberada pelas células.

Tratamento e resistência

A terapia com **múltiplos fármacos** é utilizada para prevenir a emergência de mutantes resistentes a fármacos durante a longa duração do tratamento (de 6 a 9 meses). (Organismos que se tornam resistentes a um dos fármacos serão inibidos pelo outro.) A **isoniazida** (INH), um fármaco bactericida, corresponde à base do tratamento. O tratamento da maioria dos pacientes acometidos por tuberculose pulmonar é rea-

lizado com três fármacos: INH, rifampina e pirazinamida. INH e rifampina são administradas por 6 meses, entretanto o tratamento com pirazinamida é interrompido após 2 meses. Em pacientes imunocomprometidos (p. ex., pacientes com AIDS), que apresentam doença disseminada, ou que provavelmente albergam organismos resistentes a INH, um quarto fármaco, o etambutol, é acrescentado, sendo todos os quatro fármacos administrados por um período de 9-12 meses. Embora a terapia seja geralmente administrada durante meses, o escarro do paciente torna-se **não infeccioso no período de 2-3 semanas**. A necessidade de terapia prolongada é atribuída (1) à localização intracelular do organismo, (2) ao material caseoso, que bloqueia a penetração do fármaco, (3) ao crescimento lento do organismo, e (4) às formas “persistentes” metabolicamente inativas no interior da lesão. Uma vez que os organismos metabolicamente inativos podem não ser mortos pelos fármacos antituberculose, o tratamento pode não erradicar a infecção, podendo ocorrer a reativação da doença no futuro.

O tratamento de infecções latentes (assintomáticas) consiste na administração de INH por 6-9 meses. (Esse regime era considerado profilático por reduzir o risco de surgimento de infecção sintomática no futuro.) Essa abordagem é empregada com maior frequência em pacientes assintomáticos, cujo teste cutâneo de PPD converteu-se recentemente a um resultado positivo. O risco de infecção sintomática é maior nos primeiros 2 anos após a infecção, de modo que a INH é particularmente indicada para estes “convertidos recentes”. A INH é também utilizada em crianças expostas a pacientes com tuberculose sintomática. Pacientes que recebem INH devem ser avaliados quanto à presença de hepatite induzida por fármacos, especialmente aqueles com idade acima de 35 anos. A rifampina pode ser utilizada em indivíduos expostos a linhagens resistentes a INH. Uma combinação de rifampina e pirazinamida não deve ser utilizada, uma vez que esta foi responsável por elevada taxa de dano hepático severo.

A resistência à INH e a outros fármacos antituberculose é observado com frequência crescente nos Estados Unidos, especialmente em imigrantes do sudeste asiático e da América Latina. Linhagens de *M. tuberculosis* **resistentes a múltiplos fármacos** (linhagens MDR) emergiram, principalmente em pacientes com AIDS. O padrão mais comum corresponde à resistência à INH e a rifampina, mas alguns isolados são resistentes a três ou mais fármacos. O tratamento de organismos MDR geralmente envolve o uso de quatro ou cinco fármacos, incluindo ciprofloxacina, amicacina, etionamida e cicloserina. As recomendações exatas dependem do padrão de resistência do isolado e não fazem parte do objetivo deste livro.

O tratamento prévio contra a tuberculose predispõe à seleção desses organismos MDR. **A não adesão ao tratamento**, isto é, pacientes que não completam o curso total da terapia, representa um fator importante para a sobrevivência de organismos resistentes. Uma abordagem para o problema

da não adesão corresponde à terapia diretamente observada (TDO), na qual profissionais da área de saúde observam o paciente que está recebendo a medicação.

As linhagens de *M. tuberculosis* resistentes a INH, rifampina, uma fluoroquinolona e, pelo menos, um fármaco adicional são denominadas linhagens XDR (altamente resistentes a fármacos, do inglês, *extensively drug resistant*). As linhagens XDR emergiram em 2005 na África do Sul, entre pacientes infectados por HIV.

Prevenção

A incidência da tuberculose começou a diminuir significativamente antes mesmo do advento da terapia medicamentosa nos anos 1940. Esse fato é atribuído às melhores condições de moradia e nutrição, que aumentaram a resistência dos hospedeiros. Atualmente, a prevenção da disseminação do organismo depende, em grande parte, da rápida identificação e do tratamento adequado de pacientes que expelem o organismo pela tosse. O uso de máscaras e outros procedimentos de isolamento respiratório para impedir a disseminação da doença para os profissionais médicos também é importante. A identificação de indivíduos expostos a pacientes com doença pulmonar ativa com tosse deve ser realizada.

Um componente importante da prevenção consiste na aplicação do teste cutâneo de PPD a fim de detectar convertidos recentes e realizar o tratamento de infecções latentes conforme descrito anteriormente. Grupos que devem ser avaliados com o teste cutâneo de PPD incluem indivíduos com infecção por HIV, contatos próximos de pacientes com tuberculose ativa, populações de baixa renda, alcoólatras e usuários de fármacos intravenosos, presidiários e indivíduos estrangeiros oriundos de países com alta incidência de tuberculose.

Uma vez que existem alguns problemas associados aos testes cutâneos de PPD, como a medida e interpretação dos resultados, e a inconveniência do paciente precisar retornar para a leitura do teste cutâneo, foi desenvolvido um teste laboratorial para detectar infecções latentes. Esse teste, denominado QuantiFERON-TB (QFT), mede a quantidade de γ -interferon liberada pelos linfócitos do paciente após a exposição ao PPD em cultura celular. O teste QFT requer apenas um único espécime de sangue e determina a quantidade de γ -interferon por meio de um teste ELISA.

A vacina BCG pode ser utilizada para induzir resistência parcial à tuberculose. A vacina contém uma linhagem de *M. bovis* viva e atenuada, denominada bacilo de Calmette-Guérin. A vacina é eficaz na prevenção do surgimento de tuberculose na forma de uma doença clínica, especialmente em crianças, embora não previna a infecção por *M. tuberculosis*. No entanto, um importante problema em relação à vacina é sua efetividade variável, que pode variar de 0% a 70%. É utilizada principalmente em regiões do mundo onde a incidência da doença é elevada. A vacina geralmente *não* é utilizada nos Estados Unidos em virtude de sua efetividade variável e

porque a incidência da doença é baixa, não compensando, portanto, seu custo.

A reatividade do teste cutâneo, induzida pela vacina administrada em crianças, desaparece com o tempo, e a interpretação da reação do teste cutâneo em adultos não é alterada pela vacina. Por exemplo, reações ao teste cutâneo de 10 mm ou mais não devem ser atribuídas à vacina, exceto quando esta foi administrada recentemente. Nos Estados Unidos, o uso da vacina limita-se a crianças pequenas que se encontram em contato próximo com indivíduos apresentando tuberculose ativa, e aos militares. A vacina BCG não deve ser administrada em indivíduos imunocomprometidos uma vez que os organismos BCG vivos podem causar doença disseminada.

A vacina BCG também é utilizada no tratamento de câncer de bexiga. A vacina é instilada na bexiga e atua na estimulação inespecífica da imunidade mediada por células, a qual pode inibir o crescimento das células do carcinoma.

A pasteurização do leite e a eliminação do gado bovino infectado são importantes para a prevenção de tuberculose intestinal.

MICOBACTÉRIAS ATÍPICAS

Várias espécies de micobactérias são caracterizadas como atípicas, uma vez que diferem em certos aspectos do protótipo, *M. tuberculosis*. Por exemplo, micobactérias atípicas são amplamente distribuídas no **meio ambiente** e não são patogênicas para cobaias, enquanto *M. tuberculosis* é encontrado apenas em humanos, sendo altamente patogênico para cobaias.

As micobactérias atípicas são classificadas em quatro grupos, de acordo com sua taxa de crescimento e se produzem pigmento em determinadas condições (Tabela 21-3). Os organismos do grupo I formam colônias com pigmentação amarelo-laranja somente quando expostos à luz (**fotocromogênicos**), enquanto os organismos do grupo II produzem o pigmento principalmente na ausência de luz (**escotocromogênicos**). As micobactérias do grupo III produzem pouco ou nenhum pigmento amarelo-laranja, independentemente da presença ou ausência de luz (**acromogênicos**). Contrariamente aos organismos dos três grupos anteriores, que crescem lentamente, os organismos do grupo IV exibem crescimento rápido, produzindo colônias em menos de 7 dias.

Grupo I (Fotocromogênicos)

M. kansasii causa doença pulmonar clinicamente semelhante à tuberculose. Por ser antigenicamente similar a *M. tuberculosis*, os pacientes apresentam teste cutâneo de tuberculina positivo com frequência. Seu hábitat no meio ambiente é desconhecido, mas as infecções causadas por esse organismo são observadas nos estados do centro-oeste e Texas. É suscetível aos fármacos antituberculose padrão.

Mycobacterium marinum causa “granuloma da piscina”, também conhecido como “granuloma do aquário”. Essas lesões ulcerantes granulomatosas ocorrem na pele no sítio de abrasões ocorridas em piscinas e aquários. O hábitat natural do organismo é a água doce e salgada. O tratamento com uma tetraciclina, como minociclina, é eficaz.

Grupo II (Escotocromogênicos)

M. scrofulaceum causa escrófula, uma adenite cervical granulomatosa, geralmente em crianças. (*M. tuberculosis* também causa escrófula.) O organismo penetra através da orofaringe e infecta os linfonodos adjacentes. Seu hábitat natural compreende fontes de água ambientais, mas foi também isolado como um saprófita do trato respiratório humano. A escrófula frequentemente pode ser curada pela excisão cirúrgica dos linfonodos afetados.

Grupo III (Acromogênicos)

O complexo *M. avium-intracellulare* (MAI, MAC) é composto por duas espécies, *M. avium* e *M. intracellulare*, cuja diferenciação por meio de testes laboratoriais padrão é bastante difícil. Elas causam doença pulmonar clinicamente indistinguível da tuberculose, principalmente em pacientes imunocomprometidos, como aqueles com AIDS que apresentam contagem de células CD4 inferior a 200/μl. MAI corresponde à causa bacteriana mais comum de doença em pacientes com AIDS. Os organismos são amplamente distribuídos no meio ambiente, incluindo água e solo, particularmente no sudeste dos Estados Unidos. São altamente resistentes a fármacos antituberculose e frequentemente é necessária a combinação de até seis fármacos para o tratamento adequado. Os atuais fármacos de escolha são a claritromicina e um ou mais dos seguintes fármacos: etambutol, rifabutina ou ciprofloxacina. A claritromicina atualmente é recomendada na prevenção da doença em pacientes com AIDS.

Tabela 21-3 Classificação de Runyon de micobactérias atípicas

Grupo	Taxa de crescimento	Formação de pigmento		Espécies típicas
		Claro	Escuro	
I	Lenta	+	-	<i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i>
II	Lenta	+	+	<i>M. scrofulaceum</i>
III	Lenta	-	-	Complexo <i>M. avium-intracellulare</i>
IV	Rápida	-	-	Complexo <i>M. fortuitum-chelonae</i>

Grupo IV (Micobactérias de crescimento rápido)

O complexo *Mycobacterium fortuitum-chelonae* é composto por duas espécies similares, *M. fortuitum* e *M. chelonae*. Esses organismos são saprófitas, encontrados principalmente no solo e na água, raramente causando doença em humanos. As infecções ocorrem principalmente em duas populações: (1) pacientes imunocomprometidos e (2) indivíduos com articulações prostéticas de quadril e fazendo uso de cateteres de longa duração. Infecções de pele e tecidos moles ocorrem no sítio de ferimentos puntiformes. Esses organismos são frequentemente resistentes à terapia antituberculose; a terapia com múltiplos fármacos em combinação, associada à excisão cirúrgica, pode ser requerida para o tratamento efetivo. Os atuais fármacos de escolha são amicacina e doxiciclina.

Mycobacterium abscessus é outra micobactéria de crescimento rápido adquirida a partir do meio ambiente. Causa infecções pulmonares, bem como infecções de pele, ossos e articulações. O organismo é altamente resistente a antibióticos.

Mycobacterium smegmatis é uma micobactéria de crescimento rápido, não associada a doenças humanas. O organismo é membro da microbiota normal do esmegma, o material que se acumula abaixo do prepúcio.

MYCOBACTERIUM LEPRAE

Doença

Este organismo é o agente da hanseníase.

Propriedades importantes

M. leprae **não foi cultivado** em laboratório, quer em meios artificiais quer em cultura celular. Pode ser cultivado em patas de camundongos ou em tatus.

Os humanos são os hospedeiros naturais, embora o tatu possa corresponder a um reservatório para a infecção humana. A temperatura ótima de crescimento (30°C) é inferior à temperatura corporal; desse modo, o organismo cresce preferencialmente na pele e em nervos superficiais. Cresce muito lentamente, apresentando um tempo de geração de 14 dias, o que o torna o patógeno bacteriano de humanos de crescimento mais lento. Como consequência disso, a terapia

antibiótica deve ser mantida por um longo período, geralmente por vários anos.

Transmissão

A infecção é adquirida por **contato prolongado com pacientes** acometidos por hanseníase lepromatosa, que expõem grandes números de *M. leprae* nas secreções nasais e a partir das lesões cutâneas. Nos Estados Unidos, a hanseníase ocorre principalmente no Texas, em Louisiana, na Califórnia e no Havaí. A maioria dos casos ocorre em imigrantes oriundos do México, das Filipinas, do sudeste da Ásia e da Índia. A doença ocorre em nível mundial, sendo a maioria dos casos observados nas regiões tropicais da Ásia e África. Possivelmente o tatu não corresponde a um reservatório importante, uma vez que não é encontrado em várias regiões do mundo onde a hanseníase é endêmica.

Patogênese

O organismo replica-se intracelularmente, tipicamente no interior de histiócitos cutâneos, células endoteliais, e células de Schwann. Há duas formas distintas de hanseníase – **tuberculoide** e **lepromatosa** – com várias formas intermediárias entre os dois extremos (Tabela 21-4).

(1) Na hanseníase tuberculoide, a resposta imune mediada por células (CMI, do inglês, *cell-mediated immune*) ao organismo limita seu crescimento, são observados pouquíssimos bacilos acidorresistentes, e formam-se granulomas contendo células gigantes.

A resposta CMI consiste principalmente em células CD4-positivas e um perfil Th-1 de citocinas, ou seja, γ -interferon, interleucina-2 e interleucina-12. A resposta CMI é responsável pelos danos aos nervos observados na hanseníase tuberculoide.

O resultado do teste cutâneo da lepromina é positivo. O teste cutâneo da lepromina é similar ao teste da tuberculina (ver anteriormente). Um extrato de *M. leprae* é injetado intradermicamente, sendo observada a induração após 48 horas naqueles indivíduos em que a resposta imune mediada por células contra o organismo encontra-se presente.

(2) Na hanseníase lepromatosa, a resposta mediada por células contra o organismo é fraca, as lesões cutâneas e de membranas mucosas contêm pequeno número de organismos, são observados histiócitos esponjosos ao invés de

Tabela 21-4 Comparação entre a hanseníase tuberculoide e lepromatosa

Característica	Hanseníase tuberculoide	Hanseníase lepromatosa
Tipo de lesão	Uma ou poucas lesões, com pouca destruição tissular	Várias lesões, com marcante destruição tissular
Número de bacilos acidorresistentes	Poucos	Muitos
Probabilidade de transmissão de hanseníase	Baixa	Alta
Resposta mediada por células contra <i>M. leprae</i>	Presente	Reduzida ou ausente
Teste cutâneo da lepromina	Positivo	Negativo

granulomas, e o resultado do teste cutâneo da lepromina é negativo. Observe que, na hanseníase lepromatosa, apenas a resposta mediada por células contra *M. leprae* é defectiva, isto é, o paciente é anérgico a *M. leprae*. A resposta mediada por células contra outros organismos não é afetada, e a resposta humoral contra *M. leprae* encontra-se intacta. Entretanto, esses anticorpos não são protetores. A resposta de células T consiste principalmente de células Th-2.

Achados clínicos

O período de incubação perdura por vários anos e a manifestação da doença é gradual. Na hanseníase tuberculoide, são observadas lesões cutâneas de natureza macular hipopigmentada ou em placa, nervos superficiais espessados e anestesia significativa das lesões cutâneas. Na hanseníase lepromatosa, são observadas múltiplas lesões cutâneas nodulares, resultando na típica **face leonina** (similar à face leonina). Após o início da terapia, pacientes com hanseníase lepromatosa frequentemente desenvolvem **eritema nodoso leprótico** (ENL), interpretado como sinal de restabelecimento da imunidade mediada por células. O ENL caracteriza-se por nódulos dolorosos, especialmente ao longo das superfícies extensoras da tíbia e ulna, neurite e uveíte.

O aspecto desfigurante da doença resulta de vários fatores: (1) a anestesia cutânea resulta em queimaduras e outros traumas, que frequentemente se tornam infectados; (2) a reabsorção óssea leva à perda de características como do nariz e extremidades dos dedos; e (3) a infiltração da pele e dos nervos leva ao espessamento e pregueamento da pele. Na maioria das pacientes apresentando lesão cutânea simples, a doença regride espontaneamente. Pacientes acometidos por formas intermediárias da doença, entre as formas tuberculoide e lepromatosa, podem progredir para qualquer dos extremos.

Diagnóstico laboratorial

Na hanseníase lepromatosa, a presença dos bacilos pode ser facilmente demonstrada realizando-se uma coloração acidor-

resistente das lesões de pele ou dos raspados nasais. Macrófagos repletos de lipídeos, denominados “células esponjosas”, que contêm vários bacilos acidorresistentes são observados na pele. Na forma tuberculoide, são observados poucos organismos e o aparecimento de granulomas típicos é suficiente para o diagnóstico. As culturas são negativas, uma vez que o organismo não cresce em meios artificiais. Nenhum teste sorológico é útil. Resultados falsos positivos em testes sorológicos inespecíficos para sífilis, como os testes VDRL e RPR, ocorrem frequentemente em pacientes apresentando hanseníase lepromatosa.

Tratamento

A base da terapia consiste em **dapsona** (diaminodifenilsulfona); contudo, com a emergência de resistência suficiente ao fármaco, atualmente recomenda-se a terapia combinada, por exemplo, dapsona, rifampina e clofazimina para a hanseníase lepromatosa, e dapsona e rifampina para a forma tuberculoide. O tratamento é administrado por pelo menos 2 anos ou até que as lesões estejam desprovidas de organismos. A talidomida é o tratamento de escolha para reações graves de ENL.

Prevenção

O isolamento de todos os pacientes acometidos por hanseníase lepromatosa, associado à quimioprofilaxia com dapsona em crianças expostas, é necessário, não havendo vacina.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Breves resumos sobre os organismos descritos neste capítulo iniciam-se na página 497. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

Os actinomicetos são bactérias verdadeiras (relacionadas às corinebactérias e micobactérias), mas formam **longos filamentos ramificados** que se assemelham às hifas fúngicas (ver Prancha Colorida 12). São gram-positivos, porém alguns (como *Nocardia asteroides*) são também fracamente acidorresistentes (Tabela 22-1). Há dois organismos de importância médica, *Actinomyces israelii* e *N. asteroides*.

ACTINOMYCES ISRAELII

Doença

Actinomyces israelii causa actinomicose.

Propriedades importantes e patogênese

A. israelii é um organismo anaeróbio, membro da **microbiota normal da cavidade oral**. Após um trauma local, como uma fratura mandibular ou extração dental, este pode invadir os tecidos, formando filamentos circundados por áreas de inflamação. Grânulos endurecidos e amarelos (**grânulos de enxofre**) compostos por uma massa de filamentos são formados no pus.

Achados clínicos

A actinomicose manifesta-se por um intumescimento endurecido e não doloroso, que se desenvolve de forma lenta e eventualmente drena pus através de **fistulas**. Em cerca de 50% dos casos, a lesão inicial envolve a face e pescoço; nos demais casos, o sítio corresponde ao tórax ou ao abdômen. A actinomicose pélvica pode ocorrer em mulheres que fazem uso de um dispositivo intrauterino por longo período. *A. israelii* e espécies de *Arachnia* são as causas mais comuns de actinomicose em humanos. A doença não é transmissível.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial é realizado por (1) observação de bacilos ramificados gram-positivos, especialmente na presença de grânulos de enxofre e (2) observação de crescimento quando espécimes de pus ou tecidos são cultivados em condições anaeróbias. Os organismos podem ser identificados por imunofluorescência. Não há testes sorológicos.

Tratamento e prevenção

O tratamento consiste em administração prolongada de penicilina G, associada à drenagem cirúrgica. Não ocorre resistência significativa à penicilina G. Não há disponibilidade de vacina ou fármaco profilática.

NOCARDIA ASTEROIDES

Doença

Nocardia asteroides causa nocardiose.

Propriedades importantes e patogênese

As espécies de *Nocardia* são **aeróbias**, encontradas no meio ambiente, particularmente no **solo**. Em indivíduos imunocomprometidos, podem causar infecção pulmonar, bem como podem disseminar-se. Em tecidos, as espécies de *Nocardia* são evidenciadas como filamentos delgados ramificados, gram-positivos. Muitos isolados de *N. asteroides* são **fracamente acidorresistentes**, isto é, o processo de coloração utiliza uma solução de ácido clorídrico mais fraca que aquela utilizada para corar micobactérias. Quando se utiliza ácido na concentração regular, eles não se apresentam acidorresistentes.

Achados clínicos

N. asteroides e *Nocardia brasiliensis* são as causas mais comuns de nocardiose humana. A doença manifesta-se como uma

Tabela 22-1 Actinomicetos

Espécie	Doença	Hábitat	Crescimento em meios	Diagnóstico	Tratamento
<i>A. israelii</i>	Actinomicose (abscessos com fístulas)	Cavidade oral	Anaeróbios estritos	Filamentos ramificados gram-positivos; "grânulos de enxofre" no pus; cultura (anaeróbia)	Penicilina G
<i>N. asteroides</i>	Nocardiose (abscessos no cérebro e rins em pacientes imunodeficientes, pneumonia)	Meio ambiente	Aeróbios	Filamentos ramificados gram-positivos; frequentemente acidorresistentes; cultura (aeróbio)	Sulfonamidas

infecção pulmonar e pode progredir formando abscessos e fístulas. Diferentemente de *A. israelii*, não são formados grânulos de enxofre. Em indivíduos imunocomprometidos, o organismo pode disseminar-se para o cérebro, a pele ou os rins. A doença não é transmissível.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial envolve (1) observação de bacilos ou filamentos ramificados gram-positivos ou fracamente acidorresistentes e (2) observação de crescimento aeróbio em meios bacteriológicos em poucos dias.

Tratamento e prevenção

O tratamento é realizado com trimetoprim-sulfamatoxazol. A drenagem cirúrgica pode também ser necessária. Ocasio-

nalmente ocorre resistência a fármacos. Não há vacina nem fármaco profilático disponível.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo iniciam-se na página 499. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

Os micoplasmas consistem em um grupo de organismos muito pequenos e **desprovidos de parede celular**, dentre os quais *Mycoplasma pneumoniae* corresponde ao principal patógeno.

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Doença

M. pneumoniae causa pneumonia “atípica”.

Propriedades importantes

Os micoplasmas são os **menores organismos de vida livre**; vários apresentam diâmetro de somente 0,3 µm. Sua característica mais marcante corresponde à ausência da parede celular.¹

Conseqüentemente, os micoplasmas coram-se fracamente pela coloração de Gram, e os antibióticos que inibem a síntese de parede celular, por exemplo, penicilinas e cefalosporinas, são ineficazes. Sua superfície externa consiste em uma membrana celular flexível de três camadas; desse modo, esses organismos são capazes de assumir uma variedade de formas. Sua membrana citoplasmática é a única membrana bacteriana que contém **colesterol**, um esterol geralmente encontrado em membranas de células eucarióticas.

Os micoplasmas podem ser cultivados em laboratório em meios artificiais, porém apresentam exigências nutricionais complexas, incluindo diversos lipídeos. Os micoplasmas apresentam crescimento lento, requerendo pelo menos 1 semana para originar uma colônia visível. A colônia frequente-

mente exibe uma forma característica de “ovo frito”, com o centro mais elevado e uma porção externa mais delgada.

Patogênese e epidemiologia

M. pneumoniae, um patógeno **apenas de humanos**, é transmitido por **gotículas respiratórias**. Nos pulmões, o organismo apresenta forma bacilar, com extremidades afiladas que contêm proteínas específicas que atuam como o ponto de adesão ao epitélio respiratório. A mucosa respiratória não sofre invasão, contudo a movimentação ciliar é inibida e ocorre necrose epitelial. O mecanismo pelo qual *M. pneumoniae* causa inflamação é incerto. Sabe-se que produz peróxido de hidrogênio, o que contribui para o dano às células do trato respiratório.

M. pneumoniae apresenta somente um sorotipo, antigenicamente distinto de outras espécies de *Mycoplasma*. A imunidade é incompleta, podendo ocorrer outros episódios da doença. Durante a infecção por *M. pneumoniae* são produzidos anticorpos contra hemácias (**aglutininas frias**) e células cerebrais, pulmonares e hepáticas. Esses anticorpos podem estar envolvidos em algumas manifestações extrapulmonares da infecção.

As infecções por *M. pneumoniae* ocorrem em nível mundial, com um aumento da incidência durante o inverno. Esse organismo corresponde à causa mais frequente de pneumonia em adultos jovens, sendo também responsável por surtos em grupos que estabelecem contatos próximos, como famílias, militares e universitários. Estima-se que apenas 10% dos indivíduos infectados são de fato acometidos por pneumonia. A pneumonia por *Mycoplasma* corresponde a 5-10% de todas as pneumonias adquiridas na comunidade.

Achados clínicos

A pneumonia por *Mycoplasma* é o tipo mais comum de pneumonia atípica. Anteriormente chamava-se **pneumonia**

¹ Outros tipos de bactérias, na presença de penicilina, podem existir em um estado desprovido de parede, denominado “forma L”, contudo podem sintetizar novamente suas paredes celulares quando a penicilina é removida.

atípica primária. (Outras pneumonias atípicas consistem na doença dos legionários, febre Q, psitacose e em pneumonias virais, como a gripe. O termo “atípico” significa que a bactéria causal não pode ser isolada em meios rotineiros no laboratório diagnóstico, ou que a doença não se assemelha à pneumonia pneumocócica.) A manifestação da pneumonia por *Mycoplasma* é gradual, iniciando-se geralmente com tosse não produtiva, faringite ou otalgia. São produzidas pequenas quantidades de escarro esbranquiçado e não sanguinolento. Os sintomas constitucionais de febre, cefaleia, mal estar geral e mialgias são intensos. A parvicimônia de achados no exame torácico exibe marcante contraste em relação à proeminência dos infiltrados observados no raio-X torácico do paciente. A doença regride espontaneamente em 10-14 dias. Além da pneumonia, *M. pneumoniae* também causa bronquite.

As manifestações extrapulmonares incluem a síndrome de Stevens-Johnson, fenômeno de Raynaud, arritmias cardíacas, artralgias e manifestações neurológicas, como a síndrome de Guillan-Barré.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico geralmente não é realizado pela cultura de amostras de escarro; o surgimento de colônias em meios especiais demanda pelo menos 1 semana. A cultura em meios comuns revela somente a microbiota normal.

A realização de testes sorológicos consiste na base para o diagnóstico. Um título de aglutinina fria de 1:128 ou superior é indicativo de infecção recente. As aglutininas frias são autoanticorpos IgM contra hemácias do tipo O, que aglutinam estas células a 4°C, mas não a 37°C. Entretanto, apenas metade dos pacientes com pneumonia por *Mycoplasma* são positivos em relação às aglutininas frias. O teste é inespecífico; resultados falsos positivos ocorrem em infecções por influenzavírus e adenovírus. O diagnóstico de infecção por

M. pneumoniae pode ser confirmado por um aumento em 4 vezes ou mais no título de anticorpos específicos no teste de fixação do complemento.

Tratamento

O tratamento de escolha é um macrolídeo, como eritromicina ou azitromicina, ou uma tetraciclina, como doxiciclina. Esses fármacos podem reduzir a duração dos sintomas, embora, conforme mencionado anteriormente, a doença regride espontaneamente. As penicilinas e cefalosporinas são **inativas**, uma vez que o organismo não possui parede celular.

Prevenção

Não há vacina ou outra medida de prevenção específica.

OUTROS MICOPLASMAS

Mycoplasma hominis foi implicado como uma causa pouco frequente de doença pélvica inflamatória. *Ureaplasma urealyticum* pode ser responsável por aproximadamente 20% dos casos de uretrite não gonocócica. Os ureaplasmas podem ser diferenciados dos micoplasmas por sua capacidade de produzir a enzima urease, que degrada a ureia em amônia e dióxido de carbono.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo iniciam-se na página 499. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

Três gêneros de espiroquetas causam infecção humana: (1) *Treponema*, que causa sífilis e as treponematoses não venéreas, (2) *Borrelia*, responsável pela doença de Lyme e febre recorrente, e (3) *Leptospira*, o agente da leptospirose (Tabela 24-1).

Os espiroquetas são **bacilos espiralados, flexíveis**, de parede delgada (ver Prancha Colorida 13). São móveis devido à ondulação de filamentos axiais situados abaixo da membrana externa. Os treponemas e leptospiros são tão delgados que podem ser visualizados apenas por microscopia de campo escuro, impregnação com prata, ou imunofluorescência. As borrelíias são maiores, coradas por Giemsa e outros corantes hematológicos, podendo ser visualizadas ao microscópio óptico comum.

TREPONEMA

1. *Treponema pallidum*

Doença

Treponema pallidum causa sífilis.

Propriedades importantes

T. pallidum **nunca foi cultivado** em meios bacteriológicos ou em culturas celulares. Treponemas não patogênicos, membros da microbiota normal de membranas mucosas humanas, podem ser cultivados.

T. pallidum exibe crescimento **muito lento**. A importância médica desse fato refere-se à necessidade da presença de antibióticos em concentrações efetivas durante várias semanas a fim de matar os organismos e curar a doença (ver a seguir a Seção Tratamento). Por exemplo, a penicilina benzatina consiste na penicilina utilizada no tratamento da sífilis primária e secundária, uma vez que a penicilina é liberada lentamente a partir dessa preparação de depósito e as con-

centrações bactericidas mantêm-se por semanas após a administração do antibiótico.

Os antígenos de *T. pallidum* induzem anticorpos específicos que podem ser detectados por imunofluorescência ou testes de hemaglutinação no laboratório clínico. Também induzem anticorpos inespecíficos (**reagina**),¹ que podem ser detectados pela floculação de lipídeos (cardiolipina) extraídos de tecidos normais de mamíferos, por exemplo, coração bovino.

Tanto o anticorpo específico antitreponêmico como a reagina inespecífica são utilizados no diagnóstico sorológico de sífilis.

Transmissão e epidemiologia

T. pallidum é transmitido a partir de lesões cutâneas ou de membranas mucosas (p. ex., genitália, cavidade oral e reto) contendo espiroquetas de um indivíduo infectado a outros indivíduos por **contato íntimo**. Também pode ser transmitido de mulheres grávidas para o feto. Em casos raros, o sangue destinado a transfusões coletado durante fases precoces da sífilis também é infeccioso.

A sífilis ocorre em nível mundial e sua incidência tem aumentado. É uma das principais doenças notificáveis nos Estados Unidos. Acredita-se que muitos casos não sejam notificados, o que limita as medidas de saúde pública. Em anos recentes, houve um acentuado aumento na incidência da doença em homens homossexuais.

Patogênese e achados clínicos

T. pallidum não sintetiza toxinas ou enzimas importantes. O organismo frequentemente infecta o endotélio de pequenos

¹ A reagina sífilítica (IgM e IgG) não deve ser confundida com o anticorpo reagina (IgE) envolvido na alergia.

Tabela 24-1 Espiroquetas de importância médica

Espécie	Doença	Mecanismo de transmissão	Diagnóstico	Morfologia	Crescimento em meios bacteriológicos	Tratamento
<i>T. pallidum</i>	Sífilis	Contato íntimo (sexual); através da placenta	Microscopia; testes sorológicos	Espirais delgadas e densas, visualizadas por microscopia de campo escuro, impregnação com prata, ou coloração imunofluorescente	-	Penicilina G
<i>B. burgdorferi</i>	Doença de Lyme	Picada de carrapato	Observações clínicas; microscopia	Grande, em espiral relaxada; corado pelo corante de Giemsa	+	Tetraciclina ou amoxicilina na fase aguda; penicilina G na fase crônica
<i>B. recurrentis</i>	Febre recorrente	Picada de piolho	Observações clínicas; microscopia	Grande, em espiral relaxada; corado pelo corante de Giemsa	+	Tetraciclina
<i>L. interrogans</i>	Leptospirose	Alimento ou água contaminados por urina de animais infectados (ratos, cães, porcos, vacas)	Testes sorológicos	Espirais delgadas e densas, observadas por microscopia de campo escuro	+	Penicilina G

vasos sanguíneos, causando endarterite. Isso ocorre durante todos os estágios da sífilis, porém é particularmente importante na patogênese das lesões cerebrais e cardiovasculares observadas na sífilis terciária.

Na sífilis **primária**, os espiroquetas multiplicam-se no sítio de inoculação e forma-se uma úlcera localizada e indolor (**cancro**) em 2-10 semanas. A úlcera cicatriza espontaneamente, contudo os espiroquetas disseminam-se pela corrente sanguínea (bacteriemia), atingindo vários órgãos. Após um a três meses, as lesões da **sífilis secundária** podem surgir. Essas lesões manifestam-se como um exantema maculopapular, principalmente nas regiões **palmares** e **plantares**, ou como pápulas úmidas na pele e em membranas mucosas. As lesões úmidas observadas na genitália são denominadas **condilomas planos**. Essas lesões são ricas em espiroquetas e altamente infectantes, todavia também cicatrizam espontaneamente. A alopecia em clareira também ocorre. Os sintomas constitutivos da sífilis secundária incluem febre baixa, mal estar geral, anorexia, emagrecimento, cefaleia, mialgias e linfadenopatia generalizada. Pode haver o envolvimento de órgãos internos (meningite, nefrite, hepatite, etc.). Esses estágios podem ser assintomáticos, mas a doença pode progredir.

Cerca de um terço dos casos de sífilis precoce “curam-se” sem tratamento. Um terço permanece **latente**, isto é, não surgem lesões, porém testes sorológicos positivos indicam a continuidade da infecção. O período latente pode ser dividido em estágios **precoce** e **tardio**. No período latente precoce, que pode perdurar por um período de um ou dois anos após o estágio secundário, os sintomas da sífilis secundária podem reaparecer e o paciente pode infectar terceiros. No

período latente tardio, que pode perdurar por vários anos, não se manifestam sintomas e os pacientes não são infectantes. No terço restante dos indivíduos, a doença progride para o estágio **terciário**. A sífilis terciária pode exibir granulomas (gomos), especialmente na pele e nos ossos, envolvimento do sistema nervoso central (p. ex., tabes, paresia), ou lesões cardiovasculares (p. ex., aortite, aneurisma de aorta ascendente). Os treponemas raramente são observados em lesões terciárias.

T. pallidum também causa **sífilis congênita**. O organismo é transmitido através da placenta, tipicamente após o terceiro mês de gestação, podendo ocorrer infecção fetal. Lesões de pele e ossos são comuns, bem como a hepatosplenomegalia. A menos que a doença seja prontamente tratada, ocorrem abortos ou múltiplas anomalias fetais.

A imunidade contra sífilis é incompleta. São produzidos anticorpos contra o organismo, mas estes não interrompem a progressão da doença. Pacientes com sífilis precoce que receberam tratamento podem contrair a sífilis novamente. Pacientes com sífilis tardia são relativamente resistentes à reinfeção.

Diagnóstico laboratorial

Existem três abordagens importantes a serem consideradas.

A. Microscopia

A presença de espiroquetas é demonstrada nas lesões da sífilis primária ou secundária, como cancros ou condilomas planos, por microscopia de **campo escuro**, ou pelo teste de anticorpo fluorescente direto (DFA, do inglês, *direct fluorescent antibody*). Eles *não* são observados em um esfregaço

submetido à coloração de Gram. Em espécimes para biópsia, como aqueles obtidos a partir de gomas observados na sífilis terciária, podem ser utilizados corantes histológicos, como saia de prata ou anticorpos fluorescentes.

B. Testes sorológicos inespecíficos

Esses testes envolvem o uso de antígenos **não treponêmicos**. Extratos de tecidos normais de mamíferos (p. ex., **cardiolipina** de coração bovino) reagem com anticorpos presentes em amostras de soro de pacientes com sífilis. Esses anticorpos, que consistem em uma mistura de IgG e IgM, são denominados anticorpos “reagina” (ver anteriormente). Testes de floculação, p. ex., teste VDRL (do inglês, *Veneral Disease Research Laboratory*, Laboratório de Pesquisas de Doenças Venéreas) e RPR (do inglês, *rapid plasma reagin*, reagina plasmática rápida), detectam a presença desses anticorpos. Esses testes são positivos na maioria dos casos de sífilis primária e praticamente sempre positivos na sífilis secundária. O título desses anticorpos inespecíficos **diminui de acordo com a eficácia do tratamento**, contrariamente aos anticorpos específicos, que são positivos permanentemente (ver a seguir).

Reações falso-positivas ocorrem em infecções como hanseníase, hepatite B, mononucleose, bem como em várias doenças autoimunes. Portanto, resultados positivos devem ser confirmados por testes específicos (ver a seguir). Os resultados de testes inespecíficos geralmente **tornam-se negativos após o tratamento** e devem ser utilizados para determinar a resposta ao tratamento. Esses testes podem também ser falsamente negativos como resultado do fenômeno prozona. No fenômeno prozona, o título de anticorpos é muito elevado (excesso de anticorpos) e não ocorre floculação. Mediante a diluição do soro, no entanto, o resultado do teste torna-se positivo (ver Capítulo 64). Esses testes são de baixo custo e de fácil realização e, desse modo, são utilizados como um método de varredura da população quanto à presença de infecção. Os testes inespecíficos, bem como os testes específicos (ver a seguir), são descritos em maiores detalhes no Capítulo 9.

O diagnóstico laboratorial de sífilis congênita baseia-se na observação de que o recém-nascido apresenta um título de anticorpos mais elevado no teste VDRL que a mãe. Além disso, se um resultado positivo do teste VDRL do recém-nascido corresponder a um falso positivo pelo fato de os anticorpos maternos terem atravessado a placenta, o título declinará com o tempo. Se o recém-nascido estiver de fato infectado, o título permanecerá elevado. Contudo, independentemente dos resultados do teste VDRL, todo recém-nascido cuja a mãe apresente sífilis deve ser submetido a tratamento.

C. Testes sorológicos específicos

Esses testes envolvem o uso de antígenos treponêmicos e, portanto, são mais específicos que aqueles descritos anteriormente. Nesses testes, *T. pallidum* reage, em ensaios de imu-

nofluorescência (FTA-ABS)² ou de hemaglutinação (TPHA, MHA-TP)³, com anticorpos treponema-específicos do soro do paciente.

A quantidade desses anticorpos eleva-se no decorrer de 2-3 semanas de infecção; portanto, os resultados do teste são positivos na maioria dos pacientes com sífilis primária. Esses **testes permanecem positivos indefinidamente** após o tratamento efetivo e *não* podem ser utilizados para determinar a resposta ao tratamento ou a ocorrência de reinfeção. São de custo mais elevado e de realização mais difícil que os testes inespecíficos e, portanto, não são empregados como métodos de varredura.

Tratamento

A penicilina é efetiva no tratamento de todos os estágios da sífilis. Uma única injeção de penicilina G benzatina (2,4 milhões de unidades) pode erradicar *T. pallidum* e curar a sífilis precoce (primária e secundária). Observe que a penicilina benzatina é a forma de penicilina utilizada, uma vez que a penicilina é liberada de forma muito lenta por esta preparação de depósito. *T. pallidum* cresce muito lentamente, sendo necessária a presença da penicilina em concentração bactericida durante semanas. Se o paciente for alérgico à penicilina, a doxiciclina pode ser utilizada, porém deve ser administrada durante períodos prolongados a fim de promover a cura. Na neurosífilis, são administradas altas doses de penicilina G aquosa, devido à baixa penetração da penicilina benzatina no sistema nervoso central. Não foi observada resistência à penicilina. No entanto, linhagens resistentes à azitromicina emergiram.

Mais da metade dos pacientes com sífilis secundária tratados com penicilina manifestam febre, calafrios, mialgias e outros sintomas semelhantes à gripe poucas horas após terem recebido o antibiótico. Essa resposta, denominada **reação de Jarisch-Herxheimer**, é atribuída à lise dos treponemas e à liberação de substâncias similares a endotoxinas. Os pacientes devem ser alertados sobre essa possibilidade, bem como sobre a possibilidade de os sintomas citados persistirem por até 24 horas, sendo que o alívio sintomático pode ser obtido com aspirina. A reação de Jarisch-Herxheimer também ocorre após o tratamento de outras doenças causadas por espiroquetas, como doença de Lyme, leptospirose e febre recorrente. O fator de necrose tumoral (TNF, do inglês, *tumor necrosis factor*) é um importante mediador dessa reação, uma vez que a imunização passiva com anticorpos contra TNF pode prevenir seus sintomas.

² FTA-ABS, do inglês, *fluorescent treponemal antibody-absorbed test*, consiste no teste de absorção do anticorpo treponêmico fluorescente. O soro do paciente é absorvido com treponemas não patogênicos a fim de remover anticorpos de reação cruzada antes de reagirem com *T. pallidum*.

³ TPHA, do inglês, *T. pallidum hemagglutination assay*, é o ensaio de hemaglutinação de *T. pallidum*. MHA-TP é um ensaio de hemaglutinação realizado em uma placa de microtitulação.

Prevenção

A prevenção depende do diagnóstico precoce e do tratamento adequado, do uso de preservativos, da administração de antibióticos após exposição suspeita, e do acompanhamento sorológico dos indivíduos infectados e seus contatos. A presença de qualquer doença sexualmente transmitida torna obrigatória a realização do teste para sífilis, uma vez que, com frequência, várias infecções diferentes são transmitidas simultaneamente. Não há vacina contra sífilis.

2. Treponematoses não venéreas

Existem infecções causadas por espiroquetas virtualmente indistinguíveis de *T. pallidum*. São endêmicas em populações, sendo transmitidas por contato direto. Todas essas infecções geram resultados positivos (não treponêmicos e treponêmicos) em testes sorológicos para sífilis. Nenhum desses espiroquetas foi cultivado em meios bacteriológicos. Estas doenças incluem bejel na África, boubas (causadas por *T. pallidum* subespécie *pertenue*) em vários países tropicais úmidos e pinta (causada por *Treponema carateum*) na América Central e América do Sul. Todas podem ser curadas com penicilina.

BORRELIA

As espécies de *Borrelia* são espiroquetas irregulares, em espiral relaxada, que se coram prontamente com Giemsa e outros corantes. Podem ser cultivadas em meios bacteriológicos contendo soro ou extratos tissulares. São transmitidas por **artrópodes** e causam duas doenças importantes, doença de Lyme e febre recorrente.

1. *Borrelia burgdorferi*

Doença

Borrelia burgdorferi causa a doença de Lyme (denominação derivada de uma cidade de Connecticut). A doença de Lyme é também conhecida por borreliose de Lyme. A doença de Lyme é a doença transmitida por carrapato mais comum nos Estados Unidos.

Propriedades importantes

B. burgdorferi é um espiroqueta flexível e móvel, que pode ser visualizado por microscopia de campo escuro e pelo uso dos corantes de Giemsa e sais de prata. Pode ser cultivado em determinados meios bacteriológicos, porém culturas rotineiras obtidas a partir de paciente (p. ex., sangue, liquor) são tipicamente negativas. Contrariamente, a cultura do organismo a partir do vetor carrapato é geralmente positiva.

Transmissão e epidemiologia

B. burgdorferi é transmitido pela picada de carrapato. O carrapato *Ixodes scapularis* corresponde ao vetor na Costa Leste e Centro Oeste dos Estados Unidos; *Ixodes pacificus* está envolvido na Costa Oeste. O organismo é encontrado em

uma porcentagem muito mais alta de carrapatos *I. scapularis* (35-50%) que *I. pacificus* (aproximadamente 2%). Esse fato explica a menor incidência da doença na Costa Oeste. O principal reservatório do organismo consiste em mamíferos pequenos, especialmente o camundongo da pata branca, no qual as ninfas se alimentam.⁴

Mamíferos grandes, especialmente cervos, correspondem a um hospedeiro obrigatório no ciclo de vida do carrapato, contudo não são um reservatório importante para o organismo.

O estágio ninfal do carrapato transmite a doença com maior frequência que os estágios adulto e larval. As ninfas alimentam-se principalmente no verão, o que explica a alta incidência da doença neste período. O carrapato deve alimentar-se por 24-48 horas para transmitir uma dose infectante. Isso significa que a inspeção da pele após a exposição pode prevenir a doença. Contudo, as ninfas são bastante pequenas e podem facilmente passar despercebidas. Não ocorre disseminação entre humanos.

A doença ocorre em nível mundial. Nos Estados Unidos, três regiões são as mais afetadas: os estados ao longo da costa do Atlântico Norte, os estados mais ao norte do Centro Oeste, p. ex., Wisconsin, e a Costa Oeste, especialmente Califórnia. Em 1996, aproximadamente 80% dos casos relatados ocorreram em quatro estados, Nova York, Connecticut, Pensilvânia e Nova Jersey.

A doença de Lyme é a doença transmitida por carrapato mais comum nos Estados Unidos. As principais doenças bacterianas transmitidas por carrapatos nos Estados Unidos são a doença de Lyme, a febre maculosa das Montanhas Rochosas, a erlichiose, a febre recorrente e a tularemia. Os carrapatos *I. scapularis* transmitem três doenças: duas doenças bacterianas, a doença de Lyme e a erlichiose granulocítica humana, e uma doença causada por protozoários, a babesiose.

Patogênese e achados clínicos

A patogênese está associada à disseminação do organismo a partir do sítio da mordedura da pele adjacente, seguida da disseminação para vários órgãos através da corrente sanguínea (bacteriemia), especialmente coração, articulações e sistema nervoso central. Não foram identificadas exotoxinas, enzimas ou outros fatores de virulência importantes.

Os achados clínicos foram divididos em três estágios; entretanto, essa é uma doença progressiva, e os estágios não são distintos. No estágio 1, o achado mais comum consiste em **eritema migratório crônico** (também denominado **eritema migratório**), uma erupção circular de coloração vermelha com uma região central clara, disseminada, e não pruriginosa no sítio da mordedura. Tanto a mordedura do carrapato

⁴ Na Califórnia, o rato do mato é o principal reservatório e um segundo carrapato, *Ixodes neotomae*, perpetua a infecção no rato do mato, porém não transmite a infecção para humanos.

como o eritema são indolores. A erupção pode, embora não necessariamente, ser acompanhada por sintomas inespecíficos similares aos da gripe, como febre, calafrios, fadiga e cefaleia. Lesões cutâneas secundárias frequentemente ocorrem. Artralgias, porém não artrite, correspondem a outro achado comum no estágio precoce. Em aproximadamente 25% dos casos da doença de Lyme, não se observa o eritema.

No estágio 2, que ocorre após semanas ou meses, predomina o envolvimento cardíaco e neurológico. A miocardite, acompanhada por várias formas de bloqueio cardíaco, ocorre. Meningite aguda (asséptica) e neuropatia craniana, como paralisia do nervo facial (paralisia de Bell), são proeminentes durante esse estágio. Neuropatias periféricas também ocorrem. Tipicamente, segue-se uma fase latente que perdura por semanas ou meses. No estágio 3, a artrite, geralmente de grandes articulações, por exemplo, joelhos, é um achado característico. Acredita-se que a artrite de Lyme apresente origem autoimune. Ocorre também doença progressiva crônica do sistema nervoso central.

Diagnóstico laboratorial

Embora o organismo possa ser cultivado em laboratório, as culturas raramente são positivas e, portanto, geralmente não são realizadas. O diagnóstico é realizado sorologicamente pela detecção de anticorpos IgM ou de uma elevação no título de anticorpos IgG por meio de ensaio imunoabsorvente ligado a enzimas (ELISA) ou um teste de imunofluorescência indireta. A IgM é tipicamente detectável 2 semanas após a infecção, atingindo valor mais elevado em 3-6 semanas. Testes sorológicos realizados antes de 2 semanas provavelmente apresentem resultados negativos. Após 30 dias de infecção, os testes para detecção de IgG são mais confiáveis.

Infelizmente, existem problemas em relação à especificidade e sensibilidade desses testes, em virtude da presença de anticorpos de reação cruzada contra espiroquetas da microbiota normal. Um teste positivo deve ser confirmado por uma análise de *Western blot*. Além disso, pacientes tratados precocemente podem não desenvolver anticorpos detectáveis. Um teste de PCR (reação de polimerização em cadeia, do inglês, *polymerase chain reaction*) capaz de detectar o DNA do organismo também se encontra disponível.

Tratamento e prevenção

O tratamento de escolha para a doença no estágio 1 ou outras manifestações brandas consiste em doxiciclina ou amoxicilina. Para as formas mais severas ou nos estágios tardios da doença, recomenda-se o uso de ceftriaxona. Não há resistência significativa a antibióticos. A prevenção centra-se no uso de vestimentas protetoras e repelentes. O exame cuidadoso da pele para verificar a presença de carrapatos é também muito importante, uma vez que o carrapato deve alimentar-se por 24-48 horas para transmitir uma dose infectante.

Antibióticos profiláticos devem ser administrados a pessoas picadas por carrapato? A decisão depende de dois fatores principais: a porcentagem de carrapatos infectados na região e o período de tempo no qual o carrapato alimentou-se no indivíduo. Quando a porcentagem de carrapatos infectados é elevada e o tempo for superior a 48 horas, pode ser conveniente a prescrição profilática de doxiciclina. Qualquer indivíduo que tenha sofrido picada por carrapato deve ser alertado a observar cuidadosamente o surgimento de uma erupção ou sintomas semelhantes à gripe durante as 3 semanas seguintes.

Já existiu uma vacina contendo uma proteína de superfície externa recombinante (OspA) de *B. burgdorferi* como imunógeno, mas deixou de ser comercializada.

2. *Borrelia recurrentis* e *Borrelia hermsii*

Borrelia recurrentis, *Borrelia hermsii* e várias outras borrelias causam febre recorrente. Durante a infecção, os **antígenos** desses organismos **sofrem variação**. À medida que são desenvolvidos anticorpos contra um antígeno, variantes emergem e provocam recorrências da doença, o que pode repetir-se por 3-10 vezes.

B. recurrentis é transmitida interpessoalmente pelo **pio-lho corporal humano**. Os humanos são os únicos hospedeiros. *B. hermsii* e várias outras espécies de *Borrelia* são transmitidas aos humanos por **carrapatos** moles (*Ornithodoros*). Roedores e outros animais pequenos são os principais reservatórios. Essas espécies de *Borrelia* são transmitidas transovarianamente nos carrapatos, fenômeno que desempenha importante papel na manutenção do organismo na natureza.

Durante a infecção, a picada do artrópode introduz os espiroquetas, que então se multiplicam em vários tecidos, causando febre, calafrios, cefaleias e disfunção de múltiplos órgãos. Cada ataque termina quando surgem os anticorpos.

O diagnóstico é usualmente realizado diante da observação de grandes espiroquetas em esfregaços corados de sangue periférico. Eles podem ser cultivados em meios especiais. Testes sorológicos raramente mostram-se úteis. A tetraciclina pode ser benéfica precocemente na doença, assim como pode prevenir recorrências. A melhor forma de prevenção consiste em evitar os vetores artrópodes.

LEPTOSPIRA

Os leptospiras são espiroquetas delgados, intensamente espiralados, que não são corados por corantes, porém visualizados por microscopia de campo escuro, e crescem em meios bacteriológicos contendo soro.

Leptospira interrogans é o agente da leptospirose. Divide-se em sorogrupos encontrados em diferentes animais e localizações geográficas. Cada sorogrupo é subdividido em sorovares de acordo com a resposta a testes de aglutinação.

Os leptospiras infectam animais variados, incluindo **ra-tos** e outros roedores, animais de criação domésticos e animais de estimação. Nos Estados Unidos, os cães correspon-

dem ao reservatório mais importante. Os animais excretam leptospiras na **urina**, a qual contamina a água e o solo. A natação em água contaminada ou o consumo de alimentos ou bebidas contaminados podem resultar em infecção humana. Ocorreram surtos dentre os participantes de triatlo e competições de aventura envolvendo natação em águas contaminadas. Mineiros, fazendeiros e indivíduos que trabalham em redes de esgoto exibem risco elevado. Nos Estados Unidos, a população urbana de baixa renda exibe alta taxa de infecção, conforme determinado pela presença de anticorpos. A transmissão interpessoal é rara.

A infecção humana ocorre quando leptospiras são ingeridas ou atravessam as membranas mucosas ou pele. Os organismos circulam pelo sangue e multiplicam-se em vários órgãos, produzindo febre e disfunção hepática (icterícia), renal (uremia), pulmonar (hemorragia), e do sistema nervoso central (meningite asséptica). A enfermidade é tipicamente **bifásica**, com febre, calafrios, cefaleia intensa e sufusão conjuntiva (vermelhidão difusa da conjuntiva), manifestando-se precocemente na doença, seguidos por um curto período de desaparecimento destes sintomas à medida que os organismos deixam o sangue. A segunda fase, a fase “imune”, é frequentemente caracterizada pelos achados de meningite asséptica e, em casos severos, dano hepático (icterícia) e insuficiência renal. A imunidade sorovar-específica desenvolve-se com a infecção.

O diagnóstico baseia-se no histórico de possível exposição, sinais clínicos sugestivos e um aumento acentuado nos

títulos de anticorpos IgM. Ocasionalmente, leptospiras são isoladas a partir de culturas de sangue e urina.

A penicilina G é tratamento de escolha. Não há resistência significativa a antibióticos. A prevenção envolve principalmente evitar o contato com o ambiente contaminado. A doxiciclina é efetiva na prevenção da doença em indivíduos expostos.

OUTROS ESPIROQUETAS

Espiroquetas saprófitas anaeróbios são proeminentes na microbiota normal da cavidade oral humana. Tais espiroquetas participam de infecção mistas por anaeróbios, mordeduras humanas infectadas, úlceras de estase, etc..

Spirillum minor causa um tipo de febre da mordedura de rato em humanos. *Streptobacillus moniliformis*, um bacilo gram-negativo, também causa febre da mordedura de rato (ver maiores informações no Capítulo 27.).

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo iniciam-se na página 499. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

As clamídias são organismos intracelulares obrigatórios, isto é, crescem *somente* no interior de células. São os agentes de doenças sexualmente transmitidas comuns, como uretrite e cervicite, bem como outras infecções, como pneumonia, psitacose, tracoma e linfogranuloma venéreo.

Doenças

Chlamydia trachomatis causa infecções oculares e dos tratos respiratório e genital. *C. trachomatis* é a **causa mais comum de doença sexualmente transmitida** nos Estados Unidos. *Chlamydia pneumoniae* (anteriormente denominada linhagem TWAR) causa pneumonia atípica. *C. psittaci* é o agente da psitacose (Tabela 25-1).

C. pneumoniae e *C. psittaci* apresentam suficientes diferenças moleculares em relação a *C. trachomatis*, de modo que foram reclassificadas em um novo gênero denominado *Chlamydophila*. Taxonomicamente, esses organismos hoje são *Chlamydophila pneumoniae* e *Chlamydophila psittaci*. No entanto, do ponto de vista médico, ainda são conhecidos como *Chlamydia pneumoniae* e *Chlamydia psittaci*, que serão as denominações utilizadas neste livro.

Propriedades importantes

As clamídias são bactérias **intracelulares obrigatórias**, incapazes de produzir energia suficiente para o crescimento independente, e, por essa razão, capazes de crescer apenas no interior de células hospedeiras. Apresentam parede celular rígida, mas não têm uma típica camada de peptidoglicano. Suas paredes celulares são similares àquelas de bactérias gram-negativas, mas desprovidas de ácido murâmico.

As clamídias apresentam um ciclo replicativo diferente das demais bactérias. O ciclo é iniciado quando o **corpo elementar** extracelular, metabolicamente inerte e semelhante a um “esporo” penetra na célula e reorganiza-se em um **corpo reticulado** maior e metabolicamente ativo (Figura 25-1). Este

último sofre fissão binária repetida, originando corpos elementares filhos, os quais são liberados pela célula. No interior das células, o sítio de replicação apresenta-se como um corpo de inclusão, o qual pode ser corado e visualizado ao microscópio (ver Prancha Colorida 14). Essas inclusões são úteis na identificação desses organismos no laboratório clínico.

Todas as clamídias compartilham um antígeno polissacarídico grupo-específico, o qual é detectado por testes de fixação do complemento. Elas também possuem antígenos (proteínas) espécie-específicos e imunotipo-específicos, os quais são detectados por imunofluorescência. *C. psittaci* e *C. pneumoniae* apresentam 1 imunotipo cada, enquanto *C. trachomatis* exibe pelo menos 15 imunotipos.

Transmissão e epidemiologia

C. trachomatis infecta **apenas humanos**, sendo geralmente transmitida por contato pessoal próximo, por exemplo, **sexualmente** ou pela **passagem através do canal de parto**. Indivíduos com **infecções assintomáticas do trato genital** correspondem a um importante reservatório de infecção para terceiros. No tracoma, *C. trachomatis* é transmitida pelo contato entre dedos e olhos ou entre fômites e olhos. *C. pneumoniae* infecta somente humanos, sendo transmitida interpessoalmente por aerossóis. *C. psittaci* infecta **aves** e diversos mamíferos. Os humanos são infectados principalmente pela inalação de organismos presentes em fezes ressecadas de aves.

A doença sexualmente transmitida causada por *C. trachomatis* ocorre em nível mundial, porém o tracoma ocorre com maior frequência nos países em desenvolvimento, em regiões secas e quentes, como norte da África. O tracoma corresponde à principal causa de cegueira nestes países.

Pacientes acometidos por uma doença sexualmente transmitida são **coinfectedos** por *C. trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* em aproximadamente 10-30% dos casos.

Tabela 25-1 Clamídias de importância médica

Espécie	Doença	Hospedeiro natural	Mecanismo de transmissão a humanos	Número de tipos imunológicos	Diagnóstico	Tratamento
<i>C. trachomatis</i>	Uretrite, pneumonia, conjuntivite, linfogranuloma venéreo, tracoma	Humanos	Contato sexual; transmissão perinatal	Mais de 15	Inclusões em células epiteliais, observados por coloração de Giemsa ou imunofluorescência; também por cultura celular	Tetraciclina, eritromicina
<i>C. pneumoniae</i>	Pneumonia atípica	Humanos	Gotículas respiratórias	1	Teste sorológico	Tetraciclina
<i>C. psittaci</i>	Psitacose (pneumonia)	Aves	Inalação de fezes ressecadas de aves	1	Teste sorológico (cultura celular raramente realizada)	Tetraciclina

Patogênese e achados clínicos

As clamídias infectam principalmente as **células epiteliais** das membranas mucosas ou os pulmões. Raramente causam infecções invasivas e disseminadas. *C. psittaci* infecta principalmente os pulmões. A infecção pode ser assintomática (detectada somente por um elevação no título de anticorpos) ou pode causar febre alta e pneumonia. Em geral, a psitacose humana não é transmissível. *C. pneumoniae* causa infecções do trato respiratório superior e inferior, especialmente bronquite e pneumonia, em adultos jovens.

C. trachomatis apresenta mais de 15 imunotipos (A-L). Os tipos A, B, e C causam **tracoma**, uma conjuntivite crôni-

ca endêmica na África e na Ásia. O tracoma pode recorrer ao longo de vários anos e pode levar à cegueira, porém não causa enfermidade sistêmica. Os tipos D-K causam **infecções do trato genital** que ocasionalmente são transmitidas aos olhos ou ao trato respiratório. Em homens, *C. trachomatis* é uma causa comum de uretrite não gonocócica (frequentemente abreviada por UNG), que pode progredir para epididimite, prostatite ou proctite. Em mulheres, desenvolve-se cervicite, podendo progredir para salpingite e doença inflamatória pélvica (DIP). Episódios repetidos de salpingite ou de DIP podem resultar em infertilidade ou gravidez ectópica.

Crianças nascidas de mães infectadas frequentemente desenvolvem conjuntivite mucopurulenta (conjuntivite de

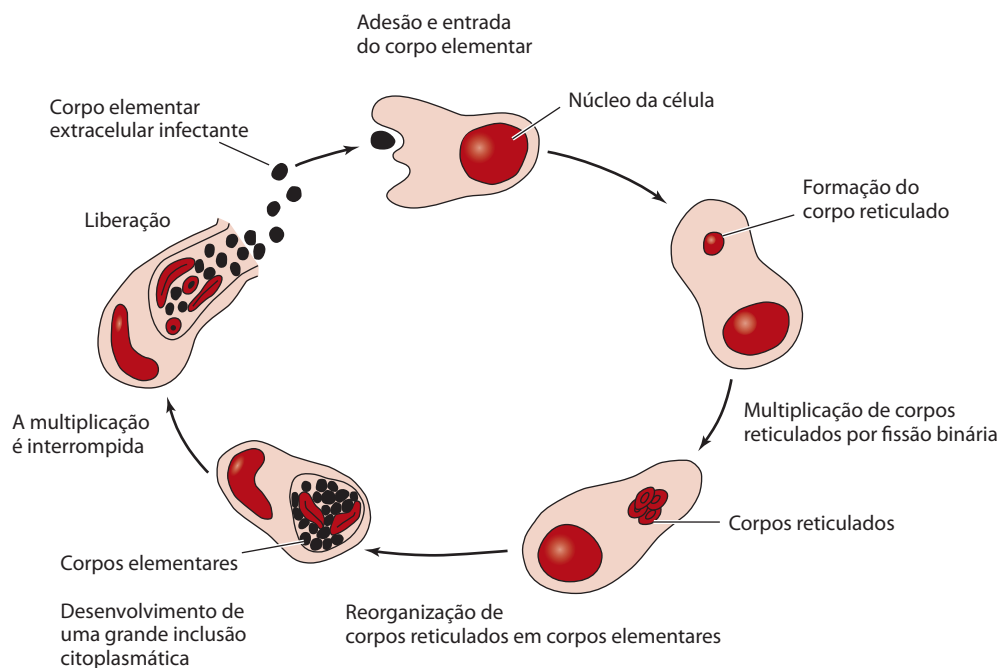


Figura 25-1 Ciclo de vida de *Chlamydia*. O corpo elementar inerte e extracelular penetra em uma célula epitelial e transforma-se em um corpo reticulado, o qual se divide por fissão binária. Os corpos reticulados filhos transformam-se em corpos elementares e são liberados pela célula epitelial. O corpo de inclusão citoplasmático, característico de infecções clamídias, consiste em vários corpos elementares e reticulados filhos. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Ryan K et al: *Sherris Medical Microbiology*, 3rd ed. Originalmente publicado por Appleton e Lange. Copyright © 1994 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

inclusão neonatal) 7-12 dias após o parto, e algumas desenvolvem pneumonite clamidial 2-12 semanas após o nascimento. A conjuntivite clamidial também ocorre em adultos como resultado da transferência dos organismos a partir da genitália para os olhos. Pacientes com infecções genitais causadas por *C. trachomatis* apresentam uma alta incidência de **síndrome de Reiter**, que se caracteriza por uretrite, artrite e uveíte. A síndrome de Reiter é uma doença autoimune causada pela reação cruzada entre os anticorpos formados contra *C. trachomatis* e os antígenos das células da uretra, articulações e trato uveal (ver Capítulo 66).

C. trachomatis dos imunotipos L1-L3 causam **linfogranuloma venéreo**, uma doença sexualmente transmitida que apresenta lesões na genitália e nos linfonodos.

A infecção por *C. trachomatis* leva à formação de anticorpos e reações mediadas por células, porém não promove resistência à reinfeção nem eliminação dos organismos.

Diagnóstico laboratorial

As clamídias formam **inclusões citoplasmáticas** que podem ser visualizadas mediante o uso de corantes especiais (p. ex., corante de Giemsa) ou imunofluorescência. A coloração de Gram não é útil. Em exsudatos, o organismo pode ser identificado no interior de células epiteliais pela coloração com anticorpos fluorescentes ou pela hibridização com uma sonda de DNA. Os antígenos clamidiais podem também ser detectados em exsudatos ou na urina por ELISA (ensaio imunoabsorvente ligado a enzima). Um teste com base na reação de polimerização em cadeia (PCR, do inglês, *polymerase chain reaction*) utilizando urina do paciente também pode ser utilizado para o diagnóstico de doença clamidial sexualmente transmitida. Atualmente, os testes que não envolvem a cultura são mais frequentemente realizados que os testes baseados na cultura.

As clamídias podem ser cultivadas em culturas celulares tratadas com cicloheximida, que inibe a síntese proteica das células hospedeiras, mas não das clamídias, intensificando, assim, a replicação clamidial. Em cultura, *C. trachomatis* forma inclusões contendo glicogênio, enquanto *C. psittaci* e *C. pneumoniae* formam inclusões que não contêm o glicogênio. As inclusões contendo glicogênio são visualizadas pela coloração com iodo. Exsudatos derivados dos olhos, do trato respiratório ou do trato genital originam culturas positivas em aproximadamente metade dos casos.

Testes sorológicos são utilizados para o diagnóstico de infecções por *C. psittaci* e *C. pneumoniae*, entretanto raramente são úteis para o diagnóstico de doença causada por

C. trachomatis, uma vez que a frequência de infecção é tão elevada que vários indivíduos já apresentam anticorpos.

Tratamento

Todas as clamídias são suscetíveis a tetraciclina, como doxiciclina, e a macrolídeos, como eritromicina e azitromicina. A azitromicina é o fármaco de escolha para doenças sexualmente transmitidas causadas por *C. trachomatis*. Uma vez que a taxa de coinfeção por gonococos e *C. trachomatis* é elevada, qualquer paciente com diagnóstico de gonorreia deve também ser tratado para *C. trachomatis* com azitromicina.

A eritromicina é o fármaco escolhido para o tratamento da conjuntivite de inclusão neonatal. O fármaco de escolha para tratar infecções por *C. psittaci* e *C. pneumoniae*, bem como para o linfogranuloma venéreo, consiste em uma tetraciclina, como doxiciclina.

Prevenção

Não há vacina contra qualquer doença clamidial. A melhor medida preventiva contra doenças sexualmente transmitidas causadas por *C. trachomatis* consiste em limitar a transmissão pelo pronto tratamento tanto do paciente como dos parceiros sexuais, incluindo os indivíduos assintomáticos. Os contatos sexuais devem ser localizados e aqueles que mantiveram contato no decorrer de um período de 60 dias devem ser tratados. Com frequência, vários tipos de doenças sexualmente transmitidas estão presentes de forma simultânea. Desse modo, o diagnóstico de uma dessas requer uma pesquisa por outros agentes etiológicos. A administração de eritromicina a crianças recém-nascidas de mães infectadas pode prevenir a conjuntivite de inclusão e pneumonite causadas por *C. trachomatis*.

A psitacose em humanos é controlada restringindo-se a importação de aves psitacinas, a eliminação de aves doentes, e adição de tetraciclina à ração das aves. Perus e patos domésticos são testados quanto à presença de *C. psittaci*.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo iniciam-se na página 500. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

As riquétsias são parasitas intracelulares obrigatórios. São os agentes do tifo, de febres maculosas e da febre Q.

Doenças

Nos Estados Unidos, existem duas importantes doenças causadas por riquétsias: a febre maculosa das Montanhas Rochosas, causada por *Rickettsia rickettsii*, e febre Q, causada por *Coxiella burnetii*. Várias outras doenças ocasionadas por riquétsias, como tifo epidêmico, endêmico e rural, exibem importância em países em desenvolvimento. A varíola por riquétsias, causada por *Rickettsia akari*, é uma doença rara encontrada em determinadas cidades densamente povoadas dos Estados Unidos. *Ehrlichia chaffeensis* é descrita no Capítulo 27.

Propriedades importantes

As riquétsias são bacilos bastante curtos, de difícil visualização ao microscópio óptico. Estruturalmente, sua parede celular assemelha-se àquela de bacilos gram-negativos, porém coram-se com pouca intensidade pela coloração de Gram padrão.

As riquétsias são **parasitas intracelulares obrigatórios**, uma vez que são incapazes de produzir energia suficiente para se replicar extracelularmente. Desse modo, as riquétsias devem ser cultivadas em cultura celular, ovos embrionados, ou animais experimentais. As riquétsias dividem-se por fissão binária no interior da célula hospedeira, contrariamente às clamídias, que também são parasitas intracelulares obrigatórios, porém replicam-se por um ciclo intracelular distinto.

Diversas riquétsias, como *Rickettsia prowazekii*, *Rickettsia tsutsugamushi* e *R. rickettsii*, possuem antígenos que reagem de forma cruzada com antígenos das linhagens OX de *Proteus vulgaris*. O teste de **Weil-Felix**, que detecta anticorpos antiriquétsias no soro de um paciente pela aglutinação dos organismos *Proteus*, baseia-se nesta reação cruzada.

C. burnetii exibe um estágio similar a um esporo, altamente resistente ao dessecamento, aumentando sua capacidade de causar infecção. Também apresenta ID 50 muito baixa, estimada em aproximadamente um organismo. *C. burnetii* apresenta-se em duas fases que diferem quanto à antigenicidade e a virulência: organismos da fase I são isolados do paciente, virulentos e sintetizam certos antígenos de superfície, enquanto os organismos da fase II são originados pela passagem repetida em cultura, não são virulentos e perderam a capacidade de sintetizar certos antígenos de superfície. A importância clínica da variação de fase reside no fato de pacientes com febre Q crônica apresentarem um título muito mais elevado de anticorpos contra antígenos de fase I do que aqueles com febre Q aguda.

Transmissão

O aspecto marcante do ciclo de vida das riquétsias é o fato de serem mantidas na natureza em determinados artrópodes, como carrapatos, piolhos, pulgas e ácaros e, com uma exceção, serem transmitidas aos humanos através da **mordedura do artrópode**. As riquétsias circulam amplamente pela corrente sanguínea (bacteriemia), infectando principalmente o endotélio das paredes dos vasos sanguíneos.

A exceção da transmissão por artrópode corresponde a *C. burnetii*, o agente da febre Q, transmitido por aerossóis e inalado até os pulmões. Virtualmente, todas as doenças por riquétsias são zoonoses (i.e., possuem um reservatório animal), com a grande exceção do **tifo epidêmico, observado apenas em humanos**. Esse tifo ocorre somente em humanos, uma vez que o organismo causal, *R. prowazekii*, é transmitido pelo piolho corporal humano. Um resumo dos vetores e reservatórios de determinadas doenças causadas por riquétsias é apresentado na Tabela 26-1.

A incidência da doença depende da distribuição geográfica do vetor artrópode, bem como do risco de exposi-

Tabela 26-1 Resumo de doenças causadas por riquetsias selecionadas

Doença	Organismo	Vetor artrópode	Reservatório mamífero	Importante nos Estados Unidos
Febres maculosas				
Febre maculosa das Montanhas Rochosas	<i>R. rickettsii</i>	Carrapatos	Cães, roedores	Sim (especialmente nos estados do sudeste, como Carolina do Norte)
Varíola por riquetsia	<i>R. akari</i>	Ácaros	Camundongos	Não
Grupo do tifo				
Epidêmico	<i>R. prowazekii</i>	Piolhos	Humanos	Não
Endêmico	<i>R. typhi</i>	Pulgas	Roedores	Não
Rural	<i>R. tsutsugamushi</i>	Ácaros	Roedores	Não
Outras				
Febre Q	<i>C. burnetii</i>	Nenhum	Gado bovino, carneiros, bodes	Sim

ção, que é intensificada por situações como más condições higiênicas e acampamentos em regiões de matas. Esses fatores são discutidos a seguir juntamente com as doenças individuais.

Patogênese

A lesão típica causada por riquetsias é uma **vasculite**, particularmente envolvendo o revestimento endotelial da parede do vaso onde o organismo se encontra. O dano em vasos cutâneos resulta na erupção característica, bem como em edema e hemorragia causados pelo aumento da permeabilidade capilar. A base da patogênese desses organismos é incerta. Há algumas evidências de envolvimento de endotoxina, o que está de acordo com a natureza de algumas das lesões, como febre e petéquias, porém seu papel não foi confirmado. Não foram encontradas exotoxinas ou enzimas citolíticas.

Achados clínicos e epidemiologia

Esta seção limita-se às duas doenças causadas por riquetsias mais comuns nos Estados Unidos, isto é, febre maculosa das Montanhas Rochosas e febre Q, bem como ao tifo, a outra principal doença causada por riquetsias.

A. Febre maculosa das montanhas rochosas

Esta doença caracteriza-se pela manifestação aguda de sintomas inespecíficos, por exemplo, febre, cefaleia intensa, mialgias e prostração. A erupção típica, que surge após 2-6 dias, inicia-se por máculas que frequentemente progridem para petéquias. A erupção geralmente surge primeiro nas mãos e pés e, em seguida, desloca-se para o tronco. Além da cefaleia, outras alterações profundas do sistema nervoso central, como delírio e coma, podem ocorrer. Coagulação intravascular disseminada, edema e colapso circulatório podem seguir-se em casos severos. O diagnóstico deve ser realizado em bases clínicas e a terapia iniciada prontamente, uma vez que o diagnóstico laboratorial é demorado, até que seja observada uma elevação no título de anticorpos.

A denominação da doença é enganosa, uma vez que ocorre principalmente ao longo da **Costa Leste** dos Estados Unidos (nos estados do sudeste da Virginia, da Carolina do Norte e da Georgia), onde é encontrado o carrapato de cães, *Dermacentor variabilis*. A denominação “febre maculosa das Montanhas Rochosas” é derivada da região onde a doença foi primeiramente observada.¹

O **carrapato** é um importante reservatório de *R. rickettsii* assim como o vetor; o organismo é transmitido de carrapato a carrapato pela via transovariana, resultando em infecção permanente. Certos mamíferos, como cães e roedores, também são reservatórios do organismo. Os humanos são hospedeiros acidentais e não são necessários à perpetuação do organismo na natureza, não ocorrendo transmissão interpessoal. A maioria dos casos ocorre em crianças, durante a primavera e o início do verão, quando os carrapatos encontram-se ativos. A febre maculosa das Montanhas Rochosas representa 95% das doenças causadas por riquetsias nos Estados Unidos; ocorrem aproximadamente 1000 casos anuais. Essa febre pode ser fatal quando não tratada; no entanto, quando diagnosticada e tratada, resulta em cura.

B. Febre Q²

Diferentemente das demais doenças por riquetsias, os principais órgãos envolvidos na febre Q são os pulmões. A febre Q se manifesta subitamente com febre, cefaleia severa, tosse e outros sintomas semelhantes à gripe. Essas são as únicas manifestações observadas em muitos pacientes, porém ocorre pneumonia em cerca de metade dos casos. A hepatite apresenta-se com frequência suficiente para que a combi-

¹ No oeste dos Estados Unidos, a doença é transmitida pelo carrapato da madeira, *Dermacentor andersoni*.

² O Q refere-se a “Query” (interrogação); a causa dessa doença era representada por uma interrogação, ou seja, quando a doença foi descrita inicialmente na Austrália, em 1937, sua causa era desconhecida.

nação de pneumonia e hepatite seja sugestiva de febre Q. Uma erupção é rara, contrariamente às demais doenças por riquetsias. Em geral, a febre Q é uma doença aguda e a recuperação é esperada mesmo na ausência de terapia antibiótica. Em casos raros, ocorre a febre Q crônica, caracterizada por endocardite de risco à vida.

A febre Q é a única doença causada por riquetsias não transmitida a humanos pela mordedura de um artrópode. Gado bovino, ovelhas e bodes são reservatórios importantes associados à infecção humana. O agente, *C. burnetii*, que causa uma infecção inaparente nesses hospedeiros reservatórios, é encontrado em altas concentrações na urina, nas fezes, no tecido placentário e no líquido amniótico desses animais. O organismo é transmitido aos humanos pela **inalação de aerossóis** a partir desses materiais. A doença ocorre em nível mundial, principalmente em indivíduos cuja ocupação os expõe a animais de criação, como pastores, empregados de abatedouros e trabalhadores de fazendas. O leite de vaca geralmente é responsável por infecções subclínicas, em vez de doenças em humanos. A pasteurização do leite promove a morte do organismo.

C. Tifo

Existem várias formas de tifo, ou seja, tifo epidêmico transmitido por piolhos, causado por *R. prowazekii*; tifo endêmico transmitido por pulgas, causado por *Rickettsia typhi*; tifo rural transmitido por bicho de pé, causado por *R. tsutsugamushi*, e várias outras formas bastante raras. Casos de tifo endêmico transmitido por pulgas, também denominado tifo murino, ocorrem em pequeno número na região sul da Califórnia e do Texas. A descrição a seguir limita-se ao tifo epidêmico, a doença mais importante do grupo do tifo.

O tifo inicia-se por manifestação súbita de calafrios, febre, cefaleia e outros sintomas semelhantes à gripe, aproximadamente 1-3 semanas após a mordedura do piolho. Entre o quinto e nono dia após a manifestação dos sintomas, surge uma erupção maculopapular no tronco, a qual se dissemina periféricamente. A erupção torna-se petequial e dissemina-se por todo o corpo, exceto face e regiões palmares e plantares. Sinais de meningoencefalite severa, incluindo delírio e coma, surgem com a erupção e persistem pela segunda e terceira semanas. Em casos não tratados, o óbito ocorre em decorrência de colapso vascular periférico ou de pneumonia bacteriana.

O tifo epidêmico é transmitido de pessoa para pessoa pelo **piolho corporal humano**, *Pediculus*. Quando um paciente bacteriêmico é mordido, o organismo é ingerido pelo piolho e multiplica-se no epitélio intestinal. Ele é excretado nas fezes do piolho durante o ato de mordedura do indivíduo seguinte, sendo autoinoculado pelo indivíduo ao coçar o sítio da mordedura. O piolho infectado morre após poucas semanas e não ocorre transmissão entre piolhos; portanto, a infecção humana é um estágio obrigatório do ciclo. O tifo

epidêmico está associado a guerras e à pobreza; atualmente, é encontrado em países em desenvolvimento na África e na América do Sul, mas não nos Estados Unidos.

Uma forma recorrente de tifo epidêmico é denominada doença de Brill-Zinsser. Os sinais e sintomas são similares àqueles do tifo epidêmico, contudo são menos severos, de menor duração e raramente fatais. Recorrências podem ocorrer mesmo após 50 anos, podendo ser provocadas por outra doença intercorrente. Nos Estados Unidos, a doença é observada em indivíduos idosos que foram acometidos por tifo epidêmico na Europa durante a segunda Guerra Mundial. A doença de Brill-Zinsser é interessante epidemiologicamente; indivíduos persistentemente infectados podem atuar como uma fonte do organismo quando ocorre uma mordedura por piolho.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial de doenças por riquetsias é baseado em análises sorológicas, ao invés do isolamento do organismo. Embora as riquetsias possam ser cultivadas em cultura celular ou ovos embrionados, esse é um procedimento de risco, indisponível no laboratório clínico padrão.

Dentre os teste sorológicos, os testes de imunofluorescência indireta e ELISA são utilizados com maior frequência. O teste de Weil-Felix exhibe interesse histórico, mas deixou de ser realizado, uma vez que apresenta baixa especificidade e sensibilidade. A base do teste de Weil-Felix é descrita a seguir.

Uma elevação de 4 vezes ou mais no título entre as amostras de soro das fases aguda e convalescente consiste na forma mais comum de realização do diagnóstico laboratorial. Esse diagnóstico usualmente é retrospectivo, uma vez que a amostra da fase convalescente é obtida 2 semanas após a amostra da fase aguda. Quando o quadro clínico é típico, um único título de fase aguda de 1:128 ou superior é aceito como evidência presuntiva. Quando o teste encontra-se disponível, um diagnóstico pode ser realizado durante a fase aguda da doença por ensaio de imunofluorescência em tecido obtido a partir do sítio da erupção petequial.

O teste de Weil-Felix baseia-se na reação cruzada entre o antígeno presente em diversas riquetsias e o antígeno polissacarídico O encontrado em *P. vulgaris* OX-2, OX-19 e OX-K. O teste avalia a presença de anticorpos antiriquetsias no soro do paciente com base em sua capacidade de aglutinar bactérias *Proteus*. A riquetsia específica pode ser identificada pela aglutinação observada com uma ou outra dessas três linhagens distintas de *P. vulgaris*. No entanto, conforme mencionado anteriormente, esse teste não é mais utilizado nos Estados Unidos.

Tratamento

O tratamento de escolha para todas as doenças causadas por riquetsias consiste na tetraciclina, sendo o cloranfenicol uma segunda opção.

Prevenção

A prevenção de várias destas doenças baseia-se na redução da exposição ao vetor artrópode com o uso de vestimentas protetoras e de repelentes contra insetos. O exame frequente da pele quanto à presença de carrapatos é importante na prevenção da febre maculosa das Montanhas Rochosas; o carrapato deve permanecer aderido por muitas horas para transmitir a doença. Não há vacina contra febre maculosa das Montanhas Rochosas.

A prevenção do tifo baseia-se na higiene pessoal e na eliminação de piolhos com DDT. Uma vacina contra tifo contendo células de *R. prowazekii* mortas com formalina é efetiva e útil aos militares em períodos de guerra, porém não se encontra disponível aos civis dos Estados Unidos. Indivíduos sob alto risco de contrair febre Q, como veterinários,

pastores, trabalhadores de abatedouros e profissionais laboratoriais expostos a *C. burnetii*, devem receber a vacina, a qual consiste em organismos mortos.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo iniciam-se na página 501. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

Os patógenos bacterianos de menor importância médica são descritos brevemente neste capítulo. Os especialistas podem divergir quanto à escolha de que organismos classificar nesta categoria. Entretanto, a divisão entre patógenos de maior e de menor importância permite ao leitor concentrar-se nos patógenos mais importantes, ao mesmo tempo em que fornece algumas informações sobre aqueles menos importantes.

Esses organismos são apresentados em ordem alfabética. A Tabela 27-1 relaciona os organismos de acordo com seu aspecto, quando submetidos à coloração de Gram.

Achromobacter

As espécies de *Achromobacter* são cocobacilos gram-negativos encontrados principalmente em suprimentos de água. Esses organismos são patógenos oportunistas e estão envolvidos em sépsis, pneumonias e infecções do trato urinário.

Acinetobacter

As espécies de *Acinetobacter* são cocobacilos gram-negativos, encontrados comumente no solo e na água, mas também podem ser membros da microbiota normal. Esses organismos são patógenos oportunistas que prontamente colonizam pacientes cujas defesas encontram-se comprometidas. *Acinetobacter calcoaceticus*, a espécie geralmente envolvida em infecções humanas, causa doença principalmente em ambientes hospitalares, geralmente associadas a equipamentos de terapia respiratória e cateteres de longa duração. Sépsis, pneumonia e infecções do trato urinário são as manifestações mais frequentes. As denominações anteriores desse organismo incluem *Herellea* e *Mima*.

Actinobacillus

As espécies de *Actinobacillus* são cocobacilos gram-negativos. *Actinobacillus actinomycetemcomitans* é membro da micro-

biota normal do trato respiratório superior. É um patógeno oportunista raro, que provoca endocardite em válvulas cardíacas lesionadas e sépsis.

Aeromonas

As espécies de *Aeromonas* são bacilos gram-negativos encontrados na água, no solo, em alimentos e em fezes animais e humanas. *Aeromonas hydrophila* causa infecções de ferimentos, diarreia e sépsis, especialmente em pacientes imunocomprometidos.

Alcaligenes

As espécies de *Alcaligenes* são cocobacilos gram-negativos encontrados no solo e na água e estão associados a materiais contendo água, como respiradores hospitalares. *Alcaligenes faecalis* é um patógeno oportunista que causa sépsis e pneumonia.

Arachnia

As espécies de *Arachnia* são bacilos anaeróbios gram-positivos que formam filamentos ramificados longos, semelhantes àqueles de *Actinomyces*. Esses organismos são encontrados principalmente na cavidade oral (associados à placa dental) e nas criptas tonsilares. *Arachnia propionica*, a principal espécie, causa abscessos similares àqueles de *Actinomyces israelii*, incluindo a presença de “grânulos de enxofre” nas lesões.

Arcanobacterium

Arcanobacterium haemolyticum é um bacilo gram-positivo em forma de clava, muito similar às corinebactérias. É uma causa rara de faringite e úlceras cutâneas crônicas. A faringite pode ser acompanhada por uma erupção similar à erupção da escarlatina.

Tabela 27-1 Patógenos bacterianos de menor importância

Tipo de bactéria	Gênero ou espécie
Cocos gram-positivos	<i>Micrococcus</i> , <i>Peptococcus</i> , <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Sarcina</i>
Bacilos gram-positivos	<i>Arachnia</i> , <i>Arcanobacterium</i> , <i>Bifidobacterium</i> , <i>Erysipelothrix</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Gardnerella</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Mobiluncus</i> , <i>Propionibacterium</i> , <i>Rhodococcus</i>
Cocos gram-negativos	<i>Veillonella</i>
Bacilos gram-negativos	<i>Achromobacter</i> , <i>Acinetobacter</i> , <i>Actinobacillus</i> , <i>Aeromonas</i> , <i>Alcaligenes</i> , <i>Arizona</i> , <i>Bartonella</i> , <i>Calymmatobacterium</i> , <i>Capnocytophaga</i> , <i>Cardiobacterium</i> , <i>Chromobacterium</i> , <i>Chryseobacterium</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Corynebacterium jejikeium</i> , <i>Corynebacterium minutissimum</i> , <i>Edwardsiella</i> , <i>Eikenella</i> , <i>Erwinia</i> , <i>Fusobacterium</i> , grupo HACEK, <i>Haemophilus ducreyi</i> , <i>Hafnia</i> , <i>Kingella</i> , <i>Moraxella</i> , <i>Plesiomonas</i> , <i>Porphyromonas</i> , <i>Pseudomonas pseudomallei</i> , <i>Spirillum</i> , <i>Streptobacillus</i> , <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>Yersinia pseudotuberculosis</i>
<i>Rickettsia</i>	<i>Ehrlichia</i>
Sem classificação	<i>Tropheryma</i>

Arizona

As espécies de *Arizona* são bacilos gram-negativos da família Enterobacteriaceae; esses bacilos fermentam lactose lentamente. *Arizona hinshawii* é encontrado em fezes de galinhas e outros animais domésticos, e causa doenças semelhantes às causadas por *Salmonella*, como enterocolite e febres entéricas. O organismo geralmente é transmitido por alimentos, como, por exemplo, ovos desidratados.

Bartonella

As espécies de *Bartonella* são bacilos gram-negativos pleomórficos. *Bartonella henselae* (anteriormente denominado *Rochalimaea henselae*) é o agente de **angiomatose bacilar** e **febre da arranhadura do gato**. O organismo é membro da microbiota oral de diversos gatos. É transmitido entre os gatos pelas pulgas; contudo, acredita-se que as pulgas não estão envolvidas na transmissão entre gatos e humanos. Arranhaduras ou mordeduras por gatos, especialmente filhotes, correspondem ao principal mecanismo de transmissão do organismo a humanos.

A angiomatose bacilar ocorre em indivíduos imunocomprometidos, especialmente pacientes com AIDS. Esta caracteriza-se por lesões vasculares proliferativas, similares ao sarcoma de Kaposi, na pele e nas vísceras. O exame patológico do tecido obtido da lesão diferenciará a angiomatose bacilar do sarcoma de Kaposi. O organismo pode ser visualizado em biópsias de tecido utilizando-se a coloração por prata de Warthin-Starry. Um ensaio de imunofluorescência pode também ser utilizado. O organismo pode ser cultivado em meios artificiais, porém seu crescimento demanda 5 dias ou mais. Esse procedimento geralmente não é realizado. O tratamento com doxiciclina ou eritromicina é efetivo. (A peliose bacilar é similar à angiomatose bacilar, exceto pelo fato de, na peliose, as lesões ocorrerem principalmente no fígado e baço.)

Em indivíduos imunocompetentes, *B. henselae* causa **febre da arranhadura do gato**. Essa doença caracteriza-se por linfadenopatia localizada observada em um indivíduo que

manteve contato com um gato. O diagnóstico é fundamentado por histopatologia característica em uma biópsia de linfonodo, bem como por um título de anticorpos de pelo menos 1/64 em um ensaio de imunofluorescência indireta para *Bartonella*. A coloração por prata de Warthin-Starry revela poucos organismos. Culturas geralmente não são realizadas. A doença é branda e autolimitante, não sendo recomendada terapia antibiótica.

Bartonella quintana (anteriormente denominada *Rochalimaea quintana*) é o agente da febre das trincheiras, sendo também considerada a causa de alguns casos de angiomatose bacilar. A febre das trincheiras é transmitida por piolhos corporais, e os humanos são o reservatório do organismo. *Bartonella bacilliformis* causa duas doenças raras: febre de Oroya e verruga peruana, ambas consistindo em estágios da doença de Carrión. A doença ocorre apenas em certas regiões das Montanhas Andinas e suspeita-se haver um reservatório animal.

Bifidobacterium

Bifidobacterium eriksonii é um bacilo gram-positivo filamentoso, anaeróbico, encontrado como membro da microbiota normal da cavidade oral e do trato gastrointestinal. É observado em infecções mistas por anaeróbios.

Branhamella

Branhamella catarrhalis foi renomeada *Moraxella catarrhalis* (ver *Moraxella* a seguir).

Calymmatobacterium

Calymmatobacterium granulomatis é um bacilo gram-negativo que causa granuloma inguinal, uma doença sexualmente transmitida, caracterizada por ulceração genital e destruição óssea e de tecidos moles. O diagnóstico é realizado pela visualização dos organismos corados (corpúsculos de Donovan) no interior de grandes macrófagos derivados da lesão. A tetraciclina é o tratamento de escolha para essa doença, a qual é rara nos Estados Unidos, porém endêmica em vários países em desenvolvimento.

Capnocytophaga

Capnocytophaga gingivalis é um bacilo gram-negativo fusiforme associado à doença periodontal, porém pode também corresponder a um patógeno oportunista, causando sépsis e mucosite em pacientes imunocomprometidos. *Capnocytophaga canimorsus* é um membro da microbiota oral de cães e causa infecções após mordeduras por cães. Também pode causar sépsis em pacientes imunocomprometidos, especialmente nos esplenectomizados.

Cardiobacterium

Cardiobacterium hominis é um bacilo gram-negativo pleomórfico. É membro da microbiota normal do cólon humano, mas pode ser um patógeno oportunista, causando principalmente endocardite.

Chromobacterium

Chromobacterium violaceum é um bacilo gram-negativo que produz um pigmento violeta. É encontrado no solo e na água, podendo causar infecções de ferimentos, especialmente em regiões subtropicais do mundo.

Chryseobacterium

As espécies de *Chryseobacterium* são bacilos gram-negativos encontrados no solo e na água. *Chryseobacterium meningosepticum*, o principal patógeno deste gênero, é um oportunista que causa meningite e sépsis, especialmente em crianças prematuras. Em adultos, é responsável por surtos de pneumonia nosocomial, especialmente em pacientes intubados. O organismo é resistente à maioria dos antibióticos, porém destaca-se como a única bactéria gram-negativa suscetível à vancomicina. O gênero *Chryseobacterium* foi anteriormente denominado *Flavobacterium*.

Citrobacter

As espécies de *Citrobacter* são bacilos gram-negativos (membros da família Enterobacteriaceae) relacionados a *Salmonella* e *Arizona*. Esses organismos são encontrados no meio ambiente, bem como no cólon humano, e podem causar sépsis em pacientes imunocomprometidos.

Corynebacterium jeikeium

Corynebacterium jeikeium é um pequeno bacilo gram-positivo, encontrado principalmente na pele de pacientes hospitalizados. Esse bacilo causa sépsis em pacientes imunocomprometidos, mais frequentemente naqueles neutropênicos. As infecções estão frequentemente associadas a cateteres de longa duração e a válvulas cardíacas protéticas. A vancomicina é o fármaco de escolha. Linhagens hospitalares são resistentes a vários outros antibióticos.

Corynebacterium minutissimum

Corynebacterium minutissimum é um pequeno bacilo gram-positivo que causa eritrasma. O eritrasma caracteriza-se por

máculas acastanhadas, pruriginosas e escamosas na pele da região genital. O diagnóstico é geralmente realizado com base na visualização de uma fluorescência vermelho-coral com o uso de uma lâmpada de Wood, ao invés do cultivo do organismo. O fármaco de escolha é a eritromicina oral.

Edwardsiella

As espécies de *Edwardsiella* são bacilos gram-negativos (membros da família Enterobacteriaceae) semelhantes a *Salmonella*. Podem causar enterocolite, sépsis e infecções de ferimentos.

Ehrlichia

Ehrlichia chaffeensis é membro da família das riquetsias e causa erlichiose monocítica humana (EMH). Essa doença é similar à febre maculosa das Montanhas Rochosas, exceto pelo fato de geralmente não ocorrer a erupção típica. Febre alta, cefaleia severa e mialgias são sintomas proeminentes. O organismo é endêmico em cães, sendo transmitido aos humanos por carrapatos, especialmente o carrapato de cães, *Dermacentor*, e o carrapato estrela, *Amblyomma*. *E. chaffeensis* infecta principalmente leucócitos mononucleares e forma **mórulas** características no citoplasma. (A mórula é um corpo de inclusão semelhante a uma amora. Consiste em várias células de *E. chaffeensis*.) São observados linfopenia, trombocitopenia e valores elevados de enzimas hepáticas. Nos Estados Unidos, a doença ocorre principalmente nos estados do sul, especialmente Arkansas. Em geral, o diagnóstico é realizado sorologicamente. Doxiciclina é o tratamento de escolha.

Outra forma de erlichiose, denominada erlichiose granulocítica humana (EGH), é causada por um organismo muito similar a *Ehrlichia equi*. Os carrapatos *Dermacentor* e *Ixodes* são os vetores. Na EGH, granulócitos, em vez de células mononucleares, são infectados, entretanto a doença é clinicamente indistinguível daquela causada por *E. chaffeensis*. A abordagem diagnóstica e o tratamento são os mesmos para ambas as formas de erlichiose. *E. equi* foi reclassificado e atualmente é conhecido como *Anaplasma phagocytophilum*.

Eikenella

Eikenella corrodens é um bacilo gram-negativo, membro da microbiota normal da cavidade oral humana e causa infecções cutâneas e ósseas associadas a **mordeduras humanas** e a lesões por “socos”. O organismo também causa sépsis e infecções de tecidos moles na cabeça e no pescoço, especialmente em pacientes imunocomprometidos e em usuários de fármacos que lambem as agulhas antes de injetá-las. *E. corrodens* é também denominado *Bacteroides ureolyticus*.

Erwinia

As espécies de *Erwinia* são bacilos gram-negativos (membros da família Enterobacteriaceae) encontrados no solo e na água, raramente envolvidos em doenças humanas.

Erysipelothrix

Erysipelothrix rhusiopathiae é um bacilo gram-positivo que causa erisipeloide, uma infecção cutânea similar à erisipela (causada por estreptococos). O erisipeloide geralmente ocorre nas mãos de indivíduos que manipulam carnes e peixes.

Eubacterium

As espécies de *Eubacterium* são bacilos gram-positivos, anaeróbios e não formadores de esporos, encontrados em grandes números, como membros da microbiota normal do cólon humano. Raramente causam doença em humanos.

Fusobacterium

As espécies de *Fusobacterium* são bacilos gram-negativos com extremidades afiladas. Esses organismos são membros da microbiota normal da cavidade oral e do cólon, bem como do trato genital feminino, sendo isolados de abscessos cerebrais, pulmonares, intra-abdominais e pélvicos. São frequentemente encontrados em infecções mistas com outros anaeróbios e anaeróbios facultativos. *Fusobacterium nucleatum* é encontrado, juntamente com vários espiroquetas, nos casos de angina de Vincent (boca de trincheira).

Gardnerella

Gardnerella vaginalis é um bacilo facultativo, gram-variável associado à **vaginose bacteriana**, caracterizada por secreção vaginal de odor desagradável e **células indicadoras** – células epiteliais vaginais recobertas por bactérias. O teste de “cheirada”, que consiste no tratamento da secreção vaginal com KOH a 10%, com a exalação de forte odor de peixe, é frequentemente positivo. No entanto, a tricomoníase, que também pode resultar a um teste de cheirada positivo, deve ser descartada antes de realizar-se um diagnóstico de vaginose bacteriana. O fármaco de escolha é o metronidazol. *Mobiluncus* (ver a seguir), um bacilo anaeróbio, também observado com frequência nessa doença. Mulheres com vaginose bacteriana apresentam maior incidência de partos prematuros e, conseqüentemente, há maior incidência de morbidade e mortalidade nos recém-nascidos.

Grupo HACEK

Este é um grupo de pequenos bacilos gram-negativos que partilham as seguintes propriedades: crescimento lento em cultura, necessidade de altas concentrações de CO₂ para o crescimento em cultura e a capacidade de causar endocardite. São membros da microbiota orofaríngea humana e podem atingir a corrente sanguínea a partir deste sítio. A denominação “HACEK” é um acrônimo das iniciais dos gêneros das seguintes bactérias: *Haemophilus aphrophilus* e *Haemophilus paraphrophilus*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* e *Kingella kingae*.

Haemophilus aegyptius

Haemophilus aegyptius (bacilo de Koch-Weeks) é um pequeno bacilo gram-negativo, importante causa de conjuntivite em crianças. Certas linhagens de *H. aegyptius* causam febre purpúrica brasileira, uma infecção da infância de risco à vida, caracterizada por púrpura e choque. Esse organismo é também conhecido por *Haemophilus influenzae* biogrupo *aegypticus*.

Haemophilus ducreyi

Este pequeno bacilo gram-negativo é o agente da doença sexualmente transmitida **cancroide** (cancro mole), comum em países tropicais, porém raro nos Estados Unidos. A doença manifesta-se com lesões penianas dolorosas, úlceras não endurecidas (moles) e linfadenite (bubão) local. O diagnóstico é realizado pelo isolamento de *H. ducreyi* a partir da úlcera ou de pus aspirado de um linfonodo. O organismo requer ágar sangue aquecido (chocolate) suplementado com o fator X (heme), todavia, diferente de *H. influenzae*, não requer o fator V (NAD). O cancroide pode ser tratado com eritromicina, azitromicina ou ceftriaxona. Uma vez que várias linhagens de *H. ducreyi* produzem uma penicilinase codificada por plasmídeo, as penicilinas não podem ser empregadas.

Hafnia

As espécies de *Hafnia* são bacilos gram-negativos (membros da família Enterobacteriaceae) encontrados no solo e na água, e são patógenos oportunistas raros.

Kingella

K. kingae é um bacilo gram-negativo presente na microbiota normal da orofaringe humana. É uma causa rara de infecção oportunista e endocardite.

Lactobacillus

Os lactobacilos são bacilos gram-positivos não formadores de esporos, encontrados como membros da microbiota normal da cavidade oral, do cólon e do trato genital feminino. Na cavidade oral, podem desempenhar papel na produção de cáries dentais. Na vagina, correspondem à principal fonte de ácido láctico, que mantém o pH baixo. Os lactobacilos raramente causam infecção oportunista.

Micrococcus

Os micrococcos são cocos gram-positivos, membros da microbiota normal da pele. São patógenos raros em humanos.

Mobiluncus

As espécies de *Mobiluncus* são bacilos gram-positivos curvos, anaeróbios, que frequentemente se coram de forma Gram variável. Estão associados à **vaginose bacteriana**. *Gardnerella* (ver anteriormente), um bacilo facultativo, também é encontrado com frequência nessa doença.

Moraxella

As espécies de *Moraxella* são cocobacilos gram-negativos similares às neissérias. *M. catarrhalis* é o principal patógeno desse gênero. Causa otite média e sinusite, principalmente em crianças, assim como bronquite e pneumonia em idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica. O organismo é encontrado apenas em humanos, sendo transmitido por aerossóis respiratórios. Trimetoprim-sulfametoxazol ou amoxicilina-clavulanato podem ser utilizados no tratamento dessas infecções. A maioria dos isolados clínicos produz β -lactamase. *Moraxella nonliquefaciens* é uma das duas causas comuns de blefarite (infecção da pálpebra); *Staphylococcus aureus* é a outra. O tratamento usual consiste em aplicação local de pomada antibiótica, como eritromicina.

Peptococcus

Os peptococos são cocos gram-positivos anaeróbios, similares aos estafilococos, presentes como membros da microbiota normal da cavidade oral e do cólon. São também isolados de abscessos em vários órgãos, geralmente a partir de infecções mistas por anaeróbios.

Peptostreptococcus

Os peptostreptococos são cocos gram-positivos anaeróbios, membros da microbiota normal da cavidade oral e do cólon. São também isolados de abscessos em vários órgãos, geralmente a partir de infecções mistas por anaeróbios.

Plesiomonas

Plesiomonas shigelloides é um bacilo gram-negativo associado a fontes de água. Causa gastroenterite autolimitante, principalmente em zonas tropicais, bem como pode causar doença invasiva em indivíduos imunocomprometidos.

Porphyromonas

Porphyromonas gingivalis e *Porphyromonas endodontalis* são bacilos gram-negativos anaeróbios encontrados na cavidade oral. São responsáveis por infecções periodontais, como gengivite e abscessos dentais.

Propionibacterium

As propionibactérias são bacilos gram-positivos pleomórficos anaeróbios, encontrados na pele e no trato gastrointestinal. *Propionibacterium acnes* é membro da microbiota normal da pele e pode causar infecções em derivações e associadas ao uso de cateteres. O organismo está envolvido em infecções mistas associadas a mordeduras por gatos e cães, bem como em abscessos de cabeça e pescoço.

P. acnes está também envolvido na patogênese da acne, condição que afeta mais de 85% dos adolescentes. A patogênese da acne envolve a impactação da glândula sebácea, seguida por inflamação causada pela presença de *P. acnes*. As pústulas da acne são compostas por sebo, células inflamatórias, como neutrófilos e linfócitos, e o organismo.

Antibióticos, como eritromicina, administrados topicamente ou por via oral, são efetivos, especialmente quando associados a outros agentes, como peróxido de benzoil ou retinóides.

Pseudomonas pseudomallei

Pseudomonas pseudomallei é um bacilo gram-negativo que causa melioidose, uma doença rara, encontrada principalmente no sudeste asiático. O organismo é encontrado no solo, sendo transmitido mais frequentemente quando o solo contamina abrasões cutâneas. Essa doença foi observada nos Estados Unidos, porque infecções adquiridas por membros das Forças Armadas durante a guerra do Vietnã sofreram reativação após vários anos. A doença aguda caracteriza-se por febre alta e escarro sanguinolento e purulento. Os casos não tratados podem evoluir para sépsis e óbito. Na forma crônica, a doença pode manifestar-se como pneumonia ou abscesso pulmonar, assim como pode mostrar-se similar à tuberculose. O diagnóstico é realizado pelo cultivo do organismo a partir de sangue ou escarro. O tratamento de escolha consiste em ceftazidima, administrada por várias semanas. Esse organismo é também conhecido como *Burkholderia pseudomallei*.

Rhodococcus

Rhodococcus equi é uma bactéria gram-positiva cuja morfologia varia de coco a bacilo em forma de clava. É uma causa rara de pneumonia e doença pulmonar cavitária em pacientes cuja imunidade mediada por células encontra-se comprometida. O diagnóstico é realizado pelo isolamento do organismo em ágar laboratorial e observação de colônias rosa-salmão que não fermentam a maioria dos carboidratos. O tratamento de escolha consiste em uma combinação de rifampina e eritromicina. (*R. equi* era anteriormente denominado *Corynebacterium equi*.)

Sarcina

As espécies de *Sarcina* são cocos gram-positivos anaeróbios, agrupados em conjuntos de quatro ou oito organismos. São membros menos frequentes da microbiota normal do cólon e raramente correspondem a patógenos.

Spirillum

Spirillum minor é um bacilo gram-negativo espiralado que causa febre da mordedura do rato (“sodoku”). A doença caracteriza-se por uma erupção marrom-avermelhada que se dissemina a partir do sítio da mordedura, acompanhada por febre e linfadenopatia local. O diagnóstico é realizado por uma combinação de microscopia e inoculação em animal.

Streptobacillus

Streptobacillus moniliformis é um bacilo gram-negativo que causa outro tipo de febre da mordedura do rato (ver *Spirillum* anteriormente).

Tropheryma

Tropheryma whipplei é o agente da doença de Whipple, doença rara caracterizada por emagrecimento prolongado, diarreia e poliartrite. Na ausência de tratamento antibiótico, ela é fatal. Infiltrados de macrófagos “esponjosos” são comumente observados no tecido afetado. O reservatório do organismo, seu mecanismo de transmissão e patogênese são desconhecidos.

Desconheceu-se a natureza desse organismo durante muitos anos. Em 1992, ele foi identificado como um actinomiceto, quando o RNA ribossomal obtido de bacilos observados em lesões duodenais foi comparado ao RNA ribossomal de outras bactérias. *Tropheryma* é um organismo intracelular que foi cultivado em cultura de células humanas, mas tal procedimento não é utilizado para o diagnóstico da doença. O diagnóstico da doença é tipicamente realizado pela coloração de PAS de biópsias de intestino delgado, onde são observadas inclusões em macrófagos. Ensaio PCR podem também ser utilizados para o diagnóstico. O fármaco de escolha é trimetoprim-sulfa.

Veillonella

Veillonella parvula é um diplococo gram-negativo anaeróbico, membro da microbiota normal da cavidade oral, do cólon e da vagina. É um patógeno oportunista raro, responsável por abscessos de sinus, amígdalas e cérebro, geralmente em infecções mistas por anaeróbios.

Wolbachia

As espécies de *Wolbachia* são bactérias semelhantes a riquetias, encontradas intracelularmente em nematódeos (filárias), como *Wuchereria* e *Oncocerca* (ver Capítulo 56). *Wolbachia* libera moléculas do tipo endotoxina que possivelmente desempenham papel na patogênese das infecções por *Wuchereria* e *Oncocerca*. As espécies de *Wolbachia* não causam doença no homem, porém infectam diversas espécies de insetos em nível mundial.

Yersinia enterocolitica e Yersinia pseudotuberculosis

Y. enterocolitica e *Y. pseudotuberculosis* são bacilos gram-negativos ovalados, maiores que *Yersinia pestis*. Os fatores de virulência produzidos por *Y. pestis* não são produzidos por essas espécies. Esses organismos são transmitidos aos humanos por alimentos contaminados com excrementos de animais domésticos, como cães, gatos e gado bovino. Infecções por *Yersinia* são relativamente raras nos Estados Unidos; contudo, o número de casos documentados elevou-se nos últimos

anos, talvez como resultado do aprimoramento de procedimentos laboratoriais.

Y. enterocolitica causa uma enterocolite clinicamente indistinguível daquela causada por *Salmonella* ou *Shigella*. Tanto *Y. enterocolitica* como *Y. pseudotuberculosis* podem causar **adenite mesentérica**, clinicamente semelhante à apendicite aguda. A adenite mesentérica consiste no principal achado em apendicectomias nas quais são encontrados apêndices normais. Em casos raros, esses organismos estão envolvidos em bacteriemias ou abscessos no fígado ou baço, principalmente em indivíduos com doenças subjacentes.

A infecção por *Yersinia* está associada a duas doenças autoimunes: artrite reativa e síndrome de Reiter. Outros patógenos entéricos, como *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter*, também desencadeiam essas doenças. A artrite reativa e a síndrome de Reiter são descritas posteriormente, no Capítulo 66, intitulado Tolerância e Doença Autoimune.

Y. enterocolitica geralmente é isolada a partir de espécimes de fezes e forma colônias lactose-negativas em ágar MacConkey. O organismo apresenta melhor crescimento a 25°C do que a 37°C; os resultados da maioria dos testes bioquímicos são positivos a 25°C e negativos a 37°C. A incubação de uma amostra de fezes a 4°C por 1 semana, uma técnica denominada “enriquecimento a frio”, aumenta a frequência de recuperação do organismo. *Y. enterocolitica* pode ser diferenciada de *Y. pseudotuberculosis* por reações bioquímicas.

O laboratório geralmente não está envolvido no diagnóstico de *Y. pseudotuberculosis*; culturas raramente são realizadas em casos de adenite mesentérica, e o organismo raramente é recuperado de espécimes de fezes. A maioria dos laboratórios clínicos hospitalares não dispõe de testes sorológicos.

A enterocolite e a adenite mesentérica causadas pelos organismos não requerem tratamento. Em casos de bacteriemia ou abscessos, trimetoprim-sulfametoxazol ou ciprofloxacina geralmente são efetivos. Não há medida preventiva, exceto evitar contaminação dos alimentos por excrementos de animais domésticos.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo iniciam-se na página 501. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Bacteriologia clínica) e Teste seu conhecimento.

PARTE III

Virologia Básica

Os demais agentes infecciosos descritos neste livro, ou seja, bactérias, fungos, protozoários e vermes, são unicelulares ou compostos por várias células. As células são capazes de replicar-se de modo independente, podem sintetizar sua própria energia e proteínas, bem como podem ser visualizadas ao microscópio óptico. Contrariamente, os vírus não são células: são incapazes de replicar-se independentemente, não são capazes de sintetizar sua própria energia e proteínas, e exibem tamanho muito pequeno, o que impede sua visualização ao microscópio óptico.

Os vírus caracterizam-se pelas seguintes propriedades:

(1) Os vírus são partículas compostas por um cerne interno contendo *ou* DNA *ou* RNA (mas não ambos), recoberto por um capsídeo proteico protetor. Alguns vírus apresentam uma membrana externa lipoproteica, denominada envelope, externa ao capsídeo. Os vírus não possuem núcleo, citoplasma, mitocôndrias ou ribossomos. As células, tanto procarióticas como eucarióticas, apresentam *ambos*, DNA e RNA. As células eucarióticas, como células de fungos, protozoários e humanas, apresentam núcleo, ci-

toplasma, mitocôndrias e ribossomos. As células procarióticas, como as bactérias, não são divididas em núcleo e citoplasma e não possuem mitocôndrias, porém apresentam ribossomos, podendo desse modo, sintetizar suas próprias proteínas.

(2) Os vírus devem reproduzir-se (replicar-se) no interior de células, uma vez que são incapazes de gerar energia ou sintetizar proteínas. Já que são capazes de reproduzir-se apenas no interior de células, os vírus são **parasitas intracelulares obrigatórios**. (As únicas bactérias parasitas intracelulares obrigatórias são as clamídias e riquetsias. Elas são incapazes de sintetizar energia suficiente para replicar-se de forma independente.).

(3) Os vírus replicam-se de maneira distinta daquela das células; isto é, os vírus não sofrem fissão binária ou mitose. Um vírus pode replicar-se e originar uma progênie de centenas de vírus, enquanto uma célula divide-se e origina duas células-filhas.

A Tabela III-1 compara alguns dos atributos de vírus e células.

Tabela III-1 Comparação entre vírus e células

Propriedade	Vírus	Células
Tipo de ácido nucleico	DNA ou RNA, mas não ambos	DNA e RNA
Proteínas	Poucas	Várias
Membrana lipoproteica	Envelope presente em alguns vírus	Membrana celular presente em todas as células
Ribossomos	Ausentes ¹	Presentes
Mitocôndrias	Ausentes	Presentes em células eucarióticas
Enzimas	Nenhuma ou poucas	Diversas
Multiplicação por fissão binária ou mitose	Não	Sim

¹Os arenavírus possuem alguns ribossomos não funcionais.

TAMANHO E FORMA

Os vírus variam de 20 a 300 nm de diâmetro; isso corresponde aproximadamente à variação de tamanho entre a maior proteína e a menor célula (ver Figura 2-2). Suas formas são frequentemente referidas em termos coloquiais, por exemplo, esferas, bastonetes, projéteis ou tijolos; todavia, na realidade, os vírus exibem estruturas complexas e de simetria geométrica precisa (ver a seguir). A forma das partículas virais é determinada pelo arranjo das **subunidades repetitivas** que formam o revestimento proteico (**capsídeo**) do vírus. Os tamanhos e as formas de alguns vírus importantes são apresentados na Figura 28-1.

ÁCIDOS NUCLEICOS VIRAIS

A anatomia de dois tipos representativos de partículas virais é apresentada na Figura 28-2. O ácido nucleico viral (genoma) situa-se internamente e pode consistir em DNA de fita simples ou dupla, ou em RNA de fita simples ou dupla.¹

Apenas os vírus possuem material genético composto por DNA de fita simples ou por RNA de fita simples ou fita dupla. O ácido nucleico pode ser linear ou circular. O DNA sempre corresponde a uma única molécula, já o RNA pode apresentar-se como molécula única ou em vários fragmentos. Por exemplo, *influenzavírus* e *rotavírus* exibem genoma de RNA segmentado. Praticamente todos os vírus contêm uma única cópia de seu genoma, ou seja, são haploides. A exceção corresponde à família dos *retrovírus*, cujos membros apresentam duas cópias de seu genoma de RNA, isto é, são diploides.

¹ A natureza do ácido nucleico de cada vírus encontra-se listada nas Tabelas 31-1 e 31-2.

CAPSÍDEO VIRAL E SIMETRIA

O ácido nucleico é circundado por um envoltório proteico denominado **capsídeo**, composto por subunidades denominadas capsômeros. Cada capsômero, consistindo em uma ou várias proteínas, pode ser visualizado ao microscópio eletrônico como uma partícula esférica, algumas vezes com um orifício central.

A estrutura composta pelo ácido nucleico e pelas proteínas do capsídeo é denominada **nucleocapsídeo**. O arranjo dos capsômeros confere à estrutura viral sua simetria geométrica. Os nucleocapsídeos virais exibem dois tipos de simetria: (1) **icosaédrica**, na qual os capsômeros são arranjados em 20 triângulos que formam uma figura geométrica (um icosaedro) de contorno aproximadamente esférico, e (2) **helicoidal**, na qual os capsômeros são arranjados em uma espiral oca de configuração semelhante a um bastão. A hélice pode ser rígida ou flexível. Todos os vírus humanos que apresentam nucleocapsídeo helicoidal são envoltos por uma membrana externa denominada **envelope**, isto é, não há vírus helicoidais nus. Os vírus que apresentam nucleocapsídeo icosaédrico podem ser envelopados ou nus (Figura 28-2).

A vantagem da construção da partícula viral a partir de subunidades proteicas idênticas é dupla: (1) reduz a necessidade de informação genética e (2) propicia a automontagem, isto é, não são requeridas enzimas ou energia. De fato, partículas virais funcionais foram montadas em um tubo de ensaio, combinando-se o ácido nucleico purificado com as proteínas purificadas, na ausência de células, fonte de energia e enzimas.

PROTEÍNAS VIRAIS

As proteínas virais atuam em várias funções importantes. As proteínas externas do capsídeo **protegem** o material

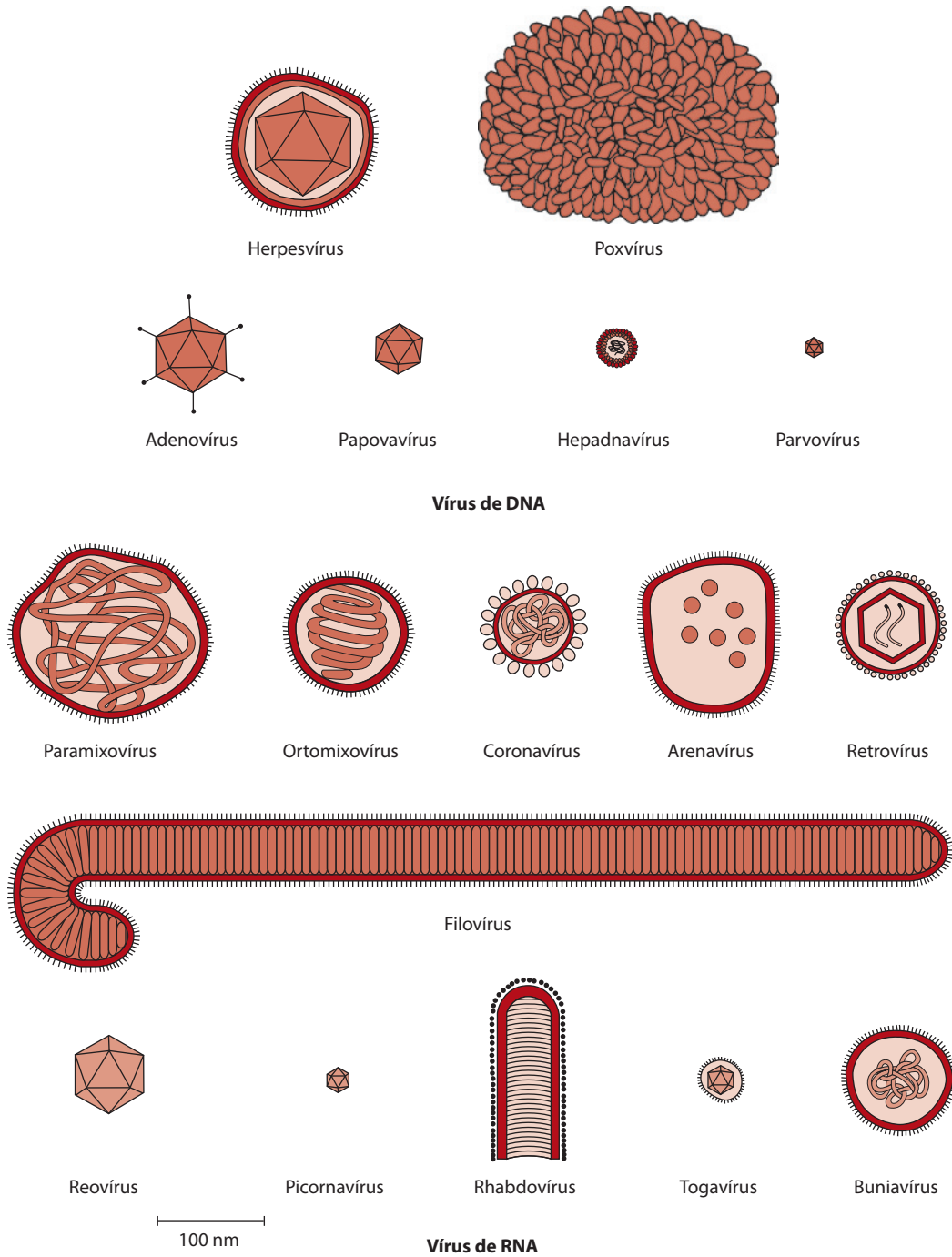


Figura 28-1 Formas e tamanhos de vírus de importância médica. (Esta figura foi publicada em, e modificada de, *Medical Virology*, 4th ed, Fenner F, White DO, Academic Press, Copyright Elsevier 1994.)

genético e **medeiam a ligação** do vírus a receptores específicos na superfície da célula hospedeira. Essa interação das proteínas virais com o receptor celular corresponde ao principal determinante da espécie e da **especificidade** pelo órgão. As proteínas virais externas são também **importantes antígenos** que induzem anticorpos neutralizantes e ativam células T citotóxicas a fim de matarem células

infectadas por vírus. Essas proteínas virais externas não somente induzem os anticorpos, mas também são alvo de anticorpos, ou seja, os anticorpos ligam-se a essas proteínas virais e impedem (“neutralizam”) a penetração e replicação do vírus na célula. As proteínas externas induzem essas respostas imunes após a infecção natural e a imunização (ver a seguir).

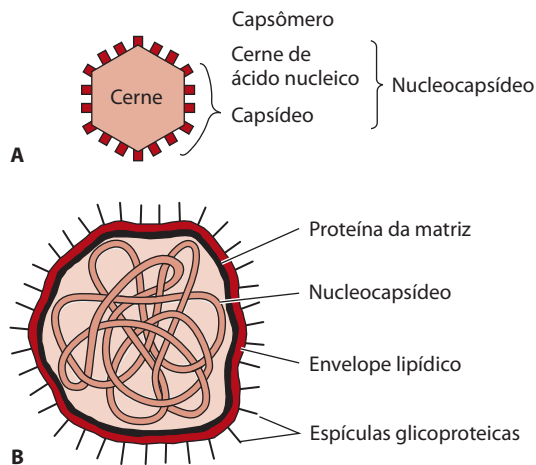


Figura 28-2 Seção transversal de dois tipos de partículas virais. **A:** Vírus não envelopado com nucleocapsídeo icosaédrico. **B:** Vírus envelopado com nucleocapsídeo helicoidal. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Brooks GF et al: *Medical Microbiology*, 20th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1995 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Algumas das proteínas virais internas são estruturais (p. ex., as proteínas do capsídeo dos vírus envelopados), enquanto outras são enzimas (p. ex., as polimerases que sintetizam o mRNA viral). As proteínas virais internas variam dependendo do vírus. Alguns vírus possuem uma DNA ou RNA polimerase ligada ao genoma; outros não a apresentam. Quando um vírus apresenta envelope, há uma proteína da matriz que medeia a interação entre as proteínas do capsídeo e as proteínas do envelope.

Alguns vírus sintetizam proteínas que atuam como “superantígenos”, com ação similar aos superantígenos produzidos por bactérias, como a toxina da síndrome do choque tóxico de *Staphylococcus aureus* (ver Capítulos 15 e 58). Vírus que produzem superantígenos incluem dois membros da família de herpesvírus, isto é, vírus Epstein-Barr e citomegalovírus, bem como o vírus do tumor mamário de camundongo, um retrovírus. A atual hipótese para explicar a razão desses vírus produzirem um superantígeno refere-se ao fato da ativação de células T CD4-positivas ser requerida para que sua replicação ocorra.

Alguns vírus contêm proteínas regulatórias no vírion, em uma estrutura denominada **tegumento**, localizada entre o nucleocapsídeo e o envelope. Essas proteínas regulatórias incluem fatores de transcrição e de tradução que controlam processos virais ou celulares. Membros da família de herpesvírus, como o vírus do herpes simples e o citomegalovírus, exibem tegumento proeminente e bem caracterizado.

ENVELOPE VIRAL

Além das proteínas capsidiais e internas, há dois outros tipos de proteínas associadas ao envelope. O **envelope** consiste

em uma membrana **lipoproteica** composta por lipídeos derivados da membrana da célula hospedeira, e de proteínas vírus-específicas. Além disso, há, frequentemente na superfície, glicoproteínas na forma de projeções semelhantes a espículas, que se ligam a receptores da célula hospedeira durante a entrada do vírus na célula. Outra proteína, a proteína da **matriz**, medeia a interação entre as proteínas do capsídeo e o envelope.

O envelope viral é adquirido à medida que o vírus deixa a célula, em um processo denominado “brotamento” (ver Capítulo 29). O envelope da maioria dos vírus é derivado da membrana externa da célula, com a notável exceção dos herpesvírus, que derivam seu envelope da membrana nuclear da célula.

Em geral, a presença de um envelope confere **instabilidade** ao vírus. Os vírus envelopados são mais sensíveis ao calor, ao dessecamento, a detergentes, e a solventes lipídicos, como álcool e éter, quando comparados aos vírus não envelopados (nucleocapsídeo), que são compostos apenas por ácido nucleico e proteínas do capsídeo.

Uma interessante correlação clínica a partir dessa observação é que, virtualmente, todos os vírus transmitidos pela via fecal-oral (aqueles que devem sobreviver no meio ambiente) *não* apresentam envelope, isto é, são vírus de nucleocapsídeo nu. Exemplos incluem vírus da hepatite A, poliovírus, vírus coxsackie, echovírus, vírus Norwalk e rotavírus. Contrariamente, os vírus envelopados são transmitidos com mais frequência por contato direto, como pelo sangue ou por transmissão sexual. Exemplos destes incluem o vírus da imunodeficiência humana, o vírus do herpes simples do tipo 2 e os vírus da hepatite B e C. Outros vírus envelopados são transmitidos diretamente pela picada de insetos, por exemplo, vírus da febre amarela e vírus do Nilo Ocidental, ou por mordeduras animais, por exemplo, vírus da raiva.

Vários outros vírus envelopados são transmitidos interpessoalmente por aerossóis de gotículas respiratórias, como influenzavírus, vírus do sarampo, vírus da rubéola, vírus sincicial respiratório e vírus varicela-zoster. Quando as gotículas não infectam diretamente, elas podem ressecar-se no meio ambiente, promovendo a rápida inativação de vírus envelopados. Observe que os rinovírus, transmitidos por gotículas respiratórias, são vírus com nucleocapsídeo nu e podem sobreviver no meio ambiente por períodos significativos. Portanto, também podem ser transmitidos pelas mãos após o contato com o vírus em superfícies contaminadas.

As proteínas de superfície dos vírus, sejam proteínas do capsídeo ou glicoproteínas do envelope, correspondem aos principais **antígenos** contra os quais o hospedeiro dirige sua resposta imune aos vírus. Elas também são as determinantes da especificidade do tipo (frequentemente denominada **serotipo**). Por exemplo, os tipos 1, 2 e 3 do poliovírus são diferenciados com base na antigenicidade de suas proteínas de capsídeo. É importante conhecer o número de serotipos de um vírus, uma vez que as vacinas devem conter os serotipos

prevalentes. Frequentemente desenvolve-se pequena proteção cruzada entre sorotipos distintos. Vírus que apresentam múltiplos sorotipos, isto é, que apresentam variantes antigênicas, exibem maior capacidade de evitar nossas defesas, uma vez que os anticorpos contra um sorotipo não protegem contra outro sorotipo.

AGENTES DO TIPO VIRAL ATÍPICOS

Existem quatro exceções aos vírus típicos, conforme descrito a seguir:

(1) Vírus **defectivos** são compostos por ácido nucleico e proteínas virais, porém são incapazes de replicar-se sem um vírus “auxiliar”, o qual confere a função ausente. Os vírus defectivos geralmente apresentam uma mutação ou uma deleção de uma porção de seu material genético. Durante o crescimento da maioria dos vírus humanos, são originadas mais partículas virais defectivas que infecciosas. A proporção entre partículas defectivas e infecciosas pode ser de 100:1. Uma vez que essas partículas defectivas podem interferir com o crescimento das partículas infecciosas, foi postulada a hipótese de que os vírus defectivos podem auxiliar na recuperação de uma infecção por limitarem a capacidade de crescimento das partículas infecciosas.

(2) **Pseudovírus** contém DNA da célula hospedeira, ao invés de DNA viral, no interior do capsídeo. São formados durante a infecção por determinados vírus, quando o DNA celular é fragmentado e segmentos deste são incorporados no interior do capsídeo proteico. Os pseudovírus podem infectar células, contudo não se replicam.

(3) Os **viroides** consistem apenas em uma única molécula de RNA circular sem envoltório proteico ou envelope. Há grande homologia entre as bases do RNA do viroide, levando à formação de extensas regiões de fita dupla. O RNA é bastante pequeno ($MM\ 1 \times 10^5$) e aparentemente não codifica qualquer proteína. Apesar disso, os viroides replicam-se, porém o mecanismo por meio do qual isso ocorre é incerto. Os viroides causam diversas doenças em plantas, mas não parecem causar qualquer doença humana.

(4) Os **príons** são partículas infecciosas compostas **unicamente por proteínas**, isto é, não contêm ácido nucleico detectável. Príons são implicados como a causa de determinadas doenças “lentas”, denominadas **encefalopatias espongiformes transmissíveis**, que incluem doenças como a doença de Creutzfeldt-Jakob em humanos e *scrapie* em ovelhas (ver Capítulo 44). Uma vez que DNA ou RNA não foram detectados neles, príons são nitidamente distintos dos vírus (Tabela 28-1). Além disso, a microscopia eletrônica revela filamentos em vez de partículas virais. Os príons são muito **mais resistentes** à inativação por luz ultravioleta e calor que os vírus. São significativamente resistentes a formaldeído e nucleases. Todavia, são inativados por hipoclorito, NaOH, e autoclavagem. O hipoclorito é utilizado na esterilização de instrumentos cirúrgicos e outros equipamentos médicos que não podem ser autoclavados.

Os príons são compostos por uma única glicoproteína com massa molecular de 27.000-30.000. Empregando-se os príons do *scrapie* como modelo, foi descoberto que essa proteína é codificada por um único gene **celular**. Esse gene é encontrado em número igual nas células tanto de animais infectados como não infectados. Além disso, a quantidade de mRNA associado a proteínas priônicas é igual tanto nas células não infectadas quanto nas infectadas. Diante desses achados, formulou-se a hipótese de que modificações **pós-traducionais** da proteína priônica correspondam à importante distinção entre a proteína encontrada em células infectadas e em células não infectadas.

Há evidências de que uma alteração na conformação da forma em alfa-hélice normal (conhecida como PrP^C, do inglês, *prion protein cellular*, ou proteína priônica celular) para a forma anormal em folha beta-pregueada (conhecida como PrP^{SC}, do inglês, *prion protein scrapie*, ou proteína priônica de *scrapie*) consista na importante modificação. A forma anormal então recruta formas normais adicionais, altera sua configuração e aumenta o número de partículas patogênicas anormais. Embora os príons sejam compostos apenas por proteínas, RNAs celulares específicos intensificam a conver-

Tabela 28-1 Comparação entre príons e vírus convencionais

Característica	Príons	Vírus convencionais
A partícula contém ácido nucleico	Não	Sim
A partícula contém proteína	Sim, codificada por genes celulares	Sim, codificada por genes virais
Rapidamente inativado por luz UV ou calor	Não	Sim
Aspecto ao microscópio eletrônico	Bastonetes filamentosos (tipo amiloide)	Simetria icosaédrica ou helicoidal
A infecção induz anticorpos	Não	Sim
A infecção induz inflamação	Não	Sim

são da forma normal em alfa-hélice para a forma patológica em folha beta-pregueada.

A evidência de que o recrutamento é uma etapa essencial é derivada de camundongos “nocauteados”, onde o gene da proteína priônica não é funcional e não há síntese de qualquer proteína priônica. Esses camundongos não são acometidos por *scrapie* apesar da injeção de proteína priônica de *scrapie* patogênica.

A função da proteína priônica normal não está clara. Evidências sugerem que ela seja uma das proteínas de transdução de sinal de neurônios, bem como uma proteína de ligação ao cobre. Camundongos “nocauteados”, nos quais o gene codificador da proteína priônica encontra-se inativo, apresentam-se normais. A proteína priônica em células normais é sensível à protease, enquanto a proteína

priônica em células infectadas é resistente à protease, provavelmente devido à alteração na conformação.

A observação de que a proteína priônica consiste no produto de um gene celular normal pode explicar porque não há a indução de **qualquer resposta imune** contra esta proteína, ou seja, ocorre tolerância. De forma similar, não há qualquer **resposta inflamatória** no tecido cerebral infectado. Um aspecto vacuolado (**espongiforme**) é observado, sem a presença de células inflamatórias. As proteínas priônicas presentes no tecido cerebral infectado formam partículas bacilares morfológica e histoquimicamente indistinguíveis do **amiloide**, substância encontrada no tecido cerebral de indivíduos com doenças variadas do sistema nervoso central (assim como doenças em outros órgãos).



CONCEITOS-CHAVE

Tamanho e estrutura virais

- Os vírus variam desde o tamanho de proteínas grandes (~20nm) até o tamanho das menores células (~300 nm). Ao microscópio eletrônico, a maioria dos vírus apresenta-se como esferas ou bastonetes.
- Os vírus contêm **DNA ou RNA, mas não ambos**.
- Todos os vírus possuem um **envoltório proteico denominado capsídeo** que recobre o genoma. O capsídeo é composto por subunidades repetitivas denominadas capsômeros. Em alguns vírus, o capsídeo corresponde à superfície externa, enquanto em outros vírus, o capsídeo é circundado por um **envelope** lipoproteico que se torna a superfície externa. A estrutura composta pelo genoma de ácido nucleico e proteínas do capsídeo é denominada **nucleocapsídeo**.
- As unidades repetitivas do capsídeo conferem ao vírus um aspecto simétrico, útil para fins de classificação. Alguns nucleocapsídeos virais apresentam **simetria esférica (icosaédrica)**, enquanto outros exibem **simetria helicoidal**.
- Todos os vírus humanos que apresentam nucleocapsídeo helicoidal são envelopados, isto é, não há vírus helicoidais nus que infectam humanos. Os vírus que apresentam nucleocapsídeo icosaédrico podem ser envelopados ou nus.

Ácidos nucleicos virais

- O genoma de alguns vírus consiste em **DNA**, enquanto o genoma de outros consiste em **RNA**. Esses genomas de DNA e RNA podem ser de **fita simples** ou **fita dupla**.
- Alguns vírus de RNA, como o *influenzavírus* e *rotavírus*, apresentam **genoma segmentado**, ou seja, o genoma consiste em vários fragmentos.
- Todos os vírus possuem uma cópia de seu genoma (haploides), exceto os retrovírus, que possuem duas cópias (diploides).

Proteínas virais

- As proteínas da superfície viral medeiam a **ligação a receptores da célula hospedeira**. Essa interação **determina a especificidade do vírus pelo hospedeiro e pelo órgão**.

- As proteínas de superfície são os **alvos dos anticorpos**, isto é, o anticorpo ligado a estas proteínas de superfície impede a ligação do vírus ao receptor celular, o que “neutraliza” (inibe) a replicação viral.
- Os vírus também possuem proteínas internas, algumas das quais são **DNA ou RNA polimerases**.
- A **proteína da matriz** medeia a interação entre as proteínas do nucleocapsídeo viral e as proteínas do envelope.
- Alguns vírus produzem **variantes antigênicas** de suas proteínas de superfície, permitindo que os vírus evitem nossas defesas. O anticorpo contra um variante antigênico (**sorotipo**) não neutralizará um sorotipo distinto. Alguns vírus apresentam um sorotipo, outros possuem múltiplos sorotipos.

Envelope viral

- O **envelope viral** consiste numa membrana que contém lipídeos derivados da célula hospedeira e proteínas codificadas pelo vírus. Tipicamente, o envelope é adquirido à medida que o vírus deixa a célula por um processo denominado **brotamento**.
- Vírus com envelope são menos estáveis, isto é, são inativados mais facilmente que vírus nus (aqueles desprovidos de envelope). Em geral, os vírus envelopados são transmitidos por contato direto, através do sangue ou fluidos corporais, enquanto os vírus nus podem sobreviver por períodos maiores no meio ambiente e podem ser transmitidos de forma indireta, como pela via fecal-oral.

Príons

- Os **príons** são partículas infecciosas compostas **integralmente por proteína**. Não possuem **DNA ou RNA**.
- Causam doenças como a doença de Creutzfeldt-Jakob e kuru em humanos, bem como o mal da vaca louca e *scrapie* em animais. Essas doenças são denominadas **encefalopatias espongiformes transmissíveis**. O termo **espongiforme** refere-se à aparência similar a uma esponja observada no cérebro em decorrência dessas doenças. Os orifícios da esponja correspondem a vacúolos resultantes de neurônios mortos. Essas doenças são descritas no Capítulo 44.

- As proteínas priônicas são **codificadas por um gene celular**. Quando estas proteínas encontram-se na **configuração normal em alfa-hélice, não são patogênicas**; todavia, quando sua configuração modifica-se para **folha beta-pregueada, estas se agregam em filamentos, o que compromete a função neuronal e resulta nos sintomas da doença**.
- Os príons são **altamente resistentes à inativação por luz ultravioleta, calor** e outros agentes inativadores. Como resultado, foram inadvertidamente transmitidos pelo hormônio de crescimento humano e instrumentos neurocirúrgicos.
- Uma vez que são proteínas humanas normais, **não provocam resposta inflamatória nem resposta de anticorpos** em humanos.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Virologia básica) e Teste seu conhecimento.

O ciclo de replicação viral é descrito a seguir de duas maneiras distintas. A primeira abordagem é uma curva de crescimento, que mostra a quantidade de vírus produzidos em diferentes momentos após a infecção. A segunda consiste em uma descrição gradativa dos eventos específicos que ocorrem no interior da célula durante o crescimento viral.

CURVA DE CRESCIMENTO VIRAL

A curva de crescimento ilustrada na Figura 29-1 revela que, quando um **vírião** (uma partícula viral) infecta uma célula, consegue replicar-se em aproximadamente 10 horas, originando centenas de vírions no interior daquela célula. Essa intensa amplificação explica como os vírus disseminam-se rapidamente de uma célula a outra. Observe que o tempo requerido para o ciclo de crescimento varia, correspondendo a minutos no caso de alguns vírus bacterianos e a horas no caso de alguns vírus humanos.

O primeiro evento apresentado na Figura 29-1 é bastante surpreendente: o vírus desaparece, conforme representado pela linha contínua que decai até o eixo *x*. Embora a partícula viral, como tal, não se encontre mais presente, o ácido nucleico viral mantém-se ativo e passa a acumular-se no interior da célula, conforme indicado pela linha pontilhada. O período de tempo durante o qual nenhum vírus é encontrado no interior da célula é denominado **período de eclipse**. O período de eclipse é finalizado com o surgimento do vírus (linha contínua). O **período latente**, contrariamente, é definido como o período de tempo entre a infecção e o surgimento dos vírus de forma extracelular. Observe que a infecção é iniciada com uma partícula viral, sendo finalizada com a produção de várias centenas de partículas virais; esse tipo de reprodução é exclusivo dos vírus.

Alterações na morfologia celular, acompanhadas por acentuadas alterações da função celular, começam a ocorrer próximo ao final do período latente. Esse **efeito citopáti-**

co (ECP) culmina com a lise e a morte das células. O ECP pode ser observado ao microscópio óptico, e, quando presente, representa uma etapa inicial importante do diagnóstico laboratorial de uma infecção viral. Nem todos os vírus

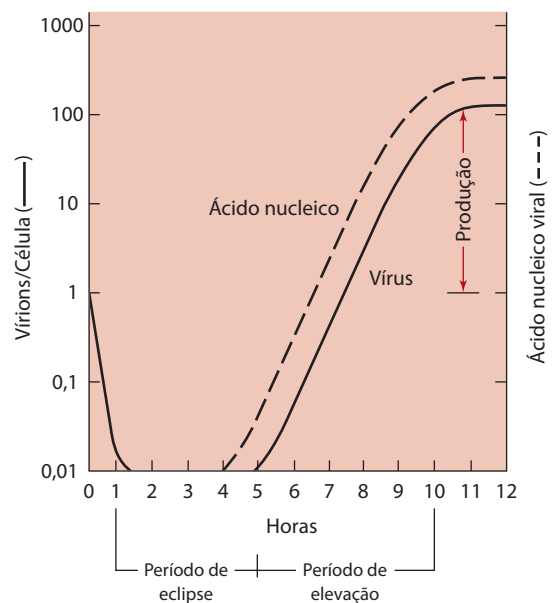
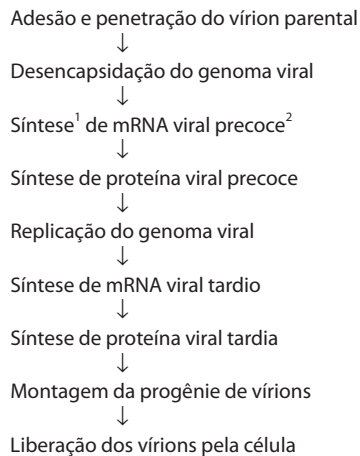


Figura 29-1 Curva de crescimento viral. A figura revela que uma partícula viral infecciosa (vírião) que penetra na célula no momento da infecção resulta em mais de 100 vírions infectantes após 10 horas, um aumento significativo. Observe o período de eclipse, durante o qual nenhum vírus infectante é detectável no interior das células infectadas. Nesta curva de crescimento, a quantidade de vírus infectantes corresponde a 1 vírião/célula, isto é, 1 unidade infecciosa/célula. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Joklik WK et al: *Zinsser Microbiology*, 20th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1992 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Tabela 29-1 Estágios do ciclo de crescimento viral

¹ Em alguns casos, o genoma viral é funcionalmente equivalente ao mRNA; desse modo, não é necessária a síntese do mRNA precoce.

² "Precoce" é definido como período anterior à replicação do genoma. Nem todos os vírus exibem uma distinção entre as funções precoce e tardia. Em geral, as proteínas precoces são enzimas, enquanto as proteínas tardias são componentes estruturais do vírus.

causam ECP; alguns podem replicar-se, provocando poucas alterações morfológicas ou funcionais na célula.

EVENTOS ESPECÍFICOS DURANTE O CICLO DE CRESCIMENTO

Uma visão geral dos eventos é descrita na Tabela 29-1 e apresentada de forma diagramática na Figura 29-2. A partícula viral infectante parental liga-se à membrana celular e, em seguida, penetra na célula hospedeira. O genoma viral é "desencapsidado" pela remoção das proteínas do capsídeo e o genoma encontra-se livre para atuar. São sintetizados os mRNAs e as **proteínas precoces**, as **quais são enzimas** empregadas na replicação do genoma viral. Em seguida, são sintetizados os mRNAs e proteínas tardias. Essas **proteínas tardias são as proteínas estruturais do capsídeo**. Os vírions da progênie são montados a partir do material genético replicado e das proteínas do capsídeo recém-sintetizadas, sendo, então, liberados pela célula.

Outra forma geral para descrever o ciclo de crescimento é a seguinte: (1) eventos precoces, isto é, **adesão, penetração e desencapsidação**, (2) eventos intermediários, isto é, **expressão gênica e replicação do genoma**, e (3) eventos tardios, isto é, **montagem e liberação**. Tendo essa sequência em mente, cada estágio será descrito em maiores detalhes a seguir.

Adesão, penetração e desencapsidação

As proteínas da superfície do vírion ligam-se a proteínas receptoras específicas da superfície celular por meio de ligações fracas não covalentes. A **especificidade** da ligação determina a **gama de hospedeiros** do vírus. Alguns vírus apresentam

uma pequena variedade de hospedeiros, enquanto outros exibem uma gama bastante ampla. Por exemplo, o poliovírus é capaz de penetrar apenas em células humanas e em células de outros primatas, enquanto o vírus da raiva pode penetrar em todas as células de mamíferos. A especificidade dos vírus em relação aos órgãos é também governada pela interação com o receptor. Os receptores celulares já identificados correspondem a proteínas de superfície que atuam em várias outras funções. Por exemplo, o vírus do herpes simples tipo 1 liga-se ao receptor do fator de crescimento de fibroblastos, o vírus da raiva liga-se ao receptor de acetilcolina, e o vírus da imunodeficiência humana (HIV) liga-se à proteína CD4 de linfócitos T auxiliares.

A partícula viral penetra por meio de seu engolfamento em uma vesícula pinocitótica, em cujo interior inicia-se o processo de desencapsidação. O pH baixo no interior da vesícula favorece a desencapsidação. A ruptura da vesícula, ou a fusão do envoltório viral externo com a membrana da vesícula, deposita o cerne interno do vírus no citoplasma.

Os receptores virais encontrados na superfície celular são proteínas que exibem outras funções na vida celular. Provavelmente a mais bem conhecida corresponda à proteína CD4, que atua como um dos receptores para o HIV, mas cuja função normal consiste na ligação de proteínas MHC de classe 2 envolvidas na ativação de células T auxiliares. Alguns outros exemplos podem ilustrar esta questão: o vírus da raiva liga-se ao receptor de acetilcolina, o vírus Epstein-Barr liga-se a um receptor do complemento, o vírus da vacínia liga-se ao receptor do fator de crescimento epidérmico, e o rinovírus liga-se à integrina ICAM-1.

Determinados vírus bacterianos (bacteriófagos) apresentam um mecanismo especial para a penetração em bactérias, o qual não apresenta equivalente em vírus humanos ou em vírus de animais ou plantas. Alguns bacteriófagos do grupo T infectam *Escherichia coli* ao ligarem várias fibras da cauda à superfície celular, utilizando, então, a lisozima da cauda para degradar uma porção da parede celular. Neste momento, a bainha da cauda contrai-se, conduzindo a extremidade do cerne através da parede celular. O DNA viral então penetra na célula pelo cerne da cauda, enquanto as proteínas do capsídeo permanecem externamente.

Seria apropriado agora descrever o fenômeno de **ácido nucleico infeccioso**, que fornece uma transição entre os conceitos de especificidade do hospedeiro, descrito anteriormente, e o funcionamento precoce do genoma, discutido a seguir. Observe que estamos discutindo se o genoma purificado é infeccioso. Todos os vírus são "infecciosos" em um indivíduo ou em uma cultura celular, porém nem todos os genomas purificados são de fato infecciosos.

Um ácido nucleico infeccioso corresponde a um DNA ou RNA viral purificado (desprovido de qualquer proteína), capaz de realizar o ciclo completo de crescimento viral e resultar na produção de partículas virais completas, o que é interessante sob três pontos de vista:

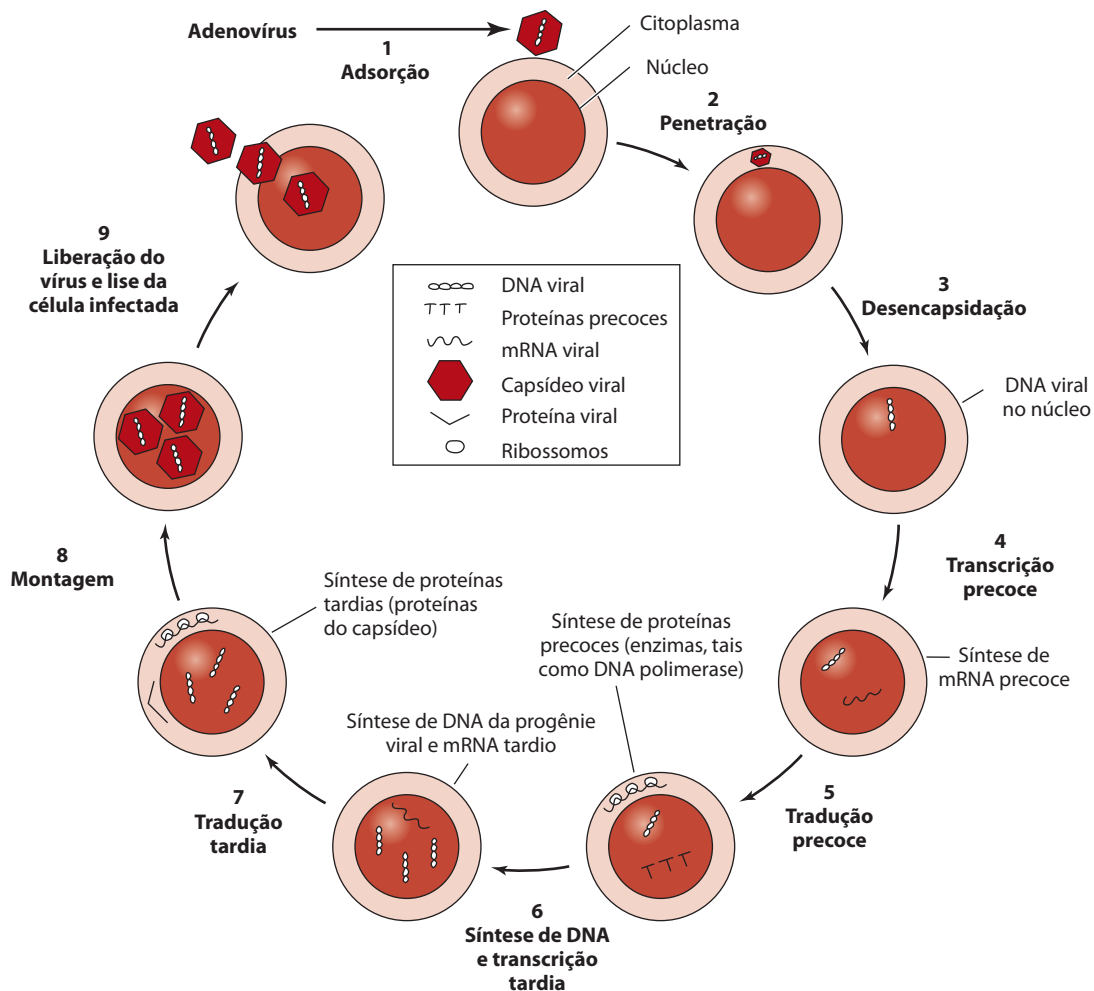


Figura 29-2 Ciclo do crescimento viral. O ciclo de crescimento de adenovírus, um vírus de DNA não envelopado, é apresentado. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA: *Review of Medical Microbiology*, 16th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1984 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

(1) A observação de que o ácido nucleico purificado é infeccioso consiste na prova definitiva de que o ácido nucleico, e não a proteína, corresponde ao material genético.

(2) O ácido nucleico infeccioso pode sobrepujar a especificidade em relação aos hospedeiros conferida pela interação proteína viral-receptor celular. Por exemplo, embora o poliovírus intacto seja capaz de crescer apenas em células de primatas, o RNA purificado de poliovírus pode penetrar em células que não sejam de primatas, realizar seu ciclo de crescimento usual e produzir poliovírus normais. O poliovírus produzido nas células que não são de primatas somente pode infectar células de primatas, pois agora possui suas proteínas de capsídeo. Essas observações indicam que as funções internas de células não primatas são capazes de permitir o crescimento viral após sua penetração.

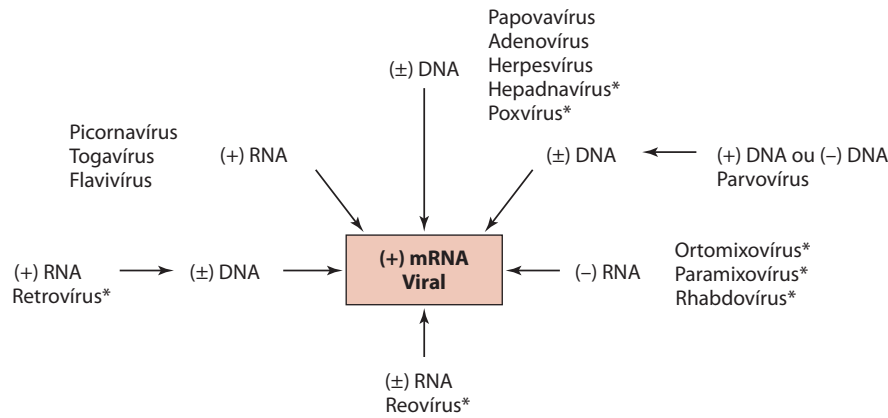
(3) Somente certos vírus originam ácido nucleico infeccioso. A razão para esse fato é discutida a seguir. Observe que

todos os vírus são infecciosos, contudo nem todos os DNAs ou RNAs (genomas) virais purificados o são.

Expressão gênica e replicação do genoma

A primeira etapa da expressão gênica viral consiste na **síntese de mRNA**. A partir desse ponto, os vírus seguem vias diferentes, dependendo da natureza de seu ácido nucleico e da região celular onde estão se replicando (Figura 29-3).

Os **vírus de DNA**, com uma exceção, **replicam-se no núcleo** e utilizam a RNA polimerase DNA-dependente da célula hospedeira para sintetizar seu mRNA. Os poxvírus são a exceção, uma vez que se replicam no citoplasma, onde não têm acesso à RNA polimerase da célula hospedeira. Portanto, eles carregam sua própria polimerase no interior da partícula viral. **O genoma de todos os vírus de DNA consiste em DNA de fita dupla, exceto nos parvovírus, que apresentam genoma de DNA de fita simples** (Tabela 29-2).



Legenda: (+) = Fita de mesma polaridade que o mRNA (±) = De fita dupla
 (-) = Fita complementar ao mRNA * = Estes vírus contêm uma polimerase no vírion.

Figura 29-3 Síntese de mRNA viral por vírus de importância médica. A informação inicia-se no topo da figura e segue em sentido horário: os vírus com genoma de DNA de fita dupla, p. ex., papovavírus como o papilomavírus humano, utilizam a RNA polimerase da célula hospedeira para sintetizar o mRNA viral. Observe que os hepadnavírus, p. ex., vírus da hepatite B, contêm uma DNA polimerase no vírion que sintetiza a porção ausente do genoma de DNA, porém o mRNA viral é sintetizado pela RNA polimerase da célula hospedeira. Os parvovírus utilizam a DNA polimerase da célula hospedeira para sintetizar o DNA de fita dupla viral e a RNA polimerase da célula hospedeira para sintetizar o mRNA viral. Os vírus com genoma de RNA de fita simples e polaridade negativa, p. ex., os ortomixovírus como o influenzavírus, utilizam uma RNA polimerase do vírion para sintetizar o mRNA viral. Os vírus com genoma de RNA de fita dupla, p. ex., os reovírus, utilizam uma RNA polimerase do vírion para sintetizar o mRNA viral. Alguns vírus com genoma de RNA de fita simples e polaridade positiva, p. ex., os retrovírus, utilizam uma DNA polimerase do vírion para sintetizar uma cópia de DNA do genoma de RNA, porém uma RNA polimerase da célula hospedeira para sintetizar o mRNA viral. Alguns vírus com genoma de RNA de fita simples e polaridade positiva, p. ex., picornavírus, utilizam o próprio genoma de RNA do vírion como seu mRNA. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Ryan K et al: *Sherris Medical Microbiology*, 3rd ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1994 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

A maioria dos vírus de RNA realiza seu ciclo replicativo completo no citoplasma. As duas principais exceções são os retrovírus e os influenzavírus, que realizam uma importante etapa replicativa no núcleo. Os retrovírus integram uma cópia de DNA de seu genoma no DNA da célula hospedeira, enquanto os influenzavírus sintetizam

seus genomas progênie no núcleo. Além disso, o mRNA do vírus da hepatite delta é também sintetizado no núcleo de hepatócitos.

O genoma de todos os vírus de RNA consiste em RNA de fita simples, exceto os membros da família dos reovírus, que apresentam genoma de RNA de fita dupla.

Tabela 29-2 Características importantes de vírus de DNA

Genoma de DNA	Local da replicação	Polimerase no vírion	Infectividade do genoma	Vírus humano protótipo
Fita simples	Núcleo	Não ^{1,2}	Sim	Parvovírus B19
Fita dupla				
Circular	Núcleo	Não ¹	Sim	Papilomavírus
Circular; parcialmente de fita simples	Núcleo	Sim ³	Não	Vírus da hepatite B
Linear	Núcleo	Não ¹	Sim	Herpesvírus, adenovírus
Linear	Citoplasma	Sim	Não	Vírus da varíola, vírus da vacínia

¹O mRNA é sintetizado no núcleo pela RNA polimerase da célula hospedeira.

²O genoma de DNA de fita simples é convertido em DNA de fita dupla pela polimerase da célula hospedeira. Uma DNA polimerase codificada pelo vírus então sintetiza a progênie de DNA.

³O vírus da hepatite B utiliza uma DNA polimerase RNA-dependente codificada pelo vírion para sintetizar sua progênie de DNA, empregando um mRNA de comprimento total como molde. Esta enzima corresponde a um tipo de "transcriptase reversa", porém atua no ciclo replicativo em um estágio diferente daquele da transcriptase reversa dos retrovírus.

Observação: Todos os vírus de DNA codificam sua própria DNA polimerase responsável pela replicação do genoma. Eles não utilizam a DNA polimerase da célula hospedeira (com exceção dos parvovírus, conforme mencionado).

O rotavírus é o mais importante patógeno humano da família dos reovírus.

Os vírus de RNA classificam-se em quatro grupos que apresentam estratégias bastante distintas para a síntese de mRNA (Tabela 29-3).

(1) A estratégia mais simples é ilustrada pelo poliovírus, que apresenta **RNA de fita simples e polaridade positiva**¹ como seu material genético. Esses vírus utilizam seu genoma de RNA diretamente como mRNA.

(2) O segundo grupo apresenta **RNA de fita simples e polaridade negativa** como seu material genético. Um mRNA deve ser transcrito, utilizando-se a fita negativa como molde. Uma vez que a célula não possui uma RNA polimerase capaz de utilizar RNA como molde, o vírus carrega sua própria **RNA polimerase RNA-dependente**. Há duas subcategorias de vírus de RNA de polaridade negativa: aqueles que possuem um único segmento de RNA, por exemplo, vírus do sarampo (um paramixovírus) ou o vírus da raiva (um rhabdovírus), e aqueles que possuem múltiplos segmentos de RNA, por exemplo, influenzavírus (um mixovírus).

Certos vírus, como os arenavírus e alguns bunivírus, apresentam genoma de RNA segmentado, sendo a maior parte dele de fita negativa. Contudo há também algumas regiões de fita positiva. Os segmentos de RNA que contêm regiões de polaridade positiva e negativa são referidos como **“ambissenso”**.

(3) O terceiro grupo apresenta **RNA de fita dupla** como seu material genético. Pelo fato de a célula não possuir uma enzima capaz de transcrever este RNA em mRNA, o vírus carrega sua própria polimerase. Os reovírus, os membros

mais bem estudados deste grupo, apresentam 10 segmentos de RNA de fita dupla.

(4) O quarto grupo, exemplificado pelos retrovírus, apresenta RNA de fita simples e polaridade positiva, o qual é transcrito em DNA de fita dupla pela DNA polimerase RNA-dependente (**transcriptase reversa**) carregada pelo vírus. Essa cópia de DNA é então transcrita em mRNA viral pela RNA polimerase normal da célula hospedeira (polimerase II). Os retrovírus são a única família de vírus **diploides**, isto é, que possuem duas cópias de seu genoma de RNA.

Essas diferenças explicam por que alguns vírus originam ácido nucleico infeccioso, ao contrário de outros. Vírus que não requerem uma polimerase no vírion podem produzir DNA ou RNA infeccioso. Contrariamente, vírus como os poxvírus, vírus de RNA de fita negativa, vírus de RNA de fita dupla e retrovírus, que requerem uma polimerase do vírion, não são capazes de originar ácido nucleico infeccioso. Várias características adicionais do mRNA viral são descritas no quadro “mRNA viral”.

Observe que duas famílias de vírus utilizam uma transcriptase reversa (uma DNA polimerase RNA-dependente) durante seu ciclo replicativo, contudo o objetivo da enzima durante o ciclo é distinto. Conforme descrito na Tabela 29-4, os retrovírus, como o HIV, utilizam seu RNA genômico como molde para sintetizar um intermediário de DNA precocemente no ciclo replicativo. No entanto, os hepadnavírus, como o vírus da hepatite B (HBV), utilizam um intermediário de RNA como molde para produzir seu genoma de DNA tardiamente no ciclo replicativo.

Uma vez sintetizado, o mRNA viral de vírus de DNA ou de RNA é traduzido pelos ribossomos da célula hospedeira em proteínas virais, das quais algumas correspondem a **proteínas precoces**, isto é, **enzimas** necessárias à replicação do genoma viral, enquanto outras são **proteínas tardias**, ou seja, **proteínas estruturais** da progênie viral. (O termo “precoce” é definido como ocorrendo anteriormente à replicação do genoma, enquanto “tardio” é definido como ocorrendo após a replicação do genoma.) Para diversos vírus de RNA,

¹ Polaridade positiva é definida como um RNA com a mesma sequência de bases que o mRNA. O RNA de polaridade negativa apresenta uma sequência de bases complementar ao mRNA. Por exemplo, quando a sequência do mRNA for A-C-U-G, um RNA de polaridade negativa exibirá U-G-A-C, enquanto um RNA de polaridade positiva será A-C-U-G.

Tabela 29-3 Características importantes de vírus de RNA

Genoma de RNA	Polaridade	Polimerase no vírion	Fonte do mRNA	Infectividade do genoma	Vírus humano protótipo
Fita simples, não segmentado	+	Não	Genoma	Sim	Poliovírus
Fita simples					
Não segmentado	-	Sim	Transcrição	Não	Vírus do sarampo, vírus da raiva
Segmentado	-	Sim	Transcrição	Não	Influenzavírus
Fita dupla, segmentado	±	Sim	Transcrição	Não	Rotavírus
Fita simples, diploide	+	Sim ¹	Transcrição ²	Não ³	HTLV, HIV ⁴

¹Os retrovírus contêm uma DNA polimerase RNA-dependente.

²mRNA transcrito a partir de um intermediário de DNA.

³Embora o RNA genômico retroviral não seja infeccioso, o intermediário de DNA o é.

⁴HTLV, vírus da leucemia humana de células T; HIV, vírus da imunodeficiência humana.

mRNA VIRAL

Há quatro aspectos interessantes em relação ao mRNA viral e sua expressão em células eucarióticas. (1) Os mRNAs virais apresentam três características comuns aos mRNAs celulares: na extremidade 5' há um "cap" de GTP metilado, o qual é unido por uma ligação "invertida" (3' para 5') ao invés da ligação 5' para 3' usual; na extremidade 3' há uma cauda de 100-200 resíduos de adenosina [poli(A)]; e o mRNA é gerado por *splicing* a partir de um transcrito maior do genoma. De fato, essas três modificações foram inicialmente observadas em estudos sobre mRNAs virais, sendo então estendidas aos mRNAs celulares. (2) Alguns vírus utilizam seu material genético ao máximo, sintetizando mais de um tipo de mRNA a partir do mesmo fragmento de DNA por meio de "alterações da fase de leitura". Esse processo é realizado iniciando a transcrição uma ou duas bases a jusante ao sítio de iniciação original. (3) Em alguns vírus de DNA, há um controle temporal sobre a região do genoma transcrita em mRNA. Durante os estágios iniciais do ciclo de crescimento, antes da replicação de DNA ser iniciada, somente a região

precoce do genoma é transcrita e, portanto, somente certas proteínas precoces são sintetizadas. Uma das proteínas precoces consiste em um repressor dos genes tardios; isso impede a transcrição até o momento apropriado. (4) Três processos distintos são utilizados para originar os mRNAs monocistrônicos que codificarão uma única proteína a partir do genoma viral policistrônico:

(1) mRNAs individuais são transcritos pela iniciação em vários sítios de iniciação específicos ao longo do genoma, mesmo mecanismo utilizado por células eucarióticas, assim como por herpesvírus, adenovírus e vírus tumorais de DNA e RNA;

(2) Nos reovírus e influenzavírus, o genoma é segmentado em múltiplos fragmentos, cada um dos quais codifica um único mRNA;

(3) Nos poliovírus, o genoma total de RNA é traduzido em um polipeptídeo longo, o qual é então clivado por uma protease, em proteínas específicas.

a mais importante das proteínas precoces é a polimerase que sintetizará várias cópias do material genético viral que consiste na progênie de partículas virais. Independentemente da maneira pela qual um vírus produz seu mRNA, a maioria dos vírus produz uma polimerase codificada pelo vírus (uma **replicase**) que replica o genoma, isto é, que produz várias cópias do genoma parental que se tornarão o genoma da progênie de vírions. A Tabela 29-5 descreve quais vírus codificam sua própria replicase e quais vírus utilizam as polimerases da célula hospedeira para replicar seu genoma.

Alguns mRNAs virais são traduzidos em **polipeptídeos precursores que devem ser clivados por proteases** a fim de originar as proteínas estruturais funcionais (Figura 29-4 e Tabela 29-6), enquanto outros mRNAs virais são traduzidos diretamente em proteínas estruturais. Um exemplo marcante da primeira situação ocorre durante a replicação de picornavírus (p. ex., poliovírus, rinovírus e vírus da hepatite A), onde o genoma de RNA, atuando como mRNA, é traduzido em um **único polipeptídeo**, que é então clivado em várias proteínas por uma protease codificada pelo vírus. Essa protease é uma das proteínas presentes no único polipeptídeo, um interessante exemplo de uma protease atuando sobre seu próprio polipeptídeo.

Outra importante família de vírus onde polipeptídeos precursores são sintetizados é a família dos retrovírus. Por

exemplo, os genes *gag* e *pol* do HIV são traduzidos em polipeptídeos precursores, que são então clivados por uma protease codificada pelo vírus. Essa é a protease inibida pelos fármacos classificados como **inibidores de protease**. Os flavivírus, como o vírus da hepatite C e vírus da febre amarela, também sintetizam polipeptídeos precursores que devem ser clivados para originar proteínas funcionais. Contrariamente, outros vírus, como influenzavírus e rotavírus, possuem genomas segmentados, e cada segmento codifica um polipeptídeo funcional específico, ao invés de um polipeptídeo precursor.

A replicação do genoma viral é governada pelo princípio da **complementaridade**, que requer a síntese de uma fita com uma sequência de bases complementares; esta fita atua então como molde para a síntese do real genoma viral. Os seguintes exemplos da Tabela 29-7 devem esclarecer essa questão: (1) o poliovírus produz um intermediário de fita negativa, o qual corresponde ao molde para o genoma de fita positiva; (2) os vírus da influenza, do sarampo e da raiva produzem um intermediário de fita positiva que corresponde ao molde para o genoma de fita negativa; (3) o rotavírus produz uma fita positiva que atua como mRNA e como molde para a fita negativa do genoma de RNA de fita dupla; (4) o retrovírus utiliza a fita negativa do intermediário de DNA para originar RNA progênie de fita positiva; (5) o vírus da hepatite B utiliza seu mRNA como

Tabela 29-4 Comparação da atividade de transcriptase reversa entre HIV (retrovírus) e HBV (hepadnavírus)

Tipo de vírus	Molde de RNA para a transcriptase reversa	Produto de DNA da transcriptase reversa	Fase da replicação onde a transcriptase reversa é ativa
HIV (retrovírus)	Genômico	Não genômico	Precoce
HBV (hepadnavírus)	Não genômico	Genômico	Tardia

HBV = Vírus da hepatite B; HIV = Vírus da imunodeficiência humana.

Tabela 29-5 Origem dos genes que codificam as polimerases responsáveis pela replicação do genoma viral

Tipo de polimerase	Polimerase codificada por	Vírus de importância médica
DNA	Célula	Parvovírus B19, papilomavírus humano
DNA	Vírus	Herpesvírus (HSV, VZV, CMV, EBV), adenovírus, vírus da hepatite B, vírus da varíola
RNA	Célula	HIV, HTLV
RNA	Vírus	Poliovírus, HAV, HCV, influenzavírus, vírus do sarampo, vírus sincicial respiratório, vírus da raiva, vírus da rubéola, rotavírus, vírus Ebola, arenavírus, Hantavírus

CMV = citomegalovírus; EBV = vírus Epstein-Barr; HAV = vírus da hepatite A; HCV = vírus da hepatite C; HIV = vírus da imunodeficiência humana; HSV = vírus do herpes simples; HTLV = vírus da leucemia de células T humano; VZV = vírus varicela-zoster.

molde para produzir DNA progênie de fita dupla; e (6) os demais vírus de DNA de fita dupla replicam seu DNA pelo mesmo processo semiconservativo pelo qual o DNA celular é sintetizado.

À medida que a replicação do genoma viral ocorre, as proteínas estruturais do capsídeo que serão utilizadas pela progênie de partículas virais são sintetizadas. Em alguns casos, os genomas virais recém-replicados podem atuar como

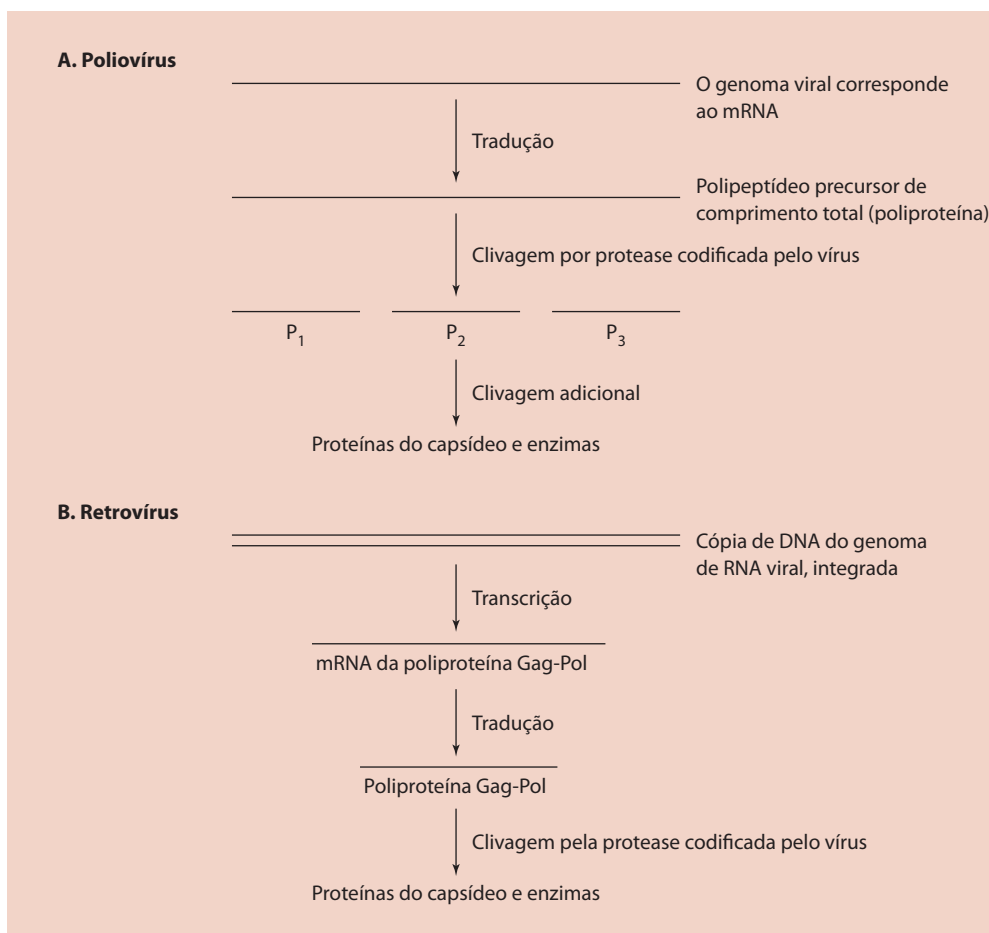


Figura 29-4 Síntese de polipeptídeos precursores virais. **A:** O mRNA de poliovírus é traduzido em um polipeptídeo precursor de comprimento total, que é clivado em proteínas virais funcionais pela protease codificada pelo vírus. **B:** Os mRNAs retrovirais são traduzidos em polipeptídeos precursores, os quais são então clivados em proteínas virais funcionais pela protease codificada pelo vírus. A clivagem da poliproteína precursora Gag-Pol pela protease do vírion ocorre no vírion imaturo, após o seu brotamento a partir da membrana celular. A clivagem origina a proteína do capsídeo (p24), a proteína da matriz (p17), e enzimas como a transcriptase reversa e a integrase. A clivagem da poliproteína Env é realizada por uma protease celular, e não pela protease do vírion. Inibidores da protease do vírion são fármacos efetivos contra o vírus da imunodeficiência humana.

Tabela 29-6 Proteases codificadas por vírus de importância médica

Família de vírus	Natureza da poliproteína	Sítio de clivagem proteolítica	Vírus de importância médica
Picornavírus	Polipeptídeo único gerado pela tradução do genoma total de RNA	Citoplasma	Poliovírus, rinovírus, vírus da hepatite A, vírus coxsackie
Flavivírus	Polipeptídeo único gerado pela tradução do genoma total de RNA	Citoplasma	Vírus da hepatite C, vírus da febre amarela, vírus da dengue
Togavírus	Mais de um polipeptídeo, gerados pela tradução de mRNAs subgenômicos	Citoplasma	Vírus da encefalite equina do leste e ocidental, vírus da rubéola
Coronavírus	Mais de um polipeptídeo, gerados pela tradução do RNA genômico	Citoplasma	Coronavírus
Retrovírus	Mais de um polipeptídeo, gerados pela tradução de mRNAs subgenômicos	Brotamento do vírion	Vírus da imunodeficiência humana, vírus da leucemia de células T humano

molde para o mRNA tardio a fim de originar estas proteínas do capsídeo.

Montagem e liberação

As partículas progênie são montadas pelo empacotamento do ácido nucleico viral no interior das proteínas do capsídeo. As etapas precisas do processo de montagem são pouco conhecidas. Surpreendentemente, determinados vírus podem ser montados em tubo de ensaio mediante o uso apenas de RNA purificado e de proteínas purificadas. Isso indica que a especificidade da interação reside no RNA e nas proteínas, e que a ação de enzimas e o consumo de energia não são requeridos.

As partículas virais são liberadas da célula por dois processos. Um consiste na ruptura da membrana celular e na liberação das partículas maduras, o que geralmente ocorre em vírus não envelopados. O outro, observado em vírus envelopados, consiste na liberação dos vírus por **brotamento** através da membrana citoplasmática (Figura 29-5). (Uma exceção é a família dos **herpesvírus**, cujos membros adquirem seus envelopes a partir da **membrana nuclear**, em vez da membrana citoplasmática.) O processo de brotamento é iniciado quando proteínas vírus-específicas penetram na membrana celular em sítios específicos. O nucleocapsídeo viral então interage com o sítio específico da membrana,

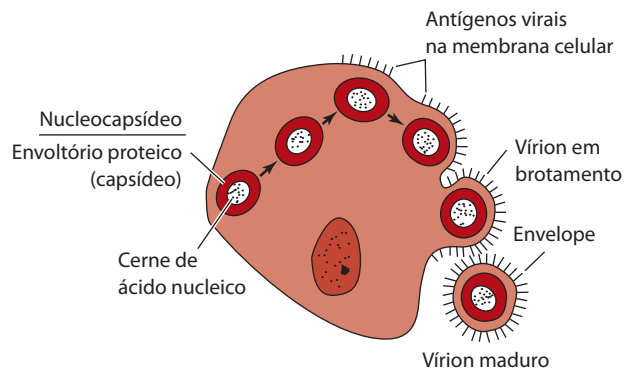


Figura 29-5 Brotamento. A maioria dos vírus envelopados obtém seu envelope lipoproteico a partir da membrana citoplasmática. A proteína da matriz medeia a interação entre o nucleocapsídeo viral e o envelope viral. (Este artigo foi publicado em *The Pathogenesis of Infectious Disease*, 3rd ed, Mims CA, Academic Press, Copyright Elsevier 1987.)

mediado pela **proteína da matriz**. A membrana celular sofre evaginação naquele sítio, e uma partícula envelopada brota a partir da membrana. O brotamento não causa danos à célula e, sob certas circunstâncias, a célula sobrevive enquanto produz grandes números de partículas virais por brotamento.

Tabela 29-7 Complementaridade na replicação do genoma viral

Vírus protótipo	Genoma parental ¹	Forma intermediária	Genoma progênie
Poliovírus	+ fsRNA	- fsRNA	+ fsRNA
Influenzavírus, vírus do sarampo, vírus da raiva	- fsRNA	+ fsRNA	- fsRNA
Rotavírus	fdRNA	+ fsRNA	fdRNA
Retrovírus	+ fsRNA	fdDNA	+ fsRNA
Parvovírus B19	fsDNA	fdDNA	fsDNA
Vírus da hepatite B	fdDNA	+ fsRNA	fdDNA
Papovavírus, adenovírus, herpesvírus, poxvírus	fdDNA	fdDNA	fdDNA

¹Codificação: fs, fita simples; fd, fita dupla; +, polaridade positiva; -, polaridade negativa.

LISOGENIA

O ciclo replicativo típico descrito anteriormente ocorre na maioria das vezes quando os vírus infectam as células. Entretanto, alguns vírus podem empregar uma via alternativa, denominada **ciclo lisogênico**, no qual o DNA viral integra-se ao cromossomo da célula hospedeira e, naquele momento, não são produzidas partículas virais progênie (Figura 29-6). O ácido nucleico viral continua a atuar no estado integrado de diferentes maneiras. Do ponto de vista médico, uma das funções mais importantes corresponde à síntese de várias exotoxinas pelas bactérias, como as **toxinas diftérica, botulínica, colérica e eritrogênica**, codificadas por genes de um bacteriófago integrado (**profago**). **Conversão lisogênica** é o

termo conferido às novas propriedades adquiridas por uma bactéria como resultado da expressão dos **genes do profago integrado** (Figura 29-7).

O ciclo lisogênico ou “temperado” é descrito em relação ao bacteriófago lambda, que é o sistema modelo que mais se conhece (Figura 29-8). Vários aspectos das infecções por vírus tumorais e herpesvírus são similares aos eventos do ciclo lisogênico do fago lambda.

A infecção de *E. coli* pelo fago lambda é iniciada pela injeção do genoma de DNA de fita dupla linear no interior da célula através da cauda do fago. O DNA linear assume configuração circular à medida que as regiões de fita simples da extremidade 5’ e da extremidade 3’ pareiam suas bases

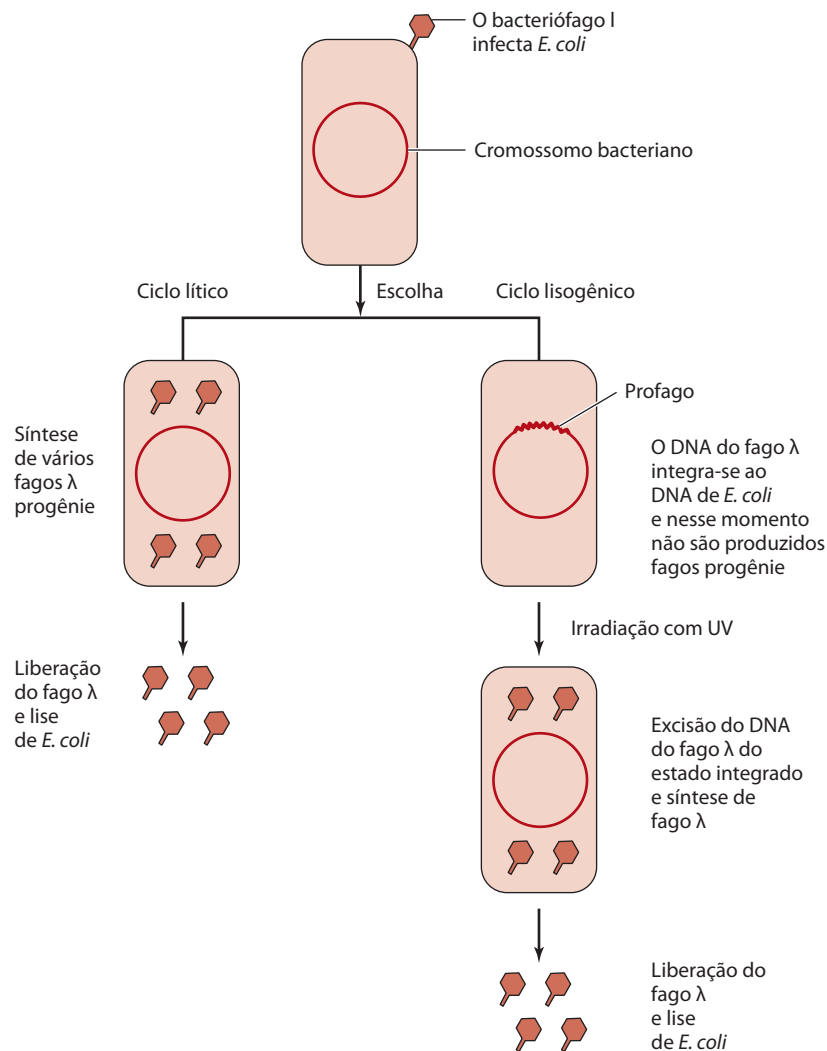


Figura 29-6 Comparação dos ciclos lítico e lisogênico na replicação do bacteriófago (fago). No ciclo lítico, a replicação do fago ocorre completada sem interrupção. No ciclo lisogênico, a replicação do fago é interrompida e o DNA do fago integra-se ao DNA bacteriano. O DNA integrado é denominado profago e pode permanecer no estado integrado por longos períodos. Quando as bactérias são expostas a certos ativadores, como luz UV, o DNA do profago é excisado do DNA bacteriano e o fago entra em ciclo lítico, culminando com a produção de fagos progênie.

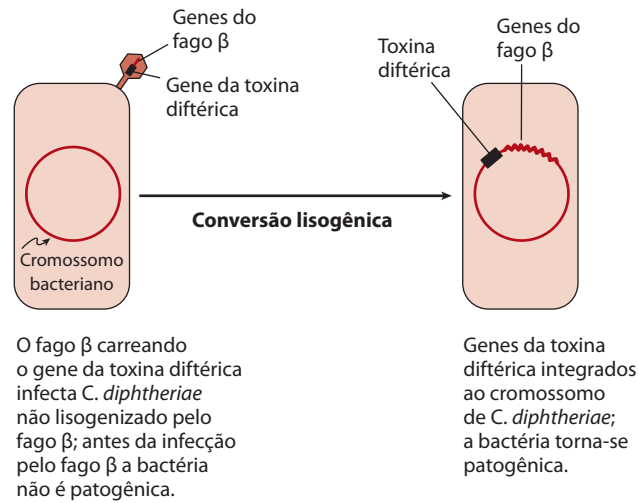


Figura 29-7 Conversão lisogênica. No painel à esquerda, a transdução do gene da toxina diftérica pelo bacteriófago beta resulta na conversão lisogênica de *Corynebacterium diphtheriae* não patogênico e não lisogenizado. No painel à direita, a bactéria receptora lisogenizada agora pode produzir a toxina diftérica e causar difteria. Observe que não ocorre a produção de fagos progênie no interior da bactéria lisogenizada, uma vez que o gene da toxina diftérica substituiu alguns dos genes do fago beta necessários à replicação. O fago beta, portanto, não é capaz de replicar-se. A bactéria lisogenizada não é morta pelo fago e pode multiplicar-se, produzir a toxina diftérica e causar a doença.

complementares. Uma enzima de ligação produz uma ligação covalente em cada fita, fechando o círculo. A circularização é importante porque é a forma circular que se integra ao DNA da célula hospedeira.

A escolha entre a via que leva à lisogenia e aquela que leva à replicação total é realizada quando a síntese de proteínas precoces é iniciada. Simplificando, a escolha depende do equilíbrio entre duas proteínas, o **repressor** produzido pelo gene *c-I* e o **antagonista do repressor** produzido pelo

gene *cro* (Figura 29-9). Quando o repressor predomina, a transcrição de genes precoces é desativada, acontecendo a lisogenia. A transcrição é inibida pela ligação do repressor a dois sítios operadores que controlam a síntese de proteínas precoces. Quando o produto do gene *cro* impede a síntese de quantidade suficiente do repressor, ocorre a replicação e a lise da célula. Um aspecto correlacionado ao estado lisogênico reside no fato de que o repressor também pode impedir a replicação de fagos lambda adicionais que infectarem

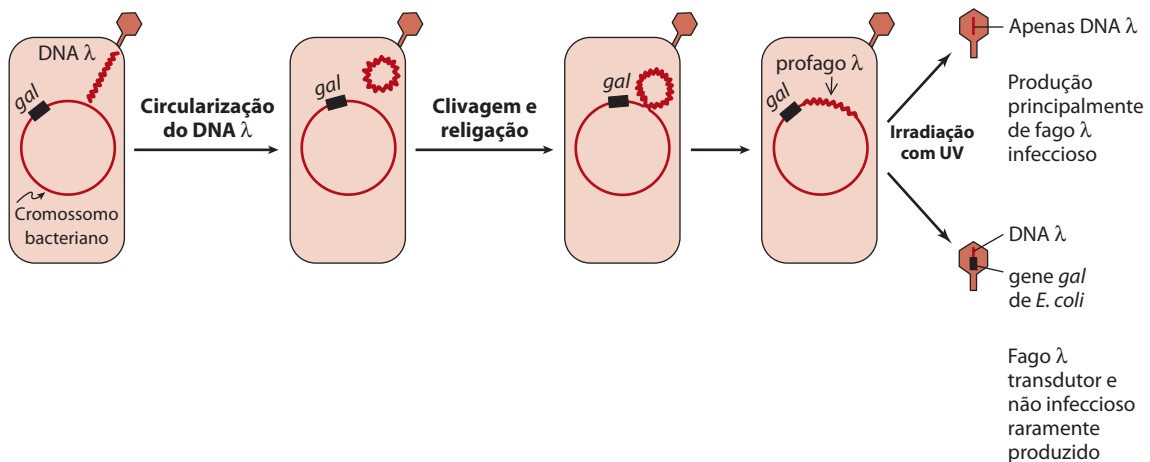


Figura 29-8 Lisogenia. O DNA linear do fago lambda é injetado na bactéria, circularizado, e então se integra ao DNA bacteriano. Quando integrado, o DNA fágico é denominado profago. Quando o profago é induzido a entrar no ciclo replicativo, pode ocorrer a excisão aberrante do DNA do fago, isto é, parte do DNA do fago e parte do DNA bacteriano, incluindo o gene *gal* adjacente, são excisados. Neste momento, o gene *gal* pode ser transduzido a outra bactéria. A transdução é também descrita na Figura 4-4. (Reproduzido, com permissão, de Jawetz E et al: *Review of Medical Microbiology*, 17th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1986 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Genes de Integração	c-III	N	P _L	O _L	c-I	P _{RM}	O _R	P _R	cro	c-II	Replicação do DNA e genes das proteínas do capsídeo
---------------------	-------	---	----------------	----------------	-----	-----------------	----------------	----------------	-----	------	---

Figura 29-9 Controle da lisogenia. Logo após a infecção, a transcrição dos genes *N* e *cro* é iniciada. A proteína *N* é um antiterminador que permite a transcrição de *c-II* e *c-III*, bem como dos genes à direita de *c-II* e à esquerda de *c-III*. A proteína *c-II* intensifica a produção da proteína repressora *c-I*. *c-I* possui duas funções importantes: (1) inibe a transcrição em P_RO_R e P_LO_L, impedindo, assim, a replicação do fago e (2) atua como um regulador positivo de sua própria síntese ao ligar-se a P_{RM}. O ponto de decisão crucial da lisogenia refere-se à ligação do repressor *c-I* ou da proteína *cro* ao sítio O_R. Quando o repressor *c-I* ocupa O_R, ocorre a lisogenia; quando a proteína *cro* ocupa O_R, ocorre a replicação viral. *N*, gene antiterminador; *c-I*, gene repressor; *c-II* e *c-III*, genes que influenciam a produção de *c-I*; P_LO_L, promotor e operador esquerdos; P_RO_R, promotor e operador direitos; P_{RM}, promotor para a manutenção do repressor; *cro*, gene antagonista ao repressor *c-I*.

posteriormente. Isso se denomina “imunidade” e é dirigida especificamente contra o fago lambda, uma vez que o repressor se liga apenas aos sítios operadores do DNA de lambda; outros fagos não são afetados.

A próxima etapa importante do ciclo lisogênico consiste na **integração** do DNA viral ao DNA celular, o que ocorre pela combinação de um sítio de ligação específico do DNA de lambda a um sítio homólogo do DNA de *E. coli* e a integração (clivagem e religação) dos dois DNAs mediada por uma enzima de recombinação codificada pelo fago. O DNA viral integrado é denominado **profago**. A maioria dos fagos lisogênicos integra-se a um ou poucos sítios específicos; contudo, alguns, como o fago Mu (ou mutador), podem integrar seu DNA em diversos sítios, enquanto outros

fagos, como o fago P1, nunca se integram, permanecendo em um estado “temperado” extracromossomal, similar a um plasmídeo.

Uma vez que o DNA viral integrado é replicado juntamente com o DNA celular, cada célula-filha herda uma cópia. No entanto, o profago não se mantém permanentemente integrado. Pode ser induzido a retomar seu ciclo replicativo pela ação da luz UV e certos compostos químicos que danificam o DNA. A luz UV induz a síntese de uma protease que cliva o repressor. Os genes precoces então atuam, incluindo os genes codificadores das enzimas que excisam o profago do DNA celular. O vírus, então, completa seu ciclo replicativo, levando à produção da progênie viral e lise da célula.



CONCEITOS-CHAVE

Curva de crescimento viral

- Um vírion infecta uma célula e uma progênie de centenas de vírions é produzida em um período que dura horas. Essa amplificação acentuada explica a rápida disseminação do vírus de uma célula a outra.
- O **período de eclipse** é o período de tempo no qual não são detectadas partículas virais no interior da célula infectada. Ocorre logo após a infecção da célula.
- **Efeito citopático (ECP)** é o termo empregado para descrever o dano, tanto morfológico como funcional, causado à célula pelo vírus. No laboratório clínico, a presença de um vírus no espécime do paciente é frequentemente detectada ao observar-se um ECP na cultura celular.

Ciclo de crescimento viral

- **Adesão:** A interação de proteínas da superfície do vírus com proteínas receptoras específicas da superfície da célula é um dos principais determinantes da **especificidade por espécie** e **especificidade por órgão** do vírus.
- **Ácido nucleico infectante** é o DNA ou RNA do genoma viral, purificado de todas as proteínas, capaz de realizar o ciclo replicativo completo no interior de uma célula e produzir uma progênie viral infecciosa. O ácido nucleico infectante, por não estar associado a proteínas, pode penetrar e replicar-se no interior de células que o vírion intacto não é capaz.

- **Polaridade do RNA do genoma viral:** O RNA genômico que apresenta a mesma sequência de bases do mRNA é, por definição, RNA de polaridade positiva. A maioria dos genomas de polaridade positiva é traduzida em proteínas virais sem a necessidade de uma polimerase no vírion. A exceção corresponde aos retrovírus, que utilizam a transcriptase reversa do vírion para transcrever o RNA genômico em DNA. O RNA genômico que apresenta uma sequência de bases complementar ao mRNA possui, por definição, polaridade negativa. Um vírus com um genoma de RNA de polaridade negativa deve apresentar uma RNA polimerase no vírion a fim de sintetizar seu mRNA.
- **Expressão gênica viral:** Todos os vírus requerem RNAs mensageiros vírus-específicos para sintetizar proteínas vírus-específicas.
- **Vírus de RNA:** Alguns vírus de RNA, como o poliovírus, possuem genoma de RNA de polaridade positiva que atua como o mRNA, isto é, o genoma corresponde ao mRNA. Outros vírus, como o influenza vírus, possuem genoma de RNA de polaridade negativa e apresentam RNA polimerase no vírion que sintetiza o mRNA viral. O rotavírus apresenta genoma de RNA de fita dupla e possui RNA polimerase no vírion que sintetiza o mRNA viral. Os retrovírus, como o HIV, apresentam genoma de RNA de polaridade positiva e DNA polimerase no vírion que sintetiza uma cópia de DNA do genoma de RNA. Esse DNA é o molde utilizado pela RNA polimerase da célula hospedeira para sintetizar o mRNA viral.

- **Vírus de DNA:** A maioria dos vírus de DNA, como herpesvírus, adenovírus e papilomavírus, apresentam genoma de DNA de fita dupla e utilizam a RNA polimerase da célula hospedeira para sintetizar o mRNA viral. Os poxvírus apresentam genoma de DNA de fita dupla, porém possuem uma RNA polimerase no vírion que sintetiza o mRNA viral. Os poxvírus possuem RNA polimerase no vírion, uma vez que se replicam no citoplasma e não têm acesso à RNA polimerase presente no núcleo da célula hospedeira.
- **Replicação viral:** Todos os vírus de DNA replicam-se no núcleo, exceto os poxvírus, que se replicam no citoplasma. Todos os vírus de RNA replicam-se no citoplasma, exceto retrovírus, influenzavírus e vírus da hepatite B, que requerem uma etapa intranuclear em sua replicação. Diversos vírus codificam uma replicase, que corresponde a uma DNA ou RNA polimerase que sintetiza as várias cópias dos genomas virais progênie.
- **Genoma Viral:** O genoma de todos os vírus de DNA é de fita dupla, exceto aquele dos parvovírus, o qual é de fita simples. O genoma de todos os vírus de RNA é de fita simples, exceto aquele dos reovírus, por exemplo, rotavírus, que é de fita dupla.
- **Proteínas virais:** Proteínas precoces são tipicamente enzimas utilizadas na síntese de componentes virais, enquanto as proteínas tardias são tipicamente proteínas estruturais da progênie viral. Alguns vírus, como poliovírus e retrovírus, traduzem seu mRNA em poliproteínas precursoras, que devem ser clivadas por proteases, originando proteínas funcionais.
- **Montagem e liberação:** Todos os vírus envelopados adquirem seu envelope por meio do brotamento através da membrana celular externa, à medida que deixam a célula, exceto os herpesvírus, que adquirem seu envelope pelo brotamento através da membrana nuclear. A proteína da matriz medeia a interação do nucleocapsídeo com o envelope.
- **Lisogenia** é o processo pelo qual o DNA viral integra-se ao DNA da célula hospedeira, a replicação é interrompida, e não ocorre produção de progênie viral. Posteriormente, se o DNA for danificado, por exemplo, por luz UV, o DNA viral é excisado do DNA da célula hospedeira, sendo produzida a progênie viral. O DNA viral integrado é denominado **profago**. Células bacterianas carreando um profago podem adquirir novas características, como a capacidade de produzir exotoxinas como a toxina diftérica. A **transdução** é o processo pelo qual os vírus carregam genes de uma célula a outra. **Conversão lisogênica** é o termo empregado para indicar que a célula adquiriu uma nova característica como resultado do profago integrado.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Virologia básica) e Teste seu conhecimento.

O estudo da genética viral é classificado em duas áreas gerais: (1) mutações e seus efeitos sobre replicação e patogênese e (2) a interação entre dois vírus geneticamente distintos que infectam a mesma célula. Além disso, os vírus atuam como **vetores** na terapia gênica, bem como em vacinas recombinantes, duas áreas muito promissoras em relação ao tratamento de doenças genéticas e prevenção de doenças infecciosas.

MUTAÇÕES

As mutações no DNA e RNA virais ocorrem pelos mesmos processos de substituição de bases, deleção e alteração de fase de leitura, descritos no Capítulo 4 em relação às bactérias. Provavelmente, o uso prático mais importante das mutações consiste na produção de vacinas contendo vírus vivos atenuados. Esses mutantes atenuados perderam sua patogenicidade, mas mantiveram sua antigenicidade – portanto, induzem a imunidade sem causar doença.

Há outros dois tipos de mutantes de interesse. Os primeiros são variantes antigênicos, como aqueles observados frequentemente com os influenzavírus, que apresentam uma proteína de superfície alterada e, desse modo, deixam de ser inibidos por um anticorpo pré-existente no indivíduo. O variante, portanto, pode causar a doença, ao contrário da linhagem original. Os segundos são mutantes resistentes a fármacos, os quais são insensíveis a um fármaco antiviral, pelo fato de o seu alvo, geralmente uma enzima viral, ter sido modificado.

As **mutações condicionais letais** são extremamente úteis na determinação da função de genes virais. Essas mutações atuam normalmente sob condições permissivas; contudo, sob condições restritivas, impedem a replicação ou expressão do gene mutante. Por exemplo, mutantes condicionais letais sensíveis à temperatura expressam normalmente seu fenótipo em temperatura baixa (permissiva), po-

rém, em temperatura mais elevada (restritiva), o produto do gene mutante é inativo. Como exemplo específico, mutantes termosensíveis do vírus do sarcoma de Rous podem transformar células normais em células malignas na temperatura permissiva de 37°C. Quando as células transformadas são cultivadas na temperatura restritiva de 41°C, seu fenótipo reverte para o aspecto e o comportamento normais. O fenótipo maligno é readquirido quando a temperatura permissiva é restabelecida.

Observe que, atualmente, mutantes termosensíveis são empregados na prática clínica. Utilizam-se mutantes termosensíveis de influenzavírus na produção de vacina, porque esses vírus crescem nas vias aéreas superiores, onde a temperatura é mais baixa, causando poucos sintomas e induzindo a formação de anticorpos, mas não crescem nas vias aéreas inferiores mais quentes, onde podem causar pneumonia.

Alguns mutantes de deleção apresentam a característica incomum de serem **partículas defectivas interferentes**, uma vez que são incapazes de se replicar, exceto quando a função deletada é suprida por um vírus “auxiliar”. Essas partículas também interferem no crescimento do vírus normal quando infectam primeiro as células e tomam para si as funções celulares requeridas. Partículas defectivas interferentes podem desempenhar papel na recuperação de infecções virais, interferem na produção da progênie viral, limitando, assim, a disseminação dos vírus a outras células.

INTERAÇÕES

Quando dois vírus geneticamente distintos infectam uma célula, três fenômenos distintos podem ocorrer.

(1) A **recombinação** é a troca de genes entre dois cromossomos, a qual tem sua base no cruzamento entre regiões de significativa homologia de sequência de bases. A recombinação pode ser prontamente demonstrada em vírus com

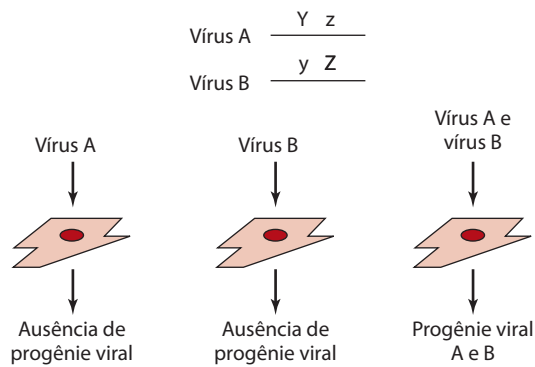


Figura 30-1 Complementação. Se *ou* o vírus A *ou* o vírus B infectam uma célula, nenhum vírus é produzido, uma vez que cada um possui um gene mutado. Quando *ambos*, o vírus A e o vírus B, infectam uma célula, o produto proteico do gene Y do vírus A complementar o vírus B, o produto proteico do gene Z do vírus B complementar o vírus A, e a progênie do vírus A e do vírus B será produzida. Observe que não ocorreu recombinação e que a progênie do vírus A apresentará o gene z mutado e a progênie do vírus B conterá o gene y mutante. Y, Z, genes funcionais; y, z, genes mutados não funcionais.

DNA de fita dupla como material genético e foi utilizada para determinar seu mapa genético. Entretanto, a recombinação em vírus de RNA, quando ocorre, é observada em frequência muito baixa. **Rearranjo** é o termo utilizado quando vírus com genomas segmentados, como influenzavírus, permutam segmentos. Isso geralmente resulta em frequência muito mais elevada de permuta de genes que a recombinação. O rearranjo de segmentos de RNA de influenzavírus está envolvido nas principais modificações antigênicas observadas no vírus, as quais são a base de epidemias recorrentes de gripe.

(2) A **complementação** pode ocorrer quando um ou ambos os vírus que infectam a célula apresentam uma mutação que resulta em uma proteína não funcional (Figura 30-1). O vírus não mutado “complementa” o mutado ao sintetizar uma proteína funcional que serve aos dois vírus. A complementação é um importante método pelo qual um vírus auxiliar permite a replicação de um vírus defeutivo. Um exemplo de importância clínica da complementação consiste no fato de o vírus da hepatite B fornecer seu antígeno de superfície ao vírus da hepatite delta, o qual é defeutivo quanto à capacidade de produzir sua própria proteína externa.

Esse fenômeno é a base do teste de complementação, que pode ser utilizado para determinar quantos genes existem em um genoma viral. É realizado determinando-se se o vírus A mutante é capaz de complementar o vírus B mutante. Em caso afirmativo, as duas mutações situam-se em genes distintos, uma vez que originam proteínas complementares diferentes. Em caso negativo, as duas mutações encontram-

-se no mesmo gene e ambas as proteínas não são funcionais. Por meio da realização de vários desses testes pareados com diferentes mutantes, é possível determinar domínios funcionais de grupos de complementação que correspondem a genes. São necessários controles apropriados a fim de evitar os efeitos da recombinação.

(3) Na **mistura fenotípica**, o genoma do vírus tipo A pode ser revestido pelas proteínas de superfície do vírus tipo B (Figura 30-2). Esse vírus fenotipicamente misto pode infectar células conforme determinado por seu envoltório proteico de tipo B. No entanto, a progênie viral derivada dessa infecção apresenta capsídeo do tipo A; é codificada somente por seu material genético do tipo A. Exemplos interessantes de mistura fenotípica são os **pseudotipos**, que consistem no nucleocapsídeo de um vírus e no envelope de outro. Pseudotipos compostos pelo nucleocapsídeo do vírus da estomatite vesicular (um rhabdovírus) e o envelope do vírus da imunodeficiência humana (HIV, um retrovírus) são atualmente utilizados no estudo da resposta imune ao HIV.

TERAPIA GÊNICA E VACINAS RECOMBINANTES

Os vírus são utilizados como vetores genéticos de duas novas maneiras: (1) para fornecer genes funcionais novos a pacientes com doenças genéticas (terapia gênica) e (2) para produzir novas vacinas virais que contêm vírus recombinantes carregando os genes de vários vírus distintos, induzindo, assim, a imunidade contra diversas doenças por meio de uma única imunização.

Terapia gênica

Atualmente, os retrovírus são utilizados como vetores do gene codificador da adenina desaminase (ADA) em pacientes com imunodeficiências resultantes de um gene ADA defeitivo. Os retrovírus são excelentes vetores, uma vez que uma cópia de DNA do seu genoma de RNA é integrado de forma estável no DNA da célula hospedeira, e os genes integrados são eficientemente expressos. Os vetores retrovirais são construídos pela remoção dos genes codificadores de várias proteínas virais e sua substituição pelo gene humano de interesse, por exemplo, o gene ADA. Partículas virais contendo o gene humano são produzidas no interior de “células auxiliares”, que contêm os genes virais deletados e, desse modo, podem suprir, por complementação, as proteínas virais ausentes necessárias à replicação viral. Os retrovírus produzidos pelas células auxiliares podem infectar as células do paciente e introduzir o gene humano nestas células, porém os vírus não podem se replicar, já que são desprovidos de diversos genes virais. Essa incapacidade de os vírus se replicarem representa uma importante vantagem a respeito da terapia gênica humana.

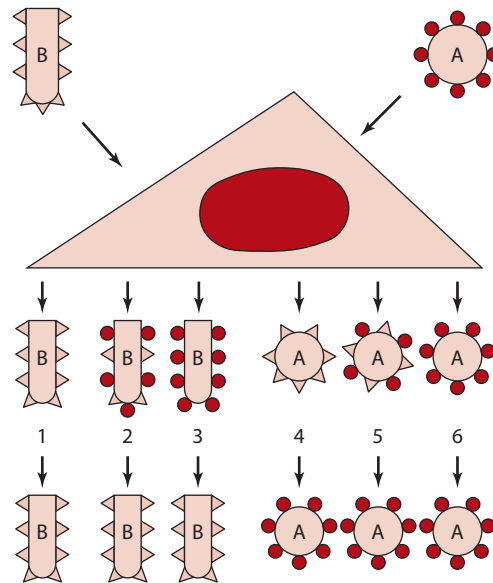


Figura 30-2 Mistura fenotípica. Um retrovírus (A) e um rhabdovírus (B) infectam a mesma célula. A progênie viral inclui partículas fenotipicamente mistas (2, 3, 4 e 5) e uma progênie de vírus normais (1 e 6). Suponha que o vírus A possa infectar células humanas, porém não células de galinha (propriedade determinada pelas proteínas circulares de superfície) e que o vírus B seja capaz de infectar células de galinha, mas não células humanas (propriedade determinada pelas proteínas triangulares de superfície). Porém, tanto o vírus A como o vírus B podem infectar uma célula de camundongo. Conforme apresentado, seis tipos de progênie viral podem surgir quando o vírus A e o vírus B infectam uma célula de camundongo. A progênie viral n.1 não é fenotipicamente mista e pode infectar células de galinha, mas não células humanas, uma vez que apresenta proteínas de superfície triangulares. Se a progênie viral n.1 infectar células de galinha, a progênie viral oriunda dessa infecção é determinada pelo genoma B e será idêntica ao vírus B parental. A progênie viral n.2 é fenotipicamente mista e pode infectar tanto células de galinha como células humanas, pois apresenta proteínas de superfície triangulares e circulares. Observe que, quando a progênie viral n.2 infecta células de galinha ou células humanas, a progênie daquela infecção é determinada pelo genoma B e será idêntica ao vírus B parental. A progênie viral n.3 é fenotipicamente mista e pode infectar células humanas, mas não células de galinha, porque apresenta proteínas de superfície circulares. Observe que, quando a progênie viral n.3 infectar células humanas, a progênie dessa infecção é determinada pelo genoma B e será idêntica ao vírus B parental. (A interpretação da progênie viral 1, 2 e 3 pode ser utilizada para entender as propriedades da progênie viral 4, 5 e 6.) (Modificado e reproduzido, com permissão, de Boettiger D. *Animal virus pseudotypes*. Prog Med Virol 1979; 25:37. Com permissão de S. Karger AG, Basel.)

Vacinas recombinantes

Vacinas virais recombinantes contêm vírus geneticamente modificados, de modo a carregarem os genes de outros vírus. Vírus contendo grandes genomas, por exemplo, o vírus da vacínia, são excelentes candidatos para esse fim. Para construir um vírus recombinante, qualquer gene do vírus da vacínia que não seja essencial à replicação viral é deletado, sendo introduzido o gene de outro vírus que codifica o an-

tígeno que promove a síntese anticorpos neutralizantes. Por exemplo, o gene do antígeno de superfície do vírus da hepatite B foi introduzido no vírus da vacínia, sendo expresso em células infectadas. As vacinas recombinantes ainda não se encontram disponíveis clinicamente, mas vacinas desse tipo provavelmente trarão um aumento significativo na eficiência de nossos programas de imunização.



CONCEITOS-CHAVE

- Mutações no genoma viral podem originar variantes antigênicos e variantes resistentes a fármacos. As mutações podem também produzir variantes **atenuados** (enfraquecidos) que são incapazes de causar doença, mas mantêm sua antigenicidade e são úteis em vacinas.
- Mutantes termosensíveis podem replicar-se em temperatura baixa (permissiva), porém não em temperatura mais elevada (restritiva). Mutantes termosensíveis do influenza vírus são utilizados em uma das vacinas contra a doença.

- O **rearranjo** (permuta) de segmentos do RNA genômico do *influenzavírus* é importante na patogênese de epidemias mundiais causadas por este vírus.
 - A **complementação** ocorre quando um vírus produz uma proteína que pode ser utilizada por outro vírus. Um exemplo com importância médica é o vírus da hepatite D, que utiliza o antígeno de superfície do vírus da hepatite B como sua proteína do envoltório externo.
 - A **mistura fenotípica** ocorre quando dois vírus diferentes infectam a mesma célula e a progênie viral contém proteínas de ambos os vírus parentais. Isso pode conferir à progênie viral a capacidade de infectar células de espécies que o vírus parental normalmente não é capaz de infectar.
-

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Virologia básica) e Teste seu conhecimento.

A classificação dos vírus tem como base critérios químicos e morfológicos. Os dois principais componentes virais utilizados na classificação são (1) o ácido nucleico (massa molecular e estrutura) e (2) o capsídeo (tamanho, simetria e se é ou não envelopado). Um esquema de classificação com base nesses fatores é apresentado nas Tabelas 31-1 e 31-2 para vírus de DNA e RNA, respectivamente. Esse esquema foi resumido da classificação completa, a fim de enfatizar organismos de importância médica. Apenas as famílias virais são listadas, sendo as subfamílias descritas no capítulo sobre o vírus específico.

VÍRUS DE DNA

As famílias de vírus de DNA são descritas na Tabela 31-1. As três famílias de vírus icosaédricos **nus** (i.e., não envelopados) – os parvovírus, papovavírus e adenovírus – são apresentados na ordem crescente do tamanho da partícula, assim como as três famílias **envelopadas**. A família de hepadnavírus, que inclui o vírus da hepatite B, e os herpesvírus são vírus icosaédricos envelopados. Os maiores vírus, os poxvírus, exibem simetria interna complexa.

Parvovírus

São vírus muito pequenos (diâmetro de 22 nm), icosaédricos e nus, com DNA linear de fita simples. Há dois tipos de parvovírus: defectivo e não defectivo. Os parvovírus defectivos, por exemplo, vírus adeno-associado, requerem um vírus auxiliar para sua replicação. O DNA de parvovírus defectivos é incomum, uma vez que DNA de fita mais e DNA de fita menos são carregados em partículas distintas. Os parvovírus não defectivos são bem ilustrados pelo vírus B19, associado a crises aplásticas em pacientes com anemia falciforme, bem como ao eritema infeccioso, doença inócua da infância caracterizada por uma erupção com aspecto de “bochechas esbofeteadas”.

Papovavírus

São vírus icosaédricos nus (55 nm de diâmetro) com DNA de fita dupla, circular e superenovelado. A denominação “papova” é um acrônimo de *papilomavírus*, *poliomavírus* e vírus *vacuolizante* de símios. Três papovavírus humanos são o vírus JC, isolado de pacientes com leucoencefalopatia multifocal progressiva; vírus BK, isolado da urina de pacientes imunossuprimidos submetidos a transplante renal; e papilomavírus humano. O papilomavírus e o vírus 40 vacuolizante de símios (vírus SV40) são papovavírus de camundongos e macacos, respectivamente, que induzem tumores malignos em uma série de espécies.

Adenovírus

Vírus icosaédricos nus (75 nm de diâmetro) com DNA linear de fita dupla. Causam faringite, doença do trato respiratório superior e inferior, bem como uma variedade de outras infecções menos comuns. Há pelo menos 40 tipos antigênicos, alguns dos quais causam sarcoma em animais, mas nenhum tumor em seres humanos.

Hepadnavírus

São vírus de envoltório duplo (42 nm de diâmetro) com capsídeo icosaédrico recoberto por um envelope. O DNA consiste em um círculo de fita dupla que exhibe natureza incomum, pois a fita completa não é um círculo covalentemente fechado e a outra fita não apresenta aproximadamente 25% de seu comprimento. O vírus da hepatite B é o patógeno humano dessa família.

Herpesvírus

São vírus envelopados (100 nm de diâmetro) com nucleocapsídeo icosaédrico e DNA linear de fita dupla. São marcantes por causarem infecções latentes. Os cinco patógenos humanos importantes são o vírus do herpes simples tipos 1 e

Tabela 31-1 Classificação dos vírus de DNA

Família de vírus	Envelope presente	Simetria do capsídeo	Tamanho da partícula (nm)	MM do DNA ($\times 10^6$)	Estrutura do DNA ¹	Vírus de importância médica
Parvovírus	Não	Icosaédrica	22	2	FS, linear	Vírus B19
Papovavírus	Não	Icosaédrica	55	3-5	FD, circular, superenovelado	Papilomavírus
Adenovírus	Não	Icosaédrica	75	23	FD, linear	Adenovírus
Hepadnavírus	Sim	Icosaédrica	42	1,5	FD, circular incompleto	Vírus da hepatite B
Herpesvírus	Sim	Icosaédrica	100 ²	100-150	FD, linear	Vírus do herpes simples, vírus varicela-zoster, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr
Poxvírus	Sim	Complexa	250 x 400	125-185	FD, linear	Vírus da varíola, vírus da vacínia

¹FS, fita simples; FD, fita dupla.

²O nucleocapsídeo de herpesvírus exibe 100 nm, mas o envelope varia em tamanho. O vírus completo pode exibir diâmetro de 200 nm.

2, vírus varicela-zoster, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr (o agente da mononucleose infecciosa).

Poxvírus

São os maiores vírus existentes, com morfologia similar a um tijolo, envelope de aspecto incomum e capsídeo de simetria complexa. Sua denominação é derivada das lesões cutâneas, ou “pústulas” (do inglês, *pocks*), que causam. O vírus da varíola e o vírus da vacínia são os dois membros importantes. Este último vírus é utilizado na vacina contra varíola.

VÍRUS DE RNA

As 14 famílias de vírus de RNA são descritas na Tabela 31-2. As três famílias de vírus **icosaédricos nus** são listadas primeiro, sendo seguidas pelos três vírus **icosaédricos envelopados**. As demais oito famílias são vírus **helicoidais envelopados**; as cinco primeiras apresentam RNA linear de fita simples como genoma, enquanto as últimas três apresentam RNA circular de fita simples.

Picornavírus

São os menores vírus de RNA (28 nm de diâmetro). Apresentam RNA de fita simples, linear, não segmentado e polaridade positiva, no interior de um capsídeo icosaédrico nu. A denominação “picorna” é derivada de *pico* (pequeno), contendo *RNA*. Há dois grupos de patógenos humanos: (1) os enterovírus, como poliovírus, vírus coxsackie, echovírus e vírus da hepatite A, e (2) os rinovírus.

Calicivírus

São vírus nus (38 nm de diâmetro) com capsídeo icosaédrico. Apresentam RNA de fita simples, linear, não segmentado e polaridade positiva. Há dois patógenos humanos: vírus Norwalk e vírus da hepatite E. Recentemente, os taxonomistas classificaram o vírus da hepatite E em seu próprio gênero, denominado hepevírus.

Reovírus

São vírus nus (75 nm de diâmetro) com dois capsídeos icosaédricos. Apresentam 10 segmentos de RNA linear de fita dupla. Sua denominação é um acrônimo de respiratório entérico órfão, já que esses vírus foram originalmente encontrados nos tratos respiratório e entérico e não foram associados a qualquer doença humana. O principal patógeno humano é o rotavírus, que causa diarreia principalmente em crianças pequenas.

Flavivírus

Vírus envelopados com capsídeo icosaédrico e RNA de fita simples, linear, não segmentado e polaridade positiva. Os flavivírus incluem o vírus da hepatite C, vírus da febre amarela, vírus da dengue, vírus do Nilo Ocidental e os vírus da encefalite de St. Louis e japonesa.

Togavírus

Vírus envelopados com capsídeo icosaédrico e RNA de fita simples, linear, não segmentado e polaridade positiva. Há dois principais grupos de patógenos humanos: alfavírus e rubivírus. O grupo alfavírus inclui os vírus da encefalite do leste e ocidental; o grupo rubivírus consiste apenas no vírus da rubéola.

Retrovírus

São vírus envelopados com capsídeo icosaédrico e duas fitas idênticas (referidos como “diploides”) de RNA de fita simples, linear e polaridade positiva. O termo “retro” refere-se à transcrição reversa do genoma de RNA em DNA. Há dois grupos de importância médica: (1) o grupo oncovírus, que contém os vírus do sarcoma e leucemia, por exemplo, vírus da leucemia humana de células T (HTLV) e (2) o grupo lentivírus (“vírus lento”), que inclui o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e certos patógenos de animais, por exemplo, vírus visna. Um terceiro grupo, espumavírus, é descrito no Capítulo 46.

Tabela 31-2 Classificação dos vírus de RNA

Família de vírus	Envelope presente	Simetria do capsídeo	Tamanho da partícula (nm)	MM do RNA ($\times 10^6$)	Estrutura do RNA ¹	Vírus de importância médica
Picornavírus	Não	Icosaédrica	28	2,5	FS linear, não segmentado, polaridade positiva	Poliovírus, rinovírus, vírus da hepatite A
Calicivírus	Não	Icosaédrica	38	2,7	FS linear, não segmentado, polaridade positiva	Vírus Norwalk, vírus da hepatite E
Reovírus	Não	Icosaédrica	75	15	FD linear, 10 segmentos	Rotavírus
Flavivírus	Sim	Icosaédrica	45	4	FS linear, não segmentado, polaridade positiva	Vírus da febre amarela, vírus da dengue, vírus do Nilo Ocidental, vírus da hepatite C
Togavírus	Sim	Icosaédrica	60	4	FS linear, não segmentado, polaridade positiva	Vírus da rubéola
Retrovírus	Sim	Icosaédrica	100	7 ²	FS linear, 2 fitas idênticas (diploide), polaridade positiva	HIV, vírus da leucemia de células T humano
Ortomixovírus	Sim	Helicoidal	80-120	4	FS linear, 8 segmentos, polaridade negativa	Influenzavírus
Paramixovírus	Sim	Helicoidal	150	6	FS linear, não segmentado, polaridade negativa	Vírus do sarampo, vírus da caxumba, vírus sincicial respiratório
Rhabdovírus	Sim	Helicoidal	75 x 180	4	FS linear, não segmentado, polaridade negativa	Vírus da raiva
Filovírus	Sim	Helicoidal	80 ³	4	FS linear, não segmentado, polaridade negativa	Vírus Ebola, vírus Marburg
Coronavírus	Sim	Helicoidal	100	10	FS linear, não segmentado, polaridade positiva	Coronavírus
Arenavírus	Sim	Helicoidal	80-130	5	FS circular, 2 segmentos com extremidades coesivas, polaridade negativa	Vírus da coriomeningite linfocítica
Buniavírus	Sim	Helicoidal	100	5	FS circular, 3 segmentos com extremidades coesivas, polaridade negativa	Vírus da encefalite da Califórnia, hantavírus
Deltavírus	Sim	Incerta ⁴	37	0,5	FS circular, círculo fechado, polaridade negativa	Vírus da hepatite delta

¹FS, fita simples; FD, fita dupla.

²O RNA de retrovírus contém duas moléculas idênticas de MM 3,5 x 10⁶.

³As partículas apresentam largura de 80 nm, mas podem apresentar comprimento de milhares de nanômetros.

⁴O nucleocapsídeo mostra-se esférico, porém sua simetria é desconhecida.

Ortomixovírus

Esses vírus (mixovírus) são envelopados, com nucleocapsídeo helicoidal e oito segmentos de RNA de fita simples, linear e polaridade negativa. O termo “mixo” refere-se à afinidade desses vírus por mucinas, e “orto” é acrescentado para distingui-los dos paramixovírus. O influenzavírus é o principal patógeno humano.

Paramixovírus

São vírus envelopados com nucleocapsídeo helicoidal e RNA de fita simples, linear, não segmentado e polaridade negativa. Os importantes patógenos humanos são os vírus de sarampo, caxumba, parainfluenza e vírus sincicial respiratório.

Rhabdovírus

São vírus envelopados, em forma de projétil, com nucleocapsídeo helicoidal e RNA de fita simples, linear, não segmentado e polaridade negativa. O termo “rhabdo” refere-se ao formato de projétil. O vírus da raiva corresponde ao único patógeno humano importante.

Filovírus

São vírus envelopados, com nucleocapsídeo helicoidal e RNA de fita simples, linear, não segmentado e polaridade negativa. São altamente pleomórficos, na forma de longos filamentos com diâmetro de 80 nm, podendo exibir comprimento de milhares de nanômetros. O termo “filo” significa

“fio” e refere-se aos longos filamentos. Os dois patógenos humanos são o vírus Ebola e o vírus Marburg.

Coronavírus

São vírus envelopados, com nucleocapsídeo helicoidal e RNA de fita simples, linear, não segmentado e polaridade positiva. O termo “corona” refere-se ao proeminente halo de espículas que se projeta a partir do envelope. Os coronavírus causam infecções do trato respiratório, como o resfriado comum e SARS (síndrome respiratória severa aguda) em humanos.

Arenavírus

São vírus envelopados, com nucleocapsídeo helicoidal e RNA de fita simples, circular e polaridade negativa, em dois segmentos. (Uma porção de ambos os segmentos é o RNA de polaridade positiva, sendo o termo “RNA ambissenso” empregado para descrever esse genoma incomum.) O termo “arena” significa “areia” e refere-se aos grânulos existentes na superfície do vírion, que correspondem a ribossomos não funcionais. Dois patógenos humanos são o vírus da coriomeningite linfocítica e o vírus da febre de Lassa.

Buniavírus

São vírus envelopados, com nucleocapsídeo helicoidal e RNA de fita simples, circular e polaridade negativa, em três segmentos. Alguns buniavírus contêm RNA ambissenso em seu genoma (ver arenavírus anteriormente). O termo “bunia” refere-se ao protótipo, vírus Bunyamwera, cuja denominação é derivada da região da África onde foi isolado. Esses vírus causam encefalite e vários tipos de febre, como a febre hemorrágica da Coreia. Os hantavírus, como o vírus Sin Nombre (ver Capítulo 46), são membros dessa família.

Deltavírus

O vírus da hepatite delta (HDV) é o único membro desse gênero. É um vírus envelopado, com genoma de RNA de

fita simples, polaridade negativa e em círculo fechado covalentemente. A simetria do nucleocapsídeo é incerta. É um vírus defeutivo, pois é incapaz de se replicar, exceto na presença do vírus da hepatite B (HBV) no interior da mesma célula. O HBV é necessário pois codifica o antígeno de superfície da hepatite B (HbsAg, do inglês, *hepatitis B surface antigen*), que atua como o envoltório proteico externo do HDV. O genoma de RNA do HDV codifica apenas uma proteína, qual seja, a proteína interna do cerne, denominada antígeno delta.



CONCEITOS-CHAVE

- A classificação dos vírus baseia-se principalmente na natureza do genoma e se o vírus apresenta ou não um envelope.
- Poxvírus, herpesvírus e hepadnavírus são vírus de DNA com envelope, enquanto adenovírus, papovavírus e parvovírus são vírus de DNA desprovidos de envelope, isto é, são vírus de nucleocapsídeo nu. Os parvovírus apresentam DNA de fita simples, enquanto todas as demais famílias de vírus de DNA exibem DNA de fita dupla. O DNA de hepadnavírus (vírus da hepatite B) é, em sua maioria, de fita dupla, apesar de apresentar uma região de fita simples.
- Picornavírus, calicivírus e reovírus são vírus de RNA desprovidos de envelope, ao passo que todas as demais famílias de vírus de RNA apresentam envelope. Os reovírus possuem RNA de fita dupla; todas as demais famílias de vírus de RNA apresentam RNA de fita simples. Os reovírus e influenzavírus apresentam RNA segmentado; todas as demais famílias de vírus de RNA exibem RNA não segmentado. Picornavírus, calicivírus, flavivírus, togavírus, retrovírus e coronavírus apresentam RNA de polaridade positiva, enquanto todas as demais famílias possuem RNA de polaridade negativa.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Virologia básica) e Teste seu conhecimento.

A capacidade de os vírus causarem doença pode ser analisada em dois níveis distintos: (1) as alterações que ocorrem no interior de células individuais e (2) o processo que ocorre no paciente infectado.

A CÉLULA INFECTADA

Existem quatro efeitos principais da infecção viral de uma célula: (1) morte, (2) fusão de células, formando células multinucleadas, (3) transformação maligna e (4) ausência de alteração morfológica ou funcional aparente.

A morte da célula decorre provavelmente da inibição da síntese de macromoléculas. A inibição da síntese proteica da célula hospedeira ocorre primeiro e é provavelmente o efeito mais importante. A inibição da síntese de DNA e RNA pode ser um efeito secundário. É importante observar que a síntese de proteínas **celulares** é inibida, mas a síntese de proteínas **virais** ainda ocorre. Por exemplo, o poliovírus inativa um fator de iniciação (IF, do inglês, *initiation factor*) requerido para a tradução do mRNA celular em proteínas celulares; contudo, o mRNA do poliovírus possui um sítio de iniciação ribossomal especial que o permite não utilizar o IF de modo que proteínas virais podem ser sintetizadas.

As células infectadas frequentemente contêm **corpos de inclusão**, que são áreas distintas, contendo proteínas virais ou partículas virais. Esses corpos de inclusão apresentam localização intranuclear ou intracitoplasmática e aspecto característicos, dependendo do vírus. Um dos melhores exemplos de corpos de inclusão capazes de auxiliar no diagnóstico clínico corresponde aos **corpúsculos de Negri**, que consistem em inclusões citoplasmáticas eosinofílicas encontrados em neurônios cerebrais infectados pelo vírus da raiva. Outro exemplo importante é a **inclusão em olho de coruja** observada no núcleo de células infectadas por citomegalovírus.

Microscopias eletrônicas de corpos de inclusão podem também auxiliar no diagnóstico quando são visualizadas partículas virais de morfologia típica.

A fusão de células infectadas por vírus origina **células gigantes multinucleadas**, formadas caracteristicamente após a infecção por **herpesvírus** e **paramixovírus**. A fusão ocorre como resultado de alterações na membrana celular, provavelmente causadas pela inserção de proteínas virais na membrana. O diagnóstico clínico de infecções cutâneas por herpesvírus é auxiliado pelo achado de células gigantes multinucleadas com inclusões intranucleares eosinofílicas em raspados de pele.

Uma característica típica de infecção viral de uma célula é o **efeito citopático** (ECP). Essa alteração no aspecto da célula infectada geralmente inicia-se por arredondamento e escurecimento da célula e culmina na lise (desintegração) ou formação de células gigantes. A detecção do vírus em um espécime clínico baseia-se com frequência no surgimento de ECP em uma cultura de células. Além disso, o ECP é a base para o ensaio de placa, um importante método de quantificação dos vírus em uma amostra.

A infecção por determinados vírus causa **transformação maligna**, caracterizada por crescimento irrestrito, sobrevida prolongada e alterações morfológicas, como áreas focais de células arredondadas e empilhadas. Essas alterações são descritas em maiores detalhes no Capítulo 43.

A infecção da célula acompanhada pela produção de vírus pode ocorrer **sem** alterações morfológicas ou grandes alterações funcionais. Essa observação destaca as amplas variações na natureza da interação entre o vírus e a célula, desde a rápida destruição da célula a um relacionamento simbiótico, em que a célula sobrevive e multiplica-se apesar da replicação do vírus.

PACIENTE INFECTADO

A patogênese no paciente infectado envolve (1) transmissão do vírus e sua entrada no hospedeiro, (2) replicação do vírus e dano às células, (3) disseminação do vírus a outras células e órgãos, (4) a resposta imune, como uma defesa do hospedeiro e como uma causa que contribui para determinadas doenças e (5) persistência do vírus em algumas circunstâncias.

Os estágios de uma infecção viral típica são os mesmos daqueles descritos no Capítulo 7 para a infecção bacteriana, ou seja, um **período de incubação** durante o qual o paciente mostra-se assintomático, um **período prodromico** durante o qual ocorrem sintomas inespecíficos, um **período específico da doença** durante o qual se manifestam sintomas e sinais característicos, e um **período de recuperação** durante o qual a doença regride e o paciente recupera a saúde. Em alguns pacientes, a infecção persiste, ocorrendo um estado de portador crônico ou uma infecção latente (ver a seguir).

Transmissão e porta de entrada

Os vírus são transmitidos ao indivíduo por muitas vias distintas, e suas portas de entrada são variadas (Tabela 32-1). Por exemplo, a disseminação interpessoal ocorre pela transferência de secreções respiratórias, saliva, sangue ou sêmen, bem como pela contaminação fecal da água ou dos alimentos. A transferência de sangue, por meio de transfusão ou pelo compartilhamento de agulhas durante o uso de fármacos intravenosos, pode transmitir diversos vírus (e bactérias). A análise do sangue doado quanto à presença do vírus da imunodeficiência humana, vírus humano linfotrópico de células T, vírus da hepatite B, vírus da hepatite C e vírus do Nilo Ocidental (bem como *Treponema pallidum*) reduziu significativamente o risco de infecção por esses patógenos.

A transmissão pode também ocorrer entre mãe e filho através da placenta, durante o parto ou durante a amamentação (Tabela 32-2). (A transmissão entre mãe e filho é denominada **transmissão vertical**. A transmissão interpessoal que não ocorre de mãe para filho é denominada **transmissão horizontal**.)

Tabela 32-1 Principal porta de entrada de importantes patógenos virais

Porta de entrada	Vírus	Doença
Trato respiratório ¹	Influenzavírus	Gripe
	Rinovírus	Resfriado comum
	Vírus sincicial respiratório	Bronquiolite
	Vírus Epstein-Barr	Mononucleose infecciosa
	Vírus varicela-zoster	Varicela
	Vírus do herpes simples tipo 1	Herpes labial
	Citomegalovírus	Mononucleose
	Vírus do sarampo	Sarampo
	Vírus da caxumba	Caxumba
	Vírus da rubéola	Rubéola
	Hantavírus	Pneumonia
Adenovírus	Pneumonia	
Trato gastrointestinal ²	Vírus da hepatite A	Hepatite A
	Poliovírus	Poliomielite
	Rotavírus	Diarreia
Pele	Vírus da raiva ³	Raiva
	Vírus da febre amarela ³	Febre amarela
	Vírus da dengue ³	Dengue
	Papilomavírus humano	Papilomas (verrugas)
Trato genital	Papilomavírus humano	Papilomas (verrugas)
	Vírus da hepatite B	Hepatite B
	Vírus da imunodeficiência humana	AIDS
	Vírus do herpes simples tipo 2	Herpes genital e herpes neonatal
Sangue	Vírus da hepatite B	Hepatite B
	Vírus da hepatite C	Hepatite C
	Vírus da hepatite D	Hepatite D
	Vírus linfotrópico de células T humano	Leucemia
	Vírus da imunodeficiência humana	AIDS
	Citomegalovírus	Mononucleose ou pneumonia
Transplacentária	Citomegalovírus	Anomalias congênitas
	Rubéola	Anomalias congênitas

¹A transmissão destes vírus ocorre tipicamente por aerossóis respiratórios ou saliva.

²A transmissão destes vírus ocorre tipicamente pela via fecal-oral, por alimentos ou água contaminados.

³A transmissão destes vírus ocorre tipicamente pela mordedura por um animal infectado.

Tabela 32-2 Vírus comumente responsáveis por infecções perinatais

Tipo de transmissão	Vírus
Transplacentária ¹	Citomegalovírus
	Parvovírus B19
	Vírus da rubéola
Durante o nascimento ²	Vírus da hepatite B
	Vírus da hepatite C
	Vírus do herpes simples tipo 2
	Vírus da imunodeficiência humana ³
	Papilomavírus humano
Amamentação	Citomegalovírus
	Vírus linfotrópico de células T humano

¹Observe que existem importantes bactérias, isto é, *Treponema pallidum* e *Listeria monocytogenes*, bem como um importante protozoário, *Toxoplasma gondii*, que também são transmitidos pela via transplacentária.

²Observe que existem importantes bactérias, isto é, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis* e estreptococos do grupo B, que também são transmitidas durante o nascimento.

³O HIV também é transmitido pela via transplacentária e pelo aleitamento.

A transmissão de animais para humanos pode ocorrer diretamente pela mordedura de um hospedeiro reservatório, como na raiva, ou indiretamente pela picada de um vetor inseto, como o mosquito, que transfere o vírus do reservatório animal para o indivíduo. As doenças zoonóticas causadas por vírus são descritas na Tabela 32-3. Além disso, a ativação de um vírus latente não replicativo, originando um vírus ativo replicativo, pode ocorrer no indivíduo, sem a transmissão a partir de uma fonte externa.

Infecções localizadas ou disseminadas

As infecções virais podem permanecer **localizadas** na porta de entrada ou podem disseminar-se **sistemicamente** pelo corpo. O melhor exemplo de infecção localizada é o resfria-

do comum, que envolve apenas o trato respiratório superior. A gripe é localizada principalmente nos tratos respiratório superior e inferior. Uma das infecções virais sistêmicas mais bem conhecida corresponde à poliomielite paralisante (Figura 32-1). Após o poliovírus ser ingerido, ele infecta as células do intestino delgado e multiplica-se no interior delas e, em seguida, dissemina-se para os linfonodos mesentéricos, onde novamente se multiplica. Atinge, então, a corrente sanguínea, sendo transmitido a certos órgãos internos, onde novamente se multiplica. O vírus retorna à corrente sanguínea, sendo conduzido ao sistema nervoso central, onde promove danos às células do corno anterior, resultando na característica paralisia muscular. Durante essa viremia obrigatória, os anticorpos IgG circulantes induzidos pela vacina contra a pólio podem prevenir a infecção do sistema nervoso central pelo vírus. A replicação viral no trato gastrointestinal resulta na presença de poliovírus nas fezes, perpetuando, assim, sua transmissão a terceiros.

Alguns dos determinantes moleculares da patogênese foram definidos por meio da infecção de camundongos por reovírus como um sistema modelo. Esse vírus possui três proteínas de capsídeo distintas, cada uma com função diferente na determinação do curso da infecção. Uma das proteínas liga-se a receptores específicos da superfície celular, determinando, assim, o tropismo tissular. Uma segunda proteína confere resistência a enzimas proteolíticas do trato gastrointestinal e atua como o antígeno que estimula a resposta imune celular. A terceira proteína inibe a síntese de RNA e as proteínas celulares, levando à morte da célula. Alternativamente, essa terceira proteína pode desempenhar papel na iniciação da infecção viral persistente.

Patogênese e imunopatogênese

Os sinais e sintomas da maioria das doenças virais são indubitavelmente resultantes da morte celular devido à inibição da síntese de macromoléculas induzida pelo vírus. A morte

Tabela 32-3 Vírus de importância médica que apresentam reservatório animal

Vírus	Reservatório animal	Modo de transmissão	Doença
Vírus da raiva	Nos Estados Unidos, gambás, guaxinins e morcegos; nos países em desenvolvimento, cães	Geralmente pela mordedura por animal infectado; também por aerossol da saliva do morcego	Raiva
Hantavírus ¹	Camundongos do cervo	Aerossol de excrementos ressecados	Síndrome pulmonar por hantavírus (pneumonia)
Vírus da febre amarela	Macacos	Picada pelo mosquito <i>Aedes</i>	Febre amarela
Vírus da dengue	Macacos	Picada pelo mosquito <i>Aedes</i>	Dengue
Vírus da encefalite ²	Aves silvestres, p.ex., pardais	Picada por mosquitos variados	Encefalite
Coronavírus da SARS ³	Gato almiscareiro	Gotículas em aerossol	SARS
Vírus da gripe aviária (H5N1)	Galinhas e outras aves domésticas	Gotículas em aerossol, guano	Gripe

¹O vírus Sin Nombre é o hantavírus mais importante nos Estados Unidos.

²Os vírus da encefalite importantes nos Estados Unidos incluem os vírus da encefalite equina do leste e ocidental, vírus do Nilo Ocidental e vírus da encefalite de St. Louis.

³SARS, síndrome respiratória aguda severa.

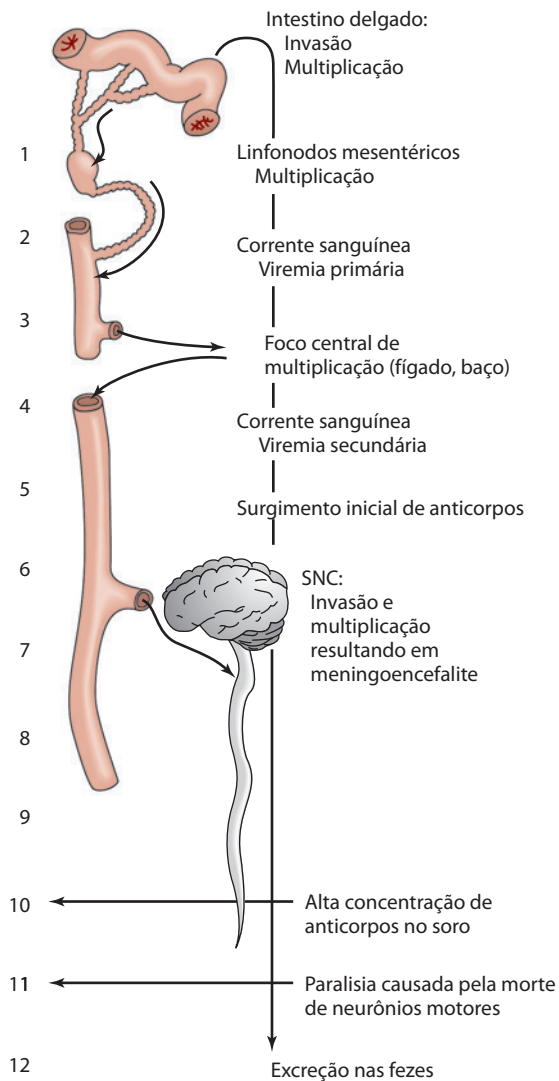


Figura 32-1 Infecção viral sistêmica por poliovírus, resultando em poliomielite paralítica. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Brooks GF et al: *Medical Microbiology*, 20th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1995 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

das células infectadas por vírus resulta em perda da função e nos sintomas da doença. Por exemplo, quando o poliovírus provoca a morte de neurônios motores, resulta em paralisia dos músculos inervados por aqueles neurônios. As hemorragias causadas pelo vírus Ebola são decorrentes do dano às células do endotélio vascular causado pela glicoproteína do envelope viral.

Contudo, existem algumas doenças que não decorrem dos danos nem da morte de células infectadas causados pelo vírus. Por exemplo, a diarreia induzida por rotavírus é causada principalmente pela estimulação do sistema nervoso entérico. Acredita-se que os enterócitos infectados por rotavírus produzem citocinas que estimulam os neurônios entéricos,

resultando em grande secreção de fluidos e eletrólitos no lúmen intestinal.

Existem outras doenças em que a morte celular causada por **ataque imunológico** desempenha um importante papel na patogênese. Tanto as células T citotóxicas como os anticorpos desempenham um papel na imunopatogênese.

(1) O sistema mais bem estudado corresponde à coriomeningite linfocítica (CML) em camundongos, a qual ocorre também em humanos, porém é bastante rara. Quando o vírus da CML é inoculado no cérebro de um camundongo adulto, a replicação viral ocorre e segue-se a morte. No entanto, quando o vírus da CML é inoculado no cérebro de um camundongo adulto imunossuprimido ou de um camundongo recém-nascido, o animal mantém-se saudável apesar da intensa replicação viral. Quando linfócitos imunes são inoculados nestes camundongos saudáveis infectados, ocorre a morte. Aparentemente, a morte das células é causada pelo ataque imune por células T citotóxicas sobre os novos antígenos virais na membrana celular, em vez da inibição de funções celulares induzida pelo vírus.

(2) As células T citotóxicas estão envolvidas na patogênese da hepatite causada pelos vírus das hepatites A, B e C. Esses vírus não causam um efeito citopático e o dano aos hepatócitos é resultante do reconhecimento pelas células T citotóxicas de antígenos virais na superfície do hepatócito. De forma similar, a erupção do sarampo é causada pelo ataque dessas células sobre o endotélio vascular infectado da pele.

(3) A patogênese imuno-mediada também ocorre quando complexos vírus-anticorpo-complemento são formados e depositam-se em diferentes tecidos. Isso ocorre na infecção pelo vírus da hepatite B, na qual os complexos imunes desempenham papel na origem da artrite característica do estágio precoce da hepatite B. Os complexos imunes também causam a artrite observada nas infecções pelo parvovírus B19 e pelo vírus da rubéola. A patogênese da pneumonia causada pelo vírus sincicial respiratório em bebês é atribuída a complexos imunes formados por IgGs maternos e antígenos virais.

Virulência

As linhagens virais diferem significativamente quanto à capacidade de promover doença. Por exemplo, há linhagens de poliovírus que sofreram mutações suficientes, de modo a perderem a capacidade de causar a pólio em indivíduos imunocompetentes; isto é, são **atenuadas**. Essas linhagens são utilizadas em vacinas. Os genes virais que controlam a virulência do vírus são pouco caracterizados e o processo de virulência é pouco conhecido.

Evasão das defesas do hospedeiro

Os vírus apresentam várias maneiras de escapar de nossas defesas. Esses processos são frequentemente denominados **evasão imune**. Alguns vírus codificam receptores para vários

mediadores da imunidade, como a interleucina-1 (IL-1) e o fator de necrose tumoral (TNF, do inglês, *tumor necrosis factor*). Por exemplo, o vírus da vacínia codifica uma proteína que se liga à IL-1, enquanto o vírus do fibroma codifica uma proteína que se liga ao TNF. Quando liberadas por células infectadas pelo vírus, essas proteínas se ligam aos mediadores imunes e bloqueiam sua capacidade de interagir com os receptores de seus alvos, nossas células imunes que medeiam as defesas contra a infecção viral. Ao reduzir nossas defesas, a virulência do vírus é intensificada. Essas proteínas codificadas pelo vírus que bloqueiam mediadores imunes do hospedeiro são frequentemente denominadas **disfarces de citocinas**.

Além disso, alguns vírus (p. ex., HIV, citomegalovírus) são capazes de reduzir a expressão de proteínas MHC de classe I, reduzindo, assim, a capacidade de células T citotóxicas matarem as células infectadas por vírus, enquanto outros (p. ex., vírus do herpes simples) inibem o complemento. Diversos vírus (HIV, vírus Epstein-Barr e adenovírus) sintetizam RNAs que bloqueiam a fosforilação de um fator de iniciação (eIF-2), reduzindo a capacidade do interferon bloquear a replicação viral (ver Capítulo 33). O citomegalovírus (CMV) codifica um micro RNA que se liga ao mRNA de um ligante de superfície celular de células *natural killer*. A ligação do micro RNA impede a síntese do ligante, impedindo que as células NK matem as células infectadas pelo CMV. O vírus do sarampo bloqueia a síntese de IL-12, reduzindo, assim, uma resposta Th-1 efetiva. O vírus Ebola sintetiza duas proteínas: uma delas bloqueia a indução de interferon, enquanto a outra bloqueia sua ação. Coletivamente, esses fatores de virulência viral são denominados **virocinas**.

Uma terceira maneira importante pela qual os vírus escapam de nossas defesas refere-se à existência de múltiplos tipos antigênicos (também referidos como múltiplos sorotipos). A importância clínica de um vírus apresentar múltiplos sorotipos está na possibilidade de um paciente ser infectado por um sorotipo, recuperar-se e apresentar anticorpos que protegem contra a infecção futura por aquele sorotipo; contudo, o mesmo indivíduo pode ser infectado por outro sorotipo daquele mesmo vírus. O exemplo clássico de um vírus com múltiplos sorotipos é o rinovírus, que apresenta mais de 100 sorotipos. Essa é razão de o “resfriado comum” causado por rinovírus ocorrer de forma tão corriqueira. O influenza-vírus também possui múltiplos sorotipos, e as graves epidemias de gripe em nível mundial são atribuídas à emergência de novos tipos antigênicos. O HIV e o vírus da hepatite C apresentam múltiplos sorotipos, contribuindo para a dificuldade de desenvolvimento de uma vacina contra esses vírus. Observe que apenas alguns vírus apresentam múltiplos sorotipos. Vários patógenos humanos importantes (como vírus do sarampo, vírus da rubéola, vírus varicela-zoster e vírus da raiva) apresentam apenas um sorotipo, enquanto outros possuem somente poucos sorotipos (p. ex., o poliovírus apresenta três sorotipos).

Infecções virais persistentes

Na maioria das infecções virais, o vírus não permanece no corpo por um período significativo após a recuperação clínica. Entretanto, em determinadas situações, o vírus persiste por longos períodos, quer intacto, quer na forma de um componente subviral, por exemplo, o genoma. Os mecanismos que podem desempenhar um papel na persistência dos vírus incluem (1) integração de um provírus de DNA no DNA da célula hospedeira, conforme observado com os retrovírus; (2) tolerância imune, porque anticorpos neutralizantes não são formados; (3) formação de complexos vírus-anticorpo, que permanecem infecciosos; (4) localização no interior de um “santuário” imunologicamente protegido, por exemplo, o cérebro; (5) rápida variação antigênica; (6) disseminação intercelular sem uma fase extracelular, de modo que o vírus não seja exposto aos anticorpos; e (7) imunossupressão, como na AIDS.

Há três tipos de infecções virais persistentes de importância clínica. Elas são diferenciadas principalmente devido ao fato de o vírus ser geralmente produzido pelas células infectadas ou não e de acordo com o momento de surgimento do vírus e dos sintomas da doença.

A. Infecções de portador crônico

Alguns pacientes infectados por certos vírus continuam a produzir quantidades significativas do vírus por longos períodos. Esse **estado de portador**, que surge após uma infecção assintomática ou após a própria doença, pode ser assintomático ou resultar em enfermidade crônica. Exemplos de importância clínica são a hepatite crônica, que ocorre em portadores do vírus da hepatite B e hepatite C, e infecções neonatais pelo vírus da rubéola e por citomegalovírus, casos em que os portadores podem produzir vírus durante vários anos.

B. Infecções latentes

Nessas infecções, melhor ilustradas pelo grupo dos herpesvírus, o paciente recupera-se da infecção inicial e a produção de vírus cessa. Posteriormente, os sintomas podem **recorrer**, acompanhados pela produção de vírus. Nas infecções pelo vírus do herpes simples, o vírus entra no estado latente nas células de gânglios sensoriais. A natureza molecular do estado latente é desconhecida. O vírus do herpes simples do tipo 1, responsável por infecções principalmente dos olhos e da face, permanece latente no gânglio trigêmeo, enquanto o vírus do herpes simples do tipo 2, que causa infecções principalmente nos genitais, mostra-se latente nos gânglios lombares e sacros. O vírus varicela-zoster, outro membro da família de herpesvírus, causa varicela (catapora) como sua manifestação inicial e, em seguida, permanece latente, principalmente nas células do gânglio trigêmeo ou torácico. Pode recorrer na forma das vesículas dolorosas do herpes zoster (cobreiro), geralmente na face ou no tronco.

C. Infecções por vírus lentos

O termo “lento” refere-se ao **período prolongado** entre a infecção inicial e a manifestação da doença, sendo geralmente medido em anos. Em situações em que a causa foi identificada, demonstrou-se que o vírus apresenta um ciclo de crescimento normal e não prolongado. Desse modo, o crescimento viral não é lento; ao contrário, o período de incubação e a progressão da doença são prolongados. Duas dessas doenças são causadas por vírus convencionais, isto é, a panencefalite esclerosante subaguda, que se manifesta vários

anos após infecções pelo vírus do sarampo, e leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), causada pelo vírus JC, um papovavírus. A LMP ocorre principalmente em pacientes que apresentam linfomas ou encontram-se imunossuprimidos. Outras infecções lentas em humanos, por exemplo, doença de Creutzfeldt-Jakob e kuru, podem ser causadas por agentes não convencionais, denominados príons (ver Capítulo 28). As infecções por vírus lentos são descritas no Capítulo 44.



CONCEITOS-CHAVE

A célula infectada

- A morte de células infectadas é provavelmente causada pela inibição da síntese das proteínas celulares. A tradução do mRNA viral em proteínas virais compromete os ribossomos, impedindo a síntese de proteínas celulares.
- **Corpos de inclusão** são agregados de vírions em localizações específicas da célula, que são úteis para o diagnóstico laboratorial. Dois exemplos importantes são os **corpúsculos de Negri** no citoplasma de células infectadas pelo vírus da raiva e as **inclusões em olho de coruja** no núcleo de células infectadas por citomegalovírus.
- Células gigantes multinucleadas são formadas quando as células são infectadas por certos vírus, principalmente herpesvírus e paramixovírus, como o vírus sincicial respiratório.
- **Efeito citopático (ECP)** é uma alteração visual ou funcional em células infectadas, tipicamente associado à morte celular.
- A transformação maligna ocorre quando células são infectadas por vírus oncogênicos. As células transformadas podem apresentar crescimento irrestrito.
- Algumas células infectadas por vírus mostram-se visual e funcionalmente normais, embora estejam produzindo grande número de progênie viral.

O paciente infectado

- A infecção viral de um indivíduo apresenta tipicamente quatro estágios: período de incubação, período prodrômico, período específico da doença e período de recuperação.
- As principais portas de entrada são os tratos respiratório, gastrointestinal e genital, porém a entrada através da pele, através da placenta e pela via sanguínea são também importantes.

- A transmissão da mãe para sua descendência é denominada **transmissão vertical**; todos os demais mecanismos de transmissão, por exemplo, fecal-oral, aerossol respiratório e picada por inseto, correspondem à **transmissão horizontal**. A transmissão pode ocorrer de humano para humano ou de animal para humano.
- A maioria das infecções virais graves é sistêmica, isto é, o vírus desloca-se da porta de entrada pela via sanguínea, atingindo vários órgãos. Entretanto, algumas são localizadas na porta de entrada, como o resfriado comum, que envolve apenas o trato respiratório superior.

Patogênese

- Os sintomas das doenças virais geralmente são causados pela **morte das células infectadas e pela consequente perda de função**. Por exemplo, o poliovírus mata neurônios, resultando em paralisia.
- **Imunopatogênese** é o processo pelo qual os sintomas de doenças virais são causados pelo sistema imune e não pela morte das células diretamente pelos vírus. Um tipo de imunopatogênese consiste na **morte da célula infectada por vírus pelo ataque de células T citotóxicas** que reconhecem antígenos virais na superfície celular. Os danos ao fígado causados pelos vírus da hepatite ocorrem por esse mecanismo. Outro tipo consiste na **formação de complexos vírus-anticorpo que são depositados nos tecidos**. A artrite associada à infecção pelo parvovírus B19 ou vírus da rubéola ocorre por este mecanismo.
- A virulência viral difere significativamente de um vírus a outro, bem como entre diferentes linhagens do mesmo vírus. A base genética dessas diferenças não é totalmente conhecida. Linhagens exibindo menor virulência (atenuadas) são frequentemente utilizadas em vacinas.

- Os vírus podem evitar as defesas do hospedeiro produzindo **múltiplos antígenos**, evitando, assim, a inativação pelos anticorpos, bem como **reduzindo a síntese de proteínas MHC de classe I**, diminuindo, dessa forma, a capacidade de uma célula apresentar antígenos virais e reduzindo a capacidade de células T citotóxicas matarem células infectadas por vírus. Os vírus também produzem receptores para mediadores imunes, como IL-1 e TNF, impedindo, assim, a capacidade de esses mediadores ativarem processos antivirais.

Infeções virais persistentes

- O **estado de portador** refere-se a indivíduos que produzem vírus por longos períodos e podem atuar como fonte de infecção para terceiros. O estado de portador frequentemente associado à infecção pelo vírus da hepatite C é um exemplo de importância médica.
- **Infeções latentes** são aquelas em que não há produção de vírus no momento presente, mas que podem ser reativadas em um momento subsequente. As infecções latentes frequentemente associadas à infecção pelo vírus do herpes simples são um exemplo de importância médica.
- **Infeções por vírus lentos** referem-se àquelas doenças com longo período de incubação, o qual frequentemente medido em anos. Algumas, como a leucoencefalopatia multifocal progressiva, são causadas por vírus, enquanto outras, como a doença de Creutzfeldt-Jakob, são causadas por príons. O cérebro frequentemente corresponde ao principal sítio dessas doenças.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Virologia básica) e Teste seu conhecimento.

As defesas do hospedeiro contra os vírus classificam-se em duas categorias principais: (1) **inespecíficas**, das quais os mais importantes são os interferons e as células *natural killer*, e (2) **específicas**, incluindo a imunidade humoral e a imunidade mediada por células. Interferons consistem em uma defesa precoce de primeira linha, enquanto a imunidade humoral e a imunidade mediada por células são efetivas apenas posteriormente, uma vez que a indução de uma resposta imune demanda vários dias.

Uma descrição da forma pela qual os vírus evadem de nossas defesas é apresentada no Capítulo 32 (ver página 228-229).

DEFESAS INESPECÍFICAS

1. Interferons

Interferons são um grupo heterogêneo de glicoproteínas produzidas por células humanas e de outros animais após uma infecção viral (ou após a exposição a outros indutores). Os interferons inibem o crescimento viral por **bloquearem a tradução de proteínas virais** e são divididos em três grupos, de acordo com a célula de origem, isto é, leucócito, fibroblasto e linfócito. São também referidos como interferons alfa, beta e gama, respectivamente. Alfa e beta interferons são induzidos por vírus, enquanto o gama (célula T, imune) interferon é induzido por antígenos e consiste em um dos efetores da imunidade mediada por células (ver Capítulo 58). Interferons são citocinas que inibem o crescimento de determinadas células cancerosas, bactérias e determinados protozoários, porém daremos enfoque aqui sobre seu efeito inibitório no crescimento viral. A discussão a seguir sobre alfa e beta interferons enfoca dois aspectos de seu efeito antiviral: indução e ação (Figura 33.1).

Indução de alfa e beta interferons

Os fortes indutores desses interferons são **vírus** e **RNAs de fita dupla**. A indução não é específica em relação a um vírus em particular; diversos vírus de DNA e RNA de humanos, de outros animais, plantas e bactérias são competentes, embora sejam distintos quanto à efetividade. A descoberta de que o RNA de fita dupla, mas não RNA ou DNA de fita simples, é um bom indutor levou à hipótese de o RNA de fita dupla ser sintetizado como parte do ciclo replicativo de todos os vírus indutores. O RNA de fita dupla poli (rI-rC) é um dos indutores mais fortes e foi considerado um agente antiviral, porém os efeitos colaterais tóxicos impediram seu uso clínico. Os indutores fracos de interesse microbiológico incluem uma variedade de bactérias intracelulares e protozoários, bem como certas substâncias bacterianas, como as endotoxinas.

A extensa lista de indutores torna evidente que a **indução** desses interferons é **inespecífica**. De maneira similar, sua **ação** inibitória **não é específica** para qualquer vírus em particular. Entretanto, são tipicamente **específicos** em relação à **espécie hospedeira** onde atuam; isto é, interferons produzidos por células humanas são ativos em células humanas, mas exibem menor efetividade em células de outras espécies. Desse modo, é evidente que outros animais não possam ser utilizados como fonte de interferons para terapia em humanos. Em vez disso, os genes de interferons humanos foram clonados e os produtos utilizados em testes médicos são atualmente produzidos por técnicas de engenharia genética.

Ação de alfa e beta interferons

Os interferons inibem a replicação intracelular de uma **ampla variedade** de vírus de DNA e RNA, porém exibem

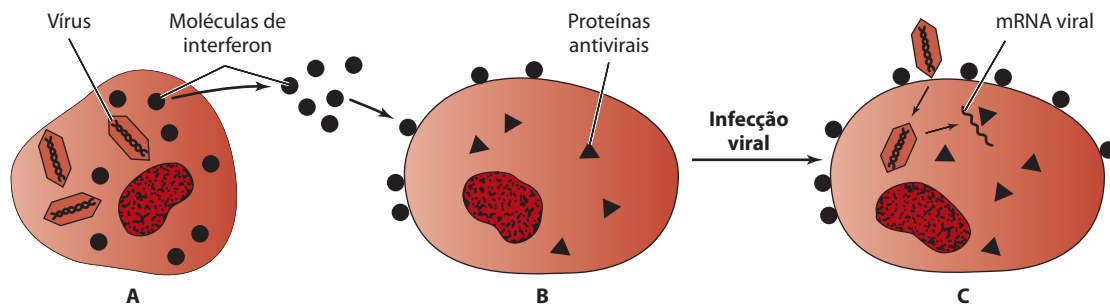


Figura 33-1 Indução e ação do interferon. **A:** A infecção viral induz a síntese de interferon, o qual é então liberado pela célula infectada. **B:** O interferon liga-se ao receptor de superfície de uma célula não infectada e induz a síntese de três novas enzimas celulares (proteínas antivirais). **C:** Um novo vírion penetra na célula; entretanto, a tradução do mRNA viral é inibida pelas proteínas antivirais induzidas pelo interferon. Uma dessas proteínas antivirais é uma ribonuclease que degrada o mRNA viral, mas não o mRNA celular. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Tortora G, Funk B, Case C: *Microbiology: An Introduction*, 5th ed. Benjamin/Cummings, 1995)

pouco efeito sobre o metabolismo de células normais; isto é, exibem acentuado grau de **inibição seletiva**.

Atuam induzindo a síntese de três proteínas celulares que **inibem a tradução do mRNA viral**, sem afetar a tradução do mRNA celular. As três proteínas são (1) uma 2,5-oligonucleotídeo sintetase que sintetiza uma adenina trinucleotídeo [2,5-oligo(A)]; (2) uma **ribonuclease** ativada por 2,5-oligo(A) e que degrada mRNAs virais, mas não celulares; e (3) uma proteína quinase que fosforila um fator de iniciação da síntese proteica (eIF-2), promovendo, assim, sua inativação. A endonuclease degrada seletivamente mRNAs virais por reconhecer uma sequência de nucleotídeos dos mRNAs virais que não se encontra presente nos mRNAs celulares.

Os interferons não exercem **efeito direto** sobre partículas virais extracelulares. Os interferons não penetram na célula, porém atuam ligando-se a um receptor da superfície celular que sinaliza para a célula sintetizar a ribonuclease e as demais proteínas antivirais.

Uma vez que os interferons são produzidos em poucas horas após a iniciação da replicação viral, podem atuar na fase precoce das doenças virais, limitando a disseminação dos vírus. Contrariamente, os anticorpos começam a surgir no sangue vários dias após a infecção.

Aprovou-se o uso de alfa interferon em pacientes com condiloma acuminado e hepatite crônica ativa causada pelo vírus da hepatite C. O gama interferon reduz as infecções recorrentes em pacientes com doença granulomatosa crônica (ver Capítulo 68). Interferons são também utilizados clinicamente em pacientes com câncer, como sarcoma de Kaposi e leucemia de células pilosas.

2. Células natural killer

Células *natural killer* (NK) são uma importante parte das defesas inatas contra células infectadas por vírus. São denominadas células “*natural killer*” pelo fato de encontrarem-se ativas sem a necessidade de exposição prévia ao vírus e por não serem específicas para qualquer vírus. Células NK são

um tipo de linfócito T, embora não possuam um receptor de antígenos. Elas reconhecem células infectadas por vírus devido à ausência de proteínas MHC de classe I na superfície da célula infectada por vírus. Elas ainda matam as células infectadas por vírus por secretarem perforinas e granzimas, que provocam a apoptose das células infectadas. (Ver maiores informações na página 421.)

3. Fagocitose

Os macrófagos, particularmente macrófagos fixos do sistema reticuloendotelial e macrófagos alveolares, são importantes tipos celulares que limitam a infecção viral. Contrariamente, leucócitos polimorfonucleares são a defesa celular predominante nas infecções bacterianas.

4. α -Defensinas

As α -defensinas consistem em uma família de peptídeos de carga positiva, com atividade antiviral. (Também apresentam atividade antibacteriana; ver Capítulo 8.) Interferem com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ligando-se ao receptor CXCR4 e bloqueando a entrada do vírus na célula. A produção de α -defensinas pode explicar por que alguns indivíduos infectados pelo HIV não desenvolvem a doença a longo prazo.

5. Enzima apolipoproteína B de edição de RNA (APOBEC3G)

A APOBEC3G é um importante membro das defesas inatas do hospedeiro contra infecções retrovirais, especialmente contra o HIV. APOBEC3G é uma enzima que causa hipermutação do DNA retroviral por meio da desaminação de citosinas do mRNA e DNA retrovirais, inativando, assim, essas moléculas e reduzindo a infectividade. O HIV defende-se contra essa defesa inata do hospedeiro produzindo Vif (proteína de infectividade viral, do inglês, *viral infectivity protein*), que se contrapõe a APOBEC3G, impedindo, assim, a ocorrência da hipermutação.

6. Febre

A temperatura corporal elevada pode desempenhar papel nas defesas do hospedeiro, mas sua importância é incerta. A febre pode atuar de duas maneiras: (1) a temperatura corporal mais alta pode inativar diretamente as partículas virais, especialmente de vírus envelopados, que são mais termosensíveis do que os vírus não envelopados. (2) A replicação de alguns vírus é reduzida em temperaturas mais altas; desse modo, a febre pode inibir a replicação.

7. Depuração mucociliar

O mecanismo de depuração mucociliar do trato respiratório pode proteger o hospedeiro. Seu dano, por exemplo, devido ao fumo, resulta em aumento na frequência de infecções virais do trato respiratório, especialmente a gripe.

8. fatores que modificam as defesas do hospedeiro

Vários fatores influenciam as defesas do hospedeiro de maneira inespecífica ou multifatorial.

(1) A idade é uma importante variável no resultado de infecções virais. Em geral, as infecções são mais severas em recém-nascidos e idosos do que em crianças maiores e adultos jovens. Por exemplo, a gripe é tipicamente mais severa em idosos do que em adultos jovens, e as infecções pelo vírus do herpes simples são mais graves em recém-nascidos do que em adultos.

(2) Níveis aumentados de corticosteroides predisõem a infecções mais graves por alguns vírus, como o vírus varicela-zoster; o uso tópico de cortisona na ceratite herpética pode exacerbar o dano ocular. Não está claro de que forma esses efeitos são mediados, uma vez que os corticosteroides podem causar uma variedade de efeitos pertinentes, ou seja, lise de linfócitos, redução no recrutamento de monócitos, inibição da produção de interferons e estabilização de lisossomos.

(3) A má nutrição leva a infecções virais mais severas; por exemplo, a taxa de mortalidade do sarampo é mais elevada em países em desenvolvimento em comparação aos países desenvolvidos. A má nutrição provoca diminuição na produção de imunoglobulinas e da atividade de fagócitos, bem como menor integridade da pele e das membranas mucosas.

DEFESAS ESPECÍFICAS

Há evidências da resistência natural a de alguns vírus de certas espécies, provavelmente baseada na ausência de receptores nas células das espécies resistentes. Por exemplo, alguns indivíduos são resistentes à infecção pelo HIV porque não apresentam um dos receptores de quimiocina que medeiam a entrada do vírus na célula. Entretanto, o tipo de defesa mais importante corresponde à **imunidade adquirida**, quer adquirida ativamente, pela exposição ao vírus, quer passivamente, pela transferência de soro imune. A imunidade ativa

pode ser estimulada ao contrair-se a própria doença, ao apresentar uma infecção inaparente, ou por meio da vacinação.

1. Imunidade ativa

A imunidade ativa, na forma tanto de anticorpos como de células T citotóxicas, é muito importante na prevenção de doenças virais. A primeira exposição a um vírus, quer este provoque uma infecção inaparente, quer doença sintomática, estimula a produção de anticorpos e ativação de células T citotóxicas. O papel desempenhado por anticorpos e células T citotóxicas na recuperação dessa primeira infecção é incerto e pode variar de um vírus para outro; entretanto, está claro que desempenham um papel essencial na proteção contra a doença quando expostos ao mesmo vírus em uma ocasião futura.

A duração da proteção varia; infecções virais disseminadas, como sarampo e caxumba, conferem imunidade permanente contra recorrências, porém infecções localizadas, como o resfriado comum, geralmente conferem apenas imunidade curta de alguns meses. IgA confere proteção contra vírus que penetram pela mucosa respiratória e gastrointestinal, enquanto IgM e IgG protegem contra vírus que penetram no sangue ou são disseminados por ele. A proteção permanente contra doenças virais sistêmicas, como as doenças de infância sarampo, caxumba, rubéola e catapora (varicela), é uma função da resposta anamnésica (secundária) de IgG. Em relação a certos vírus respiratórios, como os vírus da parainfluenza e sincicial respiratório, o título de IgA em secreções respiratórias está correlacionado à proteção, ao contrário do título de IgG. Infelizmente, a proteção conferida por IgA contra a maioria dos vírus do trato respiratório geralmente persiste por menos de 5 anos.

O papel da imunidade ativa na recuperação de uma infecção viral é incerto. Uma vez que a recuperação geralmente precede o surgimento de anticorpos humorais detectáveis, as imunoglobulinas podem não ser importantes. Além disso, crianças com agamaglobulinemia recuperam-se do sarampo normalmente e podem ser imunizadas contra ele com sucesso, indicando que a imunidade mediada por células desempenha um papel importante. Isso é apoiado pela observação de que crianças apresentando deficiência congênita de células T são vulneráveis a infecções severas pelo vírus do sarampo e herpesvírus. As células T são importantes para a recuperação de diversas doenças virais, mas não de todas.

A proteção conferida pela imunidade ativa pode ser afetada pelo fenômeno do **pecado antigênico original**. Esse termo refere-se à observação de que, quando um indivíduo é exposto a um vírus que reage de forma cruzada com outro vírus ao qual o indivíduo foi previamente exposto, podem ser produzidos mais anticorpos contra o vírus original do que o vírus atual. Aparentemente, as células de memória imunológica são capazes de responder em maior grau à exposição antigênica original do que à subsequente. Isso foi observado em indivíduos com anticorpos contra o tipo A₁

do influenzavírus que, quando expostos ao tipo A₂, produzem grandes quantidades de anticorpos contra o vírus A₁, porém poucos anticorpos contra o vírus A₂. Esse fenômeno também é a causa subjacente da dengue hemorrágica severa (ver Capítulo 42). Esse fenômeno apresenta também duas consequências práticas: (1) tentativas de vacinar indivíduos contra as diferentes linhagens de influenzavírus podem ser menos efetivas que o esperado e (2) estudos epidemiológicos baseados na quantificação de títulos de anticorpos podem gerar resultados incorretos.

Como os anticorpos inibem os vírus? Existem dois mecanismos principais. O primeiro consiste na **neutralização** da infectividade do vírus pela ligação do anticorpo às proteínas da superfície externa do vírus. Essa ligação apresenta dois efeitos: (1) pode impedir a interação do vírus com receptores celulares e (2) pode estabelecer a ligação cruzada das proteínas virais e estabilizar o vírus de modo a não ocorrer a desencapsidação. O vírus, portanto, não é capaz de se replicar. Além disso, vírus recobertos por anticorpos são mais rapidamente fagocitados que os vírus normais, um processo similar ao efeito de opsonização dos anticorpos nas bactérias. O anticorpo não degrada a partícula viral; vírus infecciosos completos podem ser recuperados pela dissociação do complexo vírus-anticorpo. Um anticorpo incompleto, também denominado “bloqueador”, pode interferir com a neutralização e formar complexos imunes, os quais são importantes na patogênese de certas doenças. Alguns vírus, como os herpesvírus, podem disseminar-se de uma célula a outra através de pontes intercelulares, evitando o efeito neutralizante do anticorpo.

Anticorpos que interferem com a adesão (adsorção e penetração) dos vírus às superfícies celulares são denominados anticorpos neutralizantes. Observe que o anticorpo neutralizante é dirigido contra as proteínas da superfície do vírus, tipicamente as proteínas envolvidas na interação do vírus com receptores da superfície da célula hospedeira. Anticorpos produzidos contra componentes internos do vírus, por exemplo, o antígeno cerne do vírus da hepatite B, não neutralizam a infectividade do vírus.

O segundo mecanismo importante consiste na **lise de células infectadas por vírus**, na presença de anticorpos e complemento. O anticorpo liga-se a novos antígenos vírus-específicos na superfície da célula e, em seguida, liga-se ao complemento, promovendo a degradação enzimática da membrana celular. Uma vez que a célula é morta antes da produção total de vírus, a disseminação viral é reduzida significativamente.

A lise de células infectadas por vírus é também causada por **linfócitos T citotóxicos**. Essas células T CD8-positivas reconhecem o antígeno viral apenas quando se apresenta associado às proteínas MHC de classe I (ver Capítulo 58). Matam células infectadas por vírus por três métodos: (1) pela liberação de **perforinas**, que formam orifícios na membrana celular das células infectadas; (2) pela liberação de enzimas

proteolíticas pelas células infectadas, denominadas **granzimas**, que degradam o conteúdo celular; e (3) pela ativação da **proteína FAS**, que provoca a morte celular programada (**apoptose**).

Nem todas as infecções virais induzem a formação de anticorpos. A **tolerância** a antígenos virais pode ocorrer quando a infecção viral ocorre em um feto ou criança recém-nascida. O sistema modelo onde a tolerância foi demonstrada consiste na infecção de camundongos pelo vírus da coriomeningite linfocítica (CML). O vírus da CML é inoculado em um camundongo recém-nascido e replica-se intensamente, porém não são formados anticorpos durante o período de vida do animal. O vírus é reconhecido como “próprio”, uma vez que se encontrava presente durante o período de maturação do sistema imune. Quando o vírus da CML é administrado a um camundongo adulto, os anticorpos são formados normalmente. Não há exemplo de tolerância total a um vírus em humanos; mesmo a síndrome da rubéola congênita, na qual o vírus infecta o feto, são produzidos alguns anticorpos contra o vírus. Todavia, a produção e eliminação de vírus podem persistir por meses ou anos.

A supressão da resposta mediada por células pode ocorrer durante a infecção por determinados vírus. O exemplo mais bem conhecido corresponde à perda da reatividade ao teste cutâneo da tuberculina durante a infecção de sarampo. A infecção por citomegalovírus ou HIV pode também causar supressão. Alguns vírus podem “regular negativamente” (reduzir) a quantidade de proteínas MHC de classe I e classe II produzidas pela célula, o que pode ser o mecanismo pelo qual esses vírus suprimem a imunidade mediada por células.

2. Imunidade passiva

A transferência de soro humano contendo os anticorpos apropriados confere pronta imunidade de curto prazo a indivíduos expostos a certos vírus. O termo “passiva” refere-se à administração de **anticorpos pré-formados**. Dois tipos de preparações de imunoglobulinas são empregados com este objetivo. Um tipo apresenta alto título de anticorpos contra um vírus específico, enquanto o outro consiste em um *pool* de amostras derivadas do plasma de doadores, que contém uma mistura heterogênea de anticorpos com baixos títulos. As imunoglobulinas são preparadas pelo fracionamento por álcool, que remove quaisquer vírus presentes no soro. As três preparações de alto título utilizadas com maior frequência são empregadas após a exposição aos vírus da hepatite B, raiva e varicela-zoster. A imunoglobulina de baixo título é utilizada principalmente para prevenir a hepatite A em indivíduos que viajam para regiões onde a infecção é hiperendêmica.

Dois exemplos especializados de imunidade passiva incluem a transferência de IgG da mãe para o feto através da placenta e a transferência de IgA da mãe ao recém-nascido pelo colostro.

3. Imunidade coletiva

“Imunidade coletiva” (também referida como “imunidade comunitária”) consiste na proteção de um indivíduo contra uma infecção em virtude de os outros membros da população (a coletividade) serem **incapazes de transferir o vírus** àquele indivíduo. A imunidade coletiva pode ser obtida pela imunização de uma população com uma vacina que interrompe a transmissão, como a vacina viva atenuada contra pólio, porém não por meio de uma vacina que não interrompe a transmissão, como a vacina morta contra pólio (embora esta proteja o indivíduo imunizado contra a doença). Observe que a imunidade coletiva ocorre no caso da vacina viva contra pólio, principalmente pelo fato de esta induzir IgA secretória no intestino, inibindo a infecção por vírus viru-

lentos, prevenindo, assim, sua transmissão a terceiros. Além disso, o vírus vivo da vacina pode replicar-se no indivíduo imunizado e disseminar-se a outros membros da população, aumentando desse modo o número de pessoas protegidas. Contudo, a principal característica em relação à imunidade coletiva é a indução de IgA, que previne a transmissão.

A imunidade coletiva pode ser obtida a partir da infecção natural, assim como pelas vacinas. Por exemplo, se uma doença viral, como o sarampo, ocorresse em aproximadamente 90% de um grupo, e, se aqueles que se recuperassem da doença apresentassem imunidade suficiente para impedi-los de serem infectados e de atuarem como fonte de vírus para terceiros, então os 10% restantes do grupo encontraram-se protegidos por imunidade coletiva.



CONCEITOS-CHAVE

- Os interferons inibem a replicação viral por bloquearem a produção de proteínas virais, principalmente pela **degradação do mRNA viral**. Eles **induzem a síntese de uma ribonuclease** que cliva especificamente o mRNA viral, e não o mRNA celular.
- **Vírus e RNA de fita dupla são os indutores mais potentes dos interferons**. Diversos vírus induzem interferons, assim como diversos vírus são inibidos por interferons, isto é, a indução e a ação de interferons são inespecíficas.
- Os interferons atuam ligando-se a um receptor da superfície celular que sinaliza para a célula sintetizar a ribonuclease e as demais proteínas antivirais. Os interferons não penetram na célula e não têm efeito sobre vírus extracelulares.
- Alfa e beta interferons apresentam ação antiviral mais intensa quando comparados ao gama interferon. Este último atua principalmente como uma interleucina que ativa os macrófagos.

Outras defesas inespecíficas

- Células natural killer (NK) são linfócitos que **destroem células infectadas por diferentes vírus, isto é, são inespecíficas**. Células NK não apresentam um receptor de antígenos em sua superfície, diferentemente dos linfócitos T e B. Em vez disso, as células NK **reconhecem e destroem células que não apresentam proteínas MHC de classe I em sua superfície**. Matam as células pelos mesmos mecanismos empregados por células T citotóxicas, ou seja, pela secreção de perforinas e granzimas.
- A fagocitose pelos macrófagos e a depuração do muco pelos cílios do trato respiratório são também importantes defesas. Os danos a essas defesas predispõem à infecção viral.

- Níveis aumentados de corticosteroides suprimem diversas defesas do hospedeiro e predispõem a infecções virais severas, especialmente infecções disseminadas por herpesvírus. A má nutrição predispõe a infecções severas de sarampo em países em desenvolvimento. Crianças pequenas e idosos apresentam infecções virais mais severas.

Defesas específicas

- A **imunidade ativa contra infecções virais** é efetuada por **anticorpos e células T citotóxicas**. Pode ser estimulada pela exposição ao vírus ou pela imunização com uma vacina viral.
- A **imunidade passiva consiste em anticorpos pré-formados em outro indivíduo ou animal**.
- A **duração da imunidade ativa é significativamente maior que aquela da imunidade passiva**. A imunidade ativa é medida em anos, enquanto a imunidade passiva persiste pelo período de poucas semanas a poucos meses.
- A **imunidade passiva é efetiva de imediato, enquanto a imunidade ativa na resposta primária demanda de 7-10 dias** (ou 3-5 dias na resposta secundária) para estimular quantidades detectáveis de anticorpos.
- A **imunidade coletiva** é a proteção de um indivíduo, resultante da imunidade de vários outros membros da população (a coletividade), que inibe a transmissão do vírus ao indivíduo. A imunidade coletiva pode ser obtida por imunização ou a partir da infecção natural de uma porcentagem suficientemente alta da população.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Virologia básica) e Teste seu conhecimento.

Há cinco abordagens para o diagnóstico de doenças virais mediante o uso de espécimes clínicos: (1) identificação do vírus em cultura celular, (2) identificação microscópica diretamente no espécime, (3) procedimentos sorológicos para detectar um aumento no título de anticorpos ou a presença de anticorpos IgM, (4) detecção de antígenos virais no sangue ou fluidos corporais e (5) detecção de ácidos nucleicos virais no sangue ou nas células do paciente.

IDENTIFICAÇÃO EM CULTURA CELULAR

O cultivo de vírus requer culturas celulares, já que vírus se replicam apenas em células vivas, e não em meios desprovidos de células, onde a maioria das bactérias é capaz de crescer. Pelo fato de diversos vírus serem inativados à temperatura ambiente, é importante inocular o espécime na cultura celular o mais breve possível; o transporte rápido ou armazenamento a 4°C são aceitáveis.

O crescimento viral em culturas celulares frequentemente origina um característico **efeito citopático** (ECP), que pode permitir uma **identificação presuntiva**. O ECP consiste em uma alteração no aspecto das células infectadas por vírus. Essa alteração pode ocorrer em características como tamanho, morfologia e fusão de células originando células gigantes multinucleadas (sincícios). O ECP geralmente é uma manifestação de células infectadas por vírus que se encontram em processo de morte ou mortas. O tempo requerido para o surgimento do ECP e o tipo de célula na qual o vírus produz o ECP são dados importantes para a identificação presumível.

Quando o vírus não produz um ECP, sua presença pode ser detectada por várias outras técnicas:

(1) **Hemadsorção**, isto é, ligação de eritrócitos à superfície de células infectadas por vírus. Essa técnica restringe-se

a vírus com uma proteína hemaglutinina em seu envoltório, como os vírus da caxumba, parainfluenza e gripe.

(2) **Interferência** com a formação de um ECP por um segundo vírus. Por exemplo, o vírus da rubéola, que não origina um ECP, pode ser detectado pela interferência na formação de um ECP por certos enterovírus, como echovírus ou vírus coxsackie.

(3) Uma redução na produção de ácido por células infectadas em processo de morte. Isso pode ser detectado visualmente por uma alteração na cor do vermelho de fenol (indicador de pH) no meio de cultura. O indicador permanece vermelho (alcalino) na presença de células infectadas por vírus, porém torna-se amarelo na presença de células com metabolismo normal como resultado da produção de ácido. Essa técnica pode ser utilizada na detecção de certos enterovírus.

Uma **identificação definitiva** do vírus crescido em cultura celular é realizada empregando-se um anticorpo conhecido, em um dentre vários testes. A fixação do complemento, inibição da hemaglutinação e neutralização do ECP são os testes utilizados com maior frequência. Outros procedimentos, como anticorpos fluorescentes, radioimunoensaio e ensaio de imunoabsorção ligado a enzimas (ELISA) e microscopia imunoeletrônica, são também utilizados em circunstâncias especiais. Uma breve descrição desses testes é apresentada a seguir, e eles são descritos em maiores detalhes na seção de imunologia.

Fixação do complemento

Quando o antígeno (o vírus desconhecido no fluido de cultura) e o anticorpo conhecido são homólogos, o complemento será fixado (ligado) ao complexo antígeno-anticorpo. Isso o torna indisponível para lisar o sistema “indicador”, o qual é composto por hemácias sensibilizadas.

Inibição da hemaglutinação

Quando o vírus e os anticorpos são homólogos, a ligação do vírus aos eritrócitos é bloqueada e não ocorre hemaglutinação. Apenas os vírus que aglutinam as hemácias podem ser identificados por este método.

Neutralização

Quando o vírus e os anticorpos são homólogos, o anticorpo ligado à superfície do vírus bloqueia sua entrada na célula. Isso neutraliza a infectividade viral, pois impede a replicação viral e a subsequente formação de ECP ou infecção animal.

Ensaio com anticorpos fluorescentes

Quando as células infectadas por vírus e os anticorpos marcados com fluoresceína são homólogos, a coloração típica verde-maçã da fluoresceína é observada nas células por microscopia ultravioleta (UV).

Radioensaio

Quando o vírus e os anticorpos são homólogos, resta uma quantidade menor de anticorpos para ligar-se ao vírus conhecido radiomarcado.

Ensaio de imunoabsorção ligado a enzimas

No teste de ELISA para identificação de um vírus, anticorpos conhecidos são ligados a uma superfície. Se o vírus estiver presente no espécime do paciente, ele ligar-se-á ao anticorpo. Uma amostra do anticorpo ligado a uma enzima é adicionada; essa amostra liga-se ao vírus ligado. O substrato da enzima é adicionado e determina-se a quantidade de enzima ligada.

Microscopia imunoelétrica

Quando o anticorpo é homólogo ao vírus, agregados de complexos vírus-anticorpo são visualizados ao microscópio eletrônico.

IDENTIFICAÇÃO MICROSCÓPICA

Os vírus podem ser detectados e identificados pelo exame microscópico direto de espécimes clínicos, como material para biópsia ou lesões cutâneas. Três procedimentos distintos podem ser empregados. (1) A microscopia óptica pode revelar corpos de inclusão característicos ou células gigantes multinucleadas. O esfregaço de Tzanck, que exhibe células gigantes multinucleadas induzidas por herpesvírus em lesões vesiculares cutâneas, configura um bom exemplo. (2) A microscopia UV é utilizada na coloração com anticorpos fluorescentes do vírus em células infectadas. (3) A microscopia eletrônica detecta partículas virais, que podem ser caracterizadas de acordo com seu tamanho e sua morfologia.

PROCEDIMENTOS SOROLÓGICOS

Um aumento no título¹ de anticorpos contra o vírus pode ser utilizado no diagnóstico de infecção em curso. **Soroconversão** é o termo empregado para descrever o achado de anticorpos contra um vírus (ou qualquer micróbio) no soro de um paciente que anteriormente não apresentava anticorpos. Dito de outra maneira, o soro do paciente converteu-se de anticorpo-negativo para anticorpo-positivo.

Uma amostra de soro é coletada diante da suspeita de uma etiologia viral (**fase aguda**) e uma segunda amostra é coletada **após 10-14 dias (fase de coalescência)**. Quando o título de anticorpos na amostra de soro da fase de coalescência for pelo menos **quatro vezes superior** ao título da amostra de soro da fase aguda, considera-se que o paciente encontra-se infectado. Por exemplo, se o título da amostra de soro da fase aguda for 1/4 e o título da amostra de soro da fase de coalescência for 1/16 ou superior, o paciente sofreu elevação significativa no título de anticorpos e foi infectado recentemente. Entretanto, se o título da amostra de soro na fase de coalescência for 1/8, não houve uma elevação significativa e não deve ser interpretado como sinal de infecção recente.

É importante notar que um título de anticorpos de uma única amostra não distingue entre uma infecção prévia e uma em curso. O título de anticorpos pode ser determinado por diversos dos testes imunológicos mencionados anteriormente. Esses diagnósticos sorológicos em geral são realizados retrospectivamente, uma vez que, com frequência, a doença já concluiu seu curso no momento em que os resultados são obtidos.

Em determinadas doenças virais, a presença de anticorpos IgM é utilizada para diagnosticar uma infecção em curso. Por exemplo, a presença de anticorpos IgM contra o antígeno cerne indica infecção pelo vírus da hepatite B.

Existem outros testes sorológicos inespecíficos. Por exemplo, o teste de anticorpos heterofílicos (Monospot) pode ser utilizado para diagnosticar a mononucleose infecciosa (ver Capítulo 37).

DETECÇÃO DE ANTÍGENOS VIRAIS

Os antígenos virais podem ser detectados no sangue ou em fluidos corporais do paciente por meio de vários testes, porém isso ocorre com mais frequência utilizando-se ELISA. Testes para o antígeno p24 do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e antígeno da superfície do vírus da hepatite B são exemplos comuns dessa abordagem.

¹ Título é uma medida da concentração de anticorpos no soro do paciente. É definido como a maior diluição do soro que apresenta reação positiva no teste. Ver discussão sobre título e vários testes sorológicos no Capítulo 64.

DETECÇÃO DE ÁCIDOS NUCLEICOS VIRAIS

Ácidos nucleicos virais, isto é, quer o genoma viral, quer o mRNA viral, podem ser detectados no sangue ou nos tecidos do paciente com uso de uma sonda de DNA ou RNA complementar (cDNA ou cRNA). Quando apenas pequenas quantidades de ácidos nucleicos virais estiverem presentes

no paciente, a reação de polimerização em cadeia pode ser utilizada para amplificar os ácidos nucleicos virais. Ensaios para o RNA de HIV no sangue do paciente (carga viral) são comumente empregados para monitorar o curso da doença e avaliar o prognóstico do paciente.



CONCEITOS-CHAVE

Identificação em cultura celular

- A presença de vírus em um espécime do paciente pode ser detectada diante da observação de um “efeito citopático” (ECP) na cultura celular. O ECP é inespecífico, isto é, causado por diversos vírus. A identificação específica do vírus geralmente envolve um teste baseado nos anticorpos, como anticorpos fluorescentes, fixação do complemento ou ELISA.

Identificação microscópica

- **Corpos de inclusão**, formados por agregados de diversas partículas virais, podem ser observados no núcleo ou citoplasma de células infectadas, e são inespecíficos. Dois exemplos importantes são as inclusões nucleares formadas por certos herpesvírus e as inclusões citoplasmáticas formadas pelo vírus da raiva (corpúsculos de Negri).
- **Células gigantes multinucleadas** são formadas por diversos vírus, sobretudo certos herpesvírus, vírus sincicial respiratório e vírus do sarampo.
- A coloração com anticorpos fluorescentes de células obtidas a partir do paciente ou de células infectadas em cultura pode fornecer um diagnóstico rápido e específico.
- A microscopia eletrônica não é empregada com frequência no diagnóstico clínico, entretanto é útil para o diagnóstico de certos vírus, como o vírus Ebola, que apresentam um aspecto característico e são perigosos para crescimento em cultura.

Procedimentos sorológicos

- A **presença de IgM** pode ser utilizada para **diagnosticar uma infecção em curso**.
- A **presença de IgG não pode ser utilizada para diagnosticar uma infecção em curso**, uma vez que os anticorpos podem ser decorrentes de uma infecção anterior. Diante disso, deve-se analisar uma amostra de soro da fase aguda e da fase de convalescência. Um título de anticorpos quatro vezes superior na amostra de soro da fase de convalescência em comparação à amostra da fase aguda pode ser utilizado para realizar um diagnóstico.

Deteção de antígenos e ácidos nucleicos virais

- A presença de proteínas virais, como p24 de HIV e o antígeno de superfície do vírus da hepatite B, é comumente utilizada no diagnóstico.
- A presença de DNA ou RNA viral vem se tornando o “padrão de ouro” no diagnóstico viral. Sondas marcadas são altamente específicas, sendo os resultados obtidos rapidamente. Quantidades pequenas de ácidos nucleicos virais podem ser amplificadas com o uso da transcriptase reversa a fim de produzir quantidades detectáveis pelas sondas. Um exemplo importante consiste no ensaio da “carga viral” do RNA do HIV.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Virologia básica) e Teste seu conhecimento.

Comparado ao número de fármacos disponíveis para o tratamento de infecções bacterianas, o número de fármacos antivirais é **bastante pequeno**. A principal razão para essa diferença reside na **dificuldade em obter-se toxicidade seletiva** contra os vírus; a replicação deles está intimamente envolvida com os processos normais de síntese da célula. Apesar da dificuldade, várias etapas específicas da replicação viral foram identificadas e correspondem ao sítio de ação de fármacos antivirais efetivos (Tabela 35-1).

Outra limitação é o fato de que os fármacos antivirais são relativamente ineficazes, uma vez que ocorrem vários ciclos de replicação viral durante o período de incubação, quando o paciente mostra-se saudável. No momento em que o paciente apresenta uma doença viral sistêmica reconhecível, o vírus disseminou-se por todo o corpo, sendo tarde demais para interdi-lo. Além disso, alguns vírus, por exemplo, herpesvírus, encontram-se latentes no interior das células e nenhum dos fármacos antivirais atuais é capaz de promover sua erradicação.

Outro fator limitante potencial consiste na emergência de mutantes virais resistentes a fármacos. No momento, isso não tem grande importância clínica. Mutantes de herpesvírus resistentes a aciclovir foram recuperados de pacientes, entretanto não interferem com o restabelecimento do paciente.

INIBIÇÃO DE EVENTOS PRECOSES

Amantadina (α -adamantanamina, Symmetrel) é um composto de três anéis (Figura 35-1) que bloqueia a replicação do influenzavírus A. Esse fármaco impede a replicação **inibindo a desencapsidação do vírus** por bloquear a atividade do “canal iônico” da proteína da matriz (proteína M2) no vírion. A absorção e penetração ocorrem normalmente, entretanto a transcrição pela RNA polimerase do vírion não é

possível, uma vez que a desencapsidação não pode ocorrer. Esse fármaco inibe especificamente o influenzavírus A; influenzavírus B e C não são afetados.

Apesar de sua eficácia na prevenção da gripe, o fármaco não é utilizado amplamente nos Estados Unidos, porque prefere-se o uso da vacina para a população de alto risco. Os principais efeitos colaterais da amantadina são alterações do sistema nervoso central, como tontura, ataxia e insônia. A rimantadina (Flumadine) é um derivado da amantadina e possui o mesmo mecanismo de ação, porém com menos efeitos colaterais.

Enfuvirtide (Fuzeon) é um peptídeo sintético que se liga à gp41 na superfície do vírion, bloqueando, assim, a entrada do vírus da imunodeficiência humana (HIV) na célula. Essa é a primeira de uma nova classe de fármacos anti-HIV conhecidos como “inibidores da fusão”, isto é, impedem a fusão do envelope viral com a membrana celular.

Maraviroc (Selzentry) bloqueia a ligação do HIV ao CCR-5, um importante correceptor para aquelas linhagens de HIV que utilizam CCR-5 para penetrarem na célula. O fármaco liga-se ao CCR-5 e bloqueia a interação de gp120, uma proteína do envelope do HIV, com o CCR-5 da superfície da célula.

INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE ÁCIDO NUCLEICO VIRAL

Inibidores de herpesvírus

A. Inibidores nucleosídicos

Estes fármacos são análogos de nucleosídeos que inibem a DNA polimerase de um ou mais membros da família de herpesvírus. Por exemplo, aciclovir inibe a DNA polimerase dos vírus do herpes simples tipos 1 e 2 (HSV-1 e -2) e vírus varicela-zoster, porém não de citomegalovírus (CMV).

1. Aciclovir Aciclovir (acicloguanosina, Zovirax) é um análogo de guanosina que apresenta um fragmento de três carbonos em substituição ao açúcar normal, ribose, que apresenta cinco carbonos (Figura 35-1). O termo “aciclo” refere-se ao fato de o fragmento de três carbonos não apresentar uma estrutura de anel de açúcar (*a* = desprovido, *ciclo* = anel).

O aciclovir é ativo principalmente contra HSV-1 e -2 e vírus varicela-zoster (VZV). É relativamente atóxico, contudo é ativado preferencialmente no interior de células infectadas por vírus. Isso se deve à **timidina quinase codificada pelo vírus**, a qual fosforila o aciclovir mais efetivamente que a timidina quinase celular. Uma vez que apenas HSV-1, HSV-2 e VZV codificam uma quinase que fosforila eficientemente o aciclovir, o fármaco é ativo principalmente contra esses vírus, e não exibe atividade contra CMV. Uma vez que tenha sido fosforilado a aciclovir monofosfato pela timidina quinase viral, as quinases celulares sintetizam aciclovir trifosfato, que inibe a DNA polimerase viral mais efetivamente que a DNA polimerase celular. O aciclovir provoca a **terminação da cadeia**, pois não apresenta um grupo hidroxil na posição 3'.

Para recapitular, a ação seletiva do aciclovir baseia-se em duas características do fármaco. (1) O aciclovir é fosforilado a aciclovir monofosfato mais efetivamente pela timidina quinase codificada por herpesvírus do que pela timidina quinase celular. Desse modo, ele é ativado preferencialmente em células infectadas por herpesvírus e significativamente menos em células não infectadas, fato responsável por seus relativamente poucos efeitos colaterais. (2) Aciclovir trifosfato inibe a DNA polimerase codificada por herpesvírus mais efetivamente que em relação à DNA polimerase celular. Portanto, inibe a síntese de DNA viral em maior grau que a síntese de DNA celular (Figura 35-2).

Aciclovir tópico é efetivo no tratamento do herpes genital primário e reduz a frequência de recorrências enquanto

administrado. Contudo, **não tem efeito na latência** ou na taxa de recorrências após a interrupção do tratamento. Aciclovir é o tratamento de escolha para encefalite por HSV-1, bem como é efetivo na prevenção de infecções sistêmicas por HSV-1 ou VZV em pacientes imunocomprometidos. O fármaco não consiste em tratamento efetivo para lesões recorrentes por HSV-1 em hospedeiros imunocompetentes.

Mutantes resistentes a aciclovir foram isolados de pacientes infectados por HSV-1 e VZV. A resistência decorre com mais frequência de mutações no gene codificador da timidina quinase viral, o que resulta em atividade reduzida ou ausência total da timidina quinase codificada pelo vírus.

Aciclovir é bem tolerado e causa poucos efeitos colaterais – mesmo em pacientes que o receberam por via oral durante vários anos a fim de suprimir o herpes genital. Aciclovir intravenoso pode causar toxicidade renal ou do sistema nervoso central.

Atualmente, existem derivados de aciclovir com propriedades variadas. Valaciclovir (Valtrex) atinge elevada concentração plasmática quando administrado por via oral, sendo utilizado em casos de herpes genital e herpes-zoster. Penciclovir creme (Denavir) é utilizado no tratamento de herpes simples orolabial recorrente. Famciclovir (Famvir), quando administrado por via oral, é convertido a penciclovir, sendo utilizado no tratamento de herpes-zoster e herpes simples.

2. Ganciclovir Ganciclovir (di-hidroxioproximetilguanosina, DHPG, Cytovene) é um análogo nucleosídico de guanosina, com um fragmento de quatro carbonos em substituição ao açúcar normal, ribose (Figura 35-1). É estruturalmente similar a aciclovir, sendo, entretanto, mais ativo contra CMV que ele. O ganciclovir é ativado por uma fosfoquinase codificada por CMV, em processo similar àquele pelo qual HSV ativa o aciclovir.

O ganciclovir é efetivo no tratamento de retinite causada por CMV em pacientes com AIDS e pode ser útil em outras

Tabela 35-1 Potenciais sítios da quimioterapia antiviral

Sítio de ação	Farmácoss efetivos
Eventos precoces (entrada ou desencapsidação do vírus)	Amantadina, rimantadina, enfuvirtide, maraviroc
Síntese de ácido nucleico por DNA e RNA polimerases virais	Aciclovir, ganciclovir, valaciclovir, valganciclovir, penciclovir, famciclovir, cidofovir, vidarabina, iododeoxiuridina, trifluridina, foscarnet, zidovudina, (azidotimidina), didanosina (dideoxiinosina), zalcitabina (dideoxicitidina), estavudina (d4T), lamivudina (3TC), abacavir, nevirapina, delavirdina, efavirenz, ribavirina, adefovir, entecavir
Integrase responsável pela integração do DNA de HIV ao DNA celular	Raltegravir
Clivagem de polipeptídeos precursores	Saquinavir, endinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, atazanavir, darunavir
Síntese proteica dirigida pelo mRNA viral	Interferon, fomivirsén, metisazona
Ação de proteínas regulatórias virais	Nenhuma
Montagem do vírus, incluindo a proteína da matriz	Nenhuma
Liberção do vírus	Zanamivir, oseltamivir

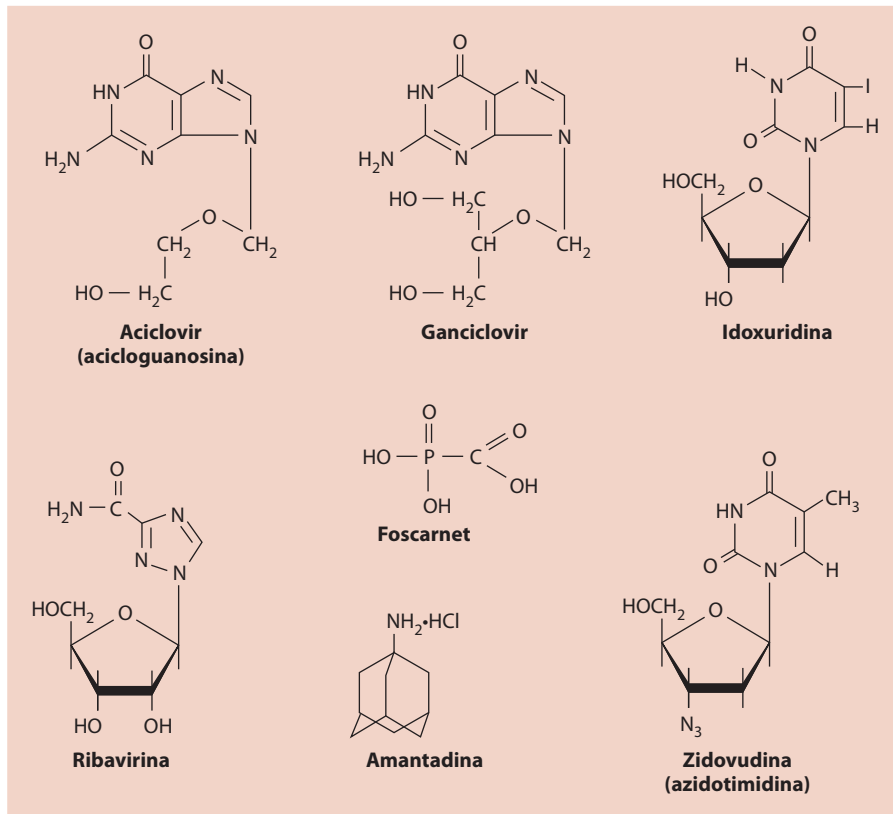


Figura 35-1 Estrutura de alguns fármacos antivirais de importância médica.

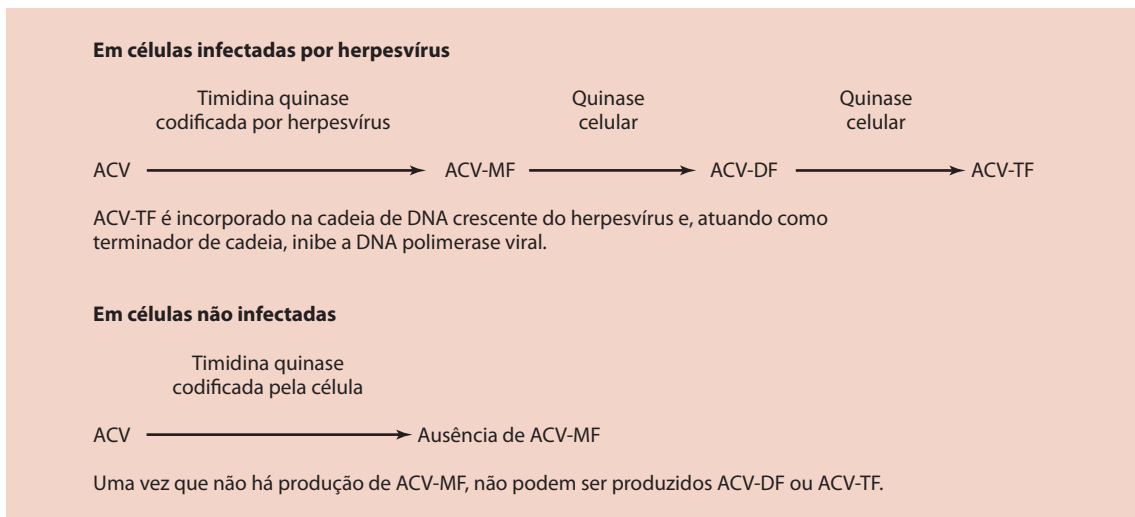


Figura 35-2 Aciclovir (ACV) é fosforilado a ACV-MF de forma muito efetiva pela timidina quinase codificada por herpesvírus e fracamente pela timidina quinase codificada pela célula. As timidina quinases codificadas pelo vírus do herpes simples (HSV)-1, HSV-2 e vírus varicela-zoster (VZV), são particularmente ativas sobre ACV; as timidinas quinases codificadas por citomegalovírus e vírus Epstein-Barr não o são, o que é responsável pela ação seletiva de ACV em células infectadas por HSV-1, HSV-2 e VZV. O fato de ACV-TF não ser produzido em células não infectadas explica por que ACV apresenta poucos efeitos colaterais, isto é, por que a síntese de DNA não é inibida em células não infectadas. ACV-MF, ACV monofosfato; ACV-DF, AVC difosfato; ACV-TF, ACV trifosfato.

infecções disseminadas, como colite e esofagite, causadas por esse vírus. Os principais efeitos colaterais de ganciclovir são leucopenia e trombocitopenia, como resultado da supressão da medula óssea. Valganciclovir, que pode ser administrado por via oral, é também efetivo contra a retinite por CMV.

3. Cidofovir Cidofovir (hidroxifosfonilmetoxipropilcitosina, HPMPC, Vistide) é um análogo nucleosídico de citosina desprovido de um anel de ribose. É útil no tratamento de retinite causada por CMV e em infecções severas pelo papilomavírus humano. É útil no tratamento de molusco contagioso severo em pacientes imunocomprometidos. Dano renal é o principal efeito colateral.

4. Vidarabina Vidarabina (adenina arabinosídeo, ara-A) é um análogo nucleosídico contendo arabinose em substituição ao açúcar normal, ribose. Ao penetrar na célula, o fármaco é fosforilado por quinases celulares à forma trifosfato, que inibe a DNA polimerase codificada por herpesvírus mais efetivamente que a DNA polimerase celular. A vidarabina é efetiva contra infecções por HSV-1, como encefalite e ceratite, sendo menos eficaz e mais tóxica que aciclovir.

5. Iododesoxiuridina Iododesoxiuridina (idoxuridina, IDU, IUDR) é um análogo nucleosídico, no qual o grupo metil da timidina é substituído por um átomo de iodo (Figura 35-1). O fármaco é fosforilado a trifosfato por quinases celulares e incorporado ao DNA. Uma vez que IDU exibe alta frequência de pareamento incorreto com a guanina, provoca a formação de uma progênie defeituosa de DNA e mRNA. Entretanto, uma vez que IDU é incorporado ao DNA da célula normal assim como ao DNA viral, torna-se muito tóxica para uso sistêmico. Esse fármaco é clinicamente útil no tratamento tópico de ceratoconjuntivite causada pelo vírus do herpes simples, porém, nos Estados Unidos, a trifluorotimidina (ver a seguir) é o fármaco de escolha.

6. Trifluorotimidina Trifluorotimidina (trifluridina, Viroptic) é um análogo nucleosídico onde o grupo metil da timidina contém três átomos de flúor em vez de três átomos de hidrogênio. Seu mecanismo de ação é provavelmente similar àquele de IDU. Assim como IDU, é muito tóxico para uso sistêmico, porém é clinicamente útil no tratamento tópico de ceratoconjuntivite causada pelo vírus do herpes simples.

B. Inibidores não nucleosídicos

Estes fármacos inibem a DNA polimerase de herpesvírus por mecanismos distintos dos análogos de nucleosídeos descritos anteriormente. Foscarnet é o único dessa classe aprovado até o momento.

1. Foscarnet Foscarnet (fosfonoformato trissódico, Fosca-vir), contrariamente aos fármacos anteriores, análogos de nucleosídeos, é um análogo de pirofosfato. Liga-se à DNA polimerase no sítio de clivagem do pirofosfato e impede a remoção dos fosfatos a partir dos nucleosídeos trifosfatos (dNTP), o que inibe a adição do dNTP seguinte e, em

consequência, a extensão da fita de DNA. Foscarnet inibe as DNA polimerases de todos os herpesvírus, especialmente HSV e CMV. Diferentemente de aciclovir, não requer a ativação pela timidina quinase. Foscarnet também inibe a transcriptase reversa de HIV. É útil no tratamento de retinite causada por CMV, mas ganciclovir é o tratamento de primeira escolha para essa doença. Foscarnet é também utilizado no tratamento de pacientes infectados por mutantes de HSV-1 e VZV resistentes a aciclovir.

Inibidores de retrovírus

A. Inibidores nucleosídicos

A toxicidade seletiva da azidotimidina, didesoxiinosina, didesoxicitidina, d4T e 3TC baseia-se em sua capacidade de **inibir a síntese de DNA pela transcriptase reversa** do HIV em um grau muito superior a sua inibição da síntese de DNA pela DNA polimerase de células humanas. O efeito desses fármacos sobre a replicação do HIV é ilustrado na Figura 45-3.

1. Azidotimidina Azidotimidina (zidovudina, Retrovir, AZT), é um análogo de nucleosídeo que provoca a **terminação da cadeia** durante a síntese de DNA; apresenta um grupo azido em substituição ao grupo hidroxil na ribose (Figura 35-1). É particularmente efetivo contra a síntese de DNA pela transcriptase reversa do HIV e inibe o crescimento do vírus em cultura celular. Atualmente, é o fármaco de escolha para pacientes com AIDS. Os principais efeitos colaterais do AZT são a supressão da medula óssea e miopatia.

2. Didesoxiinosina Didesoxiinosina (didanosina, Videx, ddI) é um análogo de nucleosídeo que causa terminação da cadeia durante a síntese de DNA; é desprovido de grupos hidroxil na ribose. O fármaco ddI administrado é metabolizado a ddATP, que vem a ser o composto ativo. É efetivo contra a síntese de DNA pela transcriptase reversa de HIV, sendo utilizado no tratamento de pacientes com AIDS, intolerantes ou resistentes a AZT. Os principais efeitos colaterais do ddI são pancreatite e neuropatia periférica.

3. Didesoxicitidina Didesoxicitidina (zalcitabina, Hivid, ddC) é um análogo de nucleosídeo que provoca terminação da cadeia durante a síntese de DNA; é desprovido de grupos hidroxil na ribose. O fármaco ddC administrado é metabolizado a ddCTP, que é o composto ativo. É efetiva contra a síntese de DNA pela transcriptase reversa de HIV, sendo utilizado no tratamento de pacientes intolerantes ou resistentes a AZT. Os principais efeitos colaterais da ddC são os mesmos daqueles da ddI, apesar de ocorrerem com menor frequência.

4. Estavudina Estavudina (d4T, Zerit) é um análogo de nucleosídeo que provoca terminação da cadeia durante a síntese de DNA. Inibe a síntese de DNA pela transcriptase reversa de HIV, sendo utilizada no tratamento de pacientes

com AIDS avançada e intolerantes ou resistentes a outras terapias aprovadas. A denominação molecular da estavudina é dideidrodidesoxitimidina. Neuropatia periférica é o principal efeito colateral.

5. Lamivudina Lamivudina (3TC, Epivir) é um análogo de nucleosídeo que provoca terminação da cadeia durante a síntese de DNA pela transcriptase reversa de HIV. Quando utilizado em combinação com AZT, é bastante efetivo tanto na redução da carga viral como na elevação da contagem de células CD4. A denominação molecular da lamivudina é didesoxitiacitidina. A lamivudina é também utilizada no tratamento de hepatite B crônica. É um dos inibidores nucleosídicos melhor tolerados, mas podem ocorrer efeitos colaterais, como neutropenia, pancreatite e neuropatia periférica.

6. Abacavir Abacavir (Ziagen) é um análogo de nucleosídeo de guanosina que provoca terminação da cadeia durante a síntese de DNA. É disponibilizado por meio do programa de “acesso expandido” para aqueles indivíduos que não se adaptam aos regimes de fármacos atualmente disponíveis. Abacavir é utilizado em combinação com um inibidor de protease ou AZT mais lamivudina.

7. Tenofovir Tenofovir (Viread) é um nucleosídeo fosfonato acíclico, análogo de adenosina monofosfato. É um inibidor da transcriptase reversa que atua por terminação da cadeia. Seu uso é aprovado para pacientes que desenvolveram resistência a outros inibidores da transcriptase reversa, bem como para aqueles que iniciam o tratamento pela primeira vez. Deve ser utilizado em combinação com outros fármacos anti-HIV.

B. Inibidores não nucleosídicos

Diferentemente dos fármacos descritos acima, os deste grupo não são análogos de nucleosídeos e não provocam a terminação da cadeia. Os inibidores não nucleosídicos de transcriptase reversa (NNRTI, do inglês, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) atuam ligando-se próximo ao sítio ativo da transcriptase reversa e induzindo uma alteração na conformação que inibe a síntese de DNA viral. Os NNRTIs não devem ser utilizados como monoterapia, uma vez que mutantes resistentes emergem rapidamente. Linhagens de HIV resistentes a um NNRTI geralmente são também resistentes a outros. NNRTIs são tipicamente utilizados em combinação com um ou dois análogos de nucleosídeos.

1. Nevirapina Nevirapina (Viramune) é geralmente utilizado em combinação com zidovudina e didanosina. Não há resistência cruzada com os inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa descritos acima. O principal efeito colateral da nevirapina consiste em grave erupção cutânea (síndrome de Stevens-Johnson). Nevirapina é membro de uma classe de fármacos denominados dipiridodiazepinonas; sua denominação exata está além do escopo deste livro.

2. Delavirdina Delavirdina (Rescriptor) é efetiva em combinação com zidovudina ou zidovudina e didanosina. Dela-

viridina é membro de uma classe de fármacos denominados bis(heteroaril)piperazinas; sua denominação exata está além do escopo deste livro.

3. Efavirenz Efavirenz (Sustiva) em combinação com zidovudina e lamivudina mostrou-se mais efetivo e bem tolerado que a combinação de indinavir, zidovudina e lamivudina. Os efeitos colaterais mais comuns estão relacionados ao sistema nervoso central, como tontura, insônia e cefaleia. Efavirenz é membro de uma classe de fármacos denominados benzoxazin-2-onas; sua denominação exata ultrapassa o escopo deste livro.

Inibidores de outros vírus

A. Ribavirina

Ribavirina (Virazol) é um análogo de nucleosídeo onde uma porção triazol-carboxamida substitui aminoimidazol-carboxamida, o precursor normal da purina (Figura 35-1). Inibe a síntese de nucleotídeos guanina, essenciais tanto para vírus de DNA como de RNA. Também inibe a formação de “cap” 5’ do mRNA viral. Ribavirina aerossol é utilizado clinicamente no tratamento de pneumonite causada pelo vírus sincicial respiratório em crianças pequenas, bem como no tratamento de infecções graves de influenza B.

B. Adefovir

Adefovir (Hepsera) é um análogo nucleotídico de adenosina monofosfato que inibe a DNA polimerase do vírus da hepatite B. É utilizado no tratamento de hepatite crônica ativa causada por este vírus.

C. Entecavir

Entecavir (Baraclude) é um análogo de guanosina que inibe a DNA polimerase do vírus da hepatite B (HBV). Não exibe atividade contra a DNA polimerase (transcriptase reversa) de HIV. Seu uso é aprovado para o tratamento de adultos com infecção crônica por HBV.

INIBIÇÃO DE INTEGRASE

Raltegravir (Isentress) é um inibidor de integrase, isto é, bloqueia a integrase codificada por HIV, a qual medeia a integração do DNA viral recém-sintetizado ao DNA da célula hospedeira.

INIBIÇÃO DA CLIVAGEM DE POLIPEPTÍDEOS PRECURSORES

Vários fármacos, como saquinavir (Invirase, Fortovase), indinavir (Crixivan), ritonavir (Norvir), amprenavir (Agenerase), darunavir (Prezista) e nelfinavir (Viracept) são inibidores da protease codificada pelo HIV (Figura 35-3). A protease cliva os polipeptídeos precursores de *gag* e *pol*, produzindo diversas proteínas do nucleocapsídeo, por exemplo, p24, e proteínas enzimáticas, por exemplo, transcriptase reversa, necessárias à replicação viral. Esses

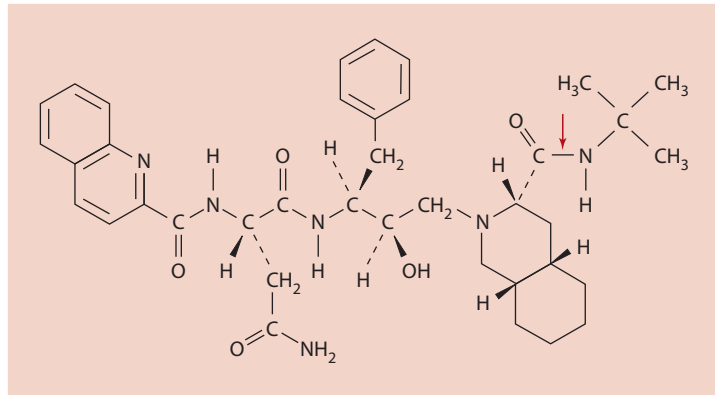


Figura 35-3 Estrutura do inibidor de protease, saquinavir. Observe a presença de várias ligações peptídicas que interagem com o sítio ativo da protease. A seta indica uma das ligações peptídicas.

inibidores contêm ligações peptídicas que se ligam ao sítio ativo da protease viral, impedindo, assim, que a protease clive o precursor viral. Esses fármacos inibem a produção de vírions infecciosos, mas não afetam o DNA proviral e, portanto, não curam a infecção. O efeito dos inibidores de protease sobre a replicação do HIV é apresentado na Figura 45-3.

A monoterapia com inibidores de protease não deve ser realizada, já que mutantes resistentes emergem rapidamente. Esses fármacos são prescritos em combinação com inibidores da transcriptase reversa, quer análogos de nucleosídeos como zidovudina e lamivudina, quer inibidores não nucleosídicos como nevirapina.

Os efeitos colaterais de inibidores da protease incluem náusea, diarreia e acúmulo anormal de gordura na região posterior do pescoço, que pode resultar em um aspecto de “corcova de búfalo”. Esses depósitos anormais de gordura podem ser desfigurantes, o que faz alguns pacientes abandonarem o tratamento. Os depósitos de gordura consistem em um tipo de lipodistrofia, cujo processo metabólico é desconhecido. Indinavir pode causar formação de cálculos renais; desse modo, maior quantidade de água deve ser consumida a fim de reduzir a probabilidade de formação de cálculos. Ritonavir pode causar parestesia perioral.

INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE PROTEÍNAS VIRAIS

A. Interferon

O mecanismo de ação do interferon é descrito no Capítulo 33. O interferon alfa recombinante é efetivo no tratamento de alguns pacientes com hepatite B e C crônicas. Também causa regressão de lesões de condiloma acuminado causadas pelo papilomavírus humano, assim como de lesões do sarcoma de Kaposi causadas pelo herpesvírus-8 humano.

Interferon peguilado (Peg-intron), que consiste em interferon alfa conjugado a polietileno glicol, está disponível para o tratamento de hepatite C crônica. A vantagem do

interferon peguilado é que ele apresenta meia vida mais longa que o interferon alfa não conjugado e pode ser administrado uma vez por semana em vez de três vezes por semana.

B. Formivirsen

Formivirsen (Vitravene) é um DNA antissenso que bloqueia a replicação de CMV. Um DNA antissenso é um DNA de fita simples cuja sequência de bases é complementar ao mRNA viral. O DNA antissenso liga-se ao mRNA no interior da célula infectada e o impede de ser traduzido em proteínas virais. Formivirsen é aprovado para o tratamento intraocular de retinite por CMV. É o primeiro fármaco e, atualmente, a única molécula antissenso aprovada para o tratamento de doença humana.

C. Metisazona

Metisazona (N-metilisatin- β -tiosemicarbazona) inibe especificamente a síntese proteica de poxvírus, como os vírus da varíola e da vacínia, bloqueando a tradução do mRNA tardio. Pode ser utilizada no tratamento de certos efeitos colaterais raros e severos da vacina contra varíola, por exemplo, vacínia disseminada. No entanto, o fármaco raramente (ou nunca) é utilizado, pois a vacina contra varíola não é mais administrada, exceto a militares.

INIBIÇÃO DA LIBERAÇÃO DE VÍRUS

Zanamivir (Relenza) e oseltamivir (Tamiflu) inibem a neuraminidase de influenzavírus. Essa enzima é encontrada na superfície do influenzavírus, sendo requerida para a liberação do vírus a partir das células infectadas. A inibição da liberação de influenzavírus limita a infecção por reduzir a disseminação de vírus de uma célula a outra. Esses fármacos são efetivos contra os vírus da influenza A e B, contrariamente a amantadina, eficaz somente contra o vírus da influenza A. São também efetivos contra linhagens de influenzavírus resistentes a amantadina.

Tabela 35-2 Uso quimioprolifático dos fármacos descritos neste capítulo

Fármaco	Uso	Número do capítulo para informações adicionais
Amantadina	Prevenção da gripe durante surtos causados pelo vírus da influenza A	39
Aciclovir	Prevenção de doença por HSV ou VZV disseminada em pacientes imunocomprometidos	37
Ganciclovir	Prevenção de doença por CMV disseminada em pacientes imunocomprometidos, especialmente retinite em pacientes com AIDS	37
Azidotimidina ou nevirapina	Prevenção de infecção por HIV em neonatos	45
Azidotimidina, lamivudina e indinavir	Prevenção de infecção por HIV em lesões por agulha	45

QUIMIOPROFILAXIA

Na maioria das circunstâncias, os agentes antivirais descritos neste capítulo são utilizados no *tratamento* de doenças infecciosas. Entretanto, há ocasiões onde são utilizados na *pre-*

venção de doenças, processo denominado **quimioprolifaxia**. A Tabela 35-2 descreve os fármacos empregados com esse objetivo e as situações em que são utilizados. Para maiores informações, ver os capítulos sobre os vírus individuais.



CONCEITOS-CHAVE

- **Toxicidade seletiva** é a capacidade de um fármaco inibir a replicação viral sem promover dano significativo à célula hospedeira. É difícil obter-se um elevado grau de toxicidade seletiva com fármacos antivirais, já que o vírus é capaz de replicar-se somente no interior de células e utiliza diversas funções celulares durante a replicação.

Inibidores de eventos precoces

- Amantadina inibe a desencapsidação do vírus da influenza A ao bloquear a atividade de “canal iônico” da proteína da matriz viral (proteína M2). Não tem efeito sobre os vírus da influenza B ou C.
- Maraviroc inibe a ligação de gp120 do HIV ao receptor CCR-5 da célula.

Inibidores de herpesvírus: inibidores nucleosídicos

- **Aciclovir inibe a DNA polimerase** do vírus do herpes simples (HSV) tipo 1, HSV-2, e vírus varicela-zoster (VZV). **Aciclovir deve ser ativado no interior da célula infectada por uma timidina quinase codificada pelo vírus** que fosforila o fármaco. O aciclovir não é fosforilado em células não infectadas e a síntese de DNA celular não é inibida. A toxicidade seletiva é alta e há poucos efeitos adversos.
- **Aciclovir é um fármaco de terminação da cadeia** porque é desprovido de um grupo hidroxil na posição 3'. Não apresenta um anel ribose, ou seja, é “aciclo”, significando desprovido de anel. A ausência desse grupo hidroxil significa que o nucleosídeo trifosfato seguinte não pode ser adicionado, terminando a cadeia de DNA em replicação.
- **O aciclovir inibe a replicação viral, entretanto não tem efeito sobre a latência** de HSV-1, HSV-2 e VZV.
- A ação de ganciclovir é muito similar àquela do aciclovir, porém é efetivo contra citomegalovírus (CMV), ao contrário do aciclovir.

Inibidores de herpesvírus: inibidores não nucleosídicos

- **Foscarnet inibe a DNA polimerase** de todos os herpesvírus, porém é clinicamente útil contra HSV e CMV. Esse fármaco também

inibe a DNA polimerase do retrovírus HIV. É um **análogo de pirofosfato** que inibe a clivagem do pirofosfato do nucleosídeo trifosfato que foi adicionado à cadeia de DNA em crescimento.

Inibidores de retrovírus: inibidores nucleosídicos

- **Azidotimidina (zidovudina, AZT) inibe a DNA polimerase (transcriptase reversa) do HIV.** É um **fármaco de terminação da cadeia** porque possui um grupo azida em substituição ao grupo hidroxil na posição 3'. Diferentemente do aciclovir, não requer uma quinase codificada pelo vírus para ser fosforilada. As quinases celulares fosforilam o fármaco, ativando-o em células não infectadas, podendo ocorrer efeitos adversos importantes.
- Outros fármacos que exibem mecanismo de ação similar incluem didanosina, zalcitabina, estavudina, lamivudina, abacavir e tenofovir.

Inibidores de retrovírus: inibidores não nucleosídicos

- **Nevirapina, delavirdina e efavirenz inibem a DNA polimerase (transcriptase reversa) do HIV,** porém não são análogos de nucleosídeos.

Inibidores de outros vírus

- Ribavirina é um análogo de guanossina capaz de inibir a síntese de ácidos nucleicos de diversos vírus de DNA e RNA.

Inibidores de Integrase

- Raltegravir inibe a integrase codificada pelo HIV, bloqueando a integração do DNA de HIV ao DNA da célula hospedeira.

Inibidores de protease

- **Indinavir e outros fármacos similares inibem a protease codificada por HIV.** A inibição da protease previne a clivagem de polipeptídeos precursores, impedindo a formação das proteínas estruturais do vírus. A síntese de vírus infecciosos é inibida, mas o DNA viral integrado ao DNA da célula hospedeira não é afetado.

Inibidores da síntese de proteínas virais

- **Interferons inibem a replicação dos vírus por bloquear a produção de proteínas virais**, principalmente pela degradação do mRNA viral. **Induzem a síntese de uma ribonuclease** que cliva especificamente o mRNA viral, mas não o mRNA celular. (Ver maiores informações no Capítulo 33.)

- *Fomivirsen é um DNA antissenso que se liga ao mRNA do CMV, impedindo a tradução do mRNA em proteínas virais.*

Inibidores da liberação de vírus

- **Zanamir e oseltamivir inibem a neuraminidase dos vírus da influenza A e B, o que inibe a liberação da progênie viral**, reduzindo a disseminação dos vírus às células adjacentes.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Virologia básica) e Teste seu conhecimento.

Uma vez que poucos fármacos são úteis contra infecções virais, a prevenção de infecções pelo uso de vacinas é muito importante. A prevenção de doenças virais pode ser realizada com o uso de vacinas que induzem a imunidade ativa ou com a administração de anticorpos pré-formados que conferem imunidade passiva.

IMUNIDADE ATIVA

Existem dois tipos de vacinas que induzem a imunidade **ativa**: aquelas que contêm **vírus vivos**, cuja patogenicidade foi **atenuada**,¹ e aquelas que contêm **vírus mortos**. Algumas vacinas, como a vacina contra a hepatite B, contêm proteínas virais purificadas e são frequentemente denominadas vacinas de **subunidades**. As características de vacinas de subunidades são semelhantes às das vacinas mortas por não ocorrer replicação viral nelas. As propriedades de vacinas vivas e mortas são relacionadas na Tabela 36-1.

Em geral, vacinas vivas são preferidas em relação a vacinas contendo vírus mortos, uma vez que sua proteção é **maior e mais duradoura**. Em vacinas vivas, o vírus multiplica-se no hospedeiro, produzindo um estímulo antigênico prolongado, e tanto IgA e IgG são produzidas quando a vacina é administrada pela via natural de infecção, por exemplo, quando a vacina contra pólio é administrada por via oral. Vacinas mortas, geralmente administradas por via intramuscular, não estimulam uma intensa resposta de IgA. Vacinas mortas tipicamente não estimulam uma resposta de células T citotóxicas, porque o vírus presente na vacina não se replica. Na ausência de replicação, epítomos virais não são apresentados em associação a proteínas MHC de classe I e a resposta de células T citotóxicas não é ativada (ver Capítulo 58). Embora as vacinas vivas estimulem uma resposta de

longa duração, atualmente são recomendadas doses de reforço no caso das vacinas contra sarampo e pólio.

Uma forma peculiar de vacina viral viva atenuada é a vacina contra gripe que contém um mutante **termossensível** do vírus como imunógeno. O mutante termossensível pode replicar-se nas passagens aéreas menos quentes do nariz, onde induz a imunidade baseada em IgA, enquanto não se replica no tecido pulmonar mais quente e, portanto, não causa doença.

Há três preocupações em relação ao uso de vacinas vivas:

(1) Elas são compostas por mutantes virais atenuados, que podem reverter à virulência durante a produção da vacina ou no indivíduo imunizado. A reversão à virulência durante a produção pode ser detectada por testes de controle de qualidade; no entanto, não existe teste para prever se a reversão ocorrerá no indivíduo imunizado. Dentre as vacinas vivas comumente utilizadas, apenas a vacina contra pólio apresentou problemas em relação a revertantes, o que não ocorreu nas vacinas contra sarampo, caxumba, rubéola e varicela.

Mesmo se o vírus da vacina viva não sofrer reversão, ele ainda é capaz de causar doença já que, embora atenuado (enfraquecido), ainda pode ser patogênico em um hospedeiro com imunidade reduzida. Por essa razão, vacinas virais vivas *não* devem ser administradas a indivíduos imunocomprometidos ou a mulheres grávidas uma vez que o feto pode ser infectado.

(2) A vacina viva pode ser excretada pela pessoa imunizada, o que é “uma faca de dois gumes”. É vantajoso quando a disseminação do vírus imuniza terceiros com sucesso, como ocorre com a vacina viva contra a pólio. Todavia, pode ser em um problema quando, por exemplo, um revertante virulento de poliovírus é disseminado a um indivíduo sus-

¹ Um vírus atenuado é aquele incapaz de causar doença, mas que mantém sua antigenicidade e pode induzir proteção.

Tabela 36-1 Características de vacinas virais vivas e mortas

Características	Vacina viva	Vacina morta
Duração da imunidade	Mais longa	Mais curta
Efetividade da proteção	Maior	Menor
Imunoglobulinas produzidas	IgA ¹ e IgG	IgG
Produção de imunidade mediada por células	Sim	Fraca ou ausente
Interrupção da transmissão de vírus virulentos	Mais efetiva	Menos efetiva
Reversão à virulência	Possível	Não
Estabilidade em temperatura ambiente	Baixa	Alta
Excreção do vírus da vacina e transmissão a contatos não imunes	Possível	Não

¹Quando a vacina é administrada pela via natural.

cetível. Casos raros de pólio paralítica ocorrem anualmente nos Estados Unidos por essa via de infecção.

(3) Um segundo vírus pode **contaminar** a vacina se estiver presente nas culturas celulares utilizadas em seu preparo. Essa preocupação existe em relação às vacinas vivas e mortas, embora, obviamente, a vacina viva apresente maior probabilidade, uma vez que o processo que inativa o vírus da vacina morta pode também inativar o contaminante. É interessante, portanto, que incidência a mais marcante de contaminação de uma vacina ocorreu com a vacina *morta* contra a pólio. Em 1960, relatou-se que o vírus vacuolizante dos símios 40 (vírus SV40) vivo, um vírus inaparente “passageiro” em células renais de símios, contaminou alguns lotes de vacina contra pólio, sendo resistente ao formaldeído utilizado para inativar o poliovírus. Houve grande preocupação quando se descobriu que o vírus SV40 causa sarcomas em uma variedade de roedores. Felizmente, não causou câncer nos indivíduos inoculados com a vacina contra a pólio contaminada.

Certas vacinas virais, ou seja, as vacinas contra gripe, sarampo, caxumba e febre amarela, são produzidas em embriões de galinha. *Não* devem ser administradas a indivíduos que apresentaram **reação anafilática a ovos**, embora indivíduos alérgicos a penas de galinha possam ser imunizados.

Além das desvantagens das vacinas mortas já mencionadas – ou seja, que induzem proteção de **menor duração**, conferem **menor proteção** e induzem **menor quantidade de anticorpos IgA** –, existe o problema potencial de o processo de inativação poder ser inadequado. Embora raro, isso ocorreu no início da produção da vacina morta contra a pólio. Entretanto, vacinas mortas exibem duas vantagens: **não podem reverter à virulência** e são **mais termoestáveis**; desse modo, podem ser mais facilmente empregadas em regiões de clima tropical.

A maioria das vacinas virais é geralmente administrada antes de uma exposição conhecida; isto é, são administradas **pré-exposição**. Entretanto, existem duas vacinas, as vacinas contra raiva e hepatite B, também efetivas quando administradas **pós-exposição**, uma vez que o período de incubação dessas doenças é suficientemente longo, de

modo que a imunidade induzida pela vacina pode prevenir a doença. Assim, a vacina contra raiva é administrada com maior frequência a pessoas que sofreram mordedura por um animal potencialmente raivoso, e a vacina contra hepatite B é administrada a pessoas que sofreram lesão com agulha.

A perspectiva para o futuro é que algumas das desvantagens das atuais vacinas sejam superadas pelo uso de antígenos virais purificados produzidos a partir de genes clonados em bactérias ou leveduras. As vantagens dos antígenos produzidos pelo processo de clonagem são: não contêm ácidos nucleicos virais e, desse modo, não podem replicar-se nem reverter à virulência; não apresentam vírus contaminantes derivados da cultura celular; e podem ser produzidos em grandes quantidades. Uma desvantagem dessas vacinas clonadas é o fato de provavelmente não estimularem resposta de células T citotóxicas, uma vez que não ocorre replicação viral.

Outra perspectiva para o futuro consiste no uso de “vacinas de DNA”. Essas vacinas contêm DNA purificado que codifica as proteínas virais apropriadas modificadas geneticamente em um vetor viral ou plasmídeo. A imunização com esse DNA composto estimula anticorpos e células T citotóxicas e protege contra doença em animais experimentais.

Certas vacinas virais vivas, como as vacinas contendo vírus da vacínia, adenovírus e poliovírus, atualmente encontram-se em uso experimental para imunizar contra outros vírus, como o HIV. Isso pode ser realizado pelo *splicing* do gene do HIV no genoma viral vivo e, em seguida, infectando-se o animal experimental com o vírus construído. A vantagem desse procedimento é o fato de ele induzir uma resposta de células T citotóxicas (porque o vírus replica-se), ao passo que se apenas o antígeno purificado fosse utilizado para imunizar o animal, seria elicitada uma resposta de anticorpos, mas não uma resposta de células T citotóxicas.

As vacinas virais atualmente em uso são descritas na Tabela 36-2. As vacinas, tanto virais como bacterianas, recomendadas para crianças de 0 a 6 anos são listadas na Tabela 36-3.

Tabela 36-2 Atuais vacinas virais (2008)

Uso	Vacina	Vírus vivos, vírus mortos, subunidades virais
Comum	Sarampo	Vivos
	Caxumba	Vivos
	Rubéola	Vivos
	Varicela (catapora) ¹	Vivos
	Pólio	Vivos e mortos ²
	Influenza	Vivos e mortos (subunidades purificadas) ³
	Hepatite A	Mortos
	Hepatite B	Subunidades ⁴
	Raiva	Mortos
	Rotavírus	Vivos
Situações especiais	Febre amarela ⁵	Vivos
	Encefalite japonesa ⁵	Mortos
	Adenovírus ⁶	Vivos
	Varíola	Vivos

¹Existem duas vacinas que contêm vírus varicela-zoster vivos: uma previne a varicela (Varivax) e a outra previne zoster (Zostavax) (ver Capítulo 37).

²Nos Estados Unidos, apenas a vacina morta é recomendada para imunizações rotineiras.

³A vacina viva contém um mutante termossensível de influenzavírus. A vacina morta contém duas subunidades proteicas purificadas (hemaglutinina e neuraminidase) obtidas após a inativação química do vírus.

⁴A vacina recombinante contém apenas antígenos de superfície de HBV.

⁵Administrada em casos de viagem para regiões endêmicas.

⁶Administrada em militares e certos profissionais da área de saúde, como "primeiros socorristas" e equipes de salas de emergência.

IMUNIDADE PASSIVA

A imunidade **passiva** é conferida pela administração de anticorpos pré-formados, denominados imunoglobulinas. As imunoglobulinas úteis na prevenção de doenças virais são descritas a seguir. A imunidade **passiva-ativa** é induzida pela administração de imunoglobulinas, a fim de promover proteção imediata, e uma vacina para conferir proteção de longo prazo. Essa abordagem é descrita a seguir, nas seções sobre raiva e hepatite B. As seguintes preparações encontram-se disponíveis.

(1) A imunoglobulina contra **raiva** (RIG, do inglês, *rabies immune globulin*) é utilizada na prevenção da raiva em indivíduos que foram expostos ao vírus. É administrada injetando-se a quantidade máxima possível de RIG no tecido do sítio da mordedura, sendo o restante administrado por via intramuscular. A preparação contém um alto título de anticorpos produzidos pela hiperimunização de voluntários humanos com a vacina contra raiva. A RIG é obtida a partir de humanos a fim de se evitar reações de hipersensibilidade. Além de RIG, a vacina contendo vírus da raiva mortos, produzidos em células diploides humanas, deve ser administrada. RIG e a vacina devem ser administradas em

sítios distintos, o que configura um exemplo de imunização passiva-ativa.

(2) A imunoglobulina contra **hepatite B** (HBIG, do inglês, *hepatitis B immune globulin*) é utilizada na prevenção da hepatite B em indivíduos que podem ter sido expostos ao vírus por agulha ou em recém-nascido cuja mãe é portadora do HBV. A preparação contém um alto título de anticorpos contra o vírus da hepatite B e é obtida a partir de humanos a fim de evitar reações de hipersensibilidade. HBIG é utilizada com frequência conjugada à vacina contra a hepatite B, um exemplo de imunização passiva-ativa.

(3) A imunoglobulina contra **varicela-zoster** (VZIG, do inglês, *varicella-zoster immune globulin*) é utilizada na prevenção de zoster disseminado em indivíduos que podem ter sido expostos ao vírus e encontram-se imunocomprometidos. A preparação contém um alto título de anticorpos contra o vírus varicela-zoster e é obtida a partir de humanos a fim de evitar reações de hipersensibilidade.

(4) Imunoglobulinas contra **vaccínia** (VIG, do inglês, *vaccinia immune globulins*) podem ser utilizadas no tratamento de algumas das complicações da vacinação contra varíola.

Tabela 36-3 Vacinas recomendadas para crianças com idade de 0-6 anos (2007)¹

Vacinas bacterianas	Vacinas virais ²
Toxóide diftérico, toxóide tetânico, pertussis acelular (DTaP)	Hepatite A
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib)	Hepatite B
Meningocócica	Influenza
Pneumocócica	Sarampo, caxumba, rubéola (MMR)
	Poliovírus inativado
	Rotavírus
	Varicela

¹Uma descrição completa do esquema de vacinação encontra-se disponível no *website* do CDC, www.cdc.gov.

²A vacina contra papilomavírus humano é recomendada para mulheres com idade de 11-12 anos.

(5) Imunoglobulinas (IGs) são úteis na prevenção (ou mitigação) da **hepatite A** ou do **sarampo** em indivíduos que podem ter sido expostos a este vírus. As IGs são comumente administradas antes de viagens a regiões do mundo onde o vírus da hepatite A é endêmico. As IGs contêm um *pool* de soros obtidos a partir de um grande número de voluntários humanos que não foram hiperimunizados. A efetividade da IG baseia-se na presença de anticorpos em vários membros do *pool*.

IMUNIDADE COLETIVA

A imunidade coletiva (também referida como imunidade comunitária) ocorre quando uma porcentagem suficien-

temente grande da população (a “comunidade”) encontra-se imunizada, de modo que um indivíduo não imunizado apresenta-se protegido (ver Capítulo 33). Para que ocorra a imunidade coletiva, a vacina deve impedir a transmissão do vírus, bem como prevenir a doença. Por exemplo, a vacina contra a pólio viva atenuada pode conferir imunidade coletiva adequada, uma vez que induz IgA intestinal, prevenindo a replicação de poliovírus no trato gastrointestinal e sua transmissão a terceiros. No entanto, a vacina morta contra a pólio não induz a imunidade coletiva porque não há produção de IgA secretória e os indivíduos imunizados (embora protegidos contra a poliomielite) podem ainda atuar como fonte de poliovírus para terceiros.



CONCEITOS-CHAVE

Imunidade ativa

- A imunidade ativa pode ser estimulada por vacinas contendo vírus mortos, subunidades proteicas purificadas ou vírus vivos atenuados (enfraquecidos).
- Em geral, **vacinas virais vivas são preferíveis em relação a vacinas mortas** por três razões: (1) induzem um título de anticorpos mais alto e, portanto, proteção mais duradoura; (2) induzem uma gama mais ampla de anticorpos, por exemplo, tanto IgA como IgG, e não apenas IgG; (3) ativam células T citotóxicas, que matam células infectadas por vírus.
- Existem alguns **problemas potenciais em relação às vacinas virais vivas, dentre os quais o mais importante é a reversão à virulência**. A transmissão do vírus da vacina a terceiros imunocomprometidos é outra preocupação. Além disso, pode haver um segundo vírus indesejado na vacina, que estava presente nas células empregadas na produção do vírus da vacina. Esse segundo vírus pode causar efeitos adversos.

- **As vacinas virais vivas não devem ser administradas a indivíduos imunocomprometidos ou a mulheres grávidas.**
- Vacinas desenvolvidas em embriões de galinha, especialmente a vacina contra a gripe, não devem ser administradas a indivíduos que apresentaram reação anafilática a ovos.

Imunidade passiva

- A **imunidade passiva é a imunidade adquirida por um indivíduo pela transferência de anticorpos pré-formados**, produzidos em outros seres humanos ou em animais. Essas preparações de anticorpos são frequentemente denominadas **imunoglobulinas**. A imunidade passiva também ocorre naturalmente quando IgG é transferida da mãe para o feto através da placenta e quando IgA é transferida da mãe para o recém-nascido pelo colostro.
- A **principal vantagem da imunidade passiva é o fato de conferir proteção imediata**. A principal desvantagem é que não confere proteção de longo prazo, isto é, encontra-se ativa somente de poucas semanas a poucos meses.

- *Preparações de imunoglobulinas contra o vírus da raiva, vírus da hepatite A, vírus da hepatite B e vírus varicela-zoster encontram-se em uso.*
 - **A imunidade passiva-ativa consiste na administração de imunoglobulinas e uma vacina viral.** Isso confere proteção imediata, assim como proteção de longo prazo. Por exemplo, proteção contra raiva em um indivíduo não imunizado que sofreu mordedura por um animal potencialmente raivoso consiste em imunoglobulinas contra raiva e vacina contra raiva.
 - **A imunidade coletiva** consiste na proteção de um indivíduo, resultante da imunidade de vários outros membros da população (a coletividade), que interrompe a transmissão do vírus ao indivíduo. A imunidade coletiva pode ser obtida pela imunização ativa ou pela infecção natural de uma porcentagem suficientemente alta da população. É pouco provável obter-se imunidade coletiva por meio da imunidade passiva, uma vez que, embora os anticorpos possam proteger o indivíduo contra a disseminação dos vírus pela corrente sanguínea, possivelmente não impedirão a replicação viral na porta de entrada e a conseqüente transmissão a terceiros.
-

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Virologia básica) e Teste seu conhecimento.

PARTE IV

Virologia Clínica

A maioria dos patógenos virais de importância clínica pode ser classificada em grupos de acordo com suas características estruturais, isto é, vírus de DNA envelopados, vírus de DNA não envelopados¹, vírus de RNA envelopados e vírus de RNA não envelopados (ver Capítulos 37-40 e Tabela IV-1).

Entretanto, alguns vírus, por exemplo, arbovírus, vírus tumorais e vírus lentos (ver Capítulos 41-45), são melhor descritos em termos de suas características biológicas. Diversos vírus clinicamente menos proeminentes, por exemplo, parvovírus e coronavírus, são descritos no Capítulo 46. Uma visão geral dos vírus das quatro categorias estruturais é apresentada a seguir.

VÍRUS DE DNA ENVELOPADOS

Herpesvírus

São marcantes por sua capacidade de causar infecções latentes. Essa família inclui (1) vírus do herpes simples tipos 1 e 2, que causam vesículas dolorosas na face e genitais, respectivamente; (2) vírus varicela-zoster, que causa varicela (catapora) tipicamente em crianças e, na recorrência, herpes zoster; (3) citomegalovírus, importante causa de malformações congênitas; (4) vírus Epstein-Barr, responsável pela mononucleose infecciosa; e (5) herpesvírus 8 humano, que causa sarcoma de Kaposi (ver Capítulo 37).

Vírus da hepatite B

É uma das importantes causas da hepatite viral. Contrariamente ao vírus da hepatite A (vírus cujo nucleocapsídeo é de RNA), o vírus da hepatite B causa uma forma mais severa de hepatite, resulta em um estado de portador crônico com

¹ Vírus não envelopados são também denominados vírus de nucleocapsídeo nu.

maior frequência, bem como está associado à indução de carcinoma hepatocelular, a causa mais comum de câncer em nível mundial (ver Capítulo 41).

Poxvírus

Poxvírus são os vírus maiores e mais complexos. A varíola foi erradicada pelo efetivo uso da vacina. Atualmente, o vírus do molusco contagioso é o único poxvírus que causa doença em humanos nos Estados Unidos (ver Capítulo 37).

VÍRUS DE DNA NÃO ENVELOPADOS

Adenovírus

São mais conhecidos por causarem infecções do trato respiratório superior e inferior, incluindo faringite e pneumonia (ver Capítulo 38).

Papilomavírus

Causam papilomas na pele e nas membranas mucosas de várias regiões do corpo. Alguns tipos são implicados como uma causa de câncer, por exemplo, carcinoma de cérvix (ver Capítulo 38).

Parvovírus B19

Causa a síndrome das “bochechas esbofeteadas”, hidropsia fetal e anemia severa, especialmente em indivíduos com anemia hereditária, como anemia falciforme (ver Capítulo 38).

VÍRUS DE RNA ENVELOPADOS

Vírus respiratórios

(1) Influenzavírus A e B. Influenzavírus A é a principal causa de epidemias recorrentes de gripe.

(2) Vírus da parainfluenza. São a principal causa de cruce em crianças pequenas e uma importante causa de resfriados comuns em adultos.

Tabela IV-1 Principais patógenos virais

Estrutura	Vírus
Vírus de DNA envelopados	Herpesvírus (vírus do herpes simples tipos 1 e 2, vírus varicela-zoster, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr, herpesvírus 8 humano), vírus da hepatite B, vírus da varíola
Vírus com nucleocapsídeo de DNA	Adenovírus, papilomavírus, parvovírus B19
Vírus de RNA envelopados	Influenzavírus, vírus da parainfluenza, vírus sincicial respiratório, vírus do sarampo, vírus da caxumba, vírus da rubéola, vírus da raiva, vírus linfotrópico de células T humanas, vírus da imunodeficiência humana, vírus da hepatite C
Vírus com nucleocapsídeo de RNA	Enterovírus (poliovírus, vírus coxsackie, echovírus, vírus da hepatite A), rinovírus, rotavírus, vírus Norwalk

(3) Vírus sincicial respiratório. Este vírus é a principal causa de bronquiolite e pneumonia em bebês (ver Capítulo 39).

Vírus do sarampo, da caxumba e da rubéola

São bastante conhecidos em virtude das complicações associadas às doenças que causam (p. ex., a infecção pelo vírus da rubéola em gestantes pode causar malformações congênitas). A incidência dessas três doenças foi significativamente reduzida nos Estados Unidos como resultado da imunização (ver Capítulo 39).

Vírus da raiva

Causa encefalite fatal após a mordedura por um animal raioso quase invariavelmente. Nos Estados Unidos, animais silvestres, como gambás, raposas, guaxinins e morcegos, são os principais meios de contaminação embora a infecção humana seja rara (ver Capítulo 39).

Vírus da hepatite C

Causa hepatite C, a forma mais prevalente de hepatite viral nos Estados Unidos. É responsável por uma taxa bastante alta de portadores crônicos e predispõe à hepatite crônica e ao carcinoma hepático.

Vírus linfotrópico de células T humanas

Causa leucemia de células T em humanos. Também é responsável por uma doença autoimune denominada paraparesia espástica tropical (ver Capítulo 43).

Vírus da imunodeficiência humana

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) causa a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) (ver Capítulo 45).

VÍRUS DE RNA NÃO ENVELOPADOS

Enterovírus

Infectam o trato intestinal e são transmitidos pela via fecal-oral. Poliovírus raramente causam doença nos Estados Unidos em virtude da vacinação, entretanto mantêm-se como uma importante causa de meningite asséptica e para-

lisia nos países em desenvolvimento. De maior importância nos Estados Unidos são os vírus coxsackie, que causam meningite asséptica, miocardite e pleurodinia; e os echovírus, que causam meningite asséptica (ver Capítulo 40).

Rinovírus

São a principal causa do resfriado comum. Apresentam grande número de tipos antigênicos, o que pode ser responsável por sua capacidade de causar doença de forma tão frequente (ver Capítulo 40).

Reovírus (Rotavírus)

Apresentam um genoma incomum composto por RNA de fita dupla em 10 segmentos. “Reo” é um acrônimo de *r*espiratório *e*ntérico *ó*rfão. Foram inicialmente denominados vírus “órfãos” porque não foram associados a qualquer doença específica. Contudo, um dos reovírus, o rotavírus, é uma importante causa de gastroenterite viral em crianças pequenas (ver Capítulo 40).

Vírus da hepatite A

É uma importante causa de hepatite. É um enterovírus, porém, neste livro, é descrito em conjunto com o vírus da hepatite B. É estruturalmente distinto do vírus da hepatite B, um vírus de DNA envelopado. Além disso, é epidemiologicamente distinto, isto é, afeta principalmente crianças, é transmitido pela via fecal-oral e raramente causa estado de portador prolongado (ver Capítulo 41).

Vírus Norwalk (Norovírus)

Vírus Norwalk (também referido por norovírus) é uma causa comum de gastroenterite, especialmente em adultos. É uma causa bem conhecida de surtos de vômitos e diarreia em navios de cruzeiros (ver Capítulo 40).

OUTRAS CATEGORIAS

O Capítulo 42 descreve o grande e variado grupo de arbovírus, que apresentam a característica em comum de serem transmitidos por um artrópode. O Capítulo 43 aborda os vírus tumorais, enquanto o Capítulo 44 aborda os vírus “lentos”, responsáveis principalmente por doenças degenerativas

Tabela IV-2 As 10 doenças virais notificáveis mais comuns nos Estados Unidos em 2005¹

Doença	Número de casos
AIDS	41.120
Catapora (varicela)	32.242
Hepatite B	5.119
Hepatite A	4.488
Encefalite do Nilo Ocidental	2.991
Hepatite C	652
Caxumba	314
Encefalite sorogrupo Califórnia	73
Sarampo	66
Gripe	45

¹O ano mais recente com dados completos disponíveis.

do sistema nervoso central. O Capítulo 45 descreve o HIV, a causa da AIDS. Os patógenos virais menos comuns são descritos no Capítulo 46.

A Tabela IV-2 apresenta a frequência das 10 doenças virais notificáveis mais comuns nos Estados Unidos em 2005 (o ano mais recente com dados completos disponíveis). A AIDS é a doença mais frequente, sendo seguida pela catapora (varicela). Em anos anteriores, a catapora era a doença notificável mais comum, mas o amplo uso da vacina reduziu significativamente o número de casos. Observe que o resfriado comum, possivelmente a doença mais frequente, não foi listada, uma vez que não é uma doença notificável.

■ HERPESVÍRUS

A família de herpesvírus contém seis importantes patógenos humanos: vírus do herpes simples tipos 1 e 2, vírus varicela-zoster, citomegalovírus, vírus Epstein-Barr e herpesvírus 8 humano (o agente do sarcoma de Kaposi).

Todos os herpesvírus são estruturalmente similares. Cada um apresenta um cerne **icosaédrico** envolto por um **envelope** lipoproteico (ver Prancha Colorida 24). O genoma consiste em DNA linear de fita dupla. O vírion não contém uma polimerase. São grandes (120-200 nm de diâmetro), de tamanho inferior apenas aos poxvírus.

Herpesvírus replicam-se no núcleo, formam inclusões nucleares e são os únicos vírus que obtêm seu envelope por brotamento a partir da membrana nuclear. Os vírions de herpesvírus possuem um **tegumento** localizado entre o nucleocapsídeo e o envelope. Essa estrutura contém proteínas regulatórias, como fatores de transcrição e tradução, que desempenham um papel na replicação viral.

Os herpesvírus destacam-se por sua capacidade de causar **infecções latentes**. Nessas infecções, a doença aguda é seguida por um período assintomático, durante o qual o vírus permanece em um estado quiescente (latente). Quando o paciente é exposto a um agente incitador, ou se ocorrer imunossupressão, pode haver a reativação da replicação viral e doença. No caso de alguns herpesvírus, por exemplo, vírus do herpes simples, os sintomas dos episódios subsequentes são similares àqueles do episódio inicial; contudo, com outros vírus, por exemplo, vírus varicela-zoster, os sintomas são distintos (Tabela 37-1).

Três dos herpesvírus, vírus do herpes simples tipos 1 e 2 e vírus varicela-zoster, causam uma **erupção vesicular**, tanto em infecções primárias como nas reativações. As infecções primárias são geralmente mais severas que as reativações. Os outros dois herpesvírus, citomegalovírus e vírus Epstein-Barr, não causam erupção vesicular.

A família herpesvírus pode ser subdividida em três categorias com base no tipo de célula mais frequentemente infectada e no sítio de latência. Os herpesvírus alfa, consistindo nos vírus do herpes simples 1 e 2, assim como o vírus varicela-zoster, infectam principalmente células epiteliais e causam infecção latente em neurônios. Os herpesvírus beta, consistindo nos citomegalovírus e herpesvírus 6 humano, infectam e tornam-se latentes em uma variedade de tecidos. Os herpesvírus gama, consistindo no vírus Epstein-Barr e herpesvírus 8 humano (vírus associado ao sarcoma de Kaposi), infectam e tornam-se latentes principalmente em células linfoides. A Tabela 37-2 descreve algumas características clínicas importantes dos herpesvírus comuns.

Suspeita-se que determinados herpesvírus causem câncer em humanos; por exemplo, o vírus Epstein-Barr é associado ao linfoma de Burkitt e ao carcinoma nasofaríngeo, enquanto herpesvírus 8 humano é associado ao sarcoma de Kaposi. Diversos herpesvírus causam câncer em animais, por exemplo, leucemia em macacos e linfomatose em galinhas (ver Vírus Tumorais, Capítulo 43).

VÍRUS DO HERPES SIMPLES (HSV)

O vírus do herpes simples tipo 1 (HSV-1) e tipo 2 (HSV-2) são diferenciados por dois critérios principais: antigenicidade e localização das lesões. As lesões causadas por HSV-1 situam-se, em geral, acima da cintura, enquanto aquelas causadas por HSV-2 localizam-se abaixo dela. A Tabela 37-3 descreve algumas diferenças importantes entre as doenças causadas por HSV-1 e HSV-2.

Doenças

HSV-1 causa gengivostomatite aguda, herpes labial recorrente, ceratoconjuntivite e encefalite. HSV-2 causa herpes genital, herpes neonatal e meningite asséptica.

Tabela 37-1 Características importantes de infecções comuns por herpesvírus

Vírus	Infecção primária	Sítio usual de latência	Infecção recorrente	Via de transmissão
HSV-1	Gengivostomatite ¹	Gânglios sensoriais cranianos	Herpes labial, ² encefalite, ceratite	Secreções respiratórias e saliva
HSV-2	Herpes genital, doença perinatal disseminada	Gânglios sensoriais lombares ou sacros	Herpes genital	Contato sexual, infecção perinatal
VZV	Varicela	Gânglios sensoriais cranianos ou torácicos	Zoster ²	Secreções respiratórias
EBV	Mononucleose infecciosa ¹	Linfócitos B	Nenhuma ³	Secreções respiratórias e saliva
CMV	Infecção congênita (intrauterina), mononucleose	Incerto ⁴	Eliminação assintomática ²	Infecção intrauterina, transfusões, contato sexual, secreções (p. ex., saliva e urina)
HHV-8 ⁵	Incerta ⁶	Incerto	Sarcoma de Kaposi	Sexual ou transplante de órgão

¹ A infecção primária é frequentemente assintomática.

² Em pacientes imunocomprometidos, a disseminação é comum.

³ A relação da infecção por EBV com a “síndrome da fadiga crônica” e neoplasmas de células B é incerta.

⁴ CMV pode permanecer latente no interior de células linfóides circulantes ou de células epiteliais.

⁵ Também conhecido como herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi.

⁶ Uma síndrome similar à mononucleose foi descrita. SK pode resultar de uma infecção primária.

Propriedades importantes

HSV-1 e HSV-2 são estrutural e morfológicamente indistinguíveis. No entanto, podem ser diferenciados pelos padrões de endonucleases de restrição de seu DNA genômico, e por antissoros monoclonais tipo-específicos. Os humanos são os hospedeiros naturais de HSV-1 e HSV-2.

Resumo do ciclo replicativo

HSV-1 liga-se à superfície celular no sítio do receptor para o fator de crescimento do fibroblasto. Após a entrada na célula, o vírion é desnudado e o genoma de DNA penetra no núcleo. No interior do núcleo, o genoma de DNA altera sua configuração de linear para circular. O RNA mensageiro (mRNA) precoce viral é transcrito pela RNA polimerase da célula hospedeira e, em seguida, traduzido em proteínas precoces não estruturais no citoplasma. Duas dessas proteínas precoces, timidina quinase e DNA polimerase, são importantes por serem suficientemente distintas das enzimas celulares correspondentes, de modo que podem estar envolvidas na ação de fármacos antivirais, por exemplo, aciclovir.

A síntese de proteínas precoces por HSV pode ser subdividida em duas categorias: “precoce imediata” e “precoce”. Proteínas “precoces imediatas” são aquelas cuja síntese de mRNA é ativada por uma proteína conduzida pelo vírion parental entrante, isto é, não é requerida a síntese de novas proteínas virais para a produção das cinco proteínas “precoces imediatas”. Por outro lado, as proteínas “precoces” requerem a síntese de novas proteínas regulatórias virais a fim de ativar a transcrição de seus mRNAs.

A DNA polimerase viral replica o DNA genômico, quando a síntese de proteínas precoces é inativada e a síntese de proteínas tardias é iniciada. Essas proteínas tardias estruturais são transportadas ao núcleo, onde ocorre a montagem dos vírions. O vírion obtém seu envelope pelo brotamento através da membrana nuclear, e deixa a célula através de túbulos ou vacúolos que se comunicam com o exterior. Em células com infecção latente, são encontradas múltiplas cópias do DNA de HSV-1 no citoplasma de neurônios infectados. Apenas poucos genes são transcritos e nenhum é traduzido em proteína.

Tabela 37-2 Características clínicas dos herpesvírus

Vírus	Produção de células gigantes	Importante doença fetal ou neonatal	Importante técnica de diagnóstico laboratorial	Terapia antiviral geralmente utilizada
HSV-1	Sim	Não	Cultura	Aciclovir ¹
HSV-2	Sim	Sim	Cultura	Aciclovir
VZV	Sim	Não	Cultura	Aciclovir ²
CMV	Sim	Sim	Cultura	Ganciclovir ³
EBV	Não	Não	Heterófila	Nenhuma
HHV-8	Não	Não	Sondas de DNA	Alfa interferon

¹ Não utilizado em herpes labial recorrente.

² Não utilizado em casos de varicela em crianças imunocompetentes.

³ Utilizado na retinite por CMV e em outras formas severas de doença.

Tabela 37-3 Comparação de doenças causadas por HSV-1 e HSV-2

Sítio	Doença causada por HSV-1	Doença causada por HSV-2
Pele	Lesões vesiculares acima da cintura	Lesões vesiculares abaixo da cintura (especialmente genitais)
Cavidade oral	Gengivostomatite	Rara
Olho	Ceratoconjuntivite	Rara
Sistema nervoso central	Encefalite (lobo temporal)	Meningite
Neonato	Rara	Lesões cutâneas e infecção disseminada
Disseminação para vísceras em pacientes imunocomprometidos	Sim	Rara

Transmissão e epidemiologia

HSV-1 é transmitido principalmente pela **saliva**, enquanto HSV-2 é transmitido por **contato sexual**. Como resultado, as infecções por HSV-1 ocorrem sobretudo na face, enquanto as lesões por HSV-2 ocorrem na região genital. Todavia, práticas sexuais orogenitais podem resultar em infecções dos genitais por HSV-1 e lesões por HSV-2 na cavidade oral (isso ocorre em cerca de 10-20% dos casos). Embora a transmissão ocorra com maior frequência na presença de lesões ativas, a eliminação assintomática de HSV-1 e HSV-2 ocorre e desempenha um importante papel na transmissão.

A incidência de infecções por HSV-2 aumentou significativamente em anos recentes, ao contrário das infecções por HSV-1. Aproximadamente 80% dos indivíduos nos Estados Unidos estão infectados por HSV-1 e 40% apresentam herpes labial recorrente. A maioria das infecções primárias por HSV-1 ocorre na infância, conforme evidenciado pelo surgimento precoce de anticorpos. Contrariamente, anticorpos contra HSV-2 não surgem antes do início da atividade sexual.

Patogênese e imunidade

O vírus replica-se na pele ou na membrana mucosa do sítio inicial de infecção, em seguida migra para os neurônios e torna-se **latente nas células de gânglios sensoriais**. Em geral, HSV-1 torna-se latente nos **gânglios trigeminais**, enquanto HSV-2 torna-se latente nos **gânglios lombares e sacros**. Durante o período de latência, a maior parte – talvez todo – do DNA viral está localizado no citoplasma em vez de integrado ao DNA nuclear. O vírus pode ser reativado a partir do estado latente por uma variedade de indutores, por exemplo, luz solar, alterações hormonais, trauma, estresse e febre, quando migra pelo neurônio e replica-se na pele causando as lesões.

A típica lesão cutânea consiste em uma **vesícula** contendo fluido seroso com partículas virais e fragmentos celulares. Quando as vesículas se rompem, os vírus são liberados e podem ser transmitidos a outros indivíduos. **Células gigantes multinucleadas** são tipicamente encontradas na base das lesões por herpesvírus.

A imunidade é tipo-específica, mas existe alguma proteção cruzada. Entretanto, a imunidade é incompleta e a reinfeção e reativação ocorrem na presença de IgG circulante. A **imunidade mediada por células** é importante na limitação dos herpesvírus, uma vez que sua supressão frequentemente resulta em reativação, disseminação e doença severa.

Achados clínicos

HSV-1 causa diversas formas de doença primária e recorrente:

(1) A **gengivostomatite** ocorre principalmente em crianças e caracteriza-se por febre, irritabilidade e lesões vesiculares na cavidade oral. A doença primária é mais severa e longa que as recorrências. As lesões cicatrizam espontaneamente em 2-3 semanas e várias crianças apresentam infecções primárias assintomáticas.

(2) **Herpes labial** (vesículas febris) é a forma recorrente mais branda, sendo caracterizada por grupos de vesículas, geralmente na junção mucocutânea dos lábios ou do nariz. As recorrências frequentemente reaparecem no mesmo sítio.

(3) A **ceratoconjuntivite** caracteriza-se por úlceras de córneas e lesões do epitélio da conjuntiva. As recorrências podem levar a cicatrizes e cegueira.

(4) A **encefalite** causada por HSV-1 é caracterizada por uma lesão necrótica em um lobo temporal. Febre, cefaleia, vômito, convulsões e estado mental alterado são características clínicas típicas. A manifestação pode ser aguda ou prolongada por vários dias. A doença ocorre como resultado de infecção primária ou de uma recorrência. As imagens por MRI frequentemente revelam a lesão. Análise do líquido tipicamente revela um aumento moderado de linfócitos, uma elevação moderada na quantidade de proteínas e uma quantidade normal de glicose. A encefalite por HSV-1 exhibe alta taxa de mortalidade e causa graves sequelas neurológicas naqueles que sobrevivem.

(5) **Paroníquia herpética** é uma lesão pustular da pele do dedo ou da mão. Pode ocorrer em profissionais da área médica como resultado do contato com lesões do paciente.

(6) **Herpes do gladiador**, como a denominação sugere, ocorre em lutadores e indivíduos que estabelecem contato corporal próximo. Caracteriza-se por lesões vesiculares na ca-

beça, no pescoço e no tronco, sendo causado principalmente por HSV-1.

(7) Infecções disseminadas, como esofagite e pneumonia, ocorrem em pacientes imunocomprometidos com função deprimida de células T.

HSV-2 causa várias doenças, tanto primárias como recorrentes:

(1) **Herpes genital** é caracterizado por lesões vesiculares dolorosas nos genitais masculinos e femininos e na região anal. As lesões são mais severas e duradouras na doença primária que nas recorrências. As infecções primárias estão associadas a febre e adenopatia inguinal. Infecções assintomáticas ocorrem em homens (na próstata ou uretra), assim como em mulheres (no cérvix), e podem ser uma fonte de infecção para outros indivíduos. Várias infecções são assintomáticas, isto é, diversos indivíduos possuem anticorpos contra HSV-2, mas não têm histórico de doença.

(2) **Herpes neonatal** origina-se principalmente a partir do contato com lesões vesiculares no interior do canal do parto. Em alguns casos, embora não existam lesões visíveis, há eliminação de HSV-2 (eliminação assintomática), podendo infectar a criança durante o nascimento. O herpes neonatal varia desde doenças severas (p.ex., lesões disseminadas ou encefalite) e lesões locais moderadas (pele, olho, cavidade oral), até infecções assintomáticas. A doença neonatal pode ser prevenida pela realização de cesariana em mulheres com lesões ativas ou que apresentem culturas virais positivas. Tanto HSV-1 como HSV-2 podem causar graves infecções neonatais, adquiridas após o nascimento a partir de portadores que lidam com a criança. Apesar de sua associação a infecções neonatais, HSV-1 e HSV-2 não causam anomalias congênicas em grau significativo.

Existe maior probabilidade de ocorrer infecção neonatal grave quando a mãe apresenta infecção herpética primária, quando comparada à infecção recorrente, por duas razões: (1) a quantidade de vírus produzidos durante a infecção primária é superior que durante uma infecção secundária e (2) mães previamente infectadas podem transmitir IgGs através da placenta, o que pode proteger o neonato contra a infecção disseminada grave.

(3) A meningite asséptica causada por HSV-2 é geralmente uma doença branda e autolimitante, com poucas sequelas.

Diagnóstico laboratorial

O método de diagnóstico mais importante consiste no isolamento do vírus a partir da lesão pelo crescimento em cultura celular. O típico efeito citopático ocorre em 1-3 dias, após o qual o vírus é identificado pela coloração das células infectadas com anticorpos fluorescentes ou pela detecção de glicoproteínas vírus-específicas em ensaios imunoabsorventes

ligados a enzimas (ELISAs). Um diagnóstico rápido a partir de lesões cutâneas pode ser realizado pelo uso do **esfregaço de Tzanck**, onde as células da base da vesícula são coradas com o corante de Giemsa. A presença de células gigantes multinucleadas sugere infecção por herpesvírus (ver Prancha Colorida 25). Um rápido diagnóstico de encefalite pode ser realizado pela detecção de DNA de HSV-1 no liquor utilizando um ensaio de PCR, embora os vírus raramente sejam recuperados a partir do liquor. O diagnóstico de infecção herpética neonatal envolve tipicamente o uso de culturas virais ou ensaio de PCR.

Testes sorológicos, como o teste de neutralização, podem ser utilizados no diagnóstico de infecções primárias, já que um aumento significativo no título de anticorpos é prontamente observado. No entanto, esses testes não são úteis para o diagnóstico de infecções recorrentes, pois muitos adultos já apresentam anticorpos circulantes e as recorrências raramente provocam aumento no título de anticorpos.

Tratamento

Aciclovir (acicloguanosina, Zovirax) é o tratamento de escolha para encefalite e doença sistêmica causada por HSV-1. Também é útil no tratamento de herpes genital primário e recorrente; **reduz a duração** das lesões e **diminui o grau de eliminação** do vírus. Aciclovir também é utilizado no tratamento de infecções neonatais causadas por HSV-2. Mutantes de HSV-1 resistentes a aciclovir foram isolados de pacientes, podendo foscarnet ser administrado nestes casos. Em infecções oculares por HSV-1, outros análogos de nucleosídeos, por exemplo, trifluridina (Viroptic), são utilizados topicamente. Penciclovir (um derivado de aciclovir) ou docosanol (um álcool saturado de cadeia longa) podem ser utilizados no tratamento de infecções orolabiais recorrentes por HSV-1 em adultos imunocompetentes. Valaciclovir (Valtrex) e famciclovir (Famvir) são utilizados no tratamento do herpes genital e na supressão de recorrências. Observe que nenhum tratamento da infecção primária com fármacos previne recorrências; fármacos **não têm efeito sobre o estado latente**, embora a administração profilática a longo prazo de aciclovir, valaciclovir ou famciclovir possa suprimir recorrências clínicas.

Prevenção

A prevenção envolve evitar contato com as lesões vesiculares ou úlceras. Recomenda-se a cesariana para mulheres com gestação completa que apresentam lesões genitais ou culturas virais positivas.

VÍRUS VARICELA-ZOSTER (VZV)

Doença

A varicela (catapora) é a doença primária; zoster (herpes-zoster), a forma recorrente.

Propriedades importantes

VZV é estrutural e morfológicamente idêntico a outros herpesvírus, porém antigenicamente distinto. Apresenta um único sorotipo. O mesmo vírus causa a varicela e o zoster. Os humanos são os hospedeiros naturais.

Resumo do ciclo replicativo

O ciclo é similar àquele de HSV (ver página 257).

Transmissão e epidemiologia

O vírus é transmitido por **gotículas respiratórias** e pelo contato direto com as lesões. A varicela é uma doença da infância altamente contagiosa; mais de 90% dos indivíduos nos Estados Unidos apresentam anticorpos aos 10 anos de idade. A varicela ocorre em nível mundial. Antes de 2001, ocorriam mais casos de catapora que qualquer outra doença notificável, contudo, o amplo uso da vacina reduziu significativamente o número de casos.

Existem VZV infecciosos nas vesículas de zoster. Esses vírus podem ser transmitidos a crianças, geralmente pelo contato direto, causando varicela. O surgimento de varicela ou zoster em hospitais representa um problema importante de controle de infecções, uma vez que o vírus pode ser transmitido a pacientes imunocomprometidos, causando infecção disseminada de risco à vida.

Patogênese e imunidade

VZV infecta as mucosas do trato respiratório superior, em seguida dissemina-se pela corrente sanguínea até a pele, onde surge a típica **erupção vesicular**. **Células gigantes multinucleadas** com inclusões intranucleares são observadas na base das lesões. Após a recuperação do hospedeiro, o vírus torna-se **latente**, provavelmente nos **gânglios da raiz dorsal**. Durante a latência, a maior parte do DNA viral – talvez todo ele – situa-se no citoplasma em vez de integrado ao DNA nuclear. Posteriormente, com frequência em momentos de imunidade mediada por células reduzida ou trauma local, o vírus é ativado e causa as lesões cutâneas vesiculares e **dor nervosa** do zoster.

A imunidade após a varicela é permanente: um indivíduo é acometido por varicela apenas uma vez, entretanto o zoster pode ocorrer apesar da imunidade contra a varicela. O zoster geralmente ocorre apenas uma vez. A frequência do zoster aumenta com o avanço da idade, talvez como consequência do declínio da imunidade.

Achados clínicos

A. Varicela

Após um período de incubação de 14-21 dias, ocorrem breves sintomas prodrômicos de febre e mal-estar geral. Em seguida surge uma erupção papulovesicular em grupos no tronco, a qual se dissemina para a cabeça e as extremidades. A erupção evolui de pápulas a vesículas, pústulas e, finalmen-

te, crostas. A coceira (prurido) é um sintoma proeminente, especialmente diante da presença de vesículas. A varicela é branda em crianças, porém mais severa em adultos. A pneumonia e encefalite associadas à varicela são complicações raras importantes, ocorrendo com maior frequência em adultos. A **síndrome de Reye**, caracterizada por encefalopatia e degeneração hepática, está associada à infecção por VZV e vírus da influenza B, especialmente em crianças que recebem aspirina. Sua patogênese é desconhecida.

B. Zoster

A ocorrência de vesículas dolorosas ao longo do curso de um nervo sensitivo da cabeça ou do tronco corresponde ao quadro usual. A dor perdura por semanas, e a neuralgia pós-zoster (também referida como neuralgia pós-herpética) pode ser debilitante. Em pacientes imunocomprometidos, podem ocorrer infecções disseminadas de risco à vida, como pneumonia.

Diagnóstico laboratorial

Embora a maioria dos diagnósticos seja realizada clinicamente, testes laboratoriais estão disponíveis. Um diagnóstico presumível pode ser realizado pelo esfregaço de Tzanck. Células gigantes multinucleadas são observadas em lesões por VZV, assim como por HSV. O diagnóstico definitivo é realizado a partir do isolamento do vírus em cultura celular e identificação com antissoro específico. Um aumento no título de anticorpos pode ser utilizado para o diagnóstico de varicela, mas é menos útil no diagnóstico de zoster, uma vez que os anticorpos já estão presentes.

Tratamento

Não há necessidade de tratamento antiviral para catapora ou zoster em crianças imunocompetentes. Adultos imunocompetentes com casos moderados ou severos de catapora ou zoster são frequentemente tratados com aciclovir, que pode reduzir a duração e gravidade dos sintomas. Crianças e adultos imunocomprometidos com catapora, zoster ou doença disseminada devem ser tratados com aciclovir. A doença causada por linhagens de VZV resistentes a aciclovir pode ser tratada com foscarnet. Dois fármacos similares ao aciclovir, famciclovir (Famvir) e valaciclovir (Valtrex), podem ser administrados a pacientes com zoster para acelerar a cura das lesões, porém nenhum deles é capaz de curar o estado latente e nenhum tem efeito na neuralgia pós-zoster.

Prevenção

Há duas vacinas contra VZV: uma desenvolvida para prevenir a varicela, denominada Varivax, e a outra desenvolvida para prevenir o zoster, denominada Zostavax. Ambas contêm **VZV vivos atenuados**; todavia, a vacina contra zoster contém 14 vezes mais vírus que a vacina contra varicela. A vacina contra zoster é efetiva na prevenção dos sintomas de zoster, porém não erradica o estado latente de VZV.

A vacina contra varicela é recomendada para crianças com idade entre 1 e 12 anos, enquanto a vacina contra zoster é recomendada para indivíduos acima de 60 anos e que já foram acometidos por varicela. Pelo fato dessas vacinas conterem vírus vivos, não devem ser administradas a indivíduos imunocomprometidos ou gestantes.

Aciclovir é útil na prevenção de varicela e zoster disseminado em indivíduos imunocomprometidos expostos ao vírus. A **imunoglobulina contra varicela-zoster** (VZIG, do inglês, *varicella-zoster immune globulin*), que contém alto título de anticorpos contra o vírus, também é empregada em tal profilaxia.

CITOMEGALOVÍRUS (CMV)

Doenças

CMV causa doença de inclusão citomegálica (especialmente anomalias congênitas) em neonatos. É a **causa mais comum de anomalias congênitas** nos Estados Unidos. Causa também pneumonia e outras doenças em pacientes imunocomprometidos, bem como mononucleose heterófilo-negativa em indivíduos imunocompetentes.

Propriedades importantes

CMV é estrutural e morfológicamente idêntico a outros herpesvírus, porém antigenicamente distinto, apresentando um único sorotipo. Os humanos são os hospedeiros naturais; linhagens de CMV de animais não infectam humanos. Células gigantes são formadas; por isso a denominação “citomegalo”.

Resumo do ciclo replicativo

O ciclo é similar àquele de HSV (ver página 257). Uma característica exclusiva da replicação de CMV é o fato de algumas das “proteínas precoces imediatas” serem traduzidas a partir de mRNAs conduzidos até a célula infectada pelo vírion parental, em vez de serem traduzidas a partir de mRNAs sintetizados na célula recém-infectada.

Transmissão e epidemiologia

CMV é transmitido por **vários mecanismos**. Precocemente, é transmitido através da placenta, no interior do canal do parto e, de forma bastante comum, no aleitamento materno. Em crianças pequenas, o mecanismo de transmissão mais comum corresponde à saliva. Posteriormente, é transmitido sexualmente, encontrando-se presente no sêmen e em secreções cervicais. Pode também ser transmitido durante transfusões de sangue e transplante de órgãos. A infecção por CMV ocorre em nível mundial, e mais de 80% dos adultos apresentam anticorpos contra este vírus.

Patogênese e imunidade

A infecção do feto pode causar a **doença de inclusão citomegálica**, caracterizada por células gigantes multinu-

cleadas com inclusões intranucleares proeminentes. Vários órgãos são afetados resultando em amplas anomalias congênitas. A infecção do feto é observada principalmente quando uma **infecção primária ocorre na gestante**, isto é, quando ela não apresenta anticorpos que neutralizem os vírus antes de os vírus infectarem o feto. Geralmente o feto não será infectado quando a gestante apresentar anticorpos contra o vírus. As anomalias congênitas são **mais comuns quando o feto for infectado durante o primeiro trimestre** de gestação, uma vez que o primeiro trimestre é o período em que ocorre o desenvolvimento dos órgãos, e a morte de quaisquer células precursoras pode resultar em defeitos congênitos.

As infecções em crianças e adultos geralmente são assintomáticas, exceto em indivíduos imunocomprometidos. CMV entra em estado **latente** nos leucócitos e pode ser reativado se houver diminuição na imunidade mediada por células. CMV pode também persistir nos rins durante anos. A reativação de CMV a partir do estado latente em células cervicais pode resultar em infecção do recém-nascido durante a passagem através do canal de parto.

CMV apresenta um mecanismo específico de “evasão imune” permitindo que permaneça em estado latente por longos períodos. Em células infectadas por CMV, a montagem do complexo MHC de classe I: peptídeo viral é instável, de modo que antígenos virais não são apresentados na superfície celular, não ocorrendo a morte mediada por células T citotóxicas.

A infecção por CMV causa um efeito imunossupressor pela inibição de células T. As defesas do hospedeiro contra a infecção por CMV incluem anticorpos circulantes e imunidade mediada por células. A imunidade celular é mais importante, uma vez que sua supressão pode levar a doença sistêmica.

Achados clínicos

Aproximadamente 20% das crianças infectadas por CMV durante a gestação exibe manifestações clinicamente aparentes de doença de inclusão citomegálica, como microcefalia, convulsões, surdez, icterícia e púrpura. A hepatosplenomegalia é muito comum. A doença de inclusão citomegálica é uma das principais causas de retardo mental nos Estados Unidos. Crianças infectadas continuam a excretar CMV por vários anos, especialmente na urina.

Em adultos imunocompetentes, CMV pode causar **mononucleose heterófilo-negativa**, caracterizada por febre, letargia e presença de linfócitos anormais em esfregaços de sangue periférico. Infecções sistêmicas por CMV, especialmente pneumonite e hepatite, ocorrem em proporção elevada em pacientes imunossuprimidos, por exemplo, aqueles submetidos a transplantes renais e de medula óssea. Em pacientes com AIDS, CMV geralmente infecta o trato intestinal e causa colite não tratável. CMV também causa retinite em pacientes com AIDS, podendo levar à cegueira.

Diagnóstico laboratorial

A abordagem preferencial envolve a cultura em tubos especiais denominados **frascos em concha** associada ao uso de anticorpos imunofluorescentes, permitindo a realização de um diagnóstico em 72 horas. Quando disponíveis, ensaios de reação de polimerização em cadeia (PCR) que detectam ácidos nucleicos virais também são úteis. Outros métodos de diagnóstico incluem anticorpos fluorescentes e coloração histológica de corpos de inclusão em células gigantes na urina e nos tecidos. Os corpos de inclusão são intranucleares e apresentam formato oval em **olho de coruja** (ver Prancha Colorida 26). Um aumento de quatro vezes ou mais no título de anticorpos também é diagnóstico. Ensaios de PCR para o DNA ou RNA de CMV em tecidos ou fluidos corporais, como liquor, e líquido amniótico também são muito úteis.

A antigenemia de CMV pode ser mensurada pela detecção de pp65 no interior de leucócitos sanguíneos pelo uso de um ensaio de imunofluorescência. A pp65 é uma proteína localizada no nucleocapsídeo de CMV e pode ser identificada no interior de leucócitos infectados com o uso de anticorpo monoclonal específico contra pp65 marcado com fluoresceína.

Tratamento

Ganciclovir (Cytovene) é moderadamente eficaz no tratamento de retinite e pneumonia por CMV em pacientes com AIDS. Valganciclovir, que pode ser administrado por via oral, é também efetivo contra a retinite por CMV. Foscarnet (Foscavir) é também eficaz, mas provoca mais efeitos colaterais. Diferentemente de HSV e VZV, CMV é altamente resistente a aciclovir. Cidofovir (Vistide) é também útil no tratamento de retinite por CMV. Fomivirsen (Vitravene) é um DNA antisense aprovado para o tratamento intraocular de retinite por CMV. É a primeira e, atualmente, única molécula antisense aprovada para o tratamento de doença humana.

Prevenção

Não existe vacina. Ganciclovir pode suprimir a retinite progressiva em pacientes com AIDS. Crianças com doença de inclusão citomegálica que eliminam os vírus na urina devem ser isoladas de outras crianças. O sangue destinado à transfusão para recém-nascidos deve ser negativo para anticorpos contra CMV. Se possível, apenas órgãos oriundos de doadores negativos para anticorpos contra CMV devem ser transplantados em receptores anticorpos-negativos. Uma preparação de imunoglobulinas de alto título (CytoGam) é utilizada para prevenir infecções disseminadas por CMV em pacientes transplantados.

VÍRUS EPSTEIN-BARR (EBV)

Doenças

EBV causa mononucleose infecciosa. É associado ao linfoma de Burkitt, outros linfomas de células B e carcinoma nasofaríngeo.

EBV é também associado à leucoplaquia pilosa, uma lesão esbranquiçada não maligna observada na língua, especialmente em pacientes com AIDS.

Propriedades importantes

EBV é estrutural e morfologicamente idêntico a outros herpesvírus, porém antigenicamente distinto. O antígeno mais importante é o **antígeno do capsídeo viral** (VCA, do inglês, *viral capsid antigen*), por ser utilizado com maior frequência em testes diagnósticos. Os antígenos precoces (EA, do inglês, *early antigens*), produzidos antes da síntese de DNA viral, e o antígeno nuclear (EBNA, do inglês, *Epstein Barr nuclear antigen*), situado no núcleo e ligado aos cromossomos, algumas vezes também auxiliam no diagnóstico. Dois outros antígenos, antígeno de membrana determinado por linfócito e antígeno de membrana viral, foram também detectados. A atividade neutralizante é dirigida contra o antígeno de membrana viral.

Os humanos são os hospedeiros naturais. EBV infecta principalmente células linfoides, sobretudo **linfócitos B**. Em células infectadas na forma latente, múltiplas cópias do DNA de EBV são encontradas no citoplasma de linfócitos B infectados. Alguns genes, mas não todos, são transcritos e apenas um subconjunto destes é traduzido em proteína.

Resumo do ciclo replicativo

O ciclo é similar àquele de HSV (ver página 257). EBV penetra os linfócitos B no sítio do receptor do componente C3 do complemento.

Transmissão e epidemiologia

EBV é transmitido principalmente pela troca de saliva, por exemplo, durante o ato de beijar. A saliva de indivíduos com reativação de infecção latente, assim como de indivíduos com infecção ativa, pode atuar como fonte de vírus. Contrariamente ao que acontece com o CMV, a transmissão sanguínea de EBV é muito rara.

A infecção por EBV é uma das infecções mais comuns em nível mundial; mais de 90% dos adultos nos Estados Unidos apresentam anticorpos. A infecção nos primeiros anos de vida geralmente é assintomática. A infecção precoce tende a ocorrer em indivíduos pertencentes a grupos de baixa condição socioeconômica. A frequência de mononucleose infecciosa clinicamente aparente, no entanto, é maior nos indivíduos expostos ao vírus mais tardiamente na vida, por exemplo, universitários.

Patogênese e imunidade

A infecção ocorre inicialmente na orofaringe e dissemina-se ao sangue, onde infecta linfócitos B. Linfócitos T citotóxicos reagem contra as células B infectadas. As células T são os “linfócitos atípicos” observados no esfregaço de sangue. EBV permanece **latente no interior de linfócitos B**. Algumas cópias do DNA de EBV integram-se ao genoma celular;

várias cópias do DNA circular de EBV são encontradas no citoplasma.

A resposta imune contra a infecção por EBV consiste inicialmente em anticorpos IgM contra VCA. Em seguida surgem anticorpos IgG contra VCA, que persistem por toda vida. Desse modo, a resposta IgM é útil para o diagnóstico de infecção aguda, enquanto a resposta IgG é mais adequada para revelar infecção prévia. A imunidade permanente contra outros episódios de mononucleose infecciosa baseia-se em anticorpos contra o antígeno de membrana viral.

Além de anticorpos EBV-específicos, são encontrados **anticorpos heterófilos** inespecíficos. O termo “heterófilo” refere-se a anticorpos detectados por testes que utilizam antígenos diferentes dos antígenos que os induziram. Os anticorpos heterófilos formados na mononucleose infecciosa aglutinam hemácias de carneiro ou cavalo em laboratório. (Anticorpos de Forssman de reação cruzada do soro humano são removidos por adsorção com extrato renal de cobaias antes da aglutinação.) Observe que esses anticorpos não reagem com qualquer componente de EBV. Provavelmente, a infecção por EBV modifica um constituinte da membrana celular, tornando-o antigênico e induzindo o anticorpo heterófilo. Anticorpos heterófilos geralmente desaparecem no decorrer de 6 meses após a recuperação. Esses anticorpos não são específicos contra infecções por EBV, sendo também observados em indivíduos com hepatite B e doença do soro.

Achados clínicos

A mononucleose infecciosa caracteriza-se principalmente por febre, faringite, linfadenopatia e esplenomegalia. Anorexia e letargia são proeminentes. A hepatite é frequente e a encefalite ocorre em alguns pacientes. A recuperação espontânea geralmente ocorre dentro de 2-3 semanas. Ruptura esplênica, associada a esportes de contato como futebol, é uma complicação temida, porém rara, da esplenomegalia.

Além da mononucleose infecciosa, EBV causa duas outras doenças. Uma é a forma progressiva grave e frequentemente fatal de mononucleose infecciosa que ocorre em crianças com imunodeficiência hereditária, denominada síndrome linfoproliferativa ligada a X. Um gene mutado codifica uma proteína de transdução de sinal requerida para a função de células T e células NK. A taxa de mortalidade é de 75% até os 10 anos de idade. Transplantes de medula óssea ou sangue de cordão umbilical podem curar a imunodeficiência subjacente. A outra doença é a leucoplaquia pilosa, lesão esbranquiçada observada na língua de pacientes com AIDS.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico de mononucleose infecciosa é realizado no laboratório clínico com base principalmente em duas abordagens:

(1) Na abordagem **hematológica**, ocorre linfocitose absoluta e são observados até 30% de linfócitos anormais em um esfregaço. Esses **linfócitos atípicos** são grandes e apresentam núcleo lobulado e citoplasma vacuolado e basófilo. São células T citotóxicas reagindo contra as células B infectadas por EBV.

(2) Na abordagem **imunológica**, há dois tipos de testes sorológicos. (a) O teste do anticorpo heterófilo é útil para o diagnóstico precoce de mononucleose infecciosa, uma vez que é geralmente positivo no decorrer da segunda semana da doença. Contudo, uma vez que o título de anticorpos declina após a recuperação, não é útil para detectar infecção prévia. O teste Monospot é frequentemente utilizado para detectar anticorpos heterófilos; é mais sensível, mais específico e menos dispendioso que o teste de aglutinação em tubo. (b) Os **testes de anticorpos EBV-específicos** são utilizados principalmente em casos de difícil diagnóstico. A resposta do anticorpo IgM contra VCA pode ser utilizada para identificar enfermidade precoce; a resposta do anticorpo IgG contra VCA pode ser utilizada para determinar infecção prévia. Em certas circunstâncias, anticorpos contra EA e EBNA podem ser utilizados para o diagnóstico.

EBV pode ser isolado de amostras clínicas, como a saliva por meio da transformação morfológica de linfócitos do sangue do cordão. Porém, esse procedimento é tecnicamente difícil e não se encontra prontamente disponível. Não são sintetizados vírus em linfócitos do cordão; sua presença é detectada pela coloração com anticorpos fluorescentes do antígeno nuclear.

Tratamento

Não há necessidade de terapia antiviral nos casos de mononucleose infecciosa não complicada. Aciclovir exibe pouca atividade contra EBV, mas a administração de altas doses pode ser útil em infecções por EBV de risco à vida.

Prevenção

Não existe vacina contra EBV.

Associação ao câncer

A infecção por EBV é associada a cânceres de origem linfóide: **linfoma de Burkitt** em crianças da África, outros linfomas de células B, carcinoma nasofaríngeo na população chinesa e carcinoma tímico nos Estados Unidos. A evidência inicial de uma associação entre a infecção por EBV e o linfoma de Burkitt foi a produção de EBV pelas células do linfoma em cultura. De fato, essa foi a maneira pela qual EBV foi descoberto por Epstein e Barr em 1964. Evidências adicionais incluem o achado de DNA de EBV e EBNA nas células tumorais. DNA e antígenos de EBV são encontrados também em células de carcinoma nasofaríngeo e tímico. EBV pode induzir *in vitro* a transformação maligna de linfócitos B. O papel de EBV na carcinogênese é incerto.

HERPESVÍRUS 8 HUMANO (HERPESVÍRUS ASSOCIADO AO SARCOMA DE KAPOSI)

Em 1994, relatou-se que um novo herpesvírus, atualmente conhecido por HHV-8, ou herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV), pode ser a causa do sarcoma de Kaposi (SK), o câncer mais comum em pacientes com AIDS. A ideia de um vírus distinto do HIV ser a causa de SK surgiu a partir de dados epidemiológicos que revelaram ser SK comum em pacientes que adquiriram HIV sexualmente, porém raro em pacientes que o adquiriram por transfusão de sangue. Provavelmente, um segundo vírus transmitido sexualmente seria a causa.

A evidência inicial do envolvimento de HHV-8 foi o achado de que a maioria das células do SK oriundas de pacientes com AIDS apresenta o DNA desse vírus, embora tecidos coletados de pacientes com AIDS sem SK tenham apresentado pequena quantidade de DNA viral. O DNA deste vírus foi também encontrado em células de SK originadas de pacientes não infectados por HIV. Na análise de DNA, HHV-8 é mais similar aos herpesvírus linfotrópicos, por exemplo, vírus Epstein-Barr e herpesvírus saimiri, que aos herpesvírus neurotrópicos, como vírus do herpes simples e vírus varicela-zoster.

Dados adicionais foram obtidos por estudos sorológicos revelando que a maioria dos pacientes infectados por HIV com SK apresentava anticorpos contra HHV-8, enquanto um número consideravelmente menor de pacientes infectados por HIV sem SK apresentava anticorpos contra o vírus e poucos pacientes com outras doenças sexualmente transmitidas, mas não infectados por HIV, apresentavam estes anticorpos. A atual estimativa de infecção por HHV-8 na população geral varia desde aproximadamente 3% nos Estados Unidos e na Inglaterra até cerca de 50% no leste da África.

HHV-8 causa transformação maligna por um mecanismo similar àquele de outros vírus de DNA (como o papilomavírus humano), ou seja, inativação de um gene supressor de tumor. Uma proteína codificada por HHV-8, denominada antígeno nuclear, inativa a proteína supressora de tumor RB (retinoblastoma), que provoca o crescimento descontrolado das células.

A transmissão de HHV-8 ocorre principalmente por via sexual, mas também é transmitido em órgãos transplantados, como rins, e aparentemente é a causa de SK associada a transplante. O DNA de HHV-8 é encontrado nas células de SK associadas a transplante, mas não nas células de outros cânceres associados a transplantes.

Em pacientes com AIDS, SK consiste em uma malignidade de células do endotélio vascular que contém várias células em forma de fusão e eritrócitos. As lesões exibem coloração roxa escura, são planas a nodulares e frequentemente surgem em múltiplos sítios, como pele, cavidade oral e região plantar (mas não nas palmas). Internamente, as lesões ocorrem comumente no trato gastrointestinal e nos pulmões. O extravasamento de hemácias confere às lesões sua colora-

ção roxa. HHV-8 também infecta células B, induzindo sua proliferação e a produção de um tipo de linfoma denominado linfoma de efusão primária.

O diagnóstico laboratorial de SK é frequentemente realizado pela biópsia das lesões cutâneas. DNA e RNA de HHV-8 estão presentes na maioria das células em fusão, porém essa análise geralmente não é realizada. O vírus não é cultivado em cultura.

O tipo de tratamento depende do sítio e número de lesões. Excisão cirúrgica, radiação e fármacos sistêmicos, como alfa interferon ou vinblastina, podem ser utilizados. Não há terapia antiviral específica ou vacina contra HHV-8.

POXVÍRUS

A família dos poxvírus inclui três vírus de importância médica: vírus da varíola, vírus da vacínia e vírus do molusco contagioso (MCV). Os poxvírus são os maiores e mais complexos vírus existentes.

VÍRUS DA VARÍOLA

Doença

O vírus da varíola é o agente da varíola, a única doença erradicada da face da Terra. A **erradicação** deveu-se à vacina, embora exista uma preocupação quanto ao uso do vírus da varíola como agente de bioterrorismo. Poxvírus de origem animal, como da varíola bovina e varíola do macaco, são descritos no Capítulo 46.

Propriedades importantes

Poxvírus são partículas em forma de tijolo contendo DNA linear de fita dupla, um cerne em forma de disco no interior de uma membrana dupla e um envelope lipoproteico. O vírion contém uma RNA polimerase DNA-dependente. Essa enzima é necessária uma vez que o vírus se replica no citoplasma, não tendo acesso à RNA polimerase celular situada no núcleo.

O vírus da varíola apresenta um único sorotipo estável, que é a chave para o sucesso da vacina. Se a antigenicidade variasse como observado nos influenzavírus, a erradicação não seria bem-sucedida. Apenas humanos são infectados pelo vírus da varíola, não havendo reservatório animal.

Resumo do ciclo replicativo

O vírus da vacínia, um poxvírus virtualmente não patogênico para humanos, é utilizado em estudos sobre a replicação de poxvírus, bem como um vetor em certos experimentos de terapia gênica. Após a penetração na célula e o desnudamento, a RNA polimerase DNA-dependente do vírion sintetiza mRNA precoce, então traduzido em proteínas precoces não estruturais, principalmente enzimas necessárias às etapas subsequentes da replicação viral. A seguir, o DNA viral é replicado, e proteínas tardias estruturais são sintetizadas, as

quais formarão a progênie de vírions. Os vírions são montados e adquirem seus envelopes pelo brotamento a partir da membrana celular à medida que são liberados pela célula. Observe que todas as etapas da replicação ocorrem no citoplasma, fato incomum para um vírus de DNA.

Transmissão e epidemiologia

O vírus da varíola é transmitido por aerossol respiratório ou pelo contato direto com o vírus, quer nas lesões cutâneas, quer em fômites, como roupas de cama.

Antes dos anos 1960, a varíola exibia ampla distribuição por extensas regiões da África, Ásia e América do Sul, com milhões de indivíduos afetados. Em 1967, a Organização Mundial da Saúde iniciou uma campanha de vacinação que levou à erradicação da varíola. O último caso de ocorrência natural foi observado na Somália em 1977.

Patogênese e imunidade

A varíola é iniciada quando o vírus infecta o trato respiratório superior e os linfonodos locais e, em seguida, atinge a corrente sanguínea (viremia primária). Órgãos internos são infectados; o vírus, então, retorna à corrente sanguínea (viremia secundária) e dissemina-se até a pele. Esses eventos ocorrem durante o período de incubação, enquanto o paciente ainda mostra-se saudável. A erupção é resultado da replicação do vírus na pele, seguida pelo dano causado pelas células T citotóxicas que atacam as células infectadas pelos vírus.

A imunidade resultante da varíola é permanente e a imunidade resultante da vacinação perdura cerca de 10 anos.

Achados clínicos

Após um período de incubação de 7-14 dias ocorre a manifestação súbita de sintomas prodrômicos, como febre e mal-estar geral. Esses sintomas são seguidos pela erupção, a qual é mais severa na face e nas extremidades que no tronco (ou seja, exibe distribuição centrífuga). A erupção evolui por estágios de máculas a pápulas, vesículas, pústulas e, finalmente, crostas, em 2-3 semanas.

Diagnóstico laboratorial

No passado, quando ocorria a doença, o diagnóstico era realizado pelo crescimento do vírus em cultura celular ou em embriões de galinha, bem como pela detecção por imunofluorescência de antígenos virais no fluido vesicular.

Prevenção

A doença foi erradicada pelo uso mundial da **vacina**, que contém **vírus da vacínia** vivos atenuados. O sucesso da vacina depende de cinco fatores cruciais: (1) o vírus da varíola apresenta um único sorotipo estável; (2) não há reservatório animal e os humanos são os únicos hospedeiros; (3) a resposta de anticorpos é rápida e, desse modo, os indivíduos expostos podem ser protegidos; (4) a doença é de fácil reco-

nhecimento clínico, portanto, indivíduos expostos podem ser prontamente imunizados; e (5) não há estado de portador nem infecção subclínica.

A vacina é inoculada por via intradérmica, onde ocorre a replicação viral. A formação de uma vesícula é indicativa de “pegar” (sucesso). Embora a vacina fosse relativamente segura, nos anos 1970 mostrou-se evidente que a incidência de efeitos colaterais, como encefalite, vacínia generalizada e vacínia gangrenosa, excedia a incidência de varíola. A vacinação rotineira de civis foi interrompida, não sendo mais considerada um pré-requisito para viagens internacionais. Os militares ainda são vacinados.

Em resposta à possibilidade de um ataque de bioterrorismo utilizando o vírus da varíola, o governo federal dos EUA instituiu um programa de vacinação dos “primeiros socorristas”, de modo que possam administrar os cuidados médicos de emergência sem receio de contrair a doença. Para proteger a população em geral não imunizada, será usado o conceito de “vacinação em anel”, que se baseia no conhecimento de que **um indivíduo exposto pode ser imunizado até 4 dias após a exposição e ficar protegido**. Assim, se houver um ataque, os indivíduos expostos serão imunizados, bem como seus contatos diretos, e então os contatos dos contatos, em um anel em expansão. Diversos indivíduos militares e civis sofreram miocardite após a vacinação e, até a confecção deste livro, ainda existiam preocupações quanto à expansão desse programa para a população em geral.

Imunoglobulinas contra vacínia (VIG), contendo alto título de anticorpos contra o vírus, podem ser utilizadas no tratamento de complicações da vacinação. No passado, utilizava-se metisazona para o tratamento das complicações da vacinação e essa estratégia pode ser útil novamente. A rifampina inibe a RNA polimerase viral DNA-dependente, mas não foi utilizada clinicamente contra a varíola.

VÍRUS DO MOLUSCO CONTAGIOSO

O vírus do molusco contagioso (MCV) é membro da família dos poxvírus, embora seja bastante distinto dos vírus da varíola e da vacínia. A lesão do molusco contagioso é uma pápula pequena (2-5 mm), da cor da pele, observada na pele ou membrana mucosa, indolor, não pruriginosa e não inflamada. As lesões exibem uma característica cratera em forma de xícara, com cerne branco. Observe que essas lesões são diferentes das verrugas causadas pelo papilomavírus, um membro da família dos papovavírus.

MCV é transmitido por contato pessoal próximo, incluindo contato sexual. A doença é bastante comum em crianças, em que as lesões ocorrem frequentemente ao redor dos olhos e no tronco. Os adultos frequentemente apresentam lesões na região genital. As lesões podem ser amplamente distribuídas em pacientes com imunidade celular reduzida. Em pacientes imunocompetentes, as lesões são autolimitantes, mas podem persistir por meses.

O diagnóstico é realizado clinicamente; o vírus não é isolado no laboratório clínico e os títulos de anticorpos não são úteis. A remoção das lesões por curetagem ou com nitrogênio líquido é frequentemente efetiva. Não há terapia antiviral estabelecida, porém cidofovir pode ser útil no tratamento de lesões extensas que ocorrem em pacientes imunocomprometidos. Em pacientes com AIDS, a terapia antirretroviral pode restaurar imunidade suficiente para curar as lesões. Não há vacina.

■ VÍRUS DA HEPATITE B

O vírus da hepatite B, um vírus de DNA envelopado, é descrito no Capítulo 41, juntamente com os demais vírus da hepatite.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 502. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Virologia clínica) e Teste seu conhecimento.

ADENOVÍRUS

Doenças

Adenovírus causam uma série de doenças nos tratos respiratórios superior e inferior, como faringite, conjuntivite, resfriado comum e pneumonia. Também ocorrem ceratoconjuntivite, cistite hemorrágica e gastroenterite. Alguns adenovírus causam sarcomas em roedores. A Tabela 38-1 descreve algumas das características clinicamente importantes dos adenovírus, comparando-as às características dos outros dois vírus de importância médica abordados neste capítulo, quais sejam, papilomavírus humano (HPV) e parvovírus B19.

Propriedades importantes

Os adenovírus são vírus **não envelopados** com DNA linear de fita dupla e nucleocapsídeo **icosaédrico**. São os únicos vírus que apresentam uma fibra projetando-se a partir de cada um dos 12 vértices do capsídeo. A fibra é o órgão de adesão e consiste em uma hemaglutinina. Quando purificada e livre dos vírions, a fibra é tóxica às células humanas.

São conhecidos 41 tipos antigênicos; a proteína da fibra é o principal antígeno tipo-específico. Todos os adenovírus possuem um antígeno grupo-específico comum situado na proteína hexon.

Determinados sorotipos de adenovírus humanos (especialmente 12, 18 e 31) causam **sarcomas** no sítio de injeção em roedores de laboratório como *hamsters* recém-nascidos. Não há evidências de adenovírus causarem tumores em humanos.

Resumo do ciclo replicativo

Após ligar-se à superfície da célula por meio de sua fibra, o vírus penetra, sofre desencapsidação e o DNA viral desloca-se para o núcleo. A RNA polimerase DNA-dependente

da célula hospedeira transcreve os genes precoces, enquanto as enzimas de *splicing* removem o RNA que representa os íntrons, resultando em um mRNA funcional. (Observe que íntrons e éxons, comuns no DNA eucariótico, foram inicialmente descritos em relação ao DNA de adenovírus.) O mRNA precoce é traduzido no citoplasma, originando proteínas não estruturais. Após a replicação do DNA viral no núcleo, o mRNA tardio é transcrito e então traduzido em proteínas estruturais do vírion. A montagem viral ocorre no núcleo, sendo o vírus liberado pela lise celular e não por brotamento.

Transmissão e epidemiologia

Os adenovírus são transmitidos por vários mecanismos: gotículas de **aerossóis**, pela via **fecal-oral** e **inoculação direta** das conjuntivas por tonômetros ou pelos dedos. A via fecal-oral é mecanismo de transmissão mais comum entre crianças pequenas e seus familiares. Diversas espécies de animais são infectadas por linhagens de adenovírus, mas essas linhagens não são patogênicas aos humanos.

As infecções por adenovírus são endêmicas em nível mundial, porém ocorrem surtos entre recrutas militares, aparentemente como resultado das condições de co-habitação que facilitam a transmissão. Certos sorotipos são associados a síndromes específicas. Por exemplo, os tipos 3, 4, 7 e 21 causam doença respiratória, especialmente em recrutas militares; os tipos 8 e 19 causam ceratoconjuntivite epidêmica; os tipos 11 e 21 causam cistite hemorrágica e os tipos 40 e 41 causam gastroenterite infantil.

Patogênese e imunidade

Os adenovírus infectam o epitélio mucoso de vários órgãos, por exemplo, o **trato respiratório** (superior e inferior), **trato gastrointestinal** e as **conjuntivas**. A imunidade baseada em anticorpos neutralizantes é tipo-específica e permanente.

Tabela 38-1 Características clínicas de vírus de DNA não envelopados

Vírus	Mecanismo de transmissão	Os tipos causam doenças distintas	Certos tipos causam câncer	Disponibilidade de vacina
Adenovírus	Respiratório; fecal-oral	Sim	Sim, em animais, mas não em humanos	Sim, porém administrada apenas em militares
Papilomavírus humano	Sexual; contato de pele	Sim	Sim, em humanos	Não
Parvovírus B19	Respiratório; transplacentário	Não	Não	Não

Além da infecção aguda que leva à morte das células, os adenovírus causam uma infecção latente, particularmente nos tecidos adenoides e tonsilares da garganta. De fato, a denominação desses vírus é derivada das adenoides, de onde foram primeiramente isolados em 1953.

Achados clínicos

No trato respiratório superior, os adenovírus causam infecções como faringite, febre faringoconjuntival e doença respiratória aguda, caracterizada por febre, dor de garganta, coriza (secreção nasal) e conjuntivite. No trato respiratório inferior, causam bronquite e pneumonia atípica. Hematúria e disúria são proeminentes na cistite hemorrágica. Gastrenterite com diarreia não sanguinolenta ocorre principalmente em crianças com idade inferior a 2 anos. A maioria das infecções causadas por adenovírus regride espontaneamente. Cerca de metade de todas elas é assintomática.

Diagnóstico laboratorial

Os métodos diagnósticos mais frequentes são o isolamento do vírus em cultura celular e a detecção de um aumento em quatro vezes ou mais no título de anticorpos. A fixação do complemento e a inibição da hemaglutinação são os testes sorológicos mais importantes.

Tratamento

Não existe terapia antiviral.

Prevenção

Existem três vacinas vivas não atenuadas contra os sorotipos 4, 7 e 21, administradas apenas a militares. Cada uma das três vacinas é monovalente, isto é, cada uma contém apenas um sorotipo. Os vírus são administrados separadamente, pois interferem entre si quando administrados em conjunto. As vacinas são administradas em uma cápsula com revestimento entérico, o que protege os vírus vivos contra a inativação pelo ácido gástrico. O vírus infecta o trato gastrointestinal, causando uma infecção assintomática e induz a imunidade contra a doença respiratória. A vacina não é disponibilizada aos civis.

A ceratoconjuntivite epidêmica é uma doença iatrogênica que pode ser prevenida pela assepsia e lavagem das mãos pelos profissionais da área de saúde que examinam os olhos do paciente.

PAPILOMAVÍRUS

Doenças

O papilomavírus humano (HPV) causa papilomas, que são tumores benignos de células escamosas, por exemplo, verrugas na pele. Alguns tipos de HPV, especialmente os tipos 16 e 18, causam **carcinoma do cérvix e do pênis**.

Propriedades importantes

Os papilomavírus são vírus não envelopados com DNA de fita dupla circular e nucleocapsídeo icosaédrico. Dois dos genes precoces, **E6** e **E7**, estão implicados na carcinogênese. Eles codificam proteínas que inativam as proteínas codificadas pelos genes supressores de tumores em células humanas, por exemplo, o gene p53 e o gene do retinoblastoma (RB), respectivamente. A inativação das proteínas p53 e RB é uma importante etapa do processo pelo qual uma célula normal se torna uma célula cancerosa.

Há pelos menos 100 tipos de papilomavírus, classificados principalmente por meio da análise de fragmentos de restrição de DNA. Há uma acentuada **predileção de certos tipos infectarem determinados tecidos**. Por exemplo, verrugas cutâneas são causadas principalmente por HPV-1 a HPV-4, enquanto as verrugas genitais são geralmente causadas por HPV-6 e HPV-11. Aproximadamente 30 tipos de HPV infectam o trato genital.

Resumo do ciclo replicativo

Pouco se conhece sobre os aspectos específicos da replicação viral, uma vez que o vírus exibe pouco ou nenhum crescimento em culturas celulares. Em tecido humano, partículas virais infecciosas são encontradas em células escamosas já diferenciadas em vez das células basais. Em células malignas, o DNA viral é integrado ao DNA da célula hospedeira nas adjacências de proto-oncogenes celulares, e E6 e E7 são superexpressos. Entretanto, em células não malignas com infecção latente, o DNA viral é episomal, e E6 e E7 não são superexpressos. Essa diferença ocorre porque outro gene precoce, E2, controla a expressão de E6 e E7. O gene E2 é funcional quando o DNA viral é episomal, mas inativado quando o DNA viral é integrado.

Transmissão e epidemiologia

Papilomavírus são transmitidos principalmente pelo contato entre peles e por contato genital. Verrugas genitais estão den-

tre as **doenças sexualmente transmitidas mais comuns**. Verrugas cutâneas são mais comuns em crianças e adultos jovens, e tendem a regredir em adultos mais idosos. O HPV transmitido da mãe infectada ao neonato durante o nascimento causa verrugas na boca e no trato respiratório da criança, especialmente na laringe. Várias espécies de animais são infectadas por seus próprios tipos de papilomavírus; porém, esses vírus não são uma fonte importante de infecção humana.

Patogênese e imunidade

Os papilomavírus infectam células epiteliais escamosas e induzem a formação de um vacúolo citoplasmático característico no interior dessas células. As células vacuoladas, denominadas **cilócitos**, são a característica da infecção. A maioria das verrugas é benigna e não progride para a malignidade. Contudo, a infecção por HPV está associada ao carcinoma de cérvix uterino e do pênis. As proteínas codificadas pelos genes virais E6 e E7 interferem na atividade inibitória de crescimento das proteínas codificadas pelos genes supressores de tumores p53 e RB e, portanto, contribuem para a oncogênese por esses vírus. As proteínas E6 e E7 de HPV tipo 16 ligam-se mais fortemente às proteínas p53 e RB que as proteínas E6 e E7 de HPV dos tipos não implicados em carcinomas, o que explica por que o tipo 16 causa carcinomas com maior frequência do que os outros tipos.

A imunidade mediada por células e os anticorpos são induzidos pela infecção viral e estão envolvidos na regressão espontânea das verrugas. Pacientes imunossuprimidos, por exemplo, pacientes com AIDS, exibem verrugas mais extensas, e mulheres infectadas por HIV exibem uma taxa muito alta de carcinoma de cérvix.

Achados clínicos

Papilomas em vários órgãos são o achado predominante. São causados por tipos específicos de HPV. Por exemplo, verrugas cutâneas e plantares são causadas principalmente por HPV-1 a HPV-4, enquanto as verrugas genitais (**condilomas acuminados**) são causadas principalmente por HPV-6 e HPV-11. HPV-6 e HPV-11 também causam papilomas no trato respiratório, especialmente papilomas de laringe, em crianças pequenas. O carcinoma de cérvix uterino, pênis e ânus, bem como as lesões pré-malignas denominadas neoplasias intraepiteliais, estão associados à infecção por HPV-16 e HPV-17. Lesões pré-malignas ocultas no cérvix e pênis podem ser reveladas pela aplicação de ácido acético no tecido.

Diagnóstico laboratorial

Em geral, as infecções são diagnosticadas clinicamente. A presença de cilócitos nas lesões indica infecção por HPV. Testes de hibridização de DNA para detectar a presença de DNA viral encontram-se comercialmente disponíveis. Não são utilizados testes diagnósticos baseados na detecção de anticorpos no soro do paciente, ou no isolamento do vírus a partir de um tecido seu.

Tratamento e prevenção

O tratamento comum para as verrugas genitais consiste em podofilina; alfa interferon é também efetivo e previne melhor as recorrências do que os tratamentos não antivirais. O nitrogênio líquido é comumente utilizado em verrugas na pele. Verrugas plantares podem ser removidas cirurgicamente ou tratadas com uso tópico de ácido salicílico. Cidofovir pode ser útil no tratamento de infecções severas por HPV.

Uma vacina contra quatro tipos de HPV foi aprovada pelo FDA em 2006. A vacina, denominada Gardasil, contém as proteínas capsidiais dos tipos 6 e 11, responsáveis por verrugas genitais, e tipos 16 e 18, as duas causas mais comuns de carcinoma cervical. Seu uso é aprovado em mulheres com idades entre 9 e 26 anos. O papel da cesariana na prevenção da transmissão de HPV da mãe com verrugas genitais a seu recém-nascido é incerto.

PARVOVÍRUS

Doenças

Parvovírus B19 causa eritema infeccioso (síndrome da bochecha esbofetada, quinta doença), anemia aplástica (especialmente em pacientes com anemia falciforme) e infecções fetais, incluindo hidropsia fetal.

Propriedades importantes

O parvovírus B19 é um vírus bastante pequeno (22 nm), não envelopado, com **genoma de DNA de fita simples**. O genoma consiste em DNA de fita negativa, porém não há uma polimerase do vírion. O capsídeo exibe simetria icosaédrica. Há um sorotipo.

Resumo do ciclo replicativo

Após a adsorção aos receptores da célula hospedeira, o vírion penetra e desloca-se para o núcleo, onde ocorre a replicação. O genoma de DNA de fita simples apresenta alças em “grampo” nas duas extremidades, que conferem regiões de fita dupla a fim de que a DNA polimerase celular inicie a síntese dos genomas progênie. O mRNA viral é sintetizado pela RNA polimerase celular a partir do intermediário de DNA de fita dupla. A progênie de vírions é montada no núcleo. O vírus B19 replica-se apenas quando a célula encontra-se na fase S, o que explica por que o vírus se replica em precursores de hemácias e não em hemácias maduras.

Transmissão e epidemiologia

O vírus B19 é transmitido principalmente pela via respiratória; a transmissão transplacentária também ocorre. O sangue destinado a transfusões também pode transmitir o vírus. A infecção pelo vírus B19 ocorre em nível mundial, e cerca de metade dos indivíduos dos Estados Unidos com idade acima de 18 anos apresenta anticorpos contra o vírus. Os humanos são o reservatório natural; os animais não constituem uma fonte de infecção humana.

Patogênese e imunidade

O vírus B19 infecta principalmente dois tipos de células: **precursores de hemácias** (eritroblastos) na medula óssea, sendo responsável pela anemia aplástica, e células endoteliais dos vasos sanguíneos, fato responsável, em parte, pela erupção associada ao eritema infeccioso. Complexos imunes compostos por vírus e IgM ou IgG também contribuem para a patogênese da erupção e para a artrite observada em alguns adultos infectados pelo vírus B19. A infecção confere imunidade permanente contra a reinfecção.

Hidropsia fetal manifesta-se como extenso edema do feto, o que secundário à falência cardíaca congestiva precipitada por anemia severa causada pela morte de eritroblastos fetais infectados pelo parvovírus B19.

Achados clínicos

Há cinco quadros clínicos importantes.

A. Eritema infeccioso (*síndrome da bochecha esbofetada, quinta doença*)

Doença branda, principalmente da infância, caracterizada por uma erupção vermelha brilhante, mais proeminente nas bochechas, acompanhada de febre baixa, secreção nasal (coriza) e dor de garganta. Uma erupção eritematosa, menos intensa e de aspecto “rendado” surge no corpo. Os sintomas regredem em cerca de 1 semana.

A doença em crianças é também denominada quinta doença. As outras quatro doenças de erupção macular ou maculopapular da infância são sarampo, rubéola, escarlatina e roséola.

B. Anemia aplástica

Crianças com anemia crônica, como anemia falciforme, talassemia e esferocitose, podem apresentar anemia aplástica transiente, porém severa (crise aplástica), quando infectadas pelo vírus B19. Indivíduos com hemácias normais não exibem anemia clinicamente aparente, embora os precursores das hemácias estejam infectados.

C. Infecções fetais

Se uma mulher estiver infectada pelo vírus B19 durante o primeiro ou segundo trimestre de gestação, o vírus pode atravessar a placenta e infectar o feto. A infecção durante o primeiro trimestre é associada à morte fetal, enquanto a infecção durante o segundo trimestre leva à **hidropsia fetal**. As infecções de terceiro trimestre não resultam em achados

clínicos importantes. O vírus B19 não é uma causa comum de anomalias congênitas, provavelmente porque o feto morre quando infectado precocemente na gestação.

D. Artrite

A infecção por parvovírus B19 em adultos, especialmente mulheres, pode causar artrite, envolvendo principalmente as pequenas articulações das mãos e dos pés, bilateralmente. A artrite é semelhante à artrite reumatoide. Outras infecções virais que causam artrite relacionada ao complexo imune incluem hepatite B e rubéola.

E. Infecção crônica por B19

Indivíduos com imunodeficiências, especialmente pacientes infectados por HIV, submetidos à quimioterapia, ou transplantados, podem apresentar anemia crônica, leucopenia ou trombocitopenia como resultado da infecção crônica por B19.

Diagnóstico laboratorial

A quinta doença e a anemia aplástica são geralmente diagnosticadas pela detecção de anticorpos IgM. O vírus B19 pode ser isolado a partir de *swabs* de garganta, mas esse procedimento não é geralmente realizado. Em pacientes imunocomprometidos, anticorpos podem não ser detectáveis; portanto, o DNA viral no sangue pode ser determinado por métodos de reação de polimerização em cadeia (PCR). A infecção fetal pode ser determinada pela análise do líquido amniótico por PCR.

Tratamento e prevenção

Não existe tratamento específico para infecção por B19. Um *pool* de imunoglobulinas pode apresentar efeito benéfico na infecção crônica por B19 em pacientes com imunodeficiências. Não existe vacina nem quimioprofilaxia.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 504. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Virologia clínica) e Teste seu conhecimento.

■ ORTOMIXOVÍRUS

INFLUENZAVÍRUS

Os influenzavírus são os únicos membros da família de ortomixovírus. Os ortomixovírus diferem dos paramixovírus principalmente pelo fato de os primeiros apresentarem genoma de RNA segmentado (geralmente oito porções), enquanto o genoma de RNA dos últimos consiste em um único segmento.¹ O termo “mixo” refere-se ao fato de esses vírus interagirem com mucinas (glicoproteínas da superfície das células).

Além disso, os ortomixovírus são menores (110 nm de diâmetro) que os paramixovírus (150 nm de diâmetro). Consultar outras diferenças na Tabela 39-1.

A Tabela 39-2 apresenta uma comparação entre influenzavírus A e vários outros vírus que infectam o trato respiratório. A Tabela 39-3 descreve algumas das importantes características clínicas de influenzavírus, comparando-as às características clínicas de outros vírus de importância médica abordados neste capítulo.

Doença

O influenzavírus A causa epidemias mundiais (pandemias) de gripe; o influenzavírus B causa importantes surtos de gripe; e o influenzavírus C causa infecções brandas do trato respiratório, mas não é responsável por surtos de gripe. As pandemias causadas por influenzavírus A ocorrem com baixa frequência (a última ocorreu em 1968); entretanto, importantes surtos causados por esse vírus ocorrem a cada ano em vários países. Todos os anos, a gripe é a causa mais

comum de infecções do trato respiratório que resultam em consultas médicas e hospitalizações.

Durante a pandemia de gripe de 1918, morreram mais americanos do que na Primeira Guerra Mundial, Segunda Guerra Mundial, Guerra da Coreia e Guerra do Vietnã em conjunto. O influenzavírus B não causa pandemias, e os principais surtos causados por esse vírus não ocorrem de forma tão frequente como aqueles causados por influenzavírus A. Estima-se que aproximadamente 36.000 indivíduos morrem de gripe anualmente nos Estados Unidos.

Propriedades importantes

Os influenzavírus são compostos por um genoma de RNA de fita simples **segmentado**, um nucleocapsídeo helicoidal e um envelope lipoproteico externo (ver Prancha Colorida 27). O vírion contém uma **RNA polimerase** RNA-dependente, que transcreve o genoma de **polaridade negativa** em mRNA. O genoma, portanto, não é infeccioso.

O envelope é recoberto por dois tipos diferentes de espículas, uma **hemaglutinina** e uma **neuraminidase**.² O influenzavírus A apresenta 16 tipos antigenicamente distintos de hemaglutinina (HA) e 9 tipos antigenicamente distintos de neuraminidase (NA). Conforme discutido a seguir, alguns desses tipos causam doença em humanos, entretanto a maioria deles causa doença em outras espécies animais, como aves, cavalos e porcos.

A função da hemaglutinina é ligar-se ao receptor da superfície celular (ácido neuramínico, ácido siálico) para iniciar a infecção. No laboratório clínico, a hemaglutinina aglutina as hemácias, a base de um teste diagnóstico denominado teste de inibição da hemaglutinação. A hemaglutinina também é alvo de anticorpos neutralizantes.

¹ A massa molecular total do RNA de influenzavírus é de aproximadamente $(2-4) \times 10^6$, enquanto a massa molecular do RNA de paramixovírus é superior, aproximadamente $(5-8) \times 10^6$.

² Os paramixovírus também apresentam hemaglutinina e neuraminidase, mas as duas proteínas estão localizadas na mesma espícula.

Tabela 39-1 Propriedades de ortomixovírus e paramixovírus

Propriedade	Ortomixovírus	Paramixovírus
Vírus	Influenzavírus A, B, e C	Vírus do sarampo, caxumba, sincicial respiratório e da parainfluenza
Genoma	RNA (oito porções) de fita simples segmentado e de polaridade negativa	RNA de fita simples não segmentado e de polaridade negativa
RNA polimerase no vírion	Sim	Sim
Capsídeo	Helicoidal	Helicoidal
Envelope	Sim	Sim
Tamanho	Menor (110 nm)	Maior (150 nm)
Espículas na superfície	Hemaglutinina e neuraminidase em espículas diferentes	Hemaglutinina e neuraminidase na mesma espícula ¹
Formação de células gigantes	Não	Sim

¹Vírus individuais diferem em detalhes. Ver Tabela 39-4.

A neuraminidase cliva o ácido neuramínico (ácido siálico) a fim de liberar a progênie viral da célula infectada. A hemaglutinina atua no início da infecção, enquanto a neuraminidase atua ao final. A neuraminidase também degrada a camada protetora de muco do trato respiratório, o que intensifica a capacidade de o vírus infectar o epitélio respiratório.

Os influenzavírus, especialmente o influenzavírus A, exibem **modificações na antigenicidade** de suas proteínas hemaglutinina e neuraminidase; essa propriedade contribui para sua capacidade de causar **epidemias mundiais** devastadoras. Há dois tipos de modificações antigênicas: (1) alterações antigênicas, que são modificações mais significativas,

Tabela 39-2 Características de vírus que infectam o trato respiratório¹

Vírus	Doença	Número de sorotipos	Imunidade permanente contra a doença	Disponibilidade de vacina	Latência viral	Tratamento
Vírus de RNA						
Influenzavírus	Influenza	Vários	Não	+	-	Amantadina, rimantidina, oseltamivir, zanamivir
Vírus da parainfluenza	Crupe	Vários	Não	-	-	Nenhum
Vírus sincicial respiratório	Bronquiolite	Um	Incompleta	-	-	Ribavirin
Vírus da rubéola	Rubéola	Um	Sim	+	-	Nenhum
Vírus do sarampo	Sarampo	Um	Sim	+	-	Nenhum
Vírus da caxumba	Parotite, meningite	Um	Sim	+	-	Nenhum
Rinovírus	Resfriado comum	Vários	Não	-	-	Nenhum
Coronavírus	Resfriado comum, SARS ²	Três	Não	-	-	Nenhum
Vírus coxsackie	Herpangina, pleurodinia, miocardite	Vários	Não	-	-	Nenhum
Vírus de DNA						
Vírus do herpes simples tipo 1	Gengivostomatite	Um	Não	-	+	Aciclovir em pacientes imunodeficientes
Vírus Epstein-Barr	Mononucleose infecciosa	Um	Sim	-	+	Nenhum
Vírus varicela-zoster	Catapora, zoster	Um	Sim ³	-	+	Aciclovir em pacientes imunodeficientes
Adenovírus	Faringite, pneumonia	Vários	Não	+ ⁴	+	Nenhum

¹Influenzavírus, vírus da parainfluenza, vírus sincicial respiratório, vírus da rubéola, vírus do sarampo, vírus da caxumba e coronavírus são vírus de RNA envelopados, descritos neste capítulo.

²SARS; síndrome respiratória severa aguda.

³Imunidade permanente contra varicela (catapora), mas não contra zoster (herpes).

⁴Somente para recrutas militares.

Tabela 39-3 Características clínicas de certos vírus de RNA envelopados

Vírus	Ocorrência de erupção	Formação de células gigantes	Tipo de vacina	Imunoglobulinas comumente utilizadas
Influenza	Não	Não	Morta	Não
Sincicial respiratório	Não	Sim	Nenhuma	Não
Sarampo	Sim	Sim	Viva	Não
Rubéola	Sim	Não	Viva	Não
Raiva	Não	Não	Morta	Sim

baseadas no rearranjo de segmentos do genoma de RNA, e (2) derivas antigênicas, que são modificações menores, baseadas em mutações no genoma de RNA. Observe que, no rearranjo, segmentos completos de RNA são trocados, cada um codificando uma única proteína, por exemplo, a hemaglutinina (Figura 39-1).

Os influenzavírus possuem duas proteínas de matriz: a proteína de matriz M1 situa-se entre os segmentos nucleoproteicos internos e o envelope e confere integridade estrutural. A **proteína de matriz M2 forma um canal iônico**

entre o interior do vírus e o ambiente externo. Esse canal iônico desempenha papel essencial no **desencapsidamento do vírion** após sua entrada na célula. Transporta prótons ao interior do vírion, provocando a ruptura do envelope e permitindo a migração do nucleocapsídeo com o genoma de RNA para o núcleo.

Os influenzavírus possuem antígenos **grupo-específicos** e **tipo-específicos**.

(1) A ribonucleoproteína interna é o antígeno grupo-específico que distingue os influenzavírus A, B e C.

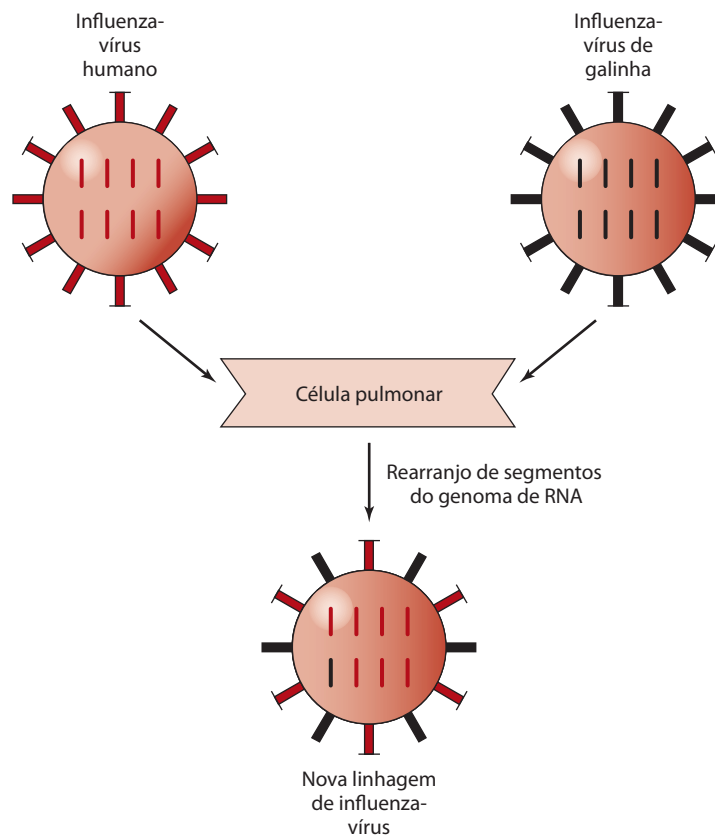


Figura 39-1 Alteração antigênica em influenzavírus. Uma linhagem humana de influenzavírus contendo o gene codificador de um tipo antigênico de hemaglutinina (cor laranja) infecta a mesma célula pulmonar que uma linhagem de influenzavírus de galinha, contendo o gene codificador de um tipo antigênico de hemaglutinina distinto (cor preta). Há o rearranjo dos segmentos de RNA genômicos que codificam a hemaglutinina e uma nova linhagem de influenzavírus é produzida, contendo o tipo de hemaglutinina (cor preta) do vírus de galinhas.

(2) A hemaglutinina e a neuraminidase são os antígenos tipo-específicos, situados na superfície. Anticorpos contra a hemaglutinina neutralizam a infectividade do vírus (e previnem a doença), ao contrário dos anticorpos contra o antígeno grupo-específico (situado internamente). Anticorpos contra a neuraminidase não neutralizam a infectividade, mas reduzem a doença, talvez pela diminuição na quantidade de vírus liberados da célula infectada, desse modo, reduzindo a disseminação.

Um determinante da virulência desse vírus consiste em uma proteína não estrutural, denominada NS 1, codificada pelo RNA genômico do influenzavírus. NS 1 exerce diversas funções, porém aquela pertinente à virulência reside em sua capacidade de inibir a produção de mRNA de interferon. Como resultado, as defesas inatas são reduzidas e, correspondentemente, a virulência viral é intensificada.

Várias espécies de animais (p.ex., aves aquáticas, galinhas, suínos e cavalos) possuem seus próprios influenzavírus A. Esses **vírus de animais são a fonte dos segmentos de RNA** que codificam os variantes de alterações antigênicas que causam epidemia entre os humanos. Por exemplo, quando um influenzavírus A aviário e um humano infectam a mesma célula (p.ex., trato respiratório de um agricultor), pode ocorrer um rearranjo e surgir um novo variante do vírus A humano, carregando a hemaglutinina do vírus aviário.

Evidências sugerem que aves aquáticas são uma fonte comum desses novos genes e do evento de rearranjo que propicia a ocorrência de novas linhagens humanas em porcos. São encontrados 16 tipos de HA (H1 a H16) e 9 tipos de NA (N1 a N9) em aves aquáticas. Em seres humanos, predominam três tipos de HA (H1, H2 e H3) e dois tipos de NA (N1 e N2).

Uma vez que o influenzavírus B é um vírus apenas de humanos, não há fonte animal de novos segmentos de RNA. Desse modo, o influenzavírus B não sofre alterações antigênicas. Todavia, sofre deriva antigênica suficiente para que a linhagem atual deva ser incluída na nova versão da vacina contra a gripe produzida a cada ano. O influenzavírus B não compartilha antígenos com o influenzavírus A.

A/Filipinas/82 (H3N2) ilustra a nomenclatura dos influenzavírus. "A" refere-se ao grupo antigênico. Seguem-se a localização e o ano de isolamento do vírus. H3N2 é a denominação dos tipos de hemaglutinina (H) e neuraminidase (N). As linhagens H1N1 e H3N2 de influenzavírus A atualmente são as mais comuns, sendo as linhagens incluídas na vacina atual. A linhagem H2N2 causou uma pandemia em 1968.

Em 1997, a linhagem H5N1, que causa **gripe aviária** principalmente em galinhas, foi responsável por uma forma agressiva de gripe humana com taxa de mortalidade elevada em Hong Kong. No inverno de 2003-2004, um surto de gripe aviária causada pela linhagem H5N1 causou a morte de milhares de galinhas em diversos países da Ásia. Milhões de galinhas foram abatidas na tentativa de interromper a dis-

seminação da doença. Entre 2003 e fevereiro de 2008, o número de casos em humanos de gripe por H5N1 foi de 359, dos quais 226 morreram, uma taxa de mortalidade de 63%. Observe que esses 359 indivíduos foram infectados diretamente a partir de galinhas. Tanto as secreções respiratórias como o guano de galinha contêm vírus infecciosos. A disseminação interpessoal da linhagem H5N1 ocorre raramente, entretanto ainda representa preocupação, uma vez que pode aumentar drasticamente caso ocorra o rearranjo com as linhagens adaptadas aos humanos. Em 2005, o vírus H5N1 disseminou-se da Ásia para a Sibéria e o Leste Europeu, onde foi responsável pela morte de milhares de aves, porém não causou doença em humanos.

Até o momento deste relato (janeiro de 2008), não ocorreram casos de gripe humana causada pelo vírus H5N1 nos Estados Unidos. Contudo, ocorreram dois casos de gripe humana causada por uma linhagem H7N2 do vírus da gripe aviária. Em 2005, o RNA do vírus responsável pela pandemia de 1918 foi sequenciado e revelou semelhanças com as linhagens da gripe aviária.

A capacidade da linhagem H5N1 infectar galinhas (e outras aves) mais efetivamente que humanos deve-se à presença de um determinado tipo de receptor viral ao longo da mucosa do trato respiratório da galinha. Contrariamente, os humanos apresentam esse tipo de receptor apenas nos alvéolos, e não no trato respiratório superior. Isso explica por que os humanos raramente são infectados pela linhagem H5N1. Contudo, quando a exposição é intensa, o vírus é capaz de alcançar os alvéolos, causando pneumonia severa.

A virulência da linhagem H5N1 é significativamente maior que a das linhagens H1N1 e H3N2, que vêm causando doenças em humanos há vários anos. Isso é atribuído a duas características da linhagem H5N1, ou seja, a resistência relativa ao interferon e a maior indução de citocinas, especialmente TNF. Acredita-se que o aumento de citocinas medeia a patogênese da pneumonia e da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) observada na infecção por H5N1.

A linhagem H5N1 é sensível aos inibidores de neuraminidase, oseltamivir (Tamiflu) e zanamivir (Relenza), mas não à amantadina e rimantidina, fármacos que inibem a penetração (ver a seguir a seção Tratamento). Tamiflu é o fármaco de escolha para tratamento e prevenção. Não há vacina humana contra a linhagem H5N1, embora exista uma para o uso em espécies aviárias.

Resumo do ciclo replicativo

O vírus adsorve-se à célula quando a hemaglutinina interage com receptores de ácido siálico da superfície celular. (A hemaglutinina na superfície do vírion é clivada por proteases extracelulares, originando uma hemaglutinina modificada que medeia de fato a ligação à superfície da célula.) O vírus então penetra na célula em vesículas, sendo desencapsidado no interior de um endossomo. O desnudamento é facilitado pelo baixo pH no interior do endossomo. Prótons atravessam

sam o canal iônico formado pela proteína M2 que atinge o interior do vírion. Isso rompe o envelope do vírion e libera a entrada do nucleocapsídeo no citoplasma e a migração ao núcleo, onde o genoma de RNA é transcrito.

No núcleo, a RNA polimerase do vírion transcreve os oitos segmentos genômicos em oito mRNAs. A síntese dos oitos mRNAs ocorre no núcleo, uma vez que se requer um “cap” metilado na guanosina. O cap é obtido a partir de RNAs nucleares da célula, em um processo denominado “cap snatching”. A maioria dos mRNAs desloca-se para o citoplasma, onde são traduzidos em proteínas virais. Alguns dos mRNAs virais permanecem no núcleo, atuando como molde para a síntese dos genomas de RNA de fita negativa da progênie de vírions. A replicação dos genomas da progênie é realizada por uma subunidade da RNA polimerase viral (que atua como replicase) distinta daquela que atuou inicialmente como transcriptase na síntese dos mRNAs. Duas proteínas recém-sintetizadas, a proteína NP e a proteína de matriz, ligam-se ao genoma de RNA da progênie no núcleo, e esse complexo é transportado ao citoplasma.

A ribonucleoproteína helicoidal é montada no citoplasma, a proteína de matriz medeia a interação do nucleocapsídeo com o envelope, e o vírion é liberado da célula por brotamento a partir da membrana celular externa, no sítio onde estão situadas a hemaglutinina e a neuraminidase. A neuraminidase atua na liberação do vírus ao clivar o ácido neurâmico da superfície celular no sítio de brotamento da progênie de vírions. Os influenzavírus, vírus da hepatite delta e retrovírus são os **únicos vírus de RNA** que apresentam um estágio importante de replicação que ocorre no **núcleo**.

Transmissão e epidemiologia

O vírus é transmitido por **gotículas respiratórias disseminadas pelo ar**. A capacidade do influenzavírus A causar epidemias depende de modificações antigênicas na hemaglutinina e neuraminidase. Conforme mencionado anteriormente, o influenzavírus A sofre tanto alterações antigênicas mais significativas, como derivas antigênicas menores. Variantes por alterações antigênicas surgem com pouca frequência, enquanto variantes por deriva surgem a cada ano. A última alteração antigênica importante responsável por uma pandemia em humanos ocorreu em 1968, quando o tipo de H3N2 emergiu. Epidemias e pandemias (epidemias mundiais) ocorrem quando a antigenicidade do vírus modificou-se o suficiente, de modo que a imunidade pré-existente de vários indivíduos deixa de ser efetiva. A antigenicidade dos influenzavírus B sofre deriva antigênica, mas não alteração antigênica. As modificações antigênicas exibidas pelos influenzavírus B são menos dramáticas e menos frequentes que aquelas do influenzavírus A.

A gripe ocorre principalmente nos meses de inverno, quando a gripe e a pneumonia bacteriana secundária à gripe causam número significativo de óbitos, especialmente em idosos. A morbidade da gripe em crianças com menos de 2

anos é também muito alta, inferior apenas à morbidade em idosos. No hemisfério sul, por exemplo, na Austrália e na Nova Zelândia, a gripe ocorre principalmente nos meses do inverno, de junho a agosto.

Patogênese e imunidade

Após o vírus ter sido inalado, a neuraminidase degrada a camada protetora de muco, permitindo que o vírus tenha acesso às células dos tratos respiratórios superior e inferior. A infecção é limitada principalmente a essa região, uma vez que as proteases que clivam a hemaglutinina situam-se no trato respiratório. Apesar dos sintomas sistêmicos, a viremia raramente ocorre. Os sintomas sistêmicos, como mialgias severas, são decorrentes da circulação de citocinas no sangue. Não há necrose das camadas superficiais do epitélio respiratório. A pneumonia por influenzavírus, uma complicação da gripe, apresenta localização intersticial.

A imunidade depende principalmente de IgA secretória no trato respiratório. IgG é também produzida, sendo, porém, menos protetora. Células T citotóxicas também desempenham papel protetor.

Achados clínicos

Após um período de incubação de 24-48 horas, manifestam-se subitamente febre, mialgias, cefaleia, faringite e tosse. Mialgias severas (dores musculares) associadas a sintomas do trato respiratório são típicas da gripe. Vômito e diarreia são raros. Os sintomas geralmente regridem espontaneamente em 4-7 dias, entretanto pneumonia gripal ou bacteriana pode complicar o curso. Uma das complicações bem conhecidas da gripe consiste em pneumonia causada por *Staphylococcus aureus*.

A **síndrome de Reye**, caracterizada por encefalopatia e degeneração hepática, é uma complicação rara de risco à vida em crianças após algumas infecções virais, particularmente influenza B e catapora. A administração de aspirina para reduzir a febre em infecções virais foi associada à patogênese da síndrome de Reye.

Diagnóstico laboratorial

Embora a maioria dos diagnósticos de gripe seja realizada com base clínica, existem testes laboratoriais. Os vírus podem ser detectados em espécimes, como lavados nasais ou de garganta, swabs nasais ou de garganta, e escarro, por técnicas variadas, como testes diretos com anticorpos fluorescentes, reação de polimerização em cadeia (PCR, do inglês, *polymerase chain reaction*) ou testes de cultura celular. Diversos testes rápidos, adequados a um laboratório de consultórios médicos, são também disponíveis. Dois testes (FLU OIA e Teste QUICKVUE de Influenza) baseiam-se na detecção de antígenos virais com o uso de anticorpos monoclonais, enquanto um terceiro teste (ZSTATFLU) baseia-se na detecção da neuraminidase viral pelo uso de um substrato colorido da enzima. A justificativa para o uso dos testes rápidos é que o tratamento com inibi-

dores da neuraminidase deve ser instituído no período de 48 horas a partir da manifestação dos sintomas.

A gripe pode também ser diagnosticada pela detecção de anticorpos no soro do paciente. Um aumento no título de anticorpos em pelo menos quatro vezes entre as amostras de soro coletadas no início da doença e após 10 dias é suficiente para o diagnóstico. Os testes de inibição da hemaglutinação ou de fixação do complemento (CF, do inglês, *complement fixation*) podem ser utilizados para avaliar o título de anticorpos.

Tratamento

O uso de amantadina (Symmetrel) é aprovado tanto no tratamento como na prevenção da influenza A. Entretanto, 90% das linhagens existentes nos Estados Unidos são resistentes à amantadina (e rimantidina, ver a seguir), de modo que esses fármacos deixaram de ser recomendados. Eles bloqueiam o canal iônico de M2, inibindo, assim, o desencapsidamento. A resistência é causada principalmente por mutações pontuais no gene da proteína M2. A principal indicação da amantadina consiste na prevenção da gripe em uma população confinada, idosa e não imunizada, como em asilos, onde a gripe pode representar um risco à vida.

Observe que a amantadina é eficiente apenas contra a influenza A e não contra influenza B. Um derivado de amantadina, **rimantadina** (Flumadine), também pode ser utilizado no tratamento e na prevenção de influenza A, e exibe menos efeitos colaterais que amantadina. Observe que, para a prevenção da gripe, a vacina ainda é preferível em comparação aos fármacos citados.

Oseltamivir (Tamiflu) e zanamivir (Relenza) são também utilizados no tratamento e na prevenção da gripe. Pertencem a uma classe de fármacos denominados inibidores da neuraminidase e atuam inibindo a liberação de vírus a partir de células infectadas. Isso limita a infecção por reduzir a disseminação de vírus de uma célula a outra. São efetivos contra os influenzavírus A e B, ao contrário da amantadina, eficaz apenas contra o influenzavírus A. Em geral, linhagens H5N1 de influenzavírus, responsáveis pela gripe aviária, são resistentes a amantadina e rimantidina, porém sensíveis a oseltamivir e zanamivir. Relenza é administrado diretamente no trato respiratório por inalação, enquanto Tamiflu é administrado por via oral. Estudos clínicos revelaram que esse fármaco reduz a duração dos sintomas em 1-2 dias. Para um tratamento efetivo, devem ser administrados no período de 48 horas, a partir da manifestação dos sintomas. Linhagens de influenzavírus resistentes a zanamivir e oseltamivir são incomuns.

Prevenção

A principal forma de prevenção é a **vacina**, a qual contém influenzavírus A e B, tipicamente duas linhagens A e uma linhagem B. As duas linhagens A são isolados recentes de H1N1 e H3N2. A vacina é geralmente reformulada a cada ano, a fim de conter linhagens antigênicas recentes. Tanto

as vacinas mortas como as vivas (ver a seguir) contêm duas linhagens A e uma linhagem B de influenzavírus.

Nos Estados Unidos, há dois tipos de vacinas contra a gripe. A vacina utilizada há vários anos consiste em uma vacina morta contendo subunidades proteicas virais purificadas (hemaglutinina e neuraminidase). O vírus é inativado com formaldeído e tratado com um solvente lipídico que desagrega os vírions. Esse tipo de vacina é disponível em duas versões: uma denominada vacina de “vírus partidos” e a outra, vacina de “subunidades purificadas”. Essas vacinas são administradas via intramuscular.

A nova vacina, aprovada em 2003, é uma vacina viva que contém mutantes termossensíveis de influenzavírus A e B. Esses mutantes termossensíveis podem replicar-se na mucosa nasal menos quente (33°C) onde induzem IgA, mas não no trato respiratório inferior mais quente (37°C). Os vírus vivos na vacina, portanto, imunizam, mas não causam doença. Essa vacina é administrada na forma de spray nasal (“vaporização nasal”).

Observe que a vacina morta não é um bom imunógeno, uma vez que há pouca produção de IgA e o título de IgG é relativamente baixo. A proteção perdura por apenas 6 meses. Doses de reforço anuais são recomendadas e devem ser administradas antes da estação da gripe, por exemplo, em outubro. Essas doses também propiciam uma oportunidade de imunização contra as modificações antigênicas mais recentes. A vacina deve ser administrada a indivíduos com idade acima de 50 anos, crianças com 6-23 meses e indivíduos com doenças crônicas, particularmente com comprometimentos respiratório e cardiovascular. Também deve ser administrada a profissionais da área de saúde que possivelmente podem transmitir o vírus a indivíduos sob alto risco. Em 1994, as recomendações de vacinação foram ampliadas a fim de incluir todos os indivíduos interessados em reduzir o risco de serem acometidos por gripe.

Um efeito colateral da vacina contra a gripe utilizada nos anos 1970, contendo a linhagem da gripe suína (Asw/Nova Jersey), consistia em maior risco da síndrome de Guillain-Barré, que se caracteriza por paralisia ascendente. A análise dos efeitos colaterais das vacinas contra a gripe em uso durante os últimos 10 anos não revelou aumento no risco da síndrome de Guillain-Barré.

Além da vacina, a gripe pode ser prevenida com o uso de três dos fármacos (amantadina, rimantidina e oseltamivir) descritos anteriormente, na seção que discute o tratamento. Eles são particularmente úteis em pessoas idosas não imunizadas que podem ter sido expostas. Observe que esses fármacos não devem ser considerados substitutos à vacina. A imunização corresponde ao mecanismo de prevenção mais confiável.

■ PARAMIXOVÍRUS

A família dos paramixovírus contém quatro patógenos humanos importantes: vírus do sarampo, vírus da caxumba,

vírus sincicial respiratório (RSV, do inglês, *respiratory syncycial virus*) e vírus da parainfluenza. Diferem dos ortomixovírus porque seus genomas não são segmentados, apresentam diâmetro maior e suas espículas de superfície são diferentes (Tabela 39-1).

Os paramixovírus são compostos por **um segmento** de RNA de fita simples, um nucleocapsídeo helicoidal e um envelope lipoproteico externo. O vírion contém uma **RNA polimerase** RNA-dependente, que transcreve o genoma de **polaridade negativa** em mRNA. O genoma, portanto, não é infeccioso. O envelope é recoberto por espículas, que contém hemaglutinina, neuraminidase ou uma proteína de fusão que provoca fusão celular e, em alguns casos, hemólise (Tabela 39-4).

VÍRUS DO SARAMPO

Doença

Este vírus causa o sarampo, doença caracterizada por uma erupção maculopapular. Ocorre principalmente na infância. (Ver descrição mais detalhada em “Achados Clínicos”).

Propriedades importantes

O RNA genômico e o nucleocapsídeo do vírus do sarampo são de um paramixovírus típico (ver anteriormente). O vírion apresenta dois tipos de espículas no envelope, uma com atividade de hemaglutinação e a outra com atividade de fusão celular e hemolítica (Tabela 39-4). Apresenta um único sorotipo, e a hemaglutinina é o antígeno contra o qual os anticorpos neutralizantes são dirigidos. Os humanos são os hospedeiros naturais.

Resumo do ciclo replicativo

Após a adsorção à superfície celular por meio de sua hemaglutinina, o vírus penetra, é desencapsidado, e a RNA polimerase do vírion transcreve o genoma de fita negativa em mRNA. São sintetizados múltiplos mRNAs, sendo cada um traduzido nas proteínas virais específicas; não é produzida qualquer poliproteína análoga àquela sintetizada por poliovírus. O nucleocapsídeo helicoidal é montado, a proteína de matriz medeia a interação com o envelope, e o vírus é liberado por brotamento a partir da membrana celular.

Transmissão e epidemiologia

O vírus do sarampo é transmitido por **gotículas respiratórias** produzidas por tosse ou espirro, tanto durante o período prodromico quanto por alguns dias após o surgimento da erupção. O sarampo ocorre em nível mundial, geralmente em surtos a cada 2-3 anos, quando o número de crianças suscetíveis atinge um alto nível. A taxa de acometimento é uma das mais altas dentre as doenças virais; a maioria das crianças contrai a doença clínica por exposição. Quando o vírus é introduzido em uma população que não foi acometida por sarampo, como os habitantes das ilhas havaianas por volta de 1800, ocorrem epidemias devastadoras. Em crianças malnutridas, especialmente aquelas de países em desenvolvimento, o sarampo é uma doença muito mais grave do que em crianças em bom estado nutricional. A deficiência de vitamina A é especialmente importante, e a suplementação dessa vitamina reduz significativamente a severidade do sarampo. Pacientes com reduzida imunidade mediada por células, por exemplo, pacientes com AIDS, apresentam quadro severo e de risco à vida quando contraem sarampo.

Patogênese e imunidade

Após infectar as células de revestimento do trato respiratório superior, o vírus atinge a corrente sanguínea e infecta as células reticuloendoteliais, onde se replica novamente. Dissemina-se, então, até a pele através do sangue. A **erupção** é causada principalmente pelas células T citotóxicas que atacam as células endoteliais vasculares cutâneas infectadas pelo vírus do sarampo. A vasculite mediada por anticorpos também pode desempenhar um papel. Logo após o surgimento da erupção, o vírus não pode mais ser recuperado e o paciente não o dissemina a terceiros. **Células gigantes multinucleadas**, formadas como resultado da proteína de fusão das espículas, são características das lesões.

A **imunidade permanente** ocorre em indivíduos acometidos pela doença. Embora anticorpos IgG possam desempenhar um papel na neutralização dos vírus durante o estágio de viremia, a imunidade mediada por células é mais importante. A importância da imunidade mediada por células é demonstrada pelo fato de crianças agamaglobulinêmicas apresentarem um curso normal da doença, posteriormente tornarem-se imunes e serem protegidas pela imunização.

Tabela 39-4 Espículas do envelope de paramixovírus

Vírus	Hemaglutinina	Neuraminidase	Proteína de fusão ¹
Vírus do sarampo	+	-	+
Vírus da caxumba ²	+	+	+
Vírus sincicial respiratório	-	-	+
Vírus da parainfluenza ²	+	+	+

¹As proteínas de fusão dos vírus do sarampo e da caxumba são também hemolisinas.

²Nos vírus da caxumba e da parainfluenza, a hemaglutinina e neuraminidase situam-se na mesma espícula, enquanto a proteína de fusão encontra-se em uma espícula distinta.

Anticorpos maternos atravessam a placenta e as crianças encontram-se protegidas durante os primeiros 6 meses de vida.

A infecção pelo vírus do sarampo pode **deprimir transitoriamente a imunidade mediada por células** contra outros micro-organismos intracelulares, como *Mycobacterium tuberculosis*, levando a uma perda na reatividade de teste cutâneo PPD, reativação de organismos dormentes e doença clínica. O mecanismo proposto para esse achado incomum é que, quando o vírus do sarampo se liga ao seu receptor (denominado CD46) na superfície de macrófagos humanos, a produção de IL-12, necessária para que ocorra a imunidade mediada por células, é suprimida.

Achados clínicos

Após um período de incubação de 10-14 dias, ocorre uma fase prodrômica caracterizada por febre, conjuntivite (provocando fotofobia), secreção nasal e tosse. **Manchas de Koplik** são lesões vermelhas brilhantes com um ponto branco central, localizadas na mucosa bucal, sendo virtualmente diagnósticas. Após poucos dias, surge uma erupção maculopapular na face, que progride gradualmente pelo corpo até as extremidades inferiores, incluindo as regiões palmares e plantares. A erupção adquire tonalidade marrom após alguns dias.

As complicações do sarampo podem ser bastante severas. A encefalite ocorre com uma taxa de 1 por 1.000 casos de sarampo. A taxa de mortalidade da encefalite é de 10%, e ocorrem sequelas permanentes, como surdez e deficiência mental, em 40% dos casos. Além disso, ocorrem pneumonia primária associada ao sarampo (células gigantes) e pneumonia bacteriana secundária. Otite média bacteriana é bastante comum. Panencefalite esclerosante subaguda (PEES) é uma doença fatal rara do sistema nervoso central que se manifesta vários anos após o sarampo (ver Capítulo 44).

O sarampo em gestantes leva a um maior risco de natimortos que de anomalias congênitas. A infecção do feto pelo vírus do sarampo é mais grave que a infecção pelo vírus da rubéola, de modo que a primeira tipicamente causa morte fetal, enquanto a última é responsável por anomalias congênitas.

Sarampo atípico ocorre em alguns indivíduos que receberam a vacina morta e foram subsequentemente infectados pelo vírus do sarampo. É caracterizado por uma erupção atípica, com ausência das manchas de Koplik. Uma vez que a vacina morta não é utilizada há vários anos, o sarampo atípico ocorre apenas em adultos, sendo pouco frequente.

Diagnóstico laboratorial

A maioria dos diagnósticos é realizada com base clínica, entretanto o vírus pode ser isolado em culturas celulares; um aumento superior a quatro vezes no título de anticorpos pode ser utilizado no diagnóstico de casos difíceis.

Tratamento

Não existe terapia antiviral disponível.

Prevenção

A prevenção baseia-se na imunização com a **vacina viva atenuada**. A vacina é efetiva e causa poucos efeitos colaterais. É administrada por via subcutânea em crianças aos 15 meses de idade, geralmente em combinação com as vacinas contra rubéola e caxumba. A vacina não deve ser administrada às crianças antes dos **15 meses, uma vez que anticorpos maternos presentes na criança podem neutralizar o vírus** e reduzir a resposta imune. Uma vez que a imunidade pode ser reduzida, recomenda-se uma **dose de reforço**. A vacina contém vírus vivos, portanto não deve ser administrada em indivíduos imunocomprometidos ou gestantes. A vacina reduziu significativamente o número de casos de sarampo nos Estados Unidos; foram relatados apenas 138 casos de sarampo em 1997. Contudo, ainda ocorrem surtos entre indivíduos não imunizados, por exemplo, crianças de cidades do interior e de países em desenvolvimento.

A vacina morta não deve ser utilizada. Imunoglobulinas podem ser utilizadas para modificar a doença quando administradas a indivíduos não imunizados precocemente, no período de incubação, o que é especialmente necessário quando os indivíduos não imunizados encontram-se imunocomprometidos.

VÍRUS DA CAXUMBA

Doença

Este vírus causa caxumba, doença caracterizada por edema da glândula parótida, que ocorre principalmente na infância (ver descrição completa em “Achados Clínicos”).

Propriedades importantes

O RNA genômico e o nucleocapsídeo são aqueles de um paramixovírus típico. O vírion apresenta dois tipos de espículas de envelope, uma com atividade de hemaglutinina e de neuraminidase, e a outra com atividade de fusão celular e hemolítica (Tabela 39-4).

O vírus apresenta um único sorotipo. O anticorpo neutralizante é dirigido contra a hemaglutinina. A proteína interna do nucleocapsídeo corresponde ao antígeno S (solúvel) detectado no teste de fixação do complemento utilizado no diagnóstico. Os humanos são os hospedeiros naturais.

Resumo do ciclo replicativo

A replicação é similar àquela do vírus do sarampo (ver página 277).

Transmissão e epidemiologia

O vírus da caxumba é transmitido por gotículas respiratórias. A caxumba ocorre em nível mundial, com um pico de incidência durante o inverno. Cerca de 30% das crianças apresentam infecção subclínica (inaparente), a qual confere imunidade. Foram relatados apenas 683 casos de caxumba

nos Estados Unidos em 1997, o que foi atribuído ao amplo uso da vacina.

Patogênese e imunidade

O vírus infecta o trato respiratório superior e, em seguida, dissemina-se por meio do sangue e infecta as glândulas parótidas, os testículos, os ovários, o pâncreas e, em alguns casos, as meninges. Alternativamente, o vírus pode ascender a partir da mucosa bucal até a glândula parótida pelo duto de Stensen.

A **imunidade permanente** ocorre nos indivíduos acometidos pela doença. Existe uma crença popular equivocada de que a caxumba unilateral pode ser seguida por caxumba no lado oposto. A caxumba ocorre apenas uma vez; casos subsequentes de parotite podem ser causados por outros vírus, como os vírus da parainfluenza, por bactérias, e por cálculos nos dutos. Anticorpos maternos atravessam a placenta e conferem proteção durante os primeiros seis meses de vida.

Achados clínicos

Após um período de incubação de 18-21 dias, um estágio prodrômico de febre, mal-estar geral e anorexia é seguido por edema unilateral ou bilateral doloroso das glândulas parótidas. Há um aumento característico da dor na parótida durante a ingestão de sucos cítricos. A doença é tipicamente benigna e regride espontaneamente no período de 1 semana.

Duas complicações são importantes. Uma é a orquite em homens na pós-puberdade, que, quando bilateral, pode resultar em esterilidade. Homens na pós-puberdade apresentam uma túnica albugínea fibrosa, que resiste à expansão, causando, assim, necrose por pressão dos espermatozoides. A orquite unilateral, embora bastante dolorosa, não provoca esterilidade. A outra complicação é a meningite, geralmente benigna, autolimitante e sem sequelas. O vírus da caxumba, vírus coxsackie e echovírus são as três causas mais frequentes de meningite viral (asséptica). O amplo uso da vacina nos Estados Unidos levou a uma significativa redução na incidência de meningite devido à caxumba.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico de caxumba em geral é realizado clinicamente, contudo existem testes laboratoriais para confirmação. O vírus pode ser isolado em cultura celular da saliva, do liquor ou da urina. Além disso, um aumento em quatro vezes no título de anticorpos, tanto na inibição da hemaglutinação como no teste CF, é diagnóstico. Um único teste CF que analisa antígenos S e V (viral) também pode ser utilizado. Uma vez que anticorpos contra o antígeno S surgem precocemente e são de pequena duração, sua presença indica infecção em curso. Quando apenas anticorpos V são encontrados, o paciente foi acometido por caxumba no passado.

Um teste cutâneo para caxumba baseado na hipersensibilidade tardia pode ser utilizado para detectar infecção prévia, embora testes sorológicos sejam preferidos. O teste cutâneo para caxumba é amplamente utilizado para determinar se a imunidade mediada por células do paciente é competente.

Tratamento

Não existe terapia antiviral contra a caxumba.

Prevenção

A prevenção consiste na imunização com a **vacina viva atenuada**. A vacina é efetiva e de longa duração (pelos menos 10 anos) e provoca poucos efeitos colaterais. São recomendadas duas imunizações, uma aos 15 meses e uma dose de reforço aos 4-6 anos, geralmente em combinação com as vacinas contra sarampo e rubéola. Por tratar-se de uma vacina viva, não deve ser administrada a indivíduos imunocomprometidos e gestantes. A imunoglobulina não é útil para prevenir ou mitigar a orquite por caxumba.

VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

Doenças

O vírus sincicial respiratório (RSV) é a causa mais importante de pneumonia e bronquiolite em bebês. É também uma causa importante de otite média em crianças e de pneumonia em idosos e pacientes com doenças cardiopulmonares crônicas.

Propriedades importantes

O RNA genômico e o nucleocapsídeo são aqueles de um paramixovírus típico (Tabela 39-1). Suas espículas de superfície são **proteínas de fusão**, e não hemaglutininas ou neuraminidases (Tabela 39-4). A proteína de fusão provoca fusão das células, originando **células gigantes multinucleadas (sincícios)**, que dão origem à denominação do vírus.

Os humanos são os hospedeiros naturais do RSV. Durante vários anos, acreditou-se na existência de um único sorotipo; todavia, dois sorotipos, denominados subgrupo A e subgrupo B, foram detectados em testes com anticorpos monoclonais. Anticorpos contra a proteína de fusão neutralizam a infectividade.

Resumo do ciclo replicativo

A replicação é similar àquela do vírus do sarampo (ver página 277).

Transmissão e epidemiologia

A transmissão ocorre por **gotículas respiratórias** e pelo contato direto das mãos contaminadas com o nariz ou a boca. O RSV causa **surtos** de infecções respiratórias a cada inverno, contrariamente a vários outros vírus de “resfriados”, que retornam à comunidade em intervalos de poucos anos. É

encontrado em nível mundial e praticamente todos os indivíduos já foram infectados por volta dos três anos de idade. O RSV também causa surtos de infecções respiratórias em **bebês hospitalizados**; esses surtos podem ser controlados pela lavagem das mãos e pelo uso de luvas, interrompendo a transmissão pelos profissionais de saúde.

Patogênese e imunidade

A infecção por RSV em **bebês é mais grave** do que em crianças maiores e adultos, e frequentemente envolve o trato respiratório inferior. A infecção é localizada no trato respiratório, não ocorrendo viremia.

A doença grave em bebês pode exibir um mecanismo **imunopatogênico**. Anticorpos maternos transmitidos à criança podem reagir com o vírus, formar complexos imunes e danificar as células do trato respiratório. Testes com uma vacina morta resultaram em doença mais severa, achado inesperado que fundamenta tal mecanismo.

A maioria dos indivíduos apresenta múltiplas infecções por RSV, indicando que a imunidade é incompleta. A razão para esse fato é desconhecida, entretanto não se deve à variação antigênica do vírus. Anticorpos IgA respiratórios reduzem a frequência de infecção por RSV à medida que o indivíduo envelhece.

Achados clínicos

Em bebês, o RSV é uma importante causa de doenças do trato respiratório inferior, como bronquiolite e pneumonia. O RSV é também uma importante causa de otite média em crianças pequenas. Em crianças maiores, assim como em adultos jovens saudáveis, RSV causa infecções do trato respiratório, como o resfriado comum e bronquite. Entretanto, em idosos (indivíduos com idade acima de 65 anos) e adultos com doenças cardiopulmonares crônicas, RSV causa doença severa do trato respiratório inferior, incluindo pneumonia.

Diagnóstico laboratorial

Um imunoensaio com enzimas (“teste rápido para antígenos”), que detecta a presença de antígenos de RSV em secreções respiratórias, é comumente utilizado. A presença do vírus pode ser detectada por imunofluorescência de esfregaços do epitélio respiratório, ou pelo isolamento em cultura celular. O efeito citopático na cultura celular é caracterizado pela formação de células gigantes multinucleadas. Um aumento no título de anticorpos em pelo menos quatro vezes é também diagnóstico. Um teste de reação de polimerização em cadeia de transcriptase reversa (RRT-PCR, do inglês, *reverse transcriptase polymerase chain reaction*) também encontra-se disponível.

Tratamento

Ribavirin (Virasole) em aerossol é recomendado para bebês hospitalizados com doença severa, mas há dúvidas quanto a sua efetividade. Uma combinação de ribavirin e globulinas hiperimunes contra RSV pode ser mais efetiva.

Prevenção

Não existe vacina. Tentativas prévias de proteção com uma vacina morta resultaram em aumento na severidade dos sintomas. A imunização passiva com anticorpos monoclonais dirigidos contra a proteína de fusão de RSV (palivizumab, Synagis) pode ser utilizada como profilaxia em bebês prematuros ou imunocomprometidos. Globulinas hiperimunes (RespiGam) encontram-se também disponíveis como profilaxia para esses bebês e para crianças com doença pulmonar crônica. Surtos nosocomiais podem ser limitados pela lavagem das mãos e pelo uso de luvas.

VÍRUS DA PARAINFLUENZA

Doenças

Estes vírus causam crupe (laringotraqueobronquite aguda), laringite, bronquiolite e pneumonia em crianças, bem como uma doença semelhante ao resfriado comum em adultos.

Propriedades importantes

O RNA genômico e nucleocapsídeo são aqueles de um paramixovírus típico (Tabela 39-1). As espículas de superfície consistem em hemaglutinina (H), neuraminidase (N) e proteínas de fusão (F) (Tabela 39-4). A proteína de fusão medeia a formação de células gigantes multinucleadas. As proteínas H e N encontram-se na mesma espícula; a proteína F situa-se em uma espícula distinta. Humanos e animais são infectados pelos vírus da parainfluenza, mas as linhagens animais não infectam humanos. Há quatro tipos de vírus da parainfluenza, diferenciados quanto à antigenicidade, ao efeito citopático e à patogenicidade (ver a seguir). Anticorpos contra a proteína H ou proteína F neutralizam a infectividade.

Resumo do ciclo replicativo

A replicação é similar àquela do vírus do sarampo (ver página 277).

Transmissão e epidemiologia

Estes vírus são transmitidos por **gotículas respiratórias**. Causam doença em nível mundial, principalmente nos meses de inverno.

Patogênese e imunidade

Estes vírus causam doença do trato respiratório superior e inferior, sem viremia. Uma grande proporção das infecções é subclínica. Os vírus da parainfluenza 1 e 2 são **importantes causas de crupe**. O vírus da parainfluenza 3 é o isolado mais comum de crianças com infecção do trato respiratório inferior nos Estados Unidos. O vírus da parainfluenza 4 raramente causa doença, exceto o resfriado comum.

Achados clínicos

Os vírus da parainfluenza são mais conhecidos como a principal causa de crupe em crianças abaixo de 5 anos de idade.

O crupe é caracterizado por tosse intensa e rouquidão. Além do crupe, esses vírus causam várias doenças respiratórias, como resfriado comum, faringite, laringite, otite média, bronquite e pneumonia.

Diagnóstico laboratorial

A maioria das infecções é diagnosticada clinicamente. O diagnóstico pode ser realizado em laboratório pelo isolamento do vírus em cultura celular ou pela detecção de um aumento em quatro vezes ou mais no título de anticorpos.

Tratamento e prevenção

Não existe terapia antiviral ou vacina disponível.

■ CORONAVÍRUS

CORONAVÍRUS

Doenças

Coronavírus são uma importante causa do resfriado comum, provavelmente em frequência inferior apenas aos rinovírus. Em 2002, emergiu uma nova doença, uma pneumonia atípica, denominada SARS (do inglês, *severe acute respiratory syndrome*, síndrome respiratória severa aguda).

Propriedades importantes

Os coronavírus apresentam genoma de RNA não segmentado, de fita simples e polaridade positiva. São vírus envelopados, com nucleocapsídeo helicoidal. Não existe polimerase do vírion. Ao microscópio eletrônico, podem ser observadas espículas proeminentes, em forma de clava e com aspecto de “coroa” (halo). Existem dois sorotipos, denominados 229E e OC43. A sequência genômica do coronavírus responsável pelo surto de SARS (CoV-SARS) é distinta das linhagens humanas conhecidas. A sequência genômica de diferentes isolados de CoV-SARS é muito similar, de modo que a antigenicidade do vírus é provavelmente bastante estável. O receptor de superfície celular do coronavírus da SARS é a enzima-2 de conversão da angiotensina.

Resumo do ciclo replicativo

O vírus adsorve-se às células por meio de suas espículas de superfície (hemaglutinina) e, em seguida, penetra no citoplasma, onde é desencapsidado. O genoma de fita positiva é traduzido em dois polipeptídeos grandes, que são autolizados pela protease codificada pelo vírus. Dois desses peptídeos agregam-se, formando a RNA polimerase (transcriptase) que replica o genoma. Além disso, mRNAs são sintetizados e então traduzidos em proteínas estruturais. O vírus é montado e adquire seu envelope a partir do retículo endoplasmático, e não da membrana plasmática. A replicação ocorre no citoplasma.

Transmissão e epidemiologia

Coronavírus são transmitidos por aerossóis respiratórios. A infecção é observada em nível mundial e ocorre precocemente na vida, conforme evidenciado pela presença de anticorpos em mais de metade das crianças. Os surtos ocorrem principalmente no inverno, em um ciclo de 2 a 3 anos.

A SARS originou-se na China em novembro de 2002 e disseminou-se rapidamente a outros países. Até o momento deste relato, ocorreram 8.300 casos e 785 óbitos, uma taxa de mortalidade de aproximadamente 9%. A transmissão entre humanos ocorre, e acredita-se que alguns pacientes com SARS sejam “supertransmissores”, mas esse fato ainda precisa ser confirmado. No início do surto, vários profissionais hospitalares foram afetados, mas procedimentos de controle de infecções respiratórias reduziram significativamente a disseminação em hospitais.

Existem vários coronavírus de animais e suspeita-se que esses animais sejam a fonte de CoV-SARS. O morcego-de-ferradura parece ser o reservatório natural de CoV-SARS, com o gato almiscareiro atuando como um hospedeiro intermediário.

Patogênese e imunidade

A infecção por coronavírus é tipicamente limitada às células mucosas do trato respiratório. Aproximadamente 50% das infecções são assintomáticas, sendo incerto qual papel desempenham na disseminação da infecção. A imunidade após a infecção é aparentemente curta e pode ocorrer a reinfeção.

A pneumonia causada pelo coronavírus da SARS é caracterizada por edema difuso que resulta em hipóxia. A ligação do vírus à enzima 2 de conversão da angiotensina na superfície do epitélio do trato respiratório pode contribuir para o descontrole do equilíbrio de fluidos, responsável pelo edema no espaço alveolar.

Achados clínicos

O resfriado comum causado por coronavírus é caracterizado por coriza (rinorreia, secreção nasal), sensação de garganta arranhada e febre baixa. Essa doença perdura por alguns dias e não apresenta sequelas de longo prazo. Os coronavírus também causam bronquite.

A SARS é uma pneumonia atípica severa, caracterizada por febre de pelo menos 38°C, tosse não produtiva, dispnéia e hipóxia. Arrepios, calafrios, mal-estar geral e cefaleia ocorrem comumente, mas faringite e rinorreia são incomuns. Raios X peitorais revelam infiltrados intersticiais com padrão de “vidro fosco”, que não formam cavidades. São observadas leucopenia e trombocitopenia. O período de incubação de SARS varia de 2 a 10 dias, com média de 5 dias.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico do “resfriado comum” é realizado principalmente com base clínica. Diante da suspeita de SARS, testes com anticorpos e de PCR podem ser utilizados.

Tratamento e Prevenção

Não existe terapia antiviral ou vacina disponível. Uma combinação de ribavirin e esteroides foi utilizada como tentativa de tratamento em casos de SARS de risco à vida, porém sua eficácia é incerta.

■ TOGAVÍRUS

VÍRUS DA RUBÉOLA

Doenças

Este vírus causa rubéola (sarampo alemão) e síndrome da rubéola congênita. A síndrome da rubéola congênita caracteriza-se por **malformações congênitas**.

Propriedades importantes

O vírus da rubéola é membro da família dos togavírus. É composto por um segmento de RNA de fita simples, um nucleocapsídeo **icosaédrico** e um **envelope** lipoproteico. Todavia, diferentemente dos paramixovírus, como os vírus do sarampo e da caxumba, o vírus da rubéola apresenta RNA de **fita positiva** e, portanto, não exibe polimerase do vírion. Suas espículas de superfície contêm hemaglutinina. O vírus apresenta um único tipo antigênico. Anticorpos contra a hemaglutinina neutralizam a infectividade. Os humanos são os hospedeiros naturais.

Resumo do ciclo replicativo

Uma vez que o conhecimento sobre a replicação do vírus da rubéola é incompleto, o ciclo a seguir baseia-se na replicação de outros togavírus. Após a penetração na célula e o desencapsidamento, o genoma de RNA de fita mais é traduzido em diversas proteínas estruturais e não estruturais. Observe a diferença entre togavírus e poliovírus, que também apresentam genoma de RNA com fita a mais, contudo traduzem seu RNA em uma única poliproteína grande, posteriormente clivada. Uma das proteínas não estruturais do vírus da rubéola é uma RNA polimerase RNA-dependente, que replica o genoma inicialmente sintetizando um molde de fita menos e, a partir desse, as fitas mais da progênie. Tanto a replicação quanto a montagem ocorrem no citoplasma, e o envelope é adquirido a partir da membrana externa à medida que o vírion deixa a célula.

Transmissão e epidemiologia

O vírus é transmitido por meio de **gotículas respiratórias**, bem como da mãe para o feto **através da placenta**. A doença ocorre em nível mundial. Em regiões onde a vacina não é utilizada, ocorrem epidemias a cada 6-9 anos.

Em 2005, o Centers for Disease Control and Prevention (CDC) declarou a rubéola eliminada dos Estados Unidos. Os poucos casos que ocorreram nos Estados Unidos foram

adquiridos externamente e importados ao país. A eliminação foi possível pelo amplo uso da vacina. Como resultado, o citomegalovírus é uma causa mais comum de malformações congênitas nos Estados Unidos do que o vírus da rubéola.

Patogênese e imunidade

A replicação inicial do vírus ocorre na nasofaringe e nos linfonodos locais. Em seguida, o togavírus da rubéola se dissemina pela corrente sanguínea aos órgãos internos e à pele. A origem da erupção é incerta, podendo ser decorrente de vasculite mediada por antígenos-anticorpos.

A infecção natural origina **imunidade permanente**. Não ocorrem segundos casos de rubéola; erupções similares são causadas por outros vírus, como vírus coxsackie e echovírus. Os anticorpos atravessam a placenta e protegem o recém-nascido.

Achados clínicos

A. Rubéola

A rubéola é uma doença mais branda e curta que o sarampo. Após um período de incubação de 14-21 dias, um breve período prodrômico, com febre e mal-estar geral, é seguido por uma erupção maculopapular, que se inicia na face e progride de forma descendente, envolvendo as extremidades. A linfadenopatia auricular posterior é característica da doença. A erupção perdura tipicamente 3 dias. Quando a rubéola ocorre em adultos, especialmente mulheres, a poliartrite causada por complexos imunes ocorre com frequência.

B. Síndrome da rubéola congênita

A importância do vírus da rubéola não está no fato dele causar uma doença branda da infância, mas por ser um agente **teratogênico**. Quando uma gestante não imune é **infectada durante o primeiro trimestre** de gestação, especialmente no primeiro mês, importantes malformações congênitas podem ocorrer como resultado da viremia materna e da infecção fetal. A maior taxa de anomalias durante as primeiras semanas de gravidez é atribuída ao desenvolvimento de órgãos muito sensíveis que ocorre nesse período. As malformações são generalizadas e envolvem principalmente o coração (p.ex., ducto arterial patente), olhos (p.ex., cataratas) e cérebro (p.ex., surdez e deficiência mental).

Além disso algumas crianças infectadas no útero podem **continuar a excretar** vírus da rubéola durante meses após o nascimento, o que representa uma importante ameaça à saúde pública, já que o vírus pode ser transmitido a gestantes. Alguns eliminadores congênitos são assintomáticos e não apresentam malformações e, portanto, somente podem ser diagnosticados com base no isolamento do vírus. Bebês infectados congenitamente também apresentam títulos de IgM significativos e títulos de IgG persistentes por longo período após o desaparecimento dos anticorpos maternos.

Diagnóstico laboratorial

O vírus da rubéola pode ser cultivado em culturas celulares, entretanto produz pequeno efeito citopático (ECP). É, portanto, geralmente identificado por sua capacidade de interferir com o ECP de echovírus. Quando o vírus da rubéola encontra-se presente no espécime do paciente e cresceu na cultura celular, não haverá ECP quando a cultura for superinfectada com um echovírus. O diagnóstico também pode ser realizado pela observação de um aumento em quatro vezes ou mais no título de anticorpos entre os soros da fase aguda e da fase de convalescência no teste de inibição da hemaglutinação ou de ELISA, bem como pela observação da presença de anticorpos IgM em uma única amostra de soro da fase aguda.

Em uma gestante exposta ao vírus da rubéola, a presença de **anticorpos IgM indica infecção recente**, enquanto um título de 1:8 ou superior de anticorpos IgG indica imunidade e consequente proteção do feto. Se houve infecção recente, uma **amniocentese** pode revelar a presença de vírus da rubéola no líquido amniótico, indicando infecção fetal evidente.

Tratamento

Não existe terapia antiviral.

Prevenção

A prevenção envolve a imunização com a **vacina viva atenuada**. A vacina é efetiva e de longa duração (pelo menos 10 anos) e causa poucos efeitos colaterais, exceto pela ocorrência de artralgias transientes em algumas mulheres. É administrada por via subcutânea a crianças aos 15 meses de idade (geralmente em combinação com a vacina contra sarampo e caxumba), bem como a mulheres adultas jovens que não estejam grávidas e que farão uso de contraceptivos nos três meses seguintes. Não há evidências de que vírus da vacina causem malformações. Pelo fato de ser uma vacina viva, não deve ser administrada a pacientes imunocomprometidos ou a mulheres grávidas.

A vacina foi responsável por uma redução significativa na incidência de rubéola e da síndrome da rubéola congênita. Ela induz a formação de IgAs respiratórias, interrompendo, assim, a disseminação de vírus virulentos por portadores nasais.

Imunoglobulinas (IG) séricas podem ser administradas em mulheres grávidas no primeiro trimestre em que foram expostas a um caso de rubéola. Os principais problemas relacionados à administração de IG é que existem circunstâncias em que esse método não impede a infecção fetal, bem como pode confundir a interpretação de testes sorológicos.

A fim de proteger mulheres grávidas contra a exposição ao vírus da rubéola, vários hospitais requerem que seus pro-

fissionais comprovem sua imunidade por testes sorológicos, ou apresentem o certificado de imunização.

OUTROS TOGAVÍRUS

Outros togavírus de importância médica são descritos no capítulo sobre arbovírus (ver Capítulo 42).

■ RHABDOVÍRUS

VÍRUS DA RAIVA

Doença

Este vírus causa a raiva.

Propriedades importantes

O vírus da raiva é o único membro de importância médica da família dos rhabdovírus. Apresenta **RNA de fita simples** envolto por um capsídeo **em forma de projétil**, circundado por um **envelope** lipoproteico. Uma vez que o RNA genômico exibe **polaridade negativa**, o vírion contém uma **RNA polimerase** RNA-dependente. O vírus da raiva apresenta um único tipo antigênico. A antigenicidade reside nas espículas glicoproteicas do envelope.

O vírus da raiva apresenta uma **ampla gama de hospedeiros**: pode infectar todos os mamíferos, entretanto apenas determinados mamíferos são importantes fontes de infecção para humanos (ver a seguir).

Resumo do ciclo replicativo

O vírus da raiva liga-se ao **receptor de acetilcolina** da superfície celular. Após a entrada na célula, a RNA polimerase do vírion sintetiza cinco mRNAs que codificam proteínas virais. Após a replicação do RNA genômico viral pela RNA polimerase codificada pelo vírus, o RNA progênie é montado com proteínas do vírion, formando o nucleocapsídeo, e o envelope é adquirido pelo vírion por brotamento através da membrana celular.

Transmissão e epidemiologia

O vírus é transmitido pela **mordedura** de um animal raioso, que manifesta comportamento agressivo e com tendências a morder, decorrente da encefalite viral. Nos Estados Unidos, a transmissão ocorre geralmente a partir da mordedura por **animais silvestres**, como gambás, guaxinins e morcegos; cães e gatos com frequência são imunizados e, portanto, raramente consistem em fontes de infecção humana. Em anos recentes, **morcegos** foram a fonte da maioria dos casos de raiva humana nos Estados Unidos. Roedores e coelhos não transmitem a raiva.

A raiva humana também ocorreu nos Estados Unidos em indivíduos que não sofreram mordedura, as denomina-

das exposições por “não mordedura”. O exemplo mais importante desse tipo de transmissão é a exposição a aerossóis de secreções de morcegos contendo o vírus da raiva. Outro exemplo raro consiste na transmissão em transplantes de córneas obtidas de pacientes que morreram por raiva não diagnosticada.

Nos Estados Unidos, ocorrem menos de dez casos de raiva a cada ano (principalmente importados), enquanto em países em desenvolvimento ocorrem centenas de casos, principalmente devido a cães raivosos. Em 2007, os Estados Unidos foram declarados como “livres da raiva canina”, resultado da ampla imunização de cães. Em nível mundial, aproximadamente 50.000 pessoas morrem de raiva a cada ano.

O país de origem e o hospedeiro reservatório de uma linhagem do vírus da raiva podem ser frequentemente identificados pela determinação da sequência de bases do RNA genômico. Por exemplo, um indivíduo desenvolveu raiva clínica nos Estados Unidos, entretanto o sequenciamento do RNA genômico revelou que o vírus pertencia à linhagem mexicana. Posteriormente, descobriu-se que o homem foi mordido por um cão quando se encontrava no México vários meses antes.

Patogênese e imunidade

O vírus multiplica-se localmente no sítio da mordedura, infecta os neurônios sensitivos e **desloca-se até o sistema nervoso central por transporte axonal**. Durante seu transporte no interior do nervo, o vírus encontra-se protegido do sistema imune, havendo pouca ou nenhuma resposta imune. O vírus multiplica-se no sistema nervoso central e então desloca-se pelos nervos periféricos até as glândulas salivares e a outros órgãos. A partir das glândulas salivares, alcança a saliva, sendo transmitido pela mordedura. Não há estágio virêmico.

No sistema nervoso central, ocorre a **encefalite**, com a morte de neurônios e desmielinização. Neurônios infectados contêm uma inclusão citoplasmática eosinofílica denominada **corpúsculo de Negri**, importante para o diagnóstico laboratorial da raiva (ver Prancha Colorida 28). Uma vez que pouquíssimos indivíduos sobrevivem à raiva, não há informação sobre a imunidade contra a doença diante de nova mordedura.

Achados clínicos

O período de incubação varia de 2 a 16 semanas ou mais, de acordo com a localização da mordedura. O período é mais curto quando as mordeduras ocorrem na cabeça em vez de na perna, uma vez que o vírus precisa deslocar-se por uma distância mais curta a fim de alcançar o sistema nervoso central.

Clinicamente, o paciente exibe sintomas prodrômicos inespecíficos, como febre, anorexia e alterações de sensibilidade no sítio da mordedura. Em poucos dias, desenvolvem-

-se sinais como confusão, letargia e aumento de salivação. O mais marcante é o espasmo doloroso dos músculos da garganta durante a deglutição, o que resulta em **hidrofobia**, aversão ao ato de deglutir água por ser tão doloroso. No decorrer de alguns dias a doença progride para convulsões, paralisia e coma. A morte ocorre quase que invariavelmente, porém, com o advento dos sistemas de suporte de vida, alguns indivíduos sobreviveram.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico rápido de infecção por raiva no animal é geralmente realizado pelo exame de tecido cerebral, utilizando-se anticorpos fluorescentes contra o vírus da raiva ou pela coloração histológica de corpúsculos de Negri no citoplasma de neurônios do hipocampo. O vírus pode ser isolado a partir do cérebro animal pelo crescimento em cultura celular, mas esse procedimento demanda muito tempo para ser considerado útil na decisão quanto à administração da vacina.

A raiva em humanos pode ser diagnosticada pela coloração com anticorpos fluorescentes de um espécime de biópsia, geralmente obtido a partir da pele da nuca, na base dos cabelos, pelo isolamento do vírus a partir de fontes como saliva, liquor e tecido cerebral ou por um aumento no título de anticorpos contra o vírus. Corpúsculos de Negri podem ser demonstrados em raspados de córnea e na autópsia de espécimes cerebrais.

Tratamento

Não existe terapia antiviral para um paciente com raiva. Apenas o tratamento de suporte é disponível.

Prevenção

Existem duas abordagens para a prevenção da raiva em humanos: **pré-exposição** e **pós-exposição**. A imunização pré-exposição com a vacina contra raiva deve ser administrada a indivíduos de grupos de alto risco, como veterinários, tratadores de zoológicos e indivíduos que viajam a regiões de infecção hiperendêmica, por exemplo, membros do Corpo da Paz. A imunização pré-exposição consiste em três doses, administradas nos dias 0, 7 e 21 ou 28. Doses de reforço são administradas conforme a necessidade para manter-se um título de anticorpos de 1:5.

A vacina contra a raiva é a *única* vacina rotineiramente utilizada na pós-exposição, isto é, após o indivíduo ter sido exposto ao vírus pela mordedura por animal. O longo período de incubação da doença propicia tempo suficiente para que o vírus da vacina induza a imunidade protetora.

Nos Estados Unidos, a **vacina contra raiva** contém vírus inativados cultivados em células diploides humanas. (A vacina a partir de células pulmonares de macaco ou células de embrião de galinha também encontra-se disponível.) Em outros países, a vacina de embrião de pato ou vacinas de diversos tecidos nervosos também são disponíveis. A vacina de

embrião de pato exibe baixa imunogenicidade, e a vacina de tecido nervoso pode causar encefalomielite alérgica como resultado de uma reação cruzada com a mielina humana; por essas razões, a vacina de células diploides humanas (HDCV, do inglês, *human diploid cell vaccine*) é preferida.

A imunização pós-exposição envolve o uso da **vacina e de imunoglobulinas humanas contra raiva** (RIG, do inglês, *rabies immune globulin*, obtidas de indivíduos hiperrimunizados) além da limpeza imediata do ferimento. Esse é um exemplo de imunização passiva-ativa. A imunização contra o tétano também deve ser considerada.

A decisão de administrar a imunização pós-exposição depende de vários fatores, como (1) tipo de animal (todos os ataques por animais silvestres requerem imunização); (2) se o ataque por um animal doméstico foi provocado, se o animal foi imunizado adequadamente e se o animal encontra-se disponível para ser observado; e (3) se a raiva é endêmica na região. A orientação das autoridades locais de saúde pública deve ser solicitada. Profissionais hospitalares expostos a um paciente com raiva não precisam ser imunizados, exceto no caso de exposição significativa, por exemplo, um ferimento traumático em um profissional da saúde.

Quando a decisão for imunizar, são recomendados HDCV e RIG. Cinco doses de HDCV são administradas (nos dias 0, 3, 7, 14 e 28), porém RIG é administrada apenas uma vez, juntamente com a primeira dose de HDCV (em um sítio distinto). HDCV e RIG são administradas em sítios distintos a fim de prevenir a neutralização do vírus presente na vacina pelos anticorpos presentes na RIG. A maior quantidade possível de RIG é administrada no sítio da mordedura, sendo o restante administrado por via intramuscular. Se o animal for capturado, deve ser observado por 10 dias e sacrificado caso desenvolva os sintomas. O cérebro do animal deve ser examinado por imunofluorescência.

A vacina para a imunização de cães e gatos consiste em vírus da raiva inativados. A primeira imunização geralmente é administrada aos 3 meses de idade, com doses de reforço administradas anualmente, ou a intervalos de 3 anos. Nos Estados Unidos, uma vacina alternativa utilizada em cães e gatos contém vírus vivos da varíola dos canários, modificados geneticamente de modo a conter o gene da proteína do envelope do vírus da raiva.

■ RETROVÍRUS

VÍRUS LINFOTRÓPICO DE CÉLULAS T HUMANAS

Existem dois importantes retrovírus de humanos: vírus linfotrópico de células T humanas, descrito neste capítulo, e o vírus da imunodeficiência humana (HIV), descrito no Capítulo 45.

Doença

O vírus linfotrópico de células T humanas 1 (HTLV) causa duas doenças claramente distintas: um câncer denominado leucemia/linfoma de células T do adulto e uma doença neurológica denominada mielopatia associada a HTLV (também conhecida como paraparesia espástica tropical ou mielopatia progressiva crônica). Aparentemente, o HTLV-2 também causa essas doenças, embora a associação seja menos documentada. (Todas as informações desta seção referem-se ao HTLV-1, exceto quando mencionado de outra forma.)

Propriedades importantes

HTLV e HIV são os dois membros de importância médica da família dos retrovírus. Ambos são vírus envelopados, contendo a transcriptase reversa no vírion e duas cópias de um genoma de RNA de fita simples de polaridade positiva. Entretanto, o HTLV não mata células T, ao contrário do HIV. Na realidade, o HTLV realiza o oposto, promovendo uma transformação maligna que “imortaliza” as células T infectadas, permitindo que as células proliferem de maneira não controlada.

Os genes do genoma do HTLV, cujas funções foram claramente identificadas, consistem nos três genes estruturais comuns a todos os retrovírus, ou seja, *gag*, *pol* e *env*, além de dois genes regulatórios, *tax* e *rex*. Em geral, os genes e as proteínas do HTLV são similares àqueles do HIV em relação ao tamanho e à função, porém os genes diferem na sequência de bases e, portanto, as proteínas diferem na sequência de aminoácidos (e antigenicidade). Por exemplo, p24 é a principal proteína do nucleocapsídeo tanto no HTLV como no HIV, porém uma p24 difere da outra antigenicamente. Os vírions de HTLV e HIV contêm uma transcriptase reversa, integrase e protease. As proteínas de envelope do HTLV correspondem a gp46 e gp21, enquanto aquelas de HIV são gp120 e gp41.

As proteínas codificadas pelos genes *tax* e *rex* desempenham os mesmos papéis funcionais daquelas codificadas pelos genes regulatórios de HIV, *tat* e *rev*. A proteína Tax é um ativador transcricional, enquanto a proteína Rex governa o processamento de mRNA viral e a exportação deste a partir do núcleo para o citoplasma. A proteína Tax é necessária à transformação maligna de células T.

Contrariamente a outros retrovírus oncogênicos, como o vírus do sarcoma de Rous em galinhas (ver página 318), o HTLV não possui um oncogene em seu genoma, bem como não integra seu DNA proviral a um sítio específico próximo a um oncogene no DNA da célula T, isto é, não causa mutagenese por inserção. Em vez disso, a oncogênese é iniciada pela ativação da transcrição do mRNA celular e viral pela proteína. A proteína Tax ativa a síntese de IL-2 (que consiste em um fator de crescimento de células T) e do receptor de IL-2. IL-2 promove o rápido crescimento de células T e, eventualmente, as transformações malignas das células T.

A estabilidade dos genes de HTLV é muito superior àquela de HIV. Como consequência, o HTLV não exibe o alto grau de variabilidade na antigenicidade das proteínas do envelope, como observado no HIV.

Resumo do ciclo replicativo

Acredita-se que a replicação do HTLV siga um ciclo retroviral típico, porém a obtenção de informações específicas é difícil, pois o vírus exibe pequeno crescimento em cultura celular. O HTLV infecta principalmente linfócitos T CD4-positivos. O receptor celular do vírus é desconhecido. No interior do citoplasma, a transcriptase reversa sintetiza uma cópia de DNA do genoma, a qual migra até o núcleo e integra-se ao DNA da célula. O mRNA viral é sintetizado pela RNA polimerase celular e a transcrição é ativada pela proteína Tax, conforme mencionado anteriormente. A proteína Rex controla a síntese do mRNA *gag/pol*, do mRNA *env*, e o subsequente transporte destes ao citoplasma, onde são traduzidos em proteínas virais estruturais. O RNA de comprimento total, destinado a tornar-se o RNA genômico da progênie, também é sintetizado e transportado ao citoplasma. O nucleocapsídeo do vírion é montado no citoplasma e o brotamento ocorre na membrana celular externa. A clivagem de polipeptídeos precursores em proteínas estruturais funcionais é mediada pela protease codificada pelo vírus.

Transmissão e epidemiologia

O HTLV é transmitido principalmente pelo uso de fármacos injetáveis, pelo contato sexual ou pela amamentação. São raros os casos documentados de transmissão transplacentária. Nos Estados Unidos, a transmissão por transfusão de sangue foi reduzida significativamente com o advento da varredura de sangue doado quanto à presença de anticorpos contra HTLV e o descarte das amostras positivas. A transmissão por hemoderivados, como imunoglobulinas séricas, não ocorreu. Acredita-se que a transmissão ocorra principalmente pela transferência de células infectadas, em vez de por vírus livres extracelulares. Por exemplo, o sangue total, mas não o plasma, é a principal fonte, assim como linfócitos infectados presentes no sêmen são a principal fonte de vírus transmitidos sexualmente.

A infecção por HTLV é endêmica em certas regiões geográficas, como a região caribenha, incluindo o sul da Flórida, o leste da América do Sul, o oeste da África e o sul do Japão. A taxa de adultos soropositivos atinge 20% em algumas dessas regiões, embora a infecção possa ocorrer em qualquer localidade, já que indivíduos infectados migram dessas regiões de infecção endêmica. Nos Estados Unidos, pelo menos metade dos indivíduos infectados por HTLV são infectados pelo HTLV-2, geralmente adquirido pelo uso de fármacos intravenosos.

Patogênese e imunidade

O HTLV causa duas doenças distintas, cada qual com um tipo diferente de patogênese. Uma doença é a leucemia/linfoma de células T do adulto (LTA), em que a infecção de linfócitos T CD4-positivos por HTLV induz a transformação maligna. Conforme descrito anteriormente, a proteína Tax codificada pelo HTLV intensifica a síntese de IL-2 (um fator de crescimento de células T) e do receptor de IL-2, o que inicia o crescimento descontrolado característico de uma célula cancerosa. Todas as células T malignas contêm o mesmo DNA proviral integrado, indicando que a malignidade é monoclonal, isto é, originou-se a partir de uma única célula infectada por HTLV. O HTLV permanece latente no interior das células T malignas, isto é, o HTLV não é tipicamente produzido pelas células malignas.

A outra doença é a mielopatia associada ao HTLV (MAH), também conhecida como paraparesia espástica tropical ou mielopatia progressiva crônica. MAH é uma doença desmielinizante do cérebro e da medula espinal, especialmente dos neurônios motores da medula. MAH é causada por uma reação autoimune cruzada, em que a resposta imune contra o HTLV danifica os neurônios, ou por células T citotóxicas que matam os neurônios infectados por HTLV.

Achados clínicos

A LTA caracteriza-se por linfadenopatia, hepatosplenomegalia, lesões ósseas líticas e lesões cutâneas. Essas características são causadas por células T proliferantes que se infiltram nos órgãos mencionados. No sangue, as células T malignas apresentam um núcleo distinto em “forma de flor”. A hipercalcemia, decorrente do aumento da atividade de osteoclastos no interior das lesões ósseas, é observada. Pacientes com LTA frequentemente apresentam imunidade mediada por células reduzida, sendo comum ocorrerem infecções oportunistas causadas por fungos e vírus.

As características clínicas de MAH incluem distúrbio de marcha, fraqueza dos membros inferiores e dor lombar. Pode ocorrer perda do controle de bexiga e do intestino. A perda da função motora é maior que a perda sensitiva. Células T com núcleo em “forma de flor” podem ser observadas no liquor. A ressonância magnética do cérebro exibe achados inespecíficos. A progressão dos sintomas ocorre lentamente por um período de anos. MAH ocorre principalmente em mulheres de meia-idade. A doença assemelha-se à esclerose múltipla, exceto pelo fato de que MAH não exibe as remissões características da esclerose múltipla.

LTA e MAH são doenças relativamente raras. A grande maioria das pessoas infectadas por HTLV desenvolve infecções assintomáticas, geralmente detectadas pela presença de anticorpos. Apenas um número pequeno dos indivíduos infectados desenvolve LTA ou MAH.

Diagnóstico laboratorial

A infecção por HTLV é determinada pela detecção de anticorpos contra o vírus no soro do paciente por meio do teste de ELISA. O ensaio de *Western blot* é utilizado para confirmar um resultado de ELISA positivo. Um ensaio de PCR pode detectar a presença de RNA ou DNA de HTLV no interior de células infectadas. Os testes de laboratório utilizados na varredura de sangue doado contêm apenas antígenos de HTLV-1, contudo, uma vez que ocorre reação cruzada entre HTLV-1 e HTLV-2, a presença de anticorpos contra ambos os vírus é geralmente detectada. Entretanto, alguns anticorpos contra HTLV-2 não são detectados nesses testes rotineiros de varredura. O isolamento de HTLV em cultura celular a partir de espécimes do paciente não é realizado.

A LTA é diagnosticada pelo achado de células T malignas nas lesões. O diagnóstico de MAH é apoiado pela presença de anticorpos contra HTLV no liquor ou pela observação de ácidos nucleicos de HTLV em células do liquor.

Tratamento e prevenção

Não existe tratamento antiviral específico para infecção por HTLV, bem como nenhum fármaco antiviral promoverá a

cura de infecções latentes por HTLV. A LTA é tratada com regimes quimioterápicos contra câncer. Fármacos antivirais não se mostraram efetivos no tratamento de MAH. Corticosteroides e danazol produziram melhoras em alguns pacientes.

Não há vacina contra HTLV. Medidas preventivas incluem a varredura de sangue doado quanto à presença de anticorpos, o uso de preservativos para prevenir a transmissão sexual e orientação às mulheres contendo anticorpos contra HTLV para que evitem a amamentação.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 505. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Virologia clínica) e Teste seu conhecimento.

■ PICORNAVÍRUS

Picornavírus são pequenos vírus (20-30 nm) **não envelopados**, compostos por um **nucleocapsídeo icosaédrico** e um genoma de RNA de **fitas simples**. O RNA genômico exibe polaridade positiva, isto é, ao penetrar na célula, atua como o mRNA viral. O RNA genômico é incomum, pois apresenta uma proteína na extremidade 5' que atua como iniciadora da transcrição pela RNA polimerase. Os picornavírus replicam-se no citoplasma das células. Não são inativados por solventes lipídicos, como éter, já que não possuem envelope.

A família dos picornavírus inclui dois grupos de importância médica: os **enterovírus** e os **rinovírus**. Dentre os principais enterovírus estão poliovírus, vírus coxsackie, echovírus e vírus da hepatite A (descrito no Capítulo 41). Enterovírus infectam principalmente o trato intestinal, enquanto os rinovírus são encontrados no nariz e na garganta (rino = nariz).

Características importantes dos vírus que comumente infectam o trato intestinal estão resumidas na Tabela 40-1. Os enterovírus replicam-se de maneira ótima a 37°C, enquanto rinovírus crescem melhor a 33°C, em conformidade com a temperatura mais baixa do nariz. Os enterovírus são estáveis em condições ácidas (pH 3-5), permitindo sua sobrevivência no ácido gástrico, enquanto os rinovírus são ácido-lábeis, o que explica por que as infecções por rinovírus são restritas ao nariz e à garganta.

ENTEROVÍRUS

1. Poliovírus

Doença

Este vírus causa poliomielite.

Propriedades importantes

A gama de hospedeiros é limitada aos primatas, isto é, humanos e **primatas** não humanos, como gorilas e macacos. Essa limitação deve-se à ligação da proteína do capsídeo viral a um receptor encontrado apenas nas membranas de células de primatas. Entretanto, observe que o RNA viral purificado (desprovido da proteína do capsídeo) pode penetrar e replicar-se em várias células de não primatas – o RNA pode evitar o receptor da membrana celular, isto é, corresponde a um “RNA infeccioso”.

Existem **três tipos sorológicos (antigênicos)**, com base em determinantes antigênicos distintos das proteínas externas do capsídeo. Uma vez que há pouca reação cruzada, a proteção contra a doença requer a presença de anticorpos contra cada um dos três tipos.

Resumo do ciclo replicativo

O vírion interage com receptores celulares específicos da membrana celular e penetra na célula. As proteínas do capsídeo são removidas. Após o desencapsidamento, o RNA genômico atua como mRNA, sendo traduzido em **um único polipeptídeo bastante grande**, denominado proteína viral 00 não capsidial. Esse polipeptídeo é clivado em múltiplas etapas por uma protease codificada pelo vírus, originando as proteínas do capsídeo da progênie de vírions e várias proteínas não capsidiais, incluindo a RNA polimerase que sintetiza os genomas de RNA progênie. A replicação do genoma ocorre pela síntese de uma fita negativa complementar, que serve de molde para as fitas positivas. Algumas dessas fitas positivas atuam como mRNA e produzem mais proteínas virais, enquanto as demais tornam-se o RNA genômico da progênie de vírions. A montagem da progênie de vírions ocorre pelo encapsidamento do RNA genômico nas proteínas do capsídeo. Os vírions acumulam-se no citoplasma celular, são liberados median-

Tabela 40-1 Características de vírus que comumente infectam o trato intestinal

Vírus	Ácido nucleico	Doença	Número de sorotipos	Imunidade permanente contra a doença	Vacina disponível	Terapia antiviral
Poliovírus	RNA	Poliomielite	3	Sim (tipo-específica)	+	-
Echovírus	RNA	Meningite etc.	Vários	Não	-	-
Vírus coxsackie	RNA	Meningite, cardite etc.	Vários	Não	-	-
Vírus da hepatite A (entervírus 72)	RNA	Hepatite	1	Sim	+	-
Rotavírus	RNA	Diarreia	Diversos ¹	Não	- ²	-
Vírus Norwalk (Norovírus)	RNA	Diarreia	Desconhecido	Não	-	-
Adenovírus	DNA	Diarreia	41; 2 dos quais causam diarreia	Desconhecido	-	-

¹O número exato é incerto.

²A vacina contra rotavírus foi liberada, mas foi retirada de uso em virtude dos efeitos colaterais (ver texto).

te a morte da célula e não brotam a partir da membrana celular.

Transmissão e epidemiologia

Os poliovírus são transmitidos pela via **fecal-oral**. Replacem-se na orofaringe e no trato intestinal. Os humanos são os únicos hospedeiros naturais.

Devido ao sucesso da vacina, a poliomielite causada pelo vírus “selvagem” de ocorrência natural foi **erradicada** dos Estados Unidos e, de fato, **de todo o Hemisfério Ocidental**. Os casos raros nos Estados Unidos ocorrem principalmente em (1) indivíduos expostos a revertantes virulentos do vírus atenuado da vacina viva e (2) indivíduos não imunizados expostos ao poliovírus “selvagem” em viagens ao exterior. Antes da disponibilidade da vacina, ocorriam epidemias no verão e no outono.

A Organização Mundial da Saúde estabeleceu como meta a erradicação da pólio parálitica até 2005. Infelizmente, até 2007 a pólio parálitica ainda ocorria em 16 países, embora sua incidência tenha sido reduzida significativamente. Em 1988, ocorreram 388.000 casos de pólio parálitica em nível mundial, enquanto em 2005 ocorreram menos de 2.000. Até o momento, a varíola é a única doença infecciosa que foi erradicada, resultado do uso mundial da vacina contra a varíola.

Patogênese e imunidade

Após replicar-se na orofaringe e no intestino delgado, especialmente no tecido linfóide, o vírus dissemina-se pela corrente sanguínea até o sistema nervoso central. Pode também disseminar-se por via retrógrada pelos axônios.

No sistema nervoso central, o poliovírus replica-se preferencialmente nos **neurônios motores** localizados no **cornio anterior** da medula espinal. A morte dessas células resulta em paralisia dos músculos inervados por aqueles neurônios. A paralisia não é decorrente da infecção de células musculares pelos vírus. O vírus também afeta o tronco cerebral, levando à poliomielite “bulbar” (com paralisia respiratória), mas raramente causa danos ao córtex cerebral.

Em indivíduos infectados, a resposta imune consiste em IgA intestinal e IgG humoral contra o sorotipo específico. A infecção confere imunidade tipo-específica permanente.

Achados clínicos

A gama de respostas contra a infecção por poliovírus inclui (1) infecção assintomática inaparente, (2) poliomielite abortiva, (3) poliomielite não parálitica e (4) poliomielite parálitica. A infecção assintomática é bastante comum. Aproximadamente 1% das infecções é clinicamente aparente. O período de incubação geralmente é de 10-14 dias.

A forma clínica mais comum é a poliomielite abortiva, que consiste em uma doença branda e febril, caracterizada por cefaleia, faringite, náusea e vômitos. A maioria dos pacientes recupera-se espontaneamente. A poliomielite não parálitica manifesta-se como meningite asséptica com febre, cefaleia e rigidez de nuca. Esse quadro geralmente também regride de forma espontânea. Na poliomielite parálitica, a paralisia flácida é o achado predominante, e o envolvimento do tronco cerebral pode levar à paralisia respiratória de risco à vida. Espasmos musculares dolorosos também ocorrem. O dano aos nervos motores é permanente, entretanto pode-se observar recuperação parcial da função motora quando outras células nervosas assumem a função. Na pólio parálitica, tanto as meninges como o parênquima cerebral (meningoencefalite) estão frequentemente envolvidos. Quando a medula espinal também está envolvida, o termo meningomieloencefalite é empregado com frequência.

Descreveu-se uma síndrome pós-poliomielite que ocorre vários anos após a doença aguda, a qual consiste em uma deterioração significativa da função residual dos músculos afetados, e cuja causa é desconhecida.

Não há o estado de portador permanente após a infecção por poliovírus; todavia, a excreção de vírus nas fezes pode ocorrer por diversos meses.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é realizado a partir do isolamento do vírus ou uma elevação no título de anticorpos. Os vírus podem ser

recuperados da garganta, das fezes ou do liquor pela inoculação em culturas celulares. O vírus causa um efeito citopático (ECP) e pode ser identificado pela neutralização do ECP com antissoros específicos.

Tratamento

Não existe terapia antiviral. O tratamento limita-se ao alívio sintomático e suporte respiratório se necessário. Fisioterapia para os músculos afetados é importante.

Prevenção

A poliomielite pode ser prevenida pela vacina **morta** (vacina Salk, vacina inativada, IPV) e a vacina **viva atenuada** (vacina Sabin, vacina oral, OPV) (Tabela 40-2). Ambas as vacinas induzem anticorpos humorais, que neutralizam os vírus que penetram no sangue e, desse modo, previnem a infecção do sistema nervoso central e a doença. As vacinas viva e morta contêm os três sorotipos. Atualmente, a **vacina inativada** é preferida pelas razões descritas a seguir.

A versão atual da vacina inativada é denominada **vacina intensificada contra pólio**, ou **eIPV** (do inglês, *enhanced polio vaccine*). Ela apresenta maior taxa de soroconversão e induz um título de anticorpos mais elevado que a IPV anterior. A eIPV também induz algum grau de imunidade de mucosas por IgAs, permitindo que interrompa a transmissão, mas a quantidade de IgA secretória induzida por eIPV é significativamente menor que a quantidade induzida por OPV. Desse modo, a OPV é preferida para fins de erradicação. A eIPV é a única versão de vacina contra a pólio produzida atualmente nos Estados Unidos. Em certos países onde a pólio mantém-se endêmica (p.ex., Índia), uma vacina oral e monovalente contra a pólio é utilizada, uma vez que a taxa de soroconversão é mais alta com a vacina monovalente quando comparada à vacina trivalente.

No passado, a vacina viva era preferida nos Estados Unidos por duas razões principais: (1) interrompe a transmissão fecal-oral por induzir IgA secretória no trato gastrointestinal

e (2) é administrada por via oral e, desse modo, aceita mais prontamente que a vacina morta, a qual deve ser injetada.

A vacina viva apresenta quatro desvantagens: (1) raramente, pode ocorrer a reversão do vírus atenuado à virulência, podendo manifestar-se a doença (especialmente associada ao vírus do tipo 3); (2) a vacina pode provocar a doença em indivíduos imunodeficientes e, portanto, não deve ser administrada nesses casos; (3) a infecção do trato intestinal por outros enterovírus pode limitar a replicação do vírus da vacina e reduzir a proteção; e (4) ela deve ser mantida sob refrigeração para impedir a inativação dos vírus vivos pelo calor.

Surtos de pólio paralítica causada por poliovírus derivados da vacina (VDPV, do inglês, *vaccine-derived poliovirus*) ainda ocorrem, especialmente em regiões onde existe grande número de pessoas não imunizadas. Essas linhagens VDPV perderam sua atenuação pela aquisição, por recombinação, de genes de enterovírus selvagens. Surtos de pólio paralítica associada a VDPV foram contidos por campanhas de imunização na região afetada, com a vacina oral (Sabin) que interrompe a transmissão fecal-oral.

Acredita-se que a imunidade seja mais duradoura com a vacina viva, quando comparada à vacina morta; mesmo assim, uma dose de reforço é recomendada para ambas.

O atual esquema aprovado de vacinação consiste em quatro doses da vacina inativada, administrada aos 2 meses, 4 meses, 6-18 meses e no período de ingresso na escola, aos 4-6 anos. É recomendado um reforço (vitalício) a adultos que viajam para regiões endêmicas. O uso da vacina inativada deve prevenir alguns dos aproximadamente 10 casos anuais de poliomielite paralítica associada à vacina que surgem pela reversão do vírus atenuado. No passado, alguns lotes da vacina com poliovírus foram contaminados por um papovavírus, o vírus SV40, que causa sarcomas em roedores. O vírus SV40 foi um vírus “passageiro” presente nas células renais de macaco utilizadas para o cultivo dos poliovírus da vacina. Felizmente, não houve aumento na incidência de câncer nos indivíduos inoculados com a vacina

Tabela 40-2 Características importantes das vacinas contra poliovírus

Propriedade	Morta (Salk)	Viva (Sabin)
Previne a doença	Sim	Sim
Interrompe a transmissão	Não	Sim
Induz IgG humoral	Sim	Sim
Induz IgA intestinal	Não	Sim
Confere proteção secundária pela disseminação a terceiros	Não	Sim
Interfere com a replicação de vírus virulentos no intestino	Não	Sim
Reverte à virulência	Não	Sim (raramente)
Coinfecção com outros enterovírus pode prejudicar a imunização	Não	Sim
Pode causar doença em indivíduos imunocomprometidos	Não	Sim
Via de administração	Injetável	Oral
Requer refrigeração	Não	Sim
Duração da imunidade	Mais curta	Mais duradoura

contra a pólio contendo o vírus SV40. Entretanto, existem evidências de que o DNA de SV40 pode ser encontrado em certos cânceres humanos, como linfoma não Hodgkin; o papel de SV40 como causador de câncer em indivíduos imunizados com versões iniciais da vacina contra a pólio não está definido. Atualmente, culturas celulares utilizadas para vacinas são cuidadosamente analisadas para excluir a presença de vírus casuais.

A imunização passiva com imunoglobulinas séricas encontra-se disponível para a proteção de indivíduos não imunizados que foram expostos. A imunização passiva de recém-nascidos também ocorre, sendo resultante da passagem de anticorpos IgG maternos através da placenta.

A quarentena de pacientes com a doença não é efetiva, uma vez que a excreção fecal dos vírus ocorre em indivíduos infectados antes da manifestação dos sintomas, bem como naqueles que se mantêm assintomáticos.

2. Vírus coxsackie

A denominação de vírus coxsackie é derivada da cidade de Coxsackie, NY, onde foram primeiramente isolados.

Doenças

Os vírus coxsackie causam várias doenças. Os vírus do grupo A causam, por exemplo, herpangina, conjuntivite hemorrágica aguda e doença da mão-pé-e-boca, enquanto os vírus do grupo B causam pleurodinia, miocardite e pericardite. Ambos os tipos causam doença inespecífica do trato respiratório superior (resfriado comum), erupções febris e meningite asséptica.

Propriedades importantes

A classificação dos grupos baseia-se na patogenicidade em camundongos. Os vírus do grupo A causam extensa miosite e paralisia flácida, a qual é rapidamente fatal, enquanto os vírus do grupo B causam lesões generalizadas menos severas no coração, no pâncreas e no sistema nervoso central, bem como miosite focal. São reconhecidos pelo menos 24 sorotipos de vírus coxsackie A e 6 sorotipos de vírus coxsackie B.

O tamanho e a estrutura do vírion, bem como a natureza do RNA genômico são similares àqueles de poliovírus. Diferentemente dos poliovírus, estes podem infectar mamíferos além de apenas primatas.

Resumo do ciclo replicativo

A replicação é similar àquela de poliovírus.

Transmissão e epidemiologia

Os vírus coxsackie são transmitidos principalmente pela via **fecal-oral**, entretanto **aerossóis** respiratórios também desempenham um papel na transmissão. Replicam-se na orofaringe e no trato intestinal. Os humanos são os únicos hospedeiros naturais. As infecções por vírus coxsackie ocorrem em nível mundial, principalmente no verão e no outono.

Patogênese e imunidade

Os vírus do grupo A têm predileção pela pele e pelas membranas mucosas, enquanto os vírus do grupo B causam doenças em vários órgãos, como coração, pleura, pâncreas e fígado. Tanto os vírus do grupo A quanto do B podem afetar as meninges e os neurônios motores (células do corno anterior), causando paralisia. A partir de seu sítio original de replicação na orofaringe e no trato intestinal, eles disseminam-se pela corrente sanguínea.

A imunidade após a infecção é conferida por anticorpos IgG tipo-específicos.

Achados clínicos

A. Doenças específicas do grupo A

A **herpangina** caracteriza-se por febre, faringite e vesículas sensíveis na orofaringe. A doença mão-pé-e-boca caracteriza-se por uma erupção vesicular nas mãos e nos pés, e ulcerações na cavidade oral, principalmente em crianças.

B. Doenças específicas do grupo B

A **pleurodinia** (doença de Bornholm, mialgia epidêmica, “garra do diabo”) caracteriza-se por febre e dor peitoral severa do tipo pleural. A **miocardite** e pericardite são caracterizadas por febre, dor peitoral e sinais de insuficiência congestiva. Cardiomiopatia dilatada com hipocinesia global do miocárdio é uma seqüela temida, que frequentemente requer transplante cardíaco para manutenção da vida. O **diabetes** em camundongos pode ser causado por dano pancreático resultante da infecção por vírus coxsackie B4. Suspeita-se que esse vírus desempenhe um papel similar no diabetes juvenil em humanos.

C. Doenças causadas por ambos os grupos

Ambos os grupos de vírus podem causar **meningite asséptica**, paresia leve e paralisia flácida aguda, similar à poliomielite. Infecções respiratórias superiores e enfermidades febris menores, com ou sem erupção, também podem ocorrer.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é realizado pelo isolamento do vírus em cultura celular ou filhotes de camundongos, bem como pela observação de um aumento no título de anticorpos neutralizantes. Um teste rápido (2,5 horas) de PCR para o RNA enteroviral no liquor é útil para realizar um diagnóstico rápido de meningite viral, uma vez que as técnicas de cultura tipicamente demandam dias para obter-se um resultado.

Tratamento e prevenção

Não existe terapia com fármacos antivirais ou uma vacina contra estes vírus. A imunização passiva não é recomendada.

3. Echovírus

O prefixo ECHO é um acrônimo de *entérico citopático humano órfão*. Embora denominados “órfãos” porque inicialmente não foram associados a qualquer doença, atualmente

sabe-se que esses vírus causam uma variedade de doenças, como meningite asséptica, infecção do trato respiratório superior, enfermidade febril com ou sem erupção, diarreia infantil e conjuntivite hemorrágica.

A estrutura dos echovírus é similar àquela de outros enterovírus. Mais de 30 sorotipos foram isolados. Contrariamente aos vírus coxsackie, os echovírus não são patogênicos para camundongos. Diferentemente dos poliovírus, não causam doenças em macacos. São transmitidos pela via fecal-oral, sendo detectados em nível mundial. A patogênese é similar à de outros enterovírus.

Juntamente com os vírus coxsackie, os echovírus são uma das **principais causas de meningite asséptica (viral)**. O diagnóstico é realizado pelo isolamento do vírus em cultura celular. Testes sorológicos são de pouco valor, uma vez que há um grande número de sorotipos e nenhum antígeno em comum. Não existe terapia antiviral ou vacina disponível.

4. Outros enterovírus

Em vista da dificuldade de classificação dos vários enterovírus, todos os isolados novos receberam uma simples denominação numérica desde 1969.

O enterovírus 70 é a principal causa de conjuntivite hemorrágica aguda, caracterizada por hemorragias petequiais nas conjuntivas bulbares. A recuperação completa geralmente ocorre e não existe terapia.

O enterovírus 71 é uma das principais causas de doenças virais do sistema nervoso central, incluindo meningite, encefalite e paralisia. Também causa diarreia, hemorragias pulmonares, doença da mão-pé-e-boca e herpangina. O enterovírus 72 é o vírus da hepatite A, descrito no Capítulo 41.

RINOVÍRUS

Doença

Estes vírus são a principal causa do resfriado comum.

Propriedades importantes

Existem **mais de 100 tipos sorológicos**. Estes vírus **replacam-se melhor a 33°C** que a 37°C, fato que explica por que afetam principalmente o nariz e conjuntiva em vez do trato respiratório inferior. Pelo fato de serem **ácido-lábeis**, são mortos pelo ácido gástrico quando deglutidos, o que explica por que não infectam o trato gastrointestinal, diferentemente dos enterovírus. A faixa de hospedeiros limita-se aos humanos e aos chimpanzés.

Resumo do ciclo replicativo

A replicação é similar àquela de poliovírus. O receptor da superfície celular para rinovírus é ICAM-1, uma proteína de adesão situada na superfície de vários celulares.

Transmissão e epidemiologia

Existem **dois mecanismos** de transmissão desses vírus. No passado, acreditava-se que fossem transmitidos diretamente

de um indivíduo a outro por meio de aerossóis de gotículas respiratórias. Atualmente, no entanto, parece que um mecanismo indireto, no qual gotículas respiratórias são depositadas sobre as mãos ou sobre superfícies, como uma mesa, e então transmitidas pelos dedos para o nariz ou os olhos, também é importante.

O resfriado comum é reputado como a infecção humana mais comum, embora a obtenção de dados seja difícil, uma vez que não se trata de uma doença bem definida ou notificável. Milhões de dias de trabalho e estudo são perdidos anualmente como resultado de “resfriados”. Os rinovírus ocorrem em nível mundial, causando doença particularmente no outono e no inverno. A razão para essa variação sazonal é incerta. Baixas temperaturas *per se* não predispoem ao resfriado comum, entretanto a aglomeração que ocorre em escolas, por exemplo, pode intensificar a transmissão durante o outono e o inverno. A frequência de resfriados é alta na infância e diminui durante a idade adulta, possivelmente devido à aquisição de imunidade.

Alguns sorotipos de rinovírus são prevalentes durante uma estação, sendo substituídos por outros sorotipos na estação seguinte. Aparentemente, a população desenvolve imunidade contra os sorotipos prevalentes, porém permanece suscetível aos demais.

Patogênese e imunidade

A porta de entrada é o trato respiratório superior e a infecção limita-se a essa região. Os rinovírus raramente causam doença do trato respiratório inferior, provavelmente pelo fato de exibir crescimento pobre a 37°C.

A imunidade é sorotipo-específica e corresponde a uma função de IgA secretórias nasais em vez de anticorpos humorais.

Achados clínicos

Após um período de incubação de 2-4 dias, espirros, secreção nasal, faringite, tosse e cefaleia são sintomas comuns. Uma sensação de frio pode ocorrer, embora haja poucos outros sintomas sistêmicos. A enfermidade perdura por cerca de uma semana. Observe que outros vírus como os coronavírus, adenovírus, vírus da influenza C e vírus coxsackie também causam a síndrome do resfriado comum.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico pode ser realizado pelo isolamento do vírus a partir de secreções nasais em cultura celular, porém isso raramente é realizado. Testes sorológicos não são realizados.

Tratamento e prevenção

Não existe terapia antiviral específica. Vacinas mostram-se impraticáveis devido ao grande número de sorotipos. Lenços de papel impregnados com uma combinação de ácido cítrico (que inativa rinovírus) e lauril sulfato de sódio (um detergente que inativa vírus envelopados, como influenza-vírus e vírus sincicial respiratório) limitam a transmissão

quando utilizados para remover os vírus dos dedos contaminados por secreções respiratórias. Pastilhas contendo gluconato de zinco encontram-se disponíveis para o tratamento de resfriado comum, mas sua eficácia não foi comprovada.

■ CALICIVÍRUS

Calicivírus são pequenos vírus, não envelopados, com RNA de fita simples e polaridade positiva. Embora compartilhem essas características com os picornavírus, os calicivírus distinguem-se dos picornavírus por apresentarem genoma maior e espículas distintivas na superfície. Existem dois patógenos humanos na família Calicivírus: vírus Norwalk e vírus da hepatite E. O vírus da hepatite E é descrito no Capítulo 41.

VÍRUS NORWALK (NOROVÍRUS)

Doença

O vírus Norwalk (também referido como Norovírus) é uma das causas mais comuns de gastroenterite viral em adultos em nível mundial. Sua denominação é derivada de um surto de gastroenterite ocorrido em um colégio em Norwalk, Ohio, em 1969.

Propriedades importantes

O vírus Norwalk apresenta genoma de RNA não segmentado, de fita simples e polaridade positiva. É um vírus não envelopado com nucleocapsídeo icosaédrico. Não há polimerase do vírion. Ao microscópio eletrônico, podem ser observadas 10 espículas proeminentes e 32 depressões em forma de cuia. O número de sorotipos é incerto.

Resumo do ciclo replicativo

O vírus Norwalk não foi cultivado eficientemente em culturas celulares, de modo que há dificuldades para o estudo de seu ciclo replicativo. Acredita-se que se replique de maneira similar aos picornavírus.

Transmissão e epidemiologia

O vírus Norwalk é transmitido pela via fecal-oral, frequentemente envolvendo a ingestão de alimentos marinhos ou água contaminados. Os surtos tipicamente ocorrem em situações de atividades envolvendo vários indivíduos, como navios de cruzeiros (especialmente na região do Caribe), colégios, acampamentos, hospitais e creches. A transmissão interpessoal também ocorre, especialmente em aglomerações. Existem vários calicivírus de animais, entretanto não existem evidências de estes calicivírus causarem infecção humana.

A infecção é intensificada por diversas características do vírus: dose infectante baixa, excreção de vírus nas fezes por várias semanas após a recuperação e resistência à inativação pela cloração e ao dessecamento no meio ambiente. Acredita-se que permaneça infeccioso por vários dias sobre superfícies, como, por exemplo, maçanetas.

Patogênese e imunidade

A infecção por vírus Norwalk é tipicamente limitada às células mucosas do trato intestinal. Ocorre diarreia aquosa, desprovida de hemácias ou leucócitos. Várias infecções assintomáticas ocorrem, conforme determinado pela detecção de anticorpos. Aparentemente, a imunidade após a infecção é breve, podendo ocorrer a reinfeção.

Achados clínicos

A doença é caracterizada pela súbita manifestação de vômito e diarreia acompanhados por febre baixa e cólicas abdominais. O vômito e as fezes não contêm sangue. A doença tipicamente perdura por vários dias e não ocorrem sequelas de longo prazo, exceto em certos pacientes imunocomprometidos, que podem apresentar infecção prolongada. Em alguns surtos, determinados pacientes manifestam sinais de envolvimento do sistema nervoso central, como cefaleia, meningismo, fotofobia e embotamento.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é realizado principalmente com base clínica. Um teste de reação de polimerização em cadeia (PCR) das fezes é realizado, principalmente quando existem implicações de saúde pública.

Tratamento e prevenção

Não existe terapia antiviral ou vacina. A desidratação e o desequilíbrio eletrolítico causados por vômito e por diarreia podem requerer fluidos intravenosos. A higiene pessoal, como lavagem das mãos, e medidas de saúde pública, como despejo adequado de esgotos, possivelmente são úteis.

■ REOVÍRUS

REO é um acrônimo para *respiratório entérico órfão*; quando o vírus foi descoberto, ele foi isolado dos tratos respiratório e entérico e não foi associado a qualquer doença. Os rotavírus são os patógenos humanos mais importantes da família dos reovírus.

ROTAVÍRUS

Doença

Rotavírus são a causa mais comum de gastroenterite em crianças pequenas.

Propriedades importantes

Os reovírus, incluindo rotavírus, são compostos por um **genoma de RNA de fita dupla, segmentado**,¹ circundado por um nucleocapsídeo icosaédrico de camada dupla, sem envelope.

¹ Rotavírus apresentam 11 segmentos; os demais reovírus apresentam 10.

O vírion contém uma **RNA polimerase RNA-dependente**. Uma polimerase do vírion é requerida, uma vez que as células humanas não possuem uma RNA polimerase capaz de sintetizar mRNA a partir de um molde de RNA de fita dupla.

Diversos animais domésticos são infectados por suas próprias linhagens de rotavírus, as quais não são fontes de doença humana. Existem pelo menos seis sorotipos de rotavírus humanos. A proteína da superfície externa (também referida como hemaglutinina viral) é o antígeno tipo-específico e induz anticorpos protetores.

Resumo do ciclo replicativo

Os reovírus ligam-se à superfície celular no sítio do receptor β -adrenérgico. Após a entrada do vírion na célula, a RNA polimerase RNA-dependente sintetiza mRNA a partir de cada um dos 10 ou 11 segmentos, no interior do citoplasma. Os 10 ou 11 mRNAs são traduzidos no número correspondente de proteínas estruturais e não estruturais. Uma delas, uma RNA polimerase, sintetiza fitas menos, que constituem o genoma da progênie viral. Proteínas capsidiais formam um capsídeo incompleto ao redor das fitas menos e, em seguida, as fitas mais dos segmentos genômicos progênie são sintetizadas. O vírus é liberado a partir do citoplasma pela lise celular e não por brotamento.

Transmissão e epidemiologia

Rotavírus são transmitidos pela via **fecal-oral**. A infecção ocorre em nível mundial, e, aproximadamente aos 6 anos de idade, a maioria das crianças apresenta anticorpos contra pelo menos um sorotipo.

Patogênese e imunidade

Os rotavírus replicam-se nas células mucosas do intestino delgado, resultando no aumento de secreção de fluidos e eletrólitos no lúmen intestinal. A consequente perda de sais, glicose e água leva à diarreia. Não ocorre inflamação, e a diarreia não é sanguinolenta. Acredita-se que essa diarreia aquosa seja causada principalmente pela estimulação do sistema nervoso entérico.

A virulência de certos reovírus para camundongos foi associada a proteínas codificadas por diversos segmentos genômicos específicos. Por exemplo, um gene governa o tropismo tissular, enquanto outro controla a inibição da síntese de RNA e proteínas celulares.

A imunidade contra a infecção por rotavírus é incerta. É provável que IgA intestinal dirigida contra sorotipos específicos proteja contra a reinfeção e que a IgA do colostro proteja os recém-nascidos até a idade de 6 meses.

Achados clínicos

A infecção por rotavírus é caracterizada por náusea, vômito e diarreia aquosa não sanguinolenta. A **gastroenterite** é mais

grave em **crianças pequenas**, em que a desidratação e o desequilíbrio eletrolítico são preocupações importantes. Adultos geralmente apresentam sintomas mais brandos.

Diagnóstico laboratorial

Embora o diagnóstico da maioria dos casos de gastroenterite viral não envolva o laboratório, um diagnóstico pode ser realizado pela **deteção de rotavírus nas fezes** mediante o uso de radioimunoensaio ou ELISA. Essa abordagem é possível uma vez que há um grande número de partículas virais nas fezes. A primeira comprovação de rotavírus nas fezes foi realizada por microscopia imunoelétrica, na qual anticorpos agregaram os vírions, permitindo sua visualização ao microscópio eletrônico. O uso clínico rotineiro dessa técnica não é possível. Além da detecção de antígenos, o diagnóstico pode ser realizado com base na observação de um aumento em quatro vezes ou mais no título de anticorpos. Embora o vírus possa ser cultivado, esse procedimento não é realizado de forma rotineira.

Tratamento e prevenção

Em 2006, o FDA aprovou uma vacina de rotavírus vivos (RotaTeq) que contém cinco linhagens de rotavírus humanos. O imunógeno do vírus da vacina é a proteína da superfície externa. A vacina é administrada por via oral e o vírus da vacina replica-se no intestino delgado.

Os cinco rotavírus da vacina consistem em rearranjos em que o gene da proteína da superfície externa humana é inserido em uma linhagem bovina de rotavírus. (Lembre-se que rotavírus apresentam genoma segmentado.) A linhagem bovina não é patogênica para humanos, entretanto a proteína da superfície externa humana presente no vírus da vacina estimula a imunidade (IgA) protetora no trato GI.

Uma vacina aprovada anteriormente (Rotashield) foi retirada de uso quando ocorreu uma alta taxa de intussuscepção nos receptores da vacina. Medidas higiênicas, como despejo apropriado de esgoto e lavagem das mãos, são muito úteis. Não existe terapia antiviral.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 507. Favor consultar estes resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Virologia clínica) e Teste seu conhecimento.

Diversos vírus causam hepatite. Entre eles, cinco vírus de importância médica são comumente descritos como “vírus da hepatite”, uma vez que seu principal sítio de infecção é o fígado. São eles: vírus da hepatite A (HAV), vírus da hepatite B (HBV), vírus da hepatite C (HCV), vírus da hepatite D (HDV, deltavírus) e vírus da hepatite E (HEV) (Tabelas 41-1 e 41-2). Outros vírus, como vírus Epstein-Barr (o agente da mononucleose infecciosa), citomegalovírus e vírus da febre amarela, infectam o fígado, mas também infectam outros sítios corporais e, portanto, não são exclusivamente vírus da hepatite, sendo, portanto, discutidos em outro momento.

VÍRUS DA HEPATITE A

Doença

HAV causa hepatite A.

Propriedades importantes

O HAV é um **enterovírus** típico, classificado na família picornavírus. Apresenta genoma de RNA de fita simples e nucleocapsídeo icosaédrico não envelopado e replica-se no citoplasma da célula. Também é referido como enterovírus 72. Apresenta um sorotipo e não há relação antigênica com o HBV e outros vírus da hepatite.

Resumo do ciclo replicativo

O HAV exibe ciclo replicativo similar àquele de outros enterovírus (o ciclo replicativo de poliovírus é discutido no Capítulo 40).

Transmissão e epidemiologia

O HAV é transmitido pela via **fecal-oral**. Os humanos são o reservatório de HAV. O vírus é encontrado nas fezes aproximadamente 2 semanas antes da manifestação dos sinto-

mas, de modo que a quarentena dos pacientes é ineficaz. As **crianças** são o grupo **infectado com maior frequência**, e surtos ocorrem em situações especiais, como acampamentos de verão e internatos. Surtos por fonte comum surgem a partir da contaminação fecal da água ou dos alimentos, como ostras criadas em águas poluídas e consumidas cruas. Diferentemente do HBV, o HAV **raramente é transmitido pelo sangue**, uma vez que o nível de viremia é baixo e não ocorre infecção crônica. Aproximadamente 50-75% dos adultos nos Estados Unidos foram infectados, conforme evidenciado por anticorpos IgG.

Patogênese e imunidade

A patogênese da infecção por HAV não é totalmente conhecida. O vírus provavelmente replica-se no trato gastrintestinal e dissemina-se para o fígado via corrente sanguínea. Hepatócitos são infectados, contudo o mecanismo pelo qual o dano celular ocorre é incerto. A infecção por HAV de células cultivadas não produz efeito citopático. É provável que o ataque por células T citotóxicas seja responsável pelos danos aos hepatócitos. A infecção regride, o dano é reparado e não ocorre infecção crônica. A hepatite causada pelos diferentes vírus não pode ser diferenciada patologicamente.

A resposta imune consiste inicialmente em anticorpos IgM, detectáveis no momento da manifestação de icterícia. A presença desses anticorpos, portanto, é importante para o diagnóstico laboratorial de hepatite A. O surgimento de IgM é seguido, após 1-3 semanas, pela produção de anticorpos IgG, que conferem proteção permanente.

Achados clínicos

As manifestações clínicas da hepatite são as mesmas, independentemente de qual vírus da hepatite é o agente (Tabela 41-3). Febre, anorexia, náusea, vômito e icterícia são típicos. Urina escura, fezes esbranquiçadas e altas concentrações de

Tabela 41-1 Glossário dos vírus da hepatite e seus marcadores sorológicos

Abreviação	Nome e descrição
HAV	Vírus da hepatite A (enterovírus 72), um picornavírus (vírus de RNA não envelopado).
IgM HAVAb	Anticorpo IgM contra HAV; melhor teste para detectar hepatite A aguda.
HBV	Vírus da hepatite B, um hepadnavírus (um vírus envelopado, de DNA de fita dupla parcial); também conhecido por partícula Dane.
HBsAg	Antígeno encontrado na superfície de HBV, também encontrado em partículas não infectantes no sangue do paciente; positivo durante a doença aguda; a presença continuada indica estado de portador.
HBsAb	Anticorpo contra HBsAg; confere imunidade contra hepatite B.
HBcAg	Antígeno associado ao cerne de HBV.
HBcAb	Anticorpo contra HBcAg; positivo durante a fase de janela. A IgM HBcAb é um indicador de doença recente.
HBeAg	Um segundo determinante antigênico do cerne de HBV. Importante indicador de transmissibilidade.
HBeAb	Anticorpo contra o antígeno e; indica baixa transmissibilidade.
Não A, não B	Vírus da hepatite que não são HAV ou HBV.
HCV	Vírus de RNA envelopado; um dos vírus não A, não B.
HDV	Pequeno vírus de RNA com envelope contendo HBsAg; vírus defeituoso que se replica apenas em células infectadas por HBV.
HEV	Vírus de RNA não envelopado; um dos vírus não A, não B.

transaminase são observadas. A maioria dos casos regride espontaneamente em 2-4 semanas. A hepatite A exibe período de incubação curto (3-4 semanas), contrariamente àquele da hepatite B, que perdura por 10-12 semanas. A maioria das infecções por HAV é assintomática, sendo detectada somente pela presença de anticorpos IgG. Não ocorre hepatite crônica ou estado de portador crônico, bem como não há predisposição ao carcinoma hepatocelular.

Diagnóstico laboratorial

A detecção de **anticorpos IgM** é o teste mais importante. Uma elevação em quatro vezes no título de anticorpos IgG também pode ser utilizada. O isolamento do vírus em cultura celular é possível, contudo não está disponível no laboratório clínico.

Tratamento e prevenção

Não há terapia antiviral. A **imunização ativa** com uma vacina contendo HAV inativados encontra-se disponível. O vírus é cultivado em culturas de células humanas e inativado com formalina. Duas doses devem ser administradas: uma dose inicial, seguida por uma dose de reforço após 6-12 me-

ses. Doses de reforço subsequentes não são recomendadas. A vacina é recomendada para indivíduos que viajam a países em desenvolvimento, para crianças em idade de 2-18 anos, e para homens que praticam sexo com homens. Uma vez que vários adultos apresentam anticorpos contra HAV, pode ser economicamente vantajoso determinar-se a presença de anticorpos antes de administrar-se a vacina, a qual é também efetiva na profilaxia pós-exposição, quando administrada até 2 semanas após a exposição. Uma vacina combinada que imuniza contra HAV e HBV, denominada Twinrix, encontra-se disponível. Twinrix contém os mesmos imunógenos que as vacinas contra HAV e HBV individualmente.

A **imunização passiva** com imunoglobulinas séricas antes da infecção, ou no período de 14 dias após a exposição, pode prevenir ou mitigar a doença. A adoção de medidas higiênicas adequadas, por exemplo, despejos de esgoto e lavagem das mãos após uso do toalete, são de grande importância.

VÍRUS DA HEPATITE B

Doença

HBV causa hepatite B.

Tabela 41-2 Características importantes dos vírus da hepatite

Vírus	Genoma	Replicação defeituosa	DNA polimerase no vírion	HBsAg no envelope	Família viral
HAV	fsRNA	Não	Não	Não	Picornavírus
HBV	fdDNA ¹	Não	Sim	Sim	Hepadnavírus
HCV	fsRNA	Não	Não	Não	Flavivírus
HDV	fsRNA ²	Sim	Não	Sim	Deltavírus
HEV	fsRNA	Não	Não	Não	Calicivírus

¹fdDNA circular interrompido.

²fsRNA circular de fita negativa.

Tabela 41-3 Características clínicas dos vírus da hepatite

Vírus	Mecanismo de transmissão	Portadores crônicos	Teste laboratorial geralmente utilizado no diagnóstico	Vacina disponível	Imunoglobulinas úteis
HAV	Fecal-oral	Não	IgM HAV	Sim	Sim
HBV	Sangue, sexual, ao nascimento	Sim	HBsAg, HBsAb, IgM HBcAb	Sim	Sim
HCV	Sangue, sexual ¹	Sim	HCV Ab	Não	Não
HDV	Sangue, sexual ¹	Sim	Ab contra Ag delta	Não	Não
HEV	Fecal-oral	Não	Nenhum	Não	Não

¹A transmissão sexual parece provável, contudo é pouco documentada.

Propriedades importantes

HBV é membro da família hepadnavírus. É um vírion¹ **envelopado** de 42 nm, com nucleocapsídeo cerne icosaédrico, contendo genoma de DNA **circular parcialmente de fita dupla** (Figura 41-1 e Tabela 41-2).

O envelope contém uma proteína denominada **antígeno de superfície** (HBsAg), importante no diagnóstico laboratorial e na imunização.

No interior do cerne, há uma **DNA polimerase DNA-dependente**. O genoma contém quatro genes (quatro fases de leitura aberta) que codificam cinco proteínas, isto é, o gene S codifica o antígeno de superfície, o gene C codifica o antígeno do cerne e o antígeno e, o gene P codifica a polimerase, e o gene X codifica a proteína X. A proteína X é um ativador da transcrição do RNA viral. A DNA polimerase

exibe atividade RNA-dependente (transcriptase reversa) e DNA-dependente.

A microscopia eletrônica do soro de pacientes revela três tipos diferentes de partículas: poucos vírions de 42 nm e diversas **esferas** de 22 nm e longos **filamentos** com 22 nm de largura, compostos por antígenos de superfície (ver Prancha Colorida 29). HBV é o único vírus de humanos que produz um número tão elevado dessas esferas e desses filamentos no sangue do paciente. A proporção de filamentos e pequenas esferas em relação aos vírions é de 1.000:1.

Além do HBsAg, existem dois outros antígenos importantes: o **antígeno do cerne** (HBcAg) e o **antígeno e** (HBeAg). O antígeno do cerne, como a denominação sugere, forma o cerne do nucleocapsídeo do vírion, enquanto o antígeno e é secretado no sangue a partir das células infectadas. O antígeno e é um importante indicador de **transmissibilidade**.

Para fins vacinais, o HBV apresenta um sorotipo baseado no HBsAg. Contudo, para fins epidemiológicos, existem quatro subtipos sorológicos de HBsAg, com base em

¹ Também conhecido como partícula de Dane (assim denominado em homenagem ao cientista que primeiramente publicou microscopias eletrônicas do vírion).

² HBsAg era conhecido como antígeno da Austrália, uma vez que foi originalmente encontrado em um aborígene australiano.

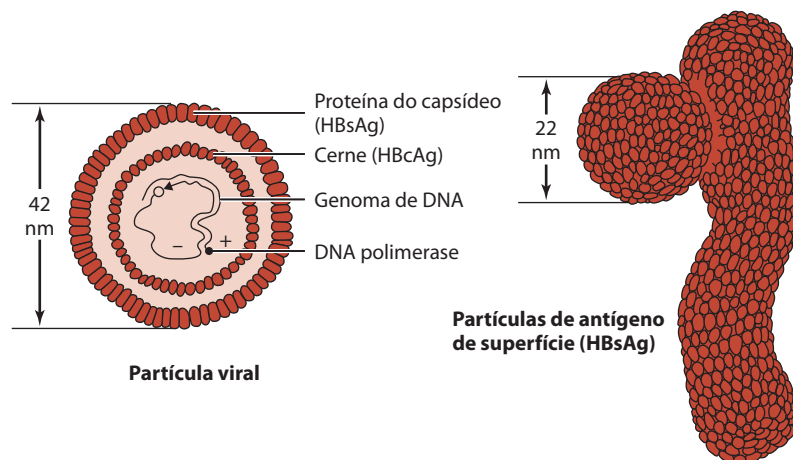


Figura 41-1 Vírus da hepatite B. **À esquerda:** Seção transversal do vírion HBV. **À direita:** As esferas de 22 nm e filamentos compostos apenas por antígenos de superfície do vírus da hepatite B. Por não possuírem DNA viral, esferas e filamentos não são infecciosos. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Ryan K et al: *Sherris Medical Microbiology*, 3rd ed. Originalmente publicado por Appleton e Lange. Copyright © 1994 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

um antígeno grupo-específico, “a”, e dois conjuntos de epítopos mutuamente excludentes, d ou y e w ou r. Isso leva a quatro sorotipos – adw, adr, ayw e ayr – úteis em estudos epidemiológicos visto que estão concentrados em determinadas regiões geográficas.

A especificidade do HBV por células hepáticas baseia-se em duas propriedades: receptores vírus-específicos localizados na membrana celular de hepatócitos (facilitam a entrada) e fatores de transcrição encontrados apenas em hepatócitos, que intensificam a síntese do mRNA viral (atuam após a entrada).

Os humanos são os únicos reservatórios naturais de HBV. Não há reservatório animal.

Resumo do ciclo replicativo

Após a entrada do vírion na célula e sua desencapsidação, a DNA polimerase do vírion sintetiza a porção de DNA que falta, havendo a formação de um DNA de fita dupla circular fechado no núcleo. Esse DNA atua como molde para a síntese de mRNA pela RNA polimerase celular. Após a síntese de mRNAs individuais, é produzido um transcrito de fita positiva de comprimento total, que corresponde ao molde para a fita menos do DNA progênico. A fita menos atua então como molde para a fita mais do DNA genômico. Essa **síntese de DNA RNA-dependente** ocorre no interior do cerne do vírion recém-montado no citoplasma. A síntese de DNA RNA-dependente, que produz o genoma, bem como a síntese de DNA DNA-dependente, que preenche a porção ausente de DNA logo após a infecção da célula seguinte, são realizadas pela mesma enzima, isto é, o genoma de HBV codifica apenas uma polimerase.

Os hepadnavírus são os *únicos* vírus que produzem DNA genômico por transcrição reversa, utilizando mRNA como molde. (Observe que esse tipo de síntese de DNA RNA-dependente é similar, porém distinto, do processo observado em retrovírus, em que o RNA genômico é transcrito em um intermediário de DNA.) Parte do DNA progênico integra-se ao genoma da célula hospedeira, e este provavelmente corresponde ao DNA responsável pela manutenção do estado de portador. A progênico de HBV, com seu envelope contendo HBsAg, é liberada da célula por brotamento através da membrana celular.

Transmissão e epidemiologia

A transmissão ocorre por três mecanismos principais: através do sangue, durante a relação sexual e pela via perinatal, da mãe ao recém-nascido. A observação de que ferimentos com agulhas podem transmitir o vírus indica que apenas quantidades diminutas de sangue são necessárias. A infecção por HBV é especialmente prevalente em usuários de fármacos injetáveis. A varredura do sangue quanto à presença de HB-

sAg reduziu significativamente o número de casos de hepatite B associados a transfusões.³

Entretanto, uma vez que a transfusão de sangue é um procedimento moderno, deve haver outra via natural de transmissão. É provável que a transmissão **sexual** e a transmissão da **mãe para a criança** durante o nascimento ou amamentação sejam as vias naturais. Observe que vírus envelopados, como HBV, são mais sensíveis às condições ambientais que vírus não envelopados e, desse modo, são transmitidos mais eficientemente por contato íntimo, por exemplo, contato sexual. Vírus não envelopados, como HAV, são bastante estáveis e podem ser transmitidos a partir do meio ambiente, por exemplo, transmissão fecal-oral.

A hepatite B ocorre em nível mundial, mas é particularmente prevalente na Ásia. Globalmente, mais de 300 milhões de indivíduos apresentam infecção crônica por HBV, sendo cerca de 75% asiáticos. Há uma alta incidência de **carcinoma hepatocelular (hepatoma)** em vários países da Ásia, um achado que indica a possibilidade de HBV ser um vírus tumoral humano (ver Capítulo 43). Em Taiwan, a imunização contra HBV reduziu significativamente a incidência de hepatoma em crianças. Aparentemente, a vacina contra HBV é a **primeira vacina a prevenir um câncer humano**.

Patogênese e imunidade

Após alcançar a corrente circulatória, o vírus infecta hepatócitos, havendo a apresentação de antígenos virais na superfície das células. Células T citotóxicas medeiam um ataque imune contra os antígenos virais, ocorrendo inflamação e necrose. O **ataque imune** contra os antígenos virais presentes em hepatócitos infectados é mediado por células T citotóxicas. A patogênese da hepatite B é provavelmente resultante dessa lesão imune mediada por células, uma vez que o HBV não provoca um efeito citopático. Complexos antígeno-anticorpo são responsáveis por alguns dos sintomas iniciais, por exemplo, artralgias, artrite e urticária, e por algumas das complicações da hepatite crônica, por exemplo, glomerulonefrite por imuno-complexos, crioglobulinemia e vasculite.

Cerca de 5% dos pacientes com infecção por HBV tornam-se portadores crônicos; contrariamente, não existe estado de portador prolongado em pacientes com infecção por HAV. Portador crônico é um indivíduo que **apresenta o HBsAg em seu sangue por pelos menos 6 meses**. O estado de portador crônico é atribuído à infecção persistente dos hepatócitos, resultando na presença prolongada de HBV e

³ Nos Estados Unidos, o sangue doado é analisado quanto à presença de HBsAg e anticorpos contra HBcAg, HCV, HIV-1, HIV-2 e HTLV-1. Dois outros testes são também realizados: um teste de VDRL para sífilis e um ensaio de transaminase que, quando elevado, indica dano hepático e corresponde a um segundo marcador de infecção viral.

HBsAg no sangue. O principal determinante para uma pessoa recuperar-se da infecção ou tornar-se um portador crônico é a adequação da resposta das células T citotóxicas. O DNA de HBV apresenta-se principalmente como um episossomo no citoplasma de células persistentemente infectadas; um pequeno número de cópias do DNA de HBV integra-se ao DNA celular.

Uma alta taxa de **carcinoma hepatocelular ocorre em portadores crônicos**. O genoma de HBV não apresenta oncogenes, e o carcinoma hepatocelular parece ser resultado da regeneração celular persistente, em uma tentativa de substituir os hepatócitos mortos. Alternativamente, a transformação maligna poderia ser resultante de mutagênese insercional, que poderia ocorrer quando o genoma de HBV integra-se ao DNA do hepatócito. A integração do DNA de HBV poderia ativar um oncogene celular, levando a uma perda do controle do crescimento.

O estado de portador crônico tem maior probabilidade de ser observado quando a infecção ocorre em um recém-nascido do que em um adulto, provavelmente porque o sistema imune do recém-nascido é menos competente que o do adulto. Aproximadamente 90% dos neonatos infectados tornam-se portadores crônicos. O estado de portador crônico resultante da infecção neonatal está associado a um alto risco de carcinoma hepatocelular.

A imunidade permanente desenvolve-se após a infecção natural, sendo mediada por anticorpos humorais contra HBsAg. Anticorpos contra HBsAg (HBsAb) são protetores, uma vez que se ligam ao antígeno de superfície do vírion e impedem a interação deste com receptores do hepatócito. (Acredita-se que o HBsAb neutralize a infectividade de HBV.) Observe que anticorpos contra o antígeno cerne (HBcAb) não são protetores, porque o antígeno cerne situa-se no interior do vírion e os anticorpos são incapazes de interagir com ele.

Achados clínicos

Muitas infecções por HBV são assintomáticas, sendo detectadas apenas pela presença de anticorpos contra HBsAg. O período de incubação médio da hepatite B é de 10-12 semanas, período maior que aquele da hepatite A (3-4 semanas). O aspecto clínico da hepatite B aguda é similar àquele da hepatite A. Contudo, na hepatite B, os sintomas tendem a ser mais severos, podendo ocorrer hepatite de risco à vida. A maioria dos portadores crônicos é assintomática, mas alguns apresentam hepatite crônica ativa, a qual pode levar à cirrose e à morte.

Pacientes coinfetados por HBV e HIV podem apresentar maior dano hepático se o vírus da imunodeficiência humana (HIV) for tratado antes do HBV. Isso ocorre porque a “reconstituição imune”, que resulta quando o HIV é tratado com sucesso, leva a um maior dano dos hepatócitos causado

pelos células T citotóxicas competentes restauradas. Por essa razão, sugere-se o tratamento de HBV antes do tratamento de HIV.

Diagnóstico laboratorial

O teste laboratorial mais importante para a detecção da infecção precoce por HBV consiste no imunoenensaio para **HBsAg**. O HBsAg surge durante o período de incubação, sendo detectável na maioria dos pacientes durante a fase prodrômica e de doença aguda (Figura 41-2). Na maioria dos casos, descrece a um nível não detectável durante a convalescência; sua **presença prolongada** (pelo menos 6 meses) indica o estado de portador, assim como o risco de hepatite crônica e carcinoma hepático. Conforme descrito na Tabela 41-4, o HBsAb não é detectável no estado de portador crônico. Observe que, na realidade, ocorre produção de HBsAb, contudo este não é detectável pelos testes laboratoriais, uma vez que se encontra ligado à grande quantidade de HBsAg presente no sangue. O HBsAb também é produzido durante a doença aguda, porém também não é detectável, visto que se encontra ligado a complexos imunes.

Observe que há um período de várias semanas em que o HBsAg já desapareceu, mas o HBsAb ainda não é detectável. Essa é a **fase de janela**. Nesse momento, o HBcAb é sempre positivo e pode ser utilizado para o diagnóstico. O HBcAb está presente nos indivíduos com infecção aguda e infecção crônica, bem como naqueles que se recuperaram da infecção aguda. Assim, não pode ser utilizado para distinguir entre a infecção aguda e crônica. A forma IgM do HBcAb encontra-se presente durante a infecção aguda e desaparece aproximadamente 6 meses após a infecção. O teste para HBcAg não se encontra prontamente disponível. A Tabela 41-4 descreve os resultados de testes sorológicos que caracterizam os quatro importantes estágios da infecção por HBV.

O **HBeAg** surge durante o período de incubação e encontra-se presente durante a fase prodrômica e o início da fase aguda, bem como em certos portadores crônicos. Sua presença indica **alta probabilidade de transmissibilidade**, e, contrariamente, o achado de HBeAb indica menor probabilidade, embora a transmissão ainda ocorra. A atividade de DNA polimerase é detectável durante o período de incubação e precocemente na doença, entretanto o ensaio não se encontra disponível na maioria dos laboratórios clínicos. A detecção do DNA viral no soro é uma forte evidência da presença de vírions infecciosos.

Tratamento e prevenção

Alfa interferon (Intron-A) é clinicamente útil no tratamento de infecções crônicas de hepatite B. Alguns análogos de nucleosídeos, como lamivudina (Epivir-HBV), que inibem a transcriptase reversa de HIV, são também efetivos contra a

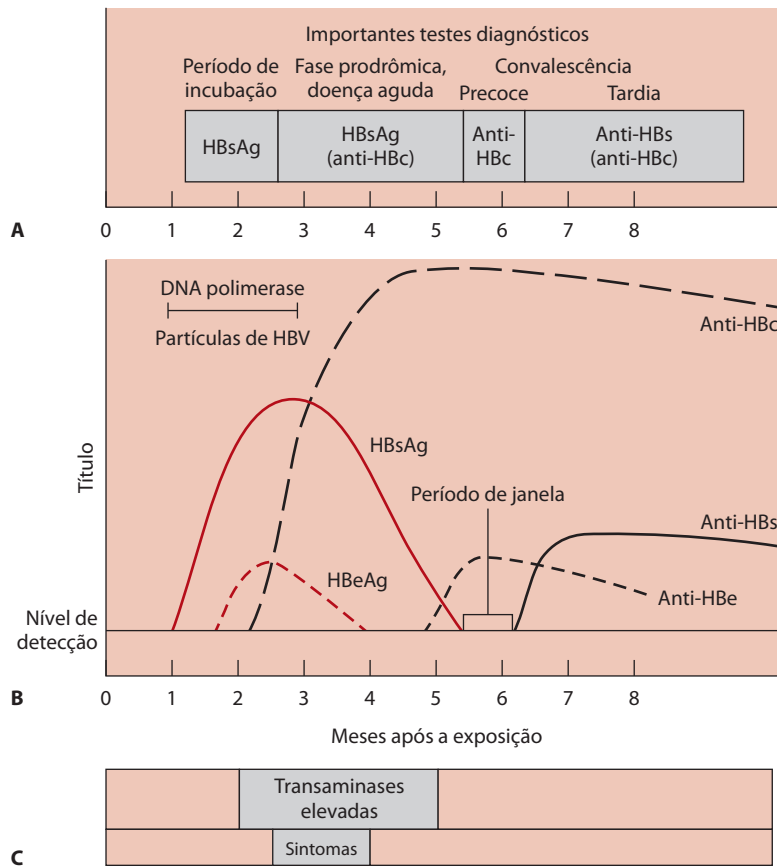


Figura 41-2 **A:** Importantes testes diagnósticos durante os vários estágios da hepatite B. **B:** Achados sorológicos em um paciente com hepatite B aguda. **C:** Duração da atividade aumentada de enzimas hepáticas e dos sintomas em um paciente com hepatite B aguda. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Hollinger FB, Dienstag JL: Hepatitis virus. Capítulo 81 de *Manual of Clinical Microbiology*, 4th ed. Lennette EH et al [editores]. ASM Press, Washington, DC, 1985.)

DNA polimerase de HBV. Adefovir (Hepsera) é um análogo nucleotídico de adenosina monofosfato que também inibe a DNA polimerase de HBV. Esses fármacos reduzem a inflamação hepática e reduzem as concentrações de HBV em pacientes com hepatite crônica ativa. Interferon e análogos nucleosídicos não curam a infecção por HBV. Na maioria dos pacientes, a replicação do HBV é retomada quando o uso do fármaco é interrompido.

A prevenção envolve o uso da **vacina**, de **globulinas hiperimunes** ou de ambas.

(1) A vacina, por exemplo, Recombivax, contém HBsAg produzidos em leveduras por técnicas recombinantes de DNA. A vacina é altamente eficaz na prevenção de hepatite B e apresenta poucos efeitos colaterais. É indicada para indivíduos frequentemente expostos a sangue ou hemoderivados, como determinados profissionais da área saúde (p. ex., estudantes de medicina, cirurgiões e dentistas), pacientes submetidos a múltiplas transfusões ou diálise, pacientes com frequentes doenças sexualmente transmitidas e usuários de fármacos injetáveis ilícitos. Viajantes que planejam uma

Tabela 41-4 Resultados dos teste sorológicos nos quatro estágios da infecção por HBV¹

Teste	Doença aguda	Fase janela	Recuperação completa	Estado de portador crônico
HBsAg	Positivo	Negativo	Negativo	Positivo
HBsAb	Negativo	Negativo	Positivo	Negativo ²
HBcAb	Positivo ³	Positivo	Positivo	Positivo

¹Indivíduos imunizados com a vacina HBV apresentam HBsAb, mas não HBcAb, porque o imunógeno da vacina consiste no HBsAg purificado.

²Portadores crônicos apresentam testes negativos para anticorpos; contudo, nesses indivíduos, há produção de HBsAb. Essa produção não é detectável nos testes, uma vez que se encontra ligada à grande quantidade de HBsAg presente no plasma. Não são tolerantes ao HBsAg.

³IgM é encontrada no estágio agudo; IgG é encontrada em estágios subsequentes.

longa permanência em regiões de infecção endêmica, como vários países da Ásia e da África, devem receber a vacina. O U.S. Public Health Service recomenda que todos os recém-nascidos e adolescentes sejam vacinados. Atualmente, não são recomendadas doses de reforço após o regime inicial de três doses. A ampla imunização com a vacina HBV em Taiwan reduziu significativamente a incidência de carcinoma hepatocelular em crianças. Uma vacina denominada Twinrix, que contém HBsAg e HAV inativados, confere proteção contra hepatite B e hepatite A.

(2) Imunoglobulinas contra hepatite B (HBIV) contêm alto título de HBsAb, uma vez que são preparadas a partir do soro de pacientes que se recuperaram de hepatite B. São utilizadas para conferir proteção passiva imediata a indivíduos expostos a sangue HBsAg-positivo, por exemplo, após lesão acidental com agulha.

As recomendações precisas referentes ao uso da vacina e HBIG estão além do escopo deste livro. Contudo, a recomendação referente a uma preocupação comum entre estudantes de medicina, o ferimento com agulha proveniente de um paciente com sangue HBsAg-positivo, é que sejam administradas tanto a vacina quanto o HBIG (em sítios distintos), mesmo quando o sangue do paciente é HBeAb-positivo. Tanto a vacina como HBIG devem ser também administradas a um recém-nascido cuja mãe é HBsAg-positiva. Esses são bons exemplos de imunização passiva-ativa, em que são conferidas proteção imediata e de longo prazo.

Todo o sangue destinado a transfusões deve ser analisado em relação a HBsAg. Nenhum indivíduo com histórico de hepatite (de qualquer tipo) deve doar sangue, uma vez que vírus não A e não B podem estar presentes.

VÍRUS DA HEPATITE NÃO A, NÃO B

O termo “hepatite não A, não B” foi criado para descrever os casos de hepatite onde os testes sorológicos existentes descartaram todas as causas virais conhecidas. O termo não é utilizado frequentemente, uma vez que o principal causador de hepatite não A, não B, isto é, o HCV, foi identificado. Além disso, HDV e HEV foram descritos. Experimentos de proteção cruzada indicam a existência de outros vírus da hepatite.

VÍRUS DA HEPATITE C

Doença

HCV causa hepatite C.

Propriedades importantes

O HCV é membro da família flavivírus. É um vírion envelopado que contém genoma de RNA de fita simples e polaridade positiva. HCV não apresenta polimerase no vírion.

O HCV possui pelo menos seis genótipos e múltiplos subgenótipos com base em diferenças nos genes que codificam uma das duas glicoproteínas do envelope. Essa variação genética resulta em uma região “hipervariável” da glicopro-

teína do envelope. A variabilidade genética deve-se à alta taxa de mutações no gene do envelope, associada à ausência de uma função de revisão na RNA polimerase codificada pelo vírion. Como resultado, múltiplas subespécies (quasi-espécies) frequentemente são observadas de forma simultânea no sangue de um indivíduo infectado. Os genótipos 1a e 1b são os mais comuns nos Estados Unidos.

Resumo do ciclo replicativo

A replicação do HCV é incerta uma vez que ele não foi cultivado em culturas celulares. Outros flavivírus replicam-se no citoplasma e traduzem seu RNA genômico em grandes poliproteínas, a partir das quais as proteínas virais funcionais são clivadas por uma protease codificada pelo vírion. É provável que a replicação de HCV siga este modelo.

A replicação do HCV no fígado é intensificada por um microRNA hepatoespecífico. Esse microRNA atua aumentando a síntese de mRNA de HCV. (Sabe-se que microRNAs intensificam a síntese de mRNA celular em vários tecidos.)

Transmissão e epidemiologia

Os humanos são o reservatório do HCV. O vírus transmitido principalmente pelo **sangue**. Atualmente, o uso de fármacos injetáveis é responsável por praticamente todas as novas infecções por HCV. A transmissão por transfusão de sangue raramente ocorre, uma vez que qualquer sangue doado que contenha anticorpos contra HCV é descartado. A transmissão por lesões com agulhas ocorre, porém o risco é menor quando comparado ao HBV. A transmissão sexual e a transmissão de mãe para filho ocorre, mas são mecanismos ineficientes.

HCV é o **patógeno transmitido pelo sangue mais prevalente** nos Estados Unidos. (Nos dados de incidência relatados nacionalmente, o HCV posiciona-se abaixo de HIV e HBV como patógeno transmitido pelo sangue, entretanto estima-se que o HCV seja mais prevalente.) Aproximadamente 4 milhões de indivíduos dos Estados Unidos (1-2% da população) apresentam infecção crônica por HCV. Contrariamente ao vírus da febre amarela, outro flavivírus que infecta o fígado, transmitido por mosquitos, não há evidências de um inseto vetor associado ao HCV.

Nos Estados Unidos, cerca de 1% dos doadores de sangue apresenta anticorpos contra HCV. Indivíduos que compartilham agulhas durante o uso de fármacos injetáveis são comumente infectados. Preparações de imunoglobulinas de uso comercial são geralmente bastante seguras, entretanto ocorreram vários casos de transmissão de HCV. Esse é o único exemplo de transmissão de uma doença infecciosa por imunoglobulinas.

Patogênese e imunidade

O HCV infecta principalmente hepatócitos, entretanto não há evidências de efeito citopático induzido pelo vírus

em células hepáticas. Em vez disso, provavelmente a morte dos hepatócitos é causada por ataque imune das células T citotóxicas. A infecção por HCV predispõe intensamente ao carcinoma hepatocelular; contudo, não há evidências de um oncogene no genoma viral, ou da inserção de uma cópia do genoma viral no DNA de células cancerosas.

O alcoolismo aumenta significativamente a taxa de carcinoma hepatocelular em indivíduos infectados por HCV. Esse fato fundamenta o conceito do câncer ser causado por dano hepático prolongado e a consequente rápida taxa de crescimento de hepatócitos, à medida que as células tentam se regenerar, em vez de um efeito oncogênico direto do HCV. Uma fundamentação adicional para esse conceito é a observação de que pacientes com cirrose de qualquer origem, não apenas cirrose alcoólica, exibem maior risco de carcinoma hepatocelular. (Um relato de 1998, afirmando que a proteína cerne de HCV causa carcinoma hepatocelular em camundongos, pode levar a um maior entendimento da oncogênese por HCV.)

Anticorpos contra HCV são produzidos, porém aproximadamente 75% dos pacientes apresentam infecção crônica e continuam a produzir vírus por pelo menos 1 ano. (Observe que a taxa de **portadores crônicos de HCV é muito maior** que a taxa de portadores crônicos de HBV.) A hepatite crônica ativa e a cirrose ocorrem em aproximadamente 10% desses pacientes. Em pacientes curados da infecção, é desconhecido se pode ocorrer a reinfeção ou se existe imunidade permanente.

Achados clínicos

Clinicamente, a infecção aguda por HCV é mais branda que a infecção por HBV. Febre, anorexia, náusea, vômitos e icterícia são sintomas comuns. Urina escura, fezes claras e concentrações elevadas de transaminase são observadas.

A hepatite C é semelhante à hepatite B quanto ao dano hepático crônico, à cirrose e à predisposição ao carcinoma hepatocelular. Observe que o estado de portador crônico ocorre com maior frequência na infecção por HCV do que por HBV. A biópsia de fígado é frequentemente realizada em pacientes com infecção crônica para avaliar a extensão do dano hepático e orientar decisões relacionadas ao tratamento. Diversas infecções por HCV, incluindo infecções agudas e crônicas, são assintomáticas, sendo detectadas apenas pela presença de anticorpos. O período de incubação médio é de 8 semanas. A cirrose resultante da infecção crônica por HCV é a indicação mais comum para transplantes de fígado.

A infecção por HCV também leva a importantes reações autoimunes, incluindo vasculite, artralgias, púrpura e glomerulonefrite membranoproliferativa. HCV é a principal causa de crioglobulinemia mista essencial. Os crioprecipitados frequentemente são compostos por antígenos de HCV e anticorpos.

Diagnóstico laboratorial

A infecção por HCV é diagnosticada pela detecção de anticorpos contra HCV em um teste de ELISA. O antígeno do ensaio é uma proteína recombinante formada a partir de três proteínas de HCV imunologicamente estáveis e não inclui as proteínas altamente variáveis do envelope. O teste não diferencia entre IgM e IgG, bem como não distingue entre uma infecção aguda, crônica ou curada. Uma vez que resultados falso-positivos podem ocorrer no teste de ELISA, um RIBA (do inglês, *recombinant immunoblot assay*, ensaio de *immunoblot* recombinante) deve ser realizado como teste confirmatório. Quando os resultados do RIBA forem positivos, um teste de PCR, que detecta a presença de RNA viral no soro, deve ser realizado para determinar se existe doença ativa. O isolamento do vírus a partir de espécimes do paciente não é realizado. Uma infecção crônica é caracterizada por altas concentrações de transaminase, RIBA positivo, e RNA viral detectável por pelo menos 6 meses.

Tratamento e prevenção

O tratamento da hepatite C **aguda** com alfa interferon reduz significativamente o número de pacientes que se tornam portadores crônicos. O tratamento de escolha para a hepatite C crônica é uma combinação de peginterferon e ribavirina. Peginterferon consiste em alfa interferon conjugado a polietilenoglicol. O polietilenoglicol aumenta significativamente a meia-vida do alfa interferon. Em alguns pacientes, o tratamento reduz de modo significativo a replicação viral e o RNA viral torna-se indetectável. O HCV de genótipo 1 é menos responsivo a interferon e ribavirina que os genótipos 2 e 3.

Sangue que apresente anticorpos é descartado, procedimento que virtualmente preveniu todos os casos de infecção por HCV adquirida por transfusão desde 1994, quando a varredura foi iniciada. Não há vacina e imunoglobulinas hiperimunes não se encontram disponíveis. Um *pool* de imunoglobulinas séricas não apresenta utilidade na profilaxia pós-exposição. Não há regime efetivo de profilaxia após ferimentos com agulhas; apenas o monitoramento é recomendado.

Pacientes com infecção crônica por HCV devem ser orientados a reduzir ou suspender o consumo de bebidas alcoólicas a fim de reduzir o risco de carcinoma hepatocelular e cirrose. Pacientes com infecção crônica por HCV e cirrose devem ser monitorados com testes de alfafetoproteína e sonogramas de fígado para detectar o carcinoma em um estágio precoce. Pacientes com falência hepática decorrente de infecção por HCV podem ser submetidos a transplante de fígado, porém há relatos de reinfeção do órgão implantado por HCV.

Pacientes coinfetados por HCV e HIV devem receber "HAART" (do inglês, *highly active anti-retroviral therapy*, terapia antirretroviral altamente ativa) com cautela, uma vez que a recuperação da imunidade mediada por células (reconstituição imune) pode resultar em exacerbação da hepa-

tite. Deve-se considerar tratar a infecção por HCV antes do início da HAART.

VÍRUS DA HEPATITE D (DELTAVÍRUS)

Doença

O vírus da hepatite D (HDV) causa hepatite D (hepatite delta).

Propriedades importantes e ciclo replicativo

O HDV é incomum pelo fato de ser um vírus **defectivo**; isto é, não é capaz de se replicar independentemente, uma vez que não apresenta os genes de sua proteína de envelope. HDV replica-se apenas em células também infectadas por HBV, já que o HDV utiliza o antígeno de superfície do HBV (HBsAg) como sua proteína de envelope. Desse modo, HBV é o vírus auxiliar do HDV (Figura 41-3).

O HDV é um vírus envelopado com genoma de RNA de fita simples, circular, covalente fechado, de polaridade negativa. O genoma de RNA do HDV é muito pequeno e codifica apenas uma proteína, a proteína interna do cerne, denominada **antígeno delta**. O RNA genômico de HDV não exibe homologia de sequência com o DNA genômico de HBV. O HDV não apresenta polimerase do vírion; o RNA genômico é replicado e transcrito pela RNA polimerase da célula hospedeira. O RNA genômico do HDV é uma “ribozima”, isto é, apresenta capacidade de autoclivagem e autoligação, propriedades empregadas durante a replicação do genoma. O HDV replica-se no núcleo, entretanto as especificidades do ciclo replicativo são complexas e além do escopo deste livro.

HDV apresenta um único sorotipo, uma vez que o HBsAg apresenta um único sorotipo. Não há evidências da existência de um reservatório animal de HDV.

Transmissão e epidemiologia

O HDV é transmitido pelos mesmos mecanismos que o HBV, isto é, sexualmente, pelo sangue e pela via perinatal. Nos Estados Unidos, a maioria das infecções por HDV

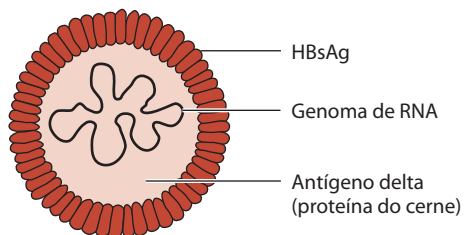


Figura 41-3 Vírus da hepatite D. Observe que o antígeno de superfície do vírus da hepatite B forma o envelope externo, e o genoma consiste em RNA circular. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Ryan K et al: *Sherris Medical Microbiology*, 3th ed. Originalmente publicado por Appleton e Lange. Copyright © 1994 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

ocorre em usuários de drogas injetáveis que compartilham agulhas. As infecções por HDV ocorrem em nível mundial, com distribuição similar àquela das infecções por HBV.

Patogênese e imunidade

Possivelmente, a patogênese da hepatite causada por HDV e HBV seja a mesma, isto é, os hepatócitos infectados pelos vírus são danificados por células T citotóxicas. Existem algumas evidências do antígeno delta ser citopático para hepatócitos.

Anticorpos IgG contra o antígeno delta não são detectados por longo período após a infecção; desse modo, a existência de imunidade de longo prazo contra HDV é incerta.

Achados clínicos

Uma vez que o HDV replica-se apenas em células também infectadas por HBV, a hepatite delta ocorre apenas em um indivíduo infectado por HBV. Um indivíduo pode ser infectado simultaneamente por HDV e HBV, isto é, ser “coinfecado”, ou ser previamente infectado por HBV e então “superinfecado” por HDV.

A hepatite em pacientes coinfecados por HDV e HBV é mais severa que naqueles infectados apenas por HBV, entretanto a incidência de hepatite crônica é aproximadamente a mesma em pacientes infectados somente por HBV. Contudo, a hepatite em portadores crônicos de HBV que se tornam superinfecados por HDV é muito mais severa, e a incidência de hepatite fulminante de risco à vida, hepatite crônica e falência hepática é significativamente maior.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico laboratorial de infecção por HDV é realizado pela detecção de antígenos delta ou de anticorpos IgM contra antígeno delta no soro do paciente.

Tratamento e prevenção

Alfa interferon pode mitigar alguns dos efeitos da hepatite crônica causada por HDV, contudo não erradica o estado de portador crônico. Não existe terapia antiviral específica contra HDV. Não há vacina contra HDV, entretanto um indivíduo imunizado contra HBV não será infectado por HDV, já que este não pode se replicar, exceto se ocorrer também infecção por HBV.

VÍRUS DA HEPATITE E

O HEV é a principal causa de hepatite transmitida por via entérica. É uma causa comum de epidemias de hepatite transmitida pela água na Ásia, África, Índia e México, porém é raro nos Estados Unidos. O HEV é um vírus de RNA de fita simples e não envelopado, inicialmente classificado como membro da família calicivírus. Recentemente, os taxonomistas classificaram o vírus da hepatite E em seu próprio gênero, denominado hepevírus. Clinicamente, a doença é similar à hepatite A, exceto pela alta taxa de mortalidade em

gestantes. Não ocorre doença hepática crônica e não há estado de portador prolongado.

O teste de anticorpos contra HEV não se encontra prontamente disponível; assim, o diagnóstico é tipicamente realizado pela exclusão de HAV e outras causas. Não existe tratamento antiviral ou vacina. Em 2007, uma vacina recombinante contra o vírus da hepatite E mostrou-se segura e efetiva, mas até o momento deste relato, a vacina não se encontrava disponível.

VÍRUS DA HEPATITE G

Em 1996, o vírus da hepatite G (HGV) foi isolado de pacientes com hepatite pós-transfusão. HGV é membro da família flavivírus, assim como o HCV. Contudo, diferentemente do HCV (causa evidente de hepatite aguda e hepatite crônica ativa, além de predispor ao carcinoma hepatocelular), o HGV não foi documentado como causa de qualquer um desses achados clínicos. O papel do HGV na etiologia de doença hepática não foi estabelecido, entretanto pode causar uma infecção crônica que persiste por décadas. Aproximadamente 60-70% dos indivíduos infectados deixam de apresentar o vírus e produzem anticorpos.

O HGV é transmitido por relações sexuais e pelo sangue. Em nível mundial, é carregado no sangue por milhões de indivíduos. Nos Estados Unidos, pode ser observado no sangue de aproximadamente 2% dos doadores aleatórios de sangue, 15% daqueles infectados por HCV e 35% daqueles infectados por HIV. Pacientes coinfetados por HIV e HGV exibem menor taxa de mortalidade e apresentam menor quantidade de HIV no sangue que aqueles infectados apenas por HIV. Existe uma hipótese de que o HGV possa interferir com a replicação do HIV. (HGV é também conhecido como GB vírus C.)

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 508. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Virologia clínica) e Teste seu conhecimento.

Arbovírus é um acrônimo de *arthropod-borne virus* (vírus transmitido por artrópodes) e ressalta o fato de esses vírus serem transmitidos por **artrópodes**, principalmente mosquitos e carrapatos. É uma denominação coletiva de um grande grupo de diferentes vírus, com mais de 400 na última contagem. Em geral, são denominados de acordo com as doenças que causam, por exemplo, vírus da febre amarela, ou conforme a localidade onde foram primeiramente isolados, por exemplo, vírus da encefalite de St. Louis.

Um novo grupo de vírus denominados **robovírus** emergiu recentemente. O termo “robo” refere-se ao fato de esses vírus serem transmitidos por roedores (do inglês, *rodent-borne*), isto é, são transmitidos diretamente de roedores para humanos, sem um vetor artrópode. A transmissão ocorre quando excrementos secos de roedores são inalados até o pulmão humano, como, por exemplo, ao varrer-se o piso de uma cabana. Dois robovírus causam síndrome de insuficiência respiratória frequentemente fatal: vírus Sin Nombre (hantavírus) e vírus Whitewater Arroyo (arenavírus), ambos descritos no Capítulo 46.

PROPRIEDADES IMPORTANTES

A maioria dos arbovírus é classificada em três famílias,¹ togavírus, flavivírus e bunivírus (Tabela 42-1).

(1) Togavírus² são caracterizados por um nucleocapsídeo icosaédrico envolto por um envelope e genoma de RNA de fita simples, de polaridade positiva. Exibem diâmetro de 70 nm, contrariamente aos flavivírus, que apresentam diâmetro de 40-50 nm (ver a seguir). Os togavírus são divididos em

duas famílias, alfavírus e rubivírus. Aqui apenas os alfavírus serão abordados. O único rubivírus é o vírus da rubéola, discutido no Capítulo 39.

(2) Flavivírus³ são similares aos togavírus por apresentarem nucleocapsídeo icosaédrico envolto por um envelope e genoma de RNA de fita simples, de polaridade positiva; contudo, os flavivírus apresentam diâmetro de apenas 40-50 nm, enquanto os togavírus apresentam diâmetro de 70 nm.

(3) Bunivírus⁴ apresentam nucleocapsídeo helicoidal envolto por um envelope e genoma consistindo em três segmentos de RNA de polaridade negativa unidos por pontes de hidrogênio.

TRANSMISSÃO

O ciclo de vida dos arbovírus baseia-se na capacidade de esses vírus se multiplicarem tanto no hospedeiro vertebrado quanto no vetor hematófago. Para que a transmissão efetiva ocorra, o vírus deve estar presente na corrente sanguínea do hospedeiro vertebrado (viremia) em um título suficientemente alto para ser captado no pequeno volume de sangue ingerido durante a picada do inseto. Após a ingestão, o vírus replica-se no intestino do artrópode e dissemina-se a outros órgãos, incluindo as glândulas salivares. Apenas as fêmeas da espécie atuam como vetor para os vírus, pois só elas necessitam de uma alimentação de sangue a fim de produzirem a progênie. Deve decorrer um período de tempo obrigatório, denominado **período de incubação extrínseco**,⁵ a fim de que o vírus se replique suficientemente, permitindo que a saliva do vetor contenha uma quantidade suficiente de vírus

¹ Alguns arbovírus pertencem a duas outras famílias. Por exemplo, o vírus do carrapato do Colorado é um reovírus; o vírus Kern Canyon e o vírus da estomatite vesicular são rhabdovírus.

² Toga significa capa.

³ Flavi significa amarelo, como na febre amarela.

⁴ “Bunia” refere-se a Bunyamwera, a cidade da África onde o vírus protótipo foi descoberto.

⁵ O período de incubação intrínseco é o intervalo entre o momento da picada e o surgimento de sintomas no hospedeiro humano.

Tabela 42-1 Classificação dos principais arbovírus

Família	Gênero	Vírus de interesse médico nas Américas
Togavírus	Alfavírus ¹	Vírus da encefalite equina do leste, vírus da encefalite equina ocidental
Flavivírus	Flavivírus ²	Vírus da encefalite de St. Louis, vírus da febre amarela, vírus da dengue, vírus do Nilo Ocidental
Buniavírus	Buniavírus ³	Vírus da encefalite da Califórnia
Reovírus	Orbivírus	Vírus da febre do carrapato do Colorado

¹Alfavírus de outras regiões incluem os vírus Chikungunya, Mayaro, O’Nyong-Nyong, do Rio Ross e da Floresta de Semliki.

²Flavivírus de outras regiões incluem os vírus da encefalite japonesa, da Floresta de Kyasanur, da encefalite do Vale Murray, da febre hemorrágica de Omsk, da encefalite de Powassan e os vírus do Nilo Ocidental.

³Buniavírus de outras regiões incluem os vírus do complexo Bunyamwera e o vírus Oropouche.

para transmitir uma dose infectante. Na maioria dos vírus, o período de incubação extrínseco varia de 7 a 14 dias.

Além da transmissão por intermédio de vertebrados, alguns arbovírus são transmitidos do carrapato mãe para sua prole por passagem vertical “transovariana”. A transmissão vertical é de grande importância para a sobrevivência do vírus quando não há disponibilidade de um hospedeiro vertebrado.

Os humanos estão envolvidos no ciclo de transmissão de arbovírus de duas maneiras distintas. Geralmente, os humanos são **hospedeiros beco sem saída**, uma vez que a concentração de vírus no sangue humano é muito baixa e a duração da viremia é muito curta para que a picada seguinte transmita o vírus. Entretanto, em algumas doenças, por exemplo, febre amarela e dengue, os humanos apresentam viremia intensa e atuam como reservatório do vírus.

A infecção por arbovírus geralmente não resulta em doença no vetor artrópode ou no animal vertebrado que atua como hospedeiro natural. A doença ocorre principalmente quando o vírus infecta hospedeiros beco sem saída. Por exemplo, o vírus da febre amarela circula de forma inofensiva entre os macacos selvagens da América do Sul, mas quando o vírus infecta um humano pode ocorrer febre amarela.

ACHADOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLOGIA

A gravidade das doenças causadas por arbovírus varia de branda a rapidamente fatal. O quadro clínico geralmente

enquadra-se em uma das três categorias seguintes: (1) **encefalite**, (2) **febre hemorrágica** ou (3) febre com mialgias, artralgias e erupção não hemorrágica. A patogênese dessas doenças envolve não somente o efeito citocida do vírus, como também, em algumas, um acentuado componente imunopatológico. Após a recuperação da doença, a imunidade geralmente é permanente.

As doenças arbovirais ocorrem principalmente nos **trópicos**, mas são também observadas em zonas temperadas, como os Estados Unidos, e ao norte, como Alasca e Sibéria. Tendem a causar surtos súbitos, geralmente na interface entre comunidades humanas e regiões de selva ou floresta.

■ ARBOVÍRUS QUE CAUSAM DOENÇAS NOS ESTADOS UNIDOS

VÍRUS DA ENCEFALITE EQUINA DO LESTE

Dos quatro vírus de encefalite relacionados na Tabela 42-2, o vírus da encefalite equina do leste (EEL) causa a doença **mais severa** e está associado à maior taxa de mortalidade (aproximadamente 50%). Em seu hábitat natural, o vírus é transmitido principalmente entre pequenas aves silvestres dos estados do Atlântico e da Costa do Golfo pelo **mosquito** do pântano *Culiseta*. Suspeita-se que espécies de mosquitos *Aedes* sejam responsáveis pelo transporte do vírus a partir da

Tabela 42-2 Epidemiologia de importantes doenças arbovirais nos Estados Unidos

Doença ¹	Vetor	Reservatório animal	Distribuição geográfica	Incidência aproximada por ano ²
EEL	Mosquito	Aves selvagens ³	Estados do Atlântico e do Golfo	0-4
EEO	Mosquito	Aves selvagens ³	Oeste do Mississippi	5-20 ⁴
ESL	Mosquito	Aves selvagens	Ampla distribuição nos estados do sul, centrais e do oeste	10-30 ⁴
EC	Mosquito	Pequenos mamíferos	Estados do centro norte	40-80
FCC	Carrapato	Pequenos mamíferos	Montanhas Rochosas	100-300

¹O vírus da encefalite equina venezuelana causa doença nos Estados Unidos de forma muito rara para ser incluído.

²Casos humanos.

³Cavalos são hospedeiros beco sem saída, não reservatórios.

⁴Centenas de casos durante um surto.

ave silvestre reservatório para os principais **hospedeiros beco sem saída, cavalos e humanos**. O número de casos de encefalite humana causados pelo vírus da EEL nos Estados Unidos geralmente varia de zero a quatro por ano, apesar de surtos envolvendo centenas de casos também ocorrerem. As infecções subclínicas excedem significativamente o número de casos evidentes.

A encefalite caracteriza-se por manifestação súbita de cefaleia severa, náusea, vômito e febre. Seguem-se alterações no estado mental, como confusão e estupor. Ocorre um curso descendente rapidamente progressivo, com rigidez de nuca, convulsões e coma. Quando o paciente sobrevive, as sequelas do sistema nervoso central são geralmente severas. A imunidade após a infecção é permanente.

O diagnóstico é realizado pelo isolamento do vírus ou pela demonstração de um aumento no título de anticorpos. Os médicos devem estar em estado de alerta durante os meses de verão nas regiões geográficas apropriadas. A doença não ocorre no inverno, uma vez que os mosquitos encontram-se inativos. Não se sabe como o vírus sobrevive durante o inverno – em aves, mosquitos ou talvez outro animal.

Não existe terapia antiviral. Há uma vacina morta para proteção de cavalos, mas não de humanos. A produção de uma vacina humana não é viável economicamente visto que a doença é muito rara.

VÍRUS DA ENCEFALITE EQUINA OCIDENTAL

O vírus da encefalite equina ocidental (EEO) causa doença com maior frequência que o vírus da EEL, porém a doença é menos grave. As infecções inaparentes superam o número de infecções aparentes em pelo menos 100:1. O número de casos nos Estados Unidos geralmente varia de 5 a 20 por ano, sendo a taxa de mortalidade de aproximadamente 2%.

O vírus é transmitido principalmente por **mosquitos** *Culex* entre a população de **aves silvestres** dos estados ocidentais, especialmente em áreas de terras irrigadas.

O quadro clínico da infecção pelo vírus da EEO é similar, porém menos severo, que aquele causado pelo vírus da EEL. As sequelas são menos comuns. O diagnóstico é realizado pelo isolamento do vírus ou pela observação de um aumento no título de anticorpos. Não existe terapia antiviral. Há uma vacina morta para cavalos, mas não para humanos.

VÍRUS DA ENCEFALITE DE ST. LOUIS

O vírus da encefalite de St. Louis (ESL) causa doença em uma região geográfica mais ampla que os vírus da EEL e EEO. É encontrado nos estados do Sul, Centro e Oeste, e causa 10-30 casos de encefalite por ano nos Estados Unidos.

O vírus é transmitido por várias espécies de **mosquitos** *Culex*, que variam dependendo da localização. **Aves silvestres** pequenas, especialmente pardais ingleses, correspondem ao reservatório, enquanto os humanos são hospedeiros beco sem saída. Embora os vírus da EEL e da EEO sejam predo-

minantemente rurais, o vírus da ESL é encontrado em **áreas urbanas**, já que esses mosquitos preferem procriar em águas de rejeitos estagnadas.

O vírus da ESL causa encefalite moderadamente severa, com uma taxa de mortalidade de aproximadamente 10%. A maioria das infecções é inaparente. Sequelas são incomuns.

O diagnóstico em geral é realizado sorologicamente, uma vez que o isolamento do vírus é difícil. Não há terapia antiviral nem vacina.

VÍRUS DA ENCEFALITE DA CALIFÓRNIA

O vírus da encefalite da Califórnia (EC) foi originalmente isolado de mosquitos na Califórnia em 1952, entretanto sua denominação é inadequada, uma vez que a maioria das doenças em humanos ocorre nos estados do Centro-Norte. Dentre os 11 vírus da EC responsáveis por encefalite, a linhagem de maior frequência é denominada La Crosse, devido à cidade do Wisconsin, onde foi isolada. O vírus da EC é o único dentre os quatro principais vírus de encefalite nos Estados Unidos que é membro da família **buniavírus**.

O vírus La Crosse, como frequentemente é denominado, é a causa mais comum de encefalite arboviral nos Estados Unidos. É transmitido entre **roedores** de florestas pelo **mosquito** *Aedes triseriatus*. O vírus é transmitido nos mosquitos por via transovariana e, desse modo, sobrevive no inverno, quando os mosquitos estão inativos.

O quadro clínico pode ser brando, semelhante à meningite enteroviral, ou severo, similar à encefalite herpética. O óbito raramente ocorre. Em geral, o diagnóstico é realizado sorologicamente, e não pelo isolamento do vírus. Não há terapia antiviral nem vacina.

VÍRUS DA FEBRE DO CARRAPATO DO COLORADO

Dentre as cinco doenças descritas na Tabela 42-2, a febre do carrapato do Colorado (FCC) é a mais facilmente diferenciada das demais, tanto biológica como clinicamente. O vírus da FCC é um **reovírus** transmitido pelo **carrapato** do mato, *Dermacentor andersoni*, entre os **roedores** pequenos, por exemplo, diferentes esquilos, das Montanhas Rochosas. Ocorrem aproximadamente 100-300 casos por ano nos Estados Unidos.

A doença ocorre principalmente em indivíduos que fazem trilhas ou que acampam nas Montanhas Rochosas, sendo caracterizada por febre, cefaleia, dor retro-orbital e mialgia severa. O diagnóstico é realizado pelo isolamento do vírus a partir do sangue ou pela detecção de um aumento na titulação de anticorpos. Não há terapia antiviral ou vacina. A prevenção envolve o uso de roupas protetoras e inspeção da pele quanto à presença de carrapatos.

VÍRUS DO NILO OCIDENTAL

O vírus do Nilo Ocidental (WNV, do inglês, *West Nile virus*) foi responsável por um surto de encefalite na cidade de Nova

York e arredores em julho, agosto e setembro de 1999. Essa foi a primeira ocasião em que o WNV causou doença nos Estados Unidos. Nesse surto, ocorreram 27 casos confirmados e 23 casos prováveis, incluindo 5 óbitos. Diversas aves, especialmente corvos, também morreram. Não ocorreram casos humanos após a ampla pulverização de compostos para controle de mosquitos e o estabelecimento de condições climáticas mais frias.

Durante o verão de 2000, ocorreram 18 casos e 1 óbito e, até julho de 2001, o vírus disseminou-se por vários estados ao longo da Costa Leste (de New Hampshire até a Flórida), bem como para o oeste, até Louisiana. Em 2001, ocorreram 48 casos humanos de encefalite do Nilo Ocidental e 5 mortes. Em 2002, houve significativo aumento no número de casos. Ocorreram mais de 4.000 casos, 274 indivíduos morreram, e o vírus disseminou-se para o oeste, até o Colorado. Esse é o número mais elevado de óbitos causados por encefalite transmitida por mosquito nos Estados Unidos. Em 2003 ocorreram 7.700 casos, com 166 mortes, e o vírus disseminou-se até a Califórnia. Não se sabe como o WNV chegou aos Estados Unidos, porém provavelmente um viajante infectado, ou um mosquito infectado, transportado por avião estejam envolvidos.

O WNV é um flavivírus classificado no mesmo grupo antigênico que o vírus da ESL. É endêmico na África, mas causou encefalite também em regiões da Europa e da Ásia. Aves selvagens são o principal reservatório do vírus, o qual é transmitido por mosquitos, especialmente os da espécie *Culex*. Os humanos são hospedeiros beco sem saída. A transmissão do vírus por transplantes de órgãos também ocorreu.

O quadro clínico inclui febre, confusão e acentuada fraqueza muscular, similar àquela da síndrome de Guillain-Barre, em indivíduos anteriormente saudáveis e acima de 60 anos. Menos de 1% dos indivíduos infectados apresenta doença sintomática.

O diagnóstico laboratorial pode ser realizado pelo isolamento do vírus a partir de tecido cerebral, sangue ou liquor, bem como pela detecção de anticorpos no liquor ou sangue. Ensaios de PCR encontram-se também disponíveis. Não há terapia antiviral ou vacina. Em uma tentativa de impedir a transmissão pelo sangue, os bancos de sangue fazem a varredura do sangue doado quanto à presença de WNV por meio do uso de sondas de ácido nucleico específicas para o vírus.

■ IMPORTANTES ARBOVÍRUS RESPONSÁVEIS POR DOENÇAS FORA DOS ESTADOS UNIDOS

Embora a febre amarela e a dengue não sejam endêmicas nos Estados Unidos, o grande número de viagens de americanos a regiões tropicais implica na possibilidade de ocorrência de casos importados. Assim, é importante que os médicos dos Estados Unidos conheçam essas duas doenças. Tanto o vírus da febre amarela como o vírus da dengue são classificados como flavivírus. A Tabela 42-3 descreve a epidemiologia de importantes doenças arbovirais que ocorrem principalmente fora dos Estados Unidos. O vírus da encefalite japonesa, também um flavivírus e uma importante causa de encefalite epidêmica na Ásia, é descrito no Capítulo 46.

VÍRUS DA FEBRE AMARELA

Como a denominação indica, a febre amarela é caracterizada por icterícia e febre. É uma doença grave e de risco à vida, que se inicia pela súbita manifestação de febre, cefaleia, mialgias e fotofobia. Após este quadro prodrômico, os sintomas progridem, envolvendo fígado, rins e coração. Ocorrem prostração e choque, acompanhados de hemorragia do trato gastrointestinal superior com hematêmese (“vômito negro”). O diagnóstico laboratorial pode ser realizado pelo isolamento do vírus ou pela detecção de um aumento no título de anticorpos. Não há terapia antiviral, e a taxa de mortalidade é alta. Quando o paciente se recupera, não ocorre infecção crônica e a imunidade é permanente.

A febre amarela ocorre principalmente nas regiões tropicais da África e da América do Sul. Na epidemiologia da febre amarela, são observados **dois ciclos distintos** na natureza, com diferentes reservatórios e vetores.

(1) A febre amarela silvestre é uma doença de **macacos** da África tropical e da América do Sul; é transmitida principalmente pelos **mosquitos** da espécie *Haemagogus* encontrados nas copas das árvores. Macacos são os reservatórios permanentes, enquanto os humanos são hospedeiros acidentais. Os humanos (p. ex., lenhadores) são infectados quando entram na selva em função da profissão.

(2) Contrariamente, a febre amarela urbana é uma doença de **humanos**, transmitida pelo **mosquito** *Aedes aegypti*, que procria em águas estagnadas. Na forma urbana

Tabela 42-3 Epidemiologia de importantes doenças arbovirais fora dos Estados Unidos

Doença	Vetor	Reservatório animal	Distribuição geográfica	Vacina disponível
Febre amarela				Sim
a) Urbana	Mosquito <i>Aedes</i>	Humanos	África tropical e América do Sul	
b) Silvestre	Mosquito <i>Haemagogus</i>	Macacos	África tropical e América do Sul	
Dengue	Mosquito <i>Aedes</i>	Humanos; provavelmente também macacos	Regiões tropicais, especialmente do Caribe	Não

da doença, os humanos são o reservatório. Para que ocorra a transmissão efetiva, o vírus deve replicar-se no interior do mosquito durante o período de incubação extrínseco de 12–14 dias. Após o mosquito infectado picar o indivíduo, o período de incubação intrínseco é de 3–6 dias.

A prevenção da febre amarela envolve o controle dos mosquitos e a imunização com a **vacina** contendo vírus vivos atenuados da febre amarela. Viajantes e residentes de áreas endêmicas devem ser imunizados. A proteção perdura por até 10 anos, e são necessários reforços a cada 10 anos para viajantes que chegam a certos países. Ainda ocorrem epidemias em regiões da África tropical e da América do Sul. Por tratar-se de vacina viva, não deve ser administrada a indivíduos imunocomprometidos nem a gestantes.

VÍRUS DA DENGUE

Embora a dengue **não seja endêmica** nos Estados Unidos, alguns turistas vindos do Caribe e de outras regiões tropicais retornam com a doença. Em anos recentes, ocorreram 100–200 casos anuais nos Estados Unidos, principalmente nos estados do Sul e do Leste. Não ocorreu nenhum caso com transmissão nativa no território norte-americano. Estima-se que cerca de 20 milhões de indivíduos sejam infectados pelo vírus da dengue anualmente em nível mundial. A dengue é a doença arboviral mais comum no mundo.

A dengue clássica (**febre quebra-ossos**) manifesta-se subitamente como uma síndrome similar à gripe, consistindo em febre, mal-estar geral, tosse e cefaleia. Ocorrem dores severas nos músculos e nas articulações (quebra-ossos). Linfonodos aumentados, erupção maculopapular e leucopenia são comuns. Aproximadamente após uma semana, os sintomas regridem, porém a fraqueza pode persistir. Embora desagradável, essa forma típica da dengue é raramente fatal e apresenta poucas sequelas.

Contrariamente, a **dengue hemorrágica** é uma doença muito mais severa, com taxa de mortalidade próxima a 10%. O quadro inicial é o mesmo da dengue clássica, porém, em seguida, manifestam-se choque e hemorragia, especialmente no trato gastrointestinal e na pele. A dengue hemorrágica ocorre particularmente no sul da Ásia, enquanto a forma clássica é encontrada nas regiões tropicais em nível mundial.

A síndrome de choque hemorrágico é decorrente da produção de grandes quantidades de **anticorpos de reação**

cruzada por ocasião da segunda infecção de dengue. A patogênese ocorre conforme descrito a seguir: o paciente recupera-se da forma clássica da dengue causada por um dos quatro sorotipos, sendo produzidos anticorpos contra aquele sorotipo. Quando o paciente é infectado por outro sorotipo do vírus da dengue, ocorre uma resposta anamnésica heterotípica, com a produção de grandes quantidades de anticorpos de reação cruzada contra o primeiro sorotipo. Existem duas hipóteses sobre o que ocorre em seguida. Uma postula que são formados complexos imunes compostos por vírus e anticorpos que ativam o complemento, causando aumento da permeabilidade vascular e trombocitopenia. A outra postula que os anticorpos intensificam a entrada de vírus em monócitos e macrófagos, com a conseqüente liberação de grandes quantidades de citocinas. Em ambos os casos, resultam choque e hemorragia.

O vírus da dengue é transmitido pelo **mosquito** *A. aegypti*, que também é o vetor para o vírus da febre amarela. Os humanos são o reservatório do vírus da dengue, entretanto suspeita-se de um ciclo silvestre envolvendo macacos como reservatório e outras espécies *Aedes* como vetores.

O diagnóstico laboratorial pode ser realizado pelo isolamento do vírus em cultura celular, ou por testes sorológicos que demonstram a presença de anticorpos IgM ou um aumento em quatro ou mais no título de anticorpos no soro da fase aguda e da fase de convalescência.

Não há terapia antiviral ou vacina contra dengue. Os surtos são controlados pelo uso de inseticidas e drenagem das águas estagnadas que servem como local de procriação para os mosquitos. A proteção pessoal inclui uso de repelentes para mosquitos e vestimentas que recobrem todo o corpo.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 509. Favor consultar estes resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Virologia clínica) e Teste seu conhecimento.

VISÃO GERAL

Vírus podem causar tumores benignos ou malignos em diversas espécies de animais, por exemplo, sapos, peixes, aves e mamíferos. Apesar da ocorrência comum de vírus tumorais em animais, apenas poucos vírus estão associados a tumores em **humanos**, sendo poucas as evidências de serem, de fato, os agentes etiológicos.

Vírus tumorais não apresentam tamanho, morfologia ou composição química característicos. Alguns são grandes, enquanto outros são pequenos; alguns são envelopados e outros são nus (i.e., não são envelopados); alguns possuem DNA como material genético, enquanto outros apresentam RNA. O fator que os unifica é sua capacidade de causar tumores.

Os vírus tumorais lideram as pesquisas sobre câncer por duas razões principais:

(1) Produzem tumores de modo mais rápido, confiável e eficiente que os compostos químicos ou radiação. Por exemplo, vários desses vírus podem causar tumores em todos os animais suscetíveis em 1 ou 2 semanas, assim como em poucos dias podem produzir transformação maligna de células cultivadas.

(2) Apresentam número pequeno de genes quando comparados à célula humana (apenas três, quatro ou cinco no caso de diversos retrovírus) e, desse modo, seu papel na produção de câncer pode ser prontamente analisado e compreendido. Até o momento, o genoma de diversos vírus tumorais foi clonado e sequenciado, sendo determinado o número de genes e suas funções; todos esses dados geraram informações importantes.

TRANSFORMAÇÃO MALIGNA DE CÉLULAS

O termo “transformação maligna” refere-se a alterações nas propriedades de crescimento, morfologia e outras caracterís-

ticas da célula tumoral (Tabela 43-1). A transformação maligna pode ser induzida por vírus tumorais não somente em animais, mas também em células cultivadas. Em cultura, as seguintes alterações ocorrem quando as células sofrem transformação maligna.

Morfologia alterada

Células malignas perdem sua característica de morfologia diferenciada, mostrando-se arredondadas e mais refringentes quando visualizadas ao microscópio. O arredondamento é decorrente da desagregação de filamentos de actina, e a menor adesão da célula à superfície da placa de cultura é resultante de alterações na carga superficial da célula.

Controle de crescimento alterado

(1) Células malignas crescem em um padrão desorganizado e empilhado, ao contrário das células normais, que exibem aspecto organizado e plano. O termo aplicado a essa alteração no padrão de crescimento de células malignas é **perda da inibição por contato**. A inibição por contato é uma propriedade das células normais que se refere à capacidade de interromperem seu crescimento e sua movimentação diante do contato com outra célula. As células malignas perderam essa capacidade e, conseqüentemente, posicionam-se uma sobre a outra, continuam a crescer atingindo altos números e formam um arranjo celular aleatório.

(2) Células malignas são capazes de crescer *in vitro* em uma concentração de soro muito mais baixa que as células normais.

(3) Células malignas exibem bom crescimento em suspensão, enquanto células normais crescem apenas quando ligadas a uma superfície, por exemplo, uma placa de cultura.

(4) Células malignas são facilmente clonadas, isto é podem formar uma colônia de células a partir de uma única

Tabela 43-1 Características da transformação maligna

Característica	Descrição
Morfologia alterada	Perda da morfologia diferenciada Arredondamento resultante da desagregação de filamentos de actina e menor adesão às superfícies Mais refrangente
Controle de crescimento alterado	Perda da inibição por contato no crescimento Perda da inibição por contato na movimentação Menor necessidade de fatores de crescimento séricos Maior facilidade de clonagem a partir de uma única célula Maior capacidade de crescimento em suspensão Maior capacidade de manter o crescimento ("imortalização")
Propriedades celulares alteradas	Indução da síntese de DNA Alterações cromossomais Surgimento de novos antígenos Aglutinação aumentada por lectinas
Propriedades bioquímicas alteradas	Menor concentração de AMP cíclico Intensificação da secreção do ativador de plasminogênio Glicólise anaeróbia aumentada Perda de fibronectina Alterações em glicoproteínas e glicolipídeos

célula, enquanto células normais não são capazes de realizar esse processo efetivamente.

(5) A infecção de uma célula por um vírus tumoral "imortaliza" aquela célula por permitir que ela continue a crescer muito além do período de tempo no qual sua equivalente normal teria morrido. Células normais em cultura apresentam tempo de vida de aproximadamente 50 gerações, e células que sofreram transformação maligna crescem indefinidamente.

Propriedades celulares alteradas

(1) A síntese de DNA é induzida. Quando células que se encontram em repouso na fase G_1 são infectadas por um vírus tumoral, entram prontamente na fase S, isto é, sintetizam DNA e dividem-se.

(2) O cariótipo sofre alterações, isto é, ocorrem modificações em relação ao número e à forma dos cromossomos, resultantes de deleções, duplicações e translocações.

(3) Surgem antígenos distintos daqueles das células normais. Esses novos antígenos podem ser proteínas codificadas pelos vírus, proteínas celulares pré-existentes que foram modificadas, ou proteínas celulares anteriormente reprimidas que passam a ser sintetizadas. Alguns antígenos novos passam a ser encontrados na superfície da célula e promovem a síntese de anticorpos circulantes ou uma resposta mediada por células capaz de matar a célula tumoral. Esses novos antígenos correspondem aos sítios de reconhecimento da vigilância imune contra células tumorais.

(4) A aglutinação por lectinas é intensificada. Lectinas são glicoproteínas vegetais que se ligam especificamente a

certos açúcares da superfície da membrana celular, por exemplo, aglutinina do germe de trigo. A aglutinação aumentada das células malignas pode ser decorrente do maior número de sítios receptores existentes, em vez da síntese de novos.

Propriedades bioquímicas alteradas

(1) As concentrações de adenosina monofosfato (AMP) cíclico são reduzidas nas células malignas. A adição de AMP cíclico promove a reversão das células malignas ao aspecto e às propriedades de crescimento de células normais.

(2) Células malignas secretam maior quantidade de ativador de plasminogênio que células normais. Esse ativador é uma protease que converte plasminogênio em plasmina, a enzima que dissolve os coágulos de fibrina.

(3) O aumento da glicólise anaeróbia leva à maior produção de ácido láctico (efeito de Warburg). O mecanismo dessa alteração é desconhecido.

(4) Ocorre perda da glicoproteína de alta massa molecular denominada fibronectina. O efeito dessa perda é desconhecido.

(5) Ocorrem alterações nos componentes de açúcar de glicoproteínas e glicolipídeos das membranas de células malignas.

PAPEL DOS VÍRUS TUMORAIS NA TRANSFORMAÇÃO MALIGNA

A transformação maligna é uma alteração permanente no comportamento da célula. O material genético viral deve estar presente e atuante em todos os momentos, ou pode alte-

rar algum componente celular e não ser necessário posteriormente? A resposta para essa pergunta foi obtida com o uso de um mutante termossensível do vírus do sarcoma de Rous. Esse mutante apresenta um gene de transformação alterado, o qual é funcional em temperatura baixa permissiva (35°C), mas não em temperatura mais alta restritiva (39°C). Quando células de galinha foram infectadas a 35°C, sofreram transformação conforme esperado; contudo, quando incubadas a 39°C, reassumiram sua morfologia e seu comportamento normais em poucas horas. Após dias ou semanas, quando essas células foram novamente incubadas a 35°C, recuperaram seu fenótipo transformado. Assim, a produção contínua de alguma proteína funcional codificada pelo vírus é necessária à manutenção do estado transformado.

Embora a transformação maligna seja uma alteração permanente, raramente são observados revertentes normais. Nos revertentes estudados, o material genético viral permanece integrado ao DNA celular, contudo ocorrem alterações na qualidade e na quantidade do RNA vírus-específico.

PROVÍRUS E ONCOGENES

Os dois principais conceitos de como ocorre a tumorigênese viral são expressos nos termos **provírus** e **oncogene**. Esses conceitos contrastantes abordam a questão fundamental da fonte dos genes associados à malignidade.

(1) No modelo de provírus, os genes penetram na célula no momento da infecção pelo vírus tumoral.

(2) No modelo de oncogene, os genes associados à malignidade já se encontram presentes em todas as células do corpo pelo fato de estarem presentes no espermatozoide e óvulo iniciais. Esses oncogenes codificam proteínas que estimulam o crescimento celular, por exemplo, fator de crescimento de fibroblastos. No modelo de oncogene, agentes carcinogênicos como compostos químicos, radiação e vírus tumorais, ativam oncogenes celulares estimulando a superprodução desses fatores de crescimento. Isso inicia o crescimento celular inadequado e a transformação maligna.

Provírus e oncogenes podem desempenhar um papel na transformação maligna. Evidências do modelo de provírus consistem no achado de cópias de DNA viral integradas ao DNA celular apenas em células que foram infectadas pelo vírus tumoral. As células correspondentes não infectadas não apresentam cópias do DNA viral.

A primeira evidência direta da existência de oncogenes em células normais foi baseada em resultados de experimentos em que uma cópia de DNA do gene *onc* do retrovírus de galinha, o vírus do sarcoma de Rous, foi utilizado como sonda. O DNA de células embrionárias normais hibridizou-se à sonda, indicando que as células contêm um gene homólogo ao gene viral. Existe uma hipótese de que **oncogenes celulares** (proto-oncogenes) podem ser os precursores de oncogenes virais. Embora os oncogenes celulares e oncogenes

virais sejam similares, eles não são idênticos. Eles diferem na sequência de bases em vários pontos, e oncogenes celulares apresentam éxons e íntrons, ao contrário dos oncogenes virais. Parece provável que oncogenes virais foram adquiridos pela incorporação de oncogenes celulares em retrovírus desprovidos desses genes. Retrovírus podem ser considerados **agentes transdutores**, que carregam oncogenes de uma célula a outra.

Desde essa observação inicial, **mais de 20 oncogenes celulares** foram identificados com o uso da sonda de DNA do vírus do sarcoma de Rous ou de sondas produzidas a partir de outros oncogenes virais. Diversas células contêm diferentes oncogenes celulares. Além disso, os mesmos oncogenes celulares foram encontrados em espécies tão distintas quanto moscas de frutas, roedores e humanos. Tal conservação evolutiva sugere uma função fisiológica normal para esses genes. Sabe-se que alguns são expressos durante o desenvolvimento embrionário normal.

Uma acentuada **diversidade** na função de oncogenes virais foi encontrada. Alguns codificam uma **proteína quinase** que fosforila especificamente o aminoácido tirosina,¹ contrariamente à proteína quinase comumente observada nas células, que fosforila preferencialmente a serina.

Outros oncogenes apresentam uma sequência de bases praticamente idêntica àquele do gene associado a certos **fatores de crescimento** celular, por exemplo, fator de crescimento epidermal. Diversas proteínas codificadas por oncogenes atuam sobre a membrana celular (por exemplo, o oncogene *ras* codifica uma proteína G), enquanto algumas atuam no núcleo ligando-se ao DNA (p.ex., o oncogene *myc* codifica um fator de transcrição). Essas observações sugerem que o controle do crescimento consiste em um processo de múltiplas etapas e que a carcinogênese pode ser induzida ao afetar-se uma ou mais das diversas etapas.

Com base nas categorias conhecidas de oncogenes, o seguinte modelo de controle do crescimento pode ser construído. Após a ligação de um **fator de crescimento** a seu **receptor** na membrana celular, **proteínas G** associadas à membrana e **tirosina quinases** são ativadas. As proteínas G, por sua vez, interagem com **proteínas citoplasmáticas** ou produzem **mensageiros secundários**, que são transportados ao núcleo e interagem com fatores nucleares. A síntese de DNA é ativada e ocorre a divisão celular. A superprodução ou expressão inadequada de qualquer um dos fatores acima, **em negrito**, pode resultar em transformação maligna. Nem todos os vírus tumorais da família de retrovírus contêm genes *onc*. Como esses vírus causam, então, transformação maligna? Aparentemente, a cópia de DNA do RNA viral integra-se próximo a um oncogene celular, causando um acentuado aumento em sua expressão. A **superexpressão** do oncogene celular pode desempenhar um papel essencial na transformação maligna realizada por esses vírus.

¹ As proteínas celulares fosforiladas por esta quinase são desconhecidas.

Embora tenha sido demonstrado que oncogenes virais podem causar transformação maligna, não demonstrou-se diretamente que oncogenes celulares também sejam capazes. Entretanto, conforme descrito na Tabela 43-2, as seguintes evidências sugerem essa capacidade:

(1) DNA contendo oncogenes celulares isolado de determinadas células tumorais pode transformar células normais em cultura. Quando a sequência de bases desses oncogenes celulares “transformadores” foi analisada, verificou-se a presença de uma **alteração em uma única base** em relação ao oncogene celular normal, isto é, ocorreu **mutação**. Em diversos isolados de células tumorais, os sítios modificados no gene são os mesmos.

(2) Em certos tumores, **translocações** características de segmentos cromossômicos podem ser observadas. Em células de linfoma de Burkitt, há uma translocação que desloca um oncogene celular (*c-myc*) de seu sítio normal no cromossomo 8 para um novo sítio adjacente a um gene de cadeia pesada de imunoglobulina, no cromossomo 14. Essa alteração intensifica a expressão do gene *c-myc*.

(3) Alguns tumores apresentam cópias múltiplas de oncogenes celulares, quer no mesmo cromossomo, quer em múltiplos cromossomos pequenos. A **amplificação** desses genes resulta na superexpressão de seus mRNAs e suas proteínas.

(4) A **inserção** da cópia de DNA do RNA retroviral (DNA proviral) próximo a um oncogene celular estimula a expressão do gene *c-onc*.

(5) Certos oncogenes celulares isolados de células normais podem causar transformação maligna se forem modificados de modo a serem **superexpressos** no interior da célula receptora.

Em resumo, dois mecanismos distintos – **mutação** e **expressão aumentada** – parecem ser capazes de ativar o “proto-oncogene” quiescente em um oncogene funcional, capaz de transformar uma célula. Oncogenes celulares fornecem uma explicação para a carcinogênese associada a compostos químicos e radiação; por exemplo, um composto químico carcinogênico poderia atuar intensificando a expressão de um oncogene celular. Além disso, o DNA isolado de células tratadas com um agente químico carcinogênico pode provo-

car a transformação maligna de outras células normais. As células tumorais resultantes contêm oncogenes celulares derivados das células tratadas quimicamente, sendo esses genes expressos com alta eficiência.

Existe outro mecanismo de carcinogênese envolvendo genes celulares, especificamente, a mutação de um gene **supressor de tumor**. Um exemplo bem documentado consiste no gene de suscetibilidade ao retinoblastoma, que normalmente atua como supressor da formação de retinoblastoma. Quando ambos os alelos desse **antioncogene** são mutados (tornados não funcionais), ocorre o retinoblastoma. O papilomavírus humano e o vírus SV40 produzem uma proteína que se liga e inativa a proteína codificada pelo gene do retinoblastoma. O papilomavírus humano também produz uma proteína que inativa a proteína codificada pelo gene p53, outro gene de supressão de tumor de células humanas. O gene p53 codifica um fator de transcrição que ativa a síntese de uma segunda proteína, que bloqueia as quinases ciclina-dependentes necessárias à divisão celular. A proteína p53 também promove a apoptose de células que sofreram dano no DNA ou que contêm certos oncogenes celulares ativados. A morte induzida dessas células por apoptose apresenta um efeito “supressor de tumor” ao matar as células destinadas a tornarem-se cancerosas.

Parece provável que a inativação de genes supressores de tumor seja um importante mecanismo geral da oncogênese viral. Genes supressores de tumor também estão envolvidos na formação de outros cânceres, por exemplo, carcinomas de mama e cólon, assim como vários sarcomas. Por exemplo, em diversos carcinomas de cólon, dois genes são inativados, o gene p53 e o gene DCC (do inglês, *deleted in colon carcinoma*, deletado no carcinoma de cólon). **Mais da metade dos cânceres humanos apresenta um gene p53 mutado no DNA das células malignas.**

RESULTADO DA INFECÇÃO POR UM VÍRUS TUMORAL

O resultado da infecção por um vírus tumoral depende do vírus e do tipo celular. Alguns vírus tumorais realizam seu ciclo replicativo completo, com a produção da progênie viral, enquanto outros realizam um ciclo interrompido, análogo à

Tabela 43-2 Evidências de que oncogenes celulares (*c-onc*) podem causar tumores

Evidência	Descrição
Mutação do gene <i>c-onc</i>	DNA isolado de células tumorais pode transformar células normais. Esse DNA apresenta um gene <i>c-onc</i> com uma mutação consistindo na alteração de uma única base.
Translocação do gene <i>c-onc</i>	Deslocamento do gene <i>c-onc</i> para um novo sítio em um cromossomo distinto resulta em malignidade acompanhada pela expressão aumentada do gene.
Amplificação do gene <i>c-onc</i>	O número de cópias de genes <i>c-onc</i> é aumentado, resultando em maior expressão de seus mRNAs e de suas proteínas.
Inserção de retrovírus próximo ao gene <i>c-onc</i>	O DNA proviral insere-se próximo ao gene <i>c-onc</i> , alterando sua expressão e causando tumores.
Superexpressão do gene <i>c-onc</i> por modificação em laboratório	A adição de um sítio promotor ativo intensifica a expressão do gene <i>c-onc</i> , ocorrendo a transformação maligna.

lisogenia, em que o **DNA proviral é integrado** ao DNA celular, ocorrendo expressão limitada dos genes provirais. Assim, a transformação maligna não requer a produção da progênie viral. Em vez disso, é necessária apenas a expressão de um ou, no máximo, poucos genes virais. Contudo, observe que alguns vírus tumorais realizam a transformação pela inserção de seu DNA proviral de forma a ativar um oncogene celular.

Na maioria dos casos, os vírus tumorais de DNA, como os papovavírus, transformam apenas células onde não se replicam. Essas células são denominadas “não permissivas” pois não permitem a replicação viral. As células das espécies a partir das quais o vírus tumoral de DNA foi inicialmente isolado são “permissivas”, ou seja, o vírus replica-se e geralmente mata as células, não havendo a formação de tumores. Por exemplo, o vírus SV40 replica-se nas células do macaco verde africano (sua espécie de origem) e causa um efeito citopático, mas nenhum tumor. Entretanto, em células de roedores, o vírus não se replica, expressa apenas seus genes precoces, e causa transformação maligna. Na célula transformada “não produtiva”, o DNA viral é integrado ao cromossomo hospedeiro, lá permanecendo por subseqüentes divisões celulares. O conceito subjacente, aplicável a vírus tumorais de DNA e de RNA, é que **apenas a expressão de genes virais**, e não a replicação do genoma viral ou produção de progênie viral, é necessária à transformação.

A etapa essencial necessária para um vírus tumoral de DNA, por exemplo, vírus SV40, causar transformação maligna, é a expressão dos **genes “precoces”** do vírus (Tabela 43-3). (Os genes precoces são aqueles expressos antes da replicação do material genético viral.) Esses genes precoces requeridos produzem um conjunto de proteínas precoces denominadas **antígenos T**².

² Em células infectadas pelo vírus SV40, são produzidos dois antígenos T, o grande (MM 100.000) e o pequeno (MM 17.000), enquanto em células infectadas por poliomavírus, são produzidos três antígenos T, grande (MM 90.000), médio (MM 60.000) e pequeno (MM 22.000). Outros vírus tumorais, como adenovírus, também induzem antígenos T, que são imunologicamente distintos daqueles dos dois papovavírus.

O antígeno T grande, necessário e suficiente para induzir a transformação, liga-se ao DNA do vírus SV40 no sítio de iniciação da síntese de DNA viral. Isso é compatível com o achado de que o antígeno T grande é requerido para a iniciação da síntese de DNA celular na célula infectada pelo vírus. Bioquimicamente, o antígeno T grande apresenta atividade de proteína quinase e adenosina trifosfato (ATPase). Praticamente todos os antígenos T grandes estão localizados no núcleo celular, porém alguns estão situados na membrana celular externa. Nessa localização, pode ser detectado como um antígeno de transplante denominado **antígeno de transplante tumor-específico** (TSTA, do inglês, *tumor-specific transplantation antigen*). O TSTA é o antígeno que induz a resposta imune contra o transplante de células transformadas por vírus. O conhecimento sobre o antígeno T pequeno do vírus SV40 é relativamente pequeno, mas sabe-se que a eficiência da transformação diminui quando ele não é sintetizado. Em células infectadas por poliomavírus, o antígeno T médio desempenha o mesmo papel que o antígeno T grande do vírus SV40.

Em células infectadas por vírus tumorais de RNA, este gene requerido apresenta uma dentre várias funções distintas, dependendo do retrovírus. O oncogene do vírus do sarcoma de Rous e de vários outros vírus codifica uma proteína quinase que fosforila a tirosina. Alguns vírus possuem um gene de um fator que regula o crescimento celular (p.ex., fator de crescimento epidermal ou fator de crescimento derivado de plaquetas), e ainda outros possuem um gene que codifica uma proteína que se liga ao DNA. A conclusão é que o controle do crescimento normal é um processo de múltiplas etapas, podendo ser afetado em qualquer um dos diversos níveis. A adição de um oncogene viral altera o processo de controle do crescimento, resultando em uma célula tumoral.

O material genético viral permanece integrado de forma estável ao DNA da célula hospedeira por um processo similar à lisogenia. No ciclo lisogênico, o DNA do bacteriófago integra-se de forma estável ao genoma bacteriano. O geno-

Tabela 43-3 Oncogenes virais

Característica	Vírus de DNA	Vírus de RNA
Vírus protótipo	Vírus SV40	Vírus do sarcoma de Rous
Denominação do gene	Gene A da região precoce	Gene <i>src</i>
Denominação da proteína	Antígeno T	Proteína <i>Src</i>
Função da proteína	Proteína quinase, atividade de ATPase, ligação ao DNA, e estimulação da síntese de DNA	Proteína quinase que fosforila tirosina ¹
Localização da proteína	Principalmente nuclear, contudo algumas na membrana plasmática	Membrana plasmática
Necessário à replicação viral	Sim	Não
Necessário à transformação da célula	Sim	Sim
O gene possui homólogo celular	Não	Sim

¹ Alguns retrovírus apresentam genes *onc* que codificam outras proteínas, como fator de crescimento derivado de plaquetas e fator de crescimento epidermal.

Tabela 43-4 Lisogenia como um modelo da integração de vírus tumorais

Tipo de vírus	Denominação	Genoma ¹	Integração	Transcrição limitada de genes virais
Fago temperado	Fago lambda	fdDNA linear	+	+
Vírus tumoral de DNA	Vírus SV40	fdDNA circular	+	+
Vírus tumoral de RNA	Vírus do sarcoma de Rous	fsRNA linear	+	+ ²

¹Abreviações: fd, fita dupla; fs, fita simples.

²Transcrição limitada em algumas células ou sob certas condições, porém transcrição completa com replicação viral em outras.

ma de DNA linear de lambda, um fago temperado, forma um círculo de fita dupla no interior da célula infectada e, em seguida, integra-se covalentemente ao DNA bacteriano (Tabela 43-4). Um repressor é sintetizado e impede a transcrição da maioria dos demais genes de lambda. De maneira similar, o DNA circular de fita dupla do vírus tumoral de DNA integra-se covalentemente ao DNA da célula eucariótica, havendo a transcrição apenas dos genes precoces. Até o momento não foi identificado qualquer repressor em uma célula infectada por vírus tumoral de DNA. No caso dos vírus tumorais de RNA (retrovírus), o genoma de RNA de fita simples é transcrito em DNA linear de fita dupla que se integra ao DNA celular. Em resumo, apesar das diferenças em seus genomas e na natureza das células hospedeiras, esses vírus seguem a via comum de um intermediário de DNA de fita dupla seguido pela integração covalente ao DNA celular e subsequente expressão de certos genes.

Assim como um bacteriófago lisogênico pode ser induzido a entrar no ciclo replicativo por radiação ultravioleta e certos compostos químicos, vírus tumorais podem ser induzidos por diversos mecanismos. A indução é uma das abordagens utilizadas para determinar se vírus tumorais estão presentes em células cancerosas humanas; por exemplo, o vírus linfotrópico de células T humanas foi descoberto pela indução do vírus de células leucêmicas com iododeoxiuridina.

Três técnicas são utilizadas para induzir a replicação de vírus tumorais em células transformadas.

(1) O método empregado com maior frequência consiste na adição de análogos de nucleosídeos, por exemplo, iododeoxiuridina. O mecanismo de indução por esses análogos é incerto.

(2) O segundo método envolve a fusão com células “auxiliares”, isto é, a célula não permissiva transformada é fundida a uma célula permissiva, onde o vírus realiza um ciclo replicativo normal. No interior do heterocarionte (uma célula com dois ou mais núcleos, formada pela fusão de dois tipos celulares distintos), o vírus tumoral é induzido, sendo produzidos vírus infecciosos. O mecanismo de indução é desconhecido.

(3) No terceiro método, vírus auxiliares realizam uma função perdida, complementando o vírus tumoral integrado. A infecção pelo vírus auxiliar resulta na produção de ambos, vírus tumoral integrado e vírus auxiliar.

O processo de resgate de vírus tumorais a partir de células revelou a existência de vírus **endógenos**. O tratamento com análogos de nucleosídeos de células embrionárias *normais não infectadas* resultou na produção de retrovírus. O DNA retroviral é integrado ao DNA cromossomal de todas as células e atua como molde para a replicação viral. Esse DNA proviral surgiu provavelmente a partir da infecção por retrovírus das células germinativas de algum ancestral pré-histórico.

Retrovírus endógenos, recuperados de células de diversas espécies (incluindo seres humanos), diferem dependendo da espécie de origem. Vírus endógenos são xenotrópicos (*xeno* significa estrangeiro; *tropismo* significa atração por); isto é, infectam células de outras espécies mais eficientemente do que infectam as células da espécie de origem. A entrada do vírus endógeno na célula de origem é limitada, como resultado da interação envelope viral defectivo-receptor celular. Embora sejam retrovírus, a maioria dos vírus endógenos não corresponde a vírus tumorais, ou seja, somente poucos causam leucemia.

TRANSMISSÃO DE VÍRUS TUMORAIS

A transmissão de vírus tumorais em animais experimentais pode ocorrer por dois processos: vertical e horizontal. A **transmissão vertical** indica movimentação do vírus da mãe para a descendência recém-nascida, enquanto a **transmissão horizontal** descreve a passagem do vírus entre animais que não apresentam a relação mãe-descendência. A transmissão vertical ocorre por três métodos: (1) o material genético encontra-se no espermatozoide ou no óvulo, (2) o vírus é transmitido através da placenta e (3) o vírus é transmitido pela amamentação.

Quando ocorre a transmissão vertical, a exposição ao vírus precocemente na vida pode resultar em tolerância aos antígenos virais e, como consequência, o sistema imune não eliminará o vírus. Grandes quantidades de vírus são produzidas e a incidência de câncer é elevada. Contrariamente, quando ocorre transmissão horizontal, o animal imunocompetente produz anticorpos contra o vírus e a incidência de câncer é baixa. Quando um animal imunocompetente é tornado imunodeficiente experimentalmente, a frequência de câncer aumenta de forma significativa.

A transmissão horizontal provavelmente não ocorre em humanos; indivíduos em contato próximo a pacientes com

câncer, por exemplo, familiares e profissionais de saúde, não apresentam maior incidência de câncer. Ocorreram “surto” de leucemia envolvendo diversas crianças de um mesmo colégio, entretanto, estatisticamente, os casos foram considerados eventos raros, aleatórios e coincidentes.

EVIDÊNCIAS DE VÍRUS TUMORAIS HUMANOS

Atualmente, apenas dois vírus, o vírus linfotrópico de células T humanas e o papilomavírus humano, são considerados vírus tumorais humanos. Contudo, outros vírus candidatos estão implicados por correlação epidemiológica, por relação sorológica, ou pela recuperação do vírus a partir de células tumorais.

Vírus linfotrópico de células T humanas

Existem dois vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV) isolados até o momento, HTLV-1 e HTLV-2, os quais estão associados a leucemias e linfomas. O HTLV-1 foi isolado em 1980 a partir das células de um paciente com linfoma cutâneo de células T. O vírus foi induzido a partir das células tumorais pela exposição a iododeoxiuridina. Seu RNA e suas proteínas são diferentes daqueles dos demais retrovírus. Além de câncer, o HTLV é a causa da paraparesia espástica tropical, doença autoimune em que ocorre fraqueza progressiva dos membros inferiores. (Maiores informações sobre HTLV podem ser obtidas no Capítulo 39.)

O HTLV-1 pode provocar câncer por um mecanismo distinto daquele de outros retrovírus. Não apresenta **oncogenes virais**. Em vez disso, apresenta dois genes especiais (além dos genes retrovirais padrão *gag*, *pol* e *env*) denominados *tax* e *rex*, que desempenham papel na oncogênese por regularem a transcrição e tradução de mRNA. A proteína Tax exibe duas atividades: (1) atua nas sequências das repetições terminais longas (LTR, do inglês, *long terminal repeat*), estimulando a síntese de mRNA viral, e (2) induz NF-κB, que estimula a produção de interleucina-2 (IL-2) e do receptor de IL-2. O aumento nas concentrações de IL-2 e de seu receptor estimula o crescimento das células T, aumentando, assim, a probabilidade de as células tornarem-se malignas. A proteína Rex determina que mRNAs virais podem deixar o núcleo e penetrar no citoplasma a fim de serem traduzidos.

HTLV-1 não é um vírus endógeno, isto é, o DNA proviral correspondente a seu genoma de RNA não é encontrado no DNA da célula humana normal. É um vírus **adquirido exogenamente**, uma vez que seu DNA proviral é encontrado apenas no DNA de células de linfomas malignos. Infecta preferencialmente células T CD4-positivas e induz a transformação maligna dessas células *in vitro*. Alguns pacientes (mas não todos) com linfomas de células T apresentam anticorpos contra o vírus, indicando que talvez o vírus não seja a causa de todos os linfomas de células T. Anticorpos contra o vírus não são observados na população em geral, indicando que a infecção não é amplamente disseminada.

A transmissão ocorre principalmente por contato sexual e pela troca de sangue contaminado, por exemplo, em transfusões e usuários de fármacos intravenosos. Nos Estados Unidos, o sangue destinado a transfusões é analisado quanto à presença de anticorpos contra HTLV-1 e HTLV-2, sendo descartado quando positivo. Em anos recentes, HTLV-1 e HTLV-2 foram encontrados com a mesma frequência no sangue doado. Testes sorológicos para HTLV não reagem de forma cruzada com o vírus da imunodeficiência humana (HIV).

Aproximadamente na mesma época em que o HTLV-1 foi descoberto, um vírus similar foi isolado de células malignas no Japão. Naquele país, foi observada uma concentração de casos nas áreas rurais da costa oeste de Kyushu. Anticorpos presentes no soro de indivíduos leucêmicos e no soro de 25% da população normal de Kyushu reagem com o isolado japonês e com HTLV-1. (Apenas uma pequena fração dos indivíduos infectados desenvolve leucemia, indicando que a infecção por HTLV isoladamente não é suficiente para causar câncer.) Além disso, o HTLV-1 é endêmico em algumas regiões da África, bem como em diversas ilhas caribenhas, conforme evidenciado pela alta frequência de anticorpos. O número de indivíduos com título de anticorpos positivo nos Estados Unidos é bastante pequeno, exceto em certas regiões dos estados do Sudeste.

O HTLV-2 exibe 60% de homologia genética com HTLV-1. Assim como HTLV-1, é transmitido principalmente por sangue e sêmen, além de infectar células CD4 positivas. Testes sorológicos rotineiros não diferenciam HTLV-1 de HTLV-2; portanto, são necessárias outras técnicas como, por exemplo reação de polimerização em cadeia.

Papilomavírus humano

O papilomavírus humano (HPV) é um dos dois vírus que sabidamente causam tumores em humanos. Papilomas (verrugas) são benignos, contudo podem evoluir para carcinomas, especialmente em indivíduos imunocomprometidos. O HPV infecta principalmente o epitélio queratinizante ou escamoso mucoso. (Informações adicionais sobre HPV podem ser encontradas no Capítulo 38.)

Papilomavírus são vírus com nucleocapsídeo de DNA, com DNA de fita dupla, circular e superenovelado e nucleocapsídeo icosaédrico. A carcinogênese por HPV envolve duas proteínas codificadas pelos genes E6 e E7 de HPV que interferem com a atividade das proteínas codificadas por dois genes supressores de tumor, p53 e Rb (retinoblastoma), encontrados em células normais.

Existem pelo menos 100 tipos diferentes de HPV, muitos dos quais causam quadros clínicos distintos. Por exemplo, HPV-1 a HPV-4 causam verrugas plantares nos pés, enquanto HPV-6 e HPV-11 causam verrugas anogenitais (condilomas acuminados) e papilomas laríngeos. Certos tipos de HPV, especialmente os tipos 16 e 18 estão associados a causa de carcinoma de cérvix. Aproximadamente

90% dos cânceres anogenitais contêm o DNA desses tipos de HPV. Na maioria dessas células tumorais, o DNA viral está integrado ao DNA celular e as proteínas E6 e E7 são produzidas.

Vírus Epstein-Barr

O vírus Epstein-Barr (EBV) é um herpesvírus que foi isolado das células de um indivíduo da África Oriental com **linfoma de Burkitt**. EBV, o agente da mononucleose infecciosa, transforma linfócitos B em cultura e causa linfomas em macacos marmoset. Também está associado ao **carcinoma de nasofaringe**, tumor observado principalmente na China, e ao carcinoma tímico e linfoma de células B nos Estados Unidos. Contudo, nos Estados Unidos, células de pacientes com linfoma de Burkitt não apresentam evidências de infecção por EBV. (Informações adicionais sobre EBV são encontradas no Capítulo 37.)

Células isoladas de indivíduos com linfoma de Burkitt na África Oriental contêm DNA de EBV e antígeno nuclear de EBV. Apenas uma pequena fração das várias cópias de DNA de EBV encontra-se integrada; a maior parte do DNA viral apresenta-se na forma de círculos fechados no citoplasma.

A dificuldade para comprovar que EBV é um vírus tumoral humano está no fato de a infecção pelo vírus ser amplamente distribuída, sendo o tumor raro. A atual hipótese postula que a infecção por EBV induz a proliferação de células B, aumentando, assim, a probabilidade de ocorrer um segundo evento (como a ativação de um oncogene celular). Nas células do linfoma de Burkitt, um oncogene celular, *c-myc*, normalmente situado no cromossomo 8, é **translocado** ao cromossomo 14, no sítio de genes de cadeias pesadas de imunoglobulinas. Essa translocação coloca o gene *c-myc* justaposto a um promotor ativo, sendo sintetizadas grandes quantidades de RNA de *c-myc*. Sabe-se que o oncogene *c-myc* codifica um fator de transcrição, porém o papel desse fator na oncogênese é incerto.

Vírus da hepatite B

A infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) é significativamente mais comum em pacientes com carcinoma hepatocelular primário (**hepatoma**) que em indivíduos controle. Essa relação é acentuada em regiões da África e Ásia, onde a incidência de infecção por HBV e de hepatoma são elevadas. A infecção crônica por HBV geralmente causa cirrose hepática; esses dois eventos são os principais fatores que predis põem ao hepatoma. Em células malignas, parte do genoma de HBV encontra-se integrado ao DNA celular. Entretanto, nenhum gene de HBV foi definitivamente implicado na oncogênese. A integração do DNA de HBV pode causar mutagênese por inserção, resultando na ativação de um oncogene celular. (Informações adicionais sobre HBV são encontradas no Capítulo 41.)

Vírus da hepatite C

A infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV), assim como por HBV, também predis põe ao carcinoma hepatocelular. HCV é um vírus de RNA que não apresenta oncogenes e não forma um intermediário de DNA durante a replicação. Esse vírus causa hepatite crônica, que aparentemente corresponde ao principal evento predisponente. (Informações adicionais sobre HCV são encontradas no Capítulo 41.)

Herpesvírus 8 humano

HHV-8, também conhecido como herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV), pode causar sarcoma de Kaposi. O DNA do vírus foi detectado nas células do sarcoma, entretanto o papel do vírus na oncogênese ainda deve ser determinado. (Informações adicionais sobre HHV-8 são encontradas no Capítulo 37.)

VACINAS CONTRA O CÂNCER

Há duas vacinas desenvolvidas para prevenir o câncer humano: a vacina contra HBV e a vacina contra HPV. O amplo uso da vacina contra HBV na Ásia reduziu significativamente a incidência de carcinoma hepatocelular. O uso da vacina contra HPV, a causa de carcinoma de cérvix, foi aprovado nos Estados Unidos em 2006.

VÍRUS TUMORAIS DE ANIMAIS CAUSAM CÂNCER EM HUMANOS?

Não existem evidências de que vírus tumorais de animais causem tumores em humanos. De fato, a única informação disponível sugere que eles não causam, uma vez que (1) indivíduos que foram inoculados com a vacina contra poliovírus contaminada com o vírus SV40 não exibem maior incidência de câncer quando comparados aos controles não inoculados; (2) soldados inoculados com a vacina contra febre amarela contaminada por vírus da leucemia aviária não apresentam alta incidência de tumores; e (3) membros de famílias cujos gatos morreram por leucemia causada pelo vírus da leucemia felina não exibem aumento na ocorrência de leucemia em relação às famílias controle. Observe, no entanto, que algumas células de tumores humanos, isto é, linfomas não Hodgkin, contêm DNA de SV40, contudo a relação desse DNA com a transformação maligna é incerta.

VÍRUS TUMORAIS DE ANIMAIS

1. Vírus tumorais de DNA

Os importantes vírus tumorais de DNA são apresentados na Tabela 43-5.

Papovavírus

Os dois papovavírus oncogênicos mais bem caracterizados são o **poliomavírus** e o **vírus SV40**. Poliomavírus (*poli sig-*

Tabela 43-5 Variedades de vírus tumorais

Ácido nucleico	Vírus
DNA	Papovavírus, p. ex., poliomavírus, vírus SV40; papilomavírus; adenovírus, especialmente tipos 12, 18, e 31; herpesvírus, p. ex., herpesvírus saimiri; poxvírus, p.ex., vírus do fibroma-mixoma.
RNA	Vírus de sarcoma aviário, p. ex., vírus do sarcoma de Rous, vírus da leucemia aviária, vírus do sarcoma murino, vírus da leucemia murina, vírus do tumor mamário do camundongo, vírus do sarcoma felino, vírus da leucemia felina, vírus do sarcoma de símios, vírus linfotrópico de células T humanas.

nifica muitos; *oma* significa tumor) causa uma ampla variedade de tumores histologicamente distintos, quando inoculado em roedores recém-nascidos. Seu hospedeiro natural é o camundongo. O vírus SV40, que foi isolado de células renais normais de macaco rhesus, causa sarcomas em *hamsters* recém-nascidos.

Poliomavírus e vírus SV40 partilham diversas características químicas e biológicas, por exemplo, DNA de fita dupla, circular e superenovelado, com massa molecular de 3×10^6 e nucleocapsídeo icosaédrico de 45 nm. Contudo, a sequência de seu DNA e a antigenicidade de suas proteínas são bastante distintas. Ambos realizam um ciclo lítico (permissivo) nas células de seus hospedeiros naturais, com a produção de progênie viral. Entretanto, quando infectam as células de uma espécie heteróloga, ocorre o ciclo não permissivo, não são produzidos vírus e a célula sofre transformação maligna.

Na célula transformada, o DNA viral integra-se ao DNA celular, sendo sintetizadas apenas as proteínas precoces. Algumas dessas proteínas, por exemplo, os antígenos T descritos na página 314, são necessárias à indução e manutenção do estado transformado.

O vírus JC, um papovavírus humano, é a causa de leucoencefalopatia multifocal progressiva (ver Capítulo 44). Também causa tumores cerebrais em macacos e *hamsters*. Não há evidências de esse vírus causar câncer em humanos.

Adenovírus

Alguns adenovírus humanos, especialmente os sorotipos 12, 18 e 31, induzem sarcomas em *hamsters* recém-nascidos e transformam células de roedores em cultura. Não existem evidências de esses vírus causarem tumores em humanos, bem como não foi detectado DNA adenoviral no DNA de células tumorais humanas.

Os adenovírus realizam um ciclo permissivo em algumas células e um ciclo não permissivo transformador em outras. O genoma de DNA linear ($MM 23 \times 10^6$) circulariza-se no interior da célula infectada, contudo – contrariamente aos papovavírus, cujos genomas integram-se totalmente – apenas uma pequena região (10%) do genoma do adenovírus é integrada; entretanto a transformação ainda ocorre. Essa região codifica diversas proteínas, uma das quais consiste no antígeno T (tumoral). O antígeno T de adenovírus é neces-

sário à transformação, sendo antigenicamente distinto dos antígenos T de poliomavírus e vírus SV40.

Herpesvírus

São conhecidos vários herpesvírus de animais que causam tumores. Quatro espécies de herpesvírus causam **linfomas** em primatas não humanos. Os herpesvírus saimiri e ateles induzem linfomas de células T em macacos do Novo Mundo, e herpesvírus pan e papio transformam linfócitos B de chimpanzés e babuínos, respectivamente.

Um herpesvírus de galinhas causa a doença de Marek, neurolinfomatose contagiosa e rapidamente fatal. A imunização de galinhas com uma vacina viva atenuada resultou em uma considerável redução no número de casos. Um herpesvírus está implicado como a causa de carcinomas renais em sapos.

Poxvírus

Dois poxvírus causam tumores em animais: o vírus do fibroma-mixoma, que causa fibromas ou mixomas em coelhos e outros animais, e o vírus tumoral do macaco de Yaba, que causa histiocitomas benignos em animais e voluntários humanos. Pouco se sabe a respeito desses vírus.

2. Vírus tumorais de RNA (retrovírus)

Vírus tumorais de RNA foram isolados de um grande número de espécies: cobras, aves e mamíferos, incluindo primatas não humanos. Os vírus tumorais de RNA importantes são apresentados na Tabela 43-5. Eles são importantes devido a sua ubiquidade, sua capacidade de causar tumores no hospedeiro de origem, seu pequeno número de genes, e relação de seu genes a oncogene celulares (ver página 312).

Estes vírus pertencem à família de retrovírus (o prefixo “retro” significa reverso), assim denominados porque há uma transcriptase reversa localizada no vírion. Essa enzima transcreve o RNA genômico em DNA proviral de fita dupla, sendo essencial à replicação. O genoma viral consiste em duas moléculas idênticas de RNA de fita positiva. Cada molécula apresenta massa molecular de aproximadamente 2×10^6 (são os únicos vírus diploides, isto é, apresentam duas cópias do genoma no vírion). As duas moléculas são unidas por pontes de hidrogênio através de bases complementares localizadas próximas à extremidade 5' de ambas as moléculas de RNA. Próximo à extremidade 5' de cada RNA existe um

RNA de transferência (tRNA), que atua como o iniciador³ para a transcrição do RNA em DNA.

O capsídeo icosaédrico é envolto por um envelope com espículas glicoproteicas. Algumas proteínas internas do capsídeo são antígenos grupo-específicos, comuns aos retrovírus de uma espécie. Existem três importantes tipos morfológicos de retrovírus, denominados B, C e D, dependendo principalmente da localização do capsídeo ou cerne. A maioria dos retrovírus corresponde a partículas do tipo C, contudo o vírus do tumor mamário de camundongo é uma partícula do tipo B, enquanto HIV, o agente da AIDS, é uma partícula do tipo D.

A sequência de genes do RNA de um típico vírus do sarcoma aviário é *gag*, *pol*, *env* e *src*. Os retrovírus não transformadores apresentam três genes, e não apresentam o gene *src*. A região *gag* codifica os antígenos grupo-específicos, o gene *pol* codifica a transcriptase reversa, o gene *env* codifica as duas proteínas das espículas do envelope, enquanto o gene *src* codifica a proteína quinase. Em outros retrovírus oncogênicos, como HTLV-1, há uma quinta região codificadora (o gene *tax*) próximo à extremidade 3', que codifica uma proteína que intensifica a transcrição viral.

As sequências das extremidades 5' e 3' atuam na integração do DNA proviral e na transcrição do mRNA pela RNA polimerase II da célula hospedeira, a partir do DNA

³ O objetivo do tRNA iniciador consiste em atuar como o sítio de ligação para o primeiro desoxinucleotídeo no início da síntese de DNA. Os iniciadores são tRNAs das células normais, característicos para cada retrovírus.

proviral integrado. Em cada extremidade há uma sequência⁴ denominada LTR, composta por diversas regiões, uma das quais, próximo à extremidade 5', é o sítio de ligação para o tRNA iniciador.

Após a infecção da célula por um retrovírus, os seguintes eventos ocorrem. Utilizando o RNA genômico como molde, a transcriptase reversa (DNA polimerase RNA-dependente) sintetiza DNA proviral de fita dupla. O DNA é então integrado ao DNA celular. A integração do DNA proviral é uma etapa obrigatória, porém não há um sítio de integração específico. A inserção da LTR viral pode intensificar a transcrição de genes adjacentes da célula hospedeira. Quando esse gene hospedeiro for um oncogene celular, pode ocorrer transformação maligna, o que explica como retrovírus desprovidos de oncogenes virais podem causar transformação.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 510. Favor consultar estes resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Virologia clínica) e Teste seu conhecimento.

⁴ O comprimento da sequência varia de 250 a 1.200 bases, dependendo do vírus.

Doenças infecciosas “lentas” são causadas por um grupo heterogêneo de agentes, consistindo em vírus convencionais, bem como agentes não convencionais que não são vírus, por exemplo, príons. **Príons são partículas que contêm proteínas e são desprovidas de ácido nucleico detectável**; são altamente resistentes à inativação por calor, ao formaldeído e à luz ultravioleta em doses capazes de inativar vírus. Observe que príons são resistentes às temperaturas habitualmente utilizadas para cocção, fato que pode ser importante em sua suposta capacidade de serem transmitidos por alimentos (ver, a seguir, doença de Creutzfeldt-Jakob [CJD, do inglês, *Creutzfeldt-Jakob disease*] variante). Príons, no entanto, são inativados por agentes que desagregam proteínas e lipídeos, como fenol, éter, NaOH e hipoclorito (ver Capítulo 28).

A proteína priônica é codificada por um gene celular normal e acredita-se que atue em uma via de transdução de sinal nos neurônios. A proteína priônica normal (conhecida como PrP^C, ou proteína priônica celular) apresenta-se principalmente na conformação em alfa-hélice. Quando a conformação em alfa-hélice modifica-se para folha beta-pregueada (conhecida como PrP^{Sc}, ou proteína priônica de *scrapie*), essas formas anormais agregam-se em filamentos que interrompem a função do neurônio e causam a morte da célula. Assim, os príons se “reproduzem” porque a forma anormal em folha beta-pregueada recrutar formas normais em alfa-hélice, alterando sua conformação. Observe que a forma normal em alfa-hélice e a forma anormal em folha beta-pregueada apresentam a mesma sequência de aminoácidos. A única diferença está em sua conformação. Um RNA celular específico intensifica essa alteração da conformação. Príons são descritos em maiores detalhes no Capítulo 28.

Em humanos, os agentes “lentos” causam doenças do **sistema nervoso central**, caracterizadas por longo período de incubação, manifestação gradativa e curso progressivo e

invariavelmente fatal. Não há terapia antimicrobiana para essas doenças. Observe que o termo “lento” refere-se à doença, e não à velocidade de replicação dos vírus que causam as doenças “lentas”. A velocidade de replicação desses vírus é similar àquela da maioria dos demais.

As doenças humanas mediadas por príons, por exemplo, kuru e CJD, são denominadas **encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET)**. O termo “espongiforme” refere-se aos orifícios esponjosos, semelhantes a queijo suíço, observados no parênquima cerebral, os quais são decorrentes da morte dos neurônios (ver Prancha Colorida 30). Não são observadas partículas virais no cérebro dos indivíduos com essas doenças.

O termo “encefalopatia” refere-se a um processo patológico no cérebro, sem sinais de inflamação. Contrariamente, “encefalite” refere-se a um processo cerebral inflamatório, com presença de neutrófilos ou linfócitos. Nas EETs, não há alterações inflamatórias no cérebro.

A transmissibilidade do agente do kuru e CJD (“príons”) foi inicialmente estabelecida a partir da inoculação de material do cérebro de pacientes infectados no cérebro de primatas, seguida da transferência seriada ao cérebro de outros primatas.

Observe, no entanto, que kuru e CJD variante (assim como a encefalite espongiforme bovina [BSE, do inglês, *bovine spongiform encephalopathy*] – mal da “vaca louca”) são adquiridos por ingestão. Nessa via, a proteína priônica deve sobreviver à digestão no trato intestinal e penetrar na mucosa. A proteína priônica é então amplificada no interior de células dendríticas foliculares no tecido linfático, tal como as placas de Peyer. Em seguida, os príons disseminam-se para o baço, transportados por células dendríticas migratórias. A partir do baço, os príons disseminam-se para o sistema nervoso central, provavelmente pelos nervos simpáticos.

Também é possível que os príons alcancem o cérebro no interior de linfócitos, conforme um caso documentado de CJD adquirida por transfusão sanguínea. Além disso, CJD foi transmitida **iatrogenicamente**, isto é, em um contexto médico, por meio de transplantes de córnea, enxertos de dura-máter, eletrodos cerebrais implantados e extratos de hormônio de crescimento produzidos a partir de glândulas pituitárias humanas.

Existem evidências de que quinacrina e outros análogos de acridina inibem a formação da forma patológica de PrP^C em cultura celular. Esses fármacos atualmente estão sendo testados em modelos animais quanto a sua capacidade de tratar doenças priônicas ou preveni-las.

Doenças causadas por príons podem ser classificadas em três categorias: algumas são nitidamente **transmissíveis (infecciosas)** como kuru, algumas são nitidamente **hereditárias (genéticas)** como a insônia familiar fatal, enquanto outras são **esporádicas** (nem infecciosas nem hereditárias) como a maioria dos casos de CJD. Aparentemente, os casos esporádicos devem-se a mutações somáticas espontâneas no indivíduo afetado.

DOENÇAS LENTAS CAUSADAS POR VÍRUS CONVENCIONAIS

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é uma doença fatal desmielinizante da substância branca e envolve múltiplas regiões do cérebro. O quadro clínico inclui defeitos de campo visual, alterações do estado mental e fraqueza. A doença progride rapidamente para cegueira, demência e coma, e a maioria dos pacientes morre no período de 6 meses. A doença ocorre principalmente em indivíduos com a imunidade mediada por células comprometida, especialmente pacientes com AIDS e aqueles submetidos à quimioterapia para câncer ou fazendo uso de fármacos imunossupressores após transplante de órgãos. Alguns pacientes submetidos ao tratamento para esclerose múltipla com o anticorpo monoclonal natalizumab desenvolveram LMP (ver, no Capítulo 62, uma descrição de anticorpos monoclonais em uso clínico). A Tabela 44-1 descreve algumas características importantes de doenças virais lentas em humanos causadas por vírus convencionais.

A LMP é causada pelo vírus JC, um papovavírus antigenicamente distinto de outros papovavírus humanos, como o papilomavírus humano. O vírus JC infecta e mata a oligodendróglia e causa sincícios em astrócitos. Anticorpos contra o vírus JC são encontrados em aproximadamente 75% das amostras do soro humano normal, indicando que a infecção é amplamente disseminada. A doença ocorre quando o vírus JC latente é ativado em um paciente imunocomprometido. O vírus persiste nos rins, sendo excretado na urina. O diagnóstico é tipicamente realizado por ensaio de reação de polimerização em cadeia de um espécime de biópsia cerebral ou do liquor. Não existe tratamento antiviral efetivo, embora cidofovir possa ser benéfico.

Panencefalite esclerosante subaguda

A panencefalite esclerosante subaguda (PEES) é uma doença de progressão lenta, caracterizada por lesões inflamatórias em várias regiões do cérebro. É uma doença rara de **crianças** que foram infectadas pelo **vírus do sarampo** vários anos antes. A PEES manifesta-se por discretas alterações de personalidade e culmina com demência e morte.

A PEES é uma infecção persistente, causada por um variante do vírus do sarampo que não completa sua replicação. As evidências desse fato são as seguintes:

- (1) Corpos de inclusão contendo nucleocapsídeos helicoidais, que reagem com anticorpos contra o vírus do sarampo, são observados nos neurônios afetados.
- (2) Um vírus muito similar ao vírus do sarampo pode ser induzido a partir dessas células pelo cocultivo com células permissivas em cultura. O vírus induzido apresenta uma proteína de matriz distinta, a qual é importante para a montagem viral.
- (3) Os pacientes apresentam altos títulos de anticorpos contra o vírus do sarampo no sangue e liquor.
- (4) A PEES parece ter desaparecido dos Estados Unidos desde a ampla imunização com a vacina contra sarampo.

Uma panencefalite progressiva pode também ocorrer em pacientes com rubéola congênita.

Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)

A AIDS é causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), um membro do grupo lentivírus dos retrovírus. A AIDS é uma doença com longo período de latência e cur-

Tabela 44-1 Características importantes de doenças lentas causadas por vírus convencionais

Doença	Vírus	Família viral	Característica importante
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	Vírus JC	Papovavírus	Infecção generalizada; doença apenas em imunocomprometidos
Panencefalite esclerosante subaguda	Vírus do sarampo	Paramixovírus	Doença em crianças pequenas com vírus defectivo no cérebro
Síndrome da imunodeficiência humana (AIDS)	Vírus da imunodeficiência humana (HIV)	Retrovírus	HIV infecta células CD4-positivas, p.ex., macrófagos cerebrais

so progressivo, podendo envolver o sistema nervoso central. Ver maiores informações no Capítulo 45.

DOENÇAS LENTAS CAUSADAS POR PRÍONS

Existem cinco formas humanas de encefalopatia espongiforme transmissível causadas por príons: kuru, CJD, CDJ variante, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) e insônia familiar fatal. A Tabela 44-2 descreve algumas características importantes de doenças virais lentas de humanos causadas por príons.

Kuru

Uma doença fatal, kuru é caracterizada por tremores progressivos e ataxia, mas não demência. Ocorre *apenas* nas **tribos Fore da Nova Guiné**. Foi transmitida durante um ritual em que as caveiras dos mortos foram abertas e os cérebros ingeridos. Existem duas formas pelas quais a doença pode ter sido adquirida: pela ingestão dos cérebros ou pela introdução de tecido cerebral no corpo através de cortes ocorridos na pele durante a preparação dos cérebros. Desde a interrupção dessa prática, o kuru praticamente desapareceu. Os agentes do kuru e CJD (ver a seguir) foram transmitidos seriadamente em primatas.

Doença de Creutzfeldt-Jakob

O exame patológico do cérebro de pacientes com CJD e kuru revela um aspecto espongiforme (esponja ou queijo suíço), similar àquele associado ao *scrapie* em ovelhas (ver a seguir). As modificações espongiformes são resultantes da vacuolização e perda neuronal, e não da desmielinização. Não são observadas células inflamatórias no cérebro. Príons causam *scrapie* e foram observados no cérebro de pacientes com CJD.

Contrariamente ao kuru, a CJD é **observada esporadicamente em nível mundial** e afeta ambos os sexos. A incidência de CJD é de aproximadamente 1 caso por 1 milhão, não havendo risco aumentado associado a hábitos alimentares, ocupação ou exposição a animais. Vegetarianos e carni-

voros exibem a mesma taxa. A incidência de CJD é a mesma nos países cujos animais apresentam *scrapie* e países onde os animais não apresentam a doença. Não há evidências de transmissão interpessoal ou transplacentária.

Não há maior risco para profissionais da área de saúde; portanto, aventais e máscaras são desnecessários. As precauções padrão para a coleta de espécimes infecciosos devem ser observadas. A doença foi transmitida **iatrogenicamente**, por exemplo, em transplante de córnea, por eletrodos intracerebrais, em hormônios extraídos de pituitárias humanas e em enxertos de dura-máter de cadáveres. Há apenas um caso confirmado de CJD transmitida por transfusão de sangue, e o uso de fármaco injetáveis não aumentou o risco. A esterilização apropriada de materiais contaminados pelo agente da CJD consiste em autoclavagem ou tratamento com hipoclorito de sódio.

Os principais achados clínicos de CJD são demência (incluindo alterações comportamentais, perda de memória e confusão) e espasmos mioclônicos. Achados adicionais incluem ataxia, afasia, perda visual e hemiparesia. Os sintomas tipicamente surgem de forma gradativa e progridem inexoravelmente. No estágio terminal, o paciente torna-se mudo, acinético e, em seguida, comatoso. Cerca de 80% dos indivíduos afetados morrem no período de 1 ano. A maioria dos casos ocorre em pessoas com idade entre 50-70 anos.

O diagnóstico presuntivo de CJD pode ser realizado patologicamente pela detecção de alterações espongiformes em um espécime de biópsia cerebral. São observadas perda neuronal e gliose. Placas amiloides são também observadas em alguns casos de CJD. Na CJD variante, são observadas placas “floridas”, compostas por placas amiloides semelhantes a flores, circundadas por um halo de vacúolos. Exames de imagem cerebral e o eletroencefalograma podem revelar alterações características. Não há evidências de inflamação, isto é, não são observados neutrófilos ou linfócitos. Os resultados da contagem sanguínea e do teste rotineiro do liquor são normais. O achado de uma proteína cerebral normal, denominada 14-3-3, no liquor fundamenta o diagnóstico.

Tabela 44-2 Características importantes de doenças virais lentas causadas por príons

Doença	Patogênese	Característica importante
Kuru	Transmissível/infecciosa	Causada pela ingestão ou manipulação de tecido cerebral. Ocorreu em tribos da Nova Guiné
Doença de Creutzfeldt-Jakob	1. Transmissível/infecciosa 2. Hereditária/genética 3. Esporádica	Transmissão iatrogênica por transplante de córnea, eletrodos cerebrais e hormônio do crescimento Mutações em células germinativas Não relacionada a qualquer causa conhecida; possivelmente nova mutação em células somáticas; forma mais comum
Doença de Creutzfeldt-Jakob variante	Transmissível/infecciosa	Provavelmente adquirida pela ingestão de carne ou tecido nervoso de animais acometidos pelo mal da “vaca louca”
Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker	Hereditária/genética	Mutação em células germinativas
Insônia familiar fatal	Hereditária/genética	Mutação em células germinativas

O diagnóstico específico de CJD é tipicamente realizado por imuno-histoquímica, em que anticorpos anti-príons marcados são utilizados para corar o espécime do cérebro do paciente. Uma vez que não produzimos anticorpos contra proteínas priônicas, não existem testes sorológicos diagnósticos. Não são produzidos anticorpos em humanos, uma vez que estes são tolerantes às proteínas priônicas. (Os anticorpos utilizados nos testes laboratoriais imuno-histoquímicos são produzidos em outros animais, onde os príons humanos são imunogênicos.) Diferentemente dos vírus, príons não podem ser cultivados em culturas, de modo que não existem testes diagnósticos baseados em cultura.

Tecido tonsilar obtido de pacientes com CJD variante mostrou-se positivo para proteínas priônicas mediante o uso de ensaios com anticorpos monoclonais. O uso de tecido tonsilar ou outro tecido linfóide similar pode evitar a necessidade de biópsia cerebral. Proteínas priônicas patológicas foram também detectadas no epitélio olfatório de pacientes com CJD.

Não há tratamento para CJD, bem como não há fármaco ou vacina disponíveis para a prevenção.

Embora a maioria dos casos de CJD seja esporádica, cerca de 10% deles são hereditários. A forma hereditária (familiar) é herdada como uma característica autossômica dominante. Nesses pacientes, encontraram-se 12 mutações pontuais distintas e várias mutações por inserção no gene da proteína priônica. Uma dessas, uma mutação pontual no códon 102, é a mesma mutação observada em pacientes com a **síndrome GSS**, outra doença lenta do sistema nervoso central de humanos. As principais características clínicas de GSS são ataxia cerebelar e paraparesia espástica. As formas hereditárias dessas doenças podem ser prevenidas pela identificação de portadores e pelo aconselhamento genético.

A origem dessas encefalopatias espongiformes é tripla: **infecciosa, hereditária e esporádica**. As formas infecciosas são o kuru e provavelmente o CJD variante (ver a seguir). A transmissão do agente infeccioso foi documentada pela passagem seriada de material cerebral de um indivíduo com CJD para chimpanzés. A forma hereditária é mais bem ilustrada pela síndrome GSS descrita anteriormente, bem como por uma doença denominada insônia familiar fatal. O termo “esporádico” refere-se ao surgimento da doença na ausência de uma causa infecciosa ou hereditária.

A **insônia familiar fatal** é uma doença rara, caracterizada por insônia progressiva, disautonomia (disfunção do sistema nervoso autônomo) resultando em vários sintomas, demência e morte. Uma mutação específica na proteína priônica é observada em pacientes com essa doença.

DOENÇAS LENTAS DE ANIMAIS

As doenças “lentas” transmissíveis de animais são modelos importantes para as doenças humanas. *Scrapie* e visna são doenças de ovelhas, e BSE (mal da “vaca louca”) é uma

doença do gado bovino que aparentemente surgiu a partir da ingestão de tecido de ovelhas pelo gado. A doença debilitante crônica ocorre em cervos e alces. Visna é causada por um vírus, enquanto as outras três são doenças mediadas por príons.

Scrapie

Scrapie é uma doença de ovinos, caracterizada por tremores, ataxia e pruridos, na qual a ovelha esfrega sua lã contra as cercas. A doença apresenta um período de incubação de vários meses. A degeneração espongiforme sem inflamação é observada no tecido cerebral dos animais afetados. A doença foi transmitida a camundongos e outros animais através de um extrato cerebral que não continha qualquer partícula viral reconhecível. Os estudos com camundongos revelaram que a infectividade está associada a uma proteína de massa molecular de 27.000, conhecida como um príon (ver página 202).

Visna

Visna é uma doença de ovinos, caracterizada por pneumonia e lesões desmielinizantes no cérebro. É causada pelo vírus visna, um membro do subgrupo de lentivírus dos retrovírus. Como tal, o vírus visna apresenta genoma de RNA de fita simples diploide e uma DNA polimerase RNA-dependente no vírion. Acredita-se que a integração do provírus de DNA ao DNA da célula hospedeira pode ser importante para a persistência do vírus no hospedeiro e, conseqüentemente, para o longo período de incubação e curso prolongado e progressivo.

Encefalopatia espongiforme bovina

A BSE é também conhecida como mal da “vaca louca”. O gado torna-se agressivo, atáxico e por fim morre. O gado é acometido por BSE pela ingestão de ração suplementada com órgãos, por exemplo, cérebros oriundos de ovelhas infectadas por príons do *scrapie*. (É também possível que a BSE tenha surgido no gado bovino por uma mutação no gene que codifica a proteína priônica.)

A BSE é endêmica na Grã-Bretanha. A suplementação de rações com órgãos de ovinos foi banida na Grã-Bretanha e milhares de reses foram abatidas, duas medidas que levaram a um declínio significativo no número de casos novos de BSE. A BSE foi detectada no gado de outros países europeus, como França, Alemanha, Itália e Espanha, havendo, nesses países, uma grande preocupação em relação à possível emergência de CJD variante em humanos. Foram relatados dois casos de BSE no gado dos Estados Unidos.

Em 1996, vários casos de CJD ocorreram na Grã-Bretanha, sendo atribuídos à ingestão de carne bovina. Esses casos são uma nova variante de CJD (vCJD, também denominada nvCJD), uma vez que ocorreram em indivíduos muito mais jovens que o habitual e exibiram certos achados clínicos e patológicos diferentes daqueles observados na forma típica da doença. Nenhum dos indivíduos afetados havia consumido

cérebro de bovinos ou ovinos; entretanto, material cerebral pode ter sido misturado a carnes processadas, como salsichas.

Apenas indivíduos cuja proteína priônica natural é homozigótica para a metionina no aminoácido 129 contraem vCJD. Indivíduos cuja proteína priônica natural é homozigótica para a valina no aminoácido 129, ou que sejam heterozigóticos, não contraem vCJD. Esses achados indicam que proteínas priônicas contendo metionina são mais facilmente dobradas na forma patológica em folha beta-pregueada.

Os príons isolados de casos de “CJD variante” em humanos são quimicamente mais semelhantes aos príons isolados do mal da “vacca louca” que a outros príons, uma evidência que fundamenta a hipótese de CJD variante ter sido originada pela ingestão de carne bovina. Não existem evidências de a ingestão de carne de carneiro estar associada a CJD variante. Desde junho de 2002, a vCJD causou a morte de mais de 120 pessoas na Europa, sendo 117 residentes da Grã-Bretanha. Não ocorreram casos de CJD variante na América do Norte.

O número de indivíduos que albergam o príon patogênico em uma forma latente (assintomática) é desconhecido. A possibilidade de haver indivíduos que sejam portadores assintomáticos do príon vCJD, podendo representar uma fonte de infecção para terceiros, por exemplo, por transfusão sanguínea, levou os bancos de sangue dos Estados Unidos a eliminar do *pool* de indivíduos doadores aqueles que viveram na Grã-Bretanha por mais de 6 meses.

Doença debilitante crônica

A doença debilitante crônica (CWD, do inglês, *chronic wasting disease*) de cervos e alces é uma doença mediada por príons que ocorre nos Estados Unidos. Diante da forte suspeita de vCJD ser transmitida pela ingestão de carne, existem preocupações quanto às consequências da ingestão de carne de cervos e alces (carne de veado). Em 2002, foram relatados casos de doenças neurodegenerativas em três homens que ingeriram carne de veado nos anos 1990. Uma dessas doenças foi confirmada como CJD. A existência de relação causal é incerta, e a vigilância prossegue. Essa preocupação foi intensificada em 2006, quando foram detectados príons no músculo de veados com CWD, mas não no músculo de veados normais.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 510. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Virologia clínica) e Teste seu conhecimento.

Doença

O vírus da imunodeficiência humana (HIV)¹ é o agente da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

Tanto o HIV-1 como o HIV-2 causam AIDS; entretanto, HIV-1 é encontrado em escala mundial, enquanto HIV-2 é encontrado principalmente na África Ocidental. Este capítulo refere-se ao HIV-1, exceto quando mencionado de outra forma.

Propriedades importantes

O HIV é um de dois importantes retrovírus linfotrópicos de células T humanas (o outro é o vírus da leucemia de células T humanas). O HIV infecta e **mata linfócitos T (CD4) auxiliares** preferencialmente, resultando em perda da imunidade mediada por células e em uma alta probabilidade de o hospedeiro desenvolver **infecções oportunistas**. Outras células (p.ex., macrófagos e monócitos) que apresentam proteínas CD4 em sua superfície podem também ser infectadas.

O HIV pertence ao subgrupo de lentivírus dos retrovírus, responsáveis por infecções “lentas” com longos períodos de incubação (ver Capítulo 44). O HIV possui um cerne em forma de barra (tipo D) envolto por um envelope contendo glicoproteínas vírus-específicas (gp120 e gp41) (ver Prancha Colorida 31) (Figura 45-1). O genoma do HIV consiste em duas moléculas idênticas de RNA de fita simples de polaridade positiva, sendo referido como **diploide**. O genoma do HIV é o mais complexo dentre os retrovírus conhecidos (Figura 45-2). Além dos três genes retrovirais típicos, *gag*, *pol* e *env*, que codificam as proteínas estruturais, o RNA genômico possui seis genes regulatórios (Tabela 45-1). Dois desses genes regulatórios, *tat* e *rev*, são necessários à repli-

cação, enquanto os outros quatro, *nef*, *vif*, *vpr* e *vpu*, não são requeridos para a replicação, sendo denominados genes “acessórios”.

O gene *gag* codifica as proteínas internas do “cerne”, das quais a mais importante é p24, um antígeno utilizado em testes sorológicos. O gene *pol* codifica diversas proteínas, incluindo a “transcriptase reversa” do vírion, que sintetiza DNA utilizando o RNA genômico como molde; uma integrase, que integra o DNA viral ao DNA celular; e uma protease que cliva as diversas proteínas precursoras virais. O gene *env* codifica a gp160, uma glicoproteína precursora que é clivada para formar as duas glicoproteínas do envelope (superfície): gp120 e gp41.

Com base nas diferenças da sequência de bases do gene que codifica a gp120, o HIV foi classificado em subtipos (**clados**) de A a I. O clado B é o subtipo mais comum na América do Norte. O subtipo B infecta preferencialmente células mononucleares e parece ser transmitido prontamente durante o sexo anal, enquanto o subtipo E infecta preferencialmente células do trato genital feminino e parece ser transmitido durante o sexo vaginal.

Três enzimas estão localizadas no interior do nucleocapsídeo do vírion: **transcriptase reversa, integrase e protease**. A transcriptase reversa é a DNA polimerase RNA-dependente que originou a denominação da família dos retrovírus. Essa enzima transcreve o genoma de RNA no DNA proviral. A transcriptase reversa é uma enzima bifuncional e também apresenta atividade de ribonuclease H. A ribonuclease H degrada o RNA quando o RNA se encontra na forma de uma molécula híbrida de RNA-DNA. A degradação do genoma de RNA viral é uma etapa essencial da síntese do DNA proviral de fita dupla. A integrase, outra importante enzima do vírion, medeia a integração do DNA proviral ao DNA da célula hospedeira. A protease viral cliva as poliproteínas precursoras, originando polipeptídeos virais funcionais.

¹ Anteriormente denominado vírus linfotrópico-T humano tipo 3 (HTLV-III), vírus associado à linfadenopatia (LAV) e vírus relacionado a AIDS (ARV).

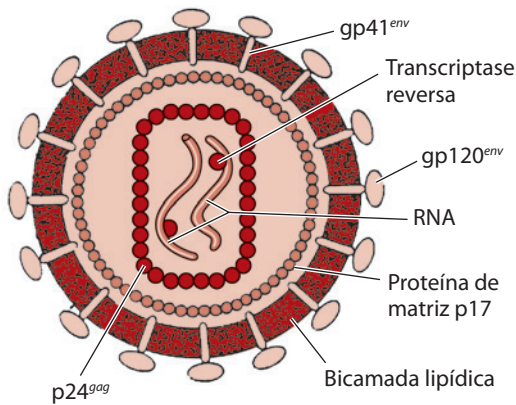


Figura 45-1 Seção transversal de HIV. Internamente, são apresentadas duas moléculas de RNA viral associadas à transcriptase reversa. Envolvendo essas estruturas, observa-se um nucleocapsídeo retangular, composto por proteínas p24. Externamente, encontram-se as duas proteínas do envelope, gp120 e gp41, embebidas na bicamada lipídica derivada da membrana celular. (Green WC: *Mechanisms of Disease: The Molecular Biology of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection*. NEJM 1991, Vol. 324, No. 5, p. 309. Copyright © 1991 Massachusetts Medical Society. Todos os direitos reservados.)

Um dos genes regulatórios essenciais é o gene *tat* (transativação da transcrição),² que codifica uma proteína que intensifica a transcrição de genes virais (e talvez celulares).

A proteína Tat e outra proteína regulatória codificada pelo HIV, denominada Nef, reprimem a síntese de proteínas MHC de classe I, reduzindo, assim, a capacidade de as células T citotóxicas matarem as células infectadas pelo HIV. O outro gene regulatório essencial, *rev*, controla a passagem do mRNA tardio do núcleo para o citoplasma. A função dos quatro genes acessórios é descrita na Tabela 45-1.

² A transativação refere-se à ativação da transcrição de genes distantes do gene, isto é, outros genes do mesmo DNA proviral ou do DNA celular. Um sítio de ação da proteína Tat consiste na repetição terminal longa da extremidade 5' do genoma viral.

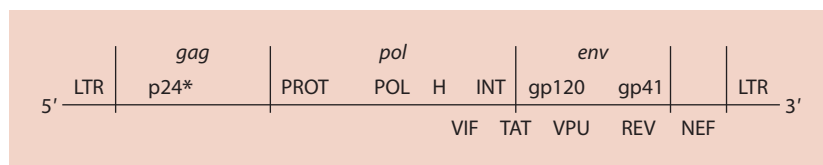


Figura 45-2 O genoma de HIV. Acima da linha estão os três genes das principais proteínas estruturais: (1) *gag* codifica os antígenos internos grupo-específicos, por exemplo, p24; (2) *pol* codifica a proteína polimerase (transcriptase reversa), que apresenta quatro atividades enzimáticas: protease (PROT), polimerase (POL), RNase H (H) e integrase (INT); (3) *env* codifica as duas glicoproteínas do envelope, gp120 e gp41. Abaixo da linha encontram-se cinco genes regulatórios: fator de infectividade viral (VIF), proteína de transativação (TAT), proteína viral U (VPU), proteína reguladora da expressão do vírião (REV) e fator regulatório negativo (NEF). Em ambas as extremidades há repetições terminais longas (LTR), que são sítios de iniciação da transcrição. No interior da LTR 5' encontra-se o sítio de ligação da proteína TAT, denominado elemento de resposta de transativação (TAR). TAT intensifica a iniciação e alongação da transcrição do mRNA viral. (*p24 e outras proteínas menores, como p17 e p7, são codificadas pelo gene *gag*.)

A proteína acessória Vif (do inglês, *viral infectivity*, infectividade viral) intensifica a infectividade do HIV ao inibir a ação de APOBEC3G, enzima que causa hipermutações no DNA retroviral. APOBEC3G é a “enzima apolipoproteína B de edição do RNA” que desamina citosinas do mRNA e do DNA retroviral, inativando, assim, essas moléculas e reduzindo a infectividade. APOBEC3G é considerada um importante membro das defesas inatas do hospedeiro contra a infecção retroviral. O HIV defende-se contra essa defesa inata do hospedeiro produzindo Vif, que se contrapõe à APOBEC3G, impedindo, desse modo, a hipermutação.

Existem vários antígenos importantes de HIV.

(1) gp120 e gp41 são as **glicoproteínas tipo-específicas do envelope**. gp120 projeta-se a partir da superfície e interage com o receptor CD4 (e uma segunda proteína, um receptor de quimiocina) da superfície da célula. gp41 encontra-se embebida no envelope e medeia a fusão do envelope viral com a membrana celular no momento da infecção. O gene que codifica gp120 sofre mutação rapidamente, resultando em diversos **variantes antigênicos**. A região mais imunogênica de gp120 é denominada alça V3; essa região é um dos sítios que exibe grau significativo de variação antigênica. Anticorpos contra gp120 neutralizam a infectividade do HIV, mas o rápido surgimento de variantes de gp120 dificulta a produção de uma vacina efetiva. A elevada taxa de mutações pode ser decorrente da ausência de uma função de edição da transcriptase reversa.

(2) O antígeno grupo-específico, p24, está localizado no cerne, sendo desconhecido se sofre variação ou não. Anticorpos contra p24 não neutralizam a infectividade de HIV, mas atuam como importantes marcadores sorológicos de infecção.

A gama de hospedeiros naturais de HIV limita-se aos humanos, embora certos primatas possam ser infectados em laboratório. O HIV **não é um vírus endógeno** de humanos isto é, não são encontradas seqüências de HIV no DNA da célula humana normal. A origem do HIV e o mecanismo pelo qual esse vírus foi introduzido na população humana permanecem incertos. Existem evidências de chimpanzés da África Ocidental serem a fonte de HIV-1.

Tabela 45-1 Genes e proteínas do vírus da imunodeficiência humana

Gene	Proteínas codificadas pelo gene	Função das proteínas
I. Genes estruturais encontrados em todos os retrovírus		
<i>gag</i>	p24, p7	Nucleocapsídeo
	p17	Matriz
<i>pol</i>	Transcriptase reversa ¹	Transcreve o genoma de RNA em DNA
	Protease	Cliva polipeptídeos precursores
	Integrase	Integra o DNA viral ao DNA da célula hospedeira
<i>env</i>	gp120	Ligação à proteína CD4
	gp41	Fusão com a célula hospedeira
II. Genes regulatórios encontrados no vírus da imunodeficiência humana que são necessários à replicação		
<i>tat</i>	Tat	Ativação da transcrição de genes virais
<i>rev</i>	Rev	Transporte de mRNAs tardios do núcleo para o citoplasma
III. Genes regulatórios encontrados no vírus da imunodeficiência humana que não são necessários à replicação (genes acessórios)		
<i>nef</i>	Nef	Reduz a quantidade de proteínas CD4 e de proteínas MHC de classe I na superfície das células infectadas; induz a morte de células T citotóxicas não infectadas; importante na patogênese de SIV ²
<i>vif</i>	Vif	Intensifica a infectividade por inibir a ação de APOBEC3G, uma enzima que causa hipermutação no DNA retroviral
<i>vpr</i>	Vpr	Transporta o cerne viral do citoplasma para o núcleo de células que não se encontram em processo de divisão
<i>vpu</i>	Vpu	Intensifica a liberação de vírus pela célula

¹A transcriptase reversa também apresenta atividade de ribonuclease H, que degrada o RNA genômico, permitindo a produção da segunda fita de DNA.²Mutantes do gene *nef* do vírus da imunodeficiência de símios (SIV) não causam AIDS em macacos.

Vírus similares a HIV foram isolados. Exemplos são apresentados a seguir.

(1) O vírus da imunodeficiência humana tipo 2 (HIV-2) foi isolado de pacientes com AIDS na África Ocidental em 1986. As proteínas de HIV-2 são apenas cerca de 40% idênticas àquelas dos isolados originais de HIV. O HIV-2 permanece restrito principalmente à África Ocidental, sendo menos transmissível que o HIV-1.

(2) O vírus da imunodeficiência de símios (SIV) foi isolado de macacos com uma doença similar a AIDS. Anticorpos de algumas mulheres africanas reagem de forma cruzada com o SIV. As proteínas de SIV exibem são mais semelhantes às de HIV-2 que àquelas dos isolados originais de HIV.

(3) O vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV)-4 infecta células T, entretanto não provoca sua morte e não está associado a qualquer doença.

Resumo do ciclo replicativo

Em geral, a replicação de HIV segue o típico ciclo retroviral (Figura 45-3). A etapa inicial durante a entrada de HIV na célula consiste na ligação de gp120, a proteína do envelope do vírion, à proteína CD4 da superfície celular. A proteína gp120 do vírion então interage com uma segunda proteína da superfície celular, um dos receptores de quimiocinas. Em seguida, a proteína gp41 do vírion medeia a fusão do en-

velope viral com a membrana celular e o vírion penetra na célula.

Receptores de quimiocinas, como as proteínas CXCR4 e CCR5, são requeridos para a entrada do HIV em células CD4-positivas. As linhagens de HIV com tropismo por células T ligam-se a CXCR4, enquanto as linhagens com tropismo por macrófagos ligam-se a CCR5. Mutações no gene que codifica CCR5 conferem ao indivíduo proteção contra a infecção por HIV. Indivíduos homocigotos são totalmente resistentes à infecção, e indivíduos heterocigotos progridem para a doença mais lentamente. Aproximadamente 1% dos indivíduos com ascendência da Europa Ocidental apresenta mutações homocigóticas nesse gene, e cerca de 10-15% são heterocigotos. Uma das mutações mais bem caracterizada é a mutação delta-32, em que 32 pares de bases foram deletados do gene CCR5.

Após a desencapsidação, a DNA polimerase RNA-dependente do vírion transcreve o RNA genômico em um DNA de fita dupla, o qual é integrado ao DNA da célula hospedeira. O DNA viral pode integrar-se em diferentes sítios do DNA da célula hospedeira, bem como múltiplas cópias do DNA viral podem ser integradas. A integração é mediada por uma endonuclease (integrase) codificada pelo vírus. O mRNA viral é transcrito a partir do DNA proviral pela RNA polimerase celular, sendo traduzido em várias po-

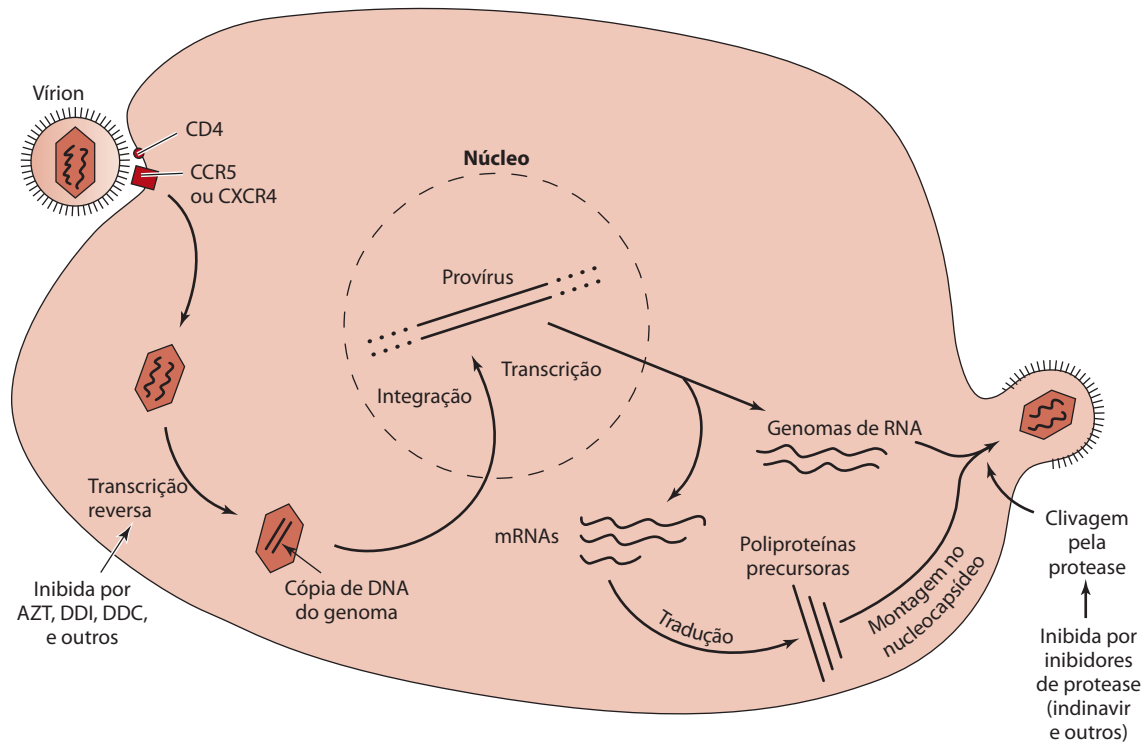


Figura 45-3 Ciclo replicativo de HIV. São indicados os sítios de ação de importantes fármacos antivirais. O mecanismo de ação dos inibidores da transcriptase reversa e dos inibidores de protease é descrito no Capítulo 35. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Ryan K et al: *Sheris Medical Microbiology*, 3rd ed. Originalmente publicado por Appleton e Lange. Copyright © 1994 por The McGraw-Hill Companies.)

liproteínas grandes. As poliproteínas Gag e Pol são clivadas pela protease codificada pelo vírus, enquanto a poliproteína Env é clivada por uma protease celular. A poliproteína Gag é clivada e origina a principal proteína do cerne (p24), a proteína de matriz (p17) e várias proteínas menores. A poliproteína Pol é clivada e origina a transcriptase reversa, a integrase e a protease. O vírion imaturo contendo as poliproteínas precursoras é formado no citoplasma, e a clivagem pela protease viral ocorre à medida que o vírion imaturo brota através da membrana celular. Esse processo de clivagem resulta no vírion maduro e infeccioso.

Transmissão e epidemiologia

A transmissão de HIV ocorre principalmente por contato sexual e por transferência de sangue infectado. A transmissão perinatal da mãe infectada ao neonato também ocorre, quer através da placenta, durante o nascimento, quer pela amamentação. Estima-se que mais de 50% das infecções neonatais ocorram durante o parto, e as restantes dividem-se de forma aproximadamente equivalente entre a transmissão transplacentária e a transmissão pela amamentação.

A infecção ocorre pela transferência de células infectadas por HIV ou de HIV livres (i.e., HIV não associado à célula). Embora pequenas quantidades de vírus tenham sido encontradas em outros fluidos, por exemplo, saliva e lágrimas,

não há evidências de que essas quantidades desempenhem papel na infecção. Em geral, a transmissão do HIV segue o padrão do vírus da hepatite B, exceto pelo fato de a infecção por HIV ser transferida de modo menos eficiente; ou seja, a dose de HIV requerida para causar infecção é significativamente maior que aquela de HBV. Indivíduos com doenças sexualmente transmitidas, especialmente aquelas com lesões ulcerativas, como sífilis, cancroide e herpes genital, exibem risco significativamente maior de transmitirem e adquirirem HIV. Homens não circuncidados exibem maior risco de adquirirem HIV que homens circuncidados.

A transmissão de HIV por transfusão sanguínea foi significativamente reduzida em decorrência da varredura do sangue doado quanto à presença de anticorpos contra HIV. Entretanto, há um período de “janela” na fase inicial da infecção, em que o sangue de uma pessoa infectada pode conter HIV, porém os anticorpos não são detectáveis. Atualmente, os bancos de sangue realizam testes para verificar a presença de antígenos p24 visando detectar sangue contendo HIV.

Entre 1981, quando a AIDS foi primeiramente relatada, e 2001, cerca de 1,3 milhões de pessoas nos Estados Unidos foram infectadas pelo HIV. Durante esse período, ocorreram aproximadamente 816.000 casos de AIDS e 467.000 óbitos. Em 2004, ocorreram 23.000 óbitos causados por AIDS. Es-

tima-se que aproximadamente 900.000 pessoas estejam infectadas por HIV nos Estados Unidos e estima-se, também, que cerca de um quarto dos indivíduos infectados desconheça sua infecção. O número de novas infecções por HIV em adultos e crianças em 2004 é estimado em aproximadamente 44.000. O número de crianças com AIDS, que adquiriram HIV por transmissão perinatal, diminuiu de 954, em 1992, para 101, em 2001, e mantém-se baixo. A prevalência de AIDS nos Estados Unidos em 2003 foi de aproximadamente 490.000 indivíduos.

Em escala mundial, estima-se que aproximadamente 40 milhões de pessoas estejam infectadas, das quais dois terços vivem na África subsaariana. Três regiões, África, Ásia e América Latina, apresentam as maiores taxas de infecções novas. A AIDS é a quarta principal causa de morte em nível mundial. (Doença cardíaca isquêmica, doença cerebrovascular e doença aguda do trato respiratório inferior, estão em primeiro, segundo e terceiro lugar, respectivamente.)

Durante os anos 1980 nos Estados Unidos e na Europa, a infecção por HIV e a AIDS ocorriam principalmente em homens que praticavam sexo com homens (especialmente aqueles com múltiplos parceiros), usuários de fármacos injetáveis e hemofílicos. A transmissão heterossexual era rara nessas regiões nos anos 1980, mas atualmente está sofrendo uma elevação significativa. A transmissão heterossexual é o mecanismo de infecção predominante nos países da África.

Pouquíssimos profissionais da área de saúde foram infectados, apesar da exposição prolongada e de ferimentos com agulhas, fundamentando o conceito da dose infectante de HIV ser alta. Estima-se que o risco de ser infectado após exposição percutânea a sangue infectado por HIV é de aproximadamente 0,3%. Em 1990, houve um relato de que um dentista pode ter infectado cinco de seus pacientes. Acredita-se que a transmissão do HIV de profissionais da área de saúde para seus pacientes seja extremamente rara.

Patogênese e imunidade

O HIV infecta e mata células T auxiliares, resultando em **supressão da imunidade mediada por células**. Isso predispõe o hospedeiro a várias infecções oportunistas e determinados cânceres, como sarcoma de Kaposi e linfoma. Entretanto, o HIV não é diretamente responsável por estes tumores, uma vez que genes de HIV não são encontrados nessas células cancerosas. A infecção inicial do trato genital ocorre nas células dendríticas que revestem as mucosas (células de Langerhans) e, em seguida, as células T auxiliares CD4-positivas locais são infectadas. O HIV é encontrado no sangue 4-11 dias após a infecção.

O HIV também infecta monócitos e macrófagos cerebrais, produzindo células gigantes multinucleadas e importantes sintomas do sistema nervoso central. A fusão de células infectadas por HIV no cérebro e em outras regiões, mediada por gp41, é um dos principais achados patológicos. As células recrutadas para o interior dos sincícios morrem.

A morte de células infectadas por HIV também resulta do ataque imunológico por linfócitos CD8 citotóxicos. A efetividade das células T citotóxicas pode ser limitada pela capacidade de as proteínas virais Tat e Nef reduzirem a síntese de proteínas MHC de classe I (ver a seguir).

Outro mecanismo proposto para explicar a morte de células T auxiliares é que HIV atua como um “superantígeno”, que ativa indiscriminadamente várias células T auxiliares, levando-as à morte. O achado de que um membro da família de retrovírus, o vírus do tumor mamário de camundongo, pode atuar como superantígeno, fundamenta essa teoria. Os superantígenos são descritos no Capítulo 58.

A infecção não citopática persistente de linfócitos T também ocorre. Células persistentemente infectadas continuam a produzir HIV, o que pode auxiliar na manutenção da infecção *in vivo*. Uma pessoa infectada por HIV é considerada permanentemente infectada. Esse fato possivelmente resulta da integração do DNA viral ao DNA das células infectadas. Embora o uso de fármacos antivirais potentes (ver a seção Tratamento a seguir) possa reduzir significativamente a quantidade de HIV produzidos, a infecção latente em células CD4-positivas e em tímócitos imaturos atua como uma fonte contínua de vírus.

Em 1995, foi relatado que um grupo de indivíduos infectados por HIV manteve-se por vários anos sem infecções oportunistas e sem uma redução no número de suas células T auxiliares (CD4). A linhagem de HIV isolada desses indivíduos apresenta mutações no gene *nef*, indicando a importância desse gene na patogênese. A proteína Nef reduz a síntese de proteínas MHC de classe I, e a incapacidade de o vírus mutante produzir proteínas Nef funcionais permite que as células T citotóxicas mantenham sua atividade.

Outra explicação para o fato de alguns indivíduos infectados por HIV serem de “não progressão” de longo prazo pode estar em sua capacidade de produzir grandes quantidades de α -defensinas. As α -defensinas são uma família de peptídeos de carga positiva com atividade antibacteriana. Em 2002, verificou-se que elas também apresentam atividade antiviral. Tais peptídeos interferem com a ligação do HIV ao receptor CXCR4, bloqueando a entrada do vírus na célula.

Além dos efeitos lesivos nas células T, ocorrem anomalias nas células B. A ativação policlonal de células B é observada, resultando em altas concentrações de imunoglobulinas. Ocorrem doenças autoimunes, como trombocitopenia.

A principal resposta imune à infecção por HIV consiste em linfócitos CD8-positivos citotóxicos. Essas células respondem à infecção inicial, controlando-a por vários anos. Mutantes de HIV, especialmente em relação ao gene *env* que codifica gp120, podem surgir, mas novos clones de células T citotóxicas proliferam e controlam a linhagem mutante. A falência final dessas células T citotóxicas resulta no quadro clínico da AIDS. As células T citotóxicas perdem sua eficácia devido à morte de tantas células T CD4 auxiliares; desse

modo, o suprimento de linfocinas, como IL-2, necessárias à ativação das células T citotóxicas, não é mais suficiente.

Existem evidências de que mutantes de “escape” de HIV podem proliferar de forma despercebida, porque o paciente não apresenta clones de células T citotóxicas capazes de responder à linhagem mutante. Além disso, mutações em qualquer um dos genes codificadores de proteínas MHC de classe I resulta em uma progressão mais rápida para a AIDS clínica. Proteínas MHC de classe I mutantes não apresentam epítomos de HIV, resultando na incapacidade de as células T citotóxicas reconhecerem e destruir células infectadas por HIV.

São produzidos anticorpos contra diversas proteínas de HIV, como p24, gp120 e gp41; contudo, esses anticorpos neutralizam fracamente o vírus *in vivo* e parecem exercer pouco efeito no curso da doença.

O HIV possui três mecanismos principais de evasão do sistema imune: (1) integração do DNA viral ao DNA da célula hospedeira, resultando em infecção persistente; (2) alta taxa de mutação no gene *env*; e (3) a produção das proteínas Tat e Nef que inibem as proteínas MHC de classe I necessárias para que as células T citotóxicas reconheçam e matem as células infectadas por HIV. A capacidade de o HIV infectar e matar células T auxiliares CD4-positivas aumenta ainda mais sua capacidade de evitar a destruição pelo sistema imune.

Achados clínicos

O quadro clínico da infecção por HIV pode ser dividido em três estágios: um estágio precoce agudo, um estágio intermediário latente e um estágio tardio de imunodeficiência (Figura 45-4). No estágio agudo, que geralmente se inicia

2-4 semanas após a infecção, ocorre um quadro similar à mononucleose, com febre, letargia, faringite e linfadenopatia generalizada. Uma erupção maculopapular no tronco, nos braços e nas pernas (sem envolvimento das regiões palmares e plantares) também é observada. Ocorre leucopenia, embora o número de células CD4 geralmente mostre-se normal. Uma intensa viremia ocorre tipicamente, e a infecção é prontamente transmissível durante essa fase aguda. A fase aguda regride espontaneamente em cerca de 2 semanas. A regressão da fase aguda é geralmente acompanhada por baixa viremia e elevação no número de células T CD8-positivas (citotóxicas) dirigidas contra HIV.

Anticorpos contra HIV surgem tipicamente 10-14 dias após a infecção, e a maioria dos indivíduos apresentará sorroconversão 3-4 semanas após a infecção. Observe que a impossibilidade de detectar anticorpos antes desse período pode resultar em testes sorológicos falso-negativos, ou seja, o indivíduo encontra-se infectado, porém os anticorpos não são detectáveis por ocasião do teste. Isso apresenta importantes implicações, uma vez que o HIV pode ser transmitido a terceiros durante esse período. Dos indivíduos que se tornam soropositivos durante a infecção aguda, aproximadamente 87% são sintomáticos; isto é, cerca de 13% apresentam infecção inicial assintomática.

Após a viremia inicial, ocorre uma estabilidade viral (*set point*), que pode diferir de uma pessoa a outra. O *set point* representa a quantidade de vírus produzidos, isto é, a **carga viral**, e tende a manter-se “estabilizada”, ou constante, por anos. Quanto mais elevado o *set point* ao final da infecção inicial, maior a probabilidade de o indivíduo progredir para AIDS sintomática. Estima-se que um indivíduo infectado pode produzir até 10 bilhões de novos vírions a cada dia.

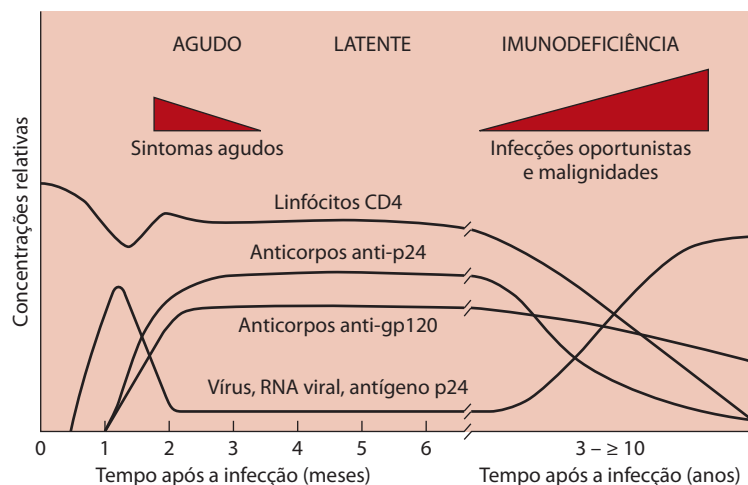


Figura 45-4 Progressão da infecção por HIV. Os três principais estágios da infecção por HIV – agudo, latente e de imunodeficiência – são apresentados, juntamente com diversos achados laboratoriais importantes. Observe que as concentrações de vírus e RNA viral (carga viral) são altas no início da infecção, tornam-se baixas durante vários anos e, em seguida, elevam-se durante o estágio de imunodeficiência. A concentração de linfócitos CD4 permanece aproximadamente normal durante vários anos, decaindo em seguida. Isso resulta no estágio de imunodeficiência, caracterizado por infecções oportunistas e malignidades. (De Weiss RA: *How Does HIV Cause AIDS?* Science 1993; 260:1273. Reimpresso com permissão de AASS.)

Essa carga viral pode ser estimada pelo uso de um ensaio de detecção do RNA viral no plasma do paciente. (O ensaio detecta o RNA de vírions livres no plasma, não de vírions associados a células.)

A quantidade de RNA viral serve como guia para as decisões quanto ao tratamento e para o prognóstico. Por exemplo, se o regime de fármacos não reduz a carga viral, ele deve ser modificado. Em relação ao prognóstico, um paciente com mais de 10.000 cópias de RNA viral/mL de plasma tem maior probabilidade de progredir para AIDS do que um paciente com menos de 10.000 cópias.

O número de células T CD4-positivas é outra medida importante que orienta o tratamento de pacientes infectados. É utilizado para determinar se o paciente necessita de quimioprofilaxia contra organismos oportunistas, para determinar se o paciente necessita de terapia anti-HIV e para determinar a resposta a essa terapia.

No estágio intermediário, há um período latente geralmente longo, medido em anos. Em pacientes não tratados, o período latente geralmente perdura por 7-11 anos. O paciente mostra-se assintomático durante esse período. Embora o paciente esteja assintomático e a viremia seja baixa ou ausente, há produção de uma grande quantidade de HIV pelas células dos linfonodos, os quais, contudo, permanecem retidos no interior dos linfonodos. Isso indica que, durante o período de latência clínica, o próprio vírus não entra em estado latente.

Uma síndrome denominada complexo relacionado a AIDS (ARC, do inglês, *AIDS-related complex*) pode ocorrer durante o período latente. As manifestações mais frequentes são febres persistentes, fadiga, emagrecimento e linfadenopatia. ARC frequentemente progride para AIDS.

O estágio tardio da infecção por HIV corresponde a AIDS, manifestada por um declínio no número de células CD4, abaixo de 400/ μ l, e um aumento na frequência e gravidade de infecções oportunistas. A Tabela 45-2 descreve algumas das infecções oportunistas comuns e os organismos causais observados em pacientes infectados por HIV durante o estágio tardio e imunocomprometido da infecção.

As duas manifestações mais características da AIDS são pneumonia por *Pneumocystis* e sarcoma de Kaposi. Todavia, várias infecções oportunistas ocorrem com alguma frequência. Eles incluem infecções virais, como herpes simples disseminado, herpes zoster, infecções por citomegalovírus e leucoencefalopatia multifocal progressiva; infecções por fungos, como aftas (causadas por *Candida albicans*), meningite criptocócica e histoplasmose disseminada; infecções por protozoários, como toxoplasmose e criptosporidiose, e infecções bacterianas disseminadas como aquelas causadas por *Mycobacterium avium-intracellulare* e *Mycobacterium tuberculosis*. Vários pacientes com AIDS apresentam problemas neurológicos severos, por exemplo, demência e neuropatia, que podem ser causadas pela infecção por HIV no cérebro ou por vários desses organismos oportunistas.

Em 1992, foram relatados casos de pacientes com AIDS sem qualquer evidência de infecção por HIV-1 ou HIV-2. Até o momento, é desconhecido se outro vírus pode causar AIDS.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico presuntivo da infecção por HIV é realizado pela detecção de anticorpos por **ELISA**. Uma vez que ocorrem alguns resultados falso-positivos nesse teste, o diagnósti-

Tabela 45-2 Infecções oportunistas comuns em pacientes com AIDS

Sítio de infecção	Doença ou sintoma	Organismos causais
Pulmão	1. Pneumonia 2. Tuberculose	<i>Pneumocystis carinii</i> , citomegalovírus <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
Cavidade oral	1. Aftas 2. Leucoplaquia pilosa 3. Ulcerações	<i>Candida albicans</i> Vírus Epstein-Barr Vírus do herpes simples 1, <i>Histoplasma capsulatum</i>
Esôfago	1. Aftas 2. Esofagite	<i>Candida albicans</i> Citomegalovírus, vírus do herpes simples 1
Trato intestinal	Diarreia	<i>Salmonella</i> sp., <i>Shigella</i> sp., citomegalovírus, <i>Cryptosporidium parvum</i> , <i>Giardia lamblia</i>
Sistema nervoso central	1. Meningite 2. Abscesso cerebral 3. Leucoencefalopatia multifocal progressiva	<i>Cryptococcus neoformans</i> <i>Toxoplasma gondii</i> Vírus JC
Olhos	Retinite	Citomegalovírus
Pele	1. Sarcoma de Kaposi 2. Zoster 3. Nódulos subcutâneos	Herpesvírus 8 humano Vírus varicela-zoster <i>Cryptococcus neoformans</i>
Sistema reticuloendotelial	Linfadenopatia ou esplenomegalia	Complexo <i>Mycobacterium avium</i> , vírus Epstein-Barr

co definitivo é realizado por *Western blot*, no qual as proteínas virais são separadas por eletroforese em gel de acrilamida, transferidas para uma membrana de nitrocelulose (o *blot*) e reagem com o soro do paciente. Quando anticorpos encontram-se presentes, esses anticorpos ligam-se às proteínas virais (predominantemente à proteína gp41 ou p24). Anticorpos anti-IgG humana marcados enzimaticamente são, então, adicionados. Uma reação colorida revela a presença de anticorpos contra HIV no soro do paciente infectado.

O OraQuick é um imunoenensaio de varredura rápida para anticorpos contra HIV, que utiliza amostras de sangue obtidas por uma punção no dedo. Os resultados são disponibilizados em 20 minutos. Resultados positivos requerem confirmação por teste de *Western blot*.

O HIV pode ser cultivado em culturas a partir de espécimes clínicos, mas esse procedimento encontra-se disponível apenas em poucos centros médicos. A reação de polimerização em cadeia (PCR, do inglês, *polymerase chain reaction*) é uma técnica bastante sensível e específica, utilizada para detectar o DNA de HIV em células infectadas. Esse teste revelou a infecção de alguns indivíduos que não apresentavam anticorpos detectáveis. Conforme mencionado, a quantidade de RNA viral no plasma (i.e., a carga viral) pode também ser determinada com o uso de ensaios de PCR.

Durante o primeiro mês após a infecção, os testes para anticorpos podem ser negativos. Diante disso, o diagnóstico de infecção aguda por HIV pode não ser possível pelo uso de testes sorológicos. A presença de HIV pode ser detectada durante esse período por meio da cultura viral, teste para o antígeno p24, ou ensaio de PCR. Aproximadamente 10-20 dias após a infecção, um aumento de RNA de HIV pode ser detectado por ensaio de PCR e, cerca de 30 dias após a infecção, um aumento de antígenos p24 pode ser observado em pacientes que apresentaram resultados negativos no teste para anticorpos.

Tratamento

O atual tratamento de escolha em caso de doença avançada é um regime consistindo em dois inibidores nucleosídicos (zidovudina e lamivudina) e um inibidor de protease (indinavir). Essa combinação é referida como **HAART**, acrônimo para “*highly active antiretroviral therapy*” – terapia antirretroviral altamente ativa. Essa terapia é muito efetiva para o prolongamento da sobrevida, a melhora na qualidade de vida, e a redução da carga viral, mas não cura a infecção crônica por HIV, isto é, a replicação de HIV no interior de células CD4-positivas prossegue indefinidamente. A interrupção da HAART praticamente sempre resulta em viremia, retorno da carga viral ao *set point* pré-tratamento e declínio na contagem de CD4.

Outro regime altamente efetivo, especialmente em crianças, consiste na combinação de zidovudina, lamivudina e o inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa, efavirenz. A adição do inibidor de protease, nelfinavir, a essa

combinação de três fármacos intensificou a potência e duração do efeito antiviral em crianças.

A zidovudina (ZDV, azidotimidina, AZT, Retrovir) inibe a replicação de HIV por interferir na síntese de DNA proviral. Entretanto, o fármaco não é capaz de curar uma célula infectada por uma cópia de DNA proviral integrada. Linhagens de HIV resistentes a ZDV foram isoladas de pacientes submetidos à terapia com ZDV a longo prazo. Efeitos colaterais hematológicos severos podem limitar seu uso. ZDV pode ser combinada a didanosina ou zalcitabina visando reduzir a dosagem de cada fármaco e, desse modo, reduzir a incidência e severidade dos efeitos colaterais.

Didanosina (dideoxinosina, ddI, Videx) é recomendada para pacientes intolerantes a ZDV ou cuja doença progrediu durante o período de administração de ZDV. Seu mecanismo de ação é similar àquele de ZDV. Três outros fármacos, zalcitabina (dideoxicitidina, ddC, Hivid), estavudina (d4T, Zerit) e lamivudina (3TC, Epivir) são também utilizadas em situações similares.

Além dos inibidores nucleosídicos mencionados, há inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (NNRTI, do inglês, *non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors*) efetivos contra HIV. Nevirapina (Viramune), delavirdina (Rescriptor) e efavirenz (Sustiva) são os atuais fármacos aprovados dessa classe. A combinação de nevirapina, ZDV e didanosina reduz os níveis de RNA viral e eleva as contagens de CD4 de forma mais significativa que o regime de dois fármacos com ZDV e didanosina. Os NNRTIs não devem ser utilizados como monoterapia, uma vez que mutantes resistentes emergem rapidamente.

Inibidores de protease, como saquinavir (Invirase), ritonavir (Norvir), nelfinavir (Viracept) e indinavir (Crixivan), quando combinados a análogos nucleosídicos, como ZDV, são muito eficazes na inibição da replicação viral e na elevação das contagens de células CD4. Mutantes de HIV resistentes a inibidores de protease podem representar um importante problema clínico. A resistência a um inibidor de protease frequentemente confere resistência a todos; entretanto, a combinação de dois inibidores de protease, isto é, ritonavir e lopinavir (Kaletra), é efetiva contra linhagens mutantes e não mutantes de HIV. Além disso, darunavir é efetivo contra diversas linhagens de HIV resistentes a outros inibidores de protease. Mutantes de HIV resistentes a inibidores de protease e inibidores da transcriptase reversa foram também recuperados de pacientes.

Um importante efeito colateral dos inibidores de protease consiste na deposição anormal de gordura em regiões específicas do corpo, como região posterior do pescoço. Os depósitos de gordura na região cervical confere ao indivíduo aspecto de “corcova de búfalo”. Esses depósitos anormais de gordura consistem em um tipo de lipodistrofia; o processo metabólico pelo qual ocorrem é desconhecido.

Recomenda-se o tratamento da infecção aguda por HIV com dois inibidores da transcriptase reversa e um inibidor de

protease. Com esse regime, a carga viral é reduzida abaixo do nível de detecção, as contagens de células CD4 elevam-se, e a atividade de CD8 é aumentada. Os efeitos a longo prazo dessa abordagem sobre a velocidade de progressão para a AIDS ainda devem ser determinados.

Mulheres grávidas devem ser tratadas com dois inibidores nucleosídicos e um inibidor de protease. ZDV ou nevirapina isoladamente reduzem a transmissão da mãe para o feto. Aparentemente, ZDV não causa malformações no feto, embora ocorrências raras de disfunção mitocondrial e morte tenham sido relatadas. Recomenda-se ao leitor consultar informações atualizadas sobre o uso desses fármacos durante a gravidez. Uma discussão mais abrangente está além do escopo deste livro.

Em 2003, o *U.S. Food and Drug Administration* aprovou o uso de enfuvirtide (Fuzeon), o primeiro de uma nova classe de fármacos anti-HIV, conhecidos como **inibidores da fusão**, i.e., impedem a fusão do envelope viral com a membrana celular. Enfuvirtide é um peptídeo sintético que se liga a gp41 no envelope viral, bloqueando, assim, a entrada do HIV na célula. O fármaco deve ser administrado por injeção, além de ser bastante caro.

Em 2007, o FDA aprovou o uso de maraviroc (Selzentry), fármaco que bloqueia a ligação de gp120, a proteína do envelope de HIV, a CCR-5, um importante correceptor da superfície celular. Deve ser utilizado em combinação com outros fármacos antirretrovirais em pacientes infectados por linhagens de HIV CCR-5 tropicas. Além disso, em 2007, o FDA aprovou o uso de raltegravir (Isentress), o primeiro fármaco a inibir a integrase codificada por HIV. Seu uso é recomendado para pacientes tratados com outros fármacos antirretrovirais, mas que continuam a produzir níveis significativos de HIV.

Mutantes de HIV resistentes a fármacos emergiram e afetam significativamente a capacidade dos inibidores de transcriptase reversa e de protease manterem sua eficácia clínica. Aproximadamente 10% dos pacientes recentemente infectados são infectados por uma linhagem de HIV resistente a pelo menos um fármaco antirretroviral. Testes laboratoriais para detectar linhagens mutantes incluem análises genotípicas e fenotípicas. A análise genotípica revela a presença de mutações específicas nos genes de transcriptase reversa (RT, do inglês, *reverse transcriptase*) ou da protease (PR). A análise fenotípica determina a capacidade de o vírus crescer em cultura celular na presença do fármaco. Um método de análise fenotípica recupera os genes RT e PR do vírus do paciente e realiza o *splicing* desses genes em uma linhagem de HIV teste, a qual é então utilizada para infectar células em cultura.

A “**síndrome da reconstituição imune**” pode ocorrer em pacientes infectados por HIV submetidos ao tratamento com um regime HAART e são coinfectedos por outros micróbios, como vírus da hepatite B, vírus da hepatite C, complexo *Mycobacterium avium*, *Cryptococcus neoformans*

e *Toxoplasma gondii*. Nessa síndrome, observa-se uma exacerbação dos sintomas clínicos, uma vez que os fármacos antirretrovirais intensificam a capacidade de gerar uma resposta inflamatória. Pacientes infectados por HIV com baixa contagem de CD4 apresentam capacidade reduzida de produzir inflamação, porém a HAART restaura a resposta inflamatória e, como resultado, os sintomas tornam-se mais pronunciados. Para evitar a síndrome da reconstituição imune, a coinfeção, quando possível, deve ser tratada antes de instituir-se a HAART.

Prevenção

Não há vacina disponível para humanos. Uma vacina contendo gp120 recombinante protege primatas não humanos contra a exposição a HIV e células infectadas por HIV. O sucesso de uma vacina contendo um mutante vivo e atenuado de SIV, que protege macacos contra a exposição a uma alta dose de SIV, pode encorajar um esforço similar com um mutante de HIV em humanos.

A prevenção consiste na adoção de medidas para evitar a exposição ao vírus, por exemplo, uso de preservativos, não compartilhamento de agulhas e descarte do sangue doado contaminado por HIV. A profilaxia pós-exposição, como aquela administrada após um ferimento com agulha, consiste em zidovudina, lamivudina e um inibidor de protease, como indinavir. Dois procedimentos podem ser adotados para reduzir o número de casos de infecção por HIV em crianças: ZDV ou nevirapina devem ser administradas perinatalmente às mães infectadas por HIV e aos neonatos, e mães infectadas por HIV não devem amamentar. Além disso, o risco de infecção neonatal por HIV é reduzido quando o parto é realizado por cesariana, ao invés de parto vaginal. A circuncisão reduz a infecção por HIV.

Vários fármacos são habitualmente administrados a pacientes nos estágios avançados da AIDS para prevenir certas infecções oportunistas. Alguns exemplos são trimetoprim-sulfametoxazol para prevenir a pneumonia por *Pneumocystis*, fluconazol para prevenir recorrências de meningite criptocócica, ganciclovir para prevenir recorrências de retinite causada por citomegalovírus, e preparações orais de fármacos antifúngicos, como clotrimazol, para prevenir aftas causadas por *Candida albicans*.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 511. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Virologia clínica) e Teste seu conhecimento.

Estes vírus são listados na Tabela 46-1 em termos de seu ácido nucleico e presença de envelope.

Astrovírus

Astrovírus são vírus de RNA não envelopados, de tamanho similar aos poliovírus. Apresentam morfologia característica em cinco ou seis pontas. Causam diarreia aquosa, especialmente em crianças. A maioria dos adultos possui anticorpos contra astrovírus, sugerindo que a infecção ocorre de maneira frequente. Não existem fármacos antivirais ou medidas preventivas.

Vírus do Vale Cache

Foi isolado em Utah, em 1956, sendo agora encontrado em todo o Hemisfério Ocidental. É um bunivírus transmitido por animais de fazenda aos humanos por mosquitos *Aedes*, *Anopheles* ou *Culiseta*. É uma causa rara de encefalite em humanos. Não existe tratamento nem vacina contra infecções pelo vírus do Vale Cache.

Vírus chikungunya

Causa a febre chikungunya, caracterizada por manifestação súbita de febre alta e dores articulares, especialmente nos punhos e tornozelos. Uma erupção macular ou maculopapular em grande parte do corpo é comum. Surtos envolvendo milhões de pessoas na Índia, na África e nas ilhas do oceano Índico ocorreram nos anos de 2004 a 2006.

O vírus chikungunya é um vírus de RNA envelopado, membro da família togavírus. Apresenta genoma de RNA de fita simples e polaridade positiva. É transmitido por espécies de mosquitos *Aedes*, tanto *A. aegypti* como *A. albopictus*. Este último mosquito é encontrado nos Estados Unidos, de modo que existe a possibilidade de ocorrerem surtos. Indivíduos que retornaram aos Estados Unidos, vindos de regiões onde ocorreram surtos, foram diagnosticados com febre chi-

kungunya. O diagnóstico laboratorial envolve a detecção do vírus no sangue por cultura ou por ensaios de ELISA. Testes de anticorpos para IgM ou para uma elevação no título de IgM podem também ser utilizados para o diagnóstico. Não existe terapia antiviral ou vacina.

Vírus ebola

A denominação do vírus Ebola é derivada do rio do Zaire, sítio de um surto de **febre hemorrágica** em 1976. A doença manifesta-se por febre, cefaleia, vômito e diarreia. Posteriormente, ocorre sangramento no trato gastrointestinal, seguido por choque e coagulação intravascular disseminada. As hemorragias são causadas por trombocitopenia severa. A taxa de mortalidade associada a esse vírus aproxima-se de 100%. A maioria dos casos surge por transmissão secundária a partir do contato com sangue ou secreções do paciente, por exemplo, na equipe hospitalar. A reutilização de agulhas e seringas está também implicada na disseminação nos hospitais. Embora muito temida, a febre hemorrágica Ebola é bastante rara. Até o momento deste relato, aproximadamente 1.000 casos ocorreram desde seu aparecimento em 1976.

O vírus Ebola é membro da família filovírus. O aspecto dos filovírus (filo = fio) é único: são os vírus mais longos, frequentemente medindo milhares de nanômetros (ver Prancha Colorida 32). O reservatório natural do vírus Ebola é desconhecido. Macacos podem ser infectados, mas pelo fato de adoecerem é improvável que sejam o reservatório. Suspeita-se que morcegos sejam o reservatório, no entanto isso ainda não foi estabelecido. A alta taxa de mortalidade do vírus Ebola é atribuída a diversos fatores de virulência viral: sua glicoproteína mata células endoteliais, resultando em hemorragia, enquanto duas outras proteínas inibem a indução e ação de interferon. Linfócitos são mortos e a resposta de anticorpos é ineficaz.

Tabela 46-1 Patógenos virais de menor importância

Características	Vírus representativos
Vírus de DNA envelopados	Herpesvírus B, herpesvírus 6 humano, poxvírus de origem animal (vírus da varíola bovina, vírus da varíola do macaco)
Vírus de DNA não envelopados	Nenhum
Vírus de RNA envelopados	Vírus do Vale Cache, vírus chikungunya, vírus Ebola, hantavírus, vírus Hendra, metapneumovírus humano, vírus da encefalite japonesa, vírus da febre de Lassa, vírus da coriomeningite linfocítica, vírus Nipah, vírus Marburg, espumavírus, complexo Tacaribe de vírus (p. ex., vírus Junin e Machupo), vírus do Whitewater Arroyo
Vírus de RNA não envelopados	Astrovírus, vírus da encefalomiocardite

O diagnóstico é realizado pelo isolamento do vírus ou pela detecção de um aumento no título de anticorpos. (A manipulação de espécimes no laboratório requer cuidados extremos.) Não há terapia antiviral. A prevenção é centrada na limitação da disseminação secundária pelo manuseio apropriado das secreções e do sangue do paciente. Não existe vacina.

Hantavírus

Hantavírus são membros da família bunivírus. O vírus protótipo é o vírus Hantaan, o agente da febre hemorrágica da Coreia (FHC). A FHC caracteriza-se por cefaleia, hemorragias petequiais, choque e insuficiência renal. Ocorre na Ásia e Europa, mas não na América do Norte, e exibe taxa de mortalidade de aproximadamente 10%. Os hantavírus pertencem a um grupo heterogêneo de vírus denominados robovírus, derivado do inglês, “rodent-borne” viruses – vírus transmitidos por roedores. Robovírus são transmitidos diretamente a partir de roedores (sem um vetor artrópode), enquanto os arbovírus são transmitidos por artrópodes (do inglês, *arthropod-borne*).

Em 1993, um surto de uma nova doença, caracterizada por sintomas similares aos da gripe, seguidos rapidamente por insuficiência respiratória aguda, ocorreu no oeste dos Estados Unidos, principalmente no Novo México e Arizona. Essa doença, atualmente denominada síndrome pulmonar por hantavírus, é causada por um hantavírus (vírus Sin Nombre) endêmico em camundongos do cervo (*Peromyscus*), adquirido pela inalação de aerossóis de urina e fezes do roedor. Esse hantavírus não é transmitido de um indivíduo a outro. Poucos indivíduos apresentam anticorpos contra o vírus, indicando que infecções assintomáticas são incomuns. O diagnóstico é realizado pela detecção de RNA viral no tecido pulmonar pelo ensaio de reação de polimerização em cadeia (PCR, do inglês, *polymerase chain reaction*), por imuno-histoquímica de tecido pulmonar, ou pela detecção de anticorpos IgM no soro. A taxa de mortalidade da síndrome pulmonar por hantavírus é muito alta, aproximadamente 38%. Desde junho de 2003, foram relatados um total de 339 casos de síndrome pulmonar por hantavírus nos Estados Unidos. A maioria dos casos ocorreu nos estados a oeste do

Mississippi, particularmente Novo México, Arizona, Califórnia e Colorado, nessa ordem.

Não existe fármaco efetivo; ribavirina foi utilizada, porém aparentemente é ineficaz. Não há vacina contra qualquer hantavírus.

Vírus de Hendra

Foi inicialmente reconhecido como patógeno humano em 1994, quando causou grave doença respiratória em Hendra, Austrália. É um paramixovírus similar ao vírus do sarampo, anteriormente denominado morbilivírus equino. As infecções humanas foram adquiridas pelo contato com cavalos infectados, porém morcegos das frutas aparentemente são o reservatório natural. Não há tratamento ou vacina para infecções pelo vírus de Hendra.

Herpesvírus B

Este vírus (vírus B do macaco ou herpesvírus de símios) causa uma encefalite rara e frequentemente fatal em indivíduos que mantêm contato próximo com macacos ou seus tecidos, por exemplo, tratadores de zoológicos ou técnicos que manipulam culturas celulares. O vírus causa uma infecção latente em macacos, similar à infecção pelo vírus do herpes simples (HSV)-1 em humanos.

O herpesvírus B e HSV-1 reagem antigenicamente de forma cruzada, contudo anticorpos contra HSV-1 não protegem contra a encefalite por herpesvírus B. A presença de anticorpos contra HSV-1 pode, no entanto, confundir o diagnóstico sorológico por dificultar a interpretação de um aumento no título de anticorpos. Assim, o diagnóstico somente pode ser realizado pela recuperação do vírus. Aciclovir pode ser benéfico. A prevenção consiste no uso de vestimentas e máscaras protetoras a fim de evitar a exposição ao vírus. Imunoglobulinas contendo anticorpos contra herpesvírus B devem ser administradas após uma mordedura por macaco.

Herpesvírus 6 humano

É a causa do exantema súbito (roséola infantil), doença comum de crianças pequenas, caracterizada por febre alta e erupção transiente. O vírus é encontrado em todo o mundo e até 80% dos indivíduos são soropositivos. O vírus é linfotrópico e infecta células T e B. Permanece latente no interior

dessas células, mas pode ser reativado em pacientes imunocomprometidos, causando pneumonia. Várias características virológicas e clínicas do HHV-6 são similares àquelas de citomegalovírus, outro membro da família de herpesvírus.

Metapneumovírus humano

Este paramixovírus foi originalmente relatado em 2001 como uma causa de bronquiolite e pneumonia severas em crianças pequenas na Holanda. É similar ao vírus sincicial respiratório (também um paramixovírus) em relação à gama de doenças que causa no trato respiratório. Estudos sorológicos revelaram que a maioria das crianças foi infectada por esse vírus até a idade de cinco anos e que ele se encontra presente na população humana há pelo menos 50 anos.

Vírus da encefalite japonesa

É a causa mais comum de **encefalite epidêmica**. A doença é caracterizada por febre, cefaleia, rigidez de nuca, estados alterados de consciência, tremores, falta de coordenação e convulsões. A taxa de mortalidade é alta, e as sequelas neurológicas são severas, podendo ser observadas na maioria dos sobreviventes. A doença ocorre em toda a Ásia, porém é mais prevalente no sudeste asiático. Os raros casos observados nos Estados Unidos ocorreram em viajantes que retornaram daquele continente. Militares americanos na Ásia foram afetados.

O vírus da encefalite japonesa é membro da família flavivírus. É transmitido aos humanos por certas espécies de mosquitos *Culex*, endêmicos nos campos de arroz da Ásia. Existem dois principais hospedeiros reservatórios – aves e porcos. O diagnóstico pode ser realizado pelo isolamento do vírus, pela detecção de anticorpos IgM no soro ou líquido, ou pela coloração de tecido cerebral com anticorpos fluorescentes. Não há terapia antiviral. A prevenção consiste na administração de uma vacina inativada e uso de pesticidas para o controle do mosquito vetor. A imunização é recomendada para indivíduos que vivem em áreas de infecção endêmica por vários meses ou mais.

Vírus da febre de Lassa

O vírus da febre de Lassa foi inicialmente observado em 1961 na cidade nigeriana com esta denominação. O vírus causa uma **febre hemorrágica** severa e frequentemente fatal, caracterizada por envolvimento de múltiplos órgãos. A doença manifesta-se lentamente, com febre, cefaleia, vômitos e diarreia, progredindo para o envolvimento de pulmões, coração, rins e cérebro. Seguem-se erupção petequeial e hemorragia do trato gastrointestinal, sucedidas pelo óbito por colapso vascular.

O vírus da febre de Lassa é membro da família arenavírus, que inclui outros patógenos humanos pouco frequentes, como o vírus da coriomeningite linfocítica e certos membros do grupo Tacaribe. Os arenavírus (“arena” significa areia) são

unificados por seu aspecto incomum ao microscópio eletrônico. Sua característica mais marcante são partículas semelhante a “areia” em sua superfície, que são os ribossomos. A função desses ribossomos, se houver, é desconhecida. Arenavírus são vírus envelopados com espículas de superfície, nucleocapsídeo helicoidal e RNA de fita simples e polaridade negativa.

O hospedeiro natural do vírus da febre de Lassa é o pequeno roedor *Mastomys*, que apresenta infecção crônica e permanente. O vírus é transmitido aos humanos por alimentos ou água contaminados pela urina do animal. A transmissão secundária entre profissionais hospitalares também ocorre. A infecção assintomática é amplamente disseminada em regiões de infecção endêmica.

O diagnóstico é realizado pelo isolamento do vírus ou pela detecção de um aumento no título de anticorpos. Ribavirin reduz a taxa de mortalidade quando administrado precocemente, e soro hiperimune, obtido de indivíduos que se recuperaram da doença, mostrou-se benéfico em alguns casos. Não existe vacina e a prevenção centra-se nas práticas adequadas de controle de infecções e no controle dos roedores.

Vírus da coriomeningite linfocítica

O vírus da coriomeningite linfocítica é membro da família arenavírus. É uma causa rara de meningite asséptica e não pode ser diferenciado clinicamente de causas virais mais frequentes, por exemplo, echovírus, vírus coxsackie ou vírus da caxumba. O quadro geral consiste em febre, cefaleia, vômito, rigidez de nuca e alterações do estado mental. O líquido revela maior número de células, principalmente linfócitos, com alta concentração de proteínas e concentração normal ou baixa de açúcar.

O vírus é endêmico na população de camundongos, nos quais ocorre infecção crônica. Animais infectados por via transplacentária tornam-se portadores vitalícios sadios. O vírus é transmitido aos humanos por alimentos ou água contaminados por urina ou fezes de camundongos. Não ocorre disseminação de humano para humano, isto é, os humanos são hospedeiros beco sem saída acidentais, embora a transmissão do vírus por transplante de órgãos tenha ocorrido. Em 2005, sete dentre oito receptores de transplante que foram infectados morreram. O diagnóstico é realizado pelo isolamento do vírus a partir do líquido ou pela detecção de um aumento no título de anticorpos. Não existe terapia antiviral ou vacina.

Essa doença é o protótipo utilizado para ilustrar a **imunopatogênese** e as doenças por complexos imunes. Quando camundongos adultos imunocompetentes são inoculados, sucedem-se meningite e morte. Entretanto, quando camundongos recém-nascidos ou adultos imunodeficientes por radiação X são inoculados, não ocorre meningite, apesar da intensa replicação viral. Quando células T sensibilizadas são transplantadas nos adultos imunodeficientes, ocorrem

meningite e morte. Os camundongos adultos imunodeficientes, aparentemente saudáveis, lentamente desenvolvem glomerulonefrite por complexos imunes. Aparentemente, os camundongos são parcialmente tolerantes ao vírus pelo fato de a imunidade mediada por células encontrar-se inativa, entretanto há produção suficiente de anticorpos para causar a doença por complexos imunes.

Vírus Marburg

O vírus Marburg e o vírus Ebola são similares pelo fato de ambos causarem **febre hemorrágica** e serem membros da família filovírus; entretanto, são antígenicamente distintos. O vírus Marburg foi inicialmente reconhecido como causa de doença em humanos, em 1967, em Marburg, Alemanha. A característica comum dos indivíduos infectados foi a exposição a macacos verdes africanos vindos recentemente de Uganda. Assim como no caso do vírus Ebola, o reservatório natural do vírus Marburg é desconhecido.

O quadro clínico dessa febre hemorrágica é o mesmo daquele descrito para o vírus Ebola (ver página 334). Em 2005, um surto de febre hemorrágica causada pelo vírus Marburg matou centenas de pessoas em Angola. Nenhum caso de doença causada pelo vírus Ebola ou vírus Marburg ocorreu nos Estados Unidos.

O diagnóstico é realizado pelo isolamento do vírus ou pela detecção de um aumento no título de anticorpos. Não há terapia antiviral ou vacina. Assim como observado com o vírus Ebola, ocorreram casos secundários entre profissionais da saúde; portanto, medidas rigorosas de controle de infecções devem ser adotadas para prevenir a disseminação nosocomial.

Vírus Nipah

O vírus Nipah é um paramixovírus que provocou casos de encefalite na Malásia e em Cingapura em 1998 e 1999. Indivíduos que mantiveram contato com porcos exibiam alto risco de encefalite causada por esse vírus anteriormente desconhecido. Não existe tratamento ou vacina para infecções pelo vírus Nipah.

Poxvírus de origem animal

Quatro poxvírus causam doenças em animais, assim como causam lesões do tipo pustular em humanos em ocasiões raras. São transmitidos pelo contato com animais infectados, geralmente em circunstâncias ocupacionais.

O vírus da varíola bovina causa lesões vesiculares nos úberes das vacas e pode causar lesões similares na pele de indivíduos que fazem a ordenha. O vírus da pseudovaríola bovina causa um quadro similar, porém é antígenicamente distinto. O vírus do orf é a causa da dermatite pustular contagiosa em carneiros e de lesões vesiculares nas mãos de tosadores.

O vírus da varíola do macaco é distinto dos outros três: causa uma doença em humanos semelhante à varíola, a qual

ocorre praticamente apenas na África Central. Em 2003, um surto de varíola do macaco ocorreu em Wisconsin, Illinois e Indiana. Nesse surto, a fonte do vírus consistiu em animais importados da África. Aparentemente, os vírus dos animais importados infectaram cães do prado, os quais atuaram, então, como fonte da infecção humana. Nenhum dos indivíduos afetados morreu. Na África, a varíola do macaco apresenta taxa de mortalidade entre 1% e 10%, em contraste aos 50% da varíola. Não existe tratamento antiviral efetivo. Aparentemente, a vacina contra a varíola exerce algum efeito protetor contra a varíola do macaco.

Qualquer caso novo de doença similar à varíola deve ser precisamente diagnosticado para garantir que não seja devido ao vírus da varíola. Não ocorreram casos de varíola no mundo desde 1977,¹ e a imunização contra varíola pode ser interrompida.

Por essas razões, é importante garantir que casos novos de doença similar à varíola devam-se ao vírus da varíola do macaco. O vírus da varíola do macaco pode ser diferenciado em laboratório do vírus da varíola com base na antigenicidade e nas lesões distintivas que causa na membrana corioalantoica de ovos de galinha.

Espumavírus

Os espumavírus são uma subfamília dos retrovírus que provocam um aspecto esponjoso nas células em cultura. Podem representar um problema na produção de vacinas virais quando contaminam as culturas celulares utilizadas na produção de vacinas. Não existem patógenos humanos conhecidos.

Complexo de Tacaribe de vírus

O complexo Tacaribe² contém diversos patógenos humanos, todos causadores de febre hemorrágica. Os mais bem conhecidos são o vírus Sabiá, no Brasil, vírus Junin, na Argentina e vírus Machupo, na Bolívia. As febre hemorrágicas, como a denominação implica, são caracterizadas por febre e sangramento no trato gastrointestinal, na pele e em outros órgãos. O sangramento deve-se à trombocitopenia. A morte ocorre em até 20% dos casos, e os surtos podem envolver milhares de pessoas. Trabalhadores agrícolas apresentam o maior índice de risco.

Similarmente a outros arenavírus, como o vírus da febre de Lassa e vírus da coriomeningite linfocítica, esses vírus são endêmicos na população de roedores, sendo transmitidos a humanos pela contaminação acidental de alimentos e água por excrementos de roedores. O diagnóstico pode ser realizado pelo isolamento do vírus ou pela detecção de um aumento no título de anticorpos. Na infecção pelo vírus Sabiá,

¹ Com exceção de dois casos contraídos em laboratório, em 1978.

² O vírus Tacaribe, isolado de morcegos em Trinidad em 1956, não causa doença em humanos.

adquirida em laboratório, ribavirin mostrou-se efetivo no tratamento. Não há vacina disponível.

Vírus do Whitewater Arroyo

É a causa de febre hemorrágica/síndrome da angústia respiratória aguda na região Oeste dos Estados Unidos. É um membro da família arenavírus, como o vírus da febre de Lassa, uma causa de febre hemorrágica na África (ver página 336). Ratos do mato são o reservatório do vírus, o qual é transmitido pela inalação de excrementos secos de rato. Esse mecanismo de transmissão é o mesmo do mecanismo de hantavírus, vírus *Sin Nombre* (ver página 335). Não existe terapia antiviral estabelecida e não há vacina.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 511. Favor consultar estes resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Virologia clínica) e Teste seu conhecimento.

PARTE V

Micologia

Micologia Básica

47

ESTRUTURA E CRESCIMENTO

Uma vez que fungos (leveduras e bolores) são organismos **eucarióticos**, enquanto bactérias são procarióticas, eles diferem em vários aspectos fundamentais (Tabela 47-1). Duas estruturas de células fúngicas exibem importância médica:

(1) A parede celular fúngica consiste principalmente em quitina (e não peptidoglicano, como nas bactérias); assim, os fungos são insensíveis a antibióticos, como a penicilina, que inibem a síntese de peptidoglicano.

Quitina é um polissacarídeo composto por longas cadeias de *N*-acetilglicosamina. A parede celular fúngica contém também outros polissacarídeos, dos quais o mais importante é o β -glicano, um longo polímero de D-glicose. A importância médica do β -glicano é o fato de este corresponder ao sítio de ação do fármaco antifúngico, caspofungina.

(2) A membrana da célula fúngica contém ergosterol, contrariamente à membrana da célula humana, que contém colesterol. A ação seletiva da anfotericina B e de azóis, como fluconazol e cetoconazol, sobre os fungos é baseada nessa diferença entre os esteróis da membrana.

Existem dois tipos de fungos: leveduras e bolores. **Leveduras** crescem na forma de **células únicas**, que se reproduzem assexuadamente por brotamento. Os **bolores** crescem como **filamentos longos (hifas)** e formam uma massa (**micélio**). Algumas hifas formam paredes transversais (**hifas septadas**), ao contrário de outras (**hifas não septadas**). Hifas não septadas são multinucleadas (cenocíticas).

Diversos fungos de importância médica exibem **dimorfismo** térmico, isto é, formam estruturas distintas em diferentes temperaturas. Apresentam-se como bolores no meio externo, à temperatura ambiente e como leveduras (ou outras estruturas) nos tecidos humanos, à temperatura corporal.

Em sua maioria, os fungos são aeróbios obrigatórios; alguns são anaeróbios facultativos; porém nenhum é anaeróbio

obrigatório. Todos os fungos requerem uma fonte orgânica de carbono pré-formada – fato que justifica sua frequente associação à matéria em decomposição. O hábitat natural da maioria dos fungos, portanto, é o **meio ambiente**. *Candida albicans*, membro da microbiota normal de humanos, é uma importante exceção.

Alguns fungos reproduzem-se sexuadamente por acasalamento e formação de esporos sexuais, por exemplo, **zigósporos**, **ascósporos** e **basidiósporos**. Zigósporos são grandes esporos individuais com paredes espessas, ascósporos são formados em um saco denominado asco e basidiósporos são formados externamente na extremidade de um pedestal denominado basídio. A classificação desses fungos baseia-se em seus esporos sexuais. Fungos que não formam esporos sexuais são referidos como “imperfeitos”, sendo classificados como **fungos imperfeitos**.

A maioria dos fungos de importância médica propaga-se assexuadamente pela formação de **conídios** (esporos assexuais), a partir das laterais ou extremidades de estruturas especializadas (Figura 47-1). A morfologia, a coloração e o arranjo dos conídios auxiliam na identificação dos fungos. Alguns conídios importantes são (1) **artrósporos**,¹ formados pela fragmentação das extremidades das hifas e o modo de transmissão de *Coccidioides immitis* (2) **clamidósporos**, esféricos, de parede espessa e bastante resistentes (os clamidósporos terminais de *C. albicans* auxiliam em sua identificação) (3) **blastósporos**, formados pelo processo de brotamento pelo qual as leveduras se reproduzem assexuadamente (algumas leveduras, por exemplo, *C. albicans*, podem formar múltiplos brotos que não se destacam, produzindo, assim, cadeias similares a salsichas, denominadas **pseudo-hifas**, que podem ser utilizadas para a identificação); e (4) **esporangió-**

¹ O termo “esporos” pode ser substituído por “conídios”, por exemplo, artroconídios.

Tabela 47-1 Comparação entre fungos e bactérias

Característica	Fungos	Bactérias
Diâmetro	Aproximadamente 4 μm (<i>Candida</i>)	Aproximadamente 1 μm (<i>Staphylococcus</i>)
Núcleo	Eucariótico	Procariótico
Citoplasma	Presença de mitocôndrias e retículo endoplasmático	Mitocôndrias e retículo endoplasmático ausentes
Membrana celular	Presença de esteróis	Esteróis ausentes (exceto <i>Mycoplasma</i>)
Composição da parede celular	Quitina	Peptideoglicano
Esporos	Esporos sexuados e assexuados para reprodução	Endósporos para sobrevivência, não para reprodução
Dimorfismo térmico	Sim (alguns)	Não
Metabolismo	Requerem carbono orgânico; nenhum anaeróbio obrigatório	Várias não requerem carbono orgânico; várias são anaeróbias obrigatórias

poros, formados no interior de um saco (esporângio) em um pedúnculo, por bolores como *Rhizopus* e *Mucor*.

Embora este livro enfoque os fungos que são patógenos humanos, é importante lembrar que os fungos são utilizados na produção de alimentos importantes, por exemplo, pães, queijos, vinhos e cervejas. Os fungos são também responsáveis pela deterioração de certos alimentos. Uma vez que os bolores são capazes de crescer em ambientes mais secos, mais ácidos e de maior pressão osmótica que as bactérias, eles tendem a estar envolvidos na deterioração de frutas, grãos, vegetais e compotas.

PATOGÊNESE

A resposta à infecção por diversos fungos consiste na formação de **granulomas**. Granulomas são produzidos nas prin-

cipais doenças fúngicas sistêmicas, por exemplo, coccidio-domicose, histoplasmose e blastomicose, bem como muitas outras. A resposta imune mediada por células está envolvida na formação de granulomas. A supuração aguda, caracterizada pela presença de neutrófilos no exsudato, também ocorre em certas doenças fúngicas, como aspergilose e esporotricose. Os fungos não apresentam endotoxinas em sua parede celular e não produzem exotoxinas similares às bacterianas.

A ativação do sistema imune mediado por células resulta em uma resposta de **hipersensibilidade tardia no teste cutâneo** contra certos antígenos fúngicos injetados por via intradérmica. Um teste cutâneo positivo indica exposição ao antígeno fúngico. Isso *não* implica em infecção em curso, uma vez que a exposição pode ter ocorrido no passado. Um

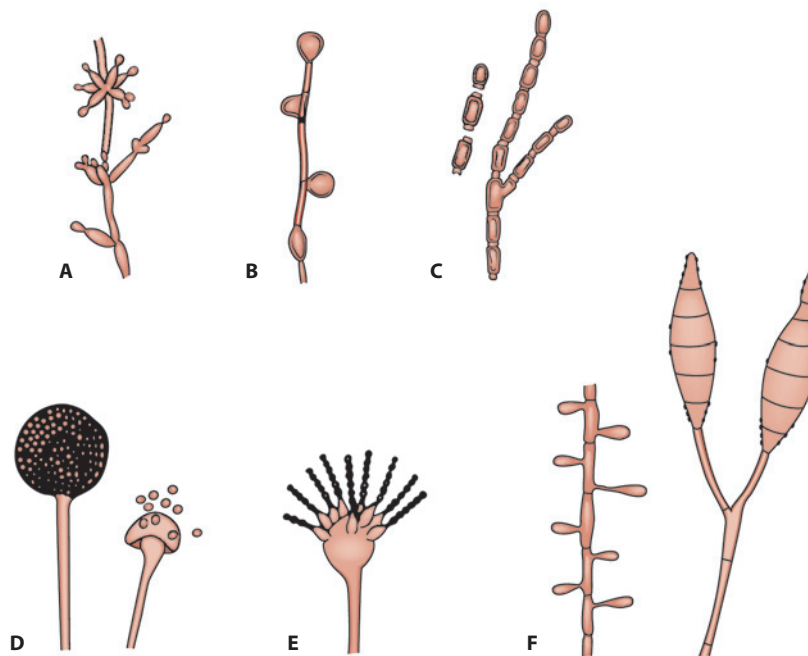


Figura 47-1 Esporos assexuados. **A:** Blastoconídios e pseudo-hifas (*Candida*). **B:** Clamidósporos (*Candida*). **C:** Artrósporos (*Coccidioides*). **D:** Esporângios e esporangiósoros (*Mucor*). **E:** Microconídios (*Aspergillus*). **F:** Microconídios e macroconídios (*Microsporium*). (Modificado e reproduzido, com permissão, de Conant NF et al: *Manual of Clinical Mycology*, 3th ed. Saunders, 1971.)

teste cutâneo negativo torna o diagnóstico improvável, exceto quando o paciente se encontra imunocomprometido. Uma vez que a maioria dos indivíduos apresenta *Candida* como membro da microbiota normal, o teste cutâneo com antígenos de *Candida* pode ser utilizado para determinar se a imunidade mediada por células encontra-se normal.

A transmissão e a distribuição geográfica de alguns fungos importantes são descritas na Tabela 47-2.

A pele intacta representa uma defesa efetiva contra certos fungos (p.ex., *Candida*, dermatófitos); contudo, quando a pele sofre lesões, os organismos podem estabelecer-se. Os ácidos graxos da pele inibem o crescimento de dermatófitos, enquanto as alterações cutâneas associadas a hormônios durante a puberdade limitam a tinea do couro cabeludo causada por *Trichophyton*. A microbiota normal da pele e das membranas mucosas elimina os fungos. Quando a microbiota normal é inibida, por exemplo, por antibióticos, pode ocorrer maior crescimento de fungos, como *C. albicans*.

No trato respiratório, as importantes defesas do hospedeiro são as membranas mucosas da nasofaringe, que capturam os esporos fúngicos inalados, e os macrófagos alveolares. IgG e IgM circulantes são produzidas em resposta à infecção fúngica, mas seu papel na proteção contra a doença é incerto. A resposta imune mediada por células é protetora; sua supressão pode levar à reativação e disseminação de infecções fúngicas assintomáticas, assim como a doenças causadas por fungos oportunistas.

TOXINAS FÚNGICAS E ALERGIAS

Além das infecções micóticas, existem dois outros tipos de doenças fúngicas: (1) **micotoxicoses**, causadas por toxinas ingeridas e (2) **alergias** a esporos fúngicos. A micotoxicose mais bem conhecida ocorre após a ingestão de cogumelos *Amanita*. Esses fungos produzem cinco toxinas, duas das quais – amanitina e faloidina – estão dentre as hepatotoxinas mais potentes. A toxicidade da amanitina baseia-se em sua

capacidade de inibir a RNA polimerase celular, impedindo a síntese de mRNA. Outra micotoxicose, ergotismo, é causada pelo bolor *Claviceps purpurea*, que infecta grãos e produz alcaloides (por exemplo, ergotamina e dietilamida do ácido lisérgico [LSD, do inglês, *lysergic acid diethylamide*]) que causam acentuados efeitos vasculares e neurológicos.

Outras toxinas ingeridas, as **aflatoxinas**, são derivados de cumarina produzidos por *Aspergillus flavus* e causam dano hepático e tumores em animais, assim como suspeita-se serem a causa de carcinoma hepático em humanos. Aflatoxinas são ingeridas a partir de grãos e amendoins deteriorados, sendo metabolizadas pelo fígado a epóxido, um potente carcinogênico. A aflatoxina B1 induz uma mutação no gene p53 supressor de tumor, levando a uma perda da proteína p53 e consequente perda do controle do crescimento de hepatócitos.

As alergias a esporos fúngicos, particularmente aqueles de *Aspergillus*, manifestam-se principalmente por uma reação asmática (broncoconstrição rápida mediada por IgE), eosinofilia e uma reação de “urticária e ardor” no teste cutâneo. Esses achados clínicos são causados por uma resposta de hipersensibilidade imediata aos esporos fúngicos.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

Quatro abordagens podem ser adotadas para o diagnóstico laboratorial de doenças fúngicas: (1) exame microscópico direto, (2) cultura do organismo, (3) testes com sondas de DNA e (4) testes sorológicos. O exame microscópico direto de espécimes clínicos, como escarro, material de biópsia pulmonar e raspados de pele, depende da observação de esporos assexuados característicos, hifas ou leveduras ao microscópio óptico. O espécime é tratado com KOH 10% para dissolver o material tissular, permanecendo intactos os fungos alcali-resistentes, ou corado com corantes micológicos especiais. Alguns exemplos de achados de importância diagnóstica obtidos ao exame direto são (1) as esférulas de *C. immitis* e (2) a

Tabela 47-2 Transmissão e localização geográfica de alguns fungos importantes

Gênero	Hábitat	Forma transmitida do organismo	Porta de entrada	Localização geográfica endêmica
<i>Coccidioides</i>	Solo	Artrósporos	Inalação até os pulmões	Sudoeste dos Estados Unidos e América Latina
<i>Histoplasma</i>	Solo (associado a fezes de aves)	Microconídios	Inalação até os pulmões	Vales dos rios Mississippi e Ohio nos Estados Unidos; vários outros países
<i>Blastomyces</i>	Solo	Microconídios	Inalação até os pulmões	Estados ao leste do Rio Mississippi nos Estados Unidos; África
<i>Paracoccidioides</i>	Solo	Incerta	Inalação até os pulmões	América Latina
<i>Cryptococcus</i>	Solo (associado a fezes de pombos)	Levedura	Inalação até os pulmões	Mundial
<i>Aspergillus</i>	Solo e vegetação	Conídios	Inalação até os pulmões	Mundial
<i>Candida</i>	Corpo humano	Levedura	Microbiota normal da pele, cavidade oral, trato gastrointestinal e vagina	Mundial

larga cápsula de *Cryptococcus neoformans*, observados em preparações de liquor coradas com tinta nanquim. Calcoflúor branco é um corante fluorescente que se liga às paredes celulares fúngicas, sendo útil na identificação de fungos em espécimes tissulares. O corante prata-metenamina é também útil no diagnóstico microscópico de fungos em tecidos.

Os fungos são frequentemente cultivados em ágar de Sabouraud, que facilita o desenvolvimento de fungos de crescimento lento por inibir o crescimento de bactérias presentes no espécime. A inibição do crescimento bacteriano deve-se ao baixo pH do meio, assim como ao cloranfenicol e à cicloeximida que frequentemente são adicionados. O aspecto do micélio e a natureza dos esporos assexuados são com frequência suficientes para identificar o organismo.

Testes envolvendo sondas de DNA podem identificar colônias desenvolvendo-se em cultura em um estágio mais precoce do crescimento, quando comparados aos testes baseados na detecção visual das colônias. Como resultado, o diagnóstico pode ser realizado mais rapidamente. Atualmente, existem testes com sondas de DNA para *Coccidioides*, *Histoplasma*, *Blastomyces* e *Cryptococcus*.

Testes para determinar a presença de anticorpos no soro ou liquor do paciente são úteis no diagnóstico de micoses sistêmicas, mas são menos eficazes no diagnóstico de outras infecções fúngicas. Como no caso dos testes sorológicos bacterianos e virais, um aumento significativo no título de anticorpos deve ser observado para confirmar um diagnóstico. O teste de fixação do complemento é utilizado com maior frequência em casos suspeitos de coccidioidomicose,

histoplasmose e blastomicose. Na meningite criptocócica, a presença dos antígenos polissacarídicos capsulares de *C. neoformans* no liquor pode ser detectada pelo teste de aglutinação de látex.

TERAPIA ANTIFÚNGICA

Os fármacos utilizados no tratamento de doenças bacterianas não são eficazes contra doenças fúngicas. Por exemplo, penicilinas e aminoglicosídeos inibem o crescimento de diversas bactérias, entretanto não afetam o crescimento de fungos. Essa diferença é explicada pela presença de certas estruturas bacterianas, por exemplo, peptidoglicano e ribossomos 70S, ausentes nos fungos.

Os fármacos antifúngicos mais efetivos, a anfotericina B e os diferentes azóis, exploram a presença de **ergosterol** nas membranas das células fúngicas, o qual não é encontrado nas membranas de células bacterianas ou humanas. A anfotericina B rompe as membranas das células fúngicas no sítio do ergosterol, enquanto os azóis inibem a síntese de ergosterol, componente essencial das membranas fúngicas. Outro fármaco antifúngico, caspofungina (Cancidas), inibe a síntese de β -glicano, encontrado nas paredes celulares fúngicas, mas não nas paredes de células bacterianas. As células humanas não apresentam parede celular.

O mecanismo de ação desses fármacos é descrito no Capítulo 10. A Tabela 47-3 resume o mecanismo de ação e os importantes efeitos adversos dos principais fármacos antifúngicos, aos quais não há resistência clinicamente significativa.

Tabela 47-3 Mecanismo de ação e efeitos adversos de fármacos antifúngicos

Uso	Nome do fármaco	Mecanismo de ação	Importantes reações adversas
Uso sistêmico (intravenoso, oral)	Anfotericina B	Liga-se ao ergosterol e rompe as membranas de células fúngicas	Toxicidade renal, febre e calafrios; monitorar a função renal; utilizar dose de teste; uma preparação lipossomal reduz a toxicidade
	Azóis, como fluconazol, cetoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol	Inibe a síntese de ergosterol	Cetoconazol inibe o citocromo P450 humano; isso reduz a síntese de esteroides gonadais, resultando em ginecomastia
	Equinocandinas, como caspofungina, micafungina	Inibe a síntese de D-glicano, um componente da parede celular fúngica	Bem toleradas
	Flucitosina (FC)	Inibe a síntese de DNA; FC é convertida a fluorouracil, que inibe a timidina sintetase	Toxicidade para medula óssea
	Griseofulvina	Rompe o fuso mitótico ligando-se à tubulina	Toxicidade hepática
Uso tópico (somente na pele); muito tóxico para uso sistêmico	Azóis tais como cotrimazol, miconazol	Inibe a síntese de ergosterol	Bem tolerados na pele
	Terbinafina	Inibe a síntese de ergosterol	Bem tolerada na pele
	Tolnoftato	Inibe a síntese de ergosterol	Bem tolerado na pele
	Nistatina	Liga-se ao ergosterol e rompe as membranas de células fúngicas	Bem tolerada na pele



CONCEITOS-CHAVE

Estrutura e crescimento

- Fungos são organismos eucarióticos encontrados em duas formas básicas: **leveduras e bolores**. Leveduras são células únicas, enquanto os bolores consistem em longos filamentos de células, denominados hifas. As leveduras reproduzem-se por **brotamento**, processo em que as células-filhas apresentam tamanho desigual, enquanto a reprodução de bolores ocorre por divisão celular (as células-filhas apresentam tamanho equivalente).
- Os fungos são **dimórficos**, isto é, podem apresentar-se como leveduras ou bolores, dependendo da temperatura. À temperatura ambiente, por exemplo, 25°C, fungos dimórficos encontram-se como bolores, entretanto, na temperatura corporal, são leveduras (ou alguma outra forma, como uma esférula).
- A parede da célula fúngica é composta por **quitina**; a parede da célula bacteriana é composta por peptidoglicano. Assim, antibióticos que inibem a síntese de peptidoglicano, como penicilinas, cefalosporinas e vancomicina, não são eficazes contra fungos.
- A membrana da células fúngica contém **ergosterol**, enquanto a membrana da célula bacteriana não contém ergosterol. Assim, antibióticos que inibem a síntese de ergosterol (como os azóis) não são eficazes contra bactérias. De modo similar, a anfotericina B, que se liga às membranas das células fúngicas no sítio do ergosterol, não é efetiva contra bactérias.

Patogênese

- A infecção por determinados fungos sistêmicos, como Histoplasma e Coccidioides, elicitam uma **resposta de defesa granulomatosa** (composta por macrófagos e células T auxiliares). A infecção por outros fungos, principalmente Aspergillus, Mucor e Sporothrix, induz uma **resposta piogênica** (composta por neutrófilos).
- A infecção por fungos sistêmicos, como Histoplasma e Coccidioides, pode ser detectada por meio de **testes cutâneos**. Um antígeno extraído do organismo e injetado por via intradérmica elicitam uma **reação de hipersensibilidade tardia**, manifestada como uma **induração** (espessamento da pele). Observe que um teste cutâneo positivo indica apenas que uma infecção ocorreu, embora não se possa afirmar se a infecção ocorreu no passado ou no presente. Desse modo, um teste cutâneo positivo não indica se a atual doença do paciente é causada por aquele organismo. Observe também que um teste cutâneo falso-negativo pode ocorrer em pacientes com a imunidade mediada por células comprometida, como aqueles com baixa contagem de CD4. Para determinar se o paciente é capaz de promover uma resposta de hipersensibilidade tardia, um teste cutâneo de controle com um antígeno comum, como Candida albicans, pode ser utilizado.
- A imunidade mediada por células reduzida predispõe a doenças disseminadas causadas por fungos sistêmicos, como Histoplasma e Coccidioides, enquanto um número reduzido de neutrófilos

predispõe a doenças disseminadas causadas por fungos como Aspergillus e Mucor.

Toxinas fúngicas e alergias

- A ingestão de cogumelos Amanita causa **necrose hepática** devido à presença de duas toxinas fúngicas, amanitina e filoidina. A **amanitina** inibe a RNA polimerase que sintetiza mRNA celular.
- A ingestão de amendoins e grãos contaminados com Aspergillus flavus causa **câncer hepático** devido à presença de **aflatoxina**. O epóxido de aflatoxina induz uma mutação no gene p53 que resulta na perda da proteína p53 supressora de tumores.
- A inalação de esporos de Aspergillus fumigatus pode causar **aspergilose broncopulmonar alérgica**. Essa é uma resposta de hipersensibilidade imediata mediada por IgE.

Diagnóstico laboratorial

- O exame microscópico de uma **preparação tratada com KOH** pode revelar a presença de estruturas fúngicas. O KOH tem como finalidade solubilizar as células humanas, permitindo a visualização dos fungos.
- **Ágar Sabouraud** é frequentemente utilizado para o cultivo de fungos, uma vez que seu pH baixo inibe o crescimento de bactérias, permitindo o desenvolvimento de fungos de crescimento lento.
- Sondas de DNA podem ser utilizadas para identificar fungos crescendo em cultura em um estágio mais precoce, isto é, quando o tamanho da colônia é muito menor.
- Testes para a presença de antígenos fúngicos e para a presença de anticorpos contra antígenos fúngicos são frequentemente utilizados. Dois testes habitualmente utilizados são aqueles para a presença de antígenos criptocócicos no liquor e para anticorpos contra Coccidioides no soro do pacientes.

Terapia antifúngica

- A toxicidade seletiva da anfotericina B e dos fármacos do grupo azol é baseada na presença de **ergosterol** nas membranas das células fúngicas, contrariamente ao colesterol presente nas membranas de células humanas, assim como na ausência de esteróis nas membranas de células bacterianas.
- A anfotericina B liga-se às membranas das células fúngicas no sítio do ergosterol, rompendo a integridade dessas estruturas.
- Os azóis, como itraconazol, fluconazol e cetoconazol, inibem a síntese de ergosterol.
- A toxicidade seletiva de equinocandinas, como a caspofungina, é baseada na presença de parede celular nos fungos, enquanto as células humanas não apresentam parede celular. As equinocandinas inibem a síntese de **D-glicano**, componente da parede celular fúngica.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Micologia) e Teste seu conhecimento.

Micoses médicas podem ser divididas em quatro categorias: (1) **cutâneas**, (2) **subcutâneas**, (3) **sistêmicas** e (4) **oportunistas**. Algumas características de doenças fúngicas importantes são descritas na Tabela 48-1. Micoses cutâneas e subcutâneas são discutidas a seguir; as micoses sistêmicas e oportunistas serão discutidas em capítulos posteriores.

MICOSES CUTÂNEAS

Dermatofitoses

Dermatofitoses são causadas por fungos (**dermatófitos**) que infectam apenas estruturas superficiais queratinizadas (pele, pelos e unhas) e não tecidos mais profundos. Os dermatófitos mais importantes são classificados em três gêneros: *Epi-dermophyton*, *Trichophyton* e *Microsporum*. São disseminados pelo contato direto com indivíduos infectados. Células de *Microsporum* são também disseminadas a partir de animais, como cães e gatos. Isso significa que, para prevenir a reinfecção, o animal também deve ser tratado.

Dermatofitoses (tinha) são infecções crônicas frequentemente localizadas nas regiões quentes e úmidas do corpo, por exemplo, pé de atleta e tinha inguinal.¹ As lesões típicas de tinea apresentam uma borda circular inflamada, contendo pápulas e vesículas que circundam uma área clara de pele relativamente normal. Frequentemente são observados pelos quebradiços e unhas espessas e quebradiças. A doença é tipicamente denominada de acordo com a região corporal afetada, i.e., tinea capitis (cabeça), tinea corporis (corpo), tinea cruris (virilha) e tinea pedis (pé).

Trichophyton tonsurans é a causa mais comum de surtos de tinea capitis em crianças, bem como é a principal causa de infecções endotrix (no interior do pelo). *Trichophyton rubrum* é também uma causa muito comum de tinea capitis. *Trichophyton schoenleinii* é a causa de favos, uma forma de tinea capitis em que são observadas crostas no couro cabeludo.

¹ Estas infecções são também denominadas tinea pedis e tinea cruris, respectivamente.

Em alguns indivíduos infectados, a hipersensibilidade causa reações **dermatofitides** (“id”), por exemplo, vesículas nos dedos. Lesões id são uma resposta aos antígenos fúngicos circulantes; as lesões não contêm hifas. Os pacientes com infecções de tinha apresentam resultado positivo em testes cutâneos com extratos fúngicos, por exemplo, tricofitina.

Raspados de pele ou de unhas tratados com KOH 10% e dispostos sobre uma lâmina revelam hifas septadas ao microscópio. Culturas em ágar Sabouraud à temperatura ambiente desenvolvem hifas e conídios típicos. As lesões de tinea capitis, causadas por espécies de *Microsporum*, podem ser detectadas pela observação de fluorescência quando as lesões são expostas à luz ultravioleta com uma lâmpada de Wood. O tratamento envolve a aplicação local de cremes antifúngicos (ácido undecilênico, miconazol, tolnaftato etc.) ou administração oral de griseofulvina. A prevenção concentra-se em manter a pele seca e fresca.

Tinea versicolor

Tinea versicolor (pitiríase versicolor), infecção cutânea superficial de importância apenas cosmética, é causada por *Malassezia furfur*. As lesões geralmente são observadas como áreas hipopigmentadas, especialmente na pele bronzeada durante o verão. Pode haver discreta descamação ou prurido, porém geralmente a infecção é assintomática. Ocorre com maior frequência em climas quentes e úmidos. As lesões contêm tanto células de leveduras em brotamento como hifas. O diagnóstico geralmente é realizado pela detecção dessa mistura em preparações de raspados de pele tratadas com KOH. A cultura geralmente não é realizada. O tratamento de escolha consiste em miconazol tópico, mas as lesões tendem a recorrer, sendo difícil a cura permanente.

Tinea nigra

A tinha negra é uma infecção das camadas queratinizadas da pele. Apresenta-se na forma de uma mancha marrom causada pelo pigmento similar à melanina presente nas hifas. O organismo causal, *Cladosporium werneckii*, é encontrado

no solo, sendo transmitido por ocasião de ferimentos. Nos Estados Unidos, a doença é observada nos estados do Sul. O diagnóstico é realizado por exame microscópico e cultura de raspados de pele. A infecção é tratada com um agente queratolítico tópico, por exemplo, ácido salicílico.

MICOSES SUBCUTÂNEAS

São causadas por fungos que crescem no solo e na vegetação, sendo introduzidos no tecido subcutâneo através de **traumas**.

Esporotricose

Sporothrix schenckii é um fungo **dimórfico**, encontrado na vegetação. Quando introduzido na pele, tipicamente por um espinho, causa uma pústula ou úlcera localizada, com a presença de nódulos ao longo da circulação linfática. Raramente há enfermidade sistêmica. As lesões podem ser crônicas. A esporotricose é observada em maior frequência em **jardineiros, especialmente aqueles que lidam com roseiras**, uma vez que podem ser feridos pelos espinhos das rosas.

No laboratório clínico, os espécimes teciduais revelam leveduras esféricas ou em forma de charuto, apresentando brotamentos. Em cultura, são observadas hifas apresentando conjuntos de conídios ovais na extremidade de conidióforos delgados (assemelhando-se a uma margarida). Itraconazol é o fármaco de escolha para as lesões cutâneas. A doença pode ser prevenida protegendo-se a pele durante a manipulação de plantas, musgo e madeiras.

Cromomicose

É uma infecção granulomatosa de progressão lenta, causada por diversos fungos do solo (*Fonsecaea*, *Phialophora*,

Cladosporium, etc.) introduzidos na pele em consequência de traumas. Coletivamente, esses fungos são denominados fungos **dematiáceos**, devido ao fato de seus conídios ou hifas exibirem coloração escura, cinza ou negra. Lesões similares a verrugas com abscessos crostosos estendem-se ao longo do sistema linfático. A doença ocorre principalmente nos trópicos, sendo observada em pés descalços e pernas. No laboratório clínico, células fúngicas esféricas e de coloração marrom escura são observadas no interior de leucócitos ou células gigantes. A doença é tratada com flucitosina ou tia-bendazol oral e cirurgia local.

Micetoma

Organismos do solo (*Petriellidium*, *Madurella*) penetram nos pés, nas mãos ou no dorso através de ferimentos e causam abscessos, com secreção purulenta através dos sinus. O pus contém grânulos compactos coloridos. Actinomicetos, tais como *Nocardia*, podem causar lesões similares (micetoma actinomicótico). Sulfonamidas podem auxiliar na forma actinomicótica. Não há fármaco efetivo contra a forma fúngica; recomenda-se a remoção cirúrgica.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 512. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Micologia) e Teste seu conhecimento.

Tabela 48-1 Características de importantes doenças fúngicas

Tipo	Localização anatômica	Doença representativa	Gênero do(s) organismo(s) causal(is)	Gravidade da doença
Cutâneas	Camada morta da pele	Tinha versicolor	<i>Malassezia</i>	1+
	Epiderme, pelos, unhas	Dermatofitose (tinha)	<i>Microsporum</i> , <i>Trichophyton</i> , <i>Epidermophyton</i>	2+
Subcutâneas	Subcúitis	Esporotricose	<i>Sporothrix</i>	2+
		Micetoma	Vários gêneros	2+
Sistêmicas	Órgãos internos	Coccidioidomicose	<i>Coccidioides</i>	4+
		Histoplasmose	<i>Histoplasma</i>	4+
		Blastomicose	<i>Blastomyces</i>	4+
		Paracoccidioidomicose	<i>Paracoccidioides</i>	4+
Oportunistas	Órgãos internos	Criptococose	<i>Cryptococcus</i>	4+
		Candidíase	<i>Candida</i>	2+ a 4+
		Aspergilose	<i>Aspergillus</i>	4+
		Mucormicose	<i>Mucor</i> , <i>Rhizopus</i>	4+

1+, não severa, tratamento pode ou não ser administrado; 2+, moderadamente severa, tratamento frequentemente administrado; 4+, grave, tratamento administrado, principalmente em doenças disseminadas.

Micoses sistêmicas resultam da **inalação** dos esporos de fungos **dimórficos** que, no solo, são encontrados na forma de **bolores**. No interior dos **pulmões**, os esporos diferenciam-se em **leveduras** ou outras formas especializadas. A maioria das infecções pulmonares é assintomática e autolimitante. Entretanto, alguns indivíduos desenvolvem doenças disseminadas, em que os organismos crescem em outros órgãos, causam lesões destrutivas e podem resultar em morte. Os indivíduos infectados *não* transmitem essas doenças a terceiros.

COCCIDIOIDES

Doença

Coccidioides immitis causa coccidioidomicose.

Propriedades

C. immitis é um fungo **dimórfico** que se apresenta na forma de **bolor** no solo e como uma **esférula** nos tecidos (Figura 49-1).

Transmissão e epidemiologia

O fungo é **endêmico** em regiões áridas do **sudoeste dos Estados Unidos** e na **América Latina**. Indivíduos que vivem na região central e sul da Califórnia, no Arizona, no Novo México, no oeste do Texas e no norte do México, em uma região geográfica denominada zona de vida do baixo deserto de Sonora (*Lower Sonoran Life Zone*), frequentemente são infectados. No solo, forma hifas com **artrósporos** alternando-se a células ocas. Os artrósporos são muito leves e transportados pelo vento. Podem ser **inalados** e infectarem os pulmões.

Patogênese

Nos pulmões, os artrósporos formam **esférulas** grandes (30 µm de diâmetro) com parede espessa duplamente refringente e preenchidas por **endósporos** (ver Prancha Colorida

33). Com a ruptura da parede, os endósporos são liberados, diferenciando-se em novas esférulas. O organismo pode disseminar-se no indivíduo por extensão direta ou pela corrente sanguínea. Lesões granulomatosas podem ocorrer em virtualmente qualquer órgão, entretanto são observadas principalmente nos ossos e no sistema nervoso central (meningite).

A **disseminação** a outros órgãos a partir dos pulmões ocorre em indivíduos que apresentam algum problema na imunidade mediada por células. A maioria dos indivíduos infectados por *C. immitis* desenvolve uma resposta imune mediada por células (hipersensibilidade tardia), que restringe o crescimento do organismo. Uma forma para determinar se o indivíduo produziu imunidade mediada por células adequada contra o organismo consiste na realização de um teste cutâneo (ver a seguir). Em geral, um indivíduo que apresenta teste cutâneo positivo desenvolveu imunidade suficiente para prevenir a ocorrência de doença disseminada. Em um momento futuro, se a imunidade celular do indivíduo for suprimida por fármacos ou doença, poderá ocorrer doença disseminada.

Achados clínicos

A infecção pulmonar é frequentemente assintomática, sendo evidenciada apenas pelo teste cutâneo positivo e pela presença de anticorpos. Alguns indivíduos infectados apresentam enfermidade similar à gripe, com febre e tosse. Aproximadamente 50% apresentam alterações nos pulmões (infiltrados, adenopatia ou efusões), conforme evidenciado nos raios-X de tórax, e 10% desenvolvem eritema nodoso (ver a seguir) ou artralgias. Essa síndrome é denominada “febre do vale” (no Vale de São Joaquim na Califórnia) ou “reumatismo do deserto” (no Arizona); ela tende a regredir espontaneamente.

A doença disseminada pode ocorrer em praticamente qualquer órgão; meninges, ossos e pele são importantes sítios.

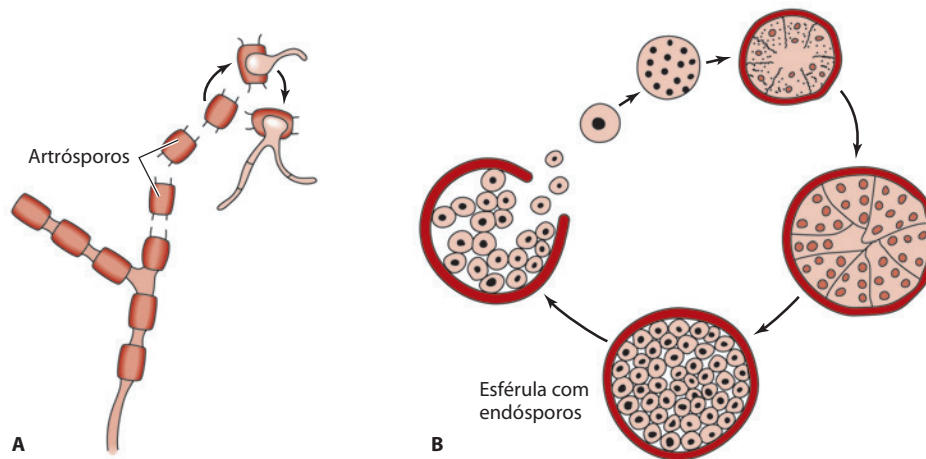


Figura 49-1 Estágios de *Coccidioides immitis*. **A:** Artrósporos formam-se nas extremidades das hifas, no solo. Germinam no solo e formam novas hifas. Quando inalados, os artrósporos diferenciam-se em esférulas. **B:** Endósporos formam-se no interior de esférulas nos tecidos. Quando as esférulas se rompem, os endósporos são disseminados e formam novas esférulas. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Brooks GF et al: *Medical Microbiology*, 20th ed. Originalmente publicado por Appleton e Lange. Copyright © 1995 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

A incidência geral da disseminação em indivíduos infectados por *C. immitis* é de 1%, embora a incidência em americanos descendentes de filipinos e de africanos seja 10 vezes maior. Mulheres no terceiro mês de gestação também apresentam incidência de disseminação significativamente maior.

O eritema nodoso (EN) manifesta-se na forma de nódulos vermelhos e dolorosos (“caroços do deserto”) em superfícies extensoras, como as tíbias. Consiste em uma resposta de hipersensibilidade tardia (mediada por células) aos antígenos fúngicos e, portanto, é um indicador de prognóstico favorável. Não há organismos nessas lesões; não são sinal de doença disseminada. O EN não é específico da coccidioidomicose; ocorre em outras doenças granulomatosas, por exemplo, histoplasmose, tuberculose e lepra.

Em indivíduos infectados, **testes cutâneos** com extratos fúngicos (coccidioidina ou esferulina) causam uma induração de pelo menos 5 mm 48 horas após a injeção (reação de hipersensibilidade tardia). Os testes cutâneos tornam-se positivos no decorrer de 2-4 semanas de infecção, assim permanecendo por anos, mas frequentemente são negativos (anérgicos) em pacientes com doença disseminada.

Diagnóstico laboratorial

Em espécimes teciduais, as esférulas podem ser visualizadas microscopicamente. Culturas em ágar Sabouraud, incubadas a 25°C, revelam hifas com artrósporos. (*Atenção:* as culturas são altamente infecciosas; devem ser adotadas precauções para evitar a inalação de artrósporos.) Em testes sorológicos, precipitinas IgM e IgG surgem em 2-4 semanas após infecção e, em seguida, declinam nos meses subsequentes. Anticorpos fixadores de complemento surgem inicialmente em baixo título, entretanto o título eleva-se significativamente se ocorrer disseminação.

Tratamento e prevenção

Não há necessidade de tratamento para infecções assintomáticas ou brandas. Anfotericina B (Fungizona) ou itraconazol são utilizados em lesões pulmonares persistentes ou na doença disseminada. Cetoconazol também é efetivo na doença pulmonar. Quando ocorre meningite, fluconazol é o fármaco de escolha. Anfotericina B intratecal pode ser necessária e pode induzir a remissão, contudo resultados de longo prazo são frequentemente insatisfatórios. Não há forma de prevenção, exceto evitar viagens às regiões endêmicas.

HISTOPLASMA

Doença

Histoplasma capsulatum causa histoplasmose.

Propriedades

H. capsulatum é um fungo **dimórfico** presente no solo na forma de **bolor** e nos tecidos como **levedura**. Forma dois tipos de esporos assexuados (Figura 49-2): (1) **macroconídios tuberculados**, com típicas paredes espessas e projeções similares a dedos, importantes para a identificação laboratorial, e (2) **microconídios**, que consistem em esporos menores, delgados e de parede lisa, que, quando inalados, transmitem a infecção.

Transmissão e epidemiologia

Histoplasma é encontrado em várias regiões do mundo. Nos Estados Unidos, é **endêmico** nos estados centrais e do leste, especialmente nos **vales dos rios Ohio e Mississippi**. Cresce no solo, particularmente quando o solo é intensamente contaminado por **excrementos de aves**, especialmente estorninhos.

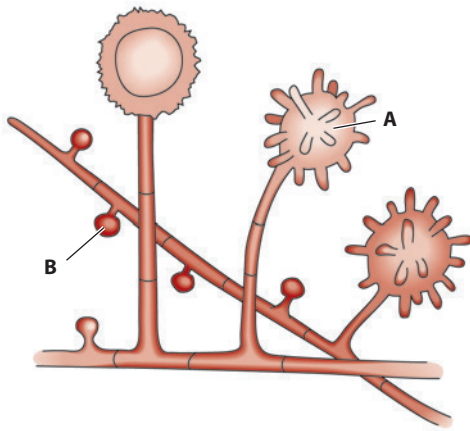


Figura 49-2 Esporos assexuados de *Histoplasma capsulatum*. **A:** Macroconídios tuberculados. **B:** Microconídios. (Reproduzido, com permissão, de Brooks GF et al: *Medical Microbiology*, 19th ed. Originalmente publicado por Appleton e Lange. Copyright © 1991 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Embora as aves não sejam infectadas, morcegos podem ser infectados e excretar o organismo no guano. Em regiões de infecção endêmica, a escavação do solo durante as construções ou a exploração de cavernas infestadas por morcegos resultaram em um número significativo de indivíduos infectados.

Em vários países tropicais da África, a histoplasmose é causada por *Histoplasma duboisii*. O quadro clínico é distinto daquele causado por *H. capsulatum*. Uma descrição das diferenças entre a histoplasmose africana e aquela observada nos Estados Unidos ultrapassa o escopo deste livro.

Patogênese e achados clínicos

Os **esporos inalados** são internalizados por **macrófagos** e desenvolvem-se em leveduras. Nos tecidos, *H. capsulatum* apresenta-se como uma **levedura oval com brotamento, no interior de macrófagos** (ver Prancha Colorida 34) (Figura 49-3). As leveduras sobrevivem no interior do fagolisossomo do macrófago por produzirem substâncias alcalinas, como bicarbonato e amônia, que elevam o pH e, desse modo, inativam as enzimas degradativas do fagolisossomo.

Os organismos disseminam-se amplamente pelo corpo, especialmente fígado e baço; contudo, a maioria das infecções permanece assintomática e os pequenos focos granulomatosos curam-se por calcificação. Diante de exposição intensa (p. ex., em galinheiro ou caverna infestada por morcegos), a pneumonia pode manifestar-se clinicamente. A histoplasmose disseminada severa desenvolve-se em uma pequena minoria dos indivíduos infectados, especialmente crianças pequenas e indivíduos com redução da imunidade mediada por células, como pacientes com AIDS. Em pacientes com AIDS, lesões ulceradas na língua são típicas da histoplasmose disseminada. Em indivíduos imunocompetentes, pode ocorrer EN (ver descrição sobre EN anteriormente, em *Coccidioides*). O EN é um sinal de que a imunidade mediada

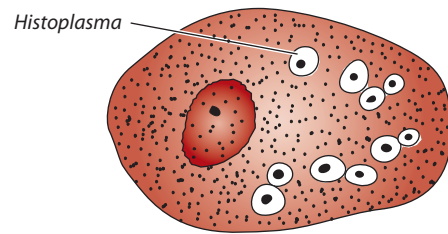


Figura 49-3 *Histoplasma capsulatum*. As leveduras estão localizadas no interior do macrófago. (Reproduzido, com permissão, de Brooks GF et al: *Medical Microbiology*, 19th ed. Originalmente publicado por Appleton e Lange. Copyright © 1991 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

por células encontra-se ativa e o organismo provavelmente será contido.

Um teste cutâneo empregando histoplasmina (um extrato micelial) torna-se positivo, isto é, exibe induração de pelo menos 5 mm no período de 2-3 semanas após a infecção, permanecendo positivo por vários anos. Entretanto, uma vez que ocorrem muitas reações falso-positivas (devido à reação cruzada) e diversas reações falso-negativas (na doença disseminada), o teste cutâneo não é útil para o diagnóstico. Além disso, o teste cutâneo pode estimular uma resposta de anticorpos e confundir os testes sorológicos. O teste cutâneo é útil para estudos epidemiológicos, e até 90% dos indivíduos apresentam resultados positivos em regiões de infecção endêmica.

Diagnóstico laboratorial

Em espécimes de biópsias de tecidos ou aspirados de medula óssea, **células ovais de leveduras no interior de macrófagos** são observadas microscopicamente. Culturas em ágar de Sabouraud revelam hifas com macroconídios tuberculados quando cultivadas em baixa temperatura, por exemplo, 25°C, e leveduras quando a 37°C. Testes que detectam antígenos de *Histoplasma* por radioensaio e RNA de *Histoplasma* com sondas de DNA também são úteis. Em pacientes imunocomprometidos com doença disseminada, testes para antígenos na urina são especialmente úteis, uma vez que testes para anticorpos podem apresentar-se negativos.

Dois testes sorológicos são úteis para o diagnóstico: fixação do complemento (CF, do inglês, *complement fixation*) e imunodifusão (ID). Um título de anticorpos de 1:32 no teste CF com antígenos da fase leveduriforme é considerado diagnóstico. Entretanto, ocorrem reações cruzadas com outros fungos, especialmente *Blastomyces*. Os títulos de CF diminuem quando a doença torna-se inativa e elevam-se na doença disseminada. O teste ID detecta anticorpos precipitantes (precipitinas) pela formação de duas bandas, M e H, em um ensaio de difusão em gel de ágar. O teste ID é mais específico, porém menos sensível, que o teste CF.

Tratamento e prevenção

Não há necessidade de tratamento para infecções assintomáticas ou primárias brandas. Nas lesões pulmonares progressivas, itraconazol oral é benéfico. Anfotericina B é o tratamento de escolha para doença disseminada. Em caso de meningite, fluconazol é frequentemente utilizado, uma vez que exibe boa penetração no liquor. Itraconazol oral é utilizado no tratamento de doença pulmonar ou disseminada, assim como para a supressão crônica em pacientes com AIDS. Não há forma de prevenção, exceto evitar a exposição em regiões de infecção endêmica.

BLASTOMYCES

Doença

Blastomyces dermatitidis causa blastomicose, também referida como blastomicose da América do Norte.

Propriedades

B. dermatitidis é um fungo **dimórfico**, que se apresenta como bolor no solo e como levedura nos tecidos. A levedura é esférica, com parede duplamente refringente e um único **brotamento de base larga** (ver Prancha Colorida 35) (Figura 49-4). Observe que esse organismo forma um brotamento de base larga, enquanto *Cryptococcus neoformans* é uma levedura que forma um brotamento de base estreita.

Transmissão e epidemiologia

Blastomyces é endêmico principalmente no leste da América do Norte, sobretudo na região fronteira dos rios Ohio, Mississippi e St. Lawrence, e na região dos Grandes Lagos. De forma menos comum, a blastomicose também ocorre

na América Central e do Sul, na África e no Oriente Médio. Esse fungo cresce em solo úmido, rico em matéria orgânica, formando hifas com pequenos conídios piriformes. A inalação dos conídios causa a infecção humana.

Patogênese e achados clínicos

A infecção ocorre principalmente por meio do trato respiratório. Casos assintomáticos ou brandos raramente são reconhecidos. A disseminação pode resultar em granulomas ulcerados na pele, nos ossos ou em outros sítios.

Diagnóstico laboratorial

Em espécimes de biópsia de tecidos, células de leveduras de parede espessa e com brotamentos únicos de base larga são observados microscopicamente. Hifas com pequenos conídios piriformes são visíveis em cultura. O teste cutâneo não apresenta especificidade, sendo de pouco valor. Testes sorológicos exibem pouco valor.

Tratamento e prevenção

Itraconazol é o fármaco de escolha para a maioria dos pacientes, contudo a anfotericina B deve ser utilizada no tratamento de doença severa. A remoção cirúrgica pode ser útil. Não há forma de prevenção.

PARACOCCIDIOIDES

Doença

Paracoccidioides brasiliensis causa paracoccidioidomicose, também referida como blastomicose da América do Sul.

Propriedades

P. brasiliensis é um fungo **dimórfico**, que se apresenta como bolor no solo e como levedura nos tecidos. A levedura exibe

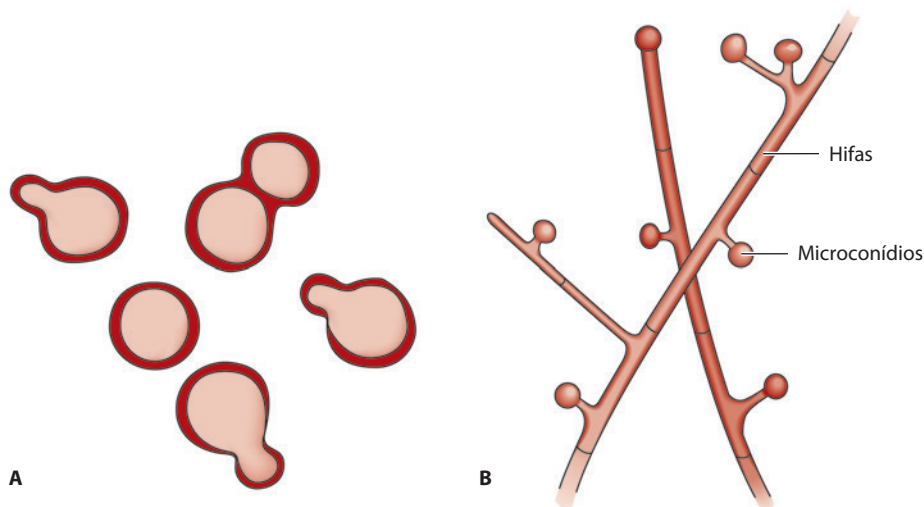


Figura 49-4 *Blastomyces dermatitidis*. **A:** Levedura com brotamento de base larga a 37°C. **B:** Bolor com microconídios a 20°C. (Reproduzido, com permissão, de Brooks GF et al: *Medical Microbiology*, 19th ed. Originalmente publicado por Appleton e Lange. Copyright © 1991 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)



Figura 49-5 *Paracoccidioides brasiliensis*. Observe os múltiplos brotamentos da forma em levedura de *Paracoccidioides*, contrariamente ao brotamento único de *Blastomyces*.

parede espessa com **brotamentos múltiplos**, contrariamente a *B. dermatitidis*, que exibe brotamento único (Figura 49-5).

Transmissão e epidemiologia

Paracoccidioides cresce no solo, sendo endêmico nas regiões rurais da América Latina. A doença ocorre apenas nessas regiões.

Patogênese e achados clínicos

Os esporos são **inalados** e ocorrem lesões iniciais nos pulmões. A infecção assintomática é comum. Alternativamente, podem ocorrer lesões na membrana mucosa oral, linfadenopatia e, algumas vezes, disseminação a vários órgãos.

Diagnóstico laboratorial

No pus ou nos tecidos, células de leveduras com brotamentos múltiplos são observadas microscopicamente. Organismos

típicos podem crescer em um espécime cultivado por 2-4 semanas. Testes cutâneos raramente são úteis. Testes sorológicos revelam a presença de doença ativa quando são detectados títulos significativos de anticorpos (por imunodifusão ou fixação do complemento).

Tratamento e prevenção

O fármaco de escolha é itraconazol, administrado por via oral durante vários meses. Não há forma de prevenção.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 512. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Micologia) e Teste seu conhecimento.

Fungos oportunistas não provocam doença na maioria dos indivíduos imunocompetentes, entretanto podem fazê-lo naqueles com defesas **deficientes**.

CANDIDA

Doenças

Candida albicans, a espécie de *Candida* mais importante, causa monilíase, vaginite, esofagite e candidíase mucocutânea crônica. Causa também infecções disseminadas, como endocardite direita (especialmente em usuários de fármacos injetáveis) e infecções da corrente sanguínea (candidemia). Infecções relacionadas a cateteres de longo prazo e urinários são também importantes.

Propriedades

C. albicans é uma **levedura oval com brotamento único** (ver Prancha Colorida 36). Compõe a **microbiota normal** das membranas mucosas do trato respiratório superior, gastrointestinal e genital feminino. Nos tecidos, pode apresentar-se na forma de levedura ou como **pseudo-hifa** (ver Prancha Colorida 37) (Figura 50-1). As pseudo-hifas são leveduras alongadas, visualmente semelhantes a hifas, mas que não são hifas verdadeiras. Reações de fermentação de carboidratos diferenciam-na de outras espécies, por exemplo, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Candida krusei* e *Candida glabrata*.

Transmissão

Como membro da microbiota normal, *C. albicans* já se encontra presente na pele e nas membranas mucosas. Não é, portanto, transmitida. A presença de *C. albicans* na pele predispõe a infecções envolvendo instrumentos que penetram nela, como agulhas (uso de fármacos injetáveis) e cateteres de longo prazo.

Patogênese e achados clínicos

Quando as defesas locais ou sistêmicas do hospedeiro encontram-se comprometidas, podem ocorrer doenças. O crescimento exacerbado de *C. albicans* na cavidade oral origina placas esbranquiçadas denominadas aftas. (Observe que a afta é uma “pseudomembrana”, termo definido no Capítulo 7, página 48.) A vulvovaginite, com prurido e secreção, é favorecida pelo pH elevado, diabetes, ou uso de antibióticos. A invasão da pele ocorre em áreas mornas e úmidas, que se tornam avermelhadas e exsudativas. Dedos e unhas são comprometidos quando imersos repetidamente em água; indivíduos que trabalham na lavagem de louças em restaurantes e instituições são comumente afetados. Pode ocorrer espessamento ou perda da unha.

Em indivíduos imunossuprimidos, *Candida* pode disseminar-se a vários órgãos ou causar candidíase mucocutânea crônica. O uso abusivo de fármacos injetáveis, de cateteres endovenosos de longo prazo, e hiperalimentação também predispõem à candidíase disseminada, especialmente endocardite direita. A esofagite por *Candida*, frequentemente acompanhada por envolvimento do estômago e intestino delgado, é observada em pacientes com leucemia e linfoma. Nódulos subcutâneos são frequentemente observados em pacientes neutropênicos com doença disseminada. *C. albicans* é a espécie mais comumente responsável por doença disseminada nestes pacientes, entretanto *C. tropicalis* e *C. parapsilosis* são também importantes patógenos.

Diagnóstico laboratorial

Em exsudatos ou tecidos, leveduras com brotamento e pseudo-hifas coram-se como gram-positivas e podem ser visualizadas com o uso de coloração por calcoflúor branco. Em cultura, colônias típicas de leveduras são formadas e assemelham-se a grandes colônias estafilocócicas. **Tubos germinativos** formam-se no soro a 37°C, permitindo a diferenciação

de *C. albicans* da maioria das outras espécies de *Candida* (ver Figura 50-1). **Clamidósporos** são tipicamente formados por *C. albicans*, mas não por outras espécies de *Candida*. Testes sorológicos são raramente úteis.

Testes cutâneos com antígenos de *Candida* são uniformemente positivos em adultos imunocompetentes, sendo utilizados como um indicador de que o indivíduo é capaz de montar uma resposta imune celular. Presume-se que um indivíduo que não responde a antígenos de *Candida* no teste cutâneo apresente imunidade mediada por células deficientes. Tal indivíduo é **anérgico**, e outros testes cutâneos não podem ser interpretados. Assim, se um indivíduo apresenta teste cutâneo negativo para *Candida*, um teste cutâneo negativo de PPD para tuberculose pode corresponder a um resultado falso-negativo.

Tratamento e prevenção

Fluconazol é o tratamento de escolha para monilíase orofaríngea ou esofágica. Caspofungina ou micafungina podem também ser utilizadas na candidíase esofágica. O tratamento de infecções cutâneas consiste no uso tópico de fármacos antifúngicos, por exemplo, clotrimazol ou nistatina. A candidíase mucocutânea pode ser controlada com cetoconazol.

O tratamento da candidíase disseminada é realizado com anfotericina B ou fluconazol. Esses dois fármacos podem ser utilizados associados ou não à flucitosina. O tratamento de infecções por cândidas com fármacos antifúngicos deve ser acompanhado pela redução de fatores predisponentes.

Certas infecções por cândidas, por exemplo, monilíase, podem ser prevenidas com pastilhas de clotrimazol ou com nistatina por “gargarejo e deglutição”. Fluconazol é útil na prevenção de infecções por cândidas em pacientes de alto risco, como aqueles submetidos a transplante de medula óssea e bebês prematuros. Micafungina pode também ser utilizada. Não existe vacina.

CRYPTOCOCCUS

Doença

Cryptococcus neoformans causa criptococose, especialmente meningite criptocócica. A criptococose é a doença fúngica de risco à vida mais comum em pacientes com AIDS.

Propriedades

C. neoformans é uma **levadura oval com brotamento**, envolta por uma **extensa cápsula polissacarídica** (ver Prancha Colorida 38) (Figura 50-2). Não é dimórfico. Observe que esse organismo forma brotamento com base estreita, enquanto a forma em levedura de *Blastomyces dermatitidis* forma um brotamento de base larga.

Transmissão

Essa levedura é amplamente distribuída na natureza e cresce abundantemente em **solo contendo dejetos de aves (especialmente pombos)**. As aves não são infectadas. A infecção humana resulta da **inalação** do organismo. Não ocorre transmissão entre humanos.

Patogênese e achados clínicos

A infecção pulmonar é frequentemente assintomática ou pode produzir pneumonia. A doença ocorre principalmente em pacientes com a imunidade mediada por células comprometida, especialmente pacientes com AIDS, onde o organismo dissemina-se para o sistema nervoso central (meningite) e para outros órgãos. Nódulos subcutâneos frequentemente são observados na doença disseminada. Observe, no entanto, que aproximadamente metade dos pacientes com meningite criptocócica não apresenta evidências de imunossupressão.

Diagnóstico laboratorial

No liquor misturado à **tinta nanquim**, a célula de levedura é visualizada microscopicamente envolta por uma cápsula

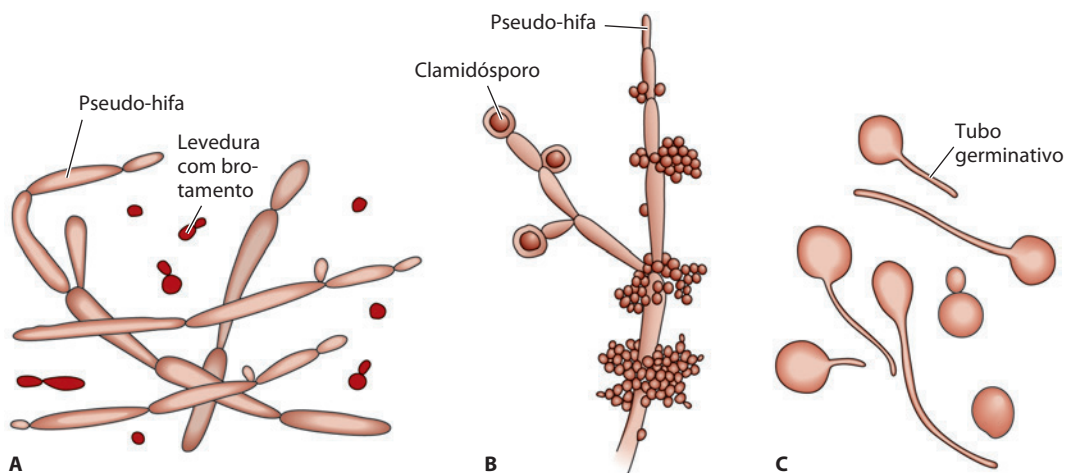


Figura 50-1 *Candida albicans*. **A:** Leveduras com brotamento e pseudo-hifas em tecidos ou exsudatos. **B:** Pseudo-hifas e clamidósporos em cultura a 20°C. **C:** Tubos germinativos a 37°C. (Reproduzido, com permissão, de Brooks GF et al: *Medical Microbiology*, 20th ed. Originalmente publicado por Appleton e Lange. Copyright © 1995 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

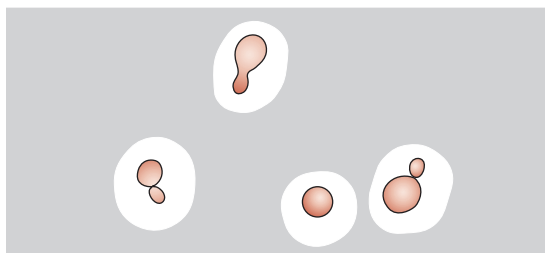


Figura 50-2 *Cryptococcus neoformans*. A preparação com tinta nanquim revela leveduras com brotamento, apresentando uma extensa cápsula. A tinta nanquim origina um fundo escuro e não cora as leveduras. (Reproduzido, com permissão, de Brooks GF et al: *Medical Microbiology*, 20ª ed. Originalmente publicado por Appleton e Lange. Copyright © 1995 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

larga e não corada. O aparecimento do organismo na coloração de Gram não é confiável, mas colorações como metenammina-prata, ácido periódico de Schiff e mucicarmina, permitem a visualização do organismo. O organismo pode ser cultivado a partir do liquor e outros espécimes. As colônias são intensamente mucoides, reflexo da grande quantidade de polissacarídeos capsulares produzidos pelo organismo.

Testes sorológicos podem ser realizados para anticorpos e antígenos. No liquor infectado há um alto título de **antígenos capsulares** que podem ser detectados pelo **teste de aglutinação de partículas de látex**. Esse teste é denominado teste de antígeno criptocócico, frequentemente abreviado por “crag” (do inglês, *cryptococcal antigen test*).

Tratamento e prevenção

O tratamento combinado com anfotericina B e flucitosina é utilizado na meningite e em outras doenças disseminadas. Não há forma específica de prevenção. Fluconazol é utilizado em pacientes com AIDS para supressão a longo prazo de meningite criptocócica.

ASPERGILLUS

Doença

Espécies de *Aspergillus*, especialmente *Aspergillus fumigatus*, causam infecções de pele, olhos, ouvidos e outros órgãos, “bolas fúngicas” nos pulmões e aspergilose broncopulmonar alérgica.

Propriedades

As espécies de *Aspergillus* apresentam-se **apenas na forma de bolores**; não sendo dimórficas. Exibem **hifas septadas** que formam ramificações (dicotômicas) em forma de V (ver Prancha Colorida 39) (Figura 50-3). As paredes são relativamente paralelas, ao contrário das paredes de *Mucor* e *Rhizopus*, que são irregulares (Figura 50-3; ver também a seguir). Os conídios de *Aspergillus* formam cadeias radiais, contrariamente àqueles de *Mucor* e *Rhizopus*, que se situam no interior de um esporângio (Figura 50-4; ver também a seguir).

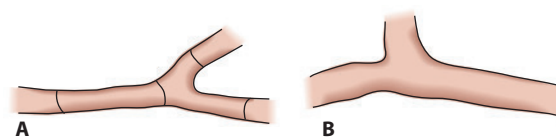


Figura 50-3 *Aspergillus* e *Mucor* em tecido. **A:** *Aspergillus* apresenta hifa septada com ramificação em V. **B:** *Mucor* exibe hifa não septada com ramificação em ângulo reto.

Transmissão

Os bolores *Aspergillus* são amplamente distribuídos na natureza. Crescem na vegetação em decomposição, produzindo cadeias de conídios. A transmissão ocorre a partir de **conídios disseminados pelo ar**.

Patogênese e achados clínicos

A. fumigatus pode colonizar e posteriormente invadir abrasões cutâneas, ferimentos, queimaduras, córnea, ouvido externo ou seios paranasais. É a causa mais comum de sinusite fúngica. Em indivíduos imunocomprometidos, especialmente aqueles com neutropenia, o fungo pode invadir os pulmões e outros órgãos, produzindo hemoptise e granulomas. Os aspergilos são conhecidos por sua capacidade de crescer em cavidades no interior dos pulmões, especialmente cavidades causadas pela tuberculose. No interior das cavidades, produzem um aspergilo-ma (**bola fúngica**), que pode ser visualizado no raio X de tórax como uma estrutura radiopaca que troca de posição quando o paciente alterna da posição ereta para a posição supina.

A aspergilose broncopulmonar alérgica (ABPA) é uma infecção dos brônquios por espécies de *Aspergillus*. Pacientes com ABPA apresentam sintomas asmáticos e um alto título de IgE contra antígenos de *Aspergillus*, assim como expectoram tampões brônquicos marrons contendo hifas. Também ocorre asma causada pela inalação de conídios transmitidos pelo ar, especialmente em determinados ambientes ocupacionais. *Aspergillus flavus* que crescem em cereais ou nozes produzem aflatoxinas, as quais podem ser carcinogênicas ou agudamente tóxicas.

Diagnóstico laboratorial

Espécimes de biópsia revelam **hifas septadas e ramificadas** invadindo tecidos (ver Figura 50-3). Culturas revelam

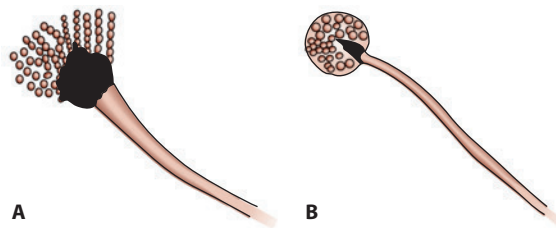


Figura 50-4 *Aspergillus* e *Mucor* em cultura. **A:** Os esporos de *Aspergillus* formam colunas radiais. **B:** Os esporos de *Mucor* estão contidos no interior de um esporângio.

colônias com características cadeias radiais de conídios (ver Figura 50-4). Contudo, culturas positivas não comprovam a doença, uma vez que a colonização é comum. Em indivíduos com aspergilose invasiva, pode haver altos títulos de antígeno galactomanana no soro. Pacientes com ABPA exibem altas concentrações de IgE específicas para antígenos de *Aspergillus*, assim como eosinofilia acentuada. Precipitinas IgG também se encontram presentes.

Tratamento e prevenção

A aspergilose invasiva é tratada com anfotericina B, contudo os resultados podem ser discretos. A caspofungina pode ser efetiva em casos de aspergilose invasiva que não respondem à anfotericina B. Uma bola fúngica em crescimento em um seio ou uma cavidade pulmonar pode ser removida cirurgicamente. Pacientes com ABPA podem ser tratados com esteroides e agentes antifúngicos. Não há medida específica de prevenção.

MUCOR E RHIZOPUS

A mucormicose (zigomicose, ficomicose) é uma doença causada por **bolores** saprófitas (p.ex., *Mucor*, *Rhizopus* e *Absidia*) amplamente encontrados no meio ambiente. Esses organismos não são dimórficos, sendo transmitidos por esporos assexuados disseminados pelo ar e invadindo tecidos de pacientes com defesas reduzidas. Proliferam nas paredes de vasos sanguíneos, particularmente dos seios paranasais, pulmões ou intestinos, causando infartação e necrose dos tecidos distais ao vaso bloqueado. Pacientes com **cetoacido-se diabética**, queimaduras ou leucemia são particularmente suscetíveis. Uma espécie, *Rhizopus oryzae*, causa cerca de 60% dos casos de mucormicose.

Em espécimes de biópsia, os organismos são visualizados microscopicamente como **hifas não septadas** com paredes espessas irregulares e ramificações que formam ângulos relativamente retos (ver Prancha Colorida 40) (Figura 50-3). Culturas revelam colônias com esporos contidos em um esporângio. Esses organismos são de difícil cultivo, uma vez que consistem em uma célula única muito longa, e o dano a qualquer parte da célula pode limitar a capacidade de crescimento. Quando o diagnóstico é realizado precocemente, o tratamento do distúrbio subjacente, associado à administração de anfotericina B e remoção cirúrgica do tecido infectado necrosado, resulta em alguns casos de remissão e cura.

PNEUMOCYSTIS

Pneumocystis carinii é classificado como levedura com base em análises moleculares; entretanto, do ponto de vista médico, muitos ainda o consideram um protozoário ou um organismo “não classificado”. Assim, *Pneumocystis* é discutido no Capítulo 52 juntamente com os protozoários do sangue e dos tecidos.

Em 2002, os taxonomistas renomearam a espécie humana de *Pneumocystis* como *P. jiroveci* e recomenda-se que *P. carinii* seja utilizado apenas para descrever a espécie de *Pneumocystis* associada a ratos. Existem controvérsias em relação a essas modificações na nomenclatura.

FUNGOS DE MENOR IMPORTÂNCIA

PENICILLIUM MARNEFFEI

P. marneffeii é um fungo dimórfico que causa doença similar à tuberculose em pacientes com AIDS, particularmente nos países do sudeste da Ásia, como Tailândia. O organismo cresce na forma de bolor e produz um pigmento róseo a 25°C, contudo, a 37°C cresce como uma pequena levedura similar a *Histoplasma capsulatum*. Ratos do bambu são os únicos hospedeiros conhecidos. O diagnóstico é realizado pelo cultivo do organismo ou pela coloração do tecido afetado com anticorpos fluorescentes. O tratamento de escolha consiste na administração de anfotericina B por 2 semanas, seguida pela administração oral de itraconazol por 10 semanas. Recorrências podem ser evitadas com a administração prolongada de itraconazol oral.

PSEUDALLESCHERIA BOYDII

P. boydii é um bolor que causa doença principalmente em pacientes imunocomprometidos. Os achados clínicos e o aspecto microscópico das hifas septadas nos tecidos são muito semelhantes aos de *Aspergillus*. Em cultura, o aspecto dos conídios (piriformes) e a cor do micélio (marrom-acinzentado) de *P. boydii* são distintos daqueles de *Aspergillus*. O fármaco de escolha é cetoconazol ou itraconazol, uma vez que a resposta a anfotericina B é pobre. O debridamento do tecido necrosado também é importante.

FUSARIUM SOLANI

F. solani é um bolor que causa doença principalmente em pacientes neutropênicos. Febre e lesões cutâneas são as características clínicas mais comuns. O organismo é similar a *Aspergillus* pelo fato de ser um bolor com hifas septadas, que tende a invadir vasos sanguíneos. Hemoculturas frequentemente são positivas na doença disseminada. Em cultura, são observados conídios em forma de banana. Anfotericina B lipossomal é o fármaco de escolha. Cateteres de longo prazo devem ser removidos ou substituídos. Em 2006, ocorreu um surto de ceratite (infecção de córnea) por *Fusarium* em indivíduos que utilizaram determinada solução para lentes de contato.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 513. Favor, consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Micologia) e Teste seu conhecimento.

PARTE VI

Parasitologia

Os parasitas apresentam duas formas distintas: **protozoários** unicelulares e metazoários multicelulares, denominados **helmintos** ou vermes. Com finalidades médicas, os protozoários podem ser subdivididos em quatro grupos: Sarcodina (amebas), Esporozoários, Mastigophoras (flagelados) e Ciliados. Os metazoários são subdivididos em dois filios:

Platyhelminthes (vermes achatados) e Nematelminthes (vermes cilíndricos, nematódeos). O filo Platyhelminthes contém duas classes de importância médica: Cestoda (verme em fita) e Trematoda (vermes parasitas). Esta classificação é apresentada na Figura VI-1.

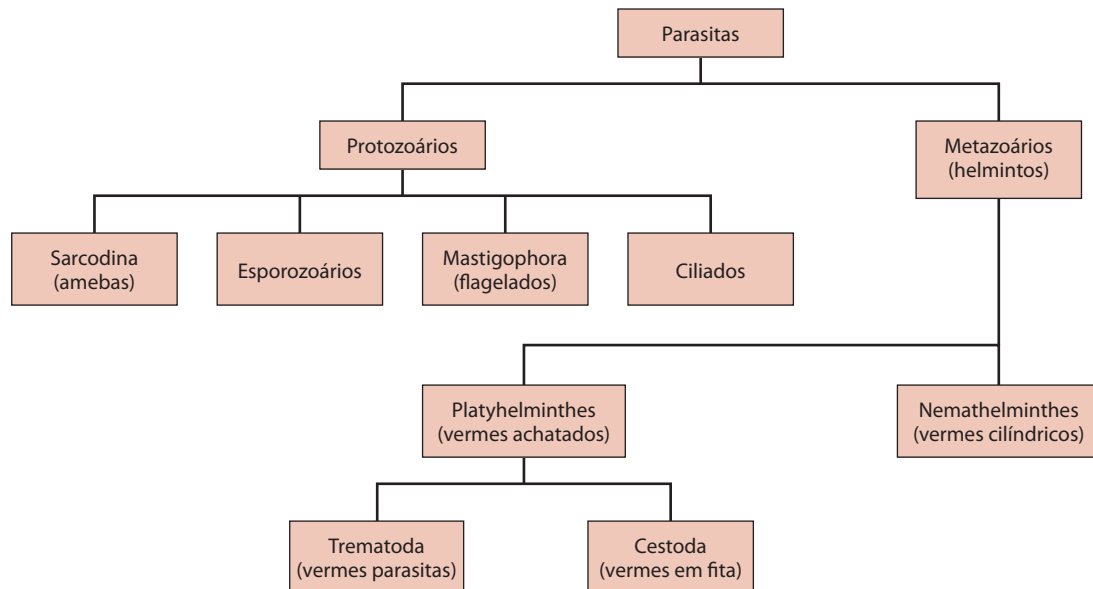


Figura VI-1 Relações entre parasitas de importância médica.

Neste livro, os principais protozoários patogênicos são reunidos de acordo com a localização corporal em que causam doenças com mais frequência. Os protozoários intestinais e urogenitais são descritos neste capítulo, enquanto os protozoários do sangue e tecidos são descritos no Capítulo 52.

(1) No interior do trato intestinal, três organismos – a ameba *Entamoeba histolytica*, o flagelado *Giardia lamblia* e a espécie de esporozoário *Cryptosporidium* – são os mais importantes.

(2) No trato urogenital, o flagelado *Trichomonas vaginalis* é o patógeno importante.

(3) Os protozoários do sangue e dos tecidos formam um grupo variado, consistindo nos flagelados *Trypanosoma* e *Leishmania* e nos esporozoários *Plasmodium* e *Toxoplasma*. O importante patógeno pulmonar oportunista, *Pneumocystis*, será discutido neste grupo, embora existam evidências moleculares sugerindo sua classificação como fungo.

Os principais protozoários patogênicos e os de menor importância são apresentados na Tabela 51-1.

Embora imigrantes e americanos vindos do exterior possam consultar médicos dos Estados Unidos por apresentarem qualquer doença parasitária, certos parasitas ocorrem com maior probabilidade fora do país. As características de protozoários de importância médica, incluindo sua ocorrência nos Estados Unidos, são descritas na Tabela 51-2.

Os estágios de importância médica do ciclo de vida dos protozoários intestinais são descritos na Tabela 51-3.

■ PROTOZOÁRIOS INTESTINAIS

ENTAMOEBA

Doença

Entamoeba histolytica causa disenteria amebiana e abscesso hepático.

Propriedades importantes

O ciclo de vida de *E. histolytica* apresenta dois estágios: a **ameba** móvel (**trofozoíto**) e o **cisto** imóvel (ver Pranchas Coloridas 41 e 42) (Figura 51-1A e B). O trofozoíto é encontrado no interior de lesões intestinais e extraintestinais, assim como nas fezes diarreicas. Os cistos predominam nas fezes não diarreicas e não são altamente resistentes, sendo prontamente mortos por fervura, mas não pela cloração dos suprimentos da água, sendo ainda removidos da água por filtração.

O cisto possui **quatro núcleos**, o que configura um critério diagnóstico importante. A partir da excitação no trato intestinal, emerge uma ameba contendo quatro núcleos, que se divide e forma oito trofozoítos. O trofozoíto maduro apresenta um único núcleo com revestimento uniforme de cromatina periférica e um nucléolo central proeminente (cariossomo).

Anticorpos são formados contra os antígenos do trofozoíto na amebíase invasiva, porém não são protetores; a infecção prévia não impede a reinfeção. Entretanto, os anticorpos são úteis para o diagnóstico sorológico.

Patogênese e epidemiologia

O organismo é adquirido pela ingestão de cistos transmitidos principalmente pela via **fecal-oral** a partir de alimentos e água contaminados. Também ocorre transmissão anal-oral, como, por exemplo, entre homossexuais masculinos. Não há **reservatório animal**. Os cistos ingeridos diferenciam-se em trofozoítos no íleo, mas tendem a colonizar o ceco e cólon.

Os trofozoítos invadem o epitélio do cólon e secretam enzimas que causam necrose localizada, ocorrendo pequena inflamação no sítio. Quando a lesão atinge a camada muscular, forma-se uma típica **úlcera em forma de “frasco”** que pode comprometer e destruir grandes áreas do epitélio

Tabela 51-1 Protozoários patogênicos importantes e de menor importância

Tipo e localização	Espécie	Doença
Principais protozoários		
Trato intestinal	<i>Entamoeba histolytica</i>	Amebíase
	<i>Giardia lamblia</i>	Giardiase
	<i>Cryptosporidium parvum</i>	Criptosporidiose
Trato urogenital	<i>Trichomonas vaginalis</i>	Tricomoníase
Sangue e tecidos	Espécies de <i>Plasmodium</i>	Malária
	<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmose
	<i>Pneumocystis carinii</i>	Pneumonia
	Espécies de <i>Trypanosoma</i>	Tripanossomíase
	<i>T. cruzi</i>	Doença de Chagas
	<i>T. gambiense</i> ¹	Doença do sono
	<i>T. rhodesiense</i> ¹	Doença do sono
	Espécies de <i>Leishmania</i>	Leishmaniose
	<i>L. donovani</i>	Calazar
	<i>L. tropica</i>	Leishmaniose cutânea ²
<i>L. mexicana</i>	Leishmaniose cutânea ²	
<i>L. braziliensis</i>	Leishmaniose mucocutânea	
Protozoários de menor importância		
Trato intestinal	<i>Balantidium coli</i>	Disenteria
	<i>Isopora belli</i>	Isosporose
	<i>Enterocytozoon bienusi</i>	Microsporidiose
	<i>Septata intestinalis</i>	Microsporidiose
	<i>Cyclospora cayetanensis</i>	Ciclosporíase
Sangue e tecidos	Espécies de <i>Naegleria</i>	Meningite
	Espécies de <i>Acanthamoeba</i>	Meningite
	<i>Babesia microti</i>	Babesiose

¹Também conhecidos como *T. brucei gambiense* e *T. brucei rhodesiense*, respectivamente.²*L. tropica* e *L. mexicana* causam leishmaniose cutânea do Velho Mundo e do Novo Mundo, respectivamente.

intestinal. A progressão até a submucosa leva à invasão da circulação portal por trofozoítos. O sítio mais frequente de doença sistêmica corresponde ao **figado**, onde são formados abscessos contendo trofozoítos.

A infecção por *E. histolytica* é encontrada em escala mundial, porém ocorre com maior frequência em países tropicais, especialmente em regiões de sanitização precária. Nos Estados Unidos, cerca de 1-2% dos indivíduos são afetados. A doença prevalece amplamente entre homossexuais masculinos.

Achados clínicos

A amebíase intestinal aguda manifesta-se como **disenteria** (i.e., diarreia sanguinolenta, contendo muco) acompanhada por desconforto abdominal inferior, flatulência e tenesmo. A amebíase crônica, com sintomas de pequena intensidade, como diarreia ocasional, emagrecimento e fadiga, também ocorre. Aproximadamente 90% dos indivíduos infectados apresentam infecções assintomáticas; contudo, podem atuar como portadores, e suas fezes contêm cistos que podem ser transmitidos a terceiros. Em alguns pacientes, uma lesão granulomatosa, denominada **ameboma**, pode se formar nas regiões cecal ou retossigmoide do cólon. As lesões podem ser similares ao adenocarcinoma de cólon, devendo ser diferenciadas deste.

O **abscesso amebiano** hepático é caracterizado por dor no quadrante superior direito, emagrecimento, febre, e fígado aumentado e doloroso. Abscessos no lobo direito podem penetrar no diafragma e causar doença pulmonar. A maioria dos casos de abscesso hepático amebiano ocorre em pacientes que não apresentaram amebíase intestinal evidente. A aspiração do abscesso hepático revela pus marrom-amarelado com consistência de **pasta de anchovas**.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico de amebíase intestinal baseia-se na observação de trofozoítos nas fezes diarreicas ou de cistos nas fezes formadas. As fezes diarreicas devem ser examinadas até uma hora após a coleta a fim de observar a motilidade ameboide dos trofozoítos. Os trofozoítos caracteristicamente contêm hemácias ingeridas. O erro mais comum de se cometer é confundir leucócitos fecais com trofozoítos. Uma vez que cistos são eliminados intermitentemente, pelo menos três amostras devem ser examinadas. Cerca de metade dos pacientes com amebíase extraintestinal apresenta exames de fezes negativos.

E. histolytica pode ser diferenciada das demais amebas por dois critérios principais. (1) O primeiro consiste na natureza do **núcleo** do trofozoíto. O núcleo de *E. histolytica* apresenta um pequeno nucléolo central e finos grânulos de

Tabela 51-2 Características de protozoários de importância médica

Organismo	Mecanismo de transmissão	Ocorrência nos Estados Unidos	Diagnóstico	Tratamento
I. Protozoários intestinais e urogenitais				
<i>Entamoeba</i>	Ingestão de cistos em alimentos	Sim	Trofozoítos ou cistos nas fezes; sorologia	Metronidazol ou tinidazol
<i>Giardia</i>	Ingestão de cistos em alimentos	Sim	Trofozoítos ou cistos nas fezes	Metronidazol
<i>Cryptosporidium</i>	Ingestão de cistos em alimentos	Sim	Cistos em cloração acidorresistente	Paromomicina pode ser útil
<i>Trichomonas</i>	Sexual	Sim	Trofozoítos em preparação a fresco	Metronidazol
II. Protozoários do sangue e tecidos				
<i>Trypanosoma</i> <i>T. cruzi</i>	Inseto reduvídeo	Rara	Esfregaço de sangue, medula óssea, xenodagnóstico	Nifurtimox
<i>T. gambiense</i> <i>T. rhodesiense</i>	Mosca tsé-tsé	Não	Esfregaço de sangue	Suramina ¹
<i>Leishmania</i> <i>L. donovani</i>	Mosquito-pólvora	Não	Medula óssea, baço ou linfonodo	Estibogluconato
<i>L. tropica</i> , <i>L. mexicana</i> , <i>L. braziliensis</i>	Mosquito-pólvora	Não	Fluido da lesão	Estibogluconato
<i>Plasmodium</i> <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i>	Mosquito <i>Anopheles</i>	Rara	Esfregaço de sangue	Cloroquina, quando sensível; também primaquina para <i>P. vivax</i> e <i>P. ovale</i>
<i>P. falciparum</i>	Mosquito <i>Anopheles</i>	Não	Esfregaço de sangue	Cloroquina, quando sensível; mefloquina ou quinino com doxiciclina, quando resistente
<i>Toxoplasma</i>	Ingestão de cistos em carne crua; contato com fezes de gatos	Sim	Sorologia; exame microscópico de tecidos; inoculação em camundongo	Sulfonamida e pirimetamina para doença congênita e pacientes imunocomprometidos
<i>Pneumocystis</i>	Inalação	Sim	Biópsia ou lavagem pulmonar	Trimetoprim-sulfametoxazol; também pentamidina ou atovaquona

¹Melarsoprol é utilizado quando há envolvimento do sistema nervoso central.

cromatina ao longo da borda da membrana nuclear; os núcleos de outras amebas são bastante distintos. (2) O segundo consiste no **tamanho do cisto e número de núcleos**. Cistos maduros de *E. histolytica* são menores que aqueles de *Entamoeba coli* e contêm quatro núcleos, ao passo que os cistos de *E. coli* possuem oito núcleos. Os trofozoítos de *Entamoeba dispar*, espécie não patogênica de *Entamoeba*, são morfologicamente indistinguíveis daqueles de *E. histolytica*; assim, um indivíduo que apresenta trofozoítos nas fezes deve receber tratamento apenas se os sintomas o justificarem. Dois testes são altamente específicos para *E. histolytica* nas fezes: um detecta antígenos de *E. histolytica*, enquanto o outro detecta ácidos nucleicos do organismo em um ensaio de PCR.

Um exame completo para cistos inclui uma preparação a fresco em salina, uma preparação a fresco corada com iodo

e uma preparação fixada corada com tricromo, em que cada uma revela aspectos diferentes da morfologia do cisto. Essas preparações também são úteis na diferenciação entre disenteria amebiana e bacilar. Nesta última, são observadas várias células inflamatórias, como leucócitos polimorfonucleares, fato não observado na disenteria amebiana.

O **teste sorológico** é útil para o diagnóstico de amebíase invasiva. O teste de hemaglutinação indireta geralmente é positivo em pacientes com doença invasiva, mas é frequentemente negativo em indivíduos assintomáticos que estão eliminando cistos.

Tratamento

O tratamento de escolha para amebíase intestinal sintomática ou abscessos hepáticos consiste em metronidazol (Flagyl) ou tinidazol. Abscessos hepáticos não necessitam de drena-

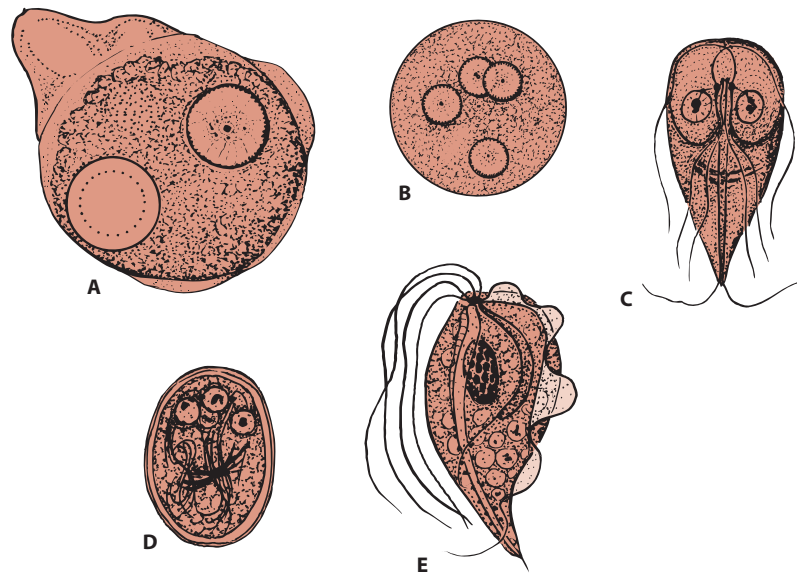


Figura 51-1 A: Trofozoíto de *Entamoeba histolytica* com uma hemácia ingerida e um núcleo (o círculo com a linha pontilhada interna representa uma hemácia). B: Cisto de *Entamoeba histolytica* com quatro núcleos. C: Trofozoíto de *Giardia lamblia*. D: Cisto de *Giardia lamblia*. E: Trofozoíto de *Trichomonas vaginalis* (1200 x).

gem. Portadores assintomáticos de cistos devem ser tratados com iodoquinol ou paromomicina.

Prevenção

A prevenção envolve evitar a contaminação fecal de alimentos e água, assim como a adoção de medidas adequadas de higiene pessoal, como lavagem das mãos. A purificação dos suprimentos municipais de água é geralmente efetiva, embora surtos de amebíase nos habitantes da cidade ainda ocorram quando a contaminação é intensa. O uso de “solo noturno” (fezes humanas) para fertilizar o solo deve ser proibido. Em regiões de infecção endêmica, os vegetais devem ser cozidos.

GIARDIA

Doença

Giardia lamblia causa giardíase.

Propriedades importantes

O ciclo de vida consiste em dois estágios, o **trofozoíto** e o **cisto** (ver Prancha Colorida 43) (Figura 51-1C e D). O trofozoíto é piriforme e apresenta dois núcleos, quatro pares de flagelos e um disco de sucção com o qual o organismo se adere à parede intestinal. O cisto oval exibe parede espessa, quatro núcleos e diversas fibras internas. Cada cisto origina dois trofozoítos durante a excitação no trato intestinal.

Patogênese e epidemiologia

A transmissão ocorre pela ingestão de cistos em alimentos e água **contaminados por fezes**. A excitação ocorre no duo-

deno, onde o trofozoíto se adere à parede intestinal, mas *não* invade. O trofozoíto causa inflamação da mucosa duodenal, acarretando **má absorção** de proteínas e gorduras.

O organismo é encontrado mundialmente; nos Estados Unidos, cerca de 5% dos espécimes fecais contêm cistos de *Giardia*. Aproximadamente metade dos indivíduos infectados são portadores assintomáticos, que excretam cistos durante anos. A deficiência de IgA predispõe à infecção sintomática.

Além de endêmica, a giardíase ocorre em surtos relacionados a suprimentos de água contaminada. A cloração não mata os cistos, entretanto a filtração promove sua remoção. Pessoas que fazem trilha e ingerem água de riachos não tratada frequentemente são infectadas. Várias espécies de mamíferos, assim como os humanos, atuam como reservatórios; eles eliminam cistos nas fezes, os quais contaminam as fontes de água. A giardíase é comum em homossexuais masculinos, como resultado do contato oral-anal. Sua incidência é alta também em crianças de creches e entre pacientes de hospitais psiquiátricos.

Achados clínicos

Diarreia aquosa (não sanguinolenta) e fétida é acompanhada por náusea, anorexia, flatulência e cólicas abdominais, sintomas que persistem por semanas ou meses, não ocorrendo febre.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é realizado pela observação de trofozoítos ou cistos, ou ambos, nas fezes diarréicas. Em fezes formadas, por exemplo, em portadores assintomáticos, apenas cistos

Tabela 51-3 Estágios de importância médica do ciclo de vida de protozoários intestinais

Organismo	Inseto vetor	Estágio que infecta humanos	Estágio(s) mais associado(s) à doença em humanos	Estágio(s) importante(s) fora dos humanos
<i>Entamoeba</i>	Nenhum	Cisto	Trofozoítos causam diarreia sanguinolenta e abscessos hepáticos	Cisto
<i>Giardia</i>	Nenhum	Cisto	Trofozoítos causam diarreia aquosa	Cisto
<i>Cryptosporidium</i>	Nenhum	Cisto	Trofozoítos causam diarreia aquosa	Cisto
<i>Trichomonas</i>	Nenhum	Trofozoíto	Trofozoítos causam secreção vaginal	Nenhum

são observados. Um teste de ELISA, que detecta antígenos da parede de cistos de *Giardia* nas fezes, também é bastante útil.

Quando o exame microscópico das fezes é negativo, deve ser realizado o **teste do cordão**, que consiste na deglutição de um cordão com um peso até o cordão atingir o duodeno. Os trofozoítos aderem-se ao cordão e podem ser visualizados após a remoção deste. Não há testes sorológicos disponíveis.

Tratamento

O tratamento de escolha consiste em metronidazol (Flagyl) ou hidrocloreto de quinacrina.

Prevenção

A prevenção envolve a ingestão de água fervida, filtrada ou iodada, em regiões endêmicas ou durante a realização de trilhas. Não há fármacos profiláticos ou vacinas.

CRYPTOSPORIDIUM

Doença

Cryptosporidium parvum causa criptosporidiose, cujo principal sintoma é a diarreia. A diarreia é mais severa em pacientes **imunocomprometidos**, como, por exemplo, aqueles portadores do vírus que causa a AIDS.

Propriedades importantes

Alguns aspectos do ciclo de vida permanecem incertos, mas os seguintes estágios foram identificados. Oocistos liberam esporozoítos, que formam trofozoítos. Seguem-se diversos estágios, envolvendo a formação de esquizontes e merozoítos. Eventualmente, formam-se microgametas e macrogametas; estes se unem e produzem um zigoto, o qual se diferencia em um oocisto. Esse ciclo exibe várias características comuns a outros esporozoários, por exemplo, *Isopora*. Taxonomicamente, *Cryptosporidium* pertence à subclasse Coccidia.

Patogênese e epidemiologia

O organismo é adquirido pela transmissão **fecal-oral** de oocistos de origem humana ou animal. A excitação dos oocistos ocorre no intestino delgado, onde os trofozoítos (e outras formas) aderem-se à parede intestinal. Não ocorre invasão. O jejuno é o sítio mais intensamente infestado. A patogê-

nese da diarreia é desconhecida, não tendo sido identificada qualquer toxina.

Criptosporídios causam diarreia em nível mundial. Grandes surtos de diarreia causada por criptosporídios em diversas cidades dos Estados Unidos são atribuídos à purificação inadequada da água potável.

Achados clínicos

Em pacientes imunocomprometidos, a doença manifesta-se principalmente na forma de **diarreia** aquosa não sanguinolenta, causando grande perda de fluidos. Os sintomas persistem por longos períodos em pacientes imunocomprometidos, enquanto são autolimitantes em pacientes imunocompetentes. Embora pacientes imunocomprometidos geralmente não morram de criptosporidiose, a perda de fluidos e má nutrição são severamente debilitantes.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é realizado pela observação de oocistos em esfregaços fecais corados pelo método acidorresistente de Kinyoun modificado. Testes sorológicos não estão disponíveis.

Tratamento e prevenção

Não há terapia efetiva com fármacos para pacientes imunocomprometidos, embora a paromomicina possa ser útil na redução da diarreia. O uso de nitazoxanida foi aprovado para o tratamento de diarreia causada por *C. parvum* em crianças com idades entre 1 e 11 anos.

Os sintomas são autolimitantes em pacientes imunocompetentes. Não há vacina ou outras formas específicas de prevenção. A purificação dos suprimentos de água, incluindo filtração para remover os cistos, que são resistentes ao cloro utilizado para a desinfecção, pode impedir a criptosporidiose.

■ PROTOZOÁRIO UROGENITAL

TRICHOMONAS

Doença

Trichomonas vaginalis causa tricomoníase.

Propriedades importantes

T. vaginalis é um organismo piriforme, com núcleo central e quatro flagelos anteriores (ver Prancha Colorida 44) (Figura 51-1E). Apresenta membrana ondulante que se estende por cerca de dois terços de seu comprimento. O organismo é encontrado **apenas como trofozoíto**, não existindo em forma de cisto.

Patogênese e epidemiologia

O organismo é transmitido por contato sexual e, portanto, não há necessidade da forma duradoura em cisto. As principais localizações do organismo são a vagina e a próstata.

A tricomoníase é uma das infecções mais comuns no mundo. Nos Estados Unidos, aproximadamente 25-50% das mulheres albergam o organismo. A frequência de doença sintomática é maior entre mulheres sexualmente ativas na faixa de 30 anos, sendo menos frequente em mulheres após a menopausa.

Achados clínicos

Em mulheres infectadas, ocorre secreção vaginal aquosa, fétida e esverdeada, acompanhada de prurido e ardor. Em homens, a infecção geralmente é assintomática; contudo, cerca de 10% dos homens infectados apresentam uretrite.

Diagnóstico laboratorial

Preparações a fresco de secreções vaginais (ou de próstata) revelam trofozoítos piriformes com típica motilidade em solavancos. Não há teste sorológico.

Tratamento e prevenção

Metronidazol (Flagyl) é o fármaco de escolha para ambos os parceiros, a fim de prevenir-se a reinfecção. A manutenção do pH vaginal baixo é também útil. O uso de preservativos limita a transmissão já que não há ainda fármaco profilático ou vacina.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 515. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Parasitologia) e Teste seu conhecimento.

Os organismos de importância médica desta categoria de protozoários consistem nos esporozoários *Plasmodium* e *Toxoplasma*, assim como os flagelados *Trypanosoma* e *Leishmania*. Neste livro, *Pneumocystis* é discutido como protozoário, uma vez que, do ponto de vista médico, é considerado como tal. Entretanto, dados moleculares indicam que *Pneumocystis* se relaciona às leveduras, como *Saccharomyces cerevisiae*. A Tabela 51-2 resume diversas características importantes desses protozoários do sangue e dos tecidos, cujos estágios de importância médica do ciclo de vida são descritos na Tabela 52-1.

PLASMODIUM

Doença

A malária é causada por quatro plasmódios: *Plasmodium vivax*, *Plasmodium ovale*, *Plasmodium malariae* e *Plasmodium falciparum*. *P. vivax* e *P. falciparum* são causas mais comuns de malária que *P. ovale* e *P. malariae*. Em escala mundial, a malária é uma das doenças infecciosas mais comuns e uma das principais causas de morte.

Propriedades importantes

O vetor e hospedeiro definitivo de plasmódios é o **mosquito *Anopheles* fêmea** (somente a fêmea é hematófaga). Existem duas fases no ciclo de vida: o ciclo sexuado, que ocorre principalmente em mosquitos, e o ciclo assexuado, que ocorre em humanos, os hospedeiros intermediários.¹

O ciclo sexuado é denominado **esporogonia**, uma vez que são produzidos esporozoítos, e o ciclo assexuado é de-

nominado **esquizogonia**, uma vez que são produzidos esquizontes.

O ciclo de vida em humanos é iniciado com a introdução de esporozoítos no sangue a partir da saliva contida na picada do mosquito. Os esporozoítos são captados por hepatócitos no decorrer de 30 minutos. Essa fase “exoe-ritrocítica” consiste na multiplicação e diferenciação das células em **merozoítos**. *P. vivax* e *P. ovale* produzem uma forma latente (**hipnozoíto**) no fígado; essa forma é responsável pelas recorrências observadas na malária vivax e no ovale.¹

Os merozoítos são liberados pelas células hepáticas e infectam hemácias. Durante a fase eritrocítica, o organismo diferencia-se em um trofozoíto anelar (ver Prancha Colorida 45) (Figura 52-1A-F). A forma anelar cresce e assume forma amebóide e, em seguida, diferencia-se em um esquizonte preenchido por merozoítos. Após a liberação, os merozoítos infectam outros eritrócitos. Esse ciclo no interior das hemácias repete-se em intervalos regulares, típicos para cada espécie. A liberação periódica de merozoítos causa os típicos sintomas recorrentes de calafrios, febre e suores observados em pacientes com malária.

O ciclo sexuado inicia-se nas hemácias humanas quando alguns merozoítos desenvolvem-se em gametócitos masculinos e outros em gametócitos femininos (ver Prancha Colorida 46). As hemácias contendo gametócitos são ingeridas pelo mosquito *Anopheles* fêmea e, no interior do intestino, produzem um macrogameta feminino e oito microgametas masculinos similares a espermatozoides. Após a fertilização, o zigoto diploide diferencia-se em um oocineto móvel que estabelece contato íntimo com a parede intestinal, onde se desenvolve em um oocisto, no interior do qual são produzidos vários esporozoítos haploides. Os esporozoítos são liberados e migram para as glândulas salivares, prontos para

¹ Em humanos, o ciclo sexuado é iniciado com a formação de gametócitos no interior de hemácias (gametogonia), sendo completado nos mosquitos com a fusão dos gametas masculino e feminino, formação de oocistos e produção de vários esporozoítos (esporogonia).

Tabela 52-1 Estágios de importância médica do ciclo de vida de protozoários do sangue e tecidos

Organismo	Vetor inseto	Estágio que infecta humanos	Estágio(s) nos humanos mais associado(s) à doença	Importante(s) estágio(s) fora(s) aos humanos
<i>Plasmodium</i>	Mosquito fêmea (<i>Anopheles</i>)	Esporozoítos na saliva do mosquito	Trofozoítos e merozoítos nas hemácias	Mosquito ingere gametócitos→ fundem-se formando zigoto→ oocineto→ esporozoítos
<i>Toxoplasma</i>	Nenhum	Cisto tissular (pseudocistos) em carne malcozida ou oocistos em fezes de gatos	Trofozoítos de multiplicação rápida (taquizoítos) no interior de vários tipos celulares; taquizoítos podem atravessar a placenta e infectar o feto; trofozoítos de multiplicação lenta (bradizoítos) em cistos tissulares	O gato ingere cistos tissulares contendo bradizoítos→ gametas→ oocineto→ oocistos nas fezes
<i>Pneumocystis</i>	Nenhum	Incerto; provavelmente cistos	Cistos	Nenhum conhecido
<i>Trypanosoma cruzi</i>	Inseto reduvídeo (<i>Triatoma</i>)	Tripomastigota nas fezes do inseto	Amastigotas no músculo cardíaco e neurônios	O inseto ingere tripomastigotas no sangue humano→ epimastigota→ tripomastigota
<i>Trypanosoma gambiense</i> e <i>T. rhodesiense</i>	Mosca tsé-tsé (<i>Glossina</i>)	Tripomastigota da saliva da mosca	Tripomastigotas no sangue e cérebro	A mosca ingere tripomastigotas no sangue humano→ epimastigota→ tripomastigota
<i>Leishmania donovani</i>	Mosquito-pólvora (<i>Phlebotomus</i> e <i>Lutzomyia</i>)	Promastigotas da saliva da mosca	Amastigotas em macrófagos no baço, fígado e medula óssea	A mosca ingere macrófagos contendo amastigotas→ promastigotas
<i>Leishmania tropica</i> e outros	Mosquito-pólvora (<i>Phlebotomus</i> e <i>Lutzomyia</i>)	Promastigotas da saliva da mosca	Amastigotas em macrófagos da pele	A mosca ingere macrófagos contendo amastigotas→ promastigotas

completarem o ciclo quando o mosquito realiza novo repasto sanguíneo.

Uma característica muito importante de *P. falciparum* é a **resistência à cloroquina**. Linhagens resistentes à cloroquina atualmente predominam na maioria das regiões mundiais onde a malária é endêmica. A resistência à cloroquina é mediada por uma mutação no gene que codifica o transportador de cloroquina da membrana celular do organismo.

Patogênese e epidemiologia

A maioria dos achados patológicos da malária resulta da **destruição de hemácias**. As hemácias são destruídas pela liberação dos merozoítos, bem como pela ação do baço, que inicialmente sequestra as hemácias infectadas e, em seguida, provoca a sua lise. A característica esplenomegalia observada na malária é decorrente da congestão de sinusoides com eritrócitos, associada à hiperplasia de linfócitos e macrófagos.

A malária causada por *P. falciparum* é **mais grave** que aquela causada por outros plasmódios. Ela é caracterizada por infecção de quantidade significativamente maior de hemácias do que nas outras espécies de malária e pela oclusão dos capilares por agregados de hemácias parasitadas, o que acarreta hemorragia e necrose de risco à vida, particularmen-

te no cérebro (malária cerebral). Além disso, ocorre hemólise acentuada e dano renal, com resultante hemoglobinúria. A coloração escura da urina do paciente deu origem ao termo “febre hemoglobinúrica”. A hemoglobinúria pode levar à insuficiência renal aguda.

A duração do ciclo de febre é de 72 horas para *P. malariae* e 48 para os demais plasmódios. A doença causada por *P. malariae* é denominada malária quartã, uma vez que recorre a cada quatro dias, enquanto a malária causada pelos demais organismos é denominada malária terçã, uma vez que recorre a cada três dias. A malária terçã é subdividida em malária maligna, causada por *P. falciparum*, e malária benigna, causada por *P. vivax* e *P. ovale*.

P. falciparum causa um alto grau de parasitemia por ser capaz de infectar hemácias de todas as idades. Contrariamente, *P. vivax* infecta apenas reticulócitos e *P. malariae* infecta apenas hemácias maduras; portanto, produzem menores níveis de parasitas no sangue. Indivíduos com traço falciforme (heterozigotos) estão protegidos contra malária porque suas hemácias exibem baixa atividade de ATPase e não produzem energia suficiente para sustentar o crescimento do parasita. Indivíduos homozigotos para anemia falciforme também se encontram protegidos, contudo raramente sobrevivem tempo suficiente para se beneficiarem.

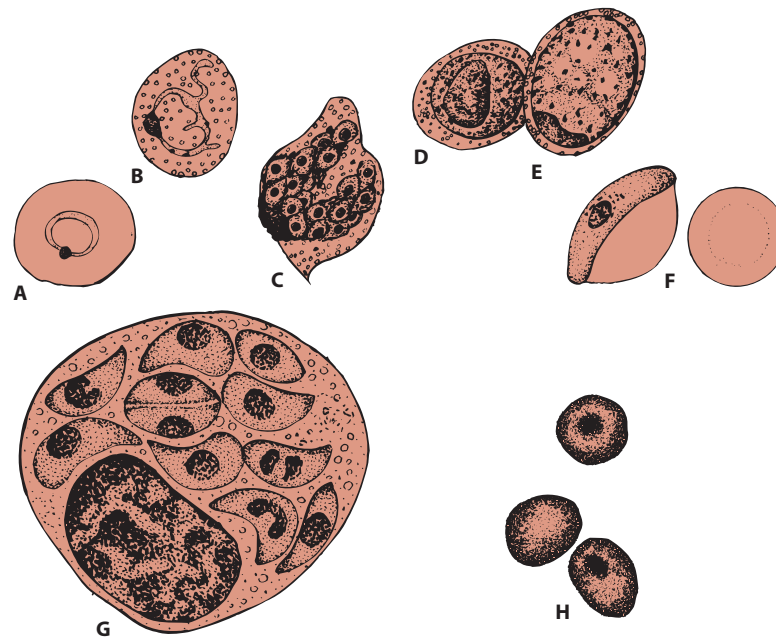


Figura 52-1 **A:** Trofozoíto de *Plasmodium vivax* em anel-sinete no interior de uma hemácia. **B:** Trofozoíto amebóide de *Plasmodium vivax* no interior de uma hemácia, exibindo pontos de Schüffner. **C:** Esquizonte maduro de *Plasmodium vivax* com merozoítos internos. **D:** Microgametócito de *Plasmodium vivax*. **E:** Macrogametócito de *Plasmodium vivax*. **F:** Gametócito em “forma de banana” de *Plasmodium falciparum* ligado a uma hemácia fantasma. **G:** Trofozoítos de *Toxoplasma gondii* no interior de um macrófago. **H:** Cistos de *Pneumocystis carinii*. (A-G, 1200 x; H, 800 x.)

O receptor de *P. vivax* é o antígeno do grupo sanguíneo Duffy. Indivíduos homocigotos recessivos para os genes que codificam esta proteína são resistentes à infecção por *P. vivax*. Mais de 90% dos indivíduos negros da África Ocidental, bem como vários dos seus descendentes americanos, não produzem o antígeno Duffy e, portanto, são resistentes à malária vivax.

Indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) também são protegidos contra os efeitos severos da malária falcípara. A deficiência de G6PD consiste em uma hemoglobinopatia associada a X, encontrada com alta frequência em regiões tropicais onde a malária é endêmica. Homens e mulheres portadores do gene mutado estão protegidos contra malária.

A malária é transmitida principalmente por picadas de mosquitos, embora a transmissão através da placenta, em transfusões de sangue, e por uso de fármacos injetáveis também ocorra.

A imunidade parcial, baseada em anticorpos humorais que bloqueiam a invasão de hemácias por merozoítos, ocorre em indivíduos infectados. Também ocorre pequena parasitemia e sintomas pouco intensos, condição denominada **pré-munição**. Contrariamente, um indivíduo não imune, como aquele que viaja pela primeira vez a uma região onde a malária falcípara é endêmica, encontra-se sob risco de doença severa e de risco à vida.

Em nível mundial, mais de 200 milhões de pessoas apresentam malária, e mais de um milhão morre a cada ano, tornando-a a doença infecciosa letal mais comum. A doença ocorre principalmente em regiões tropicais e subtropicais, especialmente na Ásia, África e América Central e do Sul. Nos Estados Unidos, a malária é observada em americanos que viajam para regiões de infecção endêmica sem realizarem procedimentos quimioprotetivos adequados, bem como em imigrantes de áreas de infecção endêmica. A doença não é endêmica nos Estados Unidos. Certas regiões do sudeste asiático, da América do Sul do leste da África são particularmente afetadas por linhagens de *P. falciparum* resistentes à cloroquina. Indivíduos que residiram ou viajaram para regiões onde ocorre malária devem procurar atendimento médico caso apresentem doença febril até 3 anos após deixarem a região.

Achados clínicos

A malária manifesta-se pelo estabelecimento súbito de febre e calafrios, acompanhados de cefaleia, mialgias e artralgias, cerca de duas semanas após a picada do mosquito. Inicialmente, na doença, a febre pode ser contínua; o ciclo periódico típico não se desenvolve por vários dias a partir da manifestação. O pico de febre, que pode atingir 41°C, é frequentemente acompanhado por tremores, náusea, vômito e dor abdominal. A febre é seguida por sudorese intensa. Os

pacientes geralmente sentem-se bem entre os episódios febris. A esplenomegalia é observada na maioria dos pacientes, enquanto a hepatomegalia ocorre em aproximadamente um terço. A anemia é intensa.

A malária não tratada causada por *P. falciparum* é potencialmente de risco à vida devido ao extenso dano cerebral (malária cerebral) e renal (febre hemoglobinúrica). A malária causada pelos outros três plasmódios é geralmente auto-limitante e apresenta baixa taxa de mortalidade. Contudo, recorrências de malária por *P. vivax* e *P. ovale* podem ocorrer vários anos após a enfermidade inicial devido à presença de hipnozoítos latentes no fígado.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é realizado pelo exame microscópico do sangue, utilizando esfregaços **espessos** e **delgados** corados por Giemsa. O esfregaço espesso é utilizado para detectar a presença de organismos, enquanto o esfregaço delgado é utilizado para identificar a espécie. A identificação da espécie é importante, uma vez que o tratamento de diferentes espécies pode ser distinto. Trofozoítos em forma de anel podem ser observados no interior das hemácias infectadas. Os gametócitos de *P. falciparum* exibem **forma em meia-lua** (“forma de banana”), enquanto aqueles dos demais plasmódios são esféricos (Figura 52-1F). Quando mais de 5% das hemácias possuem parasitas, o diagnóstico geralmente corresponde à malária por *P. falciparum*.

Quando os esfregaços de sangue não esclarecem o diagnóstico, um teste de PCR para ácidos nucleicos de *Plasmodium*, ou um teste de ELISA para uma proteína específica de *P. falciparum*, podem ser úteis.

Tratamento

A cloroquina é o fármaco de escolha para a malária aguda causada por linhagens sensíveis. A cloroquina mata os merozoítos, reduzindo, assim, a parasitemia, porém não afeta os hipnozoítos de *P. vivax* e *P. ovale* presentes no fígado, que são mortos por primaquina, que deve ser utilizada para prevenir recorrências. Primaquina pode induzir hemólise severa em indivíduos com deficiência de G6PD, de modo que devem ser realizados testes para essa enzima antes da administração do fármaco.

Para linhagens de *P. falciparum* resistentes à cloroquina, é utilizada mefloquina ou uma combinação de quinino e doxiciclina. Uma combinação de atovaquona e proguanil (Malarona), em dose fixa, pode ser utilizada para o tratamento de malária causada por *P. falciparum* resistentes à cloroquina. Linhagens de *P. falciparum* resistentes à cloroquina e mefloquina emergiram em alguns países, por exemplo, na Tailândia. Em casos severos, especialmente de malária falcipara, a administração endovenosa de quinidina (ou quinino) associada a outro fármaco antimalárico, como doxiciclina ou clindamicina, deve ser utilizada. Observe que, nos Estados Unidos, há disponibilidade de quinidina, mas não de quinino.

Fora dos Estados Unidos, as artemisininas, como artesunato ou artemeter, são utilizadas em combinação com outros fármacos antimaláricos. As artemisininas são de baixo custo, apresentam poucos efeitos colaterais, e os plasmódios não desenvolveram resistência a elas. Até o momento, as artemisininas não estão disponíveis nos Estados Unidos.

Prevenção

A **quimioprofilaxia** da malária para indivíduos que viajam a regiões onde *P. falciparum* resistentes à cloroquina são endêmicos consiste em mefloquina ou doxiciclina. Uma combinação de atovaquona e proguanil (Malarone) em dose fixa pode também ser utilizada. A cloroquina deve ser utilizada em regiões onde *P. falciparum* é sensível ao fármaco. Indivíduos que viajam para regiões onde são encontrados os outros três plasmódios devem receber cloroquina 2 semanas antes da chegada, prosseguindo por 6 semanas após a partida. Esse procedimento deve ser acompanhado por um curso de 2 semanas de primaquina quando a exposição foi alta. A primaquina causará a morte dos hipnozoítos de *P. vivax* e *P. ovale*.

Outras medidas preventivas incluem o uso de mosquiteiros, telas em janelas, vestuário protetor e repelentes de insetos. Os mosquitos alimentam-se do anoitecer até a aurora, de modo que a proteção é particularmente importante durante a noite. Medidas preventivas comunitárias são voltadas para a redução da população de mosquitos. Diversos inseticidas, como DDT, não são mais efetivos, uma vez que os mosquitos desenvolveram resistência. A drenagem de águas estagnadas de pântanos e canais reduz as áreas de procriação. Não existe vacina.

TOXOPLASMA

Doença

Toxoplasma gondii causa toxoplasmose, incluindo a toxoplasmose congênita.

Propriedades importantes

O hospedeiro definitivo é o **gato doméstico** e outros felinos; humanos e outros mamíferos são hospedeiros intermediários. A infecção em humanos é iniciada pela **ingestão de cistos** em carne malcozida ou pelo contato com fezes de gatos. No intestino delgado, os cistos rompem-se e liberam formas que invadem a parede intestinal, onde são ingeridas por macrófagos e diferenciam-se em trofozoítos de multiplicação rápida (**taquizoítos**), que matam as células e infectam outras células (ver Prancha Colorida 47) (Figura 52-2G). A imunidade mediada por células geralmente limita a disseminação dos taquizoítos, e os parasitas penetram em células hospedeiras no cérebro, nos músculos e em outros tecidos, onde se desenvolvem em cistos, no interior dos quais os parasitas multiplicam-se lentamente. Essas formas são denominadas **bradizoítos**. Esses cistos tissulares são tanto uma importante

característica diagnóstica como fonte de organismos quando os cistos tissulares se rompem em um paciente imunocomprometido.

O ciclo no interior do gato é iniciado pela ingestão de cistos em carne crua, por exemplo, camundongos. Bradizoítos são liberados dos cistos no intestino delgado, infectam as células mucosas e diferenciam-se em gametócitos masculinos e femininos, cujos gametas fundem-se formando oocistos que são excretados nas fezes do gato. O ciclo é completado quando solo contaminado por fezes de gato é acidentalmente ingerido. A infecção humana geralmente ocorre pela ingestão de carne malcozida, por exemplo, carneiro e porco, de animais que foram alimentados no solo contaminado por fezes de gatos infectados.

Patogênese e epidemiologia

T. gondii é geralmente adquirido pela ingestão de cistos presentes na carne malcozida ou nas fezes de gatos.

A **transmissão transplacentária** da mãe infectada para o feto também ocorre. Não ocorre transmissão de humano para humano, exceto a transmissão transplacentária. Após a infecção do epitélio intestinal, os organismos disseminam-se para outros órgãos, especialmente cérebro, pulmões, fígado e olhos. A progressão da infecção é geralmente limitada por um sistema imunocompetente. A **imunidade mediada por células** desempenha o principal papel, embora anticorpos circulantes intensifiquem a morte dos organismos. A maioria das infecções iniciais é assintomática. Quando contidos, os organismos persistem como cistos no interior dos tecidos. Não há inflamação, e o indivíduo permanece saudável, exceto quando a imunossupressão permite a ativação dos organismos nos cistos.

A **infecção congênita** do feto ocorre *apenas* quando a mãe é infectada durante a gestação. Se ela for infectada antes da gestação, o organismo estará na forma de cisto e trofozoítos não atravessarão a placenta. Se a mãe for reinfectada durante a gestação, porém apresentar imunidade decorrente de uma infecção anterior, não transmitirá o organismo à criança. Aproximadamente um terço das mães infectadas durante a gestação gera bebês infectados; entretanto, somente 10% destas crianças são sintomáticas.

A infecção por *T. gondii* ocorre em escala mundial. Análises sorológicas revelam que, nos Estados Unidos, são encontrados anticorpos em 5-50% dos indivíduos de regiões variadas. A infecção geralmente é esporádica, embora ocorram surtos associados à ingestão de carne crua ou água contaminada. Aproximadamente 1% dos gatos domésticos dos Estados Unidos elimina cistos de *Toxoplasma*.

Achados clínicos

A maioria das infecções primárias em adultos imunocompetentes é assintomática, porém algumas são semelhantes à mononucleose infecciosa, exceto pelo fato de o teste de anticorpos heterófilos ser negativo. A infecção congênita pode

resultar em aborto, natimorto, ou doença neonatal com encefalite, **coriorretinite** e hepatoesplenomegalia. Febre, icterícia e **calcificações intracranianas** são também observadas. A maioria dos recém-nascidos infectados é assintomática; contudo, a coriorretinite ou a deficiência mental podem se desenvolver em algumas crianças após meses ou anos. A infecção congênita por *Toxoplasma* é uma das principais causas de cegueira em crianças. Em pacientes com imunidade mediada por células reduzida (p. ex., pacientes com AIDS), ocorre doença disseminada de risco à vida, principalmente encefalite.

Diagnóstico laboratorial

Para o diagnóstico de infecções agudas e congênicas é utilizado um ensaio de imunofluorescência para **anticorpos IgM**. IgM é utilizada no diagnóstico de infecção congênita, uma vez que a IgG pode ser de origem materna. Testes para anticorpos IgG podem ser utilizados no diagnóstico de infecções agudas quando for observado um aumento significativo no título de anticorpos em soros pareados.

O exame microscópico de preparações coradas por Giemsa revela trofozoítos em forma de crescente durante as infecções agudas. Cistos podem ser observados em tecidos. O organismo pode ser cultivado em cultura celular. A inoculação em camundongos pode confirmar o diagnóstico.

Tratamento

A toxoplasmose congênita, quer sintomática quer assintomática, deve ser tratada com uma combinação de sulfadiazina e pirimetamina. Esses fármacos também constituem o tratamento de escolha para a doença disseminada em pacientes imunocomprometidos. Em um indivíduo imunocompetente, a toxoplasmose aguda geralmente é autolimitante, mas qualquer paciente com coriorretinite deve ser tratado.

Prevenção

A forma mais eficaz para prevenir a toxoplasmose consiste na cocção adequada da carne para matar os cistos. Gestantes devem evitar o consumo de carne malcozida e o contato com gatos. Elas devem privar-se de limpar os recipientes de dejetos dos gatos. Gatos não devem ser alimentados com carne crua.

PNEUMOCYSTIS

Doença

Pneumocystis carinii é uma importante causa de pneumonia em indivíduos imunocomprometidos. Em 2002, os taxonomistas renomearam a espécie humana de *Pneumocystis* como *P. jiroveci* e recomendaram o uso de *P. carinii* apenas para descrever a espécie de *Pneumocystis* de ratos. Existem algumas controvérsias envolvendo essa alteração na denominação e, neste livro, utilizamos a denominação *P. carinii*.

Propriedades importantes

A classificação e o ciclo de vida de *Pneumocystis* são incertos. Diversos aspectos de sua bioquímica indicam tratar-se de uma levedura, embora também apresente várias atributos de um protozoário. Uma análise de sequências de rRNA, publicada em 1988, indica que *Pneumocystis* deveria ser classificado como um **fungo** relacionado às leveduras, como *Saccharomyces cerevisiae*. Análises subsequentes de DNA mitocondrial e de várias enzimas sustentam a ideia de *Pneumocystis* ser um fungo. Contudo, ele não apresenta ergosterol em suas membranas como os fungos, mas apresenta colesterol.

Do ponto de vista médico, ele ainda é considerado um protozoário. Em tecidos, apresenta-se na forma de um cisto semelhante aos cistos de protozoários (ver Prancha Colorida 48). A aceitação de sua classificação como fungo foi retardada pelo fato de não crescer em meios fúngicos e de fármacos antifúngicos serem ineficazes.

As espécies de *Pneumocystis* são encontradas em animais domésticos, como cavalos e carneiros, assim como em uma variedade de roedores, mas acredita-se que esses animais não sejam reservatórios da infecção humana. Acredita-se que cada espécie de mamífero apresente sua própria espécie de *Pneumocystis*.

As espécies de *Pneumocystis* apresentam uma importante glicoproteína de superfície que exibe significativa variação antigênica, de maneira similar àquela de *Trypanosoma brucei*. As espécies de *Pneumocystis* possuem múltiplos genes que codificam essas proteínas de superfície, porém, em um determinado momento, apenas um é expresso. Esse processo de rearranjos programados foi originalmente observado em *T. brucei*.

Patogênese e epidemiologia

A transmissão ocorre por **inalação**, e a infecção ocorre predominantemente nos pulmões. A presença de cistos nos alvéolos induz uma resposta inflamatória que consiste principalmente em plasmócitos, resultando em um exsudato espumoso que bloqueia a troca de oxigênio. (A presença de plasmócitos originou a denominação “pneumonia de plasmócitos”.) O organismo não invade o tecido pulmonar.

A pneumonia ocorre quando as defesas do hospedeiro, por exemplo, o número de células T CD4-positivas (auxiliares), estão reduzidas. Esse fato é responsável pela maior incidência de pneumonia por *Pneumocystis* em pacientes com AIDS, assim como em crianças prematuras ou debilitadas. Surto hospitalares não ocorrem e pacientes com pneumonia por *Pneumocystis* não são isolados.

P. carinii exibe distribuição mundial. Estima-se que 70% dos indivíduos foram infectados. Nos Estados Unidos, a maioria das crianças com cinco anos de idade apresenta anticorpos contra esse organismo. A infecção assintomática é, portanto, bastante comum. Antes do advento da terapia imunossupressora, a pneumonia por *Pneumocystis* era

raramente observada nos Estados Unidos. Sua incidência acompanha o aumento da imunossupressão e a elevação no número de casos de AIDS.

A maioria das infecções por *Pneumocystis* em pacientes com AIDS consiste em infecção nova, e não uma reativação de infecção latente anterior. Essa conclusão baseia-se na observação de que *Pneumocystis* recuperados de pacientes com AIDS exibem resistência a fármacos não administrados ao paciente.

Achados clínicos

O súbito estabelecimento de febre, tosse não produtiva, dispnéia e taquipnéia é típico de pneumonia por *Pneumocystis*. Chiados e ronos bilaterais são auscultados, e o raio X de tórax revela uma pneumonia intersticial difusa com infiltrados bilaterais com aspecto de “vidro fosco” bilateralmente. Em crianças pequenas, a doença geralmente se estabelece de forma mais gradativa. Infecções extrapulmonares por *Pneumocystis* ocorrem nos estágios tardios da AIDS e afetam principalmente o fígado, o baço, os linfonodos e a medula óssea. A taxa de mortalidade da pneumonia por *Pneumocystis* não tratada aproxima-se a 100%.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é realizado pela observação dos típicos cistos ao exame microscópico de tecido pulmonar ou de fluidos obtidos por broncoscopia, lavagem brônquica ou biópsia pulmonar aberta (Figura 52-1H), sendo o escarro geralmente menos adequado. Os cistos podem ser visualizados com metenamina-prata, Giemsa ou outros corantes de tecidos. A coloração com anticorpos fluorescentes é também comumente utilizada para o diagnóstico. O organismo cora-se fracamente pela coloração de Gram. Não existem testes sorológicos, e o organismo não foi cultivado em cultura. Testes de PCR estão em desenvolvimento.

Tratamento

O tratamento de escolha consiste em uma combinação de trimetoprim e sulfametoxazol (Bactrim, Septra). Pentamidina e atovaquona são fármacos alternativos.

Prevenção

Trimetoprim-sulfametoxazol ou pentamidina em aerossol devem ser utilizadas como quimioprofilaxia em pacientes cuja contagem de CD4 encontra-se abaixo de 200.

TRYPANOSOMA

O gênero *Trypanosoma* inclui três patógenos principais: *Trypanosoma cruzi*, *Trypanosoma gambiense* e *Trypanosoma rhodesiense*.²

² Taxonomicamente, os últimos dois organismos são espécies morfológicamente idênticas denominadas *T. brucei gambiense* e *T. brucei rhodesiense*, porém aqui utilizamos as denominações abreviadas.

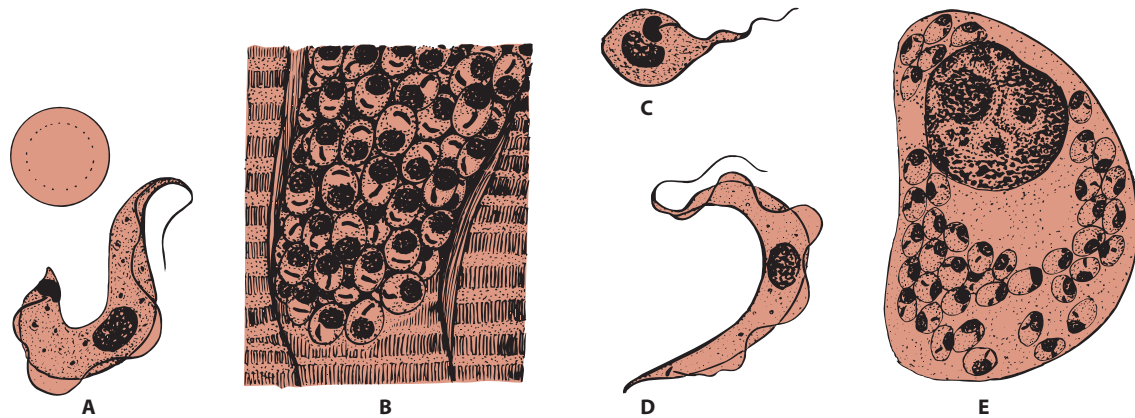


Figura 52-2 **A:** Tripomastigota de *Trypanosoma cruzi* encontrado em sangue humano. 1200 x. **B:** Amastigotas de *Trypanosoma cruzi* encontrados em músculo cardíaco. 850 x. **C:** Epimastigota de *Trypanosoma cruzi* encontrado em inseto reduvídeo. 1200 x. **D:** Tripomastigota de *Trypanosoma brucei gambiense* ou *rhodesiense* encontrado em sangue humano. 1200 x. **E:** Amastigotas de *Leishmania donovani* encontrados no interior de macrófagos esplênicos. 1000 x. (O círculo com a linha pontilhada interna representa uma hemácia.)

1. *Trypanosoma cruzi*

Doença

T. cruzi é o agente da doença de Chagas (tripanosomíase americana).

Propriedades importantes

O ciclo de vida envolve o **inseto reduvídeo** (*Triatoma*, barbeiro ou besouro beijador) como vetor e humanos e animais como hospedeiros reservatório. Os reservatórios animais incluem gatos e cães domésticos, assim como espécies silvestres, como tatus, guaxinins e ratos. O ciclo no inseto reduvídeo é iniciado com a ingestão de tripomastigotas presentes no sangue do hospedeiro reservatório. No intestino do inseto, multiplicam-se e diferenciam-se em epimastigotas e, então, em tripomastigotas. Quando o inseto realiza nova picada, o sítio é contaminado por fezes contendo tripomastigotas, que penetram no sangue do indivíduo (ou outro reservatório) e formam amastigotas não flagelados no interior das células hospedeiras (ver Prancha Colorida 49). Diversas células podem ser afetadas, entretanto células miocárdicas, gliais e reticuloendoteliais são os sítios mais frequentes. Para completar o ciclo, os amastigotas diferenciam-se em tripomastigotas, que penetram no sangue e são ingeridos pelo inseto reduvídeo (Figura 52-2A-C).

Patogênese e epidemiologia

A doença de Chagas ocorre principalmente nas regiões rurais das Américas Central e do Sul. A doença de Chagas aguda raramente ocorre nos Estados Unidos, entretanto a forma crônica é observada com frequência crescente em imigrantes da América Latina. A doença é observada principalmente em regiões rurais, uma vez que o inseto reduvídeo vive nas paredes de casebres rurais e alimenta-se à noite. O barbeiro

pica preferencialmente ao redor da boca ou dos olhos, daí a denominação “besouro beijador”.

Os amastigotas podem matar as células e causar inflamação, consistindo principalmente em células mononucleares. O **músculo cardíaco** é o tecido afetado com maior frequência e gravidade. Além disso, o dano neuronal leva à arritmia cardíaca e perda do tônus no cólon (**megacólon**) e esôfago (**megaesôfago**). Durante a fase aguda, existem tripomastigotas no sangue e amastigotas intracelularmente nos tecidos. Na fase crônica, o organismo persiste na forma de amastigota.

Nos Estados Unidos, a doença de Chagas ocorreu em receptores de transfusões sanguíneas ou de transplantes de órgãos oriundos de doadores infectados. O organismo também pode ser transmitido congenitamente da mãe infectada para o feto através da placenta.

Achados clínicos

A fase aguda da doença de Chagas consiste em edema facial e um nódulo (chagoma) próximo ao sítio da picada, acompanhados por febre, linfadenopatia e hepatosplenomegalia. A fase aguda regride em cerca de dois meses. A maioria dos indivíduos permanece então assintomática; contudo, alguns progridem para a forma crônica, com miocardite e megacólon. A morte por doença de Chagas crônica geralmente é decorrente de arritmia e insuficiência cardíaca.

Diagnóstico laboratorial

A doença aguda é diagnosticada demonstrando-se a presença de tripomastigotas em esfregaços espessos ou delgados do sangue do paciente. Preparações coradas e a fresco devem ser examinadas, sendo as últimas realizadas para detecção de organismos móveis. Uma vez que os tripomastigotas não são numerosos no sangue, outros métodos diagnósticos podem

ser necessários, isto é: (1) uma preparação corada de um aspirado de medula óssea ou biópsia muscular (que pode revelar amastigotas); (2) cultura do organismo em meio especial; e (3) **xenodiagnóstico**, que permite um inseto redutível criado em laboratório e não infectado alimentar-se no paciente. Após algumas semanas, examina-se o conteúdo intestinal do inseto para detectar o organismo.

Testes sorológicos também podem ser úteis. O teste de fluorescência indireta com anticorpos é o primeiro a tornar-se positivo. Testes de hemaglutinação indireta e fixação de complemento também são disponíveis. O diagnóstico de doença crônica é difícil, uma vez que há poucos tripomastigotas no sangue. Xenodiagnóstico e testes sorológicos são utilizados.

Tratamento

O fármaco de escolha para a fase aguda é nifurtimox, que mata tripomastigotas no sangue, embora seja menos eficaz contra amastigotas nos tecidos. Benznidazol é um fármaco alternativo. Não há fármaco efetivo para a forma crônica.

Prevenção

A prevenção envolve proteção contra a picada do redutível, melhoria nas condições da moradia e controle dos insetos. Não existe fármaco profilático ou vacina. Em 2007, a Cruz Vermelha Americana e outras organizações passaram a testar o sangue destinado a transfusões quanto à presença de anticorpos contra *T. cruzi*. Sangue contendo anticorpos não deve ser utilizado.

2. *Trypanosoma gambiense* e *Trypanosoma rhodesiense*

Doença

Estes organismos causam a doença do sono (tripanossomíase africana). São também conhecidos como *Trypanosoma brucei gambiense* e *Trypanosoma brucei rhodesiense*.

Propriedades importantes

A morfologia e o ciclo de vida das duas espécies são similares. Em ambas, o vetor é a **mosca tsé-tsé**, *Glossina*, embora diferentes espécies de mosca estejam envolvidas para cada organismo. Os humanos são o reservatório de *T. gambiense*, enquanto *T. rhodesiense* possui reservatórios em animais domésticos (especialmente gado bovino) e animais selvagens (p. ex., antílopes).

O ciclo de vida de três semanas na mosca tsé-tsé inicia-se pela ingestão de tripomastigotas em um repasto sanguíneo a partir do hospedeiro reservatório. Multiplicam-se no intestino do inseto e migram para as glândulas salivares, onde se transformam em epimastigotas, multiplicam-se e formam tripomastigotas metacíclicos, que são transmitidos pela picada da mosca tsé-tsé. Os organismos na saliva são injetados na pele, onde penetram na corrente sanguínea, diferenciam-se

em tripomastigotas da forma sanguínea e multiplicam-se, completando, assim, o ciclo (ver Prancha Colorida 50) (Figura 52-2D). Observe que essas espécies raramente são encontradas como amastigotas em tecidos, contrariamente a *T. cruzi* e espécies de *Leishmania*, em que amastigotas são comumente observados.

Estes tripanossomos exibem extraordinária **variação antigênica** de suas glicoproteínas de superfície, havendo centenas de tipos antigênicos. Um tipo antigênico revestirá a superfície dos parasitas por aproximadamente 10 dias, seguido sequencialmente por outros tipos na nova progênie. Essa variação deve-se ao movimento sequencial dos genes da glicoproteína para um local preferencial no cromossomo, onde apenas aquele gene específico é transcrito em mRNA. Essas variações antigênicas permitem ao organismo continuamente evadir a resposta imune do hospedeiro.

Patogênese e epidemiologia

Os tripomastigotas disseminam-se a partir da pele, através da corrente sanguínea, para os linfonodos e o cérebro. A sonolência típica (**doença do sono**) progride ao coma, como resultado de uma encefalite desmielinizante.

Na forma aguda, ocorre um pico de febre cíclica (aproximadamente a cada duas semanas) relacionado à variação antigênica. À medida que ocorrem aglutinação mediada por anticorpos e lise dos tripomastigotas, a febre regride. Entretanto, alguns variantes antigênicos sobrevivem, multiplicam-se e causam um novo pico febril. Esse ciclo repete-se por um longo período. Os anticorpos líticos são dirigidos contra a glicoproteína de superfície.

A doença é endêmica na África subsaariana, o hábitat natural da mosca tsé-tsé. As moscas de ambos os sexos são hematófagas e podem transmitir a doença. A mosca é infecciosa ao longo de seu período de vida de dois a três meses. *T. gambiense* é a espécie que causa doença ao longo dos cursos hídricos do Oeste da África, enquanto *T. rhodesiense* é encontrado nas regiões áridas do Leste da África. Ambas as espécies são encontradas na África Central.

Achados clínicos

Embora ambas as espécies causem a doença do sono, a progressão da doença difere. A doença induzida por *T. gambiense* segue um curso crônico de baixo grau por alguns anos, enquanto *T. rhodesiense* causa doença mais aguda e de progressão rápida, que, quando não tratada, é geralmente fatal no período de alguns meses.

A lesão inicial consiste em uma úlcera cutânea indurada ("cancro tripanossomal") no sítio da picada da mosca. Após os organismos atingirem o sangue, desenvolvem-se febre semanal intermitente e linfadenopatia. A tumefação de linfonodos cervicais posteriores (sinal de Winterbottom) é habitualmente observada. A encefalite é inicialmente caracterizada por cefaleia, insônia e alterações de humor, seguidas

por tremores musculares, fala arrastada e apatia, progredindo para sonolência e coma. A doença não tratada é geralmente fatal, sendo resultante de pneumonia.

Diagnóstico laboratorial

Durante os estágios precoces, o exame microscópico do sangue (preparações a fresco ou esfregaços espessos ou delgados) revela tripomastigotas. Um aspirado do cancro ou de linfonodos aumentados pode também demonstrar os parasitas. A presença de tripanossomas no liquor, associada a uma alta concentração de proteínas e pleocitose, indica que o paciente atingiu o estágio tardio e encefálico. Testes sorológicos, especialmente ELISA para anticorpos IgM, podem ser úteis.

Tratamento

O tratamento deve ser iniciado antes do desenvolvimento de encefalite, uma vez que suramina, o fármaco mais efetivo, não atravessa de forma adequada a barreira hematoencefálica. A suramina promove a cura quando administrada precocemente. Pentamidina é um fármaco alternativo. Havendo sintomas do sistema nervoso central, suramina (para eliminar a parasitemia) seguida de melarsoprol devem ser administrados.

Prevenção

A medida preventiva mais importante é a proteção contra a picada da mosca com uso de mosquiteiros e vestimentas protetoras. O desmatamento das áreas ao redor de vilas e o uso de inseticidas são medidas úteis. Não existe vacina.

LEISHMANIA

O gênero *Leishmania* inclui quatro patógenos importantes: *Leishmania donovani*, *Leishmania tropica*, *Leishmania mexicana* e *Leishmania braziliensis*.

1. Leishmania donovani

Doença

L. donovani é a causa de calazar (leishmaniose visceral).

Propriedades importantes

O ciclo de vida envolve o **mosquito-pólvora**³ como vetor e uma variedade de mamíferos como reservatórios, como cães, raposas e roedores.

Apenas as moscas fêmeas atuam como vetores, uma vez que somente as fêmeas são hematófagas (uma necessidade para a maturação dos ovos). Quando o mosquito-pólvora suga o sangue de um hospedeiro infectado, ingere **macrófagos contendo amastigotas** (ver Prancha Colorida 51).⁴

³ Espécies de *Phlebotomus* no Velho Mundo; espécies de *Lutzomyia* na América do Sul.

⁴ Amastigotas não são flagelados, contrariamente aos promastigotas, que apresentam flagelo com um característico cinetoplasto anterior.

Após a dissolução dos macrófagos, os amastigotas liberados diferenciam-se em promastigotas no intestino. Eles se multiplicam e migram para a faringe, podendo ser transmitidos durante a picada seguinte. O ciclo no mosquito-pólvora demanda aproximadamente 10 dias.

Logo após um mosquito-pólvora infectado picar um humano, os promastigotas são internalizados por macrófagos, onde se transformam em amastigotas (Figura 52-2E). As células infectadas morrem e liberam a progênie de amastigotas que infectam outros macrófagos e células reticuloendoteliais. O ciclo é completado quando o mosquito ingere macrófagos contendo amastigotas.

Patogênese e epidemiologia

Na leishmaniose visceral, os órgãos do sistema **reticuloendotelial** (fígado, baço e medula óssea) são os mais gravemente afetados. A redução da atividade da medula óssea, associada à destruição celular no baço, resulta em anemia, leucopenia e trombocitopenia. Isso leva a infecções secundárias e uma tendência ao sangramento. O acentuado **aumento do baço** deve-se a uma combinação de macrófagos em proliferação e hemácias sequestradas. O aumento significativo de IgG não é específico ou protetor.

Calazar ocorre em três padrões epidemiológicos distintos. Em uma área, que inclui a bacia do Mediterrâneo, o Oriente Médio, o sul da Rússia, e algumas regiões da China, os hospedeiros reservatórios são principalmente cães e raposas. Na África subsaariana, ratos e pequenos carnívoros, por exemplo, gatos almiscareiros, são os principais reservatórios. Um terceiro padrão é observado na Índia e nos países vizinhos (e Quênia), onde, aparentemente, os humanos são os únicos reservatórios.

Achados clínicos

Os sintomas iniciam com febre intermitente, fraqueza e emagrecimento. Um aumento maciço do baço é característico. A hiperpigmentação cutânea é observada em pacientes de pele clara (calazar significa **febre negra**). O curso da doença perdura de meses a anos. De início, o paciente sente-se razoavelmente bem, apesar da febre persistente. À medida que a anemia, a leucopenia e a trombocitopenia se tornam mais acentuadas, ocorrem fraqueza, infecção e sangramento gastrointestinal. A doença severa não tratada é quase sempre fatal, como resultado de infecção secundária.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é geralmente realizado pela detecção de amastigotas em uma biópsia de medula óssea, baço ou linfonodo, bem como em preparação por “*imprint*”. Os organismos podem também ser cultivados. Testes sorológicos (imunofluorescência indireta) são positivos na maioria dos pacientes. Embora não diagnóstica, uma concentração muito elevada de IgG é indicativa de infecção. Um teste cutâneo utilizando um homogeneizado bruto de promastigotas (leishmanina)

como antígeno encontra-se disponível. O teste cutâneo é negativo durante a doença ativa, porém positivo em pacientes recuperados.

Tratamento

O tratamento consiste em estibogluconato de sódio, composto antimonial pentavalente. A anfotericina B também é efetiva. Com terapia adequada, a taxa de mortalidade é reduzida a cerca de 5%. A recuperação resulta em imunidade permanente.

Prevenção

A prevenção envolve proteção contra a picada pelo mosquito-pólvora (uso de mosquiteiros, vestuário protetor e repelentes de insetos) e uso de inseticidas.

2. *Leishmania tropica*, *Leishmania mexicana* e *Leishmania braziliensis*

Doença

L. tropica e *L. mexicana* causam leishmaniose cutânea; o primeiro organismo é encontrado no Velho Mundo, enquanto o último é encontrado apenas nas Américas. *L. braziliensis* causa leishmaniose mucocutânea, que ocorre apenas na América Central e do Sul.

Propriedades importantes

Mosquitos-pólvora são os vetores desses três organismos, assim como de *L. donovani*, e roedores silvestres são seus principais reservatórios. O ciclo de vida desses parasitas é essencialmente o mesmo daquele de *L. donovani*.

Patogênese e epidemiologia

As lesões são confinadas à pele na leishmaniose cutânea, e às membranas mucosas, às cartilagens e à pele na leishmaniose mucocutânea. Ocorre uma resposta granulomatosa e forma-se uma úlcera necrótica no sítio da picada. As lesões tendem a tornar-se superinfectadas por bactérias.

A leishmaniose cutânea do Velho Mundo (úlcera oriental, furúnculo de Deli), causada por *L. tropica*, é endêmica no Oriente Médio, na África e na Índia. A leishmaniose cutânea do Novo Mundo (úlcera dos chicleros, úlcera da baía), causada por *L. mexicana*, é encontrada nas Américas Central e do Sul. A leishmaniose mucocutânea (espúndia), causada por *L. braziliensis*, ocorre principalmente no Brasil e na América Central, principalmente em trabalhadores florestais e de construção.

Achados clínicos

A lesão inicial da leishmaniose cutânea consiste em uma pápula vermelha no sítio da picada, geralmente em uma extremidade exposta. Essa pápula aumenta vagarosamente e forma múltiplos nódulos satélites que coalescem e ulceram. Em pacientes com sistema imune competente, geralmente ocorre uma única lesão que regride de forma espontânea. Contudo, em certos indivíduos, quando a imunidade mediada por células não se desenvolve, as lesões podem disseminar-se e envolver grandes áreas da pele e conter grande número de organismos (comparar com lepra tuberculóide e lepromatosa, no Capítulo 21).

A leishmaniose mucocutânea inicia-se com uma pápula no sítio da picada, porém, em seguida, formam-se lesões metastáticas, geralmente na junção mucocutânea do nariz e da boca. Lesões ulcerativas, granulomatosas e desfigurantes destroem a cartilagem nasal, mas não os ossos adjacentes. A cicatrização dessas lesões, quando ocorre, é lenta. A morte pode ocorrer por infecção secundária.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é geralmente realizado por microscopia, pela demonstração da presença de **amastigotas** em um esfregaço obtido a partir da lesão cutânea. O teste cutâneo de leishmanina torna-se positivo quando surge a úlcera cutânea e pode ser utilizado no diagnóstico de casos fora da região de infecção endêmica.

Tratamento

Estibogluconato de sódio é o fármaco de escolha, porém os resultados são frequentemente insatisfatórios.

Prevenção

A prevenção envolve proteção contra a picada do mosquito pólvora mediante o uso de mosquiteiros, telas nas janelas, vestimenta protetora e repelentes de insetos.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 515. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Parasitologia) e Teste seu conhecimento.

Os estágios de importância médica no ciclo de vida de determinados protozoários de menor importância são descritos na Tabela 53-1.

ACANTHAMOEBA E NAEGLERIA

Acanthamoeba castellanii e *Naegleria fowleri* são **amebas** de vida livre que causam **meningoencefalite**. Esses organismos são encontrados em lagos de água doce e morna, bem como no solo. Seu ciclo de vida envolve estágios de trofozoíto e cisto. Os cistos são bastante resistentes e não são mortos por cloração.

Os trofozoítos de *Naegleria* geralmente penetram no corpo através das membranas mucosas enquanto um indivíduo está **nadando**. Podem penetrar na mucosa nasal e placa cribriforme, causando meningite purulenta e encefalite, as quais, em geral, são rapidamente fatais (ver Prancha Colorida 52). *Acanthamoeba* pode atingir a pele ou os olhos durante um traumatismo. Infecções por *Acanthamoeba* ocorrem principalmente em indivíduos imunocomprometidos, enquanto infecções por *Naegleria* ocorrem em indivíduos saudáveis, geralmente crianças. Nos Estados Unidos, essas infecções raras ocorrem principalmente nos estados do Sul e na Califórnia.

O diagnóstico é realizado pela observação de amebas no liquor. O prognóstico é desfavorável mesmo nos casos tratados. A anfotericina B pode ser efetiva em infecções por *Naegleria*. Pentamidina, cetoconazol ou flucitosina podem ser efetivos nas infecções por *Acanthamoeba*.

Acanthamoeba também causa **ceratite**, uma inflamação da córnea que ocorre principalmente em indivíduos que fazem uso de lentes de contato. Com o crescente uso de lentes de contato, a ceratite tornou-se a doença mais comum associada à infecção por *Acanthamoeba*. As amebas foram recuperadas de lentes de contato, estojos para lentes e solu-

ções desinfetantes para lentes. Água de torneira contaminada com amebas é a fonte de infecção para usuários de lentes.

BABESIA

Babesia microti causa babesiose, uma zoonose adquirida principalmente nas regiões costeiras e nas ilhas da costa nordeste dos Estados Unidos, por exemplo, Ilha Nantucket. Este esporozoário é endêmico em roedores, sendo transmitido pela picada do **carrapato** *Ixodes dammini* (renomeado *I. scapularis*), a mesma espécie de carrapato que transmite *Borrelia burgdorferi*, o agente da doença de Lyme. *Babesia* infecta hemácias, provocando sua lise, porém, diferentemente dos plasmódios, não exhibe fase exoeritrocítica. Pacientes esplenectomizados são afetados com maior gravidade.

Sintomas similares à gripe manifestam-se gradualmente, podendo perdurar por várias semanas. Ocorrem hepatosplenomegalia e anemia. O diagnóstico é realizado pela observação de parasitas anelares intraeritrocíticos em esfregaços de sangue corados por Giemsa. Os trofozoítos anelares intraeritrocíticos frequentemente são encontrados em tétades, na forma de **cruz de malta** (ver Prancha Colorida 53). Diferentemente dos casos envolvendo plasmódios, não há pigmentos nos eritrócitos. A terapia combinada de quinino e clindamicina pode ser efetiva. A prevenção envolve a proteção contra picadas de carrapatos e, se o indivíduo for picado, remoção do carrapato.

BALANTIDIUM

Balantidium coli é o **único protozoário ciliado** que causa doença em humanos, isto é, **diarreia**. É encontrado em escala mundial, porém com pouca frequência nos Estados Unidos. Animais domésticos, especialmente porcos, são o principal reservatório do organismo, sendo os humanos infectados após a ingestão de cistos presentes nos alimentos ou

na água contaminados por fezes animais ou humanas. Os trofozoítos sofrem excitação no intestino delgado, migram para o cólon e causam uma úlcera similar àquela de *Entamoeba histolytica* devido a seu íntimo contato com a parede intestinal. Todavia, diferentemente do quadro associado a *E. histolytica*, não ocorrem lesões extraintestinais.

A maioria dos indivíduos infectados é assintomática; raramente ocorre diarreia. O diagnóstico é realizado pela observação de grandes trofozoítos ciliados, ou grandes cistos com núcleo característico em forma de V nas fezes. Não existem testes sorológicos. Tetraciclina é o tratamento de escolha. A prevenção consiste em evitar a contaminação de alimentos e água por fezes de animais domésticos.

CYCLOSPORA

Cyclospora cayentanensis é um protozoário intestinal responsável por diarreia aquosa em indivíduos imunocompetentes e imunocomprometidos, classificado como membro de Coccidia.¹

O organismo é adquirido por transmissão fecal-oral, especialmente a partir de suprimentos de água contaminada. Um surto ocorrido nos Estados Unidos foi atribuído à ingestão de framboesas contaminadas. Não há evidências de um reservatório animal.

A diarreia pode ser recorrente e prolongada especialmente em pacientes imunocomprometidos. A infecção ocorre em nível mundial. O diagnóstico é realizado microscopicamente pela observação de oocistos esféricos em uma amostra de fezes submetida a uma coloração acidorresistente modificada. Não há testes sorológicos. O tratamento de escolha consiste em trimetoprim-sulfametoxazol.

ISOSPORA

Isospora belli é um protozoário intestinal que provoca **diarreia**, especialmente em **pacientes imunocomprometidos**, como, por exemplo, aqueles com AIDS. Seu ciclo de vida é equivalente ao de outros membros de Coccidia. O organismo é adquirido por transmissão fecal-oral de oocistos a partir de fontes humanas ou animais. Os oocistos sofrem excitação no intestino delgado superior e invadem a mucosa, causando destruição da borda em escova.

A doença em pacientes imunocomprometidos manifesta-se na forma de diarreia aquosa, profusa e crônica. A patogênese da diarreia é desconhecida. O diagnóstico é realizado pela observação de oocistos típicos em espécimes fecais. Não existem testes sorológicos. O tratamento de escolha consiste em trimetoprim-sulfametoxazol.

MICROSPORÍDIOS

Os microsporídios compõem um grupo de protozoários caracterizados por replicação intracelular obrigatória e formação de esporos. Conforme a denominação indica, os esporos são bastante pequenos, cerca de 1-3 µm, aproximadamente o tamanho de *Escherichia coli*. Uma característica exclusiva desses esporos consiste em um “tubo polar”, que se enovela no interior do esporo e se projeta para ligar-se às células humanas durante a infecção. O protoplasma do esporo penetra então, na célula humana através do tubo polar.

Enterocytozoon bienersi e *Encephalitozoon intestinalis* são duas importantes espécies de microsporídios, responsáveis por diarreia aquosa severa e persistente em pacientes com AIDS. Os organismos são transmitidos de maneira interpessoal pela via fecal-oral. Microsporídios estão também implicados em infecções do sistema nervoso central, do trato genitourinário e dos olhos. A existência de um reservatório animal é incerta. O diagnóstico é realizado pela visualização de esporos em amostras de fezes ou biópsia intestinal. O tratamento de escolha é albendazol.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 517. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Parasitologia) e Teste seu conhecimento.

¹ Coccidia é uma subclasse de Sporozoa.

Tabela 53-1 Estágios de importância médica do ciclo de vida de certos protozoários secundários

Organismo	Inseto vetor	Estágio que infecta humanos	Estágio(s) mais associado(s) a doenças em humanos	Estágio(s) importante(s) fora dos humanos
<i>Acanthamoeba</i> e <i>Naegleria</i>	Nenhum	Trofozoíto	Trofozoítos nas meninges	Cisto
<i>Babesia</i>	Carrapato (<i>Ixodes</i>)	Esporozoíto na saliva do carrapato	Trofozoítos e merozoítos em hemácias	Nenhum

Os platelmintos (*platy*, chato; *helmintho*, verme) dividem-se em duas classes: Cestoda (tênias) e Trematoda (vermes parasitas). Os trematódeos são descritos no Capítulo 55.

As tênias têm duas partes principais: uma cabeça esférica, denominada **escólex**, e um corpo achatado com múltiplos segmentos, denominados **proglotes**. O escólex possui mecanismos especializados para ligar-se à parede intestinal, isto é, ventosas, ganchos ou sulcos de sucção. O verme cresce ao adicionar novas proglotes a partir de seu centro germinativo próximo ao escólex. As proglotes mais antigas da extremidade distal estão grávidas e produzem muitos ovos, os quais são excretados nas fezes e transmitidos a diferentes hospedeiros intermediários, como gado bovino, porcos e peixes.

Os humanos geralmente adquirem a infecção pela ingestão de carne malcozida contendo as larvas. Contudo, em duas importantes doenças humanas, cisticercose e hidatose, os ovos são ingeridos e as larvas resultantes causam a doença.

Existem quatro cestódeos de importância médica: *Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Diphyllobothrium latum* e *Echinococcus granulosus*. Suas características estão resumidas na Tabela 54-1, enquanto os estágios de importância médica do ciclo de vida desses organismos são descritos na Tabela 54-2. Três cestódeos de menor importância, *Echinococcus multilocularis*, *Hymenolepis nana* e *Dipylidium caninum*, são descritos ao final deste capítulo.

TAENIA

Existem dois importantes patógenos humanos no gênero *Taenia*: *T. solium* (a tênia de suínos) e *T. saginata* (a tênia de bovinos).

1. *Taenia solium*

Doença

A forma adulta de *T. solium* causa teníase. As larvas de *T. solium* causam cisticercose.

Propriedades importantes

T. solium pode ser identificada por seu escólex, que apresenta **quatro ventosas e um círculo de ganchos**, e por suas proglotes grávidas, que possuem de 5 a 10 ramificações uterinas principais (ver Prancha Colorida 54) (Figura 54-1A e B). Ao microscópio, os ovos exibem o mesmo aspecto que aqueles de *T. saginata* e de espécies de *Echinococcus* (Figura 54-2A).

Na teníase, a tênia adulta localiza-se no intestino humano. Isto ocorre quando humanos são infectados pela ingestão de **carne de porco** crua ou malcozida contendo as larvas, denominadas **cisticercos**. (Um cisticercos é uma vesícula do tamanho de uma ervilha, preenchida por fluido e com um escólex invaginado.) No intestino delgado, as larvas aderem-se à parede intestinal e crescem por cerca de três meses, originando vermes adultos que medem até cinco metros. As proglotes terminais grávidas, contendo diversos ovos, desprendem-se diariamente, são eliminadas nas fezes e acidentalmente ingeridas por porcos. Observe que os porcos são infectados pelos ovos do verme; portanto, as larvas (os cisticercos) são encontradas nos porcos. Um embrião com seis ganchos (oncosfera) emerge de cada ovo no intestino do porco. Os embriões penetram em um vaso sanguíneo e são transportados a músculos esqueléticos. Desenvolvem-se em cisticercos no músculo, onde permanecem até serem ingeridos por um humano. Os humanos são os hospedeiros definitivos, enquanto os porcos são os hospedeiros intermediários.

Tabela 54-1 Características de cestódeos (tênias) de importância médica

Cestódeo	Mecanismo de transmissão	Hospedeiro(s) intermediário(s)	Principais sítios afetados no corpo humano	Diagnóstico	Tratamento
<i>Taenia solium</i>	(A) Ingestão de larvas na carne de porco malcozida	Porcos	Intestino	Proglotes nas fezes	Praziquantel
	(B) Ingestão de ovos em alimentos ou água contaminados por fezes humanas		Cérebro e olhos (cisticercos)	Biópsia, TC	Praziquantel, albendazol, ou remoção cirúrgica dos cisticercos
<i>Taenia saginata</i>	Ingestão de larvas na carne bovina malcozida	Gado bovino	Intestino	Proglotes nas fezes	Praziquantel
<i>Diphyllobothrium latum</i>	Ingestão de larvas em peixe mal cozido	Copépodes e peixes	Intestino	Ovos operculados nas fezes	Praziquantel
<i>Echinococcus granulosus</i>	Ingestão de ovos em alimentos contaminados por fezes caninas	Carneiros	Fígado, pulmões e cérebro (cistos hidáticos)	Biópsia, TC, sorologia	Albendazol ou remoção cirúrgica dos cistos

Na cisticercose, ocorre uma sequência mais perigosa, quando um indivíduo **ingere os ovos do verme** em alimentos ou água contaminados por fezes humanas. Observe, que na cisticercose, os humanos são infectados pelos ovos excretados nas fezes humanas, e *não* pela ingestão de carne de porco malcozida. Além disso, os porcos não apresentam o verme adulto em seu intestino, de modo que não são a fonte dos ovos responsáveis pela cisticercose humana. Os ovos eclodem no intestino delgado, e as oncosferas penetram através da parede, atingem um vaso sanguíneo e podem disseminar-se a vários órgãos, especialmente olhos e cérebro, onde encistam e formam cisticercos (ver Prancha Colorida 55).

Patogênese e epidemiologia

A tênia adulta aderida à parede intestinal causa poucos danos. Os **cisticercos**, ao contrário, podem tornar-se muito grandes, especialmente no **cérebro**, onde se manifestam como uma **lesão ocupante de espaço**. Cisticercos vivos não causam inflamação, entretanto, quando morrem, podem liberar substâncias que provocam uma resposta inflamatória. Por fim, os cisticercos calcificam-se.

A epidemiologia da teníase e cisticercose está relacionada ao acesso dos porcos às fezes humanas e ao consumo de carne de porco crua ou malcozida. A doença ocorre mundialmente, porém é endêmica em regiões da Ásia, da América do Sul e do leste da Europa. A maioria dos casos nos Estados Unidos é importada.

Achados clínicos

A maioria dos pacientes com tênias adultas é assintomática, podendo, contudo, ocorrer anorexia e diarreia. Alguns indivíduos podem observar proglotes nas fezes. A cisticercose cerebral causa cefaleia, vômitos e convulsões. A cisticercose ocular pode manifestar-se como uveíte ou retinite, ou as

larvas podem ser visualizadas flutuando no vítreo. Nódulos subcutâneos contendo cisticercos ocorrem comumente.

Diagnóstico laboratorial

A identificação de *T. solium* consiste na observação de proglotes grávidas, com entre 5 e 10 ramificações uterinas principais, nas fezes. Proglotes de *T. saginata* apresentam entre 15 e 20 ramificações uterinas principais. Ovos são encontrados nas fezes em menor frequência do que proglotes. O diagnóstico de cisticercose depende da comprovação da presença do cisto no tecido, geralmente por remoção cirúrgica ou tomografia computadorizada (TC). Testes sorológicos, por exemplo, de ELISA, que detectam anticorpos contra antígenos de *T. solium*, são disponíveis, mas podem ser negativos na neurocisticercose.

Tratamento

Praziquantel é o tratamento de escolha para vermes intestinais. O tratamento de cisticercose consiste em praziquantel ou albendazol, embora a excisão cirúrgica possa ser necessária.

Prevenção

A prevenção da teníase envolve a cocção adequada da carne de porco e o descarte apropriado de dejetos, de modo a impedir que os porcos ingiram fezes humanas. A prevenção da cisticercose consiste no tratamento dos pacientes para impedir a autoinfecção, além da adoção de medidas higiênicas apropriadas, incluindo lavagem das mãos, a fim de prevenir a contaminação de alimentos com os ovos.

2. Taenia saginata

Doença

T. saginata causa teníase. As larvas de *T. saginata* não causam cisticercose.

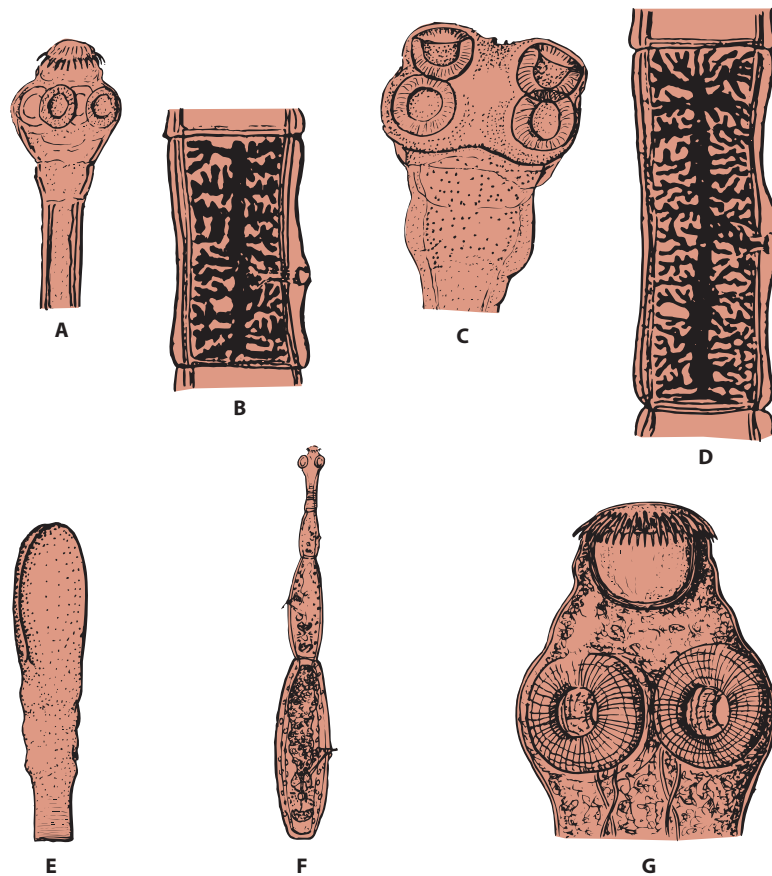


Figura 54-1 **A:** Escólex de *Taenia solium* com ventosas e ganchos (10 x). **B:** Proglote grávida de *Taenia solium*, apresenta menos ramificações uterinas que a proglote de *Taenia saginata* (ver painel D) (2 x). **C:** Escólex de *Taenia saginata* com ventosas (10 x). **D:** Proglote grávida de *Taenia saginata* (2 x). **E:** Escólex de *Diphylllobothrium latum* com sulcos de sucção (7 x). **F:** Verme adulto completo de *Echinococcus granulosus* (7 x). **G:** Escólex adulto de *Echinococcus granulosus* (70 x).

Propriedades importantes

T. saginata apresenta escólex com quatro ventosas, porém, contrariamente a *T. solium*, **nenhum gancho**. Suas proglotes grávidas apresentam entre 15 e 25 ramificações uterinas principais, contrariamente às proglotes de *T. solium*, que apresentam entre 5 e 10 (Figura 54-1C e D). Os

ovos são morfologicamente indistinguíveis daqueles de *T. solium*.

Os humanos são infectados pela ingestão de **carne bovina** crua ou malcozida contendo larvas (cisticercos). No intestino delgado, as larvas aderem à parede intestinal e, após cerca de 3 meses, tornam-se vermes adultos, medindo até 10 m (ver Prancha Colorida 56). As proglotes grávidas então desprendem-se, são eliminadas nas fezes e ingeridas pelo gado bovino. Os embriões (**oncosferas**) emergem dos ovos no intestino da vaca e penetram em um vaso sanguíneo, sendo transportados aos músculos esqueléticos. No músculo, desenvolvem-se em cisticercos. O ciclo é completado quando os cisticercos são ingeridos. Os humanos são os hospedeiros definitivos, enquanto o gado bovino é o hospedeiro intermediário. Diferentemente de *T. solium*, *T. saginata* **não causa cisticercose** em humanos.

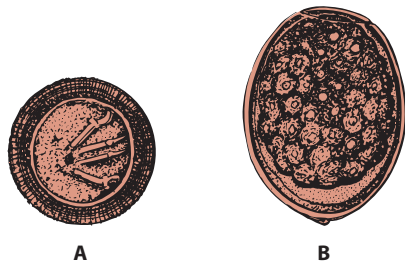


Figura 54-2 **A:** Ovo de *Taenia solium* contendo embrião oncosfera. São visíveis quatro ganchos. Os ovos de *Taenia saginata* e *Echinococcus granulosus* são muito similares ao ovo de *Taenia solium*, porém não apresentam ganchos. **B:** Ovo operculado de *Diphylllobothrium latum* (300 x).

Patogênese e epidemiologia

Poucos danos resultam da presença do verme adulto no intestino delgado. A epidemiologia da teníase causada por *T. saginata* está associada ao acesso do gado bovino

Tabela 54-2 Estágios de importância médica do ciclo de vida de cestódeos (tênia)

Organismo	Inseto vetor	Estágio que infecta humanos	Estágio(s) mais associado(s) à doença em humanos	Estágio(s) importante(s) externo(s) aos humanos
<i>Taenia solium</i>	Nenhum	1. Larvas na carne de porco mal-cozida 2. Ovos em alimentos ou água contaminados por fezes humanas	Tênia adulta no intestino Cisticercos, especialmente no cérebro	Larvas no músculo do porco Nenhum
<i>Taenia saginata</i>	Nenhum	Larvas na carne bovina malcozida	Tênia adulta no intestino	Larvas no músculo do boi
<i>Diphyllobothrium latum</i>	Nenhum	Larvas no peixe malcozido	A tênia adulta no intestino pode causar deficiência de vitamina B ₁₂	Larvas no músculo de peixes de água doce
<i>Echinococcus granulosus</i>	Nenhum	Ovos em alimentos ou água contaminados por fezes caninas	Cistos hidáticos, especialmente no fígado e nos pulmões	A tênia adulta no intestino do cão produz ovos

às fezes humanas e ao consumo de carne bovina crua ou malcozida. A doença ocorre em nível mundial, entretanto é endêmica na África, na América do Sul e no Leste da Europa. Nos Estados Unidos, a maioria dos casos também é importada.

Achados clínicos

A maioria dos pacientes com tênia adulta é assintomática, contudo podem ocorrer mal-estar geral e cólicas moderadas. Em alguns casos, surgem proglotes nas fezes, as quais podem até mesmo projetar-se pelo ânus.

Diagnóstico laboratorial

A identificação *T. saginata* consiste na observação de proglotes grávidas com 15-20 ramificações uterinas nas fezes. Os ovos são encontrados nas fezes em menor frequência que os proglotes.

Tratamento

O tratamento de escolha é o praziquantel.

Prevenção

A prevenção envolve a cocção adequada da carne bovina e o descarte adequado dos dejetos, de modo a impedir que o gado consuma fezes humanas.

DIPHYLLOBOTHRIUM

Doença

Diphyllobothrium latum, a tênia de peixes, causa difilobotriase.

Propriedades importantes

Contrariamente aos demais cestódeos que apresentam ventosas, o escólex de *D. latum* apresenta dois **sulcos de sucção** alongados, pelos quais o verme se adere à parede intestinal (Figura 54-1E). O escólex não apresenta ganchos, diferentemente de *T. Solium* e *Echinococcus*. As proglotes são mais largas que longas, e o útero grávido apresenta-se na forma de roseta. Diferentemente dos ovos de outras tênia os quais são

esféricos, os ovos de *D. latum* são ovais e apresentam uma abertura semelhante a uma pálpebra (**opérculo**) em uma extremidade (Figura 54-2B). *D. latum* é a tênia mais longa, medindo até 13 m.

Os humanos são infectados pela ingestão de peixe cru ou malcozido contendo larvas (denominadas larvas plerocercoides ou espargano). No intestino delgado, as larvas aderem à parede intestinal e desenvolvem-se em vermes adultos. As proglotes grávidas liberam ovos fertilizados através de um poro genital e eles são eliminados nas fezes. Os ovos imaturos devem ser depositados em água doce para que o ciclo de vida prossiga. Os embriões emergem a partir dos ovos e são ingeridos por pequenos crustáceos copépodes (primeiros hospedeiros intermediários). Nestes, os embriões diferenciam-se e formam larvas procercoides na cavidade corporal. Quando o copépode é ingerido por peixes de água doce, por exemplo, lúcio, truta e percídeos, as larvas diferenciam-se em plerocercoides no músculo do peixe (segundo hospedeiro intermediário). O ciclo é completado quando o peixe cru ou malcozido é ingerido por humanos (hospedeiros definitivos).

Patogênese e epidemiologia

A infecção por *D. latum* causa poucos danos ao intestino delgado. Em alguns indivíduos, ocorre anemia megaloblástica como resultado da deficiência de vitamina B₁₂, causada pela captação preferencial da vitamina pelo verme.

A epidemiologia da infecção por *D. latum* está relacionada à ingestão de peixe cru ou cozido inadequadamente, assim como à contaminação de corpos de água doce com fezes humanas. A doença ocorre em nível mundial, contudo é endêmica em regiões onde existe o costume de ingerir-se peixe cru, como Escandinávia, norte da Rússia, Japão, Canadá e determinados estados do centro-norte dos Estados Unidos.

Achados clínicos

A maioria dos pacientes é assintomática, porém podem ocorrer desconforto abdominal e diarreia.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico depende da observação dos típicos ovos, isto é, ovos ovais, marrom-amarelados, com opérculo em uma das extremidades, nas fezes. Não há teste sorológico.

Tratamento

O tratamento de escolha é o praziquantel.

Prevenção

A prevenção envolve a cocção adequada de peixes e o descarte apropriado das fezes humanas.

ECHINOCOCCUS

Doença

A larva de *Echinococcus granulosus* (tênia do cão) causa doença cística hidática unilocular. A doença hidática multilocular é causada por *E. multilocularis*, patógeno de menor importância discutido a seguir.

Propriedades importantes

E. granulosus é formado por um escólex e apenas três proglotes, tornando-o **uma das menores tênia**s estudadas (Figura 54-1F e G). O escólex apresenta um círculo de ganchos e quatro ventosas, similarmente a *T. solium*. Os **cães** são os hospedeiros definitivos mais importantes. Os hospedeiros intermediários geralmente são as **ovelhas**. Os humanos praticamente sempre são hospedeiros intermediários beco sem saída.

No ciclo de vida típico, os vermes presentes no intestino do cão liberam milhares de ovos, os quais são ingeridos por ovelhas (ou humanos). Os embriões oncosfera emergem no intestino delgado e migram principalmente até o fígado, mas também para os pulmões, os ossos e o cérebro. Os embriões desenvolvem-se em grandes **cistos hidáticos** preenchidos por fluido, cuja camada interna germinativa gera diversos protoescolices no interior de “cápsulas prolíferas”. O ciclo de vida é completado quando as vísceras (p. ex., fígado contendo cistos hidáticos) de ovinos abatidos são ingeridas por cães.

Patogênese e epidemiologia

E. granulosus geralmente forma um grande cisto preenchido por fluido (unilocular) que contém milhares de escolices individuais, bem como diversos cistos filhos no interior do grande cisto. Os escolices individuais situados na base do grande cisto são denominados “areia hidática”. O cisto atua como uma lesão ocupante de espaço, causando pressão sobre o tecido adjacente. A camada externa do cisto consiste em tecido espesso e fibroso produzido pelo hospedeiro. O fluido do cisto contém antígenos do parasita, que podem sensibilizar o hospedeiro. Posteriormente, quando o cisto se rompe espontaneamente, ou durante trauma ou remoção cirúrgica, pode ocorrer **anafilaxia** de risco à vida. A ruptura de um

cisto pode também causar ampla disseminação de protoescolices.

A doença é encontrada principalmente em pastores que vivem na região do Mediterrâneo, no Oriente Médio e na Austrália. Nos Estados Unidos, os estados do oeste relatam o maior número de casos.

Achados clínicos

A maioria dos indivíduos com cistos hidáticos é assintomática, entretanto **cistos hepáticos** podem causar disfunção hepática. Cistos nos pulmões podem erodir, atingindo um brônquio, causando escarro sanguinolento, enquanto cistos cerebrais podem causar cefaleia e sinais neurológicos focais. A ruptura do cisto pode causar choque anafilático fatal.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico baseia-se no exame microscópico para demonstrar a presença de cápsulas prolíferas contendo múltiplos protoescolices, ou em testes sorológicos, por exemplo, o teste de hemaglutinação indireto.

Tratamento

O tratamento envolve albendazol, acompanhado ou não da remoção cirúrgica do cisto. Devem ser adotados cuidados extremos a fim de impedir a liberação dos protoescolices durante a cirurgia. Um agente protoescolicida, por exemplo, salina hipertônica, deve ser injetado no cisto a fim de matar os organismos e prevenir a disseminação acidental.

Prevenção

A prevenção da doença em humanos envolve não alimentar cães com vísceras de ovelhas abatidas.

CESTÓDEOS DE MENOR IMPORTÂNCIA

Echinococcus multilocularis

Muitas das características deste organismo são iguais àquelas de *E. granulosus*, entretanto os hospedeiros definitivos são principalmente raposas e os hospedeiros intermediários são diferentes roedores. Os humanos são infectados pela ingestão acidental de alimento contaminado por fezes de raposa. A doença ocorre principalmente em caçadores, sendo endêmica no norte da Europa, na Sibéria e nas províncias ocidentais do Canadá. Nos Estados Unidos, ocorre em Dakota do Norte e do Sul, Minnesota e no Alaska.

No interior do fígado humano, as larvas formam cistos multiloculados, contendo poucos protoescolices. Não há formação de cápsula fibrosa externa, de modo que a proliferação dos cistos prossegue, conferindo um aspecto em favo de mel, com centenas de pequenas vesículas. O quadro clínico geralmente envolve icterícia e emagrecimento. O prognóstico é desfavorável. O tratamento com albendazol pode ser bem sucedido em alguns casos. Remoção cirúrgica pode ser adequada.

Hymenolepis nana

H. nana (tênia anã) é a tênia encontrada com **maior frequência** nos Estados Unidos. Apresenta apenas 3-5 cm de comprimento e difere de outras tênias pelo fato de seus ovos serem **diretamente infecciosos** para humanos; isto é, ovos ingeridos podem desenvolver-se em vermes adultos, sem hospedeiro intermediário. No interior do duodeno, os ovos rompem e diferenciam-se em larvas cisticercoides e, em seguida, em vermes adultos. Proglotes grávidas destacam-se, desintegram-se e liberam ovos fertilizados. Os ovos são eliminados nas fezes ou podem reinfectar o intestino delgado (autoinfecção). Contrariamente à infecção por outras tênias, em que apenas um verme adulto encontra-se presente, são encontrados diversos vermes *H. nana* (às vezes centenas).

A infecção causa poucos danos, e a maioria dos pacientes é assintomática. O organismo é encontrado mundialmente, principalmente nos trópicos. Nos Estados Unidos, é mais prevalente nos estados do sudeste, geralmente em crianças. O diagnóstico é baseado na observação dos ovos nas fezes. A propriedade característica dos ovos de *H. nana* são os 8 ou 10 filamentos polares situados entre a membrana da larva de seis ganchos e o envoltório externo. O tratamento consiste em praziquantel. A prevenção consiste na adoção de medidas adequadas de higiene pessoal e em evitar a contaminação fecal dos alimentos e da água.

Dipylidium caninum

D. caninum é a tênia mais comum de cães e gatos. Ocasionalmente infecta humanos, geralmente crianças pequenas, enquanto brincam com seus animais de estimação. A infecção humana ocorre quando pulgas de cães ou gatos carregando cisticercos são ingeridas. Os cisticercos desenvolvem-se em tênias adultas no intestino delgado. A maioria das infecções humanas é assintomática, porém diarreia e prurido anal podem ocorrer. O diagnóstico nos animais e humanos é realizado pela observação das típicas proglotes em forma de “barril” nas fezes ou nas fraldas. Niclosamida é o fármaco de escolha.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 518. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Parasitologia) e Teste seu conhecimento.

Trematoda (vermes parasitas) e Cestoda (tênia) são duas grandes classes de parasitas do filo Platyhelminthes. Os trematódeos mais importantes são as espécies de *Schistosoma* (vermes parasitas do sangue), *Clonorchis sinensis* (verme parasita do fígado) e *Paragonimus westermani* (verme parasita do pulmão). Os esquistossomos representam maior impacto em termos do número de indivíduos infectados, da morbidade e da mortalidade. As características dos trematódeos de importância médica estão resumidas na Tabela 55-1, e os estágios de importância médica do ciclo de vida desses organismos são descritos na Tabela 55-2. Três trematódeos de menor importância, *Fasciola hepatica*, *Fasciolopsis buski* e *Heterophyes heterophyes*, são descritos ao final deste capítulo.

O ciclo de vida dos trematódeos de importância médica envolve um ciclo sexuado em humanos e a reprodução assexuada em **caramujos de água doce** (hospedeiros intermediários). A transmissão aos humanos ocorre pela penetração na pele por **cercárias de vida livre** dos esquistossomos (ver Prancha Colorida 57) ou pela **ingestão de cistos** em peixes ou caranguejos malcozidos (crus) na infecção por *Clonorchis* e *Paragonimus*, respectivamente.

Trematódeos que causam doença humana não são endêmicos nos Estados Unidos. Entretanto, imigrantes de regiões tropicais, especialmente sudeste da Ásia, são frequentemente infectados.

SCHISTOSOMA

Doença

Schistosoma causa esquistossomose. *Schistosoma mansoni* e *Schistosoma japonicum* afetam o trato gastrointestinal,¹ enquanto *Schistosoma haematobium* afeta o trato urinário.

¹ Assim como *Schistosoma mekongi*.

Propriedades importantes

Contrariamente aos demais trematódeos que são hermafroditas, os esquistossomos apresentam-se com **sexos distintos**, mas vivem ligados entre si. A fêmea aloja-se em um sulco do macho, o canal ginecóforo (“schisto”), onde continuamente fertiliza seus ovos (Figura 55-1A). As três espécies podem ser diferenciadas pelo aspecto de seus ovos ao microscópio: os ovos de *S. mansoni* apresentam uma **espinha lateral proeminente**, enquanto os ovos de *S. japonicum* apresentam uma espinha lateral bastante pequena e os ovos de *S. haematobium* apresentam uma espinha terminal (ver Pranchas Coloridas 58 e 59) (Figura 52-2A e B). *S. mansoni* e *S. japonicum* adultos vivem nas **veias mesentéricas**, enquanto *S. haematobium* vive nas veias de drenagem da bexiga urinária. Desse modo, esquistossomos são referidos como **vermes parasitas do sangue**.

Os humanos são infectados quando as **cercárias** de cauda bifurcada, de vida livre, penetram na pele (Figura 55-1D). As cercárias se diferenciam em larvas (esquistossômulos), penetram no sangue e são transportadas pelas veias até a circulação arterial. Aquelas que penetram na artéria mesentérica superior atravessam a circulação porta e atingem o fígado, onde amadurecem em vermes adultos. *S. mansoni* e *S. japonicum* adultos migram contra o fluxo porta e alojam-se nas vênulas mesentéricas. *S. haematobium* adultos atingem as veias da bexiga através do plexo venoso entre o reto e a bexiga.

Em seu sítio venoso definitivo, a fêmea libera ovos fertilizados, que penetram no endotélio vascular e atingem o lúmen do intestino ou a bexiga, respectivamente. Os ovos são excretados nas fezes ou na urina e devem atingir a água doce para eclodirem. Uma vez rompidas, as larvas ciliadas (miracídeos) penetram nos **caramujos** e sofrem um desenvolvimento adicional e multiplicam-se, produzindo várias cercárias. (Os três esquistossomos utilizam diferentes espécies de caramujos como hospedeiros intermediários). As cercárias

Tabela 55-1 Características de trematódeos (vermes parasitas) de importância médica

Trematódeo	Modo de transmissão	Principais sítios afetados	Hospedeiro(s) intermediário(s)	Características diagnósticas dos ovos	Área(s) endêmica(s)	Tratamento
<i>Schistosoma mansoni</i>	Penetração na pele	Veias do cólon	Caramujo	Grande espinha lateral	África, América Latina (Caribe)	Praziquantel
<i>Schistosoma japonicum</i>	Penetração na pele	Veias do intestino delgado, fígado	Caramujo	Pequena espinha lateral	Ásia	Praziquantel
<i>Schistosoma haematobium</i>	Penetração na pele	Veias da bexiga urinária	Caramujo	Grande espinha terminal	África, Oriente Médio	Praziquantel
<i>Clonorchis sinensis</i>	Ingestão de peixe cru	Fígado	Caramujo e peixe	Operculado	Ásia	Praziquantel
<i>Paragonimus westermani</i>	Ingestão de caramujo cru	Pulmão	Caramujo e caramujo	Operculado	Ásia, Índia	Praziquantel

deixam os caramujos, atingem a água doce e completam o ciclo ao penetrarem na pele humana.

Patogênese e epidemiologia

A maioria dos achados patológicos é causada pela presença dos ovos no fígado, no baço ou na parede do intestino ou da bexiga. Os ovos no fígado induzem granulomas, que levam à fibrose, hepatomegalia e hipertensão porta. Os granulomas são formados em resposta aos antígenos secretados pelos ovos. Os hepatócitos geralmente não são danificados, e os testes de função hepática permanecem normais. A hipertensão porta leva à **esplenomegalia**.

Os ovos de *S. mansoni* danificam a parede do cólon distal (vênulas mesentéricas inferiores), enquanto os ovos de *S. japonicum* danificam as paredes dos intestinos delgado e grosso (vênulas mesentéricas superiores e inferiores). O dano é decorrente da digestão do tecido por enzimas proteolíticas produzidas pelo ovo, assim como da resposta inflamatória do hospedeiro, que forma granulomas nas vênulas. Os ovos de *S. haematobium* na parede da bexiga induzem granulomas e fibrose, podendo levar ao **carcinoma de bexiga**.

Os esquistossomos desenvolveram um notável processo de **evasão das defesas do hospedeiro**. Evidências indicam que sua superfície é revestida por antígenos do hospedeiro, limitando, assim, a capacidade de o sistema imune reconhecê-los como exógenos.

A epidemiologia da esquistossomose depende da presença de caramujos de água doce específicos, que atuam como hospedeiros intermediários. *S. mansoni* é encontrado na África e América Latina (incluindo Porto Rico), enquanto *S. haematobium* é encontrado na África e no Oriente Médio. *S. japonicum* é encontrado apenas na Ásia, sendo o único onde animais domésticos, por exemplo, búfalo de água e porcos, atuam como importantes reservatórios. Mais de 150 milhões de indivíduos das regiões tropicais da África, Ásia e América latina são afetados.

Achados clínicos

A maioria dos pacientes é assintomática, porém infecções crônicas podem tornar-se sintomáticas. O estágio agudo, iniciado logo após a penetração das cercárias, consiste em prurido e dermatite, seguidos por febre, calafrios, diarreia, linfadenopatia e hepatosplenomegalia após 2-3 semanas. A eosinofilia é observada em resposta às larvas migratórias. Esse estágio geralmente regride espontaneamente.

O estágio crônico pode apresentar morbidade e mortalidade significativas. Em pacientes com infecção por *S. mansoni* ou *S. japonicum*, pode ocorrer hemorragia gastrointestinal, hepatomegalia e esplenomegalia intensa. A causa mais comum de morte é a exsanguinação decorrente da ruptura de varizes esofágicas. Pacientes infectados por *S. haematobium* apresentam hematúria como principal queixa precoce. Infecções bacterianas secundárias do trato urinário ocorrem frequentemente.

Tabela 55-2 Estágios de importância médica do ciclo de vida de trematódeos (vermes parasitas)

Organismo	Inseto vetor	Estágio que infecta humanos	Estágio(s) mais associado(s) à doença em humanos	Importante(s) estágio(s) externo(s) aos humanos
<i>Schistosoma mansoni</i> , <i>S. haematobium</i> , <i>S. japonicum</i>	Nenhum	Cercárias penetram na pele	Vermes adultos alojados em veias mesentéricas ou da bexiga liberam ovos que causam granulomas	Miracídeos (larvas ciliadas) infectam caramujos → cercárias infectam humanos
<i>Clonorchis</i>	Nenhum	Larvas no peixe malcozido	Vermes adultos vivem em dutos biliares	Ovos ingeridos por caramujos → cercárias infectam peixes
<i>Paragonimus</i>	Nenhum	Larvas no caramujo malcozido	Vermes adultos vivem nos pulmões	Ovos ingeridos por caramujos → cercárias infectam caramujos

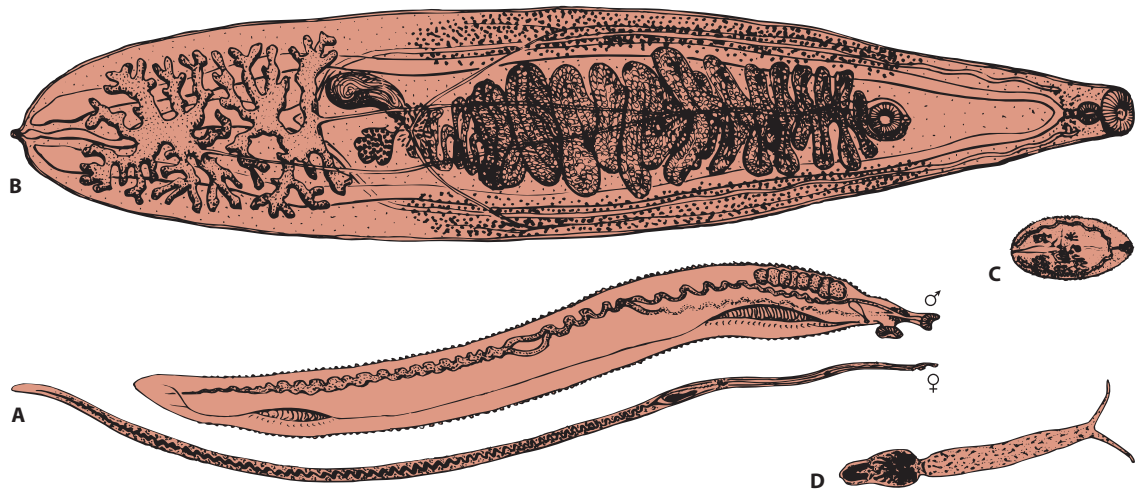


Figura 55-1 **A:** *Schistosoma mansoni* macho e fêmea adultos. A fêmea vive na fenda do macho (apresentada como uma abertura ventral) (6 x). **B:** *Clonorchis sinensis* adulto (6 x). **C:** *Paragonimus westermani* adulto (0,6 x). **D:** Cercária de *Schistosoma mansoni* (300 x).

O “prurido do nadador”, que consiste em pápulas pruriginosas, é um problema frequente em diversos lagos dos Estados Unidos. As pápulas são uma reação imunológica à presença de cercárias de esquistossomos não humanos na pele. Esses esquistossomos não humanos são incapazes de se replicarem em humanos e não causam doença disseminada.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico depende da observação dos ovos característicos nas fezes ou na urina. O grande espinho lateral de *S. mansoni* e o espinho rudimentar de *S. japonicum* são típicos, assim como o grande espinho terminal de *S. haematobium* (Figura 55-2A e B). Testes sorológicos não são úteis. Ocorre eosinofilia moderada.

Tratamento

Praziquantel é o tratamento de escolha para as três espécies.

Prevenção

A prevenção envolve o descarte adequado dos dejetos humanos e, quando possível, a erradicação do caramujo hospedeiro. Deve-se evitar a natação em regiões de infecção endêmica.

CLONORCHIS

Doença

Clonorchis sinensis causa clonorchíase (infecção por parasita hepático da Ásia).

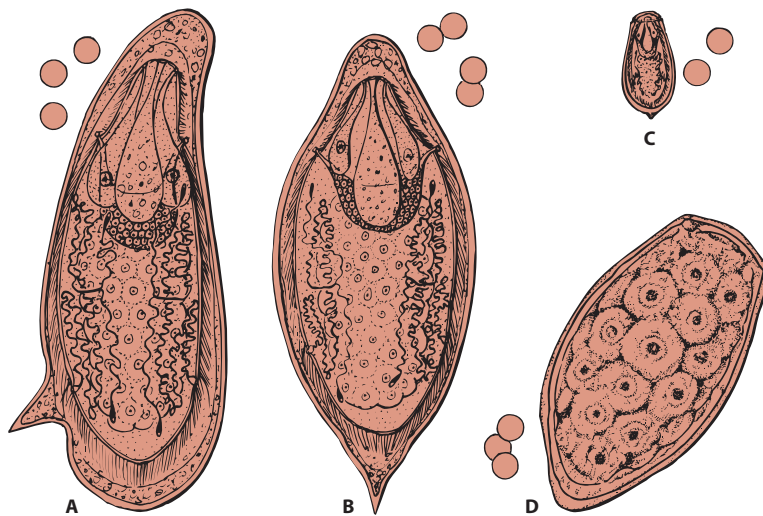


Figura 55-2 **A:** Ovo de *Schistosoma mansoni* com espinho lateral. **B:** Ovo de *Schistosoma haematobium* com espinho terminal. **C:** Ovo de *Clonorchis sinensis* com opérculo. **D:** Ovo de *Paragonimus westermani* com opérculo (300 x). (Os círculos representam hemácias.)

Propriedades importantes

Os humanos são infectados pela ingestão de **peixe** cru ou malcozido, contendo as larvas encistadas (metacercárias). Após excitação no duodeno, os vermes parasitas imaturos penetram nos **dutores biliares** e diferenciam-se em adultos (Figura 55-1B). Os adultos hermafroditas produzem ovos, os quais são excretados nas fezes (Figura 55-2C). Ao atingirem a água doce, os ovos são ingeridos por caramujos, os primeiros hospedeiros intermediários. Os ovos eclodem no interior do intestino e diferenciam-se inicialmente em larvas (rédias) e, então, em diversas cercárias de vida livre. As cercárias encistam sob as escamas de determinados peixes de água doce (hospedeiros intermediários secundários), sendo, então, ingeridas por humanos.

Patogênese e epidemiologia

Em algumas infecções, a resposta inflamatória pode causar hiperplasia e fibrose do trato biliar, frequentemente não havendo lesões. A clonorquíase é endêmica na China, no Japão, na Coreia e na Indochina, onde afeta aproximadamente 20 milhões de indivíduos. A doença é observada nos Estados Unidos entre os imigrantes dessas regiões.

Achados clínicos

A maioria das infecções é assintomática. Em pacientes com grande carga de vermes, podem ocorrer dor abdominal superior, anorexia, hepatomegalia e eosinofilia.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é realizado a partir da observação dos típicos ovos pequenos, marrons e operculados nas fezes (Figura 55-2C). Testes sorológicos não são úteis.

Tratamento

Praziquantel é um fármaco efetivo.

Prevenção

A prevenção concentra-se na cocção adequada de peixes e no descarte adequado dos dejetos humanos.

PARAGONIMUS

Doença

Paragonimus westermani, o verme parasita dos pulmões, causa paragonimíase.

Propriedades importantes

Os humanos são infectados pela ingestão de **carne de caranguejo** (ou camarão de água doce) crua ou malcozida, contendo larvas encistadas (metacercárias). Após excitação no intestino delgado, os vermes imaturos penetram na parede intestinal e migram através do diafragma até o parênquima **pulmonar**. Diferenciam-se em adultos hermafroditas (Figura 55-1C) e produzem ovos que penetram nos brônquios

e são expectorados ou deglutidos (Figura 55-2D). Os ovos presentes no escarro ou nas fezes que atingem a água doce rompem-se em miracídios, os quais penetram nos caramujos (primeiros hospedeiros intermediários). Nestes, diferenciam-se inicialmente em larvas (rédias) e, então, em cercárias de vida livre. As cercárias infectam e encistam em caranguejos de água doce (hospedeiros intermediários secundários). O ciclo é completado quando caranguejos infectados mal cozidos são ingeridos por humanos.

Patogênese e epidemiologia

No interior do pulmão, os vermes apresentam-se em uma cápsula fibrosa que se comunica com um brônquio. Frequentemente ocorre infecção bacteriana secundária, resultando em escarro sanguinolento. A paragonimíase é endêmica na Ásia e Índia. Nos Estados Unidos, ocorre em imigrantes dessas regiões.

Achados clínicos

O principal sintoma consiste em tosse crônica com escarro sanguinolento, ocorrendo ainda dispnéia, dor peitoral pleurítica e ataques recorrentes de pneumonia bacteriana. A doença pode assemelhar-se à tuberculose.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é realizado a partir da observação dos típicos ovos operculados no escarro ou nas fezes (Figura 55-2D). Testes sorológicos não são úteis.

Tratamento

Praziquantel é o tratamento de escolha.

Prevenção

A cocção adequada de caranguejos é o melhor método de prevenção.

TREMATÓDEOS DE MENOR IMPORTÂNCIA

Fasciola

Fasciola hepatica, o verme parasita do fígado de ovinos, causa doença principalmente em ovelhas e outros animais domésticos na América Latina, África, Europa e China. Os humanos são infectados pela **ingestão de agrião** (ou outras plantas aquáticas) contaminado por larvas (metacercárias) que existam no duodeno, penetram na parede intestinal e alcançam o fígado, onde se tornam adultas. Nos dutores biliares, os adultos hermafroditas produzem ovos, que são excretados nas fezes. Os ovos eclodem na água doce, e os miracídios penetram nos caramujos. Os miracídios desenvolvem-se em cercárias, que então encistam na vegetação aquática. Ovelhas e humanos ingerem as plantas, completando, assim, o ciclo de vida.

Os sintomas devem-se principalmente à presença do verme adulto no trato biliar. Precocemente na infecção,

podem ocorrer dor no quadrante superior direito, febre e hepatomegalia, embora a maioria das infecções seja assintomática. Após meses ou anos, pode ocorrer icterícia obstrutiva. Halzum é uma faringite dolorosa causada pela presença de vermes adultos na parede posterior da faringe. Os vermes adultos são adquiridos pela ingestão de fígado cru de ovelha.

O diagnóstico é realizado a partir da identificação dos ovos nas fezes. Não há teste sorológico. Praziquantel e bitinol são fármacos efetivos. Vermes parasitas adultos na faringe e laringe podem ser removidos cirurgicamente. A prevenção envolve não ingerir vegetais aquáticos silvestres ou fígado cru de ovelha.

Fasciolopsis

Fasciolopsis buski é um parasita intestinal de humanos e porcos, endêmico na Ásia e Índia. Os humanos são infectados pela **ingestão de vegetação aquática** contendo os cistos. Após excitação no intestino delgado, os parasitas aderem-se à mucosa e diferenciam-se em adultos. Os ovos são eliminados nas fezes; ao atingirem a água doce, diferenciam-se em miracídios. Os miracídios ciliados penetram nos caramujos e, após vários estágios, desenvolvem-se em cercárias, que encistam na vegetação aquática. O ciclo é completado quando as plantas contendo os cistos são ingeridas.

Os achados patológicos devem-se aos danos à mucosa intestinal causados pelos vermes adultos. A maioria das infecções é assintomática, mas pode haver ulceração, formação de abscessos e hemorragia. O diagnóstico é baseado na observação dos ovos típicos nas fezes. Praziquantel é o tratamento de escolha. A prevenção consiste no descarte adequado do esgoto humano.

Heterophyes

Heterophyes heterophyes é um parasita intestinal de indivíduos que residem na África, no Oriente Médio e na Ásia, que são infectados pela **ingestão de peixe cru** contendo os cistos. As larvas excistam no intestino delgado, aderem à mucosa e desenvolvem-se em adultos. Os ovos são eliminados nas fezes e, ao atingirem água salobra, são ingeridos por caramujos. Após vários estágios de desenvolvimento, são produzidas cercárias que encistam sob as escamas de determinados peixes. O ciclo é completado quando os peixes contendo cistos infecciosos são ingeridos.

Os achados patológicos devem-se à inflamação do epitélio intestinal, resultante da presença dos vermes adultos. A maioria das infecções é assintomática, embora possam ocorrer dores abdominais e diarreia não sanguinolenta. O diagnóstico baseia-se na observação dos ovos típicos nas fezes. Praziquantel é o tratamento de escolha. A prevenção consiste no descarte apropriado do esgoto humano.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 519. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Parasitologia) e Teste seu conhecimento.

Nematódeos (também referidos como nematelmintos) são vermes redondos, com corpo cilíndrico e trato digestivo completo, incluindo boca e ânus. O corpo é envolto por um revestimento acelular altamente resistente, denominado cutícula. Os nematódeos apresentam sexos distintos; a fêmea é geralmente maior que o macho. O macho tipicamente apresenta cauda espiralada.

Os nematódeos de importância médica podem ser divididos em duas categorias, de acordo com sua principal localização no corpo, isto é, nematódeos **intestinais** e de **tecidos**.

(1) Os nematódeos intestinais incluem *Enterobius* (oxiúro), *Trichuris* (verme chicote), *Ascaris* (lombriga), *Necator* e *Ancylostoma* (os dois ancilóstomos), *Strongyloides* (verme redondo pequeno), e *Trichinella*. *Enterobius*, *Trichuris* e *Ascaris* são transmitidos pela ingestão dos ovos; os demais são transmitidos na forma de larvas. Existem duas formas larvais: as larvas de primeiro e segundo estágios (**rabditiformes**) são formas não infecciosas e que se alimentam; as larvas do terceiro estágio (**filariformes**) são formas infecciosas e que não se alimentam. Quando adultos, esses nematódeos vivem no interior do corpo humano, exceto *Strongyloides*, que pode também ser encontrado no solo.

(2) Os importantes nematódeos de tecidos, *Wuchereria*, *Onchocerca* e *Loa*, são denominados “filárias”, uma vez que produzem embriões móveis, denominados **microfilárias**, no sangue e nos fluidos tissulares. Esses organismos são transmitidos interpessoalmente por mosquitos ou moscas hematófagos. Uma quarta espécie é o verme da Guiné, *Dracunculus*, cujas larvas vivem em pequenos crustáceos (copépodes), sendo ingeridas na água potável.

Os nematódeos descritos anteriormente causam doença como resultado da presença de vermes adultos no interior do corpo. Além disso, diversas espécies são incapazes de tornarem-se adultos nos tecidos humanos, embora suas lar-

vas possam causar doença. A mais grave dessas doenças é a larva migrans visceral, causada principalmente pelas larvas do ascarídeo do cão, *Toxocara canis*. Larva migrans cutânea, causada principalmente pelas larvas do ancilóstomo do cão e do gato, *Ancylostoma caninum*, é menos grave. Uma terceira doença, anisakiase, é causada pela ingestão de larvas de *Anisakis* em frutos do mar crus.

Em infecções causadas por determinados nematódeos que migram através dos tecidos, por exemplo, *Strongyloides*, *Trichinella*, *Ascaris*, e os dois ancilóstomos, *Ancylostoma* e *Necator*, ocorre um acentuado aumento no número de eosinófilos (**eosinofilia**). Os eosinófilos não ingerem os organismos; em vez disso, aderem-se à superfície do parasita via IgEs e secretam enzimas citotóxicas contidas no interior de seus grânulos eosinofílicos. As defesas do hospedeiro contra os helmintos são estimuladas por interleucinas sintetizadas pelo subconjunto Th-2 de células T auxiliares; por exemplo, a produção de IgE é aumentada pela interleucina-4, e o número de eosinófilos é aumentado pela interleucina-5 (ver Capítulo 58). Cisteína proteases produzidas pelos vermes para facilitar sua migração através dos tecidos são o estímulo para a produção de IL-5.

As características dos nematódeos de importância médica são resumidas na Tabela 56-1. Os estágios de importância médica do ciclo de vida dos nematódeos intestinais são descritos na Tabela 56-2, e aqueles dos nematódeos dos tecidos, descritos na Tabela 56-3.

■ NEMATÓDEOS INTESTINAIS

ENTEROBIUS

Doença

Enterobius vermicularis causa infecção por oxiúros (enterobíase).

Tabela 56-1 Características de nematódeos de importância médica

Localização primária	Espécie	Denominação comum ou doença	Modo de transmissão	Regiões endêmicas	Diagnóstico	Tratamento
Intestinos	<i>Enterobius</i>	Oxiúro	Ingestão de ovos	Mundial	Ovos na pele	Mebendazol ou pamoato de pirantel
	<i>Trichuris</i>	Verme chicote	Ingestão de ovos	Mundial, especialmente nos trópicos	Ovos nas fezes	Mebendazol
	<i>Ascaris</i>	Ascariíase	Ingestão de ovos	Mundial, especialmente nos trópicos	Ovos nas fezes	Mebendazol ou pamoato de pirantel
	<i>Ancylostoma e Necator</i>	Ancilóstomo	Penetração de larvas na pele	Mundial, especialmente nos trópicos (<i>Ancylostoma</i>), Estados Unidos (<i>Necator</i>)	Ovos nas fezes	Mebendazol ou pamoato de pirantel
	<i>Strongyloides</i>	Estrongiloidíase	Penetração de larvas na pele, também por autoinfecção	Principalmente nos trópicos	Larvas nas fezes	Ivermectina
	<i>Trichinella</i>	Triquinose	Larvas em carne malcozida	Mundial	Larvas encistadas nos músculos; sorologia	Tiabendazol contra vermes adultos
	<i>Anisakis</i>	Anisaquíase	Larvas em frutos do mar mal cozidos	Japão, Estados Unidos, Holanda	Clínico	Não há fármaco disponível
Tecido	<i>Wuchereria</i>	Filariose	Picada de mosquito	Principalmente nos trópicos	Esfregação de sangue	Dietilcarbamazina
	<i>Onchocerca</i>	Oncocercose (cegueira dos rios)	Picada da mosca negra	África, América Central	Biópsia de pele	Ivermectina
	<i>Loa</i>	Loíase	Picada da mosca do cervo	África tropical	Esfregação de sangue	Dietilcarbamazina
	<i>Dracunculus</i>	Verme da Guiné	Ingestão de copépodes na água	África tropical e Ásia	Clínico	Tiabendazol antes da extração do verme
	Larvas de <i>Toxocara</i>	Larva migrans visceral	Ingestão de ovos	Mundial	Clínico e sorológico	Albendazol ou mebendazol
	Larvas de <i>Ancylostoma</i>	Larva migrans cutânea	Penetração na pele	Mundial	Clínico	Tiabendazol

Propriedades importantes

O ciclo de vida é **confinado aos humanos**. A infecção é adquirida pela ingestão dos ovos do verme (ver Prancha Colorida 60). Os ovos rompem-se no intestino delgado, onde as larvas se diferenciam em adultos e migram para o cólon. Os vermes machos e fêmeas adultos vivem no cólon, onde ocorre o acasalamento (Figura 56-1A). À noite, a fêmea migra para o ânus e libera milhares de ovos fertilizados na pele perianal e no meio ambiente. Em um período de seis horas, os ovos desenvolvem larvas e tornam-se infecciosos. A reinfecção pode ocorrer caso estes sejam transportados para a boca pelos dedos após o ato de coçar a pele pruriginosa.

Patogênese e achados clínicos

O prurido anal é o sintoma mais marcante. Acredita-se que o prurido seja uma reação alérgica à presença da fêmea adulta

ou dos ovos. O ato de coçar predis põe à infecção bacteriana secundária.

Epidemiologia

Enterobius é encontrado mundialmente, sendo o helminto **mais comum** nos Estados Unidos. Crianças abaixo de 12 anos de idade constituem o grupo mais comumente afetado.

Diagnóstico laboratorial

Os ovos são recuperados da pele perianal com o uso da técnica da **fita adesiva** e podem ser observados microscopicamente (Figura 56-2A). Diferentemente daqueles de outros nematoides intestinais, esses **ovos não são encontrados nas fezes**. Os vermes adultos pequenos e esbranquiçados podem ser encontrados nas fezes ou próximo ao ânus em crianças que usam fraldas. Não há testes sorológicos.

Tabela 56-2 Estágios de importância médica do ciclo de vida de nematódeos intestinais (vermes redondos)

Organismo	Inseto vetor	Estágio que infecta humanos	Estágio(s) mais associado(s) à doença em humanos	Importante(s) estágio(s) externo(s) aos humanos
<i>Enterobius</i>	Nenhum	Ovos	O verme fêmea migra para fora do ânus e deposita ovos na pele perianal, causando prurido	Nenhum
<i>Trichuris</i>	Nenhum	Ovos	Vermes no cólon podem causar prolapso retal	Os ovos sobrevivem no meio ambiente
<i>Ascaris</i>	Nenhum	Ovos	Larvas migram para os pulmões, causando pneumonia	Os ovos sobrevivem no meio ambiente
<i>Ancylostoma e Necator</i>	Nenhum	Larvas filariformes penetram na pele	Vermes no cólon causam perda de sangue (anemia)	Ovo → larva rãbitiforme → larva filariforme
<i>Strongyloides</i>	Nenhum	Larvas filariformes penetram na pele	Vermes disseminam-se para vários tecidos em indivíduos imunocomprometidos (autoinfecção)	Ovo → larva rãbitiforme → larva filariforme; também o ciclo de "vida livre" no solo
<i>Trichinella</i>	Nenhum	Larvas na carne ingerida	Larvas encistam no músculo, causando mialgia	Larvas no músculo de porcos, ursos e outros animais
<i>Anisakis</i>	Nenhum	Larvas em peixes ingeridos	Larvas na submucosa do trato GI	Larvas no músculo do peixe

Tratamento

Mebendazol ou pamoato de pirantel são efetivos. Matam os vermes adultos no cólon, mas não os ovos, de modo que é indicado novo tratamento após duas semanas. A reinfeção é muito comum.

Prevenção

Não há forma de prevenção.

TRICHURIS

Doença

Trichuris trichiura causa infecção por verme chicote (tricuriose).

Propriedades importantes

Os humanos são **infectados pela** ingestão de ovos do verme nos alimentos ou na água contaminados por fezes humanas (ver Prancha Colorida 61). Os ovos rompem no intestino delgado, onde as larvas se diferenciam em adultos imaturos. Essas formas migram para o cólon, amadurecem, acasalam e produzem diariamente milhares de ovos fertilizados, os quais são eliminados nas fezes. Ovos depositados no solo quente e úmido formam embriões. Quando os ovos embrionados são ingeridos, completa-se o ciclo. A Figura 56-1B ilustra o aspecto característico similar a um "chicote" do verme adulto.

Tabela 56-3 Estágios de importância médica do ciclo de vida de nematódeos de tecidos (vermes redondos)

Organismo	Inseto vetor	Estágio que infecta humanos	Estágio(s) mais associado(s) à doença em humanos	Importante(s) estágio(s) externo(s) aos humanos
<i>Wuchereria</i>	Mosquito	Larvas	Vermes adultos no sistema linfático (elefantíase)	O mosquito ingere microfilárias no sangue humano → larvas
<i>Onchocerca</i>	Mosca negra	Larvas	Vermes adultos na pele; microfilárias nos olhos (cegueira)	A mosca-negra ingere microfilárias na pele humana → larvas
<i>Loa</i>	Mosca do cervo (mosca da manga)	Larvas	Vermes adultos em tecidos (pele, conjuntivas)	A mosca-do-cervo ingere microfilárias → larvas
<i>Dracunculus</i>	Nenhum	Larvas em copépodes são deglutidas na água potável	Vermes fêmeas causam vesículas cutâneas; observação da cabeça do verme	Copépodes ingerem larvas
<i>Toxocara canis</i>	Nenhum	Ovos nas fezes caninas	Larvas em órgãos internos	Vermes adultos no intestino do cão → ovos
<i>Ancylostoma caninum</i>	Nenhum	Larvas filariformes penetram na pele	Larvas em tecidos subcutâneos	Vermes adultos no intestino do cão → ovos → larvas

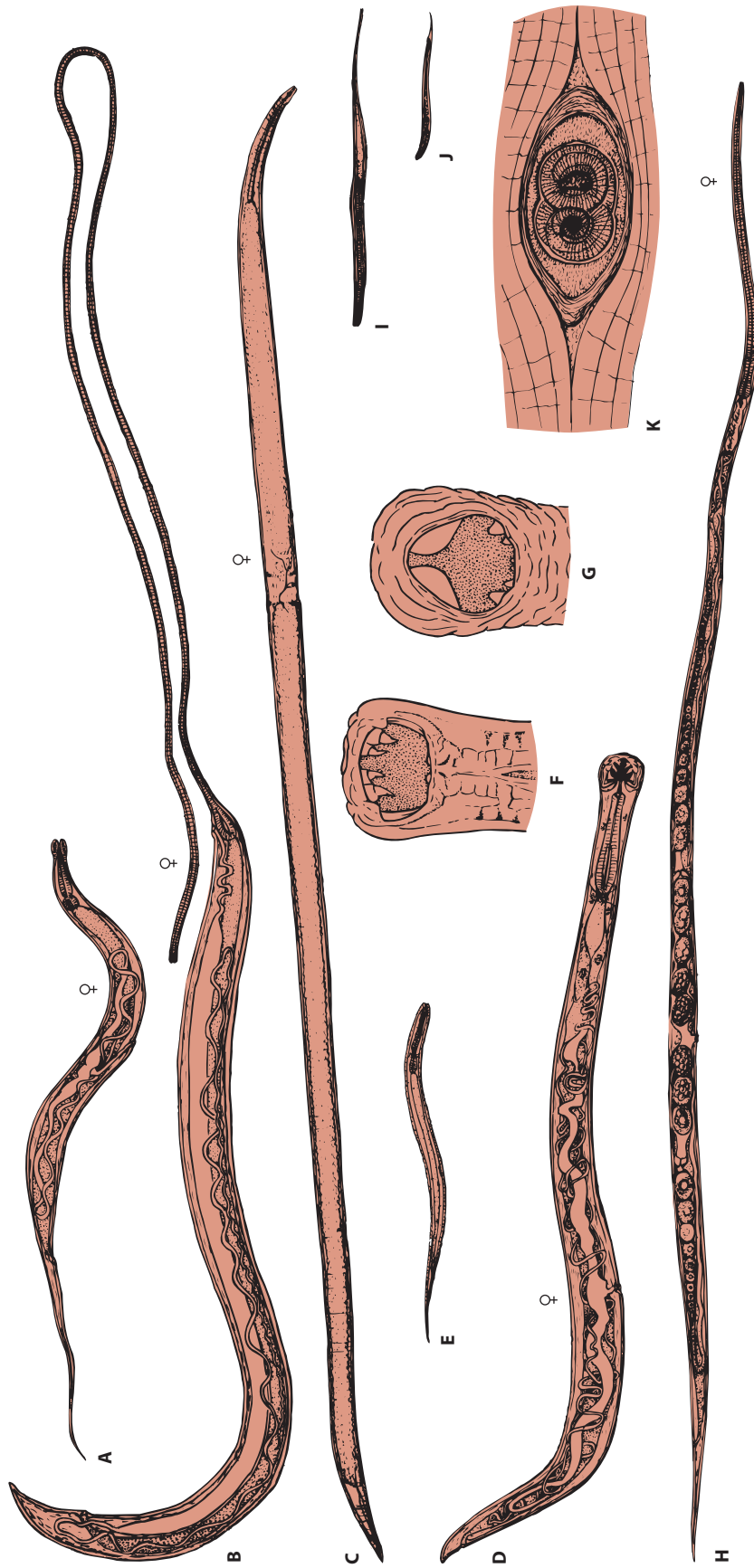


Figura 56-1 **A:** Fêmea adulta de *Enterobius vermicularis* (6 x). **B:** Fêmea adulta de *Trichuris trichiura*. Observe a extremidade anterior delgada (similar a um chicote) (6 x). **C:** Fêmea adulta de *Ascaris lumbricoides* (0,6 x). **D:** Fêmea adulta de *Ancylostoma duodenale* (6 x). **E:** Larva filariforme de *Ancylostoma duodenale* (60 x). **F:** Cabeça com dentes de *Ancylostoma duodenale* (25 x). **G:** Cabeça com lâminas cortantes de *Necator americanus* (25 x). **H:** Fêmea adulta de *Strongyloides stercoralis* (60 x). **I:** Larva filariforme de *Strongyloides stercoralis* (60 x). **J:** Larva rabditiforme de *Strongyloides stercoralis* (60 x). **K:** Cisto de *Trichinella spiralis* no músculo, contendo duas larvas (60 x).

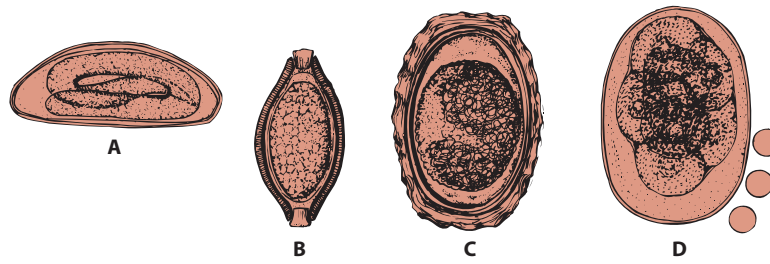


Figura 56-2 A: Ovo de *Enterobius vermicularis*. B: Ovo de *Trichuris trichiura*. C: Ovo de *Ascaris lumbricoides*. D: Ovo de *Ancylostoma duodenale* ou *Necator americanus* (300 x). (Os círculos representam hemácias.)

Patogênese e achados clínicos

Embora os vermes *Trichuris* adultos penetrem suas extremidades anteriores, semelhantes a pelos, na mucosa intestinal, não causam anemia significativa, contrariamente aos ancilóstomos. *Trichuris* podem causar diarreia, entretanto a maioria das infecções é assintomática.

Trichuris podem também causar prolapso retal em crianças com infecção acentuada. O prolapso resulta do maior peristaltismo que ocorre em um esforço para expelir os vermes. Os vermes esbranquiçados podem ser observados na mucosa em prolapso.

Epidemiologia

A infecção por verme chicote ocorre mundialmente, especialmente nos trópicos; mais de 500 milhões de indivíduos são afetados. Nos Estados Unidos, a infecção ocorre principalmente nos estados do sul.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é baseado na observação dos ovos típicos, isto é, em forma de barril (em forma de limão), com um tampão mucoide em cada extremidade, nas fezes (Figura 56-2B).

Tratamento

Mebendazol é o fármaco de escolha.

Prevenção

O descarte apropriado das fezes previne a transmissão.

ASCARIS

Doença

Ascaris lumbricoides causa ascaridíase.

Propriedades importantes

Os humanos são **infectados pela** ingestão de ovos do verme em alimentos ou água contaminados por fezes humanas (ver Prancha Colorida 62). Os ovos eclodem no intestino delgado e as larvas migram através da parede intestinal até a corrente sanguínea e, então, até os pulmões. Elas penetram nos alvéolos, deslocam-se pelos brônquios e pela traqueia

e são então deglutidas. Tornam-se adultos no interior do intestino delgado (Figura 56-1C). Vivem, então, no lúmen, não se aderindo à parede e obtendo seu sustento a partir dos alimentos ingeridos. Os adultos são os **maiores nematódeos intestinais**, atingindo frequentemente 25 cm ou mais. Milhares de ovos são depositados diariamente, são eliminados nas fezes e formam embriões no solo quente e úmido (Figura 56-2C). A ingestão dos ovos embrionados completa o ciclo.

Patogênese e achados clínicos

O maior dano ocorre durante a migração larval, e não pela presença do verme adulto no intestino. Os principais sítios de reação tissular são os **pulmões**, onde ocorre inflamação com **exsudato eosinofílico** em resposta aos antígenos das larvas. Uma vez que os adultos obtêm sua nutrição a partir do alimento ingerido, a presença de uma grande quantidade de vermes pode contribuir para a má nutrição, especialmente em crianças de países em desenvolvimento.

A maioria das infecções é assintomática. **Pneumonia por *Ascaris***, com febre, tosse e eosinofilia, pode ocorrer quando há grande quantidade de larvas. Dor abdominal e mesmo obstrução podem resultar da presença de vermes adultos no intestino.

Epidemiologia

A infecção por *Ascaris* é muito comum, especialmente nos trópicos; centenas de milhões de indivíduos são infectados. Nos Estados Unidos, a maioria dos casos ocorre nos estados do sul.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico geralmente é realizado por microscopia, a partir da detecção dos ovos nas fezes. O ovo é oval, com superfície irregular (Figura 56-2C). Ocasionalmente, o paciente observa vermes adultos nas fezes.

Tratamento

Mebendazol e pamoato de pirantel são eficazes.

Prevenção

O descarte apropriado das fezes pode prevenir a ascaridíase.

ANCYLOSTOMA E NECATOR

Doença

Ancylostoma duodenale (ancilóstomo do Velho Mundo) e *Necator americanus* (ancilóstomo do Novo Mundo) causam infecção por ancilóstomos.

Propriedades importantes

Os humanos são infectados quando **larvas filariformes, presentes no solo úmido, penetram na pele**, geralmente nos pés ou nas pernas (ver Prancha Colorida 63) (Figura 56-1E). As larvas são transportadas pelo sangue até os pulmões, migram para os alvéolos e deslocam-se pelos brônquios e pela traqueia, sendo, então, deglutidas. Desenvolvem-se em adultos no intestino delgado, aderindo-se à parede por meio de lâminas cortantes (*Necator*) ou dentes (*Ancylostoma*) (ver Prancha Colorida 64) (Figura 56-1D, F e G). Alimentam-se de sangue a partir dos capilares das vilosidades intestinais. Milhares de ovos são eliminados diariamente nas fezes (ver Prancha Colorida 65) (Figura 56-2D). Inicialmente, os ovos desenvolvem-se em larvas não infecciosas e que se alimentam (rabitiformes) e, em seguida, em larvas do terceiro estágio, infecciosas e que não se alimentam (filariformes) (Figura 56-1E), as quais penetram na pele para completar o ciclo.

Patogênese e achados clínicos

O principal dano é decorrente da **perda de sangue** no sítio de adesão no intestino delgado. Pode haver perda diária de 0,1-0,3 mL por verme. O sangue é consumido pelo verme, assim como extravasa do sítio em resposta a um anticoagulante produzido pelo verme. Fraqueza e palidez acompanham a anemia microcítica causada pela perda sanguínea. Esses sintomas ocorrem em pacientes cujo estado nutricional não é capaz de compensar a perda sanguínea. A ancilostomose cutânea, uma pápula ou vesícula pruriginosa, pode ocorrer no sítio de entrada das larvas na pele. Pneumonia com eosinofilia pode ser observada durante a migração larval através dos pulmões.

Epidemiologia

Ancilóstomos são encontrados mundialmente, especialmente em regiões tropicais. Nos Estados Unidos, *Necator* é endêmico nos estados rurais do sul. Andar descalço no solo predispõe à infecção. Uma importante medida de saúde pública consiste em exigir que as crianças utilizem calçados para frequentarem a escola.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é realizado microscopicamente a partir da observação dos ovos nas fezes (Figura 56-2D). Sangue oculto nas fezes é frequente, sendo a eosinofilia típica.

Tratamento

Mebendazol e pamoato de pirantel são eficazes.

Prevenção

Descarte apropriado do esgoto e uso de calçados são medidas de prevenção efetivas.

STRONGYLOIDES

Doença

Strongyloides stercoralis causa estrogiloidíase.

Propriedades importantes

S. stercoralis apresenta **dois ciclos de vida distintos**, um no interior do corpo humano e outro de vida livre no solo. O ciclo de vida no corpo humano é iniciado com a **penetração da pele**, geralmente dos pés, por **larvas infecciosas (filariformes)** (ver Prancha Colorida 63) (Figura 56-1I) e sua migração para os pulmões. As larvas penetram nos alvéolos, ascendem pelos brônquios e pela traqueia, sendo, então, deglutidas. No intestino delgado, as larvas transformam-se em adultos (Figura 56-1H), que penetram na mucosa e produzem ovos.

Os ovos geralmente eclodem no interior da mucosa, formando larvas rabitiformes (Figura 56-1J) que são eliminadas nas fezes. Algumas larvas transformam-se em larvas filárias, que penetram diretamente na parede intestinal sem deixar o hospedeiro, e migram até os pulmões (**autoinfecção**). Em pacientes imunocompetentes, esse é um evento pouco frequente e sem importância clínica; contudo, em pacientes com deficiência de células T, por exemplo, AIDS, ou mal nutridos, pode levar à **reinfeção maciça**, com as larvas atingindo vários órgãos, com consequências graves e às vezes fatais.

Quando as larvas são eliminadas nas fezes e atingem solo quente e úmido, passam por estágios sucessivos, formando vermes adultos machos e fêmeas. Após o acasalamento, o ciclo completo de ovo, larva e adulto pode ocorrer no solo. Após diversos ciclos de vida livre, são formadas larvas filárias. Quando em contato com a pele, as larvas penetram nela novamente iniciam o ciclo parasita no interior dos humanos.

Patogênese e achados clínicos

A maioria dos pacientes é assintomática, especialmente aqueles com pequena quantidade de vermes. Vermes fêmeas adultas presentes na parede do intestino delgado podem causar inflamação, resultando em diarreia aquosa. Na autoinfecção, a penetração das larvas pode causar danos suficientes à mucosa intestinal de modo a permitir que ocorra sepsis causada por bactérias entéricas. Larvas nos pulmões podem produzir pneumonite similar àquela causada por *Ascaris*. Pode ocorrer prurido (ancilostomose cutânea) no sítio de penetração das larvas na pele, como observado com ancilóstomos.

Epidemiologia

A estrogiloidíase ocorre principalmente nos trópicos, sobretudo no sudeste asiático. Seu padrão geográfico é similar

àquele dos ancilóstomos, uma vez que o mesmo tipo de solo é requerido. Nos Estados Unidos, *Strongyloides* é endêmico nos estados do sudeste.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico depende da detecção das larvas nas fezes. Como em todas as infecções por nematoides migratórios, a **eosinofilia pode ser intensa**. Testes sorológicos são úteis quando as larvas não são visualizadas. Um imunoenensaio enzimático, que detecta anticorpos contra antígenos larvais, é disponibilizado pelo CDC, em Atlanta.

Tratamento

Ivermectina é o fármaco de escolha. Tiabendazol é um fármaco alternativo.

Prevenção

A prevenção envolve descarte apropriado de esgoto e uso de calçados.

TRICHINELLA

Doença

Trichinella spiralis causa triquinose.

Propriedades importantes

Qualquer mamífero pode ser infectado, mas pode-se afirmar que **porcos** são o reservatório mais importante da doença humana nos Estados Unidos (exceto no Alaska, onde ursos são o reservatório). Os humanos são infectados pela **ingestão de carne crua** ou **malcozida** contendo larvas encistadas nos músculos (Figura 56-1K). As larvas existem e tornam-se adultas no interior da mucosa do intestino delgado. Os ovos eclodem no interior das fêmeas adultas, sendo as larvas liberadas e disseminadas para vários órgãos através da corrente sanguínea; entretanto, as larvas desenvolvem-se apenas em **células de músculos estriados**. No interior dessas “células alimentadoras”, encistam em uma cápsula fibrosa e podem permanecer viáveis por vários anos, finalmente calcificando-se (ver Prancha Colorida 66).

O parasita é mantido na natureza por ciclos no interior dos hospedeiros reservatórios, principalmente suínos e ratos. Os humanos são **hospedeiros de estágio final**, uma vez que a carne infectada não é consumida por outros animais.

Patogênese e achados clínicos

Alguns dias após a ingestão de carne malcozida, geralmente carne de porco, o paciente apresenta diarreia, seguida, após 1 ou 2 semanas, por **febre, dor muscular, edema periorbital** e **eosinofilia**. Hemorragias subconjuntivais são um importantes critério diagnóstico. Sinais de doença cardíaca e do sistema nervoso central são frequentes, uma vez que as larvas migram também para esses tecidos. A morte é rara e decorre geralmente de insuficiência cardíaca congestiva ou paralisia respiratória.

Epidemiologia

A triquinose ocorre em nível mundial, especialmente no leste da Europa e oeste da África. Nos Estados Unidos, está relacionada à ingestão de salsichas de preparo caseiro, geralmente em fazendas onde os porcos são alimentados com lavagem não cozida. Carne de ursos e focas pode também ser uma fonte. Em vários países, a doença ocorre principalmente em caçadores que ingerem caça silvestre malcozida.

Diagnóstico laboratorial

A biópsia muscular revela **larvas no músculo estriado** (Figura 56-1K). Testes sorológicos, especialmente o teste de floculação de bentonita, tornam-se positivos três semanas após a infecção.

Tratamento

Não há tratamento para triquinose, embora se possa administrar esteróides e mebendazol em pacientes com sintomas severos. Precocemente na infecção, Tiabendazol é efetivo contra vermes intestinais adultos.

Prevenção

A doença pode ser prevenida pela cocção adequada da carne de porco e pela alimentação de porcos apenas com lavagem cozida.

■ NEMATÓDEOS DE TECIDOS

WUCHERERIA

Doença

Wuchereria bancrofti causa filariose.¹ A elefantíase é uma característica marcante desta doença. A eosinofilia pulmonar tropical é uma reação de hipersensibilidade imediata contra *W. bancrofti* no pulmão.

Propriedades importantes

Os humanos são infectados quando o **mosquito fêmea** (especialmente espécies de *Anopheles* e *Culex*) deposita larvas infectivas na pele durante a picada. As larvas penetram na pele, atingem um linfonodo e, após um ano, tornam-se adultos que produzem **microfilárias** (ver Prancha Colorida 67) (Figura 56-3A). Elas circulam no sangue, principalmente à noite, sendo ingeridas por mosquitos picadores. No interior do mosquito, as microfilárias produzem larvas infectivas, que são transferidas na picada seguinte. Os humanos são os únicos hospedeiros definitivos.

Patogênese e achados clínicos

Vermes adultos nos linfonodos causam inflamação que eventualmente obstrui os vasos linfáticos, causando edema. O

¹ *Brugia malayi* causa filariose na Malásia.

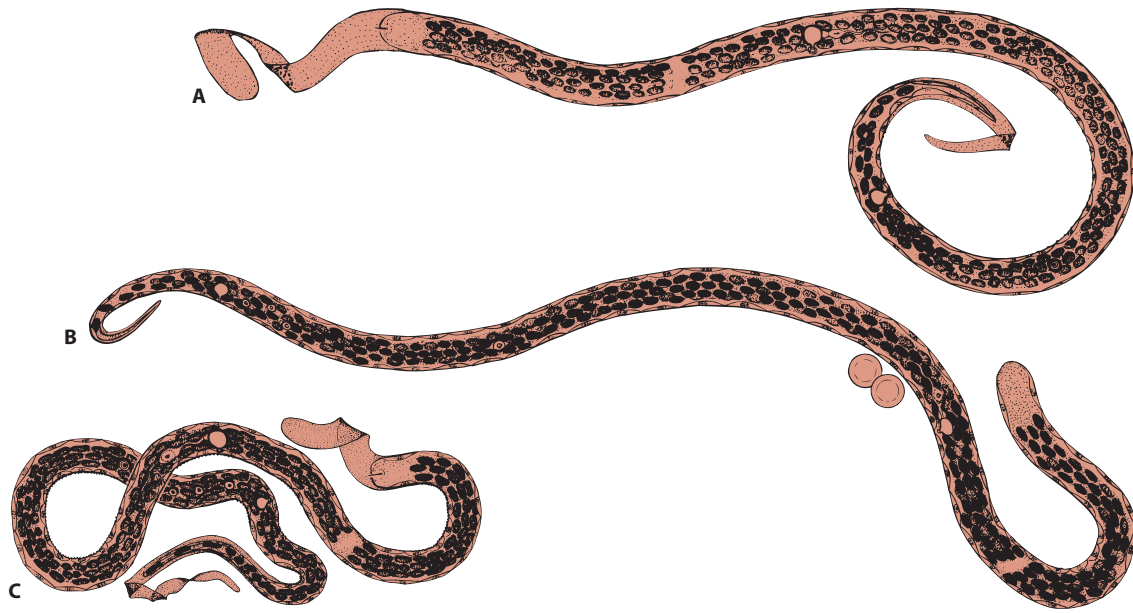


Figura 56-3 **A:** Microfilária de *Wuchereria bancrofti* no sangue. Observe que a cauda pontiaguda é desprovida de núcleos (225-300 x 8-10 μm). **B:** Microfilária de *Onchocerca volvulus* na pele (raramente no sangue) (300-350 x 5-9 μm). **C:** Microfilária de *Loa loa* no sangue. Observe que a cauda pontiaguda contém núcleos (250-300 x 6-9 μm) (Os círculos representam hemácias).

edema maciço das pernas é denominado **elefantíase**. Observe que as microfilárias *não* causam sintomas.

Infecções precoces são assintomáticas. Posteriormente, desenvolvem-se febre, linfangite e celulite. Gradualmente, a obstrução leva a edema e fibrose das pernas e da genitália, especialmente do escroto. A elefantíase ocorre principalmente em pacientes que sofreram repetidas infecções durante longo período. Turistas, que tipicamente são infectados apenas uma vez, *não* são acometidos por elefantíase.

Espécies de *Wolbachia*, bactérias semelhantes a riquetias, são encontradas intracelularmente em filárias, como *Wuchereria* e *Oncocerca*. As células de *Wolbachia* liberam moléculas similares a endotoxinas e acredita-se que desempenhem papel na patogênese das infecções por *Wuchereria* e *Oncocerca*. Evidências desse fato incluem a redução da resposta inflamatória à infecção pelo nematódeo pelo uso de doxiciclina, que mata as células de *Wolbachia*.

A eosinofilia pulmonar tropical é caracterizada por tosse e dificuldade respiratória, especialmente à noite. Os sintomas são causados por microfilárias nos pulmões, que provocam uma reação de hipersensibilidade imediata, caracterizada por alta concentração de imunoglobulina E (IgE) e eosinofilia.

Epidemiologia

A doença ocorre em regiões tropicais da África, Ásia e América Latina. A espécie de mosquito que atua como vetor varia de região para região. No total, 200-300 milhões de indivíduos são infectados.

Diagnóstico laboratorial

Esfregaços espessos de sangue, coletados do paciente à noite, revelam as microfilárias. Testes sorológicos não são úteis.

Tratamento

Dietilcarbamazina é efetiva apenas contra microfilárias; não há terapia com fármacos contra vermes adultos.

Prevenção

A prevenção envolve o controle de mosquitos com inseticidas e uso de vestuário protetor, mosquiteiros e repelentes.

ONCHOCERCA

Doença

Onchocerca volvulus causa oncocercose.

Propriedades importantes

O humano são infectados quando a **mosca-negra fêmea**, *Simulium*, deposita larvas infectivas durante a picada. As larvas penetram no ferimento e migram para o tecido subcutâneo, onde se diferenciam em adultos, geralmente no interior de **nódulos dérmicos**. A fêmea produz microfilárias (Figura 56-3B) que são ingeridas por outra mosca-negra durante a picada. As microfilárias desenvolvem-se em larvas infectivas na mosca, completando o ciclo. Os humanos são os únicos hospedeiros definitivos.

Patogênese e achados clínicos

Ocorre inflamação no tecido subcutâneo, com a formação de pápulas e nódulos pruriginosos em resposta às proteínas dos vermes adultos. As microfilárias migram através do tecido subcutâneo, concentrando-se finalmente nos olhos. Neste local, causam lesões que podem levar à cegueira. A perda de fibras elásticas subcutâneas leva ao enrugamento da pele, denominada “virilha pendente” quando ocorre na região inguinal. Espessamento, descamação e ressecamento da pele, acompanhados por prurido intenso, são manifestações de uma dermatite frequentemente denominada “pele de lagartixa”.

O papel de *Wolbachia* na patogênese da oncocercose foi discutida anteriormente em “*Wuchereria*”.

Epidemiologia

Milhões de indivíduos são afetados na África e América Central. A doença é uma importante causa de cegueira. É denominada **cegueira dos rios**, uma vez que as moscas-negras se desenvolvem nos rios e indivíduos que vivem ao longos destes rios são afetados. As taxas de infecção são frequentemente superiores a 80% em regiões de infecção endêmica.

Diagnóstico laboratorial

A biópsia da pele afetada revela microfilárias (Figura 56-3B). O exame do sangue para detecção de microfilárias não é útil, uma vez que elas não circulam no sangue. A eosinofilia é comum. Testes sorológicos não são úteis.

Tratamento

Ivermectina é efetiva contra microfilárias, mas não contra adultos. Suramin mata vermes adultos, porém é bastante tóxico, sendo utilizado particularmente nos indivíduos com doença ocular. Nódulos cutâneos podem ser removidos cirurgicamente, mas novos nódulos podem também se desenvolver; portanto, uma cura cirúrgica é improvável em regiões de infecção endêmica.

Prevenção

A prevenção envolve o controle da mosca-negra com inseticidas. Ivermectina previne a doença.

LOA

Doença

Loa loa causa loíase.

Propriedades importantes

Os humanos são infectados pela picada da **mosca-do-cervo** (mosca-da-manga), *Chrysops*, que deposita larvas infectivas na pele. As larvas penetram através do ferimento da picada, circulam pelo corpo e desenvolvem-se em adultos. As fêmeas liberam microfilárias (Figura 56-3C) que penetram no sangue, particularmente durante o dia. As microfilárias

são captadas pela mosca durante um repasto sanguíneo e diferenciam-se em larvas infectivas, que dão continuidade ao ciclo quando a mosca pica outro indivíduo.

Patogênese e achados clínicos

Não há resposta inflamatória às microfilárias ou aos indivíduos adultos, porém uma reação de hipersensibilidade causa edema subcutâneo transitório, localizado e não eritematoso (tumefações de Calabar). O achado mais crítico consiste em um verme adulto **atravessando a conjuntiva ocular**, um evento inofensivo porém desconcertante.

Epidemiologia

A doença é encontrada apenas na África tropical central e ocidental, o hábitat do vetor *Chrysops*.

Diagnóstico laboratorial

O diagnóstico é realizado pela visualização das microfilárias em um esfregaço de sangue (Figura 56-3C). Não há testes sorológicos úteis.

Tratamento

Tietilcarbamazina elimina as microfilárias e pode matar os adultos. Os vermes nos olhos podem requerer excisão cirúrgica.

Prevenção

O controle da mosca com inseticidas pode prevenir a doença.

DRACUNCULUS

Doença

Dracunculus medinensis (verme da Guiné) causa dracunculíase.

Propriedades importantes

Humanos são infectados quando pequenos **crustáceos** (copépodes) contendo larvas infectivas são **deglutidos na água potável**. As larvas são liberadas no intestino delgado e migram pelo corpo, onde se desenvolvem em adultos. Fêmeas adultas, com comprimento na escala de metros, causam ulceração cutânea, liberando, então, larvas na água doce. Copépodes ingerem as larvas, que se transformam em larvas infectivas. O ciclo é completado quando estas são ingeridas na água.

Patogênese e achados clínicos

A fêmea adulta produz uma substância que provoca inflamação, formação de vesículas e ulceração da pele, geralmente nas extremidades inferiores. A pápula inflamada provoca **ardência e prurido**, e a úlcera pode sofrer infecção secundária. O diagnóstico em geral é realizado clinicamente pela detecção **do verme na úlcera cutânea**.

Epidemiologia

A doença ocorre por extensas regiões da África tropical, do Oriente Médio e da Índia. Dezenas de milhões de indivíduos são infectados.

Diagnóstico laboratorial

O laboratório geralmente não desempenha papel no diagnóstico.

Tratamento

O tratamento consagrado pelo uso consiste na extração gradativa do verme, enrolando-o em uma haste durante um período de alguns dias. Tiabendazol ou metronidazol facilitam a extração do verme.

Prevenção

A prevenção consiste em filtrar ou ferver a água potável.

■ NEMATÓDEOS CUJAS LAVRAS CAUSAM DOENÇAS

TOXOCARA

Doença

Toxocara canis é a principal causa de larva migrans visceral. *T. cati* e vários outros nematódeos relacionados também causam essa doença.

Propriedades importantes

O hospedeiro definitivo de *T. canis* é o cão. A fêmea adulta de *T. canis* presente no intestino do cão produz ovos que são eliminados nas fezes e atingem o solo. Os humanos ingerem o solo contendo os ovos, que se rompem em larvas no intestino delgado. As larvas migram para diversos órgãos, especialmente o fígado, o cérebro e os olhos. As larvas são eventualmente encapsuladas e morrem. O ciclo de vida não se completa nos humanos; portanto, os humanos são hospedeiros beco sem saída acidentais.

Patogênese e achados clínicos

A patogênese está relacionada aos granulomas que se formam ao redor das larvas mortas, como resultado de uma resposta de hipersensibilidade tardia às proteínas larvais. O achado clínico mais grave é a cegueira associada ao comprometimento da retina. Febre, hepatomegalia e eosinofilia são comuns.

Epidemiologia

Crianças pequenas são as principais afetadas, uma vez que exibem maior probabilidade de ingerirem solo contendo os ovos. *T. canis* é um parasita comum de cães nos Estados Unidos.

Diagnóstico laboratorial

Testes sorológicos são comumente utilizados, entretanto um diagnóstico definitivo depende da visualização das larvas no tecido. A presença de hipergamaglobulinemia e eosinofilia fundamentam o diagnóstico.

Tratamento

O tratamento de escolha consiste em albendazol ou mebendazol, embora não haja tratamento eficaz comprovado, sendo que diversos pacientes recuperam-se sem tratamento.

Prevenção

Os cães devem ser vermifugados e deve-se evitar que as crianças ingiram solo.

ANCYLOSTOMA

Larva migrans cutânea é causada por larvas filariformes de *Ancylostoma caninum* (ancilóstomo do cão) e *Ancylostoma braziliense* (ancilóstomo do gato), assim como por outros nematódeos. O organismo não é capaz de completar seu ciclo de vida em humanos. As larvas penetram na pele e **migram através do tecido subcutâneo**, causando uma resposta inflamatória. As lesões (“erupção serpigíngosa”) são extremamente pruriginosas. A doença ocorre principalmente no sul dos Estados Unidos em crianças e trabalhadores de construções, expostos ao solo infectado. O diagnóstico é realizado clinicamente; o laboratório é de pouca utilidade. Tiabendazol oral ou tópico é geralmente efetivo.

ANGIOSTRONGYLUS

As larvas do nematódeo pulmonar de ratos, *Angiostrongylus cantonensis*, causam meningite eosinofílica, isto é, meningite caracterizada por diversos eosinófilos no liquor e sangue. Geralmente, pelo menos 10% dos leucócitos correspondem a eosinófilos. As larvas são tipicamente ingeridas em frutos do mar malcozidos, como caranguejos, camarões e caramujos. A infecção por esse organismo ocorre com maior frequência nos países da Ásia. O diagnóstico é realizado principalmente com base clínica; contudo o laboratório pode ocasionalmente detectar a larva no liquor. Não há tratamento; a maioria dos pacientes se recupera espontaneamente, sem sequelas importantes.

Meningite eosinofílica é também causada por larvas de outros dois nematódeos. *Gnathostoma spinigerum*, um nematódeo de gatos e cães, é adquirido pela ingestão de peixe malcozido, e *Baylisascaris procyonis*, um verme redondo de guaxinins, é adquirido pela ingestão acidental de fezes de guaxinim. Esses organismos causam doença mais severa que *Angiostrongylus*, havendo casos fatais. Albendazol pode ser eficaz contra *Gnathostoma*, não havendo, entretanto, tratamento para *Baylisascaris*.

ANISAKIS

Anisakiase é causada pelas larvas do nematódeo *Anisakis simplex*. As larvas são **ingeridas em frutos do mar crus** e podem penetrar na submucosa gástrica ou intestinal. Os vermes adultos vivem no intestino de mamíferos marinhos, como baleias, golfinhos e focas. Os ovos produzidos pelos adultos são ingeridos por crustáceos e então ingeridos por peixes marinhos, como salmão, cavala e arenque. Gastrenterite, dor abdominal, eosinofilia e sangue oculto nas fezes tipicamente ocorrem. A infecção aguda pode assemelhar-se à apendicite, enquanto a infecção crônica pode ser similar ao câncer gastrointestinal.

Nos Estados Unidos, a maioria dos casos foi associada ao consumo de sushi e sashimi (especialmente de salmão e cioba) em restaurantes japoneses. O diagnóstico é realizado tipicamente por endoscopia ou por laparotomia. Testes microbiológicos e sorológicos não são úteis para o diagnóstico. Não há fármacos efetivos. A remoção cirúrgica pode ser necessária. A prevenção consiste na cocção adequada dos frutos do mar ou no congelamento por 24 horas antes da ingestão.

Outro membro da família de nematódeos anisquídeos é *Pseudoterranova decepiens*, cujas larvas causam uma forma não invasiva de anisakiase. As larvas são adquiridas pela ingestão de peixe malcozido e causam vômito e dor abdominal. O diagnóstico é realizado pela detecção das larvas no trato intestinal ou no vômito. Não há tratamento com fármacos, e as larvas podem ser removidas por endoscopia.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo são iniciados na página 520. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Parasitologia) e Teste seu conhecimento.

PARTE VII

Imunologia

57

Imunidade

INTRODUÇÃO

A principal função do sistema imune consiste em **evitar ou limitar infecções** por micro-organismos, como bactérias, vírus, fungos e parasitas. A primeira linha de defesa contra micro-organismos consiste na **pele e nas membranas mucosas intactas**. Quando micro-organismos rompem este revestimento e invadem o corpo, o **ramo inato** do sistema imune (segunda linha de defesa) encontra-se então disponível para destruir os invasores. Uma vez que os componentes do ramo inato (Tabela 57-1) são pré-formados e estão completamente ativos, podem atuar imediatamente diante a entrada de micro-organismos. A capacidade de o ramo inato matar os micro-organismos é inespecífica. Por exemplo, um neutrófilo pode ingerir e destruir vários tipos distintos de bactérias.

Uma proteção altamente específica é conferida pelo **ramo adquirido (adaptativo)** do sistema imune (terceira linha de defesa); entretanto, são necessários vários dias para esse ramo tornar-se plenamente funcional. Os dois componentes do ramo adquirido são **a imunidade mediada por células** e **a imunidade mediada por anticorpos (humoral)**. Uma visão geral das funções e interações entre vários dos importantes membros dos ramos inato e adquirido da resposta imune é apresentada na Figura 57-1. (As características dos ramos inato e adquirido do sistema imune são comparadas na Tabela 57-2.)

O ramo mediado por células consiste principalmente em **linfócitos T** (p. ex., células T auxiliares e células T citotóxicas), enquanto o ramo mediado por anticorpos consiste em anticorpos (imunoglobulinas) e **linfócitos B** (plasmócitos). Algumas das principais funções de células T e células B são apresentadas na Tabela 57-3. As principais funções dos anticorpos são (1) **neutralizar toxinas e vírus** e (2) **opsonizar bactérias**, facilitando sua fagocitose. A opsonização é o processo pelo qual anticorpos do tipo imunoglobulina G (IgG) e o componente C3b do complemento intensificam a

fagocitose (ver Figura 8-3). A imunidade mediada por células, ao contrário, inibe organismos como fungos, parasitas e determinadas bactérias intracelulares, como *Mycobacterium tuberculosis*, também matando **células infectadas por vírus** e **células tumorais**.

As respostas mediada por células e mediada por anticorpos são caracterizadas por três propriedades importantes: (1) apresentam acentuada **diversidade** (i. e., podem responder a milhões de antígenos diferentes); (2) apresentam **memória** duradoura (i. e., podem responder vários anos após a exposição inicial, devido à produção de células T de memória e células B de memória); e (3) exibem especificidade **única** (i. e., suas ações são voltadas especificamente contra os antígenos que iniciaram a resposta).

Os efeitos combinados de certas células (p. ex., células T, células B, macrófagos e neutrófilos) e determinadas proteínas (p. ex., interleucinas, anticorpos e complemento) produzem uma **resposta inflamatória**, um dos principais mecanismos de defesa do corpo. O processo pelo qual esses componentes interagem para causar inflamação é descrito no Capítulo 8.

Os macrófagos e, correspondendo, determinadas células fagocíticas, algumas como as células dendríticas, participam dos ramos inato e adquirido da resposta imune de fato, a uma ligação entre eles. Como membros do ramo inato, ingerem e matam micróbios variados. Também apresentam antígenos às células T auxiliares, a etapa inicial essencial na ativação do ramo adquirido (ver a seguir). É interessante observar que os neutrófilos, que também são fagócitos e possuem excelentes capacidades microbicidas, *não* apresentam antígenos às células T auxiliares e, portanto, atuam na imunidade inata, mas não na adquirida.

ESPECIFICIDADE DA RESPOSTA IMUNE

A imunidade mediada por células e os anticorpos são altamente específicos em relação ao organismo invasor. Como

Tabela 57-1 Principais componentes da imunidade inata e adquirida, que contribuem para a imunidade humoral (mediada por anticorpos) e mediada por células

	Imunidade humoral	Imunidade mediada por células
Inata	Complemento Neutrófilos	Macrófagos Células <i>natural killer</i>
Adquirida	Células B Anticorpos (produzidos por plasmócitos)	Células T auxiliares Células T citotóxicas

se originam esses mecanismos protetores específicos? O processo pelo qual essas defesas do hospedeiro são originadas pode ser resumido por três ações: o **reconhecimento** do organismo exógeno por células imunes específicas, a **ativação** dessas células imunes de modo a produzirem uma resposta específica (p. ex., anticorpos) e a **resposta** especificamente direcionada ao organismo a ser destruído. Os seguintes exemplos descrevem resumidamente como ocorre a imunidade específica contra micro-organismos. Uma visão geral desses processos, partindo-se de uma infecção viral como modelo, é apresentada na Figura 57-2. Uma descrição detalhada é apresentada no Capítulo 58.

1. Imunidade mediada por células

No seguinte exemplo, uma bactéria, por exemplo, *Mycobacterium tuberculosis*, penetra no corpo, sendo ingerida por um macrófago. A bactéria é destruída e alguns fragmentos seus, denominados **antígenos** ou **epitopos**, surgem na superfície do macrófago associados a proteínas do **complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, major histocompatibility complex) de classe II**. O complexo antígeno-proteína do MHC de classe II interage com um receptor antígeno-específico na superfície de um **linfócito T auxiliar**. A ativação e proliferação clonal desta célula T auxiliar antígeno-específica ocorre como resultado da produção de **interleucinas**, das quais as mais importantes são interleucina-1 (produzida por macrófagos) e interleucina-2 (produzida por linfócitos). Essas células T auxiliares ativadas, auxiliadas por macrófagos ativados, medeiam um importante componente da imunidade celular, isto é, uma **reação de hipersensibilidade tardia** especificamente contra *M. tuberculosis*.

Os **linfócitos T citotóxicos (citolíticos)** são também efetores específicos da resposta imune celular, particularmente contra células infectadas por vírus. Nesse exemplo, um vírus, por exemplo, *influenzavírus*, é inalado e infecta uma célula do trato respiratório. As glicoproteínas do envelope viral surgem na superfície da célula infectada associadas às proteínas do **MHC de classe I**. Uma célula T citotóxica

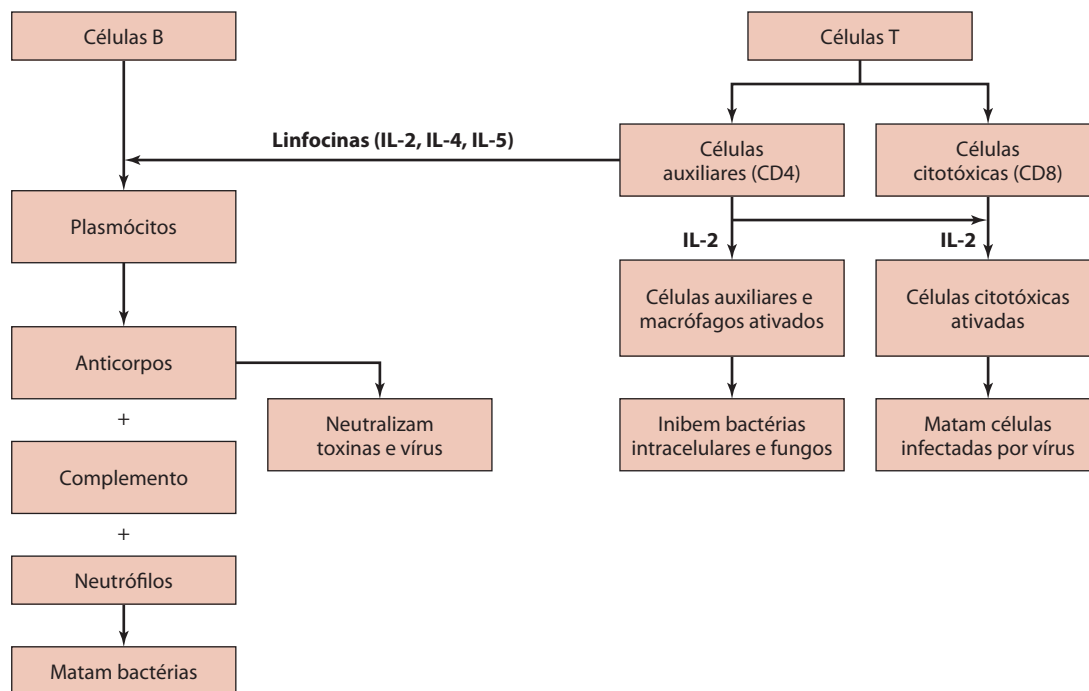


Figura 57-1 Introdução às interações e funções dos principais componentes do sistema imune. **À esquerda:** Imunidade mediada por anticorpos (humoral). Esta é nossa principal defesa contra bactérias extracelulares, capsuladas e piogênicas, como estafilococos e estreptococos. Os anticorpos também neutralizam toxinas, como a toxina tetânica, assim como os vírus, como o vírus da hepatite B. **À direita:** Imunidade mediada por células. Há dois componentes distintos. (1) As células T auxiliares e os macrófagos são nossa principal defesa contra bactérias intracelulares, como *Mycobacterium tuberculosis*, e fungos, como *Histoplasma capsulatum*. (2) As células T citotóxicas são uma importante defesa contra vírus e atuam destruindo células infectadas por vírus.

Tabela 57-2 Características importantes da imunidade inata e adquirida

Tipo de imunidade	Especificidade	Efetiva imediatamente após exposição ao micróbio	Intensifica-se após a exposição	Possui memória
Inata	Inespecífica	Sim – atua em minutos	Não	Não
Adquirida	Altamente específica	Não – requer vários dias antes de tornar-se efetiva	Sim	Sim

liga-se por meio de seu receptor antígeno-específico ao complexo antígeno viral-proteína do MHC de classe I, sendo estimulada pela interleucina-2 produzida por células T auxiliares a crescer, originando um clone de células. Essas células T citotóxicas matam especificamente células infectadas por influenzavírus (e não células infectadas por outros vírus) por reconhecerem os complexos antígeno viral-proteína do MHC de classe I na superfície celular e liberarem perforinas que destroem a membrana da célula infectada.

2. Imunidade mediada por anticorpos

A síntese de anticorpos envolve tipicamente a cooperação de três células: **macrófagos**, **células T auxiliares** e **células B**. Após o processamento por um macrófago, os fragmentos do antígeno surgem na superfície do macrófago associados a proteínas do **MHC de classe II**. O complexo antígeno-proteína do MHC de classe II liga-se a receptores específicos na superfície de uma célula T auxiliar, que, então, produz interleucinas, como a interleucina-2 (fator de crescimento de células T), interleucina-4 (fator de crescimento de células B) e interleucina-5 (fator de diferenciação de células B). Esses fatores ativam células B capazes de produzir anticorpos específicos contra aquele antígeno. (Observe que as interleucinas são inespecíficas; a especificidade reside nas células T e células B, sendo mediada pelos receptores de antígeno na superfície dessas células.) A célula B ativada prolifera e diferencia-se, originando vários plasmócitos, que secretam grandes quantidades de **imunoglobulinas** (anticorpos).

Embora a formação de anticorpos geralmente envolva células T auxiliares, certos antígenos, por exemplo, polissacarídeos bacterianos, podem ativar diretamente as células B, sem o auxílio de células T, sendo denominados **antígenos independentes de células T**. Nessa resposta independente de células T, **apenas IgM é produzida** pelas células B, uma vez que são necessárias as interleucinas 4 e 5 produzidas pela célula T auxiliar a fim de que a célula B realize uma “mudança de classe” para produzir IgG, IgA e IgE. Ver, no Capítulo 59, uma discussão sobre “mudança de classe”, processo pelo qual a célula B troca o anticorpo produzido de IgM para uma das outras classes.

A Figura 57-3 resume as defesas humanas contra células infectadas por vírus e ilustra a interação íntima das várias células na montagem de um ataque coordenado contra o patógeno. A especificidade da resposta é conferida pelo receptor do antígeno (receptor de célula T [TCR, do inglês, *T-cell re-*

ceptor]) na superfície da célula T CD4-positiva e da célula T CD8-positiva, assim como pelo receptor de antígeno (IgM) na superfície da célula B. As interleucinas, ao contrário, são **inespecíficas**.

Conforme ilustrado na Figura 57-3, as células B podem desempenhar duas funções importantes durante o processo de indução: (1) **reconhecem antígenos** por meio de sua IgM de superfície, que atua como receptor de antígeno e (2) **apresentam epítopos** às células T auxiliares em associação às proteínas do MHC de classe II. Observe que o receptor de antígeno IgM na célula B pode reconhecer proteínas exógenas, bem como carboidratos, lipídeos, DNA, RNA e outros tipos de moléculas. As proteínas do MHC de classe II da célula B, no entanto, podem apenas apresentar fragmentos de peptídeos às células T auxiliares. Essa distinção será importante quando haptenos forem discutidos posteriormente neste capítulo. Essa extraordinária capacidade de o receptor de antígeno IgM da célula B ligar-se a um amplo espectro de moléculas resulta na ativação de células B para produzirem **anticorpos contra virtualmente qualquer molécula conhecida**. A maneira pela qual a célula B gera essa ampla diversidade de anticorpos é descrita na página 429.

IMUNIDADE INATA E ADQUIRIDA

Nossas defesas imunológicas podem ser divididas em duas categorias principais: **inata (natural)** e **adquirida (adaptativa)**. As características desses dois importantes componentes de nossas defesas são comparadas na Tabela 57-2.

1. Imunidade inata

A imunidade inata é a resistência que existe **antes da exposição** ao micróbio (antígeno). É **inespecífica** e inclui defesas do hospedeiro, como as barreiras contra agentes infecciosos (p. ex., pele e membranas mucosas), determinadas células (p. ex., células *natural killer*), certas proteínas (p. ex., a cascata do complemento e interferons), além de envolver processos como a fagocitose e inflamação (Tabela 57-4). A imunidade inata **não é aumentada após a exposição** ao organismo, contrariamente à imunidade adquirida. Além disso, os **processos imunes inatos não possuem memória**, enquanto a imunidade adquirida é caracterizada por memória de longa duração.

Observe que o ramo inato de nossas defesas desempenha duas funções principais: **a morte de micróbios invasores** e **a ativação de processos imunes adquiridos (adaptativos)**. Alguns componentes do ramo inato, como neutrófilos, so-

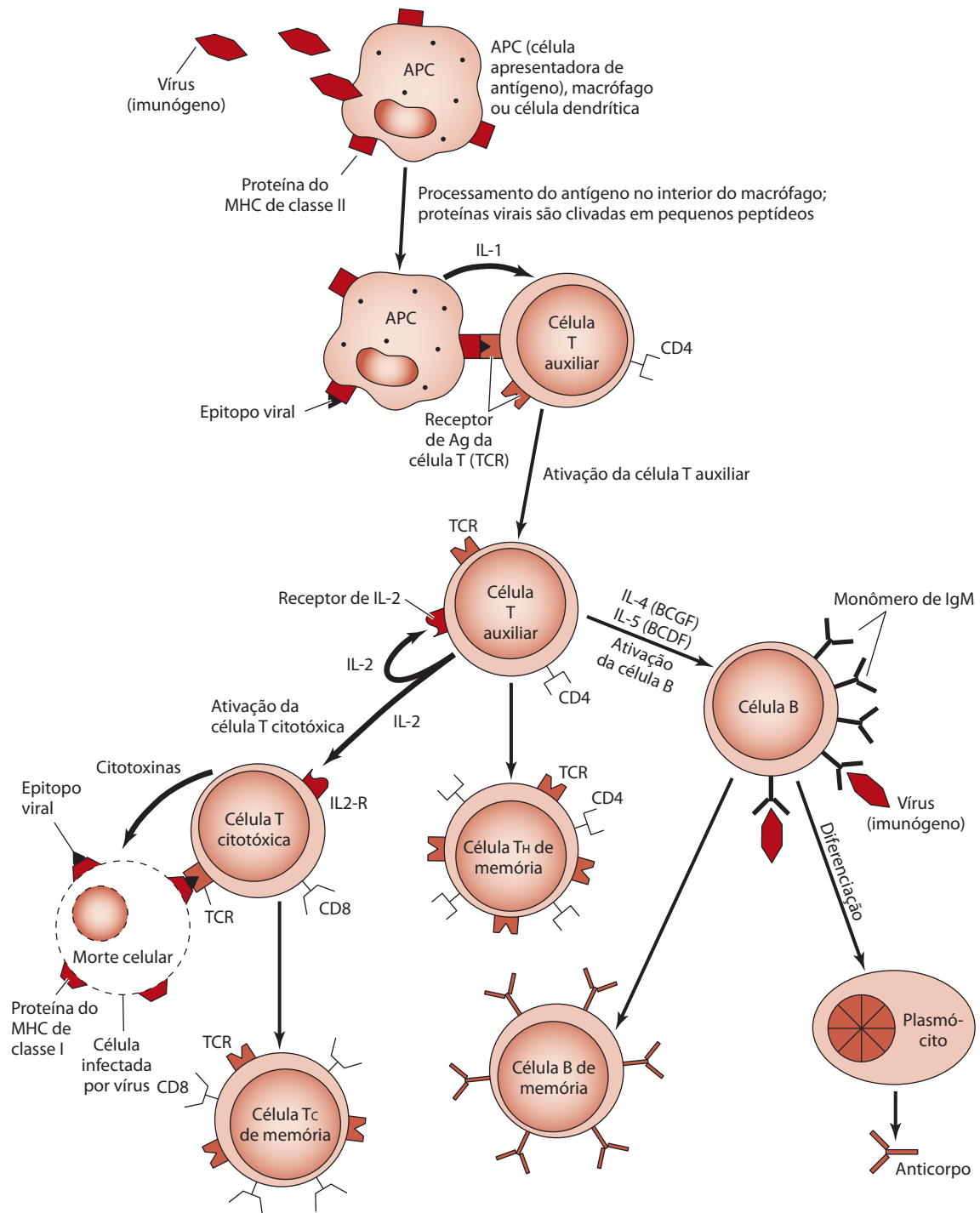


Figura 57-2 Visão geral do processo pelo qual a imunidade mediada por células e a imunidade mediada por anticorpos são induzidas pela exposição a um vírus. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Stites D, Terr A, Parslow T [editores]: Basic and Clinical Immunology, 9th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1997 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

mente matam micróbios, enquanto outros, como macrófagos e células dendríticas, realizam ambas as funções, isto é, matam micróbios e apresentam antígenos às células T auxiliares, ativando os processos imunes adquiridos.

Embora a imunidade inata seja frequentemente bem-sucedida na eliminação de micróbios e prevenção de doenças infecciosas, no cômputo geral, a imunidade inata *não* é suficiente para a sobrevivência humana. Essa conclusão baseia-se

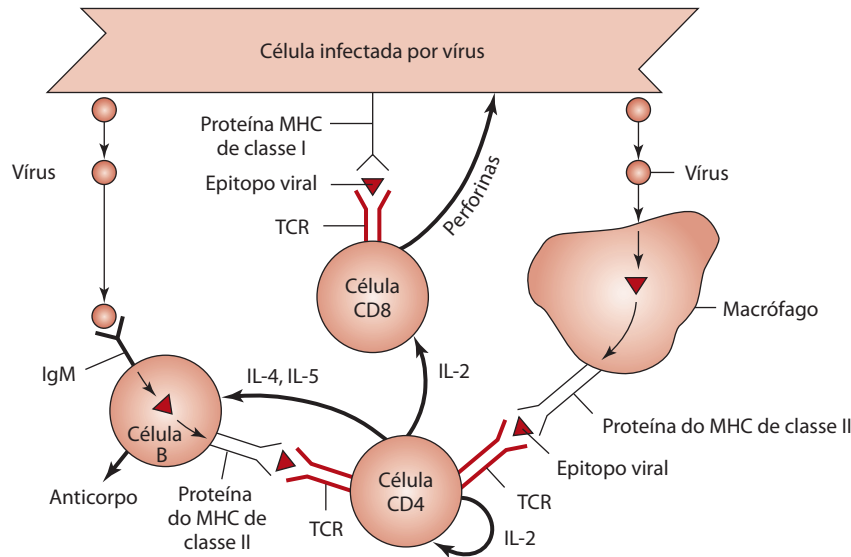


Figura 57-3 Indução da imunidade mediada por células e de anticorpos contra uma infecção viral. **À direita:** O vírus liberado por uma célula infectada é ingerido e processado por uma célula apresentadora de antígeno (APC, do inglês, *antigen-presenting cell*), por exemplo, um macrófago. O epítipo viral é apresentado em associação a uma proteína do MHC de classe II ao receptor de célula T (TCR) vírus-específico na célula CD4. O macrófago produz IL-1, que auxilia na ativação da célula CD4. A célula CD4 ativada produz interleucinas (p. ex., IL-2, que ativa a célula CD8 para atacar a célula infectada pelo vírus, e IL-4 e IL-5, que ativam a célula B para produzir anticorpos). A especificidade da resposta citotóxica montada pela célula CD8 é conferida por seu TCR, o qual reconhece o epítipo viral apresentado pela célula infectada por vírus, associado a uma proteína do MHC de classe I. **À esquerda:** O vírus liberado por uma célula infectada interage com o receptor de antígenos (monômero de IgM) específico para aquele vírus, localizado na superfície de uma célula B. O vírus é internalizado e as proteínas virais são clivadas em pequenos peptídeos. As células B (assim como os macrófagos) podem apresentar epítipos virais associados a proteínas do MHC de classe II e ativarem células CD4. A célula auxiliar CD4-positiva produz IL-4 e IL-5, que induzem a célula B a se diferenciar em plasmócito que produz anticorpos específicos contra esse vírus.

na observação de que crianças com a doença da imunodeficiência combinada severa (SCID, do inglês, *severe combined immunodeficiency disease*), que apresentam imunidade inata intacta, mas desprovidas de imunidade adquirida, sofrem de repetidas infecções de risco à vida.

Diversos componentes do ramo inato reconhecem o que é exógeno pela detecção de certos carboidratos ou lipídeos da superfície de micro-organismos, os quais são diferentes daqueles de células humanas. Componentes do ramo inato possuem receptores denominados **receptores de reconhecimento de padrão** que reconhecem um padrão molecular presente na superfície de diversos micróbios e – muito importante – ausentes em células humanas. Ao empregar tal estratégia, esses componentes do ramo inato não necessitam possuir um receptor alta-

mente específico para cada micróbio distinto, entretanto ainda são capazes de distinguir entre o exógeno e o próprio.

Observe que o tipo de defesa montada pelo corpo difere dependendo do tipo de organismo. Por exemplo, uma resposta humoral (mediada por anticorpos) é produzida contra um tipo dentre várias bactérias, enquanto uma resposta mediada por células ocorre em resposta a um tipo diferente, dentre as bactérias. O processo que determina o tipo de resposta depende das citocinas produzidas pelos macrófagos, e isto, por sua vez, depende de qual “receptor de reconhecimento de padrão” é ativado pelo organismo, conforme descrito no próximo parágrafo.

Dois exemplos importantes desse reconhecimento de padrão são:

Tabela 57-3 Principais funções de células T e células B

Imunidade mediada por anticorpos (Células B)	Imunidade mediada por células (Células T)
1. Defesa do hospedeiro contra infecção (opsonização de bactérias, neutralização de toxinas e vírus)	1. Defesa do hospedeiro contra infecção (especialmente <i>M. tuberculosis</i> , fungos e células infectadas por vírus)
2. Alergia (hipersensibilidade), p. ex., febre do feno, choque anafilático	2. Alergia (hipersensibilidade), p. ex., carvalho venenoso
3. Autoimunidade	3. Rejeição de enxertos e tumores
	4. Regulação da resposta humoral (auxílio e supressão)

Tabela 57-4 Importantes componentes da imunidade inata

Fator	Mecanismo de Ação
I. Fatores que limitam a entrada de micro-organismos no corpo	
Camada de queratina da pele intacta	Atua como barreira mecânica
Lisozima das lágrimas e outras secreções	Degrada o peptidoglicano da parede celular bacteriana
Cílios respiratórios	Elevam o muco contendo organismos capturados
Baixo pH do estômago e da vagina; ácidos graxos da pele	Retarda o crescimento de micróbios
Fagócitos de superfície (p. ex., macrófagos alveolares)	Ingerem e destroem micróbios
Defensinas (peptídeos catiônicos)	Formam poros na membrana microbiana
Microbiota normal da garganta, do cólon e da vagina	Ocupam receptores, impedindo a colonização por patógenos
II. Fatores que limitam o crescimento de micro-organismos no interior do corpo	
Células <i>natural killer</i>	Mata células infectadas por vírus
Neutrófilos	Ingerem e destroem micróbios
Macrófagos e células dendríticas	Ingerem e destroem micróbios, e apresentam antígenos às células T auxiliares
Interferons	Inibem a replicação viral
Complemento	C3b é uma opsonina; o complexo de ataque à membrana cria orifícios nas membranas bacterianas
Transferrina e lactoferrina	Sequestram o ferro necessário ao crescimento bacteriano
Febre	A temperatura elevada retarda o crescimento bacteriano
Resposta inflamatória	Limita a disseminação de micróbios
APOBEC3G (enzima apolipoproteína B de edição do RNA)	Causa hipermutação do DNA e mRNA retroviral

(1) A endotoxina é um lipopolissacarídeo (LPS) encontrado na superfície da maioria das bactérias gram-negativas (mas não em células humanas). A porção contendo o lipídeo A do LPS é a causa mais importante de choque séptico e morte em pacientes hospitalizados. Quando liberado da superfície bacteriana, o LPS combina-se com a proteína de ligação ao LPS, um componente normal do plasma. Essa proteína de ligação transfere o LPS a um receptor na superfície de macrófagos, denominado CD14. O LPS estimula um receptor de reconhecimento de padrão, denominado **receptor 4 semelhante ao Toll (TLR4, do inglês, toll-like receptor 4)**, que transmite um sinal, por meio de vários intermediários, ao núcleo da célula. Isso induz a produção de citocinas, como IL-1, IL-6, IL-8 e fator de necrose tumoral (TNF), e induz a proteína coestimulatória, B7, necessária à ativação células T auxiliares e produção de anticorpos. Observe que um receptor do tipo Toll distinto, TLR2, sinaliza a presença de bactérias gram-positivas e leveduras, uma vez que estas possuem um padrão molecular distinto em sua superfície. Fármacos que modificam a ação destes receptores do tipo Toll podem ser importantes na prevenção do choque séptico mediado por endotoxina, uma das principais causas de óbito em pacientes hospitalizados.

(2) Diversas bactérias e leveduras possuem em sua superfície um polissacarídeo denominado manana, o qual não é encontrado em células humanas. (Manana é um polímero do açúcar manose.) Um receptor de reconhecimento de padrão, denominado **lectina de ligação à manana (MBL,**

do inglês, *mannan-binding lectin*) (também referido como proteína de ligação à manose) liga-se à manana na superfície dos micróbios, que então ativa o complemento (ver Capítulo 63), resultando na morte do micróbio. A MBL também intensifica a fagocitose (atua como opsonina) por meio de receptores aos quais se liga na superfície de fagócitos, como macrófagos. MBL é uma proteína sérica normal, cuja concentração no plasma é significativamente aumentada durante a resposta de fase aguda.

A **resposta de fase aguda**, que consiste em um aumento nas concentrações de diversas proteínas plasmáticas, por exemplo, proteína C-reativa e proteína de ligação à manose, também é membro da imunidade inata. Essas proteínas são sintetizadas pelo fígado e consistem em respostas inespecíficas a micro-organismos e outras formas de lesões tissulares. O fígado sintetiza essas proteínas em resposta a determinadas citocinas, isto é, IL-1, IL-6 e TNF, produzidas pelo macrófago após exposição aos micro-organismos. Essas citocinas, IL-1, IL-6 e TNF, são frequentemente denominadas **citocinas pró-inflamatórias**, indicando que intensificam a resposta inflamatória.

Algumas proteínas de fase aguda ligam-se à superfície das bactérias e ativam o complemento, podendo matar as bactérias. Por exemplo, a proteína C-reativa liga-se a um carboidrato da parede celular de *Streptococcus pneumoniae* e, conforme mencionado, MBL liga-se à manana (manose) da superfície de diversas bactérias.

Defensinas são outro componente importante da imunidade inata. As defensinas são peptídeos de alta carga positiva (i. e., são catiônicos) que originam poros nas membranas das bactérias, provocando, assim, sua morte. A maneira pela qual as defensinas diferenciam os micróbios de nossas células é desconhecida. As defensinas estão localizadas principalmente nos tratos gastrintestinal e respiratório inferior. Os neutrófilos e as células de Paneth das criptas intestinais contêm um tipo de defensina (α -defensinas), enquanto o trato respiratório produz defensinas distintas, denominadas β -defensinas.

As α -defensinas também apresentam atividade antiviral. Elas interferem com a ligação do vírus da imunodeficiência humana (HIV) ao receptor CXCR4 e bloqueiam a entrada do vírus na célula. A produção de α -defensinas pode explicar porque alguns indivíduos infectados por HIV são de “não progressão” de longo prazo.

APOBEC3G (enzima apolipoproteína B de edição de RNA) é um importante membro das defesas inatas contra a infecção retroviral, especialmente contra HIV. APOBEC3G é uma enzima que provoca hipermutação no DNA retroviral pela desaminação de citosinas, tanto no mRNA como no DNA retroviral, inativando, assim, essas moléculas e reduzindo a infectividade. O HIV defende-se contra essa defesa inata produzindo Vif (proteína de infectividade viral), que se contrapõe a APOBEC3G, impedindo, desse modo, a ocorrência de hipermutação.

2. Imunidade adaptativa (adquirida)

A imunidade adaptativa ocorre **após exposição** a um agente, é **intensificada com a exposição repetida** e é **específica**. É mediada por anticorpos produzidos por linfócitos B e pelos dois tipos de linfócitos T, isto é, células T auxiliares e células T citotóxicas. As células responsáveis pela imunidade adquirida exibem **memória de longa duração** contra um antígeno específico. A imunidade adquirida pode ser ativa ou passiva. O Capítulo 58 descreve como são produzidas a especificidade e a memória da imunidade adquirida.

Macrófagos e outras células apresentadoras de antígeno, como células dendríticas, desempenham importante papel nos ramos inato e adquirido do sistema imune (Figura 57-4). Quando fagocitam e matam micróbios, atuam como parte do ramo inato; entretanto, quando apresentam antígenos a um linfócito T auxiliar, ativam o ramo adquirido, levando à produção de anticorpos e de células como os linfócitos T citotóxicos. Observe que o ramo adquirido pode ser ativado somente após o ramo inato ter reconhecido o micróbio.

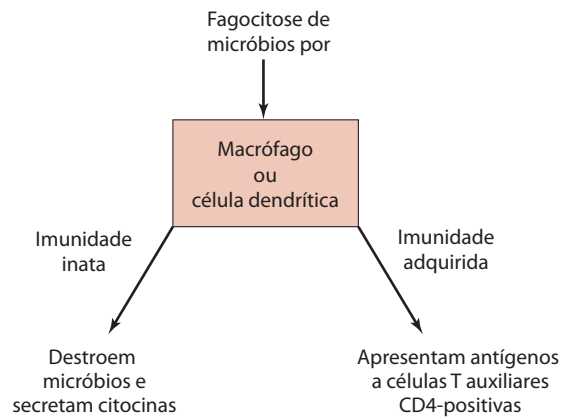


Figura 57-4 Macrófagos e outras células apresentadoras de antígeno, como células dendríticas, participam do ramo inato e do ramo adquirido do sistema imune. Estas células são consideradas parte do ramo inato, uma vez que fagocitam e matam vários tipos de micróbios, produzindo também citocinas que causam inflamação. Também são parte do ramo adquirido, uma vez que apresentam antígenos associados a proteínas do MHC de classe II às células T auxiliares CD4-positivas. (Assim como todas as demais células nucleadas, elas também podem apresentar antígenos associados a proteínas do MHC de classe I às células T citotóxicas CD8-positivas.)

IMUNIDADE ATIVA E PASSIVA

A imunidade **ativa** é a resistência induzida após o **contato** com antígenos exógenos, p. ex., micro-organismos. Esse contato pode consistir em infecções clínicas ou subclínicas, imunização com agentes infecciosos vivos ou mortos ou seus antígenos, ou exposição a produtos microbianos (p. ex., toxinas e toxoides). Em todas essas circunstâncias, o hospedeiro produz ativamente uma resposta imune, consistindo em anticorpos e linfócitos T auxiliares e citotóxicos ativados.

A principal vantagem da imunidade ativa é o fato de a resistência ser de **longa duração** (Tabela 57-5). A principal desvantagem consiste em seu **lento estabelecimento**, especialmente a resposta primária (ver Capítulo 60).

A imunidade **passiva** é a resistência baseada em anticorpos **pré-formados** em outro hospedeiro. A administração de anticorpos contra difteria, tétano, botulismo etc. torna imediatamente disponíveis grandes quantidades de antitoxinas para neutralizarem as toxinas. Da mesma forma, anticorpos pré-formados contra certos vírus (p. ex., vírus da raiva e da hepatite A e B) podem ser injetados durante o período de incubação para limitar a multiplicação viral. Outras formas de imunidade passiva são as IgGs transferidas da mãe para o

Tabela 57-5 Características da imunidade ativa e passiva

	Mediadores	Vantagens	Desvantagens
Imunidade ativa	Anticorpos e células T	Longa duração (anos)	Estabelecimento lento
Imunidade passiva	Somente anticorpos	Disponibilidade imediata	Curta duração (meses)

feto durante a gestação e IgAs transferidas da mãe ao recém-nascido durante a amamentação.

A principal vantagem da imunização passiva é a **disponibilidade imediata** de grandes quantidades de anticorpos; as desvantagens são a **vida curta** desses anticorpos e as possíveis reações de hipersensibilidade caso sejam utilizadas globulinas de outras espécies (ver doença do soro no Capítulo 65).

A imunidade **passiva-ativa** envolve a administração tanto de anticorpos pré-formados (imunoglobulinas), para propiciar proteção imediata, como de uma vacina para conferir proteção de longo prazo. Essas preparações devem ser administradas em sítios corporais distintos, a fim de impedir que os anticorpos neutralizem os imunógenos da vacina. Essa abordagem é utilizada na prevenção de tétano (ver Capítulos 12 e 17), raiva (ver Capítulos 36 e 39) e hepatite B (ver Capítulos 36 e 41).

ANTÍGENOS

Antígenos são moléculas que reagem com anticorpos, enquanto imunógenos são moléculas que induzem uma resposta imune. Na maioria dos casos, antígenos são imunógenos e os termos são utilizados de forma intercambiável. Entretanto, existem importantes exceções, como, por exemplo, haptenos. Um **hapteno** é uma molécula não imunogênica, porém pode reagir com anticorpos específicos. Haptenos geralmente são moléculas pequenas, embora alguns ácidos nucleicos de alta massa molecular sejam também haptenos. Diversos fármacos, por exemplo, penicilinas, são haptenos, assim como o catecol presente no óleo vegetal que causa veneno do carvalho e veneno da hera é um hapteno.

Haptenos não são imunogênicos, pois são incapazes de ativar células T auxiliares. A incapacidade de haptenos ativarem deve-se a sua incapacidade de ligação a proteínas do MHC; haptenos não podem se ligar por não serem polipeptídeos, e apenas polipeptídeos podem ser apresentados por proteínas do MHC. Além disso, haptenos são univalentes e, portanto, não ativam células B. (Comparar com a resposta T-independente de antígenos multivalentes no Capítulo 58.) Embora haptenos sejam incapazes de estimular uma resposta primária ou secundária, podem fazê-lo quando ligados covalentemente a uma proteína “carreadora” (Figura 57-5). Nesse processo, o hapteno interage com uma IgM receptora na célula B, sendo o complexo hapteno-proteína carreadora internalizado. Um peptídeo da proteína carreadora é apresentado associado à proteína do MHC de classe II às células T auxiliares. A célula T auxiliar ativada produz então interleucinas, que estimulam as células B a produzirem anticorpos contra o hapteno.

Dois conceitos adicionais são necessários para entender como os haptenos interagem com nosso sistema imune. O primeiro refere-se ao fato de diversos haptenos, como os fármacos (p. ex., penicilina) e o óleo do veneno do carvalho, ligarem-se a nossas proteínas normais, às quais somos tolerantes. Neste momento, a combinação hapteno-proteína torna-se imunogênica, isto é, o hapteno modifica suficientemente a proteína, de modo que, quando a combinação hapteno-peptídeo é apresentada pela proteína do MHC, esta é reconhecida como exógena.

O segundo conceito é que, embora a maioria dos haptenos seja univalente, as reações de hipersensibilidade do tipo I, como a anafilaxia (ver Capítulo 65), requerem a ligação

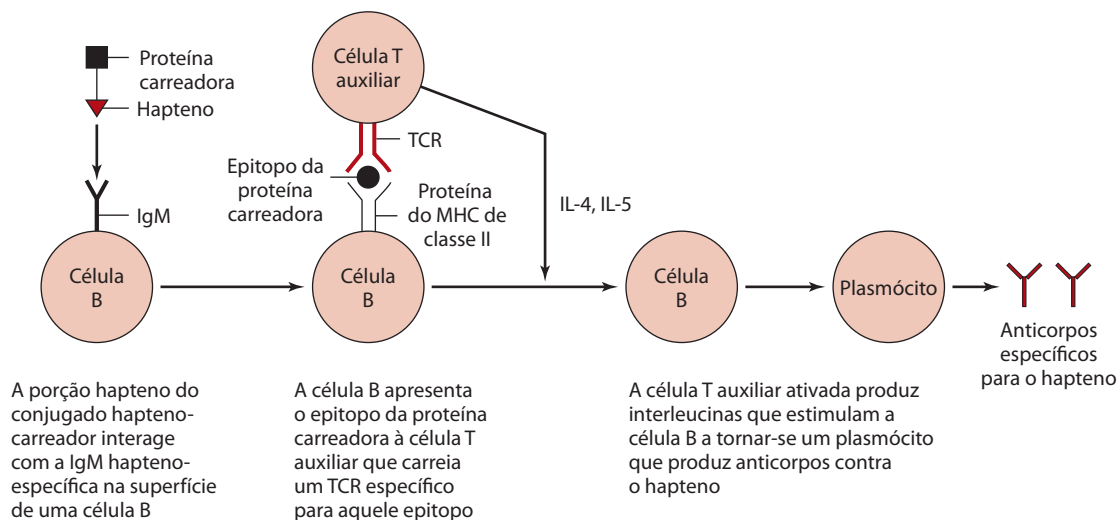


Figura 57-5 O conjugado hapteno-carreador induz anticorpos contra o hapteno. Um hapteno ligado covalentemente a uma proteína carreadora pode induzir anticorpos contra um hapteno pelo mecanismo ilustrado na figura. Isoladamente, um hapteno é incapaz de induzir anticorpos, uma vez que as células T auxiliares não são ativadas pelo hapteno. Embora o hapteno isoladamente (sem a proteína carreadora) seja capaz de ligar-se à IgM receptora na superfície da célula B, não são produzidas as interleucinas essenciais para que a célula B se torne um plasmócito.

cruzada de IgEs adjacentes para desencadear a liberação dos mediadores. Um hapteno univalente é incapaz de realizar a ligação cruzada, entretanto, quando várias moléculas de hapteno encontram-se ligadas à proteína carreadora, essas moléculas são arranjadas de tal maneira que a ligação cruzada pode ocorrer. Essa é a maneira pela qual um hapteno univalente, como a penicilina, provoca anafilaxia. Uma quantidade suficiente de penicilina liga-se a uma de nossas proteínas para realizar a ligação cruzada das IgEs. Um exemplo excelente disso consiste na peniciloil polilisina, utilizada em testes cutâneos para determinar se um paciente é alérgico à penicilina. Cada lisina da polilisina apresenta uma molécula de penicilina ligada. Essas moléculas univalentes de penicilina formam um arranjo “multivalente” capaz de promover ligação cruzada de IgEs adjacentes na superfície de mastócitos. A consequente liberação de mediadores causa uma reação de “urticária e ardor” na pele do paciente alérgico à penicilina.

A interação entre antígenos e anticorpos é altamente específica, sendo essa característica frequentemente utilizada no diagnóstico laboratorial de identificação de micro-organismos. Antígenos e anticorpos ligam-se por **forças fracas**, como pontes de hidrogênio e forças de van der Waals, em vez de ligações covalentes. A força da ligação (a afinidade) é proporcional ao acoplamento do antígeno a seu sítio de ligação no anticorpo, isto é, sua capacidade de formar maior número destas ligações. A afinidade dos anticorpos aumenta com as exposições sucessivas ao antígeno específico (ver Capítulo 60). Um outro termo, *avidez*, é também utilizado para expressar determinados aspectos da ligação, embora, neste momento, ele não tenha relevância.

As características das moléculas que determinam a **imunogenicidade** são as seguintes.

A. Natureza exógena

Em geral, moléculas reconhecidas como “próprias” não são imunogênicas, isto é, somos tolerantes a estas moléculas próprias (ver Capítulo 60). Para serem imunogênicas, as moléculas devem ser reconhecidas como “não próprias”, isto é, exógenas.

B. Tamanho molecular

Os imunógenos mais potentes são as proteínas de alta massa molecular, ou seja, acima de 100.000. Moléculas com massa molecular abaixo de 10.000 geralmente são pouco imunogênicas, enquanto aquelas muito diminutas, por exemplo, um aminoácido, são não imunogênicas. Certas moléculas pequenas, por exemplo, haptenos, tornam-se imunogênicas apenas quando ligadas a uma proteína carreadora.

C. Complexidade química-estrutural

Determinado grau de complexidade química é necessário; por exemplo, homopolímeros de aminoácidos são menos imunogênicos que heteropolímeros contendo dois ou três aminoácidos diferentes.

D. Determinantes antigênicos (epitopos)

Epitopos são pequenos grupos químicos presentes nas moléculas de antígeno, capazes de elicitar e reagir com anticorpos. Um antígeno pode apresentar um ou mais determinantes (epitopos). A maioria dos antígenos exibe diversos determinantes, isto é, são multivalentes. Em geral, um determinante consiste em cerca de cinco aminoácidos ou açúcares. A estrutura tridimensional global corresponde ao principal critério da especificidade antigênica.

E. Dosagem, via e momento da administração de antígenos

Esses fatores também afetam a imunogenicidade. Além disso, a constituição genética do hospedeiro (genes HLA) determina se uma molécula será imunogênica. Diferentes linhagens da mesma espécie animal podem responder de modo distinto ao mesmo antígeno.

F. Adjuvantes

Adjuvantes intensificam a resposta imune a um imunógeno. Não são quimicamente relacionados ao imunógeno e diferem de uma proteína carreadora, uma vez que o adjuvante não se encontra covalentemente ligado ao imunógeno, ao contrário da proteína carreadora. Os adjuvantes podem atuar de várias maneiras: promovem a liberação lenta do imunógeno, prolongando, assim, o estímulo, intensificam a captação do imunógeno por células apresentadoras de antígeno e induzem moléculas coestimulatórias (“sinais secundários”). (Ver informações sobre coestimulatórios no Capítulo 58.) Outro importante mecanismo de ação de alguns adjuvantes consiste na estimulação de receptores do tipo Toll (ver páginas 401 e 410) na superfície de macrófagos, resultando na produção de citocinas que intensificam a resposta das células T e células B ao imunógeno (antígeno). Algumas vacinas humanas contêm adjuvantes, como hidróxido de alumínio ou lipídeos.

IDADE E A RESPOSTA IMUNE

A imunidade é **inferior à ótima** nos extremos da vida, isto é, em **recém-nascidos** e **idosos**. A razão para essa resposta imune relativamente ineficaz em recém-nascidos é incerta, embora, aparentemente, os recém-nascidos apresentem função de células T menos efetiva que os adultos. Em recém-nascidos, os anticorpos são fornecidos principalmente pela transferência de IgGs maternos através da placenta. Uma vez que os anticorpos maternos decaem com o tempo (poucos permanecem aos 3 ou 6 meses de idade), o risco de infecções na criança é alto. O colostro também contém anticorpos, especialmente IgAs secretórias, que podem proteger o recém-nascido contra diversas infecções respiratórias e intestinais.

O feto pode montar uma resposta de IgM (provavelmente independente de células T) contra certos antígenos, por exemplo, *Treponema pallidum*, a causa da sífilis, que

podem ser adquiridos congenitamente. A produção de IgG e IgA é iniciada logo após o nascimento. A resposta a antígenos proteicos é geralmente satisfatória; assim, a vacina contra hepatite B pode ser administrada ao nascimento e à imunização contra poliovírus pode ser iniciada aos dois meses de idade. Contudo, crianças pequenas respondem fracamente a antígenos polissacarídicos, exceto quando conjugados a uma proteína carreadora. Por exemplo, a vacina pneumocócica contendo o polissacarídeo não conjugado não induz imunidade protetora quando administrada antes dos 18 meses de idade. Contudo, a vacina pneumocócica contendo polissacarídeos conjugados a uma proteína carreadora é eficaz quando administrada precocemente aos dois meses de idade.

Em idosos, a imunidade geralmente declina. Há uma resposta de IgG reduzida contra certos antígenos, menor quantidade de células T e redução da resposta de hipersensibilidade tardia. Assim como nos muitos jovens, a frequência e gravidade das infecções são elevadas. A frequência de doenças autoimunes é também elevada em idosos, possivelmente devido a uma diminuição no número de células T regulatórias, permitindo que células T autorreativas proliferem e causem doença.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Imunologia) e Teste seu conhecimento.

ORIGEM DAS CÉLULAS IMUNES

A capacidade de responder aos estímulos imunológicos reside principalmente nas células linfoides. Durante o desenvolvimento embrionário, os precursores das células sanguíneas originam-se principalmente no fígado fetal e saco vitelino; na vida pós-natal, as células-tronco localizam-se na medula óssea. As células-tronco diferenciam-se em células das séries eritróide, mieloide e linfóide. Células da série linfóide evoluem para as duas principais populações de linfócitos: **células T** e **células B** (Figura 58-1 e Tabela 58-1). A proporção entre células T e células B é de aproximadamente 3:1. A Figura 58-1 descreve a origem das células B e dos dois tipos de células T: células T auxiliares e células T citotóxicas. A Tabela 58-1 compara diversas características importantes de células B e células T. Essas características serão descritas em detalhes posteriormente neste capítulo.

Os precursores de células T diferenciam-se em células T imunocompetentes no interior do timo. Antes da entrada no timo, as células-tronco são desprovidas de receptores de antígenos e também das proteínas CD3, CD4 e CD8 em sua superfície. Durante a passagem pelo timo, as células-tronco se diferenciam em células T capazes de expressar os receptores de antígenos e as várias proteínas CD. As células-tronco, que inicialmente não expressam CD4 ou CD8 (duplo-negativas), inicialmente se diferenciam de modo a expressar CD4 e CD8 (duplo-positivas) e, em seguida, expressam CD4 **ou** CD8. Uma célula duplo-positiva diferencia-se em uma célula CD4-positiva quando estabelece contato com uma célula carregando proteínas do MHC de classe II, entretanto se diferenciará em uma célula CD8-positiva, se estabelecer contato com uma célula portando proteínas do MHC de classe I. (Camundongos mutantes, que não produzem proteínas do MHC de classe II, não originarão células CD4-positivas, indicando que essa interação é necessária à diferenciação em células monoposi-

tivas.) As células duplo-negativas e as duplo-positivas estão localizadas no córtex do timo, enquanto as células mono-positivas estão localizadas na medula, a partir de onde migram deixando o timo e atingem a corrente sanguínea e o tecido extratímico.

No interior do timo, ocorrem dois processos muito importantes, denominados **educação tímica**.

(1) Células CD4-positivas e CD8-positivas portando receptores de antígenos de proteínas “próprias” são mortas (**deleção clonal**) por um processo de “morte celular programada”, denominado **apoptose** (Figura 58-2). A remoção dessas células autorreativas, processo denominado **seleção negativa**, resulta em **tolerância** às nossas próprias proteínas, isto é, autotolerância, e impede reações autoimunes (ver Capítulo 66).

(2) Células CD4-positivas e CD8-positivas portando receptores de antígenos que não reagem com proteínas do MHC próprias (ver seção sobre ativação, página 404) também são mortas. Isso resulta em uma **seleção positiva** de células T que reagem adequadamente com proteínas do MHC próprias.

Esses dois processos produzem células T, que são selecionadas por sua capacidade de reagir com antígenos exógenos via seus receptores de antígenos e com proteínas do MHC próprias. Essas duas características são necessárias para uma resposta imune efetiva por células T.

Observe que as proteínas do MHC desempenham duas funções essenciais na resposta imune; uma consiste na **seleção positiva** de células T no timo, conforme mencionado, e a outra, descrita a seguir, consiste na **apresentação de antígenos** às células T, a etapa inicial necessária à ativação dessas células. As proteínas do MHC são também os antígenos mais importantes reconhecidos no processo de rejeição de enxertos (ver Capítulo 62).

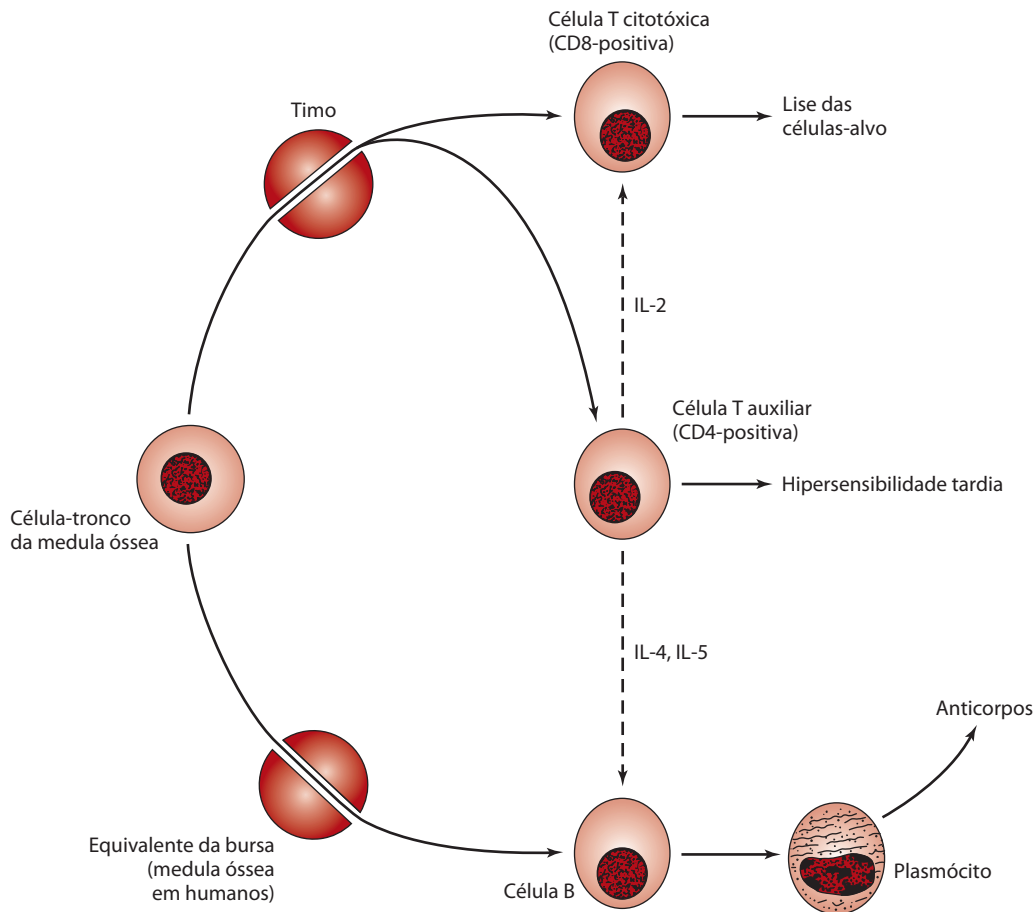


Figura 58-1 Origem de células T e B. Células-tronco da medula óssea (ou fígado fetal) são precursoras de linfócitos T e B. As células-tronco diferenciam-se em células T no timo, enquanto diferenciam-se em células B na medula óssea. No interior do timo, as células T tornam-se células CD4-positivas (auxiliares) ou células CD8-positivas (citotóxicas). As células B podem diferenciar-se em plasmócitos que produzem grande quantidade de anticorpos (imunoglobulinas). As linhas pontilhadas indicam interações mediadas por interleucinas. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Brooks GF et al: *Medical Microbiology*, 20th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1995 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Durante sua passagem pelo timo, cada célula T duplo-positiva sintetiza um receptor de antígeno altamente específico, denominado **receptor de célula T (TCR**, do inglês, *T-cell receptor*). O rearranjo dos genes responsáveis pela variabilidade, diversidade e união (ver Capítulo 59) que codificam o receptor ocorre precocemente na diferenciação de células T, sendo responsável pela extraordinária capacidade de as células T reconhecerem milhões de antígenos distintos.

Alguns linfócitos T, possivelmente cerca de 40% do total, não se desenvolvem no timo, mas sim no “tecido linfóide associado ao intestino” (GALT, do inglês, *gut-associated lymphoid tissue*). Acredita-se que esses linfócitos intraepiteliais (IELs, do inglês, *intraepithelial lymphocytes*) confirmam proteção contra patógenos intestinais. Seus receptores de antígenos e proteínas de superfície são diferentes daqueles dos linfócitos derivados do timo. Os IELs são incapazes de substituir os linfócitos derivados do timo, uma vez que pacientes

com a síndrome de DiGeorge, desprovidos de timo (ver Capítulo 68), exibem profunda imunodeficiência e apresentam múltiplas infecções.

Em adultos, o timo involui, entretanto a produção de células T prossegue. Há duas explicações para esse aparente paradoxo. Uma afirma que um remanescente do timo permanece funcional ao longo da vida, enquanto a outra afirma que um sítio extratímico assume as funções do timo involuído. Indivíduos que foram timectomizados ainda produzem células T, fato que fundamenta a última explicação.

Os precursores de células B diferenciam-se em células B imunocompetentes na medula óssea, as quais não atravessam o timo. As células B também sofrem deleção clonal, eliminando aquelas células que portam receptores de antígenos de proteínas próprias, um processo que induz a tolerância e reduz a ocorrência de doenças autoimunes (ver Capítulo 66). O sítio da deleção clonal de células B é incerto, mas não é o timo.

Tabela 58-1 Comparação entre células T e células B

Característica	Células T	Células B
Receptores de antígeno na superfície	Sim	Sim
O receptor de antígeno reconhece apenas peptídeos processados associados às proteínas do MHC	Sim	Não
O receptor de antígenos reconhece proteínas inteiras não processadas e não necessita da apresentação por proteínas do MHC	Não	Sim
IgM na superfície	Não	Sim
Proteínas CD3 na superfície	Sim	Não
Expansão clonal após contato com um antígeno específico	Sim	Sim
Síntese de imunoglobulinas	Não	Sim
Reguladora da síntese de anticorpos	Sim	Não
Síntese de IL-2, IL-4, IL-5 e interferon gama	Sim	Não
Efetora da imunidade mediada por células	Sim	Não
Maturação no timo	Sim	Não
Maturação na bursa ou em seu equivalente	Não	Sim

Células *natural killer* (NK) são grandes linfócitos granulares que não atravessam o timo, não possuem receptor de antígeno e não portam proteínas CD4 ou CD8. As células NK reconhecem e matam células alvo, como células infectadas por vírus e células tumorais, sem a necessidade de os antígenos serem apresentados associados às proteínas do MHC de classe I ou classe II. Em vez disso, as células NK identificam aquelas células a serem mortas detectando o fato de *não* apresentarem proteínas do MHC de classe I em sua superfície. Esse processo de detecção é efetivo, uma vez que diversas células perdem sua capacidade de sintetizar proteínas do MHC de classe I após terem sido infectadas por um vírus (ver página 421).

Contrariamente às células T, células B e células NK, que se diferenciam a partir de células-tronco linfoides, os macrófagos originam-se a partir de precursores mieloides. Os macrófagos desempenham duas funções importantes, isto é, fagocitose e apresentação de antígenos. Macrófagos não atravessam o timo e não possuem um receptor de antígeno. Apresentam em sua superfície proteínas MHC de classe II, as quais desempenham um papel essencial na apresentação de antígenos às células T auxiliares. Os macrófagos também exibem proteínas do MHC de classe I, bem como todas as células nucleadas. As proteínas de superfície celular que desempenham papel importante na resposta imune estão relacionadas na Tabela 58-2.

CÉLULAS T

As células T desempenham várias funções importantes, que podem ser divididas em duas categorias principais, isto é, **regulatória** e **efetora**. As funções regulatórias são mediadas principalmente por células T **auxiliares** (CD4-positivas), que produzem **interleucinas** (Tabela 58-3). Por exemplo, as células T auxiliares produzem (1) interleucina-4 (IL-4) e IL-5, que auxiliam as células B na produção de anticor-

pos; (2) IL-2, que ativa células CD4 e CD8; e (3) interferon gama, que ativa macrófagos, os principais mediadores da hipersensibilidade tardia contra organismos intracelulares, como *Mycobacterium tuberculosis*. (Postula-se que as células T supressoras inibam a resposta imune, entretanto a ação precisa dessas células é incerta.) As funções efetoras são realizadas principalmente por células T citotóxicas (CD8-positivas), que matam células infectadas por vírus, células tumorais e aloenxertos.

Células T dos tipos CD4 e CD8

No interior do timo, talvez no interior de células epiteliais corticais externas (células alimentadoras), os progenitores de células T diferenciam-se em subpopulações de células T sob a influência de hormônios tímicos (timosinas e timopoiéticas). Essas células são caracterizadas por determinadas glicoproteínas superficiais, por exemplo, CD3, CD4 e CD8. **Todas as células T possuem proteínas CD3** em sua superfície, em associação aos receptores de antígeno (receptor de célula T, TCR [ver a seguir]). O complexo CD3 de cinco proteínas transmembrânicas transmite, do meio externo para o interior da célula, a informação de que o **receptor de antígeno encontra-se ocupado**. Uma das proteínas transmembrânicas de CD3, a cadeia zeta, encontra-se ligada a uma tirosina quinase denominada *fyn*, envolvida na transdução de sinal. O sinal é transmitido por meio de vários mensageiros secundários, descritos na seção sobre ativação (ver a seguir). CD4 consiste em um polipeptídeo transmembrânico único, enquanto CD8 consiste em dois polipeptídeos transmembrânicos. Elas também podem sinalizar via tirosina quinase (a quinase *lck*).

As células T são subdivididas em duas categorias principais, com base na presença de proteínas CD4 ou CD8 em sua superfície. Células T maduras exibem proteínas CD4 ou CD8, mas não ambas.

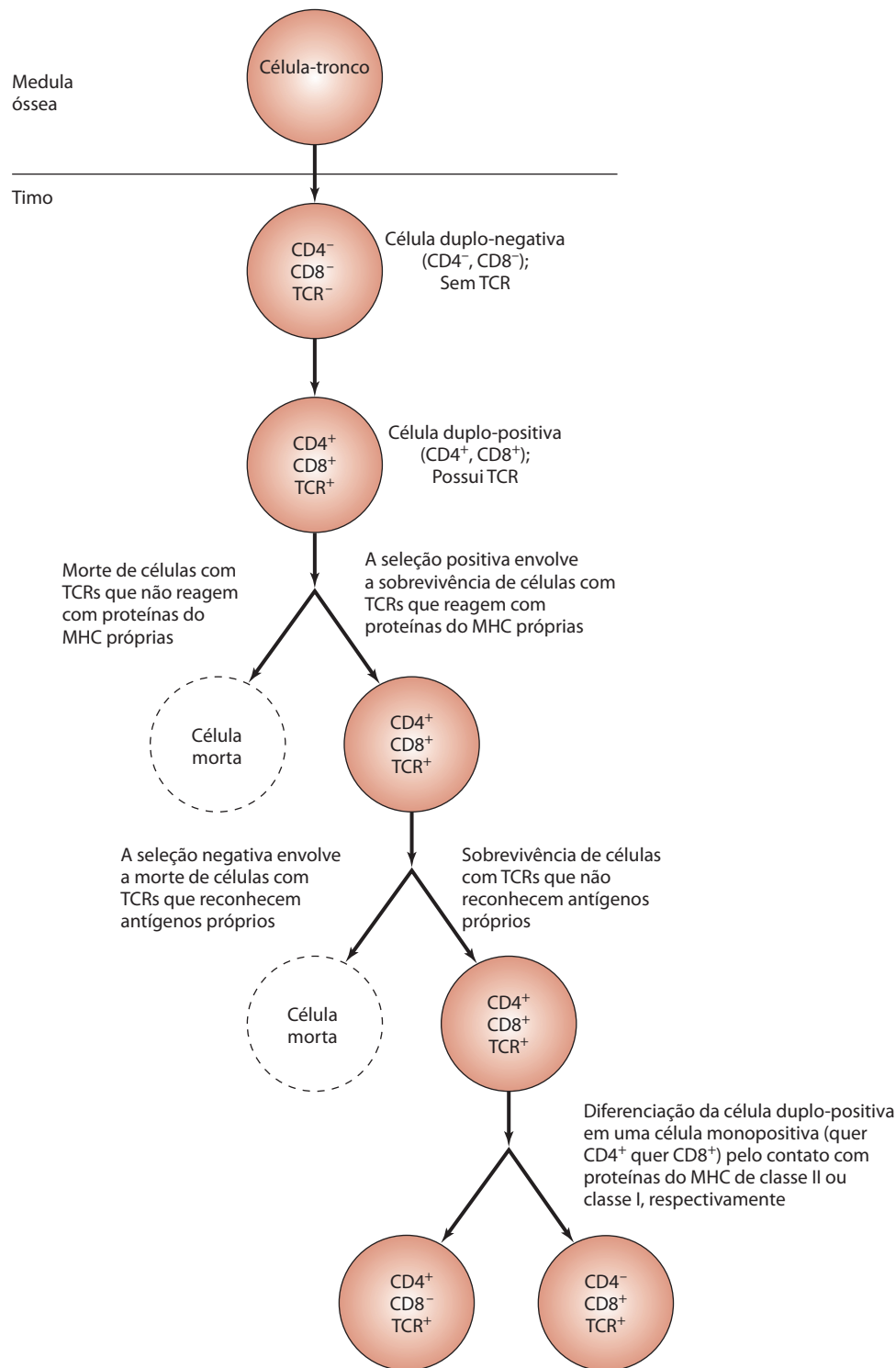


Figura 58-2 O desenvolvimento de células T. Observe a seleção positiva e negativa que ocorre no timo.

Os **linfócitos CD4** desempenham as seguintes funções **auxiliares**: (1) auxiliam o desenvolvimento de células B em plasmócitos produtores de anticorpos; (2) auxiliam as células T CD8 a tornarem-se células T citotóxicas ativadas; e

(3) auxiliam os macrófagos a efetuarem a hipersensibilidade tardia (p. ex., limitar a infecção por *M. tuberculosis*). Essas funções são desempenhadas por duas subpopulações de células CD4: as **células Th-1** auxiliam na ativação de células

Tabela 58-2 Proteínas de superfície celular que desempenham um importante papel na resposta imune¹

Tipo de células	Proteínas de superfície
Células T auxiliares	CD4, TCR, ² CD28
Células T citotóxicas	CD8, TCR
Células B	IgM, B7
Macrófagos ³	MHC de classe II
Células <i>natural killer</i>	Receptores de MHC de classe I
Todas as células, exceto hemácias maduras ⁴	MHC de classe I

¹ Existem várias outras proteínas de superfície celular que desempenham papel na resposta imune; contudo, as proteínas relacionadas nesta tabela são as mais importantes ao entendimento dos aspectos fundamentais desta resposta.

² TCR, receptor de antígeno de célula T.

³ Macrófagos e outras "células apresentadoras de antígeno".

⁴ Hemácias maduras não sintetizam proteínas do MHC de classe I, uma vez que não apresentam núcleo funcional.

T citotóxicas pela produção de IL-2, assim como auxiliam a iniciação da resposta de hipersensibilidade tardia produzindo principalmente IL-2 e interferon gama, enquanto as **células Th-2** desempenham a função auxiliar de células B pela produção principalmente de IL-4 e IL-5 (Figura 58-3). Um importante regulador do equilíbrio entre células Th-1 e células Th-2 consiste na interleucina-12 (IL-12), produzida por macrófagos. A IL-12 aumenta o número de células Th-1, intensificando, assim, as defesas do hospedeiro contra organismos controlados por uma resposta de hipersensibilidade tardia (Tabela 58-4). Outro importante regulador é o interferon gama, que inibe a produção de células Th-2. As células CD4 correspondem a aproximadamente 65% das células T periféricas, sendo predominantes na medula tímica, nas tonsilas e no sangue.

A montagem de uma resposta imune protetora contra um micróbio específico requer que a subpopulação apropriada, isto é, células Th-1 ou Th-2, desempenhe papel dominante na resposta. Por exemplo, quando um indivíduo é infectado por *M. tuberculosis* e as células Th-2 são as principais respondedoras, a imunidade humoral será estimulada em vez da imunidade mediada por células. A imunidade humoral não é protetora contra *M. tuberculosis* e o paciente sofrerá tuberculose severa. De modo similar, quando um indivíduo

Tabela 58-3 Principais funções das células T auxiliares

Principais funções	Citocinas que medeiam tal função
Ativa a célula T auxiliar antígeno-específica a produzir um clone destas células	IL-2
Ativa células T citotóxicas	IL-2
Ativa células B	IL-4 e IL-5
Ativa macrófagos	Interferon gama

é infectado por *Streptococcus pneumoniae* e células Th-1 são as principais respondedoras, a imunidade humoral não será estimulada e o paciente será acometido por doença pneumocócica severa. Não se sabe precisamente que componente microbiano ativa células Th-1 ou Th-2.

Como a resposta apropriada é estimulada é conhecido para um organismo de importância médica, isto é, *M. tuberculosis*. Uma lipoproteína daquela bactéria interage com um receptor semelhante ao Toll¹ específico na superfície do macrófago, induzindo a produção de IL-12 pelo macrófago. IL-2 dirige a diferenciação de células T auxiliares ingênuas a formarem o tipo Th-1 de células T auxiliares, necessárias à montagem de uma resposta mediada por células (hipersensibilidade tardia) contra o organismo.

Os **linfócitos CD8** desempenham funções citotóxicas; isto é, matam células infectadas por vírus, tumores e de aloenxertos. Linfócitos CD8 matam por dois mecanismos, isto é, liberação de perforinas, que destroem as membranas celulares, ou indução da morte celular programada (apoptose). As células CD8 predominam na medula óssea humana e no tecido linfóide intestinal, constituindo cerca de 35% das células T periféricas.

Ativação de células T

A ativação das **células T auxiliares** requer que seu TCR reconheça um complexo na superfície de células apresentadoras de antígeno (APCs, do inglês, *antigen-presenting cells*), por exemplo, macrófagos e células dendríticas,¹ consistindo tanto no **antígeno como em uma proteína do MHC de classe II**.

A seguir, é apresentada uma descrição desse processo de ativação, começando pela ingestão de uma proteína exógena (ou micróbio) por uma APC. No interior do citoplasma do macrófago, a proteína exógena é clivada em pequenos peptídeos que se associam às proteínas do MHC de classe II. O complexo é transportado para a superfície do macrófago, onde o antígeno, associado à proteína do MHC de classe II, é apresentado ao receptor da célula auxiliar CD4-positiva. Eventos similares ocorrem no interior de uma célula infectada por vírus, exceto pelo fato de o peptídeo viral clivado associar-se a uma proteína do MHC de **classe I**, em vez de uma de classe II. O complexo é transportado para a superfície, onde o antígeno viral é apresentado ao receptor de uma **célula citotóxica CD8-positiva**. Lembre-se da regra do oito: as células CD4 interagem com a classe II ($4 \times 2 = 8$), enquanto células CD8 interagem com a classe I ($8 \times 1 = 8$).

¹ Macrófagos e células dendríticas são as principais células apresentadoras de antígeno, embora células B e células de Langerhans da pele também sejam apresentadoras de antígeno, isto é, possuam proteínas de classe II em sua superfície. Uma etapa inicial essencial para determinadas células apresentadoras de antígeno, por exemplo, células de Langerhans da pele, consiste em sua migração a partir do sítio da infecção cutânea para o tecido linfóide local, onde são encontradas as células T auxiliares.

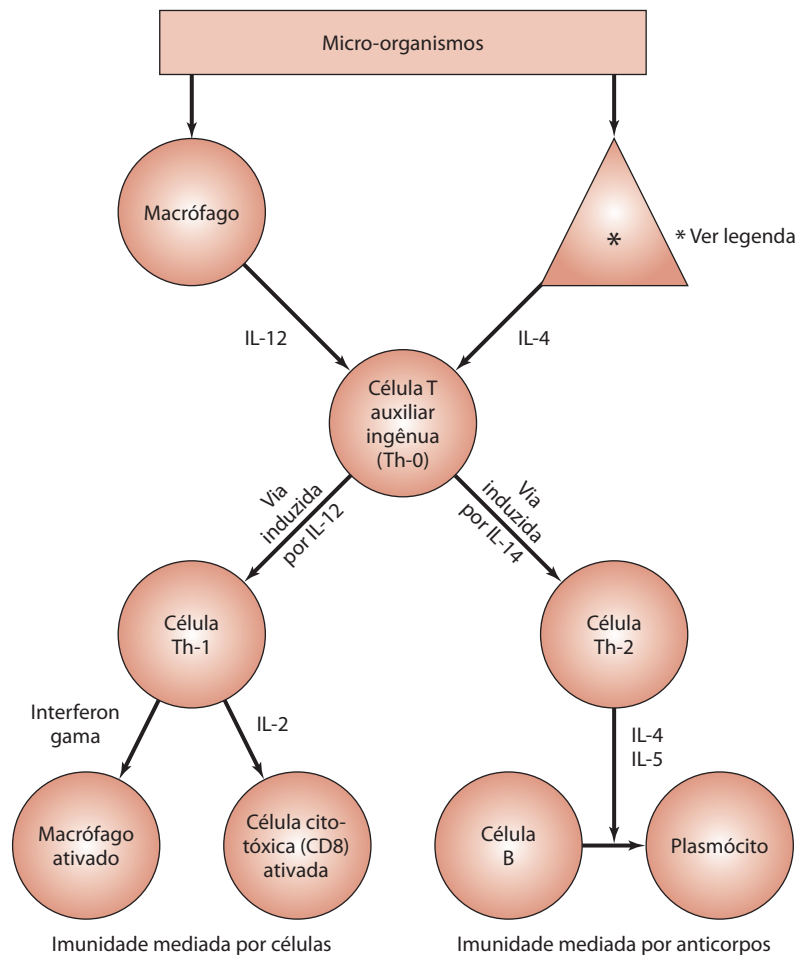


Figura 58-3 A origem de células Th-1 e Th-2. À esquerda, está ilustrada a origem de células Th-1. Os micro-organismos são ingeridos por macrófagos e há a produção de IL-12. IL-12 induz células Th-0 ingênuas a tornarem-se células Th-1, que produzem interferon gama e IL-2. Essas interleucinas ativam macrófagos e células T citotóxicas, respectivamente, ocorrendo a imunidade mediada por células. À direita, é ilustrada a origem de células Th-2. Os micro-organismos são ingeridos por um tipo desconhecido de célula (ver a seguir), havendo produção de IL-4. IL-4 induz células Th-0 ingênuas a se tornarem células Th-2, que produzem IL-4 e IL-5. Estas interleucinas ativam células B que se tornam plasmócitos, e produzem anticorpos. A figura não apresenta uma importante etapa regulatória, especificamente, qual seja, o fato de a IL-10 produzida pelas células Th-2 inibir a produção de IL-12 pelos macrófagos e dirigir o sistema para uma resposta de anticorpos, afastando-o de uma resposta mediada por células.

* A célula humana produtora de IL-4, a qual induz a transformação de células T auxiliares ingênuas em células Th-2, não foi identificada.

Há vários alelos diferentes no interior dos genes do MHC de classe I e classe II; assim, existem diversas proteínas do MHC distintas. Essas várias proteínas do MHC ligam-se a diferentes fragmentos peptídicos. O polimorfismo dos genes do MHC e das proteínas que os codificam consistem em um mecanismo de apresentação de vários antígenos diferentes ao receptor de célula T. Observe que as proteínas do MHC de classe I e de classe II podem apresentar apenas peptídeos; outros tipos de moléculas não se ligam e, portanto, não podem ser apresentadas. Observe também que as proteínas do MHC apresentam peptídeos derivados de proteínas próprias, bem como de proteínas exógenas; portanto, a ocorrência de uma resposta imune é determinada dependendo se a célula T portando um receptor específico

para aquele peptídeo sobreviveu aos processos de seleção positiva e negativa no timo.

A COESTIMULAÇÃO É REQUERIDA PARA ATIVAR CÉLULAS T

Dois sinais são necessários à ativação das células T. O primeiro sinal no processo de ativação consiste na interação do antígeno e da proteína do MHC com o receptor de célula T específico para aquele antígeno (Figura 58-4). A IL-1 produzida pelo macrófago é também necessária para a ativação eficiente de células T auxiliares. Observe que, quando o receptor de célula T interage com o complexo antígeno-proteína do MHC, a proteína CD4 na superfície da célula T auxiliar

Tabela 58-4 Comparação entre células Th-1 e células Th-2

Propriedade	Células Th-1	Células Th-2
Produz IL-2 e interferon gama	Sim	Não
Produz IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10	Não	Sim
Intensifica principalmente a imunidade mediada por células e a hipersensibilidade tardia	Sim	Não
Intensifica principalmente a produção de anticorpos	Não	Sim
Estimulada por IL-12	Sim	Não
Estimulada por IL-4	Não	Sim

também interage com a proteína do MHC de classe II. Além da ligação da proteína CD4 à proteína do MHC de classe II, outras proteínas interagem para auxiliar na estabilização do contato entre a célula T e a APC; por exemplo, a proteína LFA-1² de células T (CD4 positivas e CD8 positivas) liga-se à proteína ICAM-1 de APCs.

Um segundo **sinal coestimulatório** é também requerido; isto é, a proteína B7 da APC deve interagir com a pro-

teína CD28 da célula T auxiliar (Figura 58-4). Quando há o sinal coestimulatório, IL-2 é produzida pela célula T auxiliar, etapa crucial para produzir uma célula T auxiliar capaz de desempenhar suas funções regulatória, efetora e de memória. Por outro lado, quando o receptor de célula T interage com seu antígeno (epitopo) e não ocorre o sinal coestimulatório, segue-se um estado não responsivo, denominado **anergia** (ver Capítulo 66). O estado anérgico é específico para aquele epitopo. Outras células T auxiliares, específicas para outros epitopos, não são afetadas. A produção da proteína coestimulatória depende da ativação do receptor semelhante ao Toll na superfície da APC. Antígenos exógenos, como proteínas bacterianas, induzem as proteínas B7, enquanto os antígenos próprios não o fazem.

Após a ativação da célula T, uma proteína diferente, denominada CTLA-4 (antígeno 4 do linfócito T citotóxico; do inglês, *cytotoxic lymphocyte antigen-4*), surge na superfície da

² Proteínas LFA pertencem a uma família de proteínas de superfície celular denominadas integrinas, que medeiam a adesão a outras células. As proteínas integrinas encontram-se embebidas na membrana superficial e apresentam domínios extracelulares e intracelulares. Assim, interagem externamente com outras células e internamente com o citoplasma. Abreviações: LFA, antígeno associado à função linfocítica; do inglês, *lymphocyte function-associated antigen*; ICAM, molécula de adesão intercelular; do inglês, *intercellular adhesion molecule*.

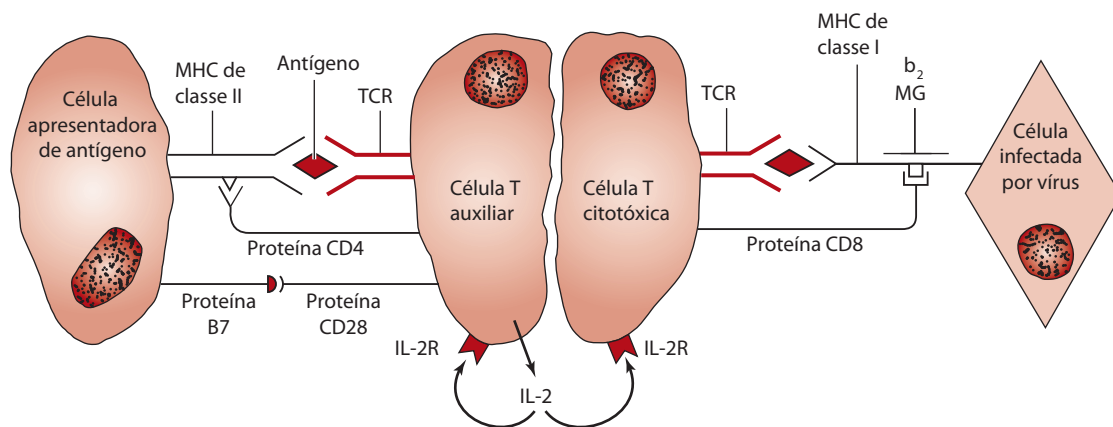


Figura 58-4 Ativação de células T. **À esquerda:** Uma célula apresentadora de antígeno (APC) apresenta um antígeno processado associado a uma proteína do MHC de classe II. O antígeno é reconhecido pelo receptor de célula T (TCR) específico para aquele antígeno, e a célula T auxiliar ativada, produzindo interleucina-2 (IL-2). IL-2 liga-se a seu receptor na célula T auxiliar e intensifica sua ativação. Observe que a proteína CD4 na célula T auxiliar liga-se à proteína do MHC de classe II da APC, estabilizando a interação entre as duas células, e que B7 na APC deve interagir com CD28 da célula T auxiliar a fim de que ocorra a ativação completa das células T auxiliares. **À direita:** Uma célula infectada por vírus apresenta um antígeno viral associado à proteína do MHC de classe I. O antígeno viral é reconhecido pelo TCR específico para aquele antígeno e, em conjunto com a IL-2 produzida pela célula T auxiliar, a célula T citotóxica é ativada para matar a célula infectada por vírus. A proteína CD8 da célula T citotóxica liga-se à proteína de classe I na célula infectada por vírus, estabilizando a interação entre as duas células. Observe que a proteína do MHC de classe II consiste em dois polipeptídeos, ambos codificados por genes do locus HLA. A proteína de classe I, por outro lado, consiste em um polipeptídeo codificado pelo locus HLA, e β_2 -microglobulina (β_2 MG), codificada em outra região.

célula T e liga-se a B7 deslocando CD28. A **interação de B7 com CTLA-4 inibe a ativação da célula T** por bloquear a síntese de IL-2 (Figura 58-5). Isso restaura a célula T ativada a um estado quiescente e, desse modo, desempenha importante papel na homeostase de células T. Células T mutantes desprovidas de CTLA-4, portanto, incapazes de serem desativadas, participam com maior frequência em reações autoimunes. Além disso, a administração de CTLA-4 reduziu a rejeição a órgãos transplantados em animais experimentais.

A importância clínica de CTLA-4 é ilustrada significativamente pela eficácia de abatacept (Orencia) na artrite reumatoide. Abatacept consiste em uma CTLA-4-IG, uma proteína de fusão composta por CTLA-4 e um fragmento do domínio Fc de IgG humana. O fragmento Fc confere resistência contra a degradação, resultando em maiores concentrações plasmáticas de CTLA-4 por maior tempo que CTLA-4 isoladamente. O mecanismo de ação de abatacept envolve a ligação de CTLA-4 a B7, deslocando, assim, CD-28 de sua ligação a B7, o que resulta em uma redução da atividade de células T auxiliares e redução da resposta inflamatória.

CÉLULAS T RECONHECEM APENAS PEPTÍDEOS

As células T reconhecem *apenas* antígenos polipeptídicos. Além disso, reconhecem esses polipeptídeos somente quando são apresentados de forma associada às proteínas do MHC. As células T auxiliares reconhecem antígenos associados a proteínas do MHC de classe II, enquanto as células T citotóxicas reconhecem antígenos associados a proteínas do MHC de classe I. Isso é denominado **restrição de MHC**; isto é, os dois tipos de células T (auxiliar CD4 e citotóxica

CD8) são “restritas”, já que são capazes de reconhecer o antígeno *apenas* quando o antígeno é apresentado com a proteína do MHC da classe apropriada. Essa restrição é mediada por sítios específicos de ligação, principalmente no receptor de célula T; contudo, isso também ocorre nas proteínas CD4 e CD8 que se ligam a regiões específicas das proteínas do MHC de classe II e de classe I, respectivamente.

Em termos gerais, as proteínas do MHC de classe I apresentam antígenos **sintetizados endogenamente**, por exemplo, proteínas virais, enquanto as proteínas do MHC de classe II apresentam antígenos de micro-organismos **extracelulares** que foram fagocitados, por exemplo, proteínas bacterianas. Uma consequência importante dessas observações é o fato de vacinas virais mortas não ativarem células T citotóxicas (CD8-positivas), pois o vírus não se replica no interior das células e, portanto, epitopos virais não são apresentados associados às proteínas do MHC de classe I. As proteínas de classe I e de classe II são descritas em maiores detalhes no Capítulo 62.

Essa distinção entre proteínas sintetizadas endogenamente e adquiridas de forma extracelular é realizada pelo processamento das proteínas em compartimentos distintos no interior do citoplasma. As proteínas sintetizadas endogenamente, por exemplo, proteínas virais, são clivadas por um proteossoma, e os fragmentos peptídicos associam-se a um “transportador TAP”, que transporta o fragmento até o retículo endoplasmático rugoso, onde ele se associa à proteína do MHC de classe I. O complexo formado pelo fragmento peptídico e proteína do MHC de classe I então migra para a superfície celular por meio do aparato de Golgi. Por outro lado, as proteínas adquiridas extracelularmente são clivadas

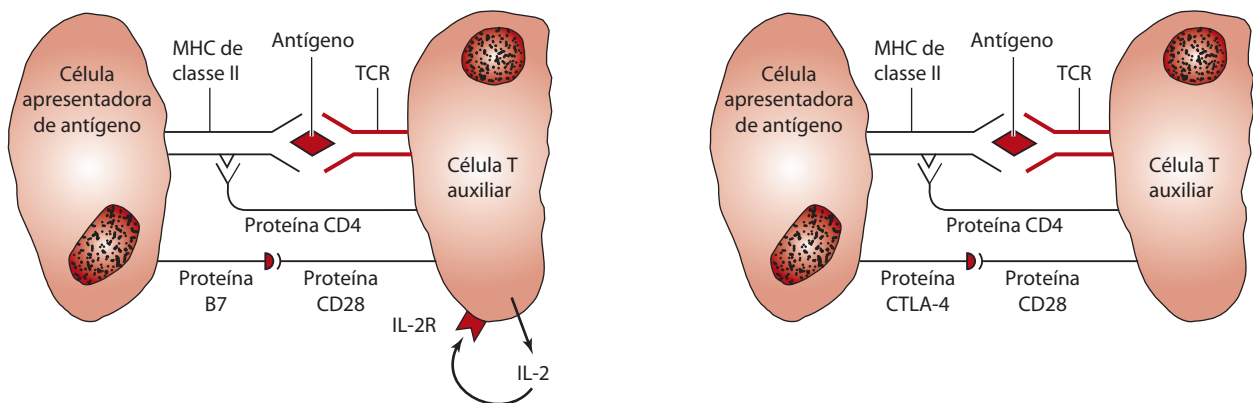


Figura 58-5 Inibição de células T auxiliares ativadas. Quando as células T auxiliares ativadas não são mais necessárias, retornam a um estado quiescente quando uma proteína inibitória, denominada CTL-4, é apresentada na superfície da célula apresentadora de antígeno. CTL-4 liga-se mais intensamente a CD28 que B7 e, desse modo, desloca B7 de sua interação com CD28. Isso inibe a síntese de IL-2 e a célula T entra em estado de repouso. **À esquerda:** A ativação das células T auxiliares ocorre porque a proteína B7 é apresentada na superfície da célula apresentadora de antígeno e interage com CD28 na célula T auxiliar. (Este processo é o mesmo daquele ilustrado à esquerda na Figura 58-4.) **À direita:** A proteína CTL-4 é apresentada na superfície da célula apresentadora de antígeno e interage com CD28 na célula T auxiliar. Como resultado, IL-2 deixa de ser sintetizada. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Pantaleo G et al: Mechanisms of Disease: The Immunopathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Infection. *NEJM* 1993; 328:327. Copyright © 1993 Massachusetts Medical Society. Todos direitos reservados.)

em fragmentos peptídicos no interior de um endossomo, onde os fragmentos associam-se a proteínas do MHC de classe II. Esse complexo migra então para a superfície da célula.

Uma proteção adicional, que impede a associação de proteínas endogenamente sintetizadas com as proteínas do MHC de classe II, é a presença de uma “cadeia invariável” que se liga às proteínas do MHC de classe II quando essas proteínas se encontram fora do endossomo. A cadeia invariável é degradada por proteases no interior do endossomo, permitindo a ligação do fragmento peptídico às proteínas do MHC de classe II apenas no interior daquele compartimento.

Por outro lado, as células B podem interagir diretamente com os antígenos por meio de suas imunoglobulinas de superfície (IgM e IgD). Não é necessário que os antígenos sejam apresentados às células B associados às proteínas do MHC de classe II, diferentemente das células T. Observe que as células B podem, então, apresentar o antígeno, após internalização e processamento, às células T auxiliares associadas às proteínas do MHC de classe II localizadas na superfície das células B (ver seção sobre células B a seguir). Diferentemente do receptor de antígenos das células T, que reconhecem apenas peptídeos, os receptores de antígenos das células B (IgM e IgD) reconhecem diferentes tipos de moléculas, como peptídeos, polissacarídeos, ácidos nucleicos e moléculas pequenas, por exemplo, fármacos como a penicilina.

Essas diferenças entre células T e células B explicam a relação hapteno-carreador descrita no Capítulo 57. Para estimular anticorpos hapteno-específicos, o hapteno deve estar ligado covalentemente à proteína carreadora. O hapteno liga-se à IgM receptora na superfície da célula B. Esta IgM é específica para o hapteno e não para a proteína carreadora. O conjugado hapteno-carreador é internalizado, e a proteína carreadora é processada em pequenos peptídeos que são apresentados associados a proteínas do MHC de classe II a uma célula T auxiliar portando um receptor para aquele peptídeo. A célula T auxiliar secreta então linfocinas que ativam a célula B a produzir anticorpos contra o hapteno.

Quando o complexo antígeno-proteína MHC na APC interage com o receptor de célula T, um sinal é transmitido pelo complexo proteico CD3 através de diversas vias que eventualmente levam a um grande influxo de cálcio na célula. (Os detalhes da via de transdução de sinal estão além do escopo deste livro, porém sabe-se que a estimulação do receptor de célula T ativa uma série de fosfoquinases, que então ativam a fosfolipase C, a qual cliva a fosfoinosítídeos, produzindo inositol trifosfato, que abre os canais de cálcio.) O cálcio ativa a calcineurina, uma serina fosfatase. A calcineurina desloca-se para o núcleo e está envolvida na ativação dos genes de IL-2 e do receptor de IL-2. (A função da calcineurina é bloqueada por ciclosporina, um dos fármacos mais efetivos utilizado para evitar a rejeição em transplantes de órgãos [ver Capítulo 62].)

O resultado final dessa série de eventos consiste na ativação da célula T auxiliar que passa a produzir diversas lin-

focinas, por exemplo, **IL-2**, assim como o **receptor de IL-2**. IL-2, também conhecida como fator de crescimento de célula T, estimula a multiplicação de células T auxiliares, originando um clone de células T auxiliares antígeno-específicas. A maioria das células desse clone realiza funções efetoras e regulatórias, embora algumas tornem-se células de **memória** (ver a seguir), que podem ser rapidamente ativadas quando da exposição ao antígeno em um momento posterior. (Células T citotóxicas e células B também originam células de memória.) Observe que IL-2 estimula células T citotóxicas CD8, bem como células T auxiliares CD4. Células T CD4-positivas ativadas também produzem outra linfocina denominada **interferon gama**, que aumenta a expressão de proteínas do MHC de classe II nas APCs. Isso intensifica a capacidade de APCs apresentarem antígenos às células T e ativa a resposta imune. (Interferon gama também intensifica a atividade microbicida de macrófagos.)

O processo de ativação de células T não atua como um simples dispositivo de “ligar-desligar”. A ligação de um epítipo ao receptor de célula T pode resultar em ativação completa, ativação parcial, em que apenas certas linfocinas são produzidas, ou ausência de ativação, dependendo de que vias de transdução de sinal são estimuladas por aquele epítipo particular. Essa observação importante pode apresentar implicações profundas ao entendimento de como as células T auxiliares moldam nossa resposta aos agentes infecciosos.

Há três genes no locus de classe I (A, B e C) e três genes no locus de classe II (DP, DQ e DR). Nós herdamos um conjunto de genes de classe I e um conjunto de classe II de cada progenitor. Portanto, nossas células podem expressar até seis proteínas de classe I diferentes e seis proteínas de classe II distintas (ver Capítulo 62). Além disso, existem múltiplos alelos em cada locus gênico. Cada uma dessas proteínas do MHC pode apresentar peptídeos com uma sequência diferente de aminoácidos, o que explica, em parte, nossa capacidade de responder a vários antígenos diferentes.

Células T de memória

As células T (e B) de memória, como a denominação implica, conferem às nossas defesas a capacidade de responder rápida e vigorosamente por vários anos após a exposição inicial a um micróbio ou outro composto exógeno. Essa resposta de memória a um antígeno específico deve-se a várias propriedades: (1) várias células de memória são produzidas, de modo que a resposta secundária é maior que a resposta primária, na qual poucas células respondem; (2) as células de memória sobrevivem por muitos anos ou possuem a capacidade de se reproduzir; (3) as células de memória são ativadas por quantidades menores de antígenos e requerem menor coestimulação que células T ingênuas não ativadas; e (4) células de memória ativadas produzem maiores quantidades de interleucinas que células T ingênuas, quando ativadas pela primeira vez.

Receptor de células T

O receptor de célula T (TCR) de antígenos consiste em dois polipeptídeos, alfa e beta,³ que se encontram associados às proteínas CD3.

Os polipeptídeos do TCR são similares às cadeias pesadas de imunoglobulinas, uma vez que (1) os genes que os codificam são formados por rearranjos de múltiplas regiões do DNA (ver Capítulo 59); (2) há segmentos V (variável), D (diversidade), J (união, do inglês, *joining*), e C (constante) que se rearranjam a fim de conferir diversidade, originando um número estimado em mais de 10^7 proteínas receptoras diferentes; (3) as regiões variáveis possuem domínios hipervariáveis; e (4) os dois genes (RAG-1 e RAG-2) que codificam as enzimas recombinase que catalisam esses rearranjos gênicos são similares nas células T e células B.

Observe que cada célula T possui um receptor de célula T único em sua superfície, indicando a existência de centenas de milhões de células T distintas em cada indivíduo. Células T ativadas, assim como as células B ativadas, sofrem expansão clonal, originando grandes quantidades de células específicas para aquele antígeno.

Embora TCRs e imunoglobulinas (anticorpos) sejam análogos pelo fato de interagirem com os antígenos de forma altamente específica, o receptor de célula T é distinto em duas características importantes: (1) possui duas cadeias, em vez de quatro e (2) reconhece antígenos apenas quando associados a proteínas do MHC, enquanto as imunoglobulinas reconhecem antígenos livres. Observe que o receptor na superfície de células B (IgM ou IgG) reconhece diretamente os antígenos, sem a necessidade de apresentação por proteínas do MHC. Além disso, as proteínas do TCR encontram-se sempre ancoradas à membrana externa das células T. Não há uma forma circulante, como observado com determinados anticorpos (p. ex., a IgM monomérica encontra-se na membrana da célula B, porém a IgM pentamérica circula no plasma).

Efeito de superantígenos em células T

Determinadas proteínas, particularmente enterotoxinas estafilocócicas e a toxina da síndrome do choque tóxico, atuam como “superantígenos” (Figura 58-6). Contrariamente ao antígeno típico (não super), que ativa uma (ou poucas) célula T auxiliar, os superantígenos são “super” porque ativam grande número de células T auxiliares. Por exemplo, a toxina da síndrome do choque tóxico liga-se diretamente às proteínas do MHC de classe II, na ausência de seu processamento interno. Esse complexo interage com a

³ Alguns TCRs possuem um conjunto diferente de polipeptídeos, denominados gama e delta. Estes TCRs são incomuns, porque não requerem a apresentação do antígeno associado a proteínas do MHC. Células T gama/delta constituem aproximadamente 10% de todas as células T. Algumas células T portando estes TCRs estão envolvidas na imunidade contra *M. tuberculosis* mediada por células.

porção variável da cadeia aberta (V β) do receptor de célula T de várias células T.⁴

Isso ativa as células T, provocando liberação de IL-2 pelas células T e de IL-1 e TNF pelos macrófagos. Essas interleucinas são responsáveis por vários achados observados em doenças estafilocócicas mediadas por toxinas. Certas proteínas virais, por exemplo, aquelas do vírus do tumor mamário de camundongos (um retrovírus), também possuem atividade de superantígeno.

Propriedades de células T

As células T constituem 65-80% do *pool* de pequenos linfócitos recirculantes. No interior de linfonodos, estão localizadas na região subcortical interna, e não nos centros germinativos. (As células B correspondem à maior parte do restante do *pool* de pequenos linfócitos, sendo encontradas principalmente nos centros germinativos de linfonodos.) O tempo de vida de células T é longo: meses ou anos. Sua divisão pode ser estimulada quando expostas a certos mitógenos, por exemplo, fito-hemaglutinina ou concanavalina A (a endotoxina, um lipopolissacarídeo encontrado na superfície de bactérias gram-negativas, é mitogênica para células B, mas não para células T). A maioria das células T humanas possui receptores para eritrócitos de ovelha em sua superfície e pode formar “rosetas” com eles; isto auxilia na identificação de células T em uma população mista de células.

Funções efetoras de células T

Existem dois componentes importantes das defesas mediadas por células T: a hipersensibilidade tardia e a citotoxicidade.

A. Hipersensibilidade tardia

As reações de hipersensibilidade tardia são produzidas particularmente contra determinados antígenos de **micro-organismos intracelulares**, incluindo certos fungos, como, por exemplo, *Histoplasma* e *Coccidioides*, e determinadas bactérias intracelulares, como *M. tuberculosis*. A hipersensibilidade tardia é mediada por **macrófagos** e **células CD4**, particularmente pelo subconjunto Th-1 de células CD4. Importantes interleucinas envolvidas nessas reações incluem interferon gama, fator de ativação de macrófagos, e fator de inibição da migração de macrófagos. As células CD4 produzem interleucinas, enquanto os macrófagos são os efetores derradeiros da hipersensibilidade tardia. Uma deficiência na imunidade mediada por células manifesta-se por intensa suscetibilidade a infecções por tais micro-organismos.

No caso de *M. tuberculosis*, uma lipoproteína da bactéria estimula um receptor semelhante ao Toll específico do macrófago, que sinaliza a produção de IL-12 pela célula. IL-12 induz então a diferenciação de células T auxiliares ingênuas

⁴ Cada superantígeno, por exemplo, as diferentes enterotoxinas estafilocócicas, interagem com cadeias V β distintas, o que explica por que algumas, mas não todas, células T auxiliares são ativadas pelos vários superantígenos.

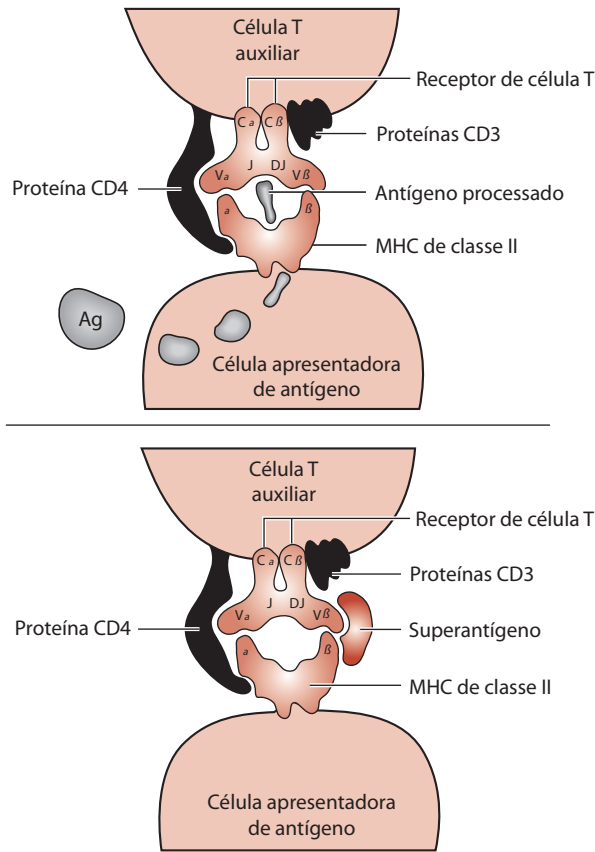


Figura 58-6 Ativação de células T auxiliares por superantígenos. **Acima:** A célula T auxiliar é ativada pela apresentação do antígeno processado associado à proteína do MHC de classe II à porção antígeno-específica do receptor de célula T. Observe que o superantígeno não está envolvido e apenas uma ou poucas células T auxiliares específicas para o antígeno são ativadas. **Abaixo:** A célula T auxiliar é ativada pela ligação do superantígeno à porção V β do receptor de célula T, localizado externamente ao sítio antígeno-específico, sem ser processado pela célula apresentadora de antígeno. Por se desviar do sítio antígeno-específico, o superantígeno pode ativar várias células T auxiliares. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Pantaleo G et al: *N Engl J Med* 1993; 328:327.)

no tipo Th-1 de T auxiliares, que participam da resposta mediada por células (hipersensibilidade tardia).

As células Th-1 produzem interferon gama, que ativa macrófagos, intensificando, assim, sua capacidade de matar *M. tuberculosis*. Esse “eixo IL-12-interferon gama” é muito importante para a capacidade de nossas defesas controlarem as infecções por patógenos intracelulares, como *M. tuberculosis* e *Listeria monocytogenes*.

B. Citotoxicidade

A **resposta citotóxica** está envolvida principalmente na destruição de **células infectadas por vírus** e **células tumorais**, embora também desempenhe papel importante na **rejeição de enxertos**. Em resposta às células infectada por vírus, os

linfócitos CD8 devem reconhecer antígenos virais e moléculas de classe I na superfície de células infectadas. Para matar a célula infectada por vírus, a célula T citotóxica deve ser ativada pela IL-2 produzida por uma célula T auxiliar (CD4-positiva). Para tornarem-se ativadas e produzirem IL-2, as células T auxiliares reconhecem antígenos virais ligados a moléculas de classe II em uma APC, por exemplo, um macrófago. As células T auxiliares ativadas secretam citocinas, como IL-2, estimulando a célula T citotóxica vírus específica a formar um clone de células T citotóxicas ativadas. Essas células T citotóxicas matam as células infectadas por vírus inserindo **perforinas** e enzimas degradativas, denominadas **granzimas**, na célula infectada. As perforinas formam um canal através da membrana, promovendo a perda de conteúdo celular e morte celular. As granzimas são proteases que degradam as proteínas da membrana celular, também promovendo a perda do conteúdo celular. Essas também ativam as caspases que iniciam a apoptose, resultando na morte celular. Após matar a célula infectada por vírus, a célula T citotóxica não sofre dano e pode continuar a matar outras células infectadas pelo mesmo vírus. As células T citotóxicas não exercem efeitos em vírus livres, apenas em células infectadas por vírus.

Um terceiro mecanismo pelo qual as células T citotóxicas matam células alvo consiste na interação **Fas-Fas ligante (FasL, do inglês, Fas-Fas ligand)**. Fas é uma proteína exibida na superfície de diversas células. Quando um receptor de célula T citotóxica reconhece um epitopo na superfície de uma célula alvo, FasL é induzido na célula T citotóxica. Quando Fas e FasL interagem, ocorre a apoptose (morte) da célula alvo. Células NK também são capazes de matar células-alvo pela apoptose induzida por Fas-FasL.

Além de serem mortas diretamente por células T citotóxicas, as células infectada por vírus podem ser destruídas por uma combinação de IgG e células fagocitárias. Neste processo, denominado **citotoxicidade celular anticorpo-dependente (ADCC, do inglês, antibody-dependent cellular cytotoxicity)**, o anticorpo ligado à superfície da célula infectada é reconhecido por receptores de IgG na superfície de células fagocitárias, por exemplo, macrófagos ou células NK, e a célula infectada é morta. O processo de ADCC pode também matar helmintos (vermes). Neste caso, IgE é o anticorpo envolvido, enquanto eosinófilos são as células efetoras. IgE liga-se a proteínas na superfície do verme, e a superfície dos eosinófilos apresenta receptores para a cadeia pesada epsilon. A principal proteína básica localizada nos grânulos dos eosinófilos é liberada, danificando a superfície do verme.

Várias células tumorais desenvolvem novos antígenos em sua superfície. Esses antígenos ligados a proteínas de classe I são reconhecidos por células T citotóxicas, cuja proliferação é estimulada por IL-2. O clone de células T citotóxicas resultante é capaz de matar as células tumorais, fenômeno denominado **vigilância imune**.

Em resposta a aloenxertos, as células citotóxicas (CD8) reconhecem moléculas do MHC de classe I na superfície das células exógenas. As células auxiliares (CD4) reconhecem moléculas exógenas de classe II presentes na superfície de algumas células do enxerto, por exemplo, macrófagos e linfócitos. As células auxiliares ativadas secretam IL-2 que estimula as células citotóxicas a formarem um clone celular. Tais células citotóxicas matam as células do enxerto.

Funções regulatórias de células T

As células T desempenham papel central na regulação tanto do ramo humoral (anticorpos) quanto do ramo mediado por células do sistema imune.

A. Produção de anticorpos

A produção de anticorpos pelas células B geralmente requer a participação de células T auxiliares (**resposta dependente de célula T**), porém, anticorpos contra alguns antígenos, p. ex., macromoléculas polimerizadas (multivalentes) como polissacarídeos capsulares bacterianos, são **independentes de células T**. Tais polissacarídeos consistem em longas cadeias de subunidades repetidas de vários açúcares. As **subunidades repetidas atuam como um antígeno multivalente** que promove a ligação cruzada das IgM receptoras de antígeno na célula B, ativando-a na ausência das células CD4. Outras macromoléculas, como DNA, RNA e muitos lipídeos, também induzem uma resposta independente de células T.

No exemplo a seguir, que ilustra a resposta dependente de célula T, as células B atuam como APCs, embora tal função seja comumente realizada por macrófagos. Nesse exemplo, o antígeno liga-se à IgM ou IgD superficial, sendo internalizado e fragmentado na célula B. Alguns fragmentos retornam à superfície associados a moléculas do MHC de classe II (Figura 58-7A).⁵ Esses fragmentos interagem com o receptor da célula T auxiliar e, caso o sinal coestimulatório seja fornecido pela proteína B7 na célula B interagindo com a proteína CD28 na célula T auxiliar, a célula T auxiliar será estimulada a produzir linfocinas, como, por exemplo, IL-2, fator de crescimento de célula B (IL-4) e fator de diferenciação de célula B (IL-5). IL-4 e IL-5 induzem uma “mudança de classe” na IgM, a primeira classe de imunoglobulina produzida, para outras classes, isto é, IgG, IgA e IgE (ver final do Capítulo 59). Estes fatores estimulam a divisão e diferenciação da célula B em vários plasmócitos produtores de anticorpos.

Observe que as interleucinas isoladamente *não* são suficientes para ativar as células B. Uma proteína de membrana de células T auxiliares ativadas, denominada ligante de CD40 (CD40L), deve interagir com a proteína CD40 presente na superfície de células B em repouso a fim de estimular sua diferenciação em plasmócitos produtores de anticorpos (Fi-

gura 58-7B). Além disso, outras proteínas superficiais dessas células intensificam a interação entre a célula T auxiliar e a célula B apresentadora de antígeno; por exemplo, CD28 da célula T interage com B7 da célula B e LFA-1 da célula T interage com ICAM-1 da célula B. (Proteínas ICAM também são encontradas em células T, interagindo com proteínas LFA na célula B.)

Na resposta dependente de célula T, todas as classes de anticorpos são produzidas (IgG, IgM, IgA, etc.), enquanto, na **resposta independente de célula T, IgM é o principal anticorpo**. Isso indica que as linfocinas produzidas pela célula T auxiliar são necessárias à mudança de classe. A resposta dependente de célula T gera células B de memória, enquanto a resposta independente de célula T não o faz; portanto, uma resposta secundária de anticorpos (ver Capítulo 60) não ocorre nesta última. A resposta independente de célula T é a principal resposta contra polissacarídeos capsulares bacterianos, uma vez que tais moléculas não são eficientemente processadas e apresentadas por APCs e, por essa razão, não ativam células T auxiliares. A provável explicação é o fato de polissacarídeos não se ligarem a proteínas do MHC de classe II, ao contrário dos antígenos peptídicos.

B. Imunidade mediada por células

Na resposta mediada por células, os eventos iniciais são similares àqueles descritos anteriormente em relação à produção de anticorpos. O antígeno é processado por macrófagos, fragmentado e apresentado na superfície, associado a moléculas do MHC de classe II. Os fragmentos interagem com o receptor na célula T auxiliar, que então é estimulada a produzir linfocinas, como IL-2 (fator de crescimento de células T) que estimula o crescimento de células T auxiliares e citotóxicas específicas.

C. Supressão de determinadas respostas imunes

Demonstrou-se em animais que um subconjunto de células T, denominadas células T regulatórias (T_R), inibem várias doenças mediadas pelo sistema imune, especialmente doenças autoimunes. (Tais células são também denominadas células T supressoras.) As células T_R correspondem a 5-10% das células CD4-positivas, sendo caracterizadas por apresentarem o marcador CD25. A interleucina-6 produzida por células dendríticas ativadas pode bloquear a atividade inibitória das células T_R , permitindo que as células T efetoras atuem de maneira adequada na defesa contra micro-organismos patogênicos. Não se sabe, contudo, como as células regulatórias reduzem/suprimem a resposta imune.

Quando há um desequilíbrio na quantidade ou atividade de células CD4 e CD8, os mecanismos imunes celulares são significativamente prejudicados. Por exemplo, na lepra lepromatosa, há multiplicação irrestrita de *Mycobacterium leprae*, ausência de hipersensibilidade tardia aos antígenos de *M. leprae*, ausência de imunidade celular contra o organismo e excesso de células CD8 nas lesões. Em tais pacientes, a remoção de algumas células CD8 pode restaurar a imunidade

⁵ Observe que uma diferença importante entre células B e células T está no fato de as células B reconhecerem o próprio antígeno, enquanto as células T somente reconhecem o antígeno quando associado a proteínas do MHC.

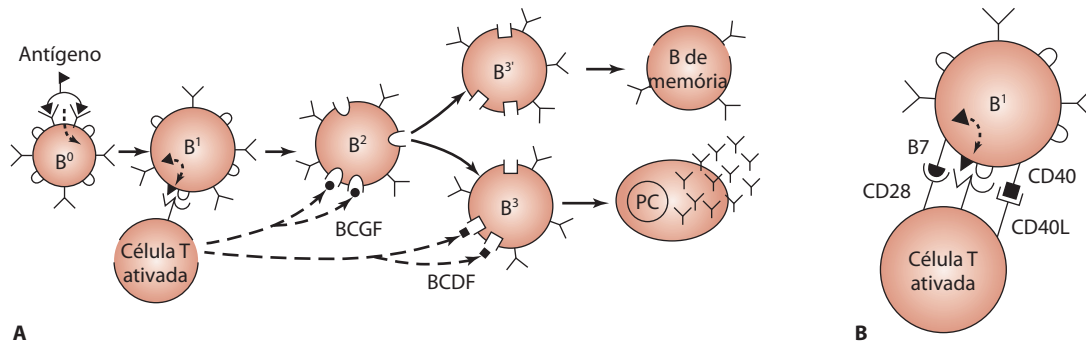


Figura 58-7 **A:** Ativação de células B por células T auxiliares. B^0 é uma célula em repouso, à qual um antígeno multivalente (∇) encontra-se ligado às IGMs monoméricas receptoras (Y). O antígeno é internalizado e fragmentado (\blacktriangle), retornando à superfície associado a uma molécula de classe II (∇). Um receptor na célula T ativada reconhece o complexo na superfície da célula B, e a célula T produz o fator de crescimento de célula B (BCGF, IL-4; \bullet) e o fator de diferenciação de célula B (BCDF, IL-5; \blacksquare). Estes fatores promovem a progressão da célula B^1 em células B^2 e B^3 , que se diferenciam em plasmócitos (PC) produtores de anticorpos (p. ex., IgM pentamérica). Células B de memória são também produzidas. **B:** A proteína B7 (\blacklozenge) induzível, na célula B, deve interagir com a proteína CD28 na célula T auxiliar a fim de que a célula T auxiliar se torne completamente ativada; CD40L (ligante de CD40), na célula T auxiliar, deve interagir com CD40 na célula B a fim de que esta seja ativada e sintetize o conjunto completo de anticorpos. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Stites DP, Terr A [editores]: *Basic e Clinic Immunology*, 7ª ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1991 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

celular e limitar a multiplicação de *M. leprae*. Na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), a proporção de células CD4:CD8 (>1,5) é acentuadamente reduzida. Muitas células CD4 são destruídas pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV), havendo um aumento do número de células CD8. Esse desequilíbrio, isto é, a perda de atividade auxiliar e o aumento de atividade supressora, resulta na suscetibilidade a infecções oportunistas e a determinados tumores.

Uma importante parte da resposta do hospedeiro à infecção consiste na expressão aumentada de proteínas do MHC de classe I e II, induzida por várias citocinas, especialmente interferons, como interferon gama. A maior quantidade de proteínas do MHC promove uma maior apresentação de antígenos e uma resposta imune mais vigorosa. Contudo, determinados vírus podem suprimir o aumento na expressão das proteínas do MHC, favorecendo, assim, sua sobrevivência. Por exemplo, o vírus da hepatite B, adenovírus e citomegalovírus podem impedir o aumento na expressão de proteínas do MHC de classe I, reduzindo, assim, a resposta de células T citotóxicas contra as células infectadas por tais vírus.

CÉLULAS B

As células B realizam duas funções importantes: (1) diferenciam-se em plasmócitos que produzem anticorpos e (2) são capazes de apresentar antígenos às células T auxiliares.

Origem

Durante a embriogênese, os precursores de células B são inicialmente reconhecidos no fígado fetal. A partir dessa região, migram para a **medula óssea**, sua principal localização durante a vida adulta. Em contraste às células T, as células B

não requerem o timo para sua maturação. Células pré-B são desprovidas de imunoglobulinas de superfície e cadeias leves, porém apresentam cadeias pesadas μ no citoplasma. A maturação das células B ocorre em duas fases: a fase independente do antígeno consiste em células-tronco, células pré-B e células B, enquanto a fase antígeno-dependente consiste em células originadas após a interação do antígeno com as células B, por exemplo, células B ativadas e plasmócitos (Figura 58-8). As células B apresentam uma IgM de superfície que atua como receptor de antígenos. Essa IgM de superfície é monomérica, ao contrário da IgM circulante, a qual é pentamérica. A IgM monomérica de superfície possui um domínio transmembrânico adicional que ancora a proteína à membrana da célula B, o qual não é encontrado na forma pentamérica de IgM circulante. Algumas células B podem apresentar IgD de superfície como receptor de antígenos. Células pré-B são encontradas na medula óssea, enquanto células B circulam na corrente sanguínea.

As células B constituem cerca de 30% do *pool* recirculante de pequenos linfócitos e têm tempo de vida curto, isto é, uma questão de dias ou semanas. Aproximadamente 10^9 células B são produzidas diariamente. No interior dos linfonodos, localizam-se nos centros germinativos; no baço, são encontradas na polpa branca. São também encontradas no tecido linfoide associado ao intestino, como, por exemplo, placas de Peyer.

Seleção clonal

Como os anticorpos são originados? O antígeno “instrui” a célula B a produzir anticorpos, ou o antígeno “seleciona” uma célula B com a capacidade pré-existente de produzir anticorpos?

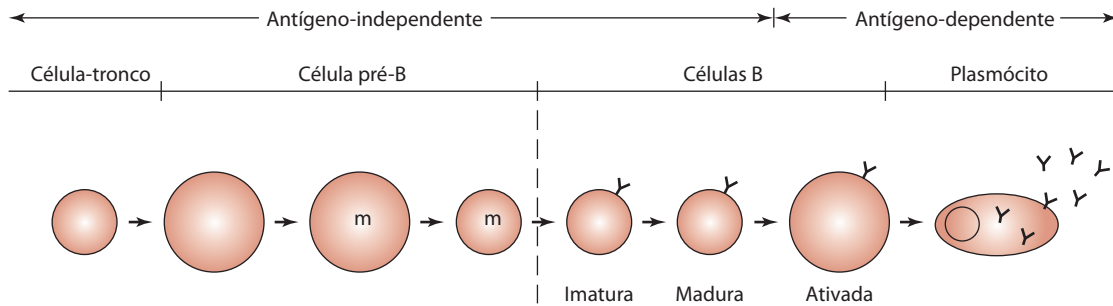


Figura 58-8 Maturação de células B As células B são originadas de células-tronco e diferenciam-se em células pré-B que expressam cadeias pesadas μ no citoplasma e, posteriormente, em células B que expressam IgM monomérica na superfície. Isso ocorre independentemente do antígeno. A ativação de células B e diferenciação em plasmócitos é dependente do antígeno. As células à esquerda da linha vertical pontilhada não possuem IgM em sua superfície, enquanto as células à direita, possuem μ , cadeias pesadas μ no citoplasma; γ , IgM. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Stites DP, Terr A [editores]: *Basic e Clinical Immunology*, 7th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1991 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Aparentemente, a última alternativa, isto é, a **seleção clonal**, é responsável pela formação de anticorpos. Cada indivíduo possui um grande *pool* de linfócitos B (cerca de 10^7). Cada célula B imunologicamente responsiva porta um receptor de superfície (IgM ou IgD) capaz de reagir com um antígeno (ou um grupo estreitamente relacionado de antígenos); isto é, há cerca de 10^7 especificidades distintas. Um antígeno interage com um linfócito B que exhibe o melhor “ajuste” em sua imunoglobulina receptora de superfície. Após a ligação do antígeno, a célula B é estimulada a proliferar e originar um clone celular. Essas células B selecionadas rapidamente tornam-se plasmócitos e secretam anticorpos específicos contra o antígeno. Os plasmócitos sintetizam imunoglobulinas com a mesma especificidade antigênica (isto é, apresentam as mesmas cadeias pesada e leve) daquela carregada pela célula B selecionada. A especificidade antigênica *não* é modificada quando ocorre a mudança de classe de cadeia pesada (ver Capítulo 59).

Observe que a seleção clonal também ocorre nas células T. O antígeno interage com um receptor específico localizado na superfície de células T CD4-positivas ou CD8-positivas. Isso “seleciona” aquela célula, ativando sua expansão clonal, que resulta em um clone de células com a mesma especificidade.

Ativação de células B

No exemplo a seguir, a célula B atua como APC. Antígenos multivalentes ligam-se à IgM (ou IgD) de superfície, promovendo a ligação cruzada de moléculas adjacentes de imunoglobulinas. As imunoglobulinas agregam-se formando “áreas” e acabam migrando para um pólo celular, originando um *cap*. Há, então, a endocitose do material contendo o *cap*, o antígeno é processado e os epitópos surgem na superfície associados a proteínas do MHC de classe II. Esse complexo é reconhecido por uma célula T auxiliar contendo um recep-

tor de antígeno em sua superfície.⁶ A célula T passa a produzir diversas interleucinas (IL-2, IL-4 e IL-5) que estimulam o crescimento e a diferenciação da célula B.

A ativação de células B, resultando na produção do conjunto completo de anticorpos, requer, além do reconhecimento do epitopo pelo receptor de antígeno da célula T e produção de IL-4 e IL-5 pela célula T auxiliar, duas outras interações. Tais interações coestimulatórias, que ocorrem entre proteínas de superfície de células T e B, são as seguintes: (1) CD8, na célula T, deve interagir com B7, na célula B, e (2) CD40L na célula T, deve interagir com CD40 na célula B. A interação CD28-B7 é necessária à ativação da célula T e produção de IL-2, enquanto a interação CD40L-CD40 é necessária à ocorrência de mudança de classe de IgM para IgG e outras classes de imunoglobulinas.

Funções efetoras de células B/plasmócitos

O resultado final do processo de ativação consiste na síntese de vários **plasmócitos** que produzem grandes quantidades de imunoglobulinas específicas ao epitopo. Os plasmócitos excretam milhares de moléculas de anticorpos por segundo, durante poucos dias, quando, então, morrem. Algumas células B ativadas originam **células de memória**, capazes de permanecer quiescentes por longos períodos, podendo ser rapidamente ativadas quando da re-exposição ao antígeno. A maioria das células B de memória possui IgGs superficiais que atuam como receptores de antígenos, embora algumas possuam IgM. As células T de memória secretam interleucinas que intensificam a produção de anticorpos pelas células

⁶ Macrófagos portando antígenos ligados a proteínas do MHC de classe II podem também apresentar antígenos às células T, resultando na produção de anticorpos. De modo geral, as células B são ativadoras fracas de células T “virgens” na resposta primária, pelo fato de as células B não produzirem IL-1. Contudo, células B são boas ativadoras de células T de memória, já que uma pequena, ou até mesmo nenhuma, quantidade de IL-1 é necessária.

B de memória. A presença de tais células explica o rápido aparecimento dos anticorpos na resposta secundária (ver Capítulo 60).

CÉLULAS APRESENTADORAS DE ANTÍGENOS

1. Macrófagos

Os macrófagos desempenham três funções principais: fagocitose, apresentação de antígenos e produção de citocinas (Tabela 58-5).

(1) **Fagocitose.** Os macrófagos ingerem bactérias, vírus e outras partículas exógenas. Possuem receptores superficiais de Fc que interagem com a porção Fc da IgG, intensificando, assim, a captação de organismos opsonizados. Macrófagos também possuem receptores de C3b, outra importante opsonina. Após a ingestão, o fagossomo contendo o micro-organismo funde-se com um lisossomo. O micro-organismo é morto no interior desse fagolisossomo por compostos reativos de oxigênio e nitrogênio e por enzimas lisossomais.

(2) **Apresentação de antígeno.** O material exógeno é ingerido e degradado, sendo os fragmentos do antígeno na superfície do macrófago (em conjunto com proteínas do MHC de classe II), os quais irão interagir com o TCR de células T auxiliares CD4-positivas. A degradação da proteína exógena é interrompida quando os fragmentos se associam às proteínas do MHC de classe II no citoplasma. O complexo é então transportado para a superfície celular por proteínas “transportadoras” especializadas.

(3) **Produção de citosinas.** Macrófagos produzem inúmeras citocinas (macrocinas, monocinas), das quais as mais importantes são IL-1 e TNF. IL-1 (pirogênio endógeno) desempenha um papel na ativação de células T auxiliares, enquanto TNF é um importante mediador inflamatório (ver página 424). Além disso, os macrófagos produzem interleucina-8 (IL-8), importante quimiocina que atrai neutrófilos e células T ao sítio de infecção.

Essas três funções são amplamente intensificadas quando ocorre o processo de **ativação de macrófagos**. Inicialmente, os macrófagos são ativados por substâncias como o lipopolissacarídeo (LPS, endotoxina), peptidoglicano e DNA bacterianos. (O DNA humano é metilado, enquanto o DNA bacteriano é não metilado, sendo, portanto, reco-

nhecido como exógeno.) Tais substâncias interagem com receptores semelhantes ao Toll na superfície do macrófago, sinalizando à células que produza determinadas citocinas. Macrófagos são também ativados por interferon gama produzido por células T auxiliares. O interferon gama aumenta a síntese de proteínas do MHC de classe II, intensificando a apresentação de antígenos e aumentando a atividade microbicida de macrófagos.

Macrófagos são derivados de histiócitos da medula óssea, sendo encontrados tanto livres, por exemplo, monócitos, como fixados aos tecidos, por exemplo, células de Kupffer, no fígado. Os macrófagos migram para o sítio de inflamação atraídos por determinados mediadores, especialmente C5a, uma anafilatoxina liberada pela cascata do complemento.

2. Células dendríticas

Células dendríticas são o terceiro tipo celular que atua como célula “profissional” apresentadora de antígeno (macrófagos e células B são os outros dois tipos); isto é, expressam proteínas do MHC de classe II e apresentam antígenos às células T CD4-positivas. Células dendríticas são particularmente importantes, pois consistem nos **principais indutores da resposta primária de anticorpos**. O termo “dendrítica” descreve suas várias projeções longas e delgadas (similares aos dendritos neuronais), que as tornam muito eficientes nos estabelecimento de contatos com o material exógeno. As células dendríticas localizam-se principalmente sob a pele e mucosa, por exemplo, células de Langerhans na pele. As células dendríticas migram de sua localização periférica subcutânea e submucosa para os linfonodos locais, onde apresentam o antígeno às células T auxiliares.

RESUMO DA INTERAÇÃO DE CÉLULAS APRESENTADORAS DE ANTÍGENO, CÉLULAS T E CÉLULAS B

O processo interativo é iniciado pela ingestão de um micróbio por uma célula apresentadora de antígeno, por exemplo, a ingestão de uma bactéria por uma célula dendrítica da pele. A célula dendrítica migra para o linfonodo por meio dos vasos linfáticos, atraída por quimiocinas. No linfonodo, a célula dendrítica apresenta o antígeno à célula T portando o receptor específico para aquele antígeno. Durante a ocor-

Tabela 58-5 Importantes propriedades dos macrófagos

Funções	Mecanismos
Fagocitose	Ingestão e morte de micróbios em fagolisossomos. A morte é causada por intermediários reativos de oxigênio, como superóxidos, intermediários reativos de nitrogênio, como óxido nítrico, e enzimas lisossomais, como proteases, nucleases e lisozima.
Apresentação de antígeno	Apresentação associada a proteínas do MHC de classe II às células T auxiliares CD4-positivas. Também apresenta a proteína B7, que atua como coestimulador de células T auxiliares.
Produção de citocina	Síntese e liberação de citosinas, como IL-1 e TNF, e quimiocinas, como IL-8.

rência desse processo, fragmentos do micróbico circulam para os linfonodos e ligam-se diretamente ao receptor de antígeno da célula B (IgM de membrana). O antígeno é internalizado, processado e apresentado às células T que possuem o receptor adequado. Várias quimiocinas e receptores de quimiocinas (como CCR7) facilitam a migração dessas células para uma área de junção do linfonodo onde têm maior probabilidade de interagirem umas com as outras. A proximidade da célula B com a célula T permite que as interleucinas produzidas pela célula T auxiliar atuem eficientemente a síntese de anticorpos pela célula B.

CÉLULAS DENDRÍTICAS FOLICULARES

Tais células têm aspecto semelhante às células dendríticas mencionadas anteriormente, porém diferem delas em relação à localização e função. As células dendríticas e foliculares (FDCs, do inglês *follicular dendritic cells*) localizam-se nos centros germinativos dos folículos do baço e dos linfonodos que contêm células B. Não apresentam antígenos às células T auxiliares, uma vez que não produzem proteínas do MHC de classe II. Em vez disso, capturam complexos antígeno-anticorpo por meio de receptores superficiais de Fc. Os complexos antígeno-anticorpo são então detectados pelas células B ativadas. Os anticorpos produzidos por tais células B sofrem maturação de afinidade. (A maturação da afinidade consiste na otimização da afinidade de um anticorpo pelo antígeno que ocorre em decorrência da exposição repetida ao antígeno.) A maturação da afinidade é descrita no Capítulo 60. Além disso, as FDCs produzem quimiocinas que atraem células B para os folículos do baço e dos linfonodos.

CÉLULAS NATURAL KILLER

Células NK desempenham papel importante nas defesas inatas do hospedeiro (Tabela 58-6). Elas são especializadas na morte de células infectadas por vírus e células tumorais

por secretarem citotoxinas (perforinas e granzimas) similares àquelas de linfócitos T citotóxicos e participarem da apoptose mediada por Fas-Fas ligante. São denominadas “*natural*” *killer* pelo fato de encontrarem-se ativas antes da exposição ao vírus, não serem intensificadas pela exposição e não exibirem especificidade por qualquer vírus. Tais células matam na ausência de anticorpos, porém anticorpos (IgG) intensificam sua efetividade, processo denominado citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) (ver a seção sobre funções efetoras de células T [anteriormente]). IL-12 e interferon gama são ativadores potentes de células NK. Cerca de 5-10% dos linfócitos periféricos são células NK.

Células NK são linfócitos contendo alguns marcadores de células T, porém sua maturação não requer a passagem pelo timo. Células NK não exibem memória imunológica e, contrariamente às células T citotóxicas, não possuem receptor de célula T; além disso, a morte não requer o reconhecimento de proteínas da MHC. Na realidade, células NK possuem receptores que detectam a presença de proteínas do MHC de classe I na superfície celular. Quando uma célula apresenta número suficiente de proteínas do MHC de classe I, tal célula *não* será morta pela célula NK. Muitas células infectadas por vírus e células tumorais apresentam uma quantidade significativamente menor de proteínas do MHC de classe I, sendo reconhecidas e mortas pelas células NK. Indivíduos desprovidos de células NK são predispostos a infecções de risco à vida por vírus varicela-zoster e citomegalovírus.

As células NK detectam a presença de células cancerosas pelo reconhecimento de uma proteína, denominada MICA, localizada na superfície de diversas células cancerosas, mas não em células normais. A interação de MICA com um receptor na célula NK desencadeia a produção de citotoxinas pela célula NK e morte da célula tumoral.

Tabela 58-6 Características importantes de células *natural killer* (NK)

I. Natureza das células NK
<ul style="list-style-type: none"> • Grandes linfócitos granulares • Ausência de receptor de célula T, proteínas CD3 e IgM e IgD de superfície • O timo não é necessário ao desenvolvimento • Quantidades normais em pacientes com doença da imunodeficiência combinada severa (SCID) • Atividade não intensificada por exposição prévia
II. Função das células NK
<ul style="list-style-type: none"> • Mata células infectadas por vírus e células tumorais • A morte é inespecífica, ou seja, não é específica para antígenos virais ou oncogênicos • A morte não é dependente da apresentação do antígeno exógeno por proteínas do MHC de classe I ou II • A morte é ativada pela incapacidade de uma célula apresentar antígenos próprios associados a proteínas do MHC de classe I, ou por uma redução na quantidade de proteínas do MHC de classe I na superfície celular • A morte ocorre pela produção de perforinas e granzimas, que provocam a apoptose da célula-alvo

NEUTRÓFILOS POLIMORFONUCLEARES

Neutrófilos são um componente muito importante de nossas defesas inatas, havendo a ocorrência de graves infecções bacterianas quando neutrófilos se encontram em quantidades reduzidas (neutropenia), ou exibem atividades deficitárias, como na doença granulomatosa crônica. Tais células possuem grânulos citoplasmáticos que se coram em rosa pálido (neutros) com corantes de sangue, como a coloração de Wright, contrariamente aos eosinófilos e basófilos, cujos grânulos coram-se em vermelho e azul, respectivamente. Os grânulos consistem em lisossomos que contêm uma variedade de enzimas degradativas, importantes na atividade **bactericida** destas células. O processo de fagocitose e a atividade bactericida dos neutrófilos são descritos em detalhes no Capítulo 8.

Neutrófilos possuem receptores de IgG em sua superfície, de modo que IgGs são as únicas imunoglobulinas que opsonizam, isto é, que tornam as bactérias mais facilmente fagocitáveis. Observe que os neutrófilos não apresentam proteínas do MHC de classe II em sua superfície e, portanto, não apresentam antígenos às células T auxiliares. Essa é uma diferença em relação aos macrófagos, que também são fagócitos, mas apresentam antígenos às células T auxiliares.

Neutrófilos podem ser considerados facas de “dois gumes”. O lado positivo consiste em sua poderosa atividade microbiana, enquanto o lado negativo consiste no dano tissular provocado pela liberação de enzimas degradativas. Um excelente exemplo dessa última situação refere-se ao dano dos glomérulos na glomerulonefrite pós-estreptocócica. O dano é causado por enzimas liberadas pelos neutrófilos, atraídos aos glomérulos por C5a ativado pelos complexos antígeno-anticorpo que se depositam na membrana do glomérulo.

EOSINÓFILOS

Eosinófilos são leucócitos com grânulos citoplasmáticos que se coram em vermelho pela coloração de Wright. A cor vermelha decorre da ligação do corante eosina, negativamente carregada, à principal proteína básica dos grânulos. A contagem de eosinófilos é elevada em dois tipos importantes de doenças: **doenças parasitárias**, especialmente aquelas causadas por nematódeos (ver Capítulo 56) e **doenças de hipersensibilidade**, como asma e doença do soro (ver Capítulo 65). Doenças causadas por protozoários tipicamente não se caracterizam por eosinofilia.

A função de eosinófilos não foi bem estabelecida. Aparentemente, sua principal função consiste na defesa contra as larvas migratórias de nematódeos, como *Strongyloides* e *Trichinella*. Eosinófilos se ligam à superfície das larvas e liberam o conteúdo de seus grânulos, que promovem danos na cutícula das larvas. A ligação às larvas é mediada por receptores da porção Fc da cadeia pesada de IgG e IgE, presentes na superfície do eosinófilo.

Outra possível função dos eosinófilos consiste em mitigar os efeitos das reações de hipersensibilidade imediata, uma vez que seus grânulos contêm histaminase, uma enzima que degrada histamina, um importante mediador de reações imediatas. Entretanto, os grânulos dos eosinófilos também possuem leucotrienos e peroxidases, capazes de danificar os tecidos e provocar inflamação. Os grânulos também contêm a principal proteína básica, que danifica o epitélio respiratório e contribui para a patogênese da asma.

Os eosinófilos podem fagocitar bactérias, ainda que de maneira pouco eficiente, insuficiente para proteger pacientes neutropênicos contra infecções bacterianas piogênicas. Embora sejam capazes de fagocitar, não apresentam antígenos às células T auxiliares. O crescimento e a diferenciação de eosinófilos são estimulados por interleucina-5.

BASÓFILOS E MASTÓCITOS

Basófilos são leucócitos contendo grânulos citoplasmáticos que se coram em azul pela coloração de Wright. A coloração azul é causada pela ligação do azul de metileno, positivamente carregado, a várias moléculas de carga negativa dos grânulos. Os basófilos circulam na corrente sanguínea, enquanto mastócitos, que se assemelham aos basófilos em vários aspectos, encontram-se fixos aos tecidos, especialmente sob a pele e na mucosa dos trato respiratório e gastrointestinal.

Basófilos e mastócitos possuem receptores da porção Fc da cadeia pesada de IgE em sua superfície. Quando moléculas adjacentes de IgE são ligadas cruzadamente pelo antígeno, mediadores imunologicamente ativos, como histamina, e enzimas, como peroxidases e hidrolases, são liberados, causando inflamação e, quando produzidos em grandes quantidades, provocando **graves reações de hipersensibilidade imediata, como anafilaxia sistêmica**.

Mastócitos também desempenham importante papel na resposta inata contra bactérias e vírus. A superfície dos mastócitos contém receptores semelhantes ao Toll que reconhecem bactérias e vírus. Os mastócitos respondem liberando citocinas e enzimas de seus grânulos, as quais medeiam a inflamação e atraem neutrófilos e células dendríticas ao sítio de infecção. As células dendríticas são importantes células apresentadoras de antígeno que iniciam a resposta adaptativa. O papel dos mastócitos na inflamação foi demonstrado na artrite reumatoide. Tais células produzem citocinas inflamatórias e enzimas que degradam a cartilagem de articulações.

CITOCINAS IMPORTANTES

As funções importantes das principais citocinas são descritas na Tabela 58-7.

Mediadores que Afetam Linfócitos

(1) **IL-1** é uma proteína produzida principalmente por macrófagos. A IL-1 aciona uma ampla variedade de células-alvo, por exemplo, linfócitos T e B, neutrófilos e célu-

Tabela 58-7 Importantes funções das principais citocinas

Citocina	Principal fonte	Funções importantes
Interleucina-1	Macrófagos	Citocina pró-inflamatória. Ativa células T auxiliares e células endoteliais. Induz febre.
Interleucina-2	Subconjunto Th-1 de células T auxiliares	Ativa células T auxiliares e citotóxicas. Também ativa células B.
Interleucina-4	Subconjunto Th-2 de células T auxiliares	Estimula o crescimento de células B. Aumenta a mudança de isotipo e IgE. Aumenta o subconjunto Th-2 de células T auxiliares.
Interleucina-5	Subconjunto Th-2 de células T auxiliares	Estimula a diferenciação de células B. Aumenta eosinófilos e IgA.
Interferon gama	Subconjunto Th-1 de células T auxiliares	Estimula a fagocitose e morte por macrófagos e células NK. Aumenta a expressão de proteínas do MHC de classe I e II.
Fator de necrose tumoral	Macrófagos	Citocina pró-inflamatória. Em baixa concentração: ativa neutrófilos e aumenta sua adesão às células endoteliais. Em alta concentração: medeia o choque séptico, atua como caquetina e causa necrose de tumores.

las endoteliais. Atua como citocina pró-inflamatória, isto é, desempenha importante papel, juntamente com o fator de necrose tumoral (TNF), na indução da inflamação. Além disso, IL-1 é um **pirogênio endógeno** que age no hipotálamo, provocando a febre associada a infecções e outras reações inflamatórias. (O pirogênio exógeno é a endotoxina, um lipopolissacarídeo encontrado na parede celular de bactérias gram-negativas [ver Capítulo 7].)

(2) **IL-2** é uma proteína produzida principalmente por células T auxiliares que **estimula** o crescimento de **células T auxiliares e citotóxicas**. **IL-2 é um fator de crescimento de célula T**. As células T em repouso são estimuladas pelo antígeno (ou outros estimuladores) a produzir IL-2 e receptores de IL-2 em sua superfície, adquirindo, assim, a capacidade de responder a IL-2. A interação de IL-2 com seu receptor estimula a síntese de DNA.

(3) IL-4 é uma proteína produzida pela classe Th-2 de células T auxiliares que induz a mudança de classe para IgE. IL-4 é a citocina mais característica produzida por células Th-2 (Figura 58-3).

(4) IL-5 é uma proteína produzida pela classe Th-2 de células T auxiliares que induz a mudança de classe para IgA e ativa eosinófilos. Eosinófilos são uma importante defesa do hospedeiro contra diversos helmintos (vermes), por exemplo, *Strongyloides* (ver Capítulo 56), e encontram-se em números aumentados nas reações de hipersensibilidade imediata (alérgicas) (ver Capítulo 65).

(5) IL-6 é produzida por células T auxiliares e macrófagos. Estimula a diferenciação de células B, induz febre por afetar o hipotálamo e induz a produção de proteínas de fase aguda pelo fígado. As proteínas de fase aguda são descritas na página 401.

(6) IL-10 e IL-12 regulam a produção de células Th-1, as quais medeiam a hipersensibilidade tardia (Figura 58-3). IL-12 é produzida por macrófagos e promove o desenvolvimento de células Th-1, enquanto IL-10 é produzida por células Th-2 e inibe o desenvolvimento de célula Th-1 pela limitação da síntese de interferon gama. (O interferon gama

é descrito a seguir.) As quantidades relativas de IL-4, IL-10 e IL-12 dirigem a diferenciação de células Th-1 e Th-2, intensificando, assim, a imunidade mediada por células ou humoral, respectivamente. Provavelmente tal fato exhibe importantes consequências médicas, uma vez que a principal defesa do hospedeiro contra determinadas infecções consiste na imunidade mediada por células ou humoral. Por exemplo, infecções de camundongos por *Leishmania* são fatais quando a imunidade humoral predomina, porém são controladas quando ocorre uma vigorosa resposta mediada por células.

O **eixo IL-12-interferon gama** é muito importante na capacidade de nossas defesas controlarem infecções por patógenos intracelulares, como *M. tuberculosis* e *L. monocytogenes*. IL-12 aumenta a quantidade de células Th-1, as quais produzem interferon gama, que ativa os macrófagos que fagocitarão e matarão os patógenos bacterianos intracelulares mencionados anteriormente.

(7) IL-13 está implicada como mediador da doença alérgica das vias respiratórias (asma). IL-13 é produzida por células Th-2 e liga-se a um receptor que compartilha uma cadeia com o receptor de IL-4. Foi demonstrado em animais que IL-13 é necessária e suficiente para causar asma. IL-13 está envolvida na hiper-responsividade das vias aéreas observada na asma, mas não no aumento da quantidade de IgE.

(8) A principal função do fator de crescimento transformante β (TGF- β , do inglês, *transforming growth factor- β*) é a **inibição** do crescimento e atividades de células B. Esse fator é considerado uma “anticitocina” porque, além de atuar em células T, inibe várias funções de macrófagos, células B, neutrófilos e células *natural killer*, opondo-se à ação de outros fatores ativadores. Embora seja um “regulador negativo” da resposta imune, estimula a cura de ferimentos por intensificar a síntese de colágeno. TGF- β é produzido por vários tipos celulares, incluindo células T, células B e macrófagos. Em resumo, o papel de TGF- β consiste em comprometer ou suprimir a resposta imune quando essa resposta não é mais necessária após uma infecção e promover o processo de cura.

Mediadores que afetam macrófagos e monócitos

Quimiocinas são um grupo de citocinas capazes de atrair macrófagos ou neutrófilos ao sítio de infecção. O termo “quimiocina” é uma contração de **quimiotática** e **citocina**. Quimiocinas são produzidas por várias células presentes na área infectada, como células endoteliais e macrófagos residentes. Os neutrófilos e macrófagos circulantes (monócitos) são atraídos para o sítio por uma gradiente crescente de quimiocinas, quando então se ligam às selectinas da superfície de células endoteliais. As quimiocinas também ativam integrinas da superfície de neutrófilos e macrófagos, as quais se ligam às proteínas ICAM presentes na superfície de células endoteliais. A interação de integrinas e ICAM facilita o deslocamento de leucócitos para o interior do tecido, a fim de alcançarem a área infectada.

Cerca de 50 quimiocinas foram identificadas: consistem em pequenos polipeptídeos, com tamanhos que variam de 68 a 120 aminoácidos. As quimiocinas alfa possuem duas cisteínas adjacentes, separadas por um aminoácido (Cys-X-Cys) (Tabela 58-8), enquanto as quimiocinas beta possuem duas cisteínas adjacentes (Cys-Cys). As quimiocinas alfa atraem neutrófilos e são produzidas por células mononucleares ativadas. IL-8 é um membro muito importante deste grupo. As quimiocinas beta atraem macrófagos e monócitos, sendo produzidas por células T ativadas. RANTES e MCAF são importantes quimiocinas beta.

Existem receptores de quimiocinas específicos na superfície de células, como neutrófilos e monócitos. A interação da quimiocina com seu receptor resulta em modificações nas proteínas de superfície que permitem à célula aderir e migrar através do endotélio, para o sítio de infecção.

Mediadores que afetam leucócitos polimorfonucleares

(1) TNF ativa as capacidades fagocítica e letal de neutrófilos, e aumenta a síntese de moléculas de adesão por células endoteliais. As moléculas de adesão medeiam a ligação de neutrófilos no sítio de infecção.

(2) Fatores quimiotáticos de neutrófilos, basófilos e eosinófilos atraem seletivamente cada tipo celular. A interleucina-8 e o componente C5a do complemento são importantes atratores de neutrófilos. (Ver a discussão sobre quimiocinas [acima] e a Tabela 58-8.)

(3) O fator de inibição de leucócitos inibe a migração de neutrófilos, de forma análoga ao fator de inibição da migração (a seguir). Sua função consiste em reter as células no sítio de infecção.

Mediadores que afetam células-tronco

IL-3 é produzida por células T ativadas e sustenta o crescimento e a diferenciação de células-tronco da medula óssea. O fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF, do inglês, *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*, sargramostim) é produzido por linfócitos T e macrófagos. IL-3 estimula o crescimento de granulócitos e macrófagos, intensificando a atividade antimicrobiana de macrófagos. Pode ser utilizado na clínica para otimizar a regeneração dessas células após o transplante de medula óssea. O fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF, do inglês, *granulocyte colony-stimulating factor*, filgrastina) é produzido por várias células, por exemplo, macrófagos, fibroblastos e células endoteliais. Ele intensifica o desenvolvimento de neutrófilos a partir de células-tronco e é utilizado na clínica para prevenir infecções em pacientes submetidos à quimioterapia para tratamento de câncer. A estimulação da produção de neutrófilos por G-CSF e GM-CSF resulta em um maior número dessas células no sangue periférico, após a infecção.

Mediadores produzidos por macrófagos, que afetam outras células

(1) TNF- α é um **mediador inflamatório** liberado principalmente por macrófagos. Apresenta vários efeitos importantes, que variam de acordo com sua concentração. Em concentrações baixas, aumenta a síntese de moléculas de adesão pelas células endoteliais, o que permite a adesão de neutrófilos às paredes dos vasos sanguíneos no sítio de infecção. Também ativa a explosão respiratória no interior de neutrófilos, intensificando, assim, o poder letal destes fagócitos. Também aumenta a síntese de linfocina por células T auxiliares e estimula o crescimento de células B. Em altas concentrações, atua como um importante mediador do **choque séptico induzido por endotoxina**; anticorpos contra TNF- α impedem a ação da endotoxina. (A ação da endotoxina é descrita no Capítulo 7.) TNF- α é também conhecido como **caquectina**, pois inibe a lipase lipoproteica no tecido adiposo, reduzindo, assim, a utilização de ácidos graxos, o que resulta em caquexia. TNF- α , como sua denominação

Tabela 58-8 Quimiocinas de importância médica

Classe	Química	Atração	Produzida por	Exemplos
Alfa	C-X-C	Neutrófilos	Célula mononucleares ativadas	Interleucina-8
Beta	C-C	Monócitos	Células T ativadas	RANTES, ¹ MCAF ²

¹RANTES é a abreviação de *regulated upon activation, normal T expressed and secreted* (regulada sob ativação, expressa e secretada por T normal).

²MCAF é uma abreviação de *macrophage chemoattractant and activating factor* (fator ativador e quimioatratador de macrófagos).

implica, provoca **morte e necrose de certos tumores** em animais experimentais. Provavelmente, sua ação deve-se à promoção de coagulação intravascular, que provoca infartação do tecido tumoral. Observe a semelhança dessa coagulação intracelular com a CID que ocorre no choque séptico, ambas causadas por TNF- α .

(2) **Óxido nítrico (NO)** é um importante mediador produzido por macrófagos em resposta à presença de endotoxina, um lipopolissacarídeo encontrado na parede de células de bactérias gram-negativas. NO provoca vasodilatação, contribuindo para a hipotensão observada no choque séptico. Inibidores de NO sintase, a enzima que catalisa a síntese de NO a partir de arginina, podem prevenir a hipotensão associada ao choque séptico.

(3) O **fator inibitório da migração de macrófagos** (MIF, do inglês, *macrophage migration inhibitory factor*) é outro importante mediador produzido por macrófagos em resposta à endotoxina. A função de MIF consiste em reter os macrófagos no sítio de infecção. Estudos recentes demonstraram que MIF desempenha importante papel na indução do choque séptico. Anticorpos contra MIF podem impedir o choque séptico em animais geneticamente incapazes de produzir TNF. Até o momento, o mecanismo de ação de MIF no choque séptico é desconhecido.

Mediadores com outros efeitos

(1) **Interferons** são glicoproteínas que bloqueiam a replicação viral e exercem diversas funções imunomodulatórias.

Os interferons alfa (de leucócitos) e beta (de fibroblastos) são induzidos por vírus (ou RNA de fita dupla) que exibem atividade antiviral (ver Capítulo 33). O **interferon gama** é uma linfocina produzida principalmente pelo subconjunto Th-1 de células T auxiliares. Ele é um dos ativadores mais potentes da atividade fagocitária de macrófagos, células NK e neutrófilos, intensificando, assim, sua capacidade de matar micro-organismos e células tumorais. Por exemplo, este aumenta significativamente a morte de bactérias intracelulares, como *M. tuberculosis*, por macrófagos. Também aumenta a síntese de proteínas do MHC de classe I e II em uma variedade de tipos celulares. Isso intensifica a apresentação de antígenos por tais células.

(2) A **linfotoxina** (também conhecida como TNF- β) é produzida por linfócitos B ativados e apresenta efeitos similares àqueles de TNF- α . A linfotoxina se liga ao mesmo receptor de TNF- α , apresentando, assim, os mesmos efeitos deste.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Imunologia) e Teste seu conhecimento.

Anticorpos são proteínas globulínicas (imunoglobulinas) que reagem especificamente com o antígeno que estimulou sua produção. Eles correspondem a aproximadamente 20% das proteínas plasmáticas. O sangue contém três tipos de globulinas, alfa, beta e gama, com base em sua velocidade de migração eletroforética. Anticorpos são globulinas do tipo gama. Há cinco classes de anticorpos: IgG, IgM, IgA, IgD e IgE. Os anticorpos são subdivididos nessas cinco classes com base em diferenças em suas cadeias pesadas.

As funções mais importantes dos anticorpos são **neutralização de toxinas e vírus**, **opsonização micróbios**, de modo a facilitar sua fagocitose, **ativação do complemento** e **prevenção da ligação** de micróbios às superfícies mucosas. As classes específicas de anticorpos que medeiam tais funções são descritos na Tabela 59-1. Além dessas funções, os anticorpos possuem **capacidade catalítica (enzimática)**, descrita em uma seção separada ao final deste capítulo.

ANTICORPOS MONOCLONAIS

Anticorpos originados em um animal em resposta a antígenos típicos são heterogêneos, uma vez que são formados por vários clones distintos de plasmócitos; isto é, são **policlonais**. Anticorpos originados a partir de um único clone de células, por exemplo, em um tumor de plasmócito (mieloma),¹ são homogêneos, isto é, são **monoclonais**.

¹ Mieloma múltiplo é uma doença maligna caracterizada pela superprodução de plasmócitos (células B). Todas as células do mieloma de um paciente produzem o mesmo tipo de molécula imunoglobulínica, indicando que todas as células originaram-se de um único progenitor. Há a síntese de um excesso de cadeias L κ ou λ que surgem como dímeros na urina, as quais são conhecidas como proteínas de Bence Jones e apresentam a característica incomum de se precipitarem a 50-60°C, mas de se dissolverem quando a temperatura é elevada ao ponto de ebulição.

Anticorpos monoclonais podem também ser produzidos em laboratório pela fusão de uma célula de mieloma com uma célula produtora de anticorpos (Figura 59-1; ver também quadro “Hibridomas e Anticorpos Monoclonais”). Tais **hibridomas** produzem quantidades virtualmente ilimitadas de anticorpos monoclonais, úteis em testes diagnósticos e pesquisas (ver quadro “Hibridomas e Anticorpos Monoclonais”).

ESTRUTURA DE IMUNOGLOBULINAS

Imunoglobulinas são glicoproteínas compostas por cadeias polipeptídicas **leves** (L) e **pesadas** (H, do inglês, *heavy*). Os termos “leve” e “pesada” referem-se à massa molecular; cadeias leves têm massa molecular de aproximadamente 25.000, enquanto as cadeias pesadas têm massa molecular de 50.000-70.000. A molécula mais simples de anticorpo exibe forma em Y (Figura 59-2) e consiste em quatro cadeias polipeptídicas: duas cadeias H e duas cadeias L. As quatro cadeias são unidas por pontes dissulfeto. Uma molécula individual de anticorpo sempre consiste em cadeias H **idênticas** e cadeias L **idênticas**. Isso resulta principalmente de dois fenômenos: exclusão alélica (ver página 427) e regulação no interior da célula B, que garante a síntese de cadeias L kappa (κ) ou lambda (λ), porém nunca ambas.

Cadeias L e H são subdivididas em regiões **variáveis** e **constantes**. As regiões são compostas por segmentos repetidos, com dobramento tridimensionalmente, denominados domínios. Uma cadeia L consiste em um domínio variável (V_L) e um domínio constante (C_L). A maioria das cadeias H consiste em um domínio variável (V_H) e três domínios constantes (C_H). (IgG e IgA possuem três domínios C_H , enquanto IgM e IgE possuem quatro.) Cada domínio é composto por aproximadamente 110 aminoácidos. As regiões **variáveis** das cadeias leve e pesada são responsáveis pela **ligação ao antígeno**, enquanto a região **constante** da cadeia pesada

Tabela 59-1 Propriedades de imunoglobulinas humanas

Propriedade	IgG	IgA	IgM	IgD	IgE
Porcentagem de imunoglobulina total no soro (aprox.)	75	15	9	0,2	0,004
Concentração sérica (mg/dl) (aprox.)	1000	200	120	3	0,05
Coefficiente de sedimentação	7S	7S ou 11S ¹	19S	7S	8S
Massa molecular (x1000)	150	170 ou 400 ¹	900	180	190
Estrutura	Monômero	Monômero ou dímero	Monômero ou pentâmero	Monômero	Monômero
Símbolo da cadeia H	γ	α	μ	δ	ϵ
Fixação do complemento	+	-	+	-	-
Passagem transplacentária	+	-	-	-	-
Mediação de respostas alérgicas	-	-	-	-	+
Presente em secreções	-	+	-	-	-
Opsonização	+	-	- ²	-	-
Receptor de antígeno na célula B	-	-	+	?	-
A forma polimérica contém cadeia J	-	+	+	-	-

¹A forma 11S é encontrada em secreções (p. ex., saliva, leite e lágrimas) e fluidos dos tratos respiratório, intestinal e genital.

²IgM opsoniza indiretamente pela ativação do complemento, o qual produz C3b, uma opsonina.

é responsável por **várias funções biológicas**, por exemplo, ativação do complemento e ligação a receptores de superfície celular. O sítio de ligação ao complemento encontra-se no domínio C_H2. A região constante da cadeia leve não exibe função biológica conhecida.

As regiões variáveis das cadeias L e H possuem três seqüências de aminoácidos extremamente variáveis (**hipervariáveis**) na extremidade aminoterminal, as quais formam o sítio de ligação ao antígeno (Figura 59-3). Apenas 5 a 10 aminoácidos de cada região hipervariável formam o sítio de ligação ao antígeno. A ligação antígeno-anticorpo envolve forças eletrostáticas e de van der Waals, bem como pontes de hidrogênio e hidrofóbicas, em vez de ligações covalentes. A extraordinária especificidade dos anticorpos deve-se a essas regiões hipervariáveis (ver discussão sobre idiotipos na página 426).

As cadeias L pertencem a um de dois tipos, κ (**kappa**) ou λ (**lambda**), com base nas diferenças de aminoácidos em suas regiões constantes. Ambos os tipos ocorrem em todas as classes de imunoglobulinas (IgG, IgM, etc.), entretanto qualquer molécula de imunoglobulina contém apenas um único tipo de cadeia L².

A porção aminoterminal de cada cadeia L participa do sítio de ligação ao antígeno. As cadeias H são distintas em cada uma das cinco classes de imunoglobulinas, sendo denominadas γ , α , μ , ϵ e δ (Tabela 59-2). A porção aminoterminal de cada cadeia H participa do sítio de ligação ao antígeno; a região carboxiterminal forma o fragmento Fc, cujas atividades biológicas são descritas anteriormente e na Tabela 59-2.

Quando uma molécula de anticorpo é tratada com uma enzima proteolítica, como a papaína, as ligações peptídicas na região da “dobradiça” são clivadas, produzindo dois **fragmentos Fab** idênticos, que carregam os sítios de ligação ao antígeno, e um **fragmento Fc**, envolvido na transferência placentária, na fixação do complemento e sítio de ligação de várias células e em outras atividades biológicas (Figura 59-2).

CLASSES DE IMUNOGLOBULINAS

IgG

Cada molécula de IgG consiste em duas cadeias L e duas cadeias H unidas por pontes dissulfeto (fórmula molecular H₂L₂). Uma vez que possui dois sítios idênticos de ligação ao antígeno, é referida como **divalente**. Há quatro subclasses, IgG1-IgG4, com base nas diferenças antigênicas das cadeias H e no número e na localização das pontes dissulfeto. IgG1 corresponde à maioria (65%) das IgGs totais. O anticorpo IgG2 é dirigido contra antígenos polissacarídicos e consiste em uma defesa importante do hospedeiro contra bactérias capsuladas.

IgG é o anticorpo predominante na **resposta secundária** e constitui uma defesa importante contra bactérias e vírus (Tabela 59-1). IgG é o único anticorpo que **atravessa a placenta**; somente sua porção Fc liga-se a receptores na superfície de células placentárias. IgG, portanto, é a **imunoglobulina mais abundante em recém-nascidos**. IgG é uma das duas imunoglobulinas capazes de ativar o complemento; IgM é a outra (ver Capítulo 63).

A IgG é a imunoglobulina que **opsoniza**. Ela é capaz de opsonizar, isto é, intensificar a fagocitose, devido à presença de receptores da cadeia γ H na superfície de fagócitos.

² Em humanos, a proporção entre imunoglobulinas contendo cadeias κ e aquelas contendo cadeias λ é de aproximadamente 2:1.

Hibridomas e anticorpos monoclonais

Hibridomas possuem a extraordinária capacidade de sintetizar grandes quantidades de uma única espécie molecular de imunoglobulinas. Essas imunoglobulinas, conhecidas como anticorpos monoclonais, são denominadas “monoclonais” por serem produzidas por um clone de células oriundo de uma única célula. Observe, no entanto, que essa única célula é, de fato, formada pela fusão de duas células diferentes, isto é, constitui-se em um híbrido, daí a origem do termo “hibridoma”.

Hibridomas são produzidos da seguinte maneira: (1) um animal, por exemplo, um camundongo, é imunizado com o antígeno de interesse. (2) As células do baço desse animal são cultivadas em um frasco de cultura, na presença de células de mieloma de camundongo. As células de mieloma exibem dois atributos importantes: crescem indefinidamente em cultura e não produzem imunoglobulinas. (3) A fusão das células é favorecida pela adição de determinados compostos químicos, por exemplo, polietilenoglicol. (4) As células são cultivadas em um meio de cultura especial (meio HAT) que permuta o crescimento das células híbridas, fusionadas, mas não das células “parentais”. (5) Os clones celulares resultantes são analisados quanto à produção de anticorpos direcionados ao antígeno de interesse.

Anticorpos monoclonais **quiméricos**, consistindo em regiões variáveis de camundongo e regiões constantes humanas, são produzidos para a utilização no tratamento de doenças humanas, como, por exemplo, leucemia. A presença da cadeia constante humana tem a vantagem de ativar o complemento (fato não observado quando a cadeia constante é derivada do camundongo) e de não promover a síntese de anticorpos contra o anticorpo monoclonal (anticorpos são formados quando a cadeia constante é derivada de camundongo). A presença da região variável de camundongo tem a vantagem de facilitar a obtenção de anticorpos monoclonais contra, por exemplo, um antígeno tumoral humano pela inoculação de um camundongo com células tumorais. Anticorpos quiméricos matam células tumorais pela citotoxicidade mediada pelo complemento, ou pela liberação de toxinas, por exemplo, toxina diftérica, especificamente na célula tumoral.

Atualmente, anticorpos monoclonais são utilizados em várias situações clínicas, como na imunossupressão relacionada a transplantes de órgãos, tratamento de doenças autoimunes, tratamento de câncer e prevenção de doenças infecciosas. A Tabela 62.2 descreve tais anticorpos monoclonais, seus alvos celulares e usos clínicos.

IgM não opsoniza diretamente, uma vez que não existem receptores da cadeia μ H na superfície de fagócitos. Contudo, IgM ativa o complemento e o C3b resultante é capaz de opsonizar, devido à presença de sítios de ligação de C3b na superfície de fagócitos.

As IgGs apresentam vários açúcares ligados às cadeias pesadas, especialmente no domínio C_{H2} . Esses açúcares apresentam importância médica, pelo fato de determinarem se as IgGs exibirão efeito pró-inflamatório ou anti-inflamatório. Por exemplo, quando a molécula de IgG apresenta uma *N*-acetilglicosamina terminal, ela apresenta atividade pró-inflamatória, uma vez que se associará a um ligante que interage com

manose e ativará o complemento (ver Capítulo 63 e Figura 63-1). Ao contrário, quando a IgG possui uma cadeia lateral de ácido siálico, não se ligará, tornando-se anti-inflamatória. Assim, proteínas IgGs específicas contra um determinado antígeno, sintetizadas por um mesmo plasmócito, exibem propriedades distintas, dependendo das modificações introduzidas pelos açúcares.

IgA

A IgA é a principal imunoglobulina encontrada em **secreções**, como colostro, saliva, lágrima e secreções dos tratos respiratório, intestinal e genital. Ela impede a ligação de

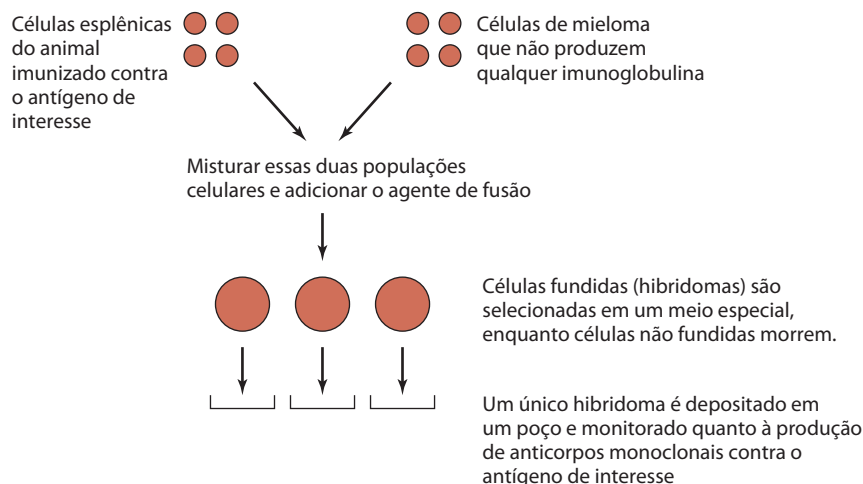


Figura 59-1 Produção de anticorpos monoclonais.

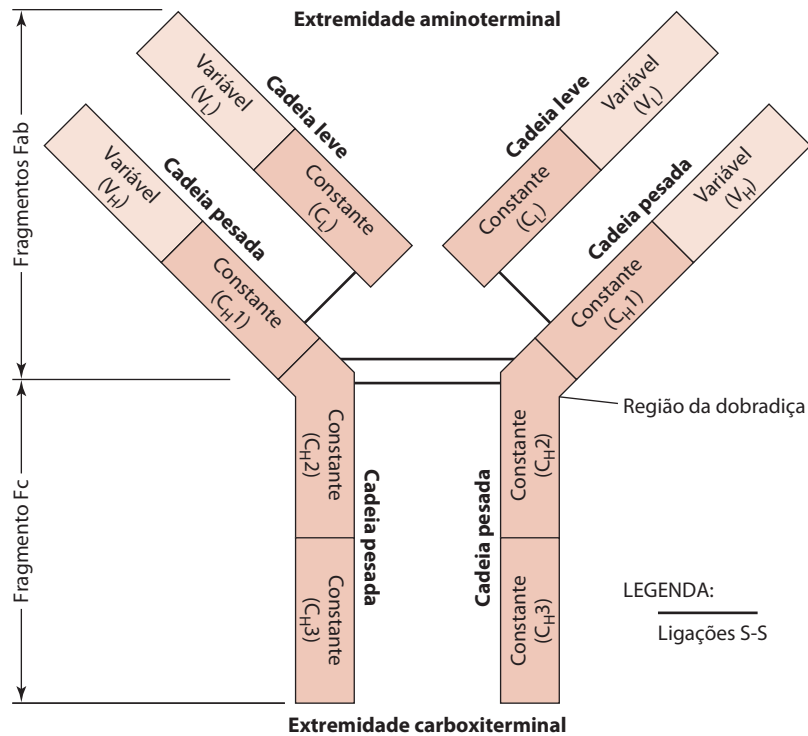


Figura 59-2 Estrutura da IgG. A molécula de IgG, em forma de Y, consiste em duas cadeias leves e duas pesadas. Cada cadeia leve possui uma região variável e uma região constante. Cada cadeia pesada possui uma região variável e uma região constante, a qual é dividida em três domínios: C_H1, C_H2 e C_H3. O domínio C_H2 contém o sítio de ligação ao complemento, enquanto o domínio C_H3 é o sítio de ligação da IgG aos receptores de neutrófilos e macrófagos. O sítio de ligação ao antígeno é formado pelas regiões variáveis das cadeias leves e pesadas. A especificidade do sítio de ligação ao antígeno é uma função da sequência de aminoácidos das regiões hipervariáveis (ver Figura 59-3) (Modificado e reproduzido, com permissão, de Brooks GF et al: *Medical Microbiology*, 20th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1995 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

micro-organismos, como bactérias e vírus, às membranas mucosas. Cada molécula de IgA secretória consiste em duas unidades H2L2 adicionadas de uma molécula da cadeia J³ (união) e uma do componente secretor (Figura 59-4). As duas cadeias pesadas da IgA são do tipo α.

³ Somente IgA e IgM possuem cadeias J. Apenas estas imunoglobulinas são encontradas como multímeros (dímeros e pentâmeros, respectivamente). A cadeia J inicia o processo de polimerização, sendo a união dos multímeros mediada por pontes dissulfeto entre as regiões Fc.

O componente secretor é um polipeptídeo sintetizados por células epiteliais, que confere à IgA a capacidade de atravessar a superfície de mucosas. Ele também protege a IgA da degradação no trato intestinal. No soro, algumas IgAs são encontradas na forma de H2L2 monoméricas.

IgM

IgM é a principal imunoglobulina produzida nos estágios iniciais da **resposta primária**. Ela é encontrada como um

Tabela 59-2 Importantes funções de imunoglobulinas

Imunoglobulina	Principais funções
IgG	Principal anticorpo da resposta secundária. Oponiza bactérias, facilitando sua fagocitose. Fixa complemento, intensificando a morte bacteriana. Neutraliza toxinas bacterianas e vírus. Atravessa a placenta.
IgA	A IgA secretória impede a ligação de bactérias e vírus às membranas mucosas. Não fixa complemento.
IgM	Produzida na resposta primária contra o antígeno. Fixa complemento. Não atravessa a placenta. Receptor de antígenos na superfície de células B.
IgD	Incerta. Encontrada na superfície de várias células B, bem como no soro.
IgE	Medeia a hipersensibilidade imediata, promovendo a liberação de mediadores por mastócitos e basófilos quando da exposição ao antígeno (alérgeno). Defende contra infecções por vermes, provocando a liberação de enzimas pelos eosinófilos. Não fixa complemento. Principal defesa do hospedeiro contra infecções por helmintos.

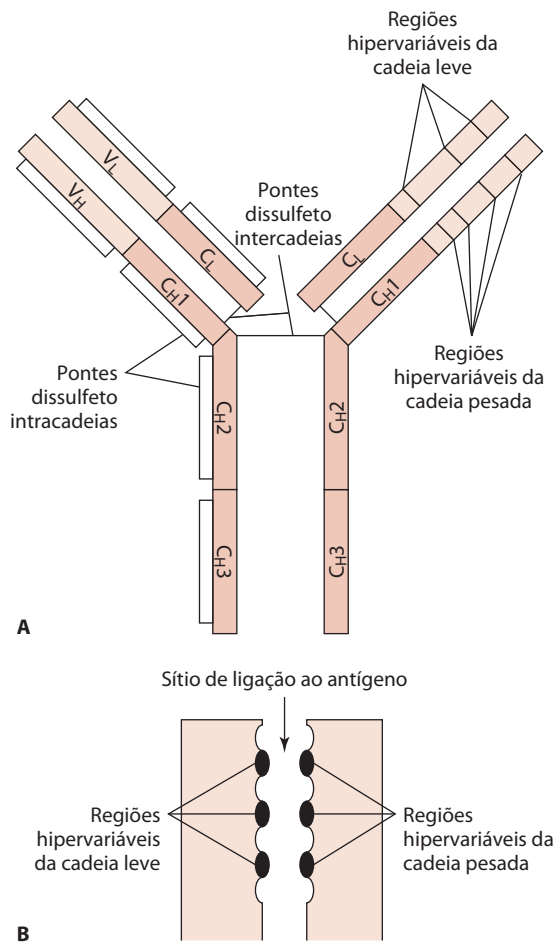


Figura 59-3 O sítio de ligação ao antígeno é formado pelas regiões hipervariáveis. **A:** Regiões hipervariáveis da IgG. **B:** Visão ampliada do sítio de ligação ao antígeno. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Stites DP, Terr A, Parslow T [editores]: *Basic e Clinic Immunology*, 8th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1994 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

monômero na superfície de praticamente todas as células B, onde atua como um receptor de ligação ao antígeno⁴. No soro, é encontrada como um **pentâmero** composto por cinco unidades H2L2 e uma molécula da cadeia J (união) (Figura 59-4). A IgM possui uma cadeia pesada μ . Como o pentâmero apresenta 10 sítios de ligação ao antígeno, a IgM consiste na imunoglobulina **mais eficiente** na realização de aglutinação, na fixação do complemento (ativação) e em outras reações de anticorpos, sendo uma importante defesa contra bactérias e vírus. A IgM pode ser produzida pelo feto, no caso de certas infecções. Dentre as imunoglobulinas, é a

⁴ A IgM monomérica de superfície e a IgM sérica possuem cadeias pesadas μ ; contudo, a cadeia pesada da IgM de superfície apresenta uma sequência hidrofóbica que medeia a ligação no interior da membrana celular, enquanto a IgM sérica não a possui.

que apresenta **maior avides**; sua interação com o antígeno pode envolver todos seus 10 sítios de ligação.

IgD

Esta imunoglobulina não desempenha funções conhecidas de anticorpos, mas pode atuar como um receptor de antígenos; é encontrada na superfície de vários linfócitos B. A IgD é encontrada em baixas concentrações no soro.

IgE

A IgE tem importância médica por duas razões: (1) medeia a hipersensibilidade imediata (anafilática) (ver Capítulo 65) e (2) participa das defesas do hospedeiro contra certos parasitas, por exemplo, helmintos (vermes) (ver Capítulo 56). A região Fc da IgE liga-se à superfície de mastócitos e basófilos. A IgE ligada atua como receptor de antígeno (alérgeno). Quando os sítios de ligação ao antígeno de IgEs adjacentes são ligados de forma cruzada por alérgenos, vários mediadores são liberados pelas células, promovendo a ocorrência de reações de hipersensibilidade imediata (anafilática) (ver Figura 65-1). Embora as IgEs sejam encontradas em quantidades **traço** no soro normal (aproximadamente 0,004%), indivíduos alérgicos apresentam quantidades significativamente maiores e as IgEs podem ser detectadas em secreções externas. A IgE não fixa complemento e não atravessa a placenta.

A IgE consiste na principal defesa do hospedeiro contra determinadas infecções por helmintos de importância, como *Strongyloides*, *Trichinella*, *Ascaris* e os ancilóstomos *Necator* e *Ancylostoma*. A concentração sérica de IgE é geralmente aumentada nessas infecções. Como esses vermes são muito grandes para serem ingeridos por fagócitos, acabam sendo mortos por eosinófilos que liberam enzimas que os destroem. A IgE específica para proteínas de vermes liga-se a receptores dos eosinófilos, desencadeando a resposta de citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC).

ISOTIPOS, ALOTIPOS E IDIOTIPOS

Uma vez que imunoglobulinas são proteínas, são antigênicas; tal propriedade permite sua classificação em isotipos, alotipos e idiotipos.

(1) **Isotipos** são definidos por diferenças antigênicas (de aminoácidos) em suas regiões constantes. Embora diferentes antigenicamente, isotipos são encontrados em todos os seres humanos normais. Por exemplo, IgG e IgM são isotipos distintos; a região constante de suas cadeias H (γ e μ) é antigenicamente diferente (as cinco classes de imunoglobulinas – IgG, IgM, IgA, IgD e IgE – consistem em isotipos distintos; suas cadeias H são antigenicamente diferentes). O isotipo IgG é subdividido em quatro subtipos, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, com base nas diferenças antigênicas de suas cadeias pesadas. De modo similar, IgA1 e IgA2 são isotipos diferentes (a antigenicidade da região constante de suas cadeias pe-

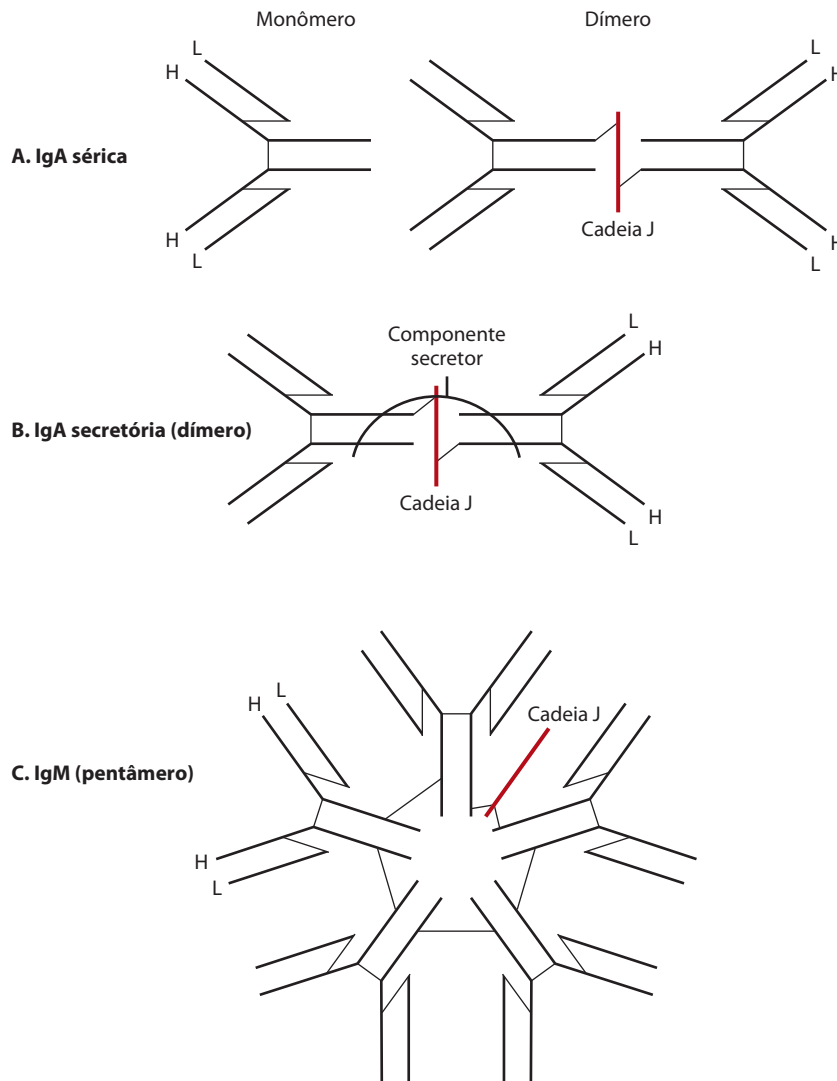


Figura 59-4 Estrutura da IgA sérica (A), IgA secretória (B) e IgM (C). Observe que IgA e IgM possuem uma cadeia J, porém apenas a IgA secretória possui um componente secretor. (Reproduzido, com permissão, de Stites DP, Terr A, Parslow T [editores]: *Basic e Clinic Immunology*, 8th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1994 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

sadas é diferente), assim como as cadeias κ e λ consistem em isotipos distintos (suas regiões constantes também diferem antigenicamente).

(2) **Alotipos**, ao contrário, referem-se a propriedades antigênicas adicionais de imunoglobulinas, as quais variam entre os indivíduos, dado os genes que codificam as cadeias L e H são polimórficos, com os indivíduos apresentando alelos distintos. Por exemplo, a cadeia γ H contém um alotipo denominado Gm, devido a uma diferença em um ou dois aminoácidos que confere uma antigenicidade diferente à molécula. Cada indivíduo herda genes alélicos diferentes, os quais codificam um ou outro aminoácido no sítio Gm.⁵

⁵ Alotipos relacionados às cadeias γ H são denominados Gm (uma abreviação de gama); alotipos relacionados às cadeias κ L são denominados Inv (abreviação do nome de um paciente).

(3) **Idiotipos** são os determinantes antigênicos formados pelos aminoácidos específicos da região hipervariável.⁶ Cada idiótipo é exclusivo da imunoglobulina sintetizada por um clone específico de células produtoras de anticorpos. Anticorpos anti-idiótipo reagem apenas com a região hipervariável da molécula específica de anticorpo que os induziu.

GENES DE IMUNOGLOBULINAS

A produção de uma quantidade enorme de diferentes moléculas de imunoglobulinas (10^6 - 10^9), sem a necessidade de um número excessivo de genes, requer mecanismos genéticos especiais, como, por exemplo, o **rearranjo de DNA e**

⁶ Qualquer um destes determinantes antigênicos é denominado idiótipo.

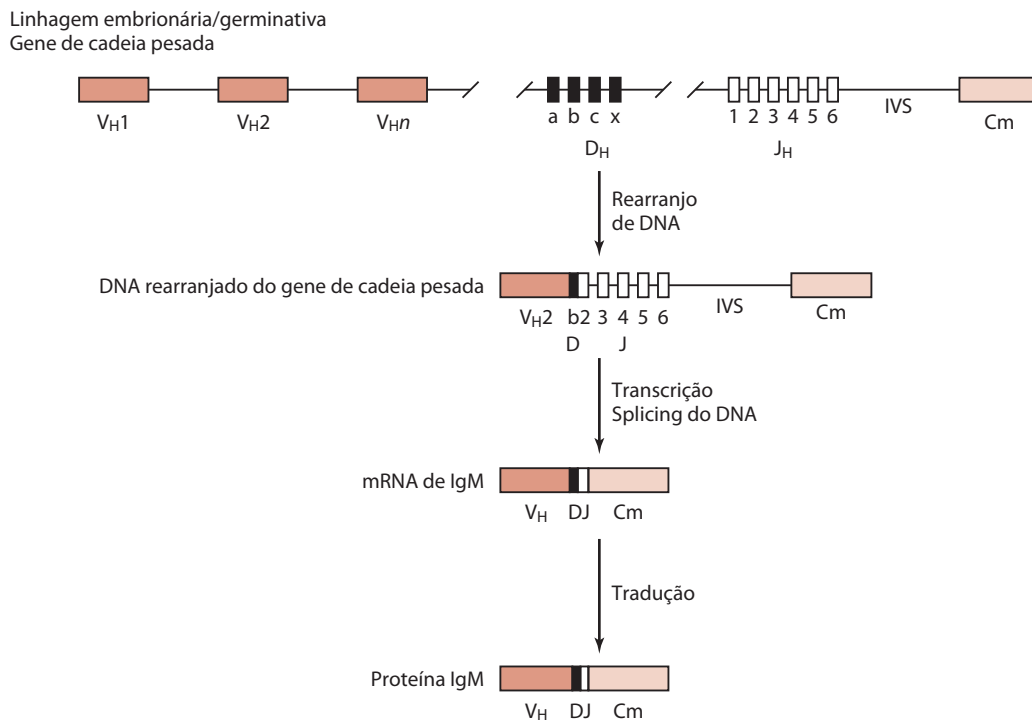


Figura 59-5 Rearranjo gênico para a produção de uma cadeia μ H. O sítio de ligação ao antígeno é formado pela escolha aleatória de um dos genes V_H , um dos genes D_H e um dos genes J_H . Após a transcrição e o *splicing* do RNA, o mRNA é traduzido, originando uma cadeia pesada de IgM. V, regiões variáveis; D, segmentos de diversidade; J, segmentos de união; C, região constante; IVS, sequência interviniente. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Stites DP, Terr A, Parslow T [editores]: *Basic e Clinic Immunology*, 8th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1994 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

o *splicing* de RNA. Os rearranjos de DNA são realizados por **recombinases**. Dois importantes genes codificadores de recombinases são RAG-1 e RAG-2 (genes ativadores de recombinação). Mutações nesses genes interrompem o desenvolvimento de linfócitos, resultando em imunodeficiência combinada severa (ver página 478).

Cada uma das quatro cadeias de imunoglobulinas consiste em duas regiões distintas: uma região variável (V) e uma região constante (C). Para cada tipo de cadeia de imunoglobulina, isto é, cadeia leve kappa (κ L), cadeia leve lambda (λ L) e as cinco cadeias pesadas (γ H, α H, μ H, ϵ H e δ H), há um *pool* distinto de segmentos gênicos, localizado em cromossomos diferentes⁷. Cada *pool* contém um conjunto de segmentos gênico V diferentes, significativamente distanciado dos segmentos gênicos D (diversidade, observados apenas em cadeias H), J (união, do inglês, *joining*) e C (Figura 59-5). Na síntese de uma cadeia H, por exemplo, uma determinada região V é translocada, posicionando-se próxima a um segmento D, vários segmentos J e uma região C. Tais genes são transcritos em mRNA, mas apenas um dos segmentos J é removido durante o *splicing* do RNA. Durante a diferenciação da célula B, a primeira transloca-

ção posiciona um gene V_H próximo a um gene C_μ , levando à formação de IgM como o primeiro anticorpo produzido em uma resposta primária. Observe que o gene J (união) *não* codifica a cadeia encontrada em IgM e IgA. Observe também que o DNA dos genes V, H e J não utilizados são descartados, de modo que uma determinada célula B se torna vinculada à síntese de anticorpos exibindo uma especificidade única.

A região V de cada cadeia L é codificada por dois segmentos gênicos (V + J). A região V de cada cadeia H é codificada por três segmentos gênicos (V + D + J). Esses vários segmentos são unidos em um gene V funcional por um rearranjo no DNA. Cada um desses genes V montados é então transcrito com os genes C apropriados e submetido ao *splicing* a fim de produzir um mRNA que codifica a cadeia peptídica completa. As cadeias L e H são sintetizadas separadamente em polissomos, sendo então montadas no citoplasma por meio de pontes dissulfeto, formando as unidades H2L2. Finalmente, um oligossacarídeo é adicionado à região constante da cadeia pesada e a molécula de imunoglobulina é liberada pela célula.

O mecanismo de organização gênica delineado anteriormente permite a montagem de um grande número de moléculas distintas. A **diversidade** dos anticorpos depende de (1) múltiplos segmentos gênicos, (2) seu rearranjo em di-

⁷ Os genes para κ L, λ L e as cinco cadeias pesadas estão nos cromossomos 2, 22 e 14, respectivamente.

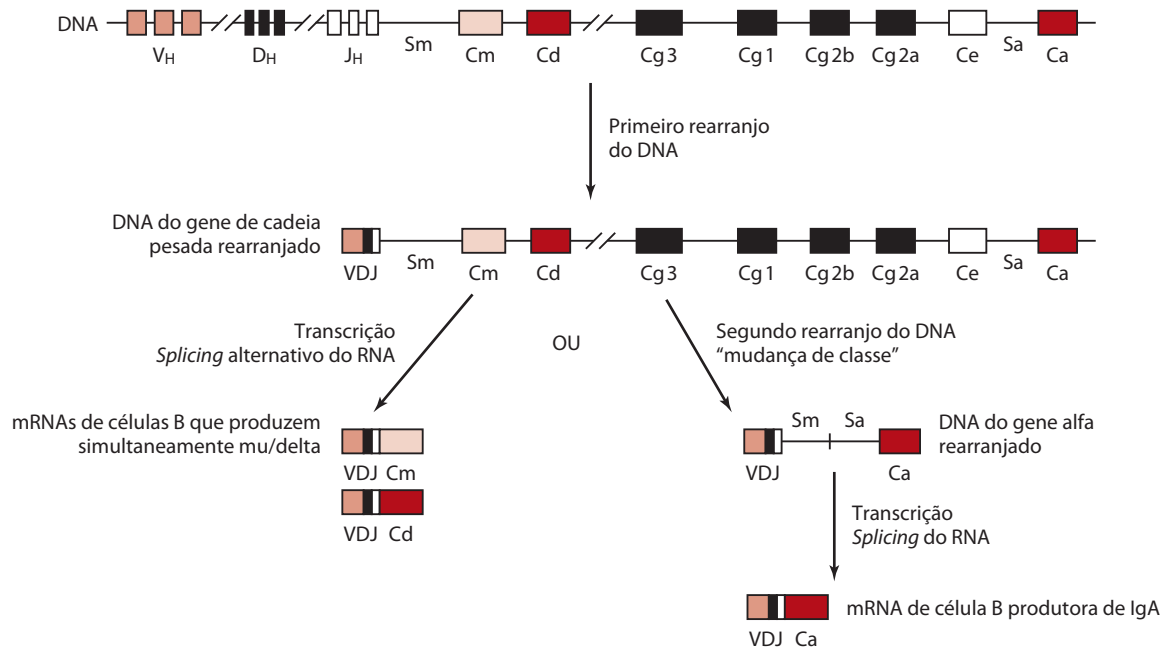


Figura 59-6 Rearranjo gênico na produção de diferentes classes de imunoglobulinas. A IgM é a primeira a ser formada porque a região constante μ é a mais próxima do DNA VDJ. Posteriormente, a região constante μ pode ser trocada por uma região constante γ , ϵ ou α a fim de formar a cadeia pesada de IgG, IgE ou IgA, respectivamente. Observe que a especificidade antigênica da célula B permanece a mesma, uma vez que o DNA VDJ é o mesmo. V, regiões variáveis; D, segmentos de diversidade; J, segmentos de união; C, regiões constantes; S, sítios de mudança. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Stites DP, Terr A, Parslow T [editores]: *Basic e Clinic Immunology*, 8th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1994 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

ferentes sequências, (3) combinação de diferentes cadeias L e H na montagem de moléculas de imunoglobulinas e (4) mutações. Um quinto mecanismo, denominado diversidade juncional, aplica-se principalmente à cadeia pesada dos anticorpos. A diversidade juncional ocorre pela adição de novos nucleotídeos às junções de *splicing* entre os segmentos gênicos V-D e D-J.

A diversidade do receptor de antígeno de células T é também dependente da união de segmentos gênicos V, D e J, e da combinação de diferentes cadeias polipeptídicas alfa e beta. Entretanto, ao contrário do observado em anticorpos, as mutações *não* desempenham papel significativo na diversidade do receptor de célula T.

Inúmeros cânceres linfoides são decorrentes de translocações cromossômicas envolvendo a região VDJ e um oncogene celular. Por exemplo, no linfoma de Burkitt, o oncogene *c-myc*, no cromossomo 8, é translocado para uma posição adjacente à região VDJ de um gene de cadeia pesada. O promotor ativo do gene de cadeia pesada aumenta a transcrição do oncogene *c-myc*, predispondo à malignidade.

MUDANÇA DE CLASSE DE IMUNOGLOBULINAS (MUDANÇA DE ISOTIPO)

Inicialmente, todas as células B carregam uma IgM específica para um antígeno e produzem anticorpos IgM em resposta à exposição àquele antígeno. Posteriormente, os rearranjos

gênicos permitem a produção de anticorpos com a mesma especificidade antigênica, porém de classes diferentes (Figura 59-6). Observe que a especificidade antigênica **permanece a mesma** por toda a vida da célula B e do plasmócito, uma vez que a especificidade é determinada por genes da região variável (genes V, D e J na cadeia pesada e genes V e J na cadeia leve), independentemente de qual região constante da cadeia pesada está sendo utilizada.

Na **mudança de classe**, o mesmo gene V_H montado pode associar-se sequencialmente a diferentes genes C_H , de modo que as imunoglobulinas produzidas posteriormente (IgG, IgA ou IgE) são específicas para o mesmo antígeno que a IgM original, porém exibem propriedades biológicas distintas (ver o ilustrado na seção “mudança de classe” da Figura 59-6). Um mecanismo molecular diferente está envolvido na mudança de IgM para IgD. Nesse caso, um único mRNA, consistindo em VDJ $C_{\mu}C_{\delta}$, é inicialmente transcrito e posteriormente sofre *splicing*, originando mRNAs VDJ C_{μ} e VDJ C_{δ} separados. Dessa forma, célula B maduras expressam ambas, IgM e IgD (ver Figura 59-6, *splicing* alternativo do RNA). Observe que, assim que uma célula B sofre mudança de “classe” após um determinado gene de cadeia H, ela deixa de produzir aquela classe de cadeia H, pois o DNA interveniente é excisado e descartado. A mudança de classe ocorre apenas em relação às cadeias pesadas; cadeias leves não sofrem mudança de classe. A “recombinase de mudança”

é a enzima que catalisa o rearranjo dos genes VDJ durante a mudança de classe.

O controle da mudança de classe depende de, pelo menos, dois fatores. Um refere-se à concentração das várias interleucinas. Por exemplo, IL-4 intensifica a produção de IgE, enquanto IL-5 aumenta as IgAs (ver Tabela 58-7). O outro fator consiste na interação da proteína CD40 da célula B com a proteína ligante de CD40 da célula T auxiliar. Na síndrome de hiper-IgM, a interação inadequada resulta na incapacidade da célula B promover a mudança, visando a produção de IgG, IgA ou IgE. Assim, somente IgM é sintetizada (ver Capítulo 68).

EXCLUSÃO ALÉLICA

Uma única célula B expressa apenas um gene de cadeia L (κ ou λ) e um gene de cadeia H. Em teoria, uma célula B poderia expressar dois conjuntos de genes de imunoglobulinas, um conjunto materno e um paterno. Contudo, isso *não* ocorre. Apenas um conjunto de genes é expresso, materno ou paterno, enquanto o outro permanece silencioso, isto é,

é excluído. Esse processo é denominado **exclusão alélica**. Cada indivíduo possui uma mistura de células B, algumas expressando genes paternos, e outras, genes materno. O mecanismo envolvido nesse tipo de exclusão é desconhecido.

ANTICORPOS CATALÍTICOS

Anticorpos podem atuar como enzima, catalisando a síntese de ozônio (O_3), que exibe atividade microbicida. Os anticorpos podem captar o oxigênio singleto produzido por neutrófilos e combiná-lo à água, gerando peróxido de hidrogênio e O_3 . O O_3 produzido pode matar *Escherichia coli*. A atividade catalítica dos anticorpos independe de sua especificidade antigênica e não requer a ligação a qualquer antígeno. A importância desses fatos nas defesas do hospedeiro permanece indeterminada.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Imunologia) e Teste seu conhecimento.

A imunidade humoral (mediada por anticorpos) é dirigida principalmente contra (1) doenças mediadas por exotoxinas, como tétano e difteria, (2) infecções onde a virulência está relacionada às cápsulas polissacarídicas (p. ex., pneumococos, meningococos, *Haemophilus influenzae*) e (3) determinadas infecções virais. Neste capítulo, é descrita a cinética da síntese de anticorpos, isto é, as respostas primária e secundária. As funções das várias imunoglobulinas são resumidas neste capítulo e descritas em detalhes no Capítulo 59.

A RESPOSTA PRIMÁRIA

Quando um antígeno é encontrado pela primeira vez, anticorpos são detectáveis no soro somente após um **período de latência mais longo** do que aquele observado na resposta secundária. O período de latência perdura tipicamente por **7 a 10 dias**, porém pode ser mais longo, dependendo da natureza e dose do antígeno, assim como da via de administração (p. ex., parenteral ou oral). Um pequeno clone de células B e plasmócitos específicos contra o antígeno são produzidos. A concentração sérica de anticorpos continua a elevar-se por várias semanas, quando então declina, podendo atingir níveis muito baixos (Figura 60-1). Os **primeiros** anticorpos a surgirem são IgMs, seguidas por IgGs ou IgAs. A concentração de IgM declina antes daquela de IgG.

A RESPOSTA SECUNDÁRIA

Quando há um segundo contato com o mesmo antígeno, ou outro estreitamente relacionado (ou uma reação cruzada) meses ou anos após a resposta primária, ocorre uma **rápida** resposta de anticorpos (tipicamente, o período de latência corresponde a apenas **3 ou 5 dias**) que resulta em concentrações **superiores** às daquelas da resposta primária. Tal fato é atribuído à persistência de “células de memória” específicas ao antígeno após o primeiro contato. Estas células de memó-

ria proliferam, originando um grande clone de células B e plasmócitos específicos que medeiam a resposta secundária de anticorpos.

Durante a resposta secundária, a quantidade de IgM produzida é similar àquela que ocorre após o primeiro contato com o antígeno. Contudo, há uma produção significativamente **maior** de **IgGs**, cujas concentrações tendem a persistir por um período mais longo que na resposta primária.

A cada exposição subsequente ao antígeno, os anticorpos tendem a ligar-se ao antígeno com maior intensidade. Tal aumento na ligação dos anticorpos é decorrente de mutações que ocorrem no DNA que codifica o sítio de ligação ao antígeno, um processo denominado **hipermutação somática**. Algumas mutações promovem a inserção de diferentes aminoácidos na região hipervariável, resultando em um melhor ajuste e uma ligação mais intensa ao antígeno. O subconjunto de plasmócitos contendo essas regiões hipervariáveis otimizadas é selecionado preferencialmente (e com maior frequência) pelo antígeno, constituindo, assim, uma porção cada vez maior da população de células produtoras de anticorpos. Este processo é denominado **maturação da afinidade**. Um importante efeito das doses de reforço de vacinas consiste em otimizar a ligação dos anticorpos por meio da intensificação do processo de maturação da afinidade.

A maturação da afinidade ocorre nos centros germinativos dos folículos do baço e dos linfonodos. As células dendríticas foliculares capturam complexos antígeno-anticorpo em sua superfície por meio de receptores de Fc. Os complexos interagem com uma célula B ativada portando a imunoglobulina que melhor se acopla ao antígeno, sendo tal célula B estimulada a originar um clone de várias células B capazes de sintetizar o anticorpo otimizado.

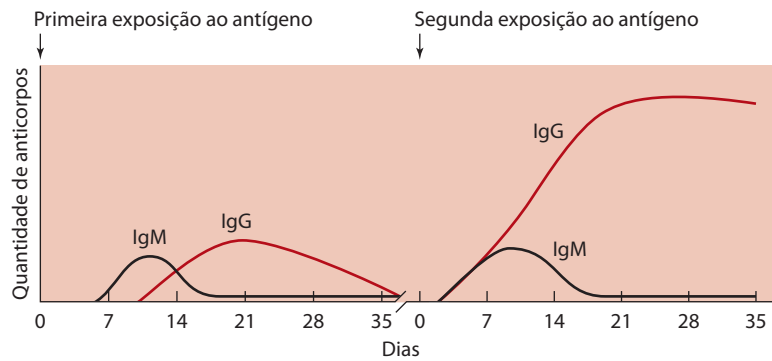


Figura 60-1 Síntese de anticorpos nas respostas primária e secundária. Na resposta primária, IgM é o primeiro tipo de anticorpo a ser sintetizado. Na resposta secundária, as IgGs surgem mais precocemente e exibem elevação mais rápida e concentração final superior àquela observada na resposta primária. Se, no momento de uma segunda exposição ao antígeno (Ag1), um segundo antígeno (Ag2), que não reage de maneira cruzada, fosse injetado, poderia ocorrer uma resposta primária ao Ag2 durante a ocorrência de uma resposta secundária ao Ag1.

RESPOSTAS A MÚLTIPLOS ANTÍGENOS ADMINISTRADOS SIMULTANEAMENTE

Quando dois ou mais antígenos são administrados simultaneamente, o hospedeiro reage produzindo anticorpos contra todos os antígenos. A competição dos antígenos pelos mecanismos produtores de anticorpos ocorre experimentalmente, porém parece ser de pequena importância na medicina. A imunização combinada é amplamente utilizada, por exemplo, a vacina contra difteria, tétano e coqueluche (DTP) ou a vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR).

A FUNÇÃO DOS ANTICORPOS

A principal função dos anticorpos consiste na proteção contra agentes infecciosos ou seus produtos (ver Tabela 59-2). Os anticorpos conferem proteção, uma vez que são capazes de (1) **neutralizar** toxinas e vírus e (2) **opsonizar** micro-organismos. A opsonização é o processo pelo qual anticorpos tornam os micro-organismos mais facilmente ingeridos por células fagocíticas. Isso ocorre por uma de duas reações: (1) a porção Fc da IgG interage com seus receptores na superfície de fagócitos, facilitando a ingestão, ou (2) as IgGs ou IgMs ativam o complemento, gerando C3b, que interage com seus receptores na superfície do fagócito.

Anticorpos podem ser **ativamente** induzidos no hospedeiro, ou **passivamente** adquiridos, encontrando-se assim imediatamente disponíveis às defesas. Na medicina, a imu-

nidade passiva é utilizada para a neutralização das toxinas diftérica, tetânica e botulínica por meio de antitoxinas, e na inibição de vírus, como da raiva e da hepatite A e B, nos estágios iniciais do período de incubação.

ANTICORPOS NO FETO

IgMs são os anticorpos produzidos em maior quantidade pelo feto. Há também a produção de pequenas quantidades de IgG e IgA fetais. Observe, contudo, que o feto apresenta uma quantidade total de IgGs superior que de IgMs, uma vez que grandes quantidades de IgGs maternas atravessam a placenta.

TESTES DE AVALIAÇÃO DA IMUNIDADE HUMORAL

A avaliação da imunidade humoral consiste principalmente na quantificação de cada uma das três importantes imunoglobulinas, isto é, IgG, IgM e IgA, no soro do paciente. Tal processo é geralmente realizado por imunodifusão radial. A imunoeletroforese pode também fornecer informações valiosas. Essas técnicas são descritas no Capítulo 64.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Imunologia) e Teste seu conhecimento.

Embora a imunidade humoral (mediada por anticorpos) seja uma importante defesa do hospedeiro contra muitas doenças bacterianas e virais, o ramo da imunidade mediado por células é o principal responsável pela resistência a várias outras infecções bacterianas (especialmente infecções intracelulares, como tuberculose) e virais, auxiliando também na recuperação dessas enfermidades. Além disso, a imunidade mediada por células é uma importante defesa contra fungos, parasitas e tumores, estando também envolvida na rejeição a órgãos transplantados. As evidências mais contundentes da importância da imunidade mediada por células surgem a partir de situações clínicas nas quais sua supressão (por fármacos imunossupressores ou doenças, p. ex., AIDS) resulta em infecções ou tumores de extrema gravidade.

Os constituintes do sistema imune mediado por células incluem vários tipos celulares: (1) **macrófagos**, que apresentam antígenos às células T; (2) **células T auxiliares**, que participam do reconhecimento do antígeno e de funções regulatórias (auxiliar e supressora) (ver Capítulo 58); (3) **células natural killer (NH)**, com capacidade de inativar patógenos e; (4) **células T citotóxicas**, capazes de matar células infectadas por vírus na presença ou ausência de anticorpos. Macrófagos e células T auxiliares produzem citocinas que ativam células T auxiliares e citotóxicas, promovendo a morte do patógeno ou célula tumoral.

A infecção por alguns vírus, especialmente do sarampo e citomegalovírus pode suprimir a imunidade mediada por células direcionada a outros organismos. Particularmente, indivíduos infectados por *Mycobacterium tuberculosis*, quando infectados pelo vírus do sarampo, podem apresentar perda de reatividade no teste cutâneo PPD, reativação dos organismos dormentes e doença clínica. Uma possível explicação para esses achados refere-se ao fato de que, quando o vírus do sarampo se liga ao seu receptor na superfície de macrófagos humanos, a produção de IL-12 pelos

macrófagos, necessária à imunidade mediada por células, é suprimida.

Os termos resposta primária e secundária estão associados principalmente à síntese de anticorpos, como descrito no Capítulo 60, mas a temporalidade da resposta de células T também segue o mesmo padrão. Após a exposição inicial ao antígeno, células T específicas proliferam e originam um pequeno clone celular, isto é, ocorre uma resposta primária. Em uma exposição subsequente ao antígeno, o pequeno clone expande-se, originando um maior número de células T específicas, que constituem a resposta secundária.

Embora as interações entre as várias células e citocinas sejam complexas, o resultado é relativamente simples: em um indivíduo com imunidade celular competente, patógenos oportunistas raramente, ou nunca, provocam doenças e a disseminação de outros agentes – por exemplo, determinados vírus (p. ex., herpesvírus) ou tumores (p. ex., sarcoma de Kaposi) – é limitada. Portanto, a avaliação da competência da imunidade mediada por células é importante.

TESTES DE AVALIAÇÃO DA IMUNIDADE MEDIADA POR CÉLULAS

A avaliação da imunocompetência dos indivíduos baseia-se na demonstração de hipersensibilidade do tipo tardia a antígenos ubíquos (traçando-se um paralelo entre a capacidade de responder com a competência da imunidade mediada por células) ou na análise laboratorial de células T.

Testes *In Vivo* da competência de células linfóides (testes cutâneos)

A. Testes cutâneos para a detecção de hipersensibilidade do tipo tardia

A maioria dos indivíduos normais responde aos testes cutâneos com antígenos de *Candida*, estreptoquinase-estrepto-

dornase, ou vírus da caxumba com reações do tipo tardio devido à exposição anterior a tais antígenos. A ausência de reação em vários desses testes cutâneos sugere comprometimento da imunidade mediada por células.

B. Testes cutâneos para avaliar a capacidade de desenvolver hipersensibilidade do tipo tardia

A maioria dos indivíduos normais desenvolve rapidamente reações a compostos químicos simples (p. ex., dinitroclorobenzeno [DNCB]) solubilizados em solventes lipídicos, aplicados na pele. Quando o mesmo composto é aplicado após 7-14 dias na mesma região, há uma reação cutânea do tipo tardia. Indivíduos imunocomprometidos, com a imunidade mediada por células incompetente, não desenvolvem esse tipo de hipersensibilidade.

Testes *In Vitro* da competência de células linfóides

A. Transformação blástica de linfócitos

Quando linfócitos T sensibilizados são expostos ao antígeno específico, transformam-se em grandes células blásticas, que exibem intensa síntese de DNA, conforme avaliado pela incorporação de timidina tritiada. Esse efeito *específico* envolve um número relativamente pequeno de células. Um número maior de células T sofre transformação blástica *inespecífica* quando expostas a determinados mitógenos. Os mitógenos fito-hemaglutinina e concanavalina A são extratos vegetais que estimulam especificamente células T. (A endotoxina bacteriana, um lipopolissacarídeo, estimula especificamente células B.)

B. Fator inibitório da migração de macrófagos

O fator inibitório da migração de macrófagos é elaborado por células T cultivadas expostas ao antígeno contra o qual encontram-se sensibilizadas. Seu efeito pode ser avaliado pela observação da migração reduzida de macrófagos na presença do fator, quando comparada aos controles.

C. Enumeração de células t, células b e subpopulações

A quantidade de cada tipo celular pode ser avaliada pelo uso de um equipamento denominado separador celular ativado

por fluorescência (FACS, do inglês, *fluorescence-activated cell sorter*) (ver Capítulo 64). Nessa metodologia, as células são marcadas com anticorpos monoclonais acoplados a um corante fluorescente, como fluoresceína ou rodamina. As células isoladas passam por um feixe de laser, sendo registrado o número de células que fluorescem.

Células B (e plasmócitos) produzindo diferentes classes de anticorpos podem ser detectadas pelo uso de anticorpos monoclonais dirigidos contra as várias cadeias pesadas. O número total de células B pode ser avaliado empregando-se anticorpos dirigidos contra todas as classes de imunoglobulinas, marcados com fluoresceína. Anticorpos monoclonais específicos dirigidos contra marcadores de células T permitem a enumeração de células T, células auxiliares CD4, células supressoras CD8 e outras. A proporção normal de células CD4 e CD8 é de 1:5 ou superior, enquanto em algumas imunodeficiências (p. ex., AIDS) é inferior a 1.

PAPEL DOS ADJUVANTES E LIPÍDEOS NO ESTABELECIMENTO DA REATIVIDADE MEDIADA POR CÉLULAS

Quando administrados isoladamente, antígenos fracos ou compostos químicos simples tendem a não induzir a hipersensibilidade mediada por células, mas o fazem quando administrados na forma de mistura contendo adjuvantes. Os **adjuvantes** têm como papel intensificar a captação do antígeno pelas células apresentadoras de antígeno, por exemplo, macrófagos, estimulando a expressão de coestimuladores, como B7, e intensificando a produção de citocinas, como IL-12, que promovem o desenvolvimento de células Th-1. Um adjuvante experimental comum consiste na mistura de óleo mineral, lanolina e micobactérias mortas (adjuvante de Freund), o qual estimula a formação de granulomas locais. Seu uso é proibido em humanos.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Imunologia) e Teste seu conhecimento.

O sucesso de transplante de tecidos e órgãos depende dos **antígenos leucocitários humanos** (HLA, do inglês, *human leukocyte antigens*) do doador e receptor, codificados pelos genes HLA. Essas proteínas são aloantígenos, isto é, diferem entre os membros da mesma espécie. Quando as proteínas HLA das células do doador diferem daquelas das células do receptor, ocorre uma resposta imune no receptor. Os genes das proteínas HLA estão agrupados no complexo principal de histocompatibilidade (MHC, do inglês, *major histocompatibility complex*), localizados no braço curto do cromossomo 6. Três desses genes (HLA-A, HLA-B e HLA-C) codificam proteínas do MHC de classe I. Vários loci HLA-D codificam proteínas do MHC de classe II, isto é, DP, DQ e DR (Figura 62-1). As características de proteínas do MHC de classe I e classe II são comparadas na Tabela 62-1.

Cada indivíduo possui dois **haplótipos**, isto é, dois conjuntos de tais genes, um do cromossomo 6 paterno e o outro do cromossomo 6 materno. Esses genes exibem grande diversidade (**polimórficos**) (ou seja, há vários alelos de genes de classe I e classe II). Por exemplo, há pelo menos 47 genes HLA-A, 88 genes HLA-B, 29 genes HLA-C e mais de 300 genes HLA-D, embora cada indivíduo herde apenas um único alelo em cada locus de cada progenitor e, portanto, não seja capaz de produzir mais de 2 proteínas de classe I e II em cada locus gênico. A expressão desses genes é **codominante**, isto é, as proteínas codificadas por *ambos* os genes, paterno e materno, são produzidas. Cada indivíduo produz até 12 proteínas HLA distintas: 3 no locus de classe I e 3 no locus de classe II, dos dois cromossomos. Um indivíduo produz menos de 12 proteínas HLA distintas, caso seja homocigótico para qualquer um dos 6 loci, ou seja, quando ambos os progenitores possuem o mesmo alelo HLA.

Além dos principais antígenos codificados pelos genes HLA, há um número desconhecido de antígenos **minoritários**, codificados por genes em sítios distintos do locus HLA.

Esses antígenos minoritários podem induzir uma resposta imune fraca que pode resultar na rejeição lenta de um enxerto. O efeito cumulativo de diversos antígenos minoritários pode levar a uma resposta mais rápida de rejeição. Esses antígenos minoritários consistem em várias proteínas corpóreas normais que exibem uma ou mais diferenças de aminoácidos entre os indivíduos, isto é, são “variantes alélicas”. Uma vez que essas proteínas exibem diferenças de aminoácidos, são imunogênicas quando introduzidas como parte do tecido de enxerto doado. Não há testes laboratoriais para antígenos minoritários.

Entre os loci gênicos de classe I e II, há um terceiro locus (Figura 62-1), algumas vezes denominado de classe III. Esse locus contém vários genes imunologicamente importantes, que codificam duas citocinas (fator de necrose tumoral e linfotoxina) e dois componentes do complemento (C2 e C4), porém não possui qualquer gene que codifique antígenos de histocompatibilidade.

PROTEÍNAS DO MHC

Proteínas do MHC de classe I

São glicoproteínas encontradas na **superfície de virtualmente todas as células nucleadas**. Existem aproximadamente 20 proteínas diferentes codificadas pelos genes alélicos no locus A, 40 no locus B e 8 no locus C. A proteína completa de classe I é composta por uma cadeia pesada de massa molecular de 45.000, ligada de forma não covalente a uma β_2 -microglobulina. A cadeia pesada é altamente polimórfica, similar a uma molécula imunoglobulínica; possui regiões hipervariáveis em sua porção N-terminal. O **polimorfismo** dessas moléculas é importante no **reconhecimento do próprio e não próprio**. Dito de outra forma, se tais moléculas fossem mais similares, nossa capacidade de aceitar enxertos exógenos seria correspondentemente aumentada. A

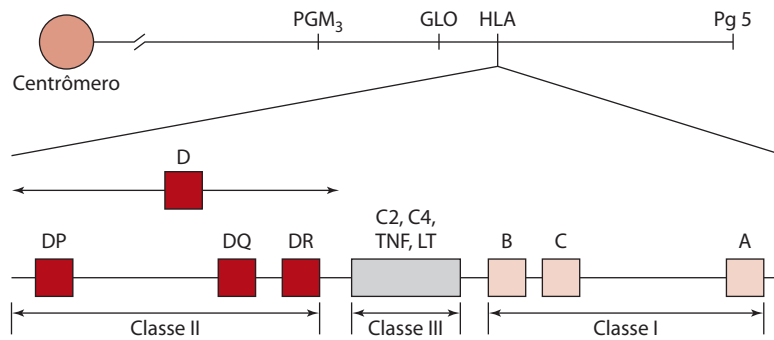


Figura 62-1 O complexo gênico do antígeno leucocitário humano (HLA). A, B e C são loci de classe I. DP, DQ e DR são loci de classe II. C2 e C4 são loci do complemento. TNF é o fator de necrose tumoral; LT é a linfotóxina. PGM₃, GLO e Pg 5 são genes adjacentes, não relacionados. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Stites DP, Terr A, Parslow T [editores]: *Basic e Clinical Immunology*, 9th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1997 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

cadeia pesada possui também uma região constante, onde a proteína CD8 de células T citotóxicas se liga.

Proteínas do MHC de Classe II

São glicoproteínas encontradas na superfície de determinadas células, incluindo macrófagos, células B, células dendríticas do baço e células de Langerhans da pele. São glicoproteínas altamente polimórficas, compostas por dois polipeptídeos (MM 33.000 e 28.000) ligados não covalentemente. Assim como as proteínas de classe I, possuem regiões hipervariáveis responsáveis por grande parte do polimorfismo. Diferentemente das proteínas de classe I, que possuem uma única cadeia codificada pelo locus MHC (a β_2 -microglobulina é codificada no cromossomo 15), as duas cadeias das proteínas de classe II são codificadas pelo locus MHC. Os dois peptídeos também apresentam uma região constante, onde as proteínas CD4 de células T auxiliares se ligam.

IMPORTÂNCIA BIOLÓGICA DO MHC

A capacidade das células T reconhecerem antígenos depende da associação do antígeno a proteínas de classe I ou classe II. Por exemplo, células T citotóxicas respondem ao antígeno associado às proteínas do MHC de classe I. Assim, uma célula T citotóxica que mata uma célula infectada por vírus não mata uma célula infectada pelo mesmo vírus se essa não expressar também proteínas de classe I apropriadas. Tal observação foi verificada misturando-se células T citotóxicas portando certas proteínas do MHC de classe I com células infectadas por vírus, portando proteínas do MHC de classe I diferentes, e observando-se que as células infectadas por vírus não foram mortas. As células T auxiliares reconhecem proteínas de classe II. A atividade da célula auxiliar depende geralmente de *ambos*, o reconhecimento do antígeno em células apresentadoras de antígeno e a presença de proteínas do MHC de classe II “próprias” nestas células. A necessidade de reconhecer o antígeno associado a uma proteína do MHC “própria” é denominada **restrição de MHC**. Observe que

as células T reconhecem antígenos apenas quando estes são apresentados na superfície das células (associados a proteínas do MHC de classe I ou II), enquanto as células B não apresentam tal exigência, podendo reconhecer antígenos solúveis no plasma por meio de sua IgM monomérica de superfície que atua como o receptor de antígeno.

Genes e proteínas do MHC são também importantes em dois outros contextos médicos. Um consiste no fato de várias doenças autoimunes ocorrerem em indivíduos que possuem determinados genes MHC (ver Capítulo 66), e o outro se refere ao fato de o sucesso de transplantes de órgãos ser determinado, em grande parte, pela compatibilidade dos genes MHC do doador e receptor (ver a seguir).

TRANSPLANTES

Um **autoenxerto** (transferência do tecido próprio do indivíduo a um outro sítio corporal) é sempre aceito permanentemente, isto é, este sempre “pega”. Um **enxerto singênico**¹ é a transferência de tecido entre indivíduos geneticamente idênticos, isto é, gêmeos idênticos, e quase sempre “pega” permanentemente. Um **xenoenxerto**¹ a transferência de tecido entre espécies diferentes, é sempre rejeitado por um receptor imunocompetente.

Um **aloenxerto**¹ é um enxerto entre membros geneticamente distintos de uma mesma espécie, por exemplo, de um humano a outro. Os aloenxertos geralmente são rejeitados, exceto quando o receptor é tratado com fármacos imunossupressores. A severidade e rapidez da rejeição irá variar de acordo com o grau de diferenças entre os loci MHC do doador e do receptor.

Rejeição de aloenxertos

Exceto quando medidas imunossupressoras são adotadas, os aloenxertos são rejeitados por um processo denominado

¹ Sinônimos anteriormente utilizados para estes termos incluem isoenxerto (enxerto singênico), heteroenxerto (xenoenxerto) e homoenxerto (aloenxerto).

Tabela 62-1 Comparação entre proteínas do MHC de classe I e classe II

Característica	Proteínas do MHC de Classe I	Proteínas do MHC de Classe II
Apresenta antígeno a células CD4-positivas	Não	Sim
Apresenta antígeno a células CD8-positivas	Sim	Não
Presente na superfície de todas as células nucleadas	Sim	Não
Presente na superfície de células apresentadoras de antígeno “profissionais”, como células dendríticas, macrófagos e células B	Sim ¹	Sim
Codificada por genes no locus HLA	Sim	Sim
A expressão dos genes é codominante	Sim	Sim
Alelos múltiplos em cada locus gênico	Sim	Sim
Composta por dois peptídeos codificados no locus HLA	Não	Sim
Composta por um peptídeo codificado no locus HLA e uma β_2 -microglobulina	Sim	Não

¹Observe que proteínas do MHC de classe I são encontradas na superfície de todas as células nucleadas, incluindo aquelas que possuem proteínas do MHC de classe II em sua superfície. Hemácias maduras são não nucleadas; portanto, não sintetizam proteínas do MHC de classe I.

reação ao aloenxerto. Na rejeição ao aloenxerto aguda, inicialmente a vascularização do enxerto é normal; entretanto, em 11-14 dias, ocorre acentuada redução da vascularização, bem como infiltração de células mononucleares, com eventual necrose. Isso é denominado uma reação **primária (primeira etapa)**. Uma **reação mediada por células T é a principal causa da rejeição** de vários tipos de enxertos, por exemplo, a pele, porém anticorpos contribuem para a rejeição de determinados transplantes, especialmente de medula óssea. Em animais experimentais, a rejeição da maioria dos tipos de enxertos pode ser transferida por células, não pelo soro. Além disso, animais deficientes de células T não rejeitam enxertos, ao contrário de animais deficientes em células B. O papel de células T citotóxicas na rejeição ao aloenxerto é descrito na página 124.

Quando um segundo aloenxerto do mesmo doador é aplicado a um paciente sensibilizado, ele é rejeitado em 5-6 dias. Essa reação **acelerada (segunda etapa)** é causada principalmente por células T citotóxicas pré-sensibilizadas.

A aceitação ou rejeição de um transplante é determinada, em grande parte, pelas proteínas do MHC de classe I e classe II das células do doador, com a **classe II** desempenhando o **principal** papel. As proteínas codificadas pelo locus DR são especialmente importantes. Esses aloantígenos ativam células T, tanto auxiliares como citotóxicas, que portam receptores de célula T específicos para os aloantígenos. As células T ativadas proliferam e reagem contra os aloantígenos das células doadoras. As **células T citotóxicas CD8-positivas são as principais responsáveis pela morte** das células do aloenxerto.

Proteínas do MHC exógenas tipicamente ativam maior número de células T (isto é, provocam uma reação mais intensa) do que proteínas exógenas diferentes de proteínas do MHC. A intensidade da resposta às proteínas do MHC exógenas pode ser explicada por três processos pelos quais a resposta imune do receptor é estimulada. Esses processos

são (1) células apresentadoras de antígeno (p. ex., macrófagos e células dendríticas) no enxerto podem apresentar proteínas próprias (do doador) associadas às suas proteínas do MHC de classe I e classe II, ativando a resposta imune do receptor; (2) células apresentadoras de antígeno no enxerto podem apresentar proteínas do receptor e ativar a resposta imune do receptor (uma vez que as proteínas do receptor são reconhecidas como exógenas quando apresentadas por uma proteína do MHC exógena); e (3) as proteínas próprias e as proteínas do MHC de classe I e de classe II do doador podem ser eliminadas e posteriormente processadas pelas células apresentadoras de antígeno do receptor, ativando sua resposta imune.

Um enxerto que sobrevive a uma reação aguda ao aloenxerto pode tornar-se não funcional como resultado da **rejeição crônica**. Essa rejeição pode ocorrer de meses a anos após a realização do enxerto. O principal achado patológico em enxertos que sofrem rejeição crônica consiste em aterosclerose do endotélio vascular. A causa imunológica da rejeição crônica é incerta, porém a incompatibilidade de antígenos minoritários de histocompatibilidade e os efeitos colaterais dos fármacos imunossupressores provavelmente desempenham algum papel.

Além da rejeição aguda e crônica, pode ocorrer um terceiro tipo, denominado **rejeição hiperaguda**. A rejeição hiperaguda ocorre tipicamente em um prazo de minutos após o enxertamento e deve-se à reação de anticorpos anti-ABO **pré-formados** do receptor com antígenos ABO na superfície do endotélio do enxerto. A rejeição hiperaguda é frequentemente denominada reação de “enxerto branco”, uma vez que o enxerto torna-se branco como resultado da perda do suprimento sanguíneo causado por espasmo e oclusão dos vasos que irrigam o enxerto. Em virtude dessa severa reação de rejeição, a tipagem de grupo sanguíneo ABO de doadores e receptores deve ser compatível, sendo necessária a realização de um teste de prova cruzada (ver a seguir).

Tipagem laboratorial de HLA

Antes de uma cirurgia de transplante, são realizados testes laboratoriais, comumente denominados **tipagem de HLA** ou **tipagem tecidual**, para determinar a maior compatibilidade de MHC entre o doador e o receptor.

Existem dois métodos comumente utilizados no laboratório para determinar o haplótipo (os alelos de classe I e classe II em ambos os cromossomos) dos potenciais doadores e do receptor. Um método emprega o **sequenciamento de DNA** por meio da amplificação pela reação de polimerização em cadeia (PCR) e sondas específicas para detectar os diferentes alelos. Esse método é altamente específico e sensível, sendo o método de escolha quando disponível. O outro método consiste em **ensaios sorológicos**, nos quais células do doador e do receptor são tratadas com uma bateria de anticorpos, cada um dos quais específico para uma proteína de classe I e classe II distinta. O complemento é então adicionado, e qualquer célula portando uma proteína do MHC homóloga ao anticorpo conhecido sofrerá lise. Esse método é satisfatório na maioria dos casos, mas não identifica alguns alelos detectados pelo sequenciamento de DNA.

Quando dados suficientes não podem ser obtidos pelo sequenciamento de DNA ou ensaios sorológicos, informações adicionais quanto à compatibilidade das proteínas do MHC de classe II podem ser determinadas pelo uso da técnica de **cultura mista de linfócitos (MLC)**, do inglês, *mixed lymphocyte culture*). Esse teste é também conhecido por **reação mista de linfócitos (MLR)**, do inglês, *mixed lymphocyte reaction*). Nesse teste, linfócitos “estimuladores” de um potencial doador são inicialmente mortos por irradiação e então misturados a linfócitos vivos “responsivos” do receptor; a mistura é incubada em cultura celular para permitir a síntese de DNA, medida pela incorporação de timidina tritiada. Quanto maior a quantidade de DNA sintetizado nas células responsivas, mais exógenas são as proteínas do MHC de classe II das células do doador. Uma grande síntese de DNA indica uma “compatibilidade” insatisfatória, isto é, as proteínas do MHC de classe II (HLA-D) do doador e do receptor *não* são similares, e, provavelmente, o enxerto será rejeitado. O melhor doador, portanto, é o indivíduo cujas células estimularam a incorporação da **menor** quantidade de timidina tritiada nas células do receptor.

Além dos testes utilizados para verificar a compatibilidade, os anticorpos citotóxicos pré-formados presentes no soro do receptor, reativos contra o enxerto, são detectados pela observação de lise de linfócitos do doador pelo soro do receptor adicionado de complemento. Isso é denominado **prova cruzada**, sendo realizada para prevenir a ocorrência de rejeições hiperagudas. (O doador e o receptor também devem ser compatíveis em relação aos grupos sanguíneos ABO.)

Entre irmãos de uma mesma família, há uma probabilidade de 25% de ambos os haplótipos serem compartilhados, probabilidade de 50% de um haplótipo ser compartilhado e

probabilidade de 25% de nenhum haplótipo ser compartilhado. Por exemplo, quando o pai é do haplótipo AB, a mãe é CD e a criança receptora é AC, há 25% de probabilidade de um irmão ser AC, isto é, uma compatibilidade de dois haplótipos; 50% de probabilidade de um irmão ser BC ou AD, isto é, uma compatibilidade de um haplótipo; e 25% de probabilidade de um irmão se BD, isto é, uma compatibilidade de zero haplótipo.

O feto é um aloenxerto não rejeitado

Um feto possui genes do MHC herdados do pai, exógenos para a mãe; no entanto, não ocorre rejeição ao aloenxerto em relação ao feto, o que é verdadeiro apesar de várias gestações da mesma combinação mãe-pai produzirem descendentes com os mesmos haplótipos MHC. A razão para a mãe não rejeitar o feto é incerta. A mãe produz anticorpos contra as proteínas do MHC paternas exógenas; portanto, a razão não se deve à não exposição da mãe aos antígenos fetais. Uma possível explicação é que a camada trofoblástica da placenta não permite a entrada de células T maternas no feto.

Resultados de transplantes de órgãos

Quando o doador e receptor apresentam compatibilidade adequada em testes de cultura mista de linfócitos e na tipagem de antígenos de histocompatibilidade, a sobrevivência de longo prazo de um órgão ou tecido transplantado é significativamente aumentada. Em 1986, a taxa de sobrevivência de cinco anos de transplantes renais de compatibilidade de dois haplótipos de doadores relacionados era de aproximadamente 95%, aquela de transplantes renais de compatibilidade de um haplótipo aproximava-se a 80%, e aquela de transplantes renais de doadores mortos aproximava-se a 60%. A taxa de sobrevivência da última categoria mostrava-se mais alta quando o receptor do enxerto havia sido submetido previamente a várias transfusões sanguíneas. A razão para esse fato é desconhecida (mas pode estar associada à tolerância). A taxa de sobrevivência de cinco anos de transplantes cardíacos é de aproximadamente 50-60%; a taxa para transplantes de fígado é inferior. As córneas são facilmente transplantadas, uma vez que são avasculares e o suprimento linfático dos olhos impede que vários antígenos desencadeiem uma resposta imune; consequentemente, a proporção de “sucessos” é bastante alta. Uma vez que transplantes de córnea geram uma resposta de rejeição fraca, a imunossupressão é geralmente necessária por apenas um ano. Contrariamente, a maioria dos demais transplantes requer imunossupressão permanente, embora a dose de fármacos imunossupressores tipicamente sofra redução com o tempo e, em alguns receptores, manifeste-se um estado de tolerância que permita a sua suspensão.

Reação de enxerto versus hospedeiro

Transplantes compatíveis de medula óssea podem estabelecer-se inicialmente em 85% dos receptores, porém posteriormente desenvolve-se uma reação de **enxerto versus hos-**

pedeiro (GVH, do inglês, *graft-versus-host*) em cerca de dois terços dos pacientes.²

Essa reação ocorre porque células T imunocompetentes enxertadas proliferam no hospedeiro imunocomprometido irradiado e rejeitam células contendo proteínas “exógenas”, o que resulta em grave disfunção do órgão. As células T citotóxicas do doador desempenham um importante papel na destruição das células do receptor. Dentre os principais sintomas estão erupção maculopapular, icterícia, hepatosplenomegalia e diarreia. Várias reações de GVH culminam em infecções devastadoras e morte.

Para que a reação de GVH ocorra são necessários três eventos: (1) o enxerto deve conter células T imunocompetentes, (2) o hospedeiro deve encontrar-se imunocomprometido e (3) o receptor deve expressar antígenos (p. ex., proteínas do MHC) exógenas ao doador, isto é, as células T do doador reconhecem as células do receptor como exógenas. Observe que, mesmo quando o doador e receptor possuem proteínas do MHC de classe I e classe II idênticas, ou seja, haplótipos idênticos, pode haver uma reação de GVH, elicitada por diferenças nos antígenos minoritários. A reação GVH pode ser minimizada tratando-se o tecido do doador com globulina antitímócito ou anticorpos monoclonais antes da realização do enxerto, o que acaba por eliminar as células T maduras dele. A ciclosporina (ver a seguir) é também utilizada para reduzir a reação de GVH.

EFEITO DA IMUNOSSUPRESSÃO NA REJEIÇÃO DE ENXERTOS

Medidas imunossupressoras são adotadas para reduzir a probabilidade de rejeição de um tecido transplantado, por

² Reações de GVH podem também ocorrer em pacientes imunodeficientes submetidos à transfusão sanguínea, uma vez que há células T imunocompetentes no sangue do doador que reagem contra as células do receptor.

exemplo, ciclosporina, tacrolimus (FK506, Prograf), sirolimus (rapamicina, Rapamune), corticosteroides, azatioprina, anticorpos monoclonais e irradiação. A ciclosporina impede a ativação de linfócitos T pela inibição da síntese de IL-2 e do receptor de IL-2, o que ocorre pela inibição de calcineurina, uma proteína (serina fosfatase) envolvida na ativação da transcrição dos genes de IL-2 e do receptor de IL-2. A ciclosporina é bem tolerada e apresenta extraordinário sucesso na prevenção da rejeição de transplantes. Ciclosporina e tacrolimus exibem o mesmo mecanismo de ação; tacrolimus tem maior atividade imunossupressora, porém causa maiores efeitos colaterais. A rapamicina também inibe a transdução de sinal, porém em um sítio distinto daquele afetado por ciclosporina e tacrolimus.

Os corticosteroides agem principalmente inibindo a produção de citocinas (p. ex., IL-1 e fator de necrose tumoral) por macrófagos e pela lise de determinados tipos de células T. Os corticosteroides inibem a produção de citocinas bloqueando fatores transcripcionais, como NFκB e AP-1, impedindo a síntese dos mRNAs dessas citocinas. Azatioprina é um inibidor da síntese de DNA, que bloqueia o crescimento de células T. O micofenolato mofetil também inibe a síntese de DNA e apresenta menos efeitos colaterais que a azatioprina.

Anticorpos monoclonais são empregados em regimes imunossupressores para impedir a rejeição e tratar episódios de rejeição. Muromonab (OKT3) é um anticorpo monoclonal contra CD3, enquanto basiliximab e daclizumab são anticorpos monoclonais contra o receptor de IL-2. A Tabela 62-2 descreve esses anticorpos monoclonais e ainda menciona outros de uso clínico.

Infelizmente, a imunossupressão aumenta significativamente a suscetibilidade do receptor a infecções oportunistas e neoplasias. Por exemplo, alguns pacientes submetidos ao tratamento com o anticorpo natalizumab, para esclerose múltipla, desenvolveram leucoencefalopatia multifocal progressiva (ver Capítulo 44 para uma descrição dessa doença viral).

Tabela 62-2 Anticorpos monoclonais de uso clínico

Função clínica	Nome do anticorpo monoclonal ¹	Alvo do anticorpo	Uso clínico específico
Imunossupressão relacionada a transplante	1. Basiliximab, daclizumab 2. Muromonab (OKT3)	Receptor de IL-2 CD3 de células T	Impede ou trata a rejeição a aloenxertos e a reação enxerto-versus-hospedeiro
Tratamento de doença autoimune	1. Infliximab 2. Adalimumab 3. Natalizumab	Fator α de necrose tumoral α-integrina	Tratamento de artrite reumatoide e doença de Crohn (ileíte regional) Tratamento de esclerose múltipla e doença de Crohn
Prevenção de doença infecciosa	Palivizumab	Proteína de fusão do vírus respiratório sincicial	Impedir pneumonia em neonatos suscetíveis
Tratamento de câncer	1. Rituximab 2. Trastuzumab	Proteína CD20 de células B Receptor do fator de crescimento epidermal	Tratamento do linfoma não Hodgkins Tratamento do câncer de mama

¹Observe que a maioria das denominações termina em “mab”, abreviação de anticorpos monoclonais (do inglês, *monoclonal antibodies*).

A incidência de câncer é cerca de 100 vezes aumentada em receptores de transplante. Fármacos imunossupressores, por exemplo, ciclosporina, também reduzem as reações de GVH.

Observe que embora tais fármacos suprimam a reação ao aloenxerto, não há o desenvolvimento de tolerância ao tecido enxertado. Portanto, a maioria dos pacientes deve recebê-los por toda a sua vida.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Imunologia) e Teste seu conhecimento.

O sistema complemento consiste em aproximadamente 20 proteínas encontradas no soro humano normal (e de outros animais). O termo “complemento” refere-se à capacidade de essas proteínas complementarem, isto é, aumentarem os efeitos de outros componentes do sistema imune, por exemplo, anticorpos. O complemento é um importante componente de nossas defesas inatas.

O complemento exibe três efeitos principais: (1) **lise** de células bacterianas, de aloenxertos e tumorais; (2) **geração de mediadores** que participam da inflamação e atraem neutrófilos; e (3) **opsonização**, isto é, intensificação da fagocitose. As proteínas do complemento são sintetizadas principalmente pelo fígado. O complemento é termolábil, isto é, é inativado quando o soro é aquecido a 56°C por 30 minutos. As imunoglobulinas não são inativadas nesta temperatura.

ATIVAÇÃO DO COMPLEMENTO

Vários componentes do complemento são pró-enzimas, que devem ser clivadas para gerar as enzimas ativas. A ativação do sistema complemento pode ser iniciada por complexos antígeno-anticorpo ou por uma variedade de moléculas não imunológicas, p. ex., endotoxina.

A ativação sequencial dos componentes do complemento (Figura 63-1) ocorre por uma dentre três vias: a via clássica, a via de lectina e a via alternativa (ver a seguir). Dessas, as **vias de lectina e alternativa são mais importantes** quando somos infectados **pela primeira vez** por um micro-organismo, porque os anticorpos necessários ao desencadeamento da via clássica não se encontram presentes. As vias de lectina e alternativa são, portanto, membros do ramo inato do sistema imune.

As três vias levam à produção de **C3b**, a **molécula central** da cascata do complemento. A presença de 3b na su-

perfície de um micróbio identifica-o como exógeno e alvo de destruição. C3b desempenha duas funções importantes: (1) associa-se a outros componentes do complemento, gerando C5 convertase, a enzima que leva à produção do complexo de ataque à membrana e (2) opsoniza bactérias, uma vez que fagócitos possuem receptores de C3b em sua superfície.

(1) Na via **clássica**, complexos antígeno-anticorpo¹ ativam C1² a formar uma protease que cliva C2 e C4, originando um complexo C4b,2b. Este é uma C3 convertase, que cliva moléculas de C3 em dois fragmentos, C3a e C3b. C3a, uma **anafilatoxina**, é discutida a seguir. C3b forma um complexo com C4b,2b, produzindo uma nova enzima, C5 convertase (C4b,2b,3b) que cliva C5, originando C5a e C5b. C5a é uma anafilatoxina e um fator quimiotático (ver a seguir). C5b liga-se a C6 e C7, formando um complexo que interage com C8 e C9 para gerar o complexo de **ataque à membrana** (C5b,6,7,8,9), que promove a citólise. Observe que o fragmento “b” continua na via principal, enquanto o fragmento “a” é clivado e exibe outras atividades.

(2) Na via de **lectina**, a lectina de ligação à manana (MBL) (também conhecida como proteína de ligação à ma-

¹ Somente IgM e IgG fixam complemento. Uma molécula de IgM pode ativar o complemento; entretanto, a ativação por IgG requer a ligação cruzada de duas moléculas de IgG. C1 liga-se a um sítio localizado na região Fc da cadeia pesada. Dentre as IgGs, apenas as subclasses IgG1, IgG2 e IgG3 fixam o complemento; IgG4 não o faz.

² C1 é composto por três proteínas, C1q, C1r e C1s. C1q consiste em um agregado de 18 polipeptídeos que se ligam à porção Fc de IgG e IgM. É multivalente e pode promover a ligação cruzada de inúmeras moléculas de imunoglobulinas. C1s é uma pró-enzima que sofre clivagem, formando uma protease ativa. O cálcio é necessário à ativação de C1.

nose) liga-se à superfície de micróbios portando manana (um polímero do açúcar manose). Essa ligação ativa proteases associadas à MBL que clivam os componentes C2 e C4 do complemento e ativa a via clássica. Observe que esse processo evita a etapa que requer anticorpos, conferindo proteção na infecção precoce, antes de os anticorpos serem produzidos.

(3) Na via **alternativa**, vários compostos de superfície não relacionados, por exemplo, lipopolissacarídeos bacterianos (endotoxina), paredes celulares fúngicas e envelopes

virais, podem iniciar o processo pela ligação a C3(H₂O) e fator B. Esse complexo é clivado por uma protease, fator D, produzindo C3b,Bb. Atua, ainda, como uma C3 convertase, gerando mais C3b.

REGULAÇÃO DO SISTEMA COMPLEMENTO

A primeira etapa regulatória da via clássica ocorre no nível do anticorpo. O sítio de ligação ao complemento da cadeia pesada de IgM e IgG encontra-se indisponível ao componente C1 do complemento quando o antígeno não se en-

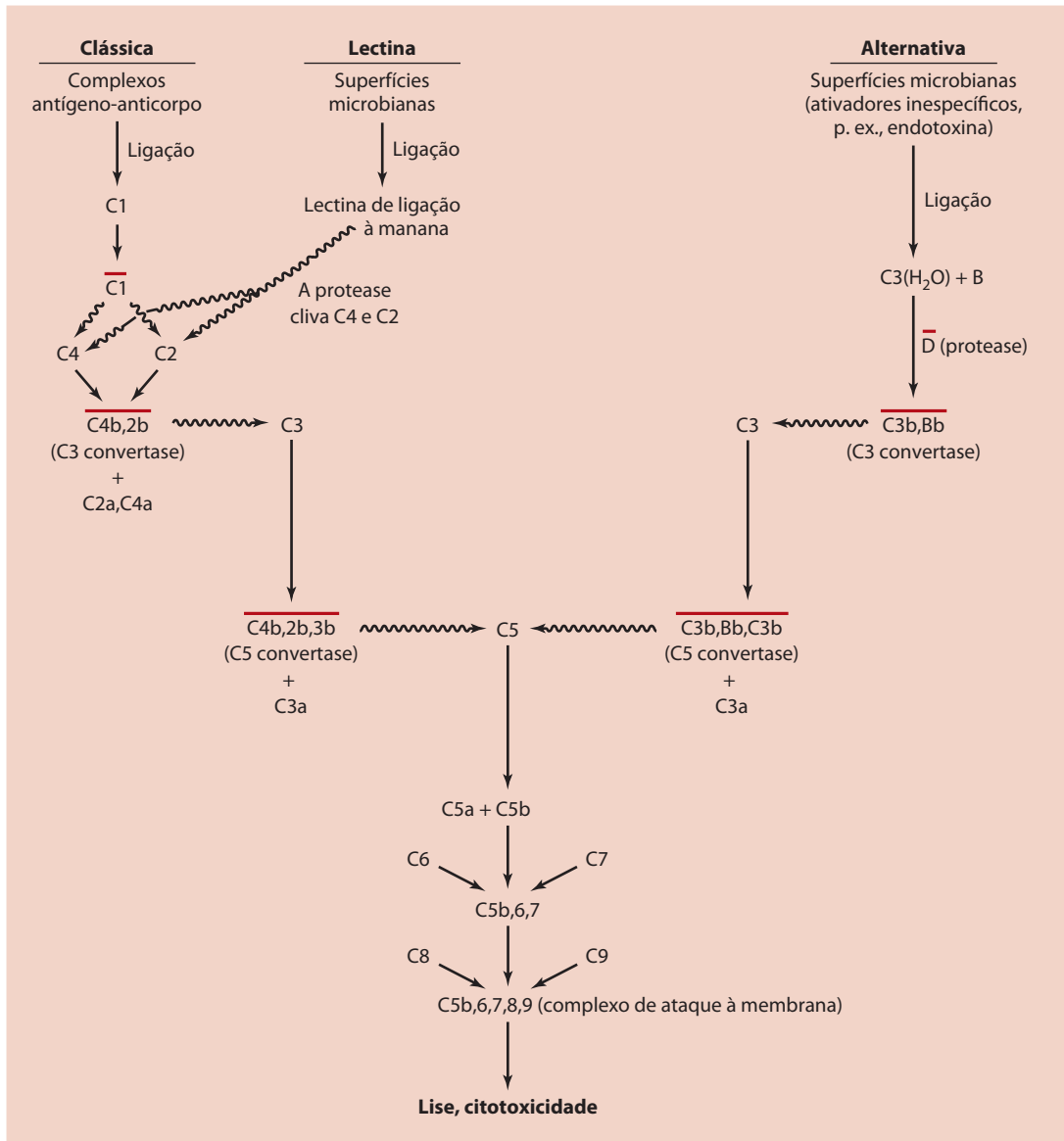


Figura 63-1 As vias clássica e alternativa do sistema complemento. (~~~~~) indica que houve a clivagem proteolítica da molécula situada na ponta da seta; uma linha sobre um complexo indica que este é enzimaticamente ativo. Observe que a nomenclatura dos produtos de clivagem de C2 é indefinida. O grande fragmento é denominado C2a por alguns e C2b, por outros. Neste livro, todos os pequenos fragmentos são denominados "a" e os grandes fragmentos denominados "b". Assim, a C3 convertase é ilustrada como C4b,2b. Observe que as proteases associadas à lectina de ligação à manose clivam tanto C4 como C2.

contra ligado a esses anticorpos. Isso significa que o complemento não é ativado por IgM e IgG, apesar desses anticorpos encontrarem-se sempre presentes no sangue. Todavia, quando o antígeno se liga a seu anticorpo específico, ocorre uma alteração conformacional que permite a ligação do componente C1 e a iniciação da cascata.

Várias proteínas séricas regulam o sistema complemento em diferentes estágios.

(1) O inibidor de C1 é um importante regulador da via clássica. Ele inativa a atividade proteásica de C1. A ativação da via clássica prossegue além desse ponto, gerando C1 suficiente para sobrepujar o inibidor.

(2) A regulação da via alternativa é mediada pela ligação do fator H a C3b e clivagem deste complexo pelo fator I, uma protease. Isso reduz a quantidade disponível de C5 convertase. A via alternativa pode prosseguir além dessa etapa regulatória quando uma quantidade suficiente de C3b liga-se às membranas celulares. A ligação de C3b às membranas protege-a contra a degradação pelos fatores H e I. A properdina é outro componente que intensifica a ativação da via alternativa por meio da proteção de C3b e estabilização da C3 convertase.

(3) A proteção das células humanas contra a lise provocada pelo complexo de ataque à membrana do complemento é mediada pelo **fator acelerador de decaimento** (DAF, do inglês, *decay-accelerating factor*, CD55), glicoproteína localizada na superfície de células humanas. DAF liga-se a C3b e C4b, limitando a produção de C3 convertase e C5 convertase, o que impede a formação do complexo de ataque à membrana.

EFEITOS BIOLÓGICOS DO COMPLEMENTO

Opsonização

Micróbios como bactérias e vírus são melhor fagocitados na presença de C3b, devido à presença de receptores de C3b na superfície de diversos fagócitos.

Quimiotaxia

C5a e o complexo C5, 6, 7 atraem neutrófilos. Neutrófilos exibem migração especialmente favorecida em direção a C5a. C5a também intensifica a adesão de neutrófilos ao endotélio.

Anafilatoxina

C3a, C4a e C5a promovem a degranulação de mastócitos, com a liberação de mediadores, por exemplo, histamina, levando ao aumento da permeabilidade vascular e contração da musculatura lisa, especialmente dos bronquíolos, resultando em broncoespasmo. As anafilatoxinas também se ligam diretamente às células da musculatura lisa dos bronquíolos, causando broncoespasmo. Indubitavelmente, C5a é a anafilatoxina mais potente. A anafilaxia provocada por esses componentes do complemento é menos comum que a anafi-

laxia causada pela hipersensibilidade do tipo 1 (mediada por IgE) (ver Capítulo 65).

Citólise

A inserção do complexo C5b,6,7,8,9 na membrana celular promove a morte ou lise de diferentes tipos de células, incluindo eritrócitos, bactérias e células tumorais. A citólise não é um processo enzimático; aparentemente, a inserção do complexo promove a ruptura da membrana, com entrada de água e eletrólitos na células.

Intensificação da produção de anticorpos

A ligação de C3b a seus receptores na superfície de células B ativadas intensifica de modo significativo a produção de anticorpos, comparada àquela de células B ativadas apenas pelo antígeno. Tal fato tem importância clínica, pois pacientes com deficiência de C3b produzem quantidades significativamente menores de anticorpos do que aqueles exibindo quantidades normais de C3b. As baixas concentrações de anticorpos e C3b prejudicam sobremaneira as defesas do hospedeiro, resultando em múltiplas infecções piogênicas graves.

ASPECTOS CLÍNICOS DO COMPLEMENTO

(1) A deficiência herdada (ou adquirida) de alguns componentes do complemento, especialmente C5-C8, aumenta a suscetibilidade à **bacteremia por *Neisseria*** e a outras infecções. Uma deficiência de MBL também predispõe a infecções graves por *Neisseria*. Uma deficiência de C3 leva a infecções piogênicas severas e recorrentes dos sinus e do trato respiratório.

(2) A deficiência herdada do inibidor de C1 esterase resulta em **angioedema**. Quando há redução na quantidade do inibidor, ocorre superprodução de esterase, o que leva ao aumento das anafilatoxinas, provocando permeabilidade capilar e edema.

(3) A deficiência adquirida do fator acelerador de decaimento na superfície celular resulta no aumento da hemólise mediada pelo complemento. Clinicamente, isso se manifesta como hemoglobinúria paroxística noturna (ver Capítulo 68).

(4) Em transfusões incompatíveis, por exemplo, quando sangue do tipo A é inadvertidamente é transfundido a um indivíduo do tipo sanguíneo B, os anticorpos do receptor direcionados contra o antígeno A ligam-se ao antígeno A nas hemácias doadoras, o complemento é ativado, resultando na produção de grandes quantidades de anafilatoxinas e complexos de ataque à membrana. As anafilatoxinas provocam choque, enquanto os complexos de ataque à membrana causam hemólise.

(5) Complexos imunes ligam-se ao complemento, promovendo uma redução na concentração do complemento em doenças por complexos imunes, por exemplo, glomerulonefrite aguda e lúpus eritematoso sistêmico. A ligação (ati-

vação) do complemento atrai leucócitos polimorfonucleares que liberam enzimas responsáveis por danos tissulares.

(6) Pacientes com doença hepática severa, por exemplo, cirrose alcoólica ou hepatite B crônica, cujas funções hepáticas se encontram significativamente comprometidas e, portanto, incapazes de sintetizar quantidades suficientes de proteínas do complemento, estão predispostos a infecções causadas por bactérias piogênicas.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Imunologia) e Teste seu conhecimento.

As reações entre antígenos e anticorpos são altamente específicas. Um antígeno somente reagirá com anticorpos elicitados contra si ou um antígeno estreitamente relacionado. Devido à grande especificidade, as reações entre antígenos e anticorpos são adequadas para a identificação de uma das moléculas, pelo uso da outra. Essa é a base das reações sorológicas. Contudo, podem ocorrer reações cruzadas com antígenos relacionados, limitando a utilidade de tais testes. Os resultados de vários testes imunológicos são expressos como um **título**, definido como a maior diluição da amostra, por exemplo, soro, que resulta em reação positiva no teste. Observe que um soro de paciente com título de anticorpos de, por exemplo, 1/64 contém **mais** anticorpos, isto é, tem um título maior, do que um soro com título de, por exemplo, 1/4.

A Tabela 64-1 descreve a importância médica de testes sorológicos (baseados em anticorpos). Seus principais usos são no diagnóstico de doenças infecciosas, de doenças autoimunes, e na tipagem de sangue e tecidos antes de transplantes.

Micro-organismos e outras células possuem uma variedade de antígenos e, portanto, induzem antissoros contendo vários anticorpos distintos, ou seja, os antissoros são policlonais. Os anticorpos monoclonais destacam-se na identificação de antígenos, uma vez que não existem anticorpos de reação cruzada, isto é, os anticorpos monoclonais são altamente específicos.

TIPOS DE TESTES DIAGNÓSTICOS

Vários tipos de testes diagnósticos são realizados no laboratório de imunologia. A maioria destes pode ser desenvolvida visando-se determinar a presença do antígeno ou do anticorpo. Para tanto, um dos componentes, antígeno ou anticorpo, é conhecido e o outro, desconhecido. Por

exemplo, no caso de um antígeno conhecido, como o influenza vírus, um teste pode determinar se existem anticorpos contra o vírus no soro do paciente. Alternativamente, quando um anticorpo é conhecido, como o anticorpo contra o vírus de herpes simples, um teste pode determinar se há a presença de antígenos virais nas células coletadas da lesão do paciente.

Aglutinação

Neste teste, o antígeno é **particulado** (p. ex., bactérias e hemácias)¹, ou encontra-se em uma partícula inerte (esferas de látex) revestida com o antígeno. Pelo fato de os anticorpos serem divalentes ou multivalentes, promovem a ligação cruzada das partículas antigenicamente multivalentes, formando uma rede, que se apresenta como uma coagulação (aglutinação). Essa reação pode ser realizada em um pequeno frasco ou tubo, ou pela aplicação de uma gota do material em uma lâmina. Um teste de aglutinação rotineiramente realizado consiste na determinação do tipo sanguíneo ABO de um indivíduo (Figura 64-1; consultar a seção sobre grupos sanguíneos, ao final deste capítulo).

Precipitação (precipitina)

Neste teste, o antígeno encontra-se **em solução**. Os anticorpos realizam ligações cruzadas com as moléculas de antígeno em proporções variáveis, levando à formação de agregados (precipitados). Na **zona de equivalência**, proporções ótimas de antígeno e anticorpo se combinam; forma-se a quantidade máxima de precipitados, não havendo, no sobrenadante, excesso de anticorpos ou de antígenos (Figura 64-2). Na zona de **excesso de anticorpos**, há anticorpos demais para a

¹ Quando hemácias são utilizadas, a reação denomina-se hemaglutinação.

Tabela 64-1 Principais usos dos testes sorológicos (baseados em anticorpos)**I. Diagnóstico de doenças infecciosas**

- Quando o organismo não é cultivado, p. ex., sífilis e hepatite A, B e C.
- Quando o cultivo do organismo traz perigo, p. ex., doenças por riquetsias.
- Quando as técnicas de cultivo não são prontamente disponíveis, p. ex., HIV, EBV.
- Quando o organismo apresenta crescimento muito lento, p. ex., *Mycoplasma*.

O problema de tal abordagem consiste no tempo necessário à formação de anticorpos, p. ex., 7-10 dias na resposta primária. Por essa razão, amostras de soro da fase aguda e convalescente são coletadas, sendo necessário um aumento de quatro vezes ou mais no título de anticorpos para a confirmação do diagnóstico. Neste momento, o paciente já se frequentemente encontra recuperado, sendo o diagnóstico retrospectivo. Havendo a disponibilidade de um teste capaz de detectar anticorpos IgM no soro do paciente, o teste deve ser utilizado para diagnosticar uma infecção atual. Em determinadas doenças infecciosas, um título arbitrário de IgG de grandeza suficiente é utilizado no diagnóstico.

II. Diagnóstico de doenças autoimunes

- Anticorpos contra vários componentes corpóreos normais são utilizados, p. ex., anticorpos contra DNA no lupus eritematoso sistêmico, anticorpos contra IgG humana (fator reumatoide) na artrite reumatoide.

III. Determinação do tipo sanguíneo e do tipo de HLA

- Anticorpos conhecidos são utilizados para determinar os tipos sanguíneos ABO e Rh.
- Anticorpos conhecidos são utilizados para determinar proteínas HLA de classe I e classe II antes de transplantes, embora o sequenciamento de DNA seja também empregado.

formação eficiente de uma rede, sendo a precipitação inferior à máxima.² Na zona de **excesso de antígenos**, todos os anticorpos encontram-se combinados, ocorrendo uma precipitação reduzida pelo fato de os complexos antígeno-anticorpo serem muito pequenos para precipitarem, isto é, eles encontram-se “solúveis”.

Os testes de precipitina podem ser realizados em solução ou em meio semissólido (ágar).

A. Precipitação em solução

Esta reação pode ser quantitativa, isto é, antígenos ou anticorpos podem ser mensurados em termos de microgramas de nitrogênio presente. É utilizada principalmente em pesquisas.

B. Precipitação em ágar

É realizada como difusão simples ou dupla. Pode também ser realizada na presença de um campo elétrico.

1. Difusão simples – Na difusão simples, o anticorpo é incorporado ao ágar e o antígeno mensurado em um poço. À medida que o antígeno se difunde, são formados anéis de precipitação, dependendo da concentração do antígeno. Quanto maior a quantidade de antígeno no poço, maior a distância do anel formado, em relação ao poço. Calibrando-se este método, como na **imunodifusão radial**, é possível quantificar IgG, IgM, componentes do complemento e

outras substâncias no soro. (A IgE não pode ser quantificada, uma vez que sua concentração é muito baixa.)

2. Difusão dupla – Na difusão dupla, antígeno e anticorpo são depositados em diferentes poços no ágar, os quais irão se difundir, formando gradientes de concentração. Nas regiões onde proporções ótimas (ver zona de equivalência anteriormente) ocorrem, serão formadas linhas de precipitação (Figura 64-3). Este método (Ouchterlony) indica se antígenos

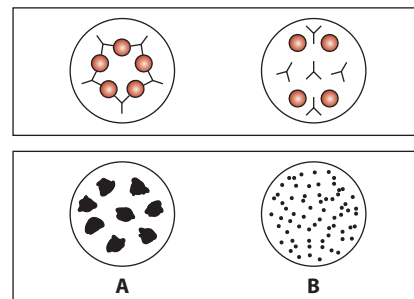


Figura 64-1 Teste de aglutinação para a determinação do tipo sanguíneo ABO. Na lâmina apresentada na parte inferior da figura, uma gota do sangue do paciente foi misturada com um antissoro contra hemácias do tipo A (**à esquerda**) ou tipo B (**à direita**). Houve aglutinação (coagulação) na gota à esquerda, contendo o antissoro tipo A, porém não na gota contendo o antissoro tipo B, indicando que o paciente é do tipo A, isto é, possui o antígeno A em suas hemácias. A lâmina ilustrada na parte superior revela como os anticorpos (formas em Y) promovem a ligação cruzada das hemácias (círculos) na gota à esquerda, mas não na gota à direita. Caso ocorresse aglutinação também no lado direito, isso indicaria que o paciente produz o antígeno B e o antígeno A, sendo, então, do tipo AB.

² O termo “prozona” refere-se à incapacidade de formação de um precipitado ou floculado, devido à presença de muitos anticorpos. Por exemplo, um teste sorológico falso-negativo para sífilis (VDRL) é ocasionalmente relatado devido ao alto título de anticorpos. A diluição do soro leva a um resultado positivo.

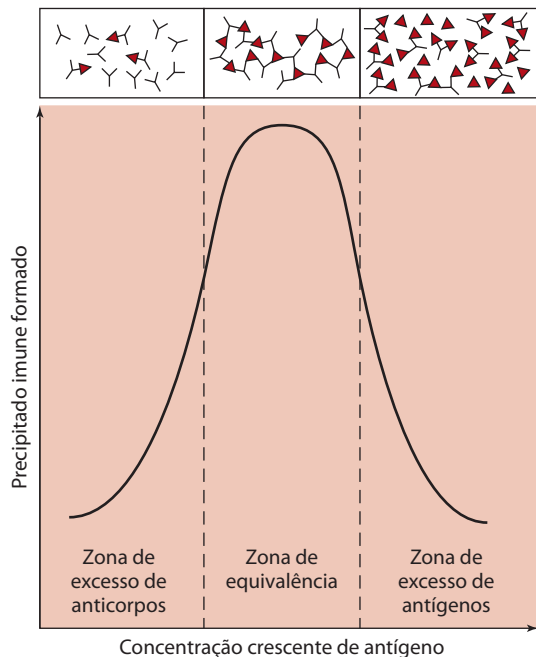


Figura 64-2 Curva de precipitina. Na presença de uma quantidade constante de anticorpos, a quantidade de precipitados imunes formados é plotada como uma função das concentrações crescentes de antígeno. Na porção superior da figura, a ligação entre antígenos (▲) e anticorpos (Y) nas três zonas é ilustrada. Nas zonas de excesso de anticorpos e excesso de antígenos, não há a formação de uma rede e não ocorre a precipitação, enquanto, na zona de equivalência, a rede é formada e a precipitação é máxima. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Stites D, Terr A, Parslow T [editores]: *Basic e Clinic Immunology*, 9th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1997 por The McGraw-Hill Companies.)

são idênticos, relacionados mas não idênticos, ou não relacionados (Figura 64-4).

C. Precipitação em ágar submetido a campo elétrico

1. Imunoeletroforese – Uma amostra de soro é depositada em um poço de ágar preparado sobre uma lâmina de micros-

copia (Figura 64-5). A corrente é aplicada através do ágar e as proteínas se deslocam ao longo do campo elétrico de acordo com sua carga e seu tamanho. Um orifício é formado no ágar, sendo preenchido por anticorpos. À medida que os antígenos e anticorpos se difundem, uns em direção aos outros, forma-se uma série de arcos de precipitação. Esse processo permite a caracterização de proteínas séricas em termos de sua presença, ausência, ou padrão incomum (p. ex., proteína de mieloma humano).

2. Contraimunoeletroforese – Este método baseia-se no deslocamento do antígeno em direção ao cátodo e do anticorpo em direção ao ânodo, quando se aplica uma corrente elétrica no ágar. O encontro do antígeno com o anticorpo é fortemente acelerado por este método, sendo visualizado em 30-60 minutos. Esta técnica foi aplicada na detecção de antígenos polissacarídicos bacterianos e fúngicos no liquor

Radioimunoensaio (RIA)

Método utilizado na quantificação de antígenos ou haptenos que podem ser marcados radioativamente. Baseia-se na competição entre os materiais marcados (conhecidos) e não marcados (desconhecidos) pelos anticorpos. Os complexos formados entre antígenos e anticorpos podem ser separados, mensurando-se a quantidade de radioatividade. Quanto maior a quantidade de antígeno não marcado presente, menor radioatividade será detectada no complexo. A concentração do antígeno ou hapteno desconhecido (não marcado) é determinada comparando-a a padrões. O RIA é um método altamente sensível, comumente utilizado na análise de hormônios ou fármacos no soro. O teste de radioalergosorbente (RAST, do inglês, *radioallergosorbent*) consiste em um RIA especializado, utilizado para mensurar a quantidade de IgE sérica que reage com um alérgeno (antígeno) conhecido.

Ensaio imunoabsorvente ligado à enzima (ELISA)

Este método pode ser utilizado para a quantificação de antígenos ou anticorpos em amostras de pacientes. Baseia-se na ligação covalente de uma enzima a um antígeno ou anticor-

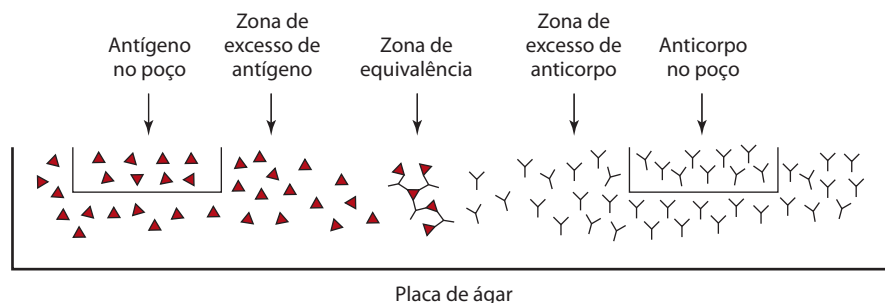


Figura 64-3 Difusão dupla em ágar. O antígeno é depositado no poço à esquerda e o anticorpo, no poço à direita. O antígeno e o anticorpo difundem-se através do ágar e formam um precipitado na zona de equivalência. Uma zona de excesso de antígeno é formada próxima ao poço contendo o antígeno, enquanto uma zona de excesso de anticorpo é formada próxima ao poço contendo o anticorpo. Nas zonas de excesso de antígeno e de anticorpo, não há a formação de precipitados.

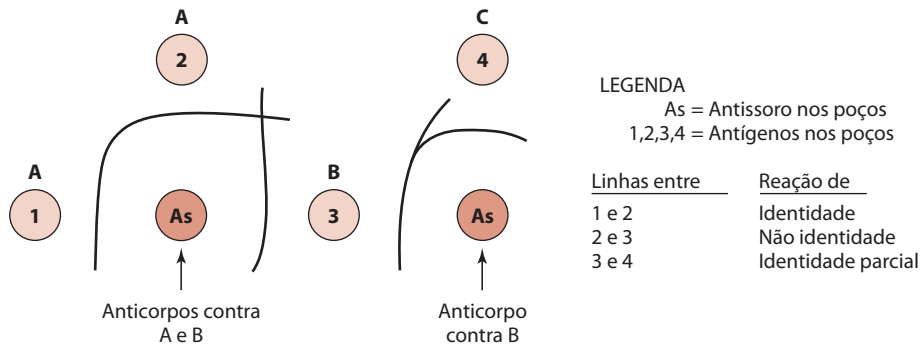


Figura 64-4 Reações de precipitina por difusão dupla (Ouchterlony). Nestas reações de Ouchterlony, poços são criados em uma placa de ágar, aos quais são depositados vários antígenos e antissoros. Os antígenos e anticorpos difundem-se uns em direção aos outros no interior do ágar, formando uma linha de precipitação na zona de equivalência. Há uma zona de excesso de antígeno próxima ao poço contendo antígeno, sem a formação de um precipitado; há uma zona de excesso de anticorpo próxima ao poço contendo anticorpo, sem a formação de um precipitado. A e B são antígenos não relacionados, isto é, não possuem epitopos em comum. B e C são antígenos relacionados, isto é, possuem alguns epitopos em comum e outros diferentes. Por exemplo, a lisozima de galinha (poço B) e lisozima de pato (poço C) compartilham alguns epitopos por serem lisozimas, porém possuem epitopos únicos por serem oriundas de espécies distintas. A linha de identidade entre B e C é causada pela reação do anticorpo anti-B com os epitopos compartilhados pelos antígenos B e C. O esporão formado na direção do poço 4 é causado pela reação de alguns anticorpos anti-B com os epitopos exclusivos do antígeno B, no poço 3. Essas linhas de identidade parcial ocorrem porque anticorpos contra B (lisozima de galinha) são policlonais, contendo algumas imunoglobulinas que reagem com epitopos comuns às lisozimas de galinha e pato, e outras imunoglobulinas que reagem apenas com epitopos exclusivos da lisozima de galinha. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Brooks GF et al: *Medical Microbiology*, 19th ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1991 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

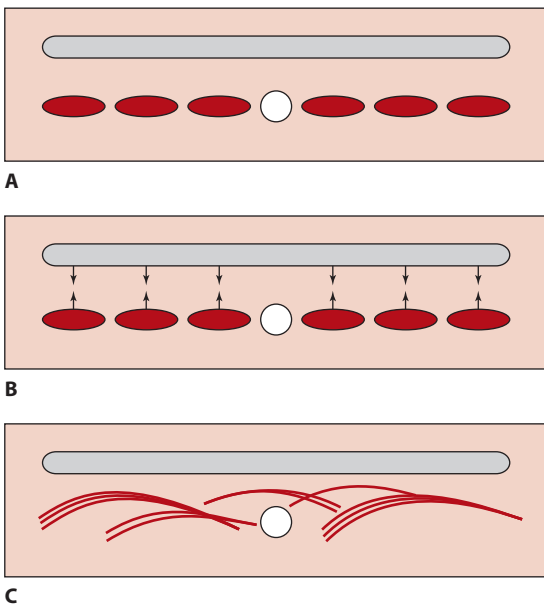


Figura 64-5 Imunoeletroforese. **A:** O soro humano depositado no poço central é submetido à eletroforese, promovendo a migração das proteínas para regiões distintas (elipses cor de laranja). Um antissoro dirigido contra o soro humano é então depositado na escavação alongada (área em cinza). **B:** As proteínas e os anticorpos do soro humano difundem-se através do ágar. **C:** Arcos de precipitação (linhas cor de laranja) são formados no ágar. (Modificado e reproduzido, com permissão, de Stites D, Terr A, Parslow T [editores]: *Basic e Clinic Immunology*, 9^o ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1997 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

po conhecido, na reação do material ligado à enzima com a amostra do paciente, e a análise da atividade enzimática após a adição do substrato da enzima. Este método é quase tão sensível como o RIA e não requer qualquer equipamento especial ou marcação radioativa (Figura 64-6).

Na quantificação de anticorpos, antígenos conhecidos são fixados a uma superfície (p. ex., o fundo de pequenos poços de uma placa plástica), incubados com diluições do soro do paciente, lavados e reincubados com anticorpos anti-IgG humana marcados com uma enzima, por exemplo, peroxidase de rábano. A atividade enzimática é medida pela adição do substrato da enzima e quantificação da reação colorida em um espectrofotômetro. A quantidade de anticorpos ligados é proporcional à atividade enzimática. O título de anticorpos no soro do paciente corresponde à maior diluição do soro que gera uma reação colorida positiva.

Imunofluorescência (anticorpos fluorescentes)

Corantes fluorescentes, por exemplo, fluoresceína e rodamina, podem ser covalentemente ligados a moléculas de anticorpos, tornando-se visíveis à luz UV em um microscópio de fluorescência. Tais anticorpos “marcados” podem ser utilizados para identificar antígenos, por exemplo, na superfície de bactérias (como estreptococos e treponemas), em células de cortes histológicos, ou outros espécimes (Figura 64-7). A reação de imunofluorescência é **direta** quando anticorpos conhecidos marcados interagem diretamente com o antígeno desconhecido, e **indireta**, quando se emprega um processo em duas etapas. Por exemplo, um antígeno conhecido

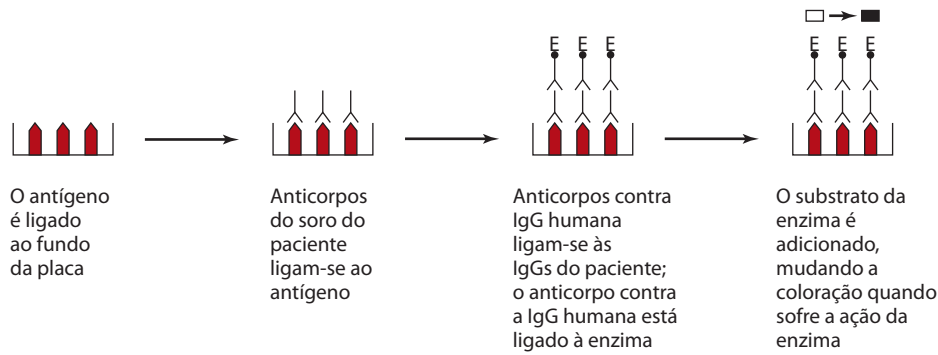


Figura 64-6 Ensaio imunossorvente ligado à enzima.

é fixado a uma lâmina, o soro do paciente (não marcado) é adicionado e a preparação é lavada; se o soro do paciente contiver anticorpos contra o antígeno, estes permanecerão fixados à lâmina, podendo ser detectados pela adição de um anticorpo anti-IgG humana marcado, por microscopia de UV. O teste indireto é frequentemente mais sensível, devido à maior quantidade de anticorpos marcados que se aderem a cada sítio antigênico. Além disso, a antiglobulina marcada torna-se um “reagente universal”, isto é, independe da natureza do antígeno empregado, uma vez que o anticorpo contra IgG reage com todas as IgGs humanas.

Fixação do complemento

O sistema complemento consiste em 20 ou mais proteínas plasmáticas que interagem entre si e com as membranas celulares. Cada componente proteico deve ser sequencialmente ativado sob condições apropriadas para que a reação progrida. Complexos antígeno-anticorpo estão dentre os ativadores, sendo o teste de fixação do complemento utilizado para identificar um desses, caso o outro seja conhecido.

A reação consiste nas duas etapas a seguir (Figura 64-8): (1) Antígeno e anticorpo (um conhecido e outro desconhecido; p. ex., o uso de um antígeno conhecido determina se

o soro do paciente contém anticorpos contra aquele antígeno) são misturados e uma quantidade conhecida de complemento (geralmente de porquinho-da-índia) é adicionada. Se antígeno e anticorpo forem compatíveis, irão se combinar e utilizar (“fixar”) o complemento. (2) Um sistema indicador consistindo em hemácias “sensibilizadas” (ou seja, hemácias adicionadas de anticorpos anti-hemácias) é adicionado. Se, na primeira etapa, o anticorpo for compatível com o antígeno, o complemento será fixado, restando uma quantidade menor (ou mesmo nenhuma) disponível para ligar-se às hemácias sensibilizadas. As hemácias permanecerão **não hemolisadas**, isto é, o teste é **positivo**, uma vez que o soro do paciente possui anticorpos contra aquele antígeno. Caso, na primeira etapa, o anticorpo não seja compatível com o antígeno, haverá complemento livre, o qual se ligará às hemácias, promovendo sua **lise**, isto é, o teste resulta **negativo**.

O complemento deve ser cuidadosamente padronizado e o soro do paciente deve ser aquecido a 56°C por 30 minutos para inativar qualquer atividade do complemento. O antígeno deve ser quantificado. O resultado é expresso como a maior diluição de soro que gera resultados positivos. São necessários controles para determinar se o antígeno ou anticorpo isoladamente fixam complemento, a fim de validar os resultados do teste. Quando um antígeno ou anticorpo, isoladamente, fixa o complemento é, então, denominado anticomplementar.

Testes de neutralização

Estes testes baseiam-se na capacidade de os anticorpos bloquearem os efeitos de toxinas, ou a invasividade de vírus. Podem ser utilizados em culturas celulares (p. ex., ensaios de inibição do efeito citopático e de redução de formação de placas) ou em hospedeiros animais (p. ex., testes de proteção de camundongos).

Complexos imunes

Complexos imunes formados em tecidos podem ser corados com complemento fluorescente. Complexos imunes no soro podem ser detectados pela ligação a C1q ou pela ligação de determinadas células (p. ex., linfoblastoides Raji) em cultura.

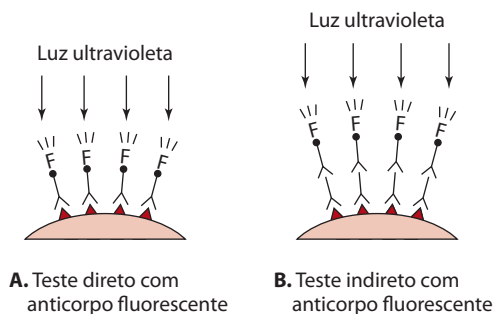


Figura 64-7 Teste com anticorpo fluorescente. **A:** No teste direto com anticorpo fluorescente, o corante fluorescente é diretamente ligado ao anticorpo que está interagindo com o antígeno (triângulos escuros), na superfície celular. **B:** No teste indireto com anticorpo fluorescente, o corante fluorescente é ligado ao anticorpo direcionado contra IgGs humanas.

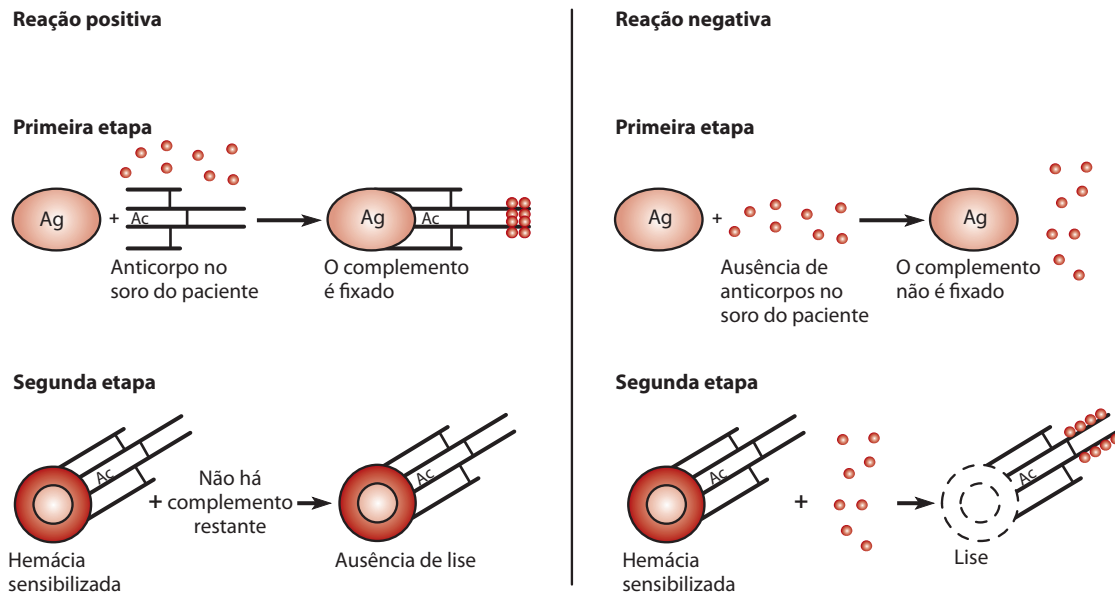


Figura 64-8 Fixação do complemento. **À esquerda:** Reação positiva, isto é, o soro do paciente contém o anticorpo. Quando um antígeno conhecido é misturado ao soro do paciente contendo o anticorpo contra aquele antígeno, o complemento (círculos sólidos) será fixado. Como não resta complemento livre, as hemácias sensibilizadas *não* são lisadas. **À direita:** Reação negativa. Quando um antígeno conhecido é misturado ao soro do paciente que não contém o anticorpo contra aquele antígeno, o complemento (círculos sólidos) *não* será fixado. Há complemento livre e as hemácias sensibilizadas são lisadas.

Testes de hemaglutinação

Muitos vírus coagulam hemácias de uma ou outra espécie (hemaglutinação ativa). Esta pode ser inibida por anticorpos especificamente dirigidos contra o vírus (inibição da hemaglutinação), sendo empregada na quantificação do título de tais anticorpos. Hemácias podem absorver diversos antígenos e, quando misturadas a anticorpos compatíveis, ser coaguladas (isto é conhecido como hemaglutinação passiva, uma vez que as hemácias atuam como carreadores passivos do antígeno).

Teste de antiglobulina (Coombs)

Alguns pacientes com determinadas doenças, por exemplo, doença hemolítica do recém-nascido (incompatibilidade de Rh) e anemias hemolíticas associadas a fármacos, tornam-se sensibilizados mas não exibem os sintomas da doença. Esses pacientes produzem anticorpos contra hemácias, os quais se ligam a essas células, porém sem causar hemólise. Esses anticorpos ligados às células podem ser detectados pelo teste direto de antiglobulina (Coombs), no qual um antissoro contra imunoglobulinas humanas é utilizado para aglutinar as hemácias do paciente. Em alguns casos, os anticorpos contra hemácias não se encontram ligados a estas células, mas sim livres no soro; neste caso, o teste indireto de antiglobulina deve ser realizado para a pesquisa de anticorpos no soro do paciente. No teste indireto de Coombs, o soro do paciente é misturado a hemácias normais, adicionando-se em seguida um antissoro voltado contra imunoglobulinas humanas. Se o soro do paciente contiver anticorpos, ocorrerá a aglutinação.

Western blot

Teste tipicamente utilizado para determinar se um resultado positivo de um teste imunológico de varredura é positivo ou falso-positivo. Por exemplo, pacientes positivos no teste de ELISA para a infecção por HIV ou doença de Lyme devem realizar um teste de *western blot*. A Figura 64-9 ilustra um teste de *Western blot* para a detecção de anticorpos contra o HIV no soro de um paciente. Neste teste, as proteínas do HIV são separadas eletroforéticamente em um gel, resultando em bandas distintas de proteínas virais. Tais proteínas são então transferidas do gel, isto é, realiza-se o *blot*, para um papel de filtro ao qual se adiciona o soro do indivíduo. Os anticorpos, caso existam, ligam-se às proteínas virais (principalmente gp41 e p24), podendo ser detectados pela adição de anticorpos anti-IgG humana marcados radioativamente ou com uma enzima como a peroxidase de rábano, que produz uma alteração visível na coloração quando o substrato enzimático é adicionado.

Separador de células ativado por fluorescência (citometria de fluxo)

Teste comumente utilizado para quantificar o número dos vários tipos de células sanguíneas imunologicamente ativas (Figura 64-10). Por exemplo, é utilizado em paciente infectado pelo HIV para determinar o número de células T CD4-positivas. Neste teste, as células do paciente são marcadas com um anticorpo monoclonal dirigido contra uma proteína específica da célula de interesse, por exemplo, a

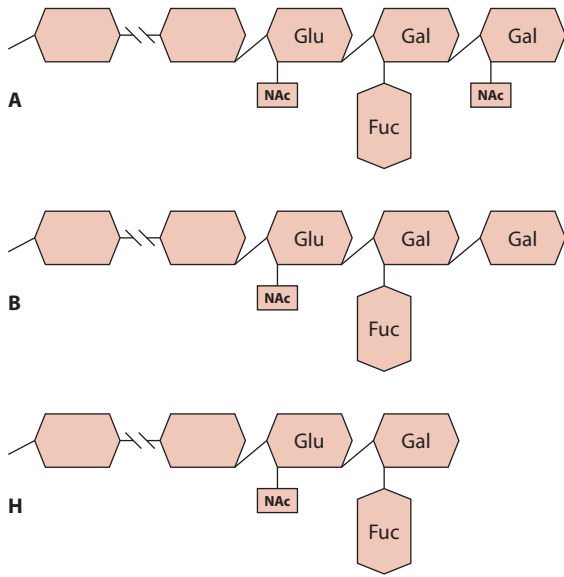


Figura 64-11 Grupos sanguíneos ABO. A estrutura dos açúcares terminais que determinam os grupos sanguíneos ABO é ilustrada. Células do grupo O possuem o antígeno H em sua superfície; células do grupo A possuem *N*-acetilgalactosamina adicionada à terminação do antígeno H; e células do grupo B apresentam galactosamina adicionada à terminação do antígeno H. (Reproduzido, com permissão, de Stites DP, Stobo JD, Wells JV: *Basic e Clinic Immunology*, 6ª ed. Publicado originalmente por Appleton e Lange. Copyright © 1987 por The McGraw-Hill Companies, Inc.)

Existem quatro combinações dos antígenos A e B, denominadas A, B, AB e O (Tabela 64-2). O grupo sanguíneo de um indivíduo é determinado misturando-se seu sangue com antissoro contra antígeno A em uma região de uma lâmina de microscopia e com antissoro contra antígeno B em outra região (Figura 64-1). Caso ocorra aglutinação somente com o antissoro A, o grupo sanguíneo é A; se ocorrer apenas com o antissoro B, o grupo sanguíneo é B; se ocorrer com os antissoros A e B, o grupo sanguíneo é AB; e, se não ocorrer com os antissoros A e B, o grupo sanguíneo é O.

O plasma contém anticorpos contra os antígenos ausentes, isto é, indivíduos do grupo sanguíneo A possuem anticorpos contra B em seu plasma. Tais anticorpos são formados contra antígenos bacterianos ou alimentares de reação cruzada, são detectáveis a partir de 3 a 6 meses de idade

Tabela 64-2 Grupos sanguíneos ABO

Grupo	Antígeno na hemácia	Anticorpos no plasma
A	A	Anti-B
B	B	Anti-A
AB	A e B	Nem anti-A, nem anti-B
O	Nem A, nem B	Anti-A e anti-B

e pertencem à classe IgM. Indivíduos são tolerantes a seus próprios antígenos de grupo sanguíneo e, portanto, uma pessoa do grupo A não produz anticorpos contra o antígeno A. Como resultado final, tem-se que o antígeno e anticorpo correspondente *não* coexistem no sangue da mesma pessoa. Reações associadas a transfusões ocorrem quando hemácias de um doador incompatível são transfundidas, por exemplo, quando sangue do grupo A é transfundido a um indivíduo do grupo B (uma vez que anticorpos anti-A estão presentes). O complexo hemácia-anticorpo ativa o complemento, ocorrendo uma reação de choque provocada por grandes quantidades de C3a e C5a (anafilotoxinas) e hemólise causada por C5, C6, C7, C8 e C9 (complexo de ataque à membrana).

Para evitar reações antígeno-anticorpo que poderiam resultar em reações à transfusão, todo o sangue destinado a transfusões deve ser **cuidadosamente** compatibilizado; isto é, as hemácias devem ter seus antígenos de superfície tipados por soros específicos. Como ilustrado na Tabela 64-2, indivíduos do tipo O não possuem os antígenos A ou B em suas hemácias, sendo considerados **doadores universais**, isto é, podem doar sangue a indivíduos dos quatro grupos sanguíneos (Tabela 64-3). Observe que o sangue do tipo O possui anticorpos contra A e B. Assim, seria esperado que tal sangue, quando transfundido a um indivíduo do tipo A, B ou AB, provocasse uma reação. No entanto, não há reação clinicamente detectável, uma vez que os anticorpos do doador são rapidamente diluídos a concentrações pouco significativas. Indivíduos do grupo AB não possuem anticorpos contra A ou B, sendo considerados **receptores universais**.

Além das hemácias, células de vários tecidos possuem os antígenos A e B. Além disso, tais antígenos podem ser secretados na saliva e em outros fluidos corpóreos. A secreção é controlada por um gene secretor. Aproximadamente 85% dos indivíduos possuem a forma dominante do gene, a qual permite a secreção.

Diferenças nos grupos sanguíneos ABO podem levar à icterícia e anemia do neonato, porém os efeitos no feto são geralmente menos severos que aqueles observados na incompatibilidade de Rh (ver a seguir). Por exemplo, mães do grupo O possuem anticorpos contra os antígenos A e B.

Tabela 64-3 Compatibilidade de transfusões sanguíneas entre grupos sanguíneos ABO¹

Doador	Receptor			
	O	A	B	AB
O	Sim	Sim	Sim	Sim
A (AA ou A)	Não	Sim	Não	Sim
B (BB ou BO)	Não	Não	Sim	Sim
AB	Não	Não	Não	Sim

¹Sim indica que uma transfusão de um doador daquele grupo sanguíneo a um receptor daquele grupo sanguíneo é compatível, isto é, não ocorre hemólise. Não indica que a transfusão é incompatível e promoverá a hemólise das células do doador.

Essas IgGs podem atravessar a placenta e, quando o feto é do grupo A ou B, provocam lise das hemácias fetais. Mães dos grupos A ou B exibem menos risco de darem à luz neonatos com icterícia, uma vez que tais mães produzem anticorpos contra os antígenos B ou A, respectivamente, os quais consistem principalmente em IgMs, incapazes de atravessar a placenta.

Tipo sanguíneo Rh e doença hemolítica do recém-nascido

Aproximadamente 85% dos humanos possuem eritrócitos que expressam o antígeno Rh(D), isto é, são Rh(D)⁺. Quan-

Tabela 64-4 Condição de Rh e doença hemolítica do recém-nascido

Condição de Rh			
Pai	Mãe	Criança	Hemólise ¹
+	+	+ ou -	Não
+	-	+	Não (1º filho) Sim (2º filho e filhos subsequentes)
+	-	-	Não
-	+	+ ou -	Não
-	-	-	Não

¹Não indica que a hemólise de eritrócitos de recém-nascidos não irá ocorrer e que a doença hemolítica não irá ocorrer posteriormente. Indica sim que a hemólise de eritrócitos de recém-nascidos aparentemente ocorrerá e que sintomas de doença hemolítica provavelmente ocorrerão depois.

do uma pessoa Rh(D)⁻ recebe sangue Rh(D)⁺, ou quando uma mulher Rh(D)⁻ gera um feto Rh(D)⁺ (sendo o gene D herdado do pai), o antígeno Rh(D) estimulará a produção de anticorpos (Tabela 64-4). Isso ocorre com maior frequência quando eritrócitos Rh(D)⁺ do feto atingem a circulação materna durante o parto do primeiro filho Rh(D)⁺. Gestações Rh(D)⁺ seguintes provavelmente serão afetadas pelos anticorpos anti-D maternos, resultando frequentemente na doença hemolítica do recém-nascido (**eritroblastose fetal**). Tal doença decorre da passagem de anticorpos IgG anti-Rh(D) através da placenta até o feto, com a subsequente lise dos eritrócitos fetais. O teste direto de antiglobulina (Coombs) é tipicamente positivo (ver anteriormente uma descrição do teste de Coombs). Tal problema pode ser evitado pela administração de **imunoglobulinas Rh(D) (Rho-Gam) de alto título** à mãe Rh(D)⁻ com 28 semanas de gestação e imediatamente após o parto de uma criança Rh(D)⁺. Tais anticorpos ligam-se prontamente aos eritrócitos Rh(D)⁺, impedindo sua ação como antígeno sensibilizante. Tal profilaxia é amplamente utilizada e eficaz.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Imunologia) e Teste seu conhecimento.

Hipersensibilidade é o termo utilizado quando uma resposta imune resulta em reações exageradas ou inadequadas, prejudiciais ao hospedeiro. O termo “alergia” é frequentemente empregado como sinônimo de hipersensibilidade, embora, de forma mais precisa, devesse limitar-se às reações mediadas por IgE, discutidas a seguir na seção Tipo I: Hipersensibilidade Imediata (Anafilática).

As manifestações clínicas dessas reações são típicas em um determinado indivíduo e ocorrem quando há o contato com o antígeno específico contra o qual o indivíduo é hipersensível. O primeiro contato do indivíduo com o antígeno promove a sensibilização, isto é, induz os anticorpos, e contatos posteriores trazem à tona a resposta alérgica.

Reações de hipersensibilidade podem ser subdivididas em quatro tipos principais. Os tipos I, II e III são **mediados por anticorpos**, enquanto o tipo IV é **mediado por células** (Tabela 65-1). Reações do tipo I são mediadas por IgE, enquanto os tipos II e III são mediados por IgG.

TIPO I: HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA (ANAFILÁTICA)

Uma reação de hipersensibilidade imediata ocorre quando um antígeno (alérgeno) liga-se a IgE na superfície de mastócitos, com a consequente liberação de vários mediadores (ver relação de mediadores a seguir) (Figura 65-1). O processo é iniciado quando um antígeno induz a formação de **anticorpos IgE**, que se ligam fortemente, por de porção Fc, a receptores na superfície de basófilos e mastócitos. A re-exposição ao mesmo antígeno resulta na ligação cruzada das IgE ligadas à célula, degranulação e liberação de mediadores farmacologicamente ativos, em minutos (**fase imediata**). Nucleotídeos cíclicos e cálcio desempenham papéis essen-

ciais na liberação dos mediadores.¹ Sintomas como edema e eritema (“pápulas e queimação”) e pruridos manifestam-se rapidamente porque mediadores, por exemplo, histamina, encontram-se pré-formados.

A **fase tardia** da inflamação mediada por IgE ocorre aproximadamente seis horas após a exposição ao antígeno e deve-se a mediadores, por exemplo, leucotrienos (SRS-A), sintetizados após a degranulação da célula. Esses mediadores promovem um influxo de células inflamatórias, como neutrófilos e eosinófilos, resultando em sintomas como eritema e induração. O complemento não está envolvido nas reações imediatas ou tardias, uma vez que IgE não ativa o complemento.

Observe que os alérgenos envolvidos nas reações de hipersensibilidade consistem em substâncias como pólen, descamações de animais, alimentos (nozes, mariscos), e vários fármacos, contra as quais a maioria dos indivíduos *não* exhibe sintomas clínicos. Contudo, alguns indivíduos respondem a tais substâncias produzindo grandes quantidades de IgE e, como resultado, manifestam diversos sintomas alérgicos. O aumento de IgEs é resultado de uma mudança de classe aumentada para IgE nas células B, decorrente das grandes quantidades de IL-4 produzidas por células Th-2. Indivíduos não alérgicos respondem ao mesmo antígeno produzindo IgG, que não provoca a liberação de mediadores por mastócitos e basófilos. (Não há receptores de IgG em tais

¹ Um aumento de GMP cíclico no interior dessas células intensifica a liberação de mediadores, enquanto um aumento de AMP cíclico reduz sua liberação. Assim, fármacos que aumentam o AMP cíclico, como epinefrina, são utilizadas no tratamento de reações do tipo I. A epinefrina também possui atividade simpatomimética, útil no tratamento de reações do tipo I.

Tabela 65-1 Reações de hipersensibilidade

Mediador	Tipo	Reação
Anticorpo (IgE)	I (imediate, anafilática)	O anticorpo IgE é induzido pelo alérgeno e liga-se a mastócitos e basófilos. Em uma nova exposição ao alérgeno, o alérgeno promove a ligação cruzada das IgEs, induzindo a degranulação e liberação de mediadores, p. ex., histamina.
Anticorpo (IgG)	II (citotóxica)	Antígenos em uma superfície celular associam-se ao anticorpo; isso leva à lise mediada pelo complemento, p. ex., reações de transfusão ou Rh, ou anemia hemolítica autoimune.
Anticorpo (IgG)	III (complexo imune)	Complexos imunes antígeno-anticorpo são depositados nos tecidos, o complemento é ativado, e células polimorfonucleares são atraídas ao sítio. Elas liberam enzimas lisossomais, provocando dano tissular.
Célula	IV (tardia)	Linfócitos T auxiliares sensibilizados por um antígeno liberam linfocinas quando de um segundo contato com o mesmo antígeno. As linfocinas induzem inflamação e ativam macrófagos que, por sua vez, liberam vários mediadores.

células.) Há uma predisposição genética às reações de hipersensibilidade imediata, discutida a seguir, na seção Atopia.

As manifestações clínicas de hipersensibilidade do tipo I podem apresentar várias formas, por exemplo, urticária (também conhecida como febre-do-sangue), eczema, rinite e conjuntivite (também conhecida como febre do feno), e asma. A ocorrência de determinada manifestação clínica depende, em grande parte, da via de entrada do alérgeno e da localização dos mastócitos portando a IgE específica para o alérgeno. Por exemplo, alguns indivíduos expostos ao pólen no ar são acometidos da febre do feno, enquanto outros que ingerem alérgenos no alimento apresentam diarreia. Além disso, indivíduos que respondem a um alérgeno com urticária possuem IgEs específicas para o alérgeno em mastócitos na pele, enquanto aqueles que respondem com rinite possuem mastócitos específicos para o alérgeno no nariz.

A forma mais severa de hipersensibilidade de tipo I consiste na **anafilaxia sistêmica**, na qual a broncoconstrição e hipotensão (choque) podem ser de risco à vida. As causas mais comuns de anafilaxia são alimentos, como amendoins e mariscos, veneno de abelha e fármacos. De particular interesse para profissionais de saúde são as reações de hipersensibilidade de tipo I associadas ao uso de luvas de látex, que

se manifestam como urticária, asma e até mesmo anafilaxia sistêmica. A Tabela 65-2 resume alguns dos importantes aspectos clínicos das reações de hipersensibilidade imediata.

Nenhum mediador é isoladamente responsável por todas as manifestações das reações de hipersensibilidade do tipo I. Alguns importantes mediadores e seus efeitos são os seguintes:

(1) A **histamina** é encontrada em grânulos de mastócitos e basófilos tissulares, em um estado pré-formado. Sua liberação provoca vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar e da contração da musculatura lisa. Clinicamente, podem ocorrer distúrbios como rinite alérgica (febre do feno), urticária e angioedema. O intenso broncoespasmo na anafilaxia aguda resulta, em parte, da liberação de histamina. Fármacos anti-histamínicos bloqueiam os sítios receptores de histamina e podem ser relativamente efetivos na rinite alérgica, mas não na asma (ver a seguir).

(2) A **substância de reação lenta da anafilaxia (SRS-A)**, do inglês, *slow-reacting substance of anaphylaxis* consiste em vários **leucotrienos**, que não são encontrados em um estado pré-formado, sendo produzidos durante as reações anafiláticas. Esse fato é responsável pela lenta manifestação dos efeitos de SRS-A. Leucotrienos são formados a partir do ácido

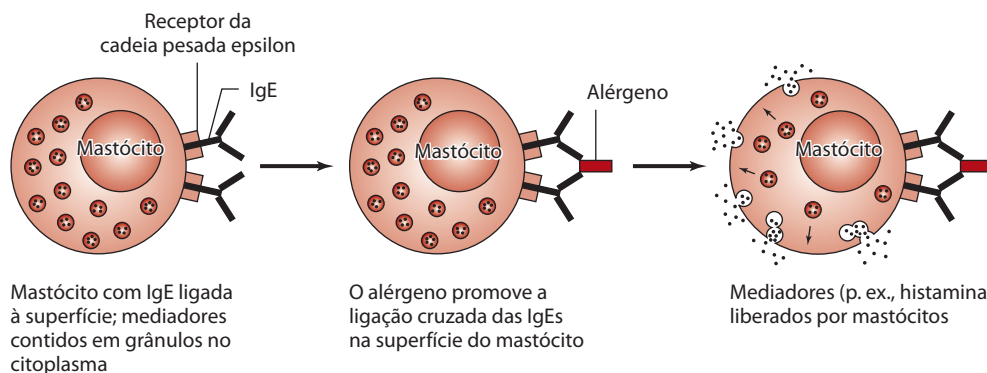
**Figura 65-1** Hipersensibilidade imediata (anafilática).

Tabela 65-2 Importantes aspectos clínicos das reações de hipersensibilidade imediata

Principal órgão afetado	Doença	Principais sintomas	Alérgenos típicos	Via de aquisição
Pulmão	Asma	Respiração ofegante, dispnéia, taquipneia	Pólen, poeira doméstica (fezes de ácaro da poeira), descamações de animais, vários alérgenos ocupacionais transmitidos pelo ar	Inalação
Nariz e olhos	Rinite, conjuntivite, "febre do feno"	Coriza, vermelhidão e irritação nos olhos	Pólen	Contato com membranas mucosas
Pele	1. Eczema (dermatite atópica) 2. Urticária (colmeia)	Prurido, lesões vesiculares Prurido, lesões bolhosas	Incertos 1. Vários alimentos 2. Fármacos	Incerta Ingestão Várias
Trato intestinal	Gastrenteropatia alérgica	Vômitos, diarreia	Vários alimentos	Ingestão
Sistêmico	Anafilaxia	Choque, hipotensão, respiração ofegante	1. Veneno de insetos, p. ex., veneno de abelha 2. Fármacos, p. ex., penicilina 3. Alimentos, p. ex., amendoins	Ferroadada Várias Ingestão

araquidônico, pela via da lipoxigenase, e causam aumento da permeabilidade vascular e contração da musculatura lisa. São os principais mediadores da broncoconstrição na asma e não são influenciados por anti-histamínicos.

(3) O **fator quimiotático de eosinófilos da anafilaxia (ECF-A)**, do inglês, *eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis*) é um tetrapeptídeo pré-formado presente em grânulos de mastócitos. Quando liberado durante a anafilaxia, atrai eosinófilos que são proeminentes nas reações alérgicas imediatas. O papel dos eosinófilos nas reações de hipersensibilidade do tipo I é incerto, contudo, liberam histaminase e arilsulfatase, que degradam dois mediadores importantes, histamina e SRS-A, respectivamente. Eosinófilos podem, portanto, reduzir a severidade da resposta do tipo I.

(4) A **serotonina** (hidroxitriptamina) encontra-se pré-formada em mastócitos e plaquetas. Quando liberada durante a anafilaxia, causa dilatação capilar, aumento da permeabilidade vascular e da contração da musculatura lisa, contudo é de menor importância na anafilaxia humana.

(5) **Prostaglandinas e tromboxanos** estão relacionados aos leucotrienos. São derivados do ácido araquidônico pela via da cicloxigenase. Prostaglandinas causam dilatação e permeabilidade aumentada de capilares, assim como broncoconstrição. Tromboxanos agregam plaquetas.

Os mediadores mencionados são ativos somente por alguns minutos após sua liberação; ainda, são inativados enzimaticamente e resintetizados de forma lenta. As manifestações da anafilaxia variam entre as espécies, porque os mediadores são liberados em velocidade e quantidades distintas, e os tecidos variam quanto à sensibilidade a eles. Por exemplo, o trato respiratório (broncoespasmo, edema de laringe) é um importante órgão de choque em humanos, entretanto o fígado desempenha tal papel em cães.

Na doença alérgica de vias aéreas (asma), a hiperatividade da via aérea parece ser causada por IL-13. A IL-13

é produzida por células Th-2 e liga-se a um receptor que compartilha uma cadeia com o receptor de IL-4. IL-13 não aumenta a quantidade de IgE.

Contrariamente às reações anafiláticas, mediadas por IgE, as reações **anafilactoides**, clinicamente similares às reações anafiláticas, não são mediadas por IgE. Em reações anafilactoides, os agentes desencadeadores, geralmente fármacos ou meio de contraste iodado, induzem diretamente os mastócitos e basófilos a liberar seus mediadores, sem o envolvimento de IgE.

Atopia

Distúrbios atópicos, como febre do feno, asma, eczema e urticária, são reações de hipersensibilidade imediata que exibem acentuada **predisposição familiar** e são associadas a **altas concentrações de IgE**. Provavelmente, diversos processos desempenham papel na atopia, por exemplo, falha na regulação em nível de células T (p. ex., a produção aumentada de interleucina-4 leva à maior síntese de IgE), maior captação e apresentação de antígenos ambientais, e hiperreatividade de tecidos alvo. Os tecidos alvo frequentemente contêm grandes números de **células Th-2**, e acredita-se que essas células desempenhem importante papel na patogênese de reações atópicas.

Estima-se que, nos Estados Unidos, até 40% dos indivíduos sofreram algum distúrbio atópico em algum momento de suas vidas. A incidência de doenças alérgicas, como asma, tem aumentando significativamente em países desenvolvidos da América do Norte e Europa. Uma hipótese que poderia explicar este aumento consiste no fato de a carga de parasitas ser baixa em tais países. A IgE surgiu como uma defesa do hospedeiro contra parasitas. Em regiões onde a carga de parasitas é alta, a IgE é utilizada como defesa do hospedeiro contra tais organismos. Contudo, em regiões desenvolvidas, onde a carga de parasitas é baixa, a IgE encontra-se disponí-

vel para provocar doenças alérgicas. Tal observação é denominada hipótese da “higiene”, a qual postula que indivíduos que vivem em países com elevada carga de parasitas exibem menor número de doenças alérgicas, enquanto aqueles que vivem em países com baixa carga de parasitas exibem mais doenças alérgicas.

Os sintomas desses distúrbios atópicos são induzidos pela exposição aos alérgenos específicos. Esses antígenos são tipicamente encontrados no meio ambiente (p. ex., pólen liberado por plantas e fezes do ácaro da poeira frequentemente encontradas em roupas de cama e carpetes) ou em alimentos (p. ex., mariscos e nozes). A exposição de indivíduos não atópicos a essas substâncias não ocasiona uma reação alérgica. Diversos pacientes apresentam reações do tipo imediato em testes cutâneos (injeção, adesivo ou escarificação) contendo o antígeno ofensor.

A hipersensibilidade atópica é transferível pelo soro (ou seja, é mediada por anticorpos) e não por células linfóides. No passado, essa observação foi utilizada no diagnóstico da reação de anafilaxia cutânea passiva (Prausnitz-Küstner), que consiste em coletar soro de um paciente e injetá-lo na pele de um indivíduo normal. Após algumas horas, o antígeno teste, injetado no sítio “sensibilizado”, produzirá uma reação imediata de pápula e queimação. Atualmente, esse teste não é realizado devido ao risco da transmissão de certas infecções virais. Testes radioalergoabsorventes (RAST, do inglês, *radioallergosorbent*) permitem a identificação de IgE específica contra alérgenos potencialmente ofensores quando antígenos específicos adequados para testes *in vitro* encontram-se disponíveis.

Diversos genes associados à atopia foram identificados. Mutações no gene que codifica a cadeia alfa do receptor de IL-4 predispoem significativamente à atopia. Essas mutações intensificam a efetividade de IL-4, resultando em um aumento na síntese de IgE por células B. Outros genes identificados incluem o gene de IL-4, o gene do receptor de cadeia pesada epsilon, e vários genes do MHC de classe II.

Hipersensibilidade a fármacos

Fármacos, particularmente agentes antimicrobianos como a penicilina, atualmente encontram-se entre as causas mais comuns de reações de hipersensibilidade. Geralmente não é o fármaco intacto que induz a formação de anticorpos. Em vez disso, um produto metabólico do fármaco, que atua como um hapteno e liga-se a uma proteína corpórea, é responsável. O anticorpo resultante pode reagir com o hapteno ou com o fármaco intacto, promovendo a hipersensibilidade do tipo I.²

Quando novamente exposto ao fármaco, o indivíduo pode manifestar erupções, febre, ou anafilaxia local ou sistêmica de gravidade variável. Podem ocorrer reações a quanti-

dades muito pequenas do fármaco, por exemplo, em um teste cutâneo com o hapteno. Um exemplo de utilidade clínica é o teste cutâneo utilizando peniciloil-polilisina para revelar uma alergia à penicilina.

Dessensibilização

Importantes manifestações de anafilaxia ocorrem quando grandes quantidades de mediadores são liberadas subitamente, como resultado de uma dose maciça de antígenos que abruptamente se combinam com as IgEs de vários mastócitos. Essa é a anafilaxia sistêmica, a qual é potencialmente fatal. A dessensibilização pode prevenir a anafilaxia sistêmica.

A **dessensibilização aguda** envolve a administração de quantidades muito pequenas do antígeno, a intervalos de 15 minutos. Complexos antígeno-IgE são formados em pequena escala e não há liberação suficiente de mediadores para produzir uma reação importante. Isso permite a administração de um fármaco ou proteína exógena a um indivíduo hipersensível, porém o estado hipersensível retorna, uma vez que a síntese de IgE prossegue.

A **dessensibilização crônica** envolve a administração semanal, por longo prazo, do antígeno ao qual o indivíduo é hipersensível. Isso estimula a produção de anticorpos IgA e IgG bloqueadores, os quais podem prevenir que antígenos subsequentes liguem-se às IgEs de mastócitos, impedindo, assim, a reação.

Tratamento e prevenção

O tratamento de reações anafiláticas inclui a aplicação de fármacos que combatem a ação de mediadores, a manutenção de uma via aérea e o suporte às funções respiratória e cardíaca. Epinefrina, anti-histamínicos, corticosteroides, ou cromalina sódica, isoladamente ou em combinação, devem ser administrados. Cromalina sódica impede a liberação de mediadores, por exemplo, histamina, a partir dos grânulos de mastócitos. A prevenção depende da identificação do alérgeno por um teste cutâneo, evitando-se aquele alérgeno.

Existem diversas abordagens para o tratamento da asma. Broncodilatadores β -adrenérgicos inalados, como albuterol, são comumente utilizados. Corticosteroides, como prednisona, são também efetivos. A aminofilina, um broncodilatador, é efetiva, mas não utilizada comumente. Um anticorpo monoclonal anti-IgE (omalizumab, Xolair) é indicado para pacientes com asma severa, cujos sintomas não são controlados por corticosteroides. Para a prevenção da asma, inibidores do receptor de leucotrienos, como montelucaste (Singulair), e cromalina sódica são efetivos.

O tratamento de rinite alérgica envolve tipicamente anti-histamínicos juntamente com descongestionantes nasais. Para a conjuntivite alérgica, colírios contendo anti-histamínicos ou vasoconstritores são eficazes. Evitar os alérgenos incitadores, como o pólen, é útil na profilaxia. A dessensibilização pode também ser útil.

² Alguns fármacos estão envolvidos em reações de hipersensibilidade citotóxica (tipo II) e na doença do soro (tipo III).

TIPO II: HIPERSENSIBILIDADE CITOTÓXICA

A hipersensibilidade citotóxica ocorre quando anticorpos direcionados contra antígenos da **membrana celular** ativam o complemento (Figura 65-2). Isso gera um complexo de ataque à membrana (ver Capítulo 63), que danifica a membrana celular. O anticorpo (IgG ou IgM) liga-se ao antígeno por meio de sua região Fab e atua como uma ponte para o complemento por meio de sua região Fc. Como resultado, ocorre a lise mediada pelo complemento, como nas anemias hemolíticas, reações de transfusão ABO, ou doença hemolítica de Rh. Além de causar lise, a ativação do complemento atrai fagócitos para o sítio, com a consequente liberação de enzimas que danificam as membranas celulares.

Fármacos (p. ex., penicilinas, fenacetina, quinidina) podem ligar-se a proteínas de superfície de hemácias e iniciarem a formação de anticorpos. Tais anticorpos autoimunes (IgG) então interagem com a superfície das hemácias, resultando em hemólise. O teste direto de antiglobulinas (Coombs) é tipicamente positivo (ver Capítulo 64). Outros fármacos (p. ex., quinino) podem ligar-se a plaquetas e induzir autoanticorpos que lisam as plaquetas, produzindo trombocitopenia e, como consequência, uma tendência a sangramentos. Outras (p. ex., hidralazina) podem modificar o tecido hospedeiro e induzir a produção de autoanticorpos dirigidos contra o DNA celular. Como resultado, ocorrem manifestações de doença similares àquelas do lúpus eritematoso sistêmico. Certas infecções, por exemplo, infecção por *Mycoplasma pneumoniae*, podem induzir anticorpos que reagem de forma cruzada com antígenos de hemácias, resultando em anemia hemolítica. Na febre reumática, anticorpos contra estreptococos do grupo A reagem de forma cruzada com o tecido cardíaco. Na síndrome de Goodpasture, anticorpos contra membranas basais dos rins e pulmões ligam-se a tais membranas e ativam o complemento. Danos severos às membranas são causados por proteases liberadas por leucócitos atraídos ao sítio pelo componente C5a do complemento (ver página 447).

TIPO III: HIPERSENSIBILIDADE POR COMPLEXO IMUNE

A hipersensibilidade por complexo imune ocorre quando complexos antígeno-anticorpo induzem uma resposta

inflamatória nos tecidos (Figura 65.3). Normalmente, os complexos imunes são prontamente removidos pelo sistema retículo endotelial, porém, ocasionalmente, persistem e são **depositados nos tecidos**, resultando em vários distúrbios. Em infecções microbianas ou virais persistentes, complexos imunes podem ser depositados em órgãos, por exemplo, rins, resultando em danos. Em distúrbios autoimunes, antígenos “próprios” podem elicitar anticorpos que se ligam a antígenos orgânicos ou depositam-se em órgãos na forma de complexos, especialmente nas articulações (artrite), rins (nefrite) ou vasos sanguíneos (vasculite).

Em todos os locais onde os complexos são depositados, estes ativam o sistema complemento. Células polimorfonucleares são atraídas ao sítio, ocorrendo inflamação e lesão tissular. Duas reações típicas de hipersensibilidade do tipo III são a reação de Arthus e a doença do soro.

Reação de Arthus

Reação de Arthus é a designação dada à inflamação causada pela deposição de complexos imunes em um sítio localizado. Recebe esse nome em homenagem ao Dr. Arthus, quem primeiro descreveu a resposta inflamatória que ocorre nas seguintes condições. Quando um antígeno é repetidamente administrado em animais, até que esses animais apresentem altas concentrações de anticorpos IgG³, e tal antígeno é então injetado por via subcutânea ou intradérmica, há o desenvolvimento de edema e hemorragia, que atingem um pico em 3 a 6 horas.

Antígenos, anticorpos e complemento são depositados nas paredes dos vasos; há, então, infiltração de células polimorfonucleares e agregação intravascular de plaquetas. Essas reações podem levar à oclusão vascular e necrose.

Uma manifestação clínica da reação de Arthus consiste na pneumonite por hipersensibilidade (alveolite alérgica) associada à inalação de actinomicetos termofílicos (“pulmão do fazendeiro”) presentes na matéria vegetal, como o feno. Existem vários outros exemplos de pneumonite por hipersensibilidade associada a ocupações, como “pulmão dos lavadores de queijo”, “pulmão dos carpinteiros” e “pulmão dos moedores de trigo”. A maioria é causada pela inalação de algum micro-organismo, quer bactéria quer fungo, presente na matéria

³ Um maior número de anticorpos é tipicamente necessário para elicitar uma reação de Arthus que uma reação anafilática.

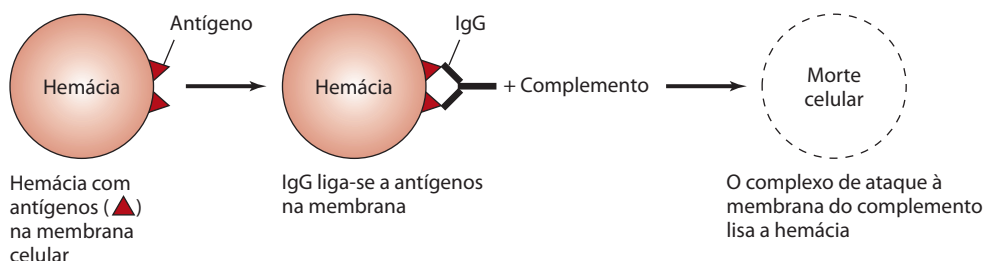


Figura 65-2 Hipersensibilidade citotóxica.

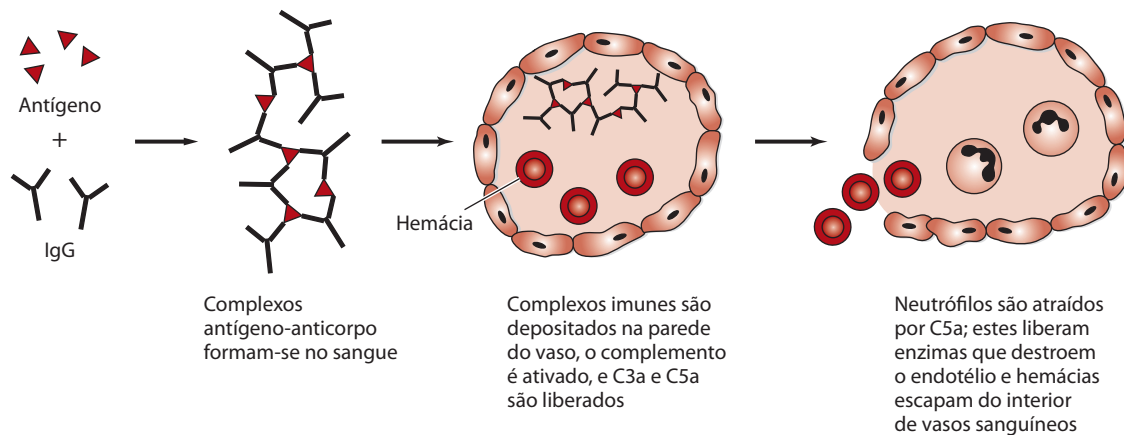


Figura 65-3 Hipersensibilidade por complexo imune.

prima. Uma reação de Arthus pode também ocorrer no sítio de imunizações contra tétano quando essas imunizações são administradas no mesmo sítio a intervalos muito curtos. (O intervalo mínimo usualmente é de cinco anos.)

Doença do soro

Contrariamente à reação de Arthus, que consiste em inflamação localizada, a doença do soro é uma resposta inflamatória sistêmica contra a presença de complexos imunes depositados em várias regiões corpóreas. Após a injeção de soro exógeno (ou, atualmente de forma mais comum, certos fármacos), o antígeno é excretado lentamente. Durante esse período, inicia-se a produção de anticorpos. A presença simultânea de antígenos e anticorpos leva à formação de complexos imunes, que podem circular ou ser depositados em vários sítios. A típica doença do soro resulta em febre, urticária, artralgia, linfadenopatia, esplenomegalia e eosinofilia, alguns dias a duas semanas após a injeção do soro exógeno ou fármaco. Embora a manifestação dos sintomas demande alguns dias, a doença do soro é classificada como reação imediata, uma vez que os sintomas ocorrem prontamente após a formação dos complexos imunes. Os sintomas sofrem redução à medida que o sistema imune remove o antígeno e desaparecem quando o antígeno é eliminado. Atualmente, a doença do soro é mais comumente causada por fármacos, por exemplo, penicilina, que por soro exógeno, uma vez que este é utilizado com pouca frequência.

Doenças do complexo imune

Vários distúrbios clínicos associados aos complexos imunes foram descritos, embora o antígeno que elicite a doença frequentemente seja duvidoso. Vários exemplos representativos são descritos a seguir.

A. Glomerulonefrite

A glomerulonefrite aguda pós-estreptocócica é uma doença do complexo imune bem caracterizada. Sua manifestação ocorre várias semanas após uma infecção por estreptococos

beta-hemolíticos do grupo A, particularmente da pele, e frequentemente por sorotipos nefritogênicos de *Streptococcus pyogenes*. Tipicamente, a concentração de complemento é baixa, sugerindo-se uma reação antígeno-anticorpo. Depósitos de agregados de imunoglobulina e C3 são observados nas membranas basais dos glomérulos por imunofluorescência, sugerindo a presença de complexos antígeno-anticorpo. Acredita-se que complexos antígeno estreptocócico-anticorpo, após serem depositados nos glomérulos, fixam o complemento e atraem neutrófilos, que iniciam o processo inflamatório.

Lesões similares, com depósitos “grumosos” contendo imunoglobulina e C3, são observadas na endocardite infecciosa, doença do soro, e certas infecções virais, por exemplo, hepatite B e dengue hemorrágica. Lesões contendo complexos imunes também ocorrem em doenças autoimunes, por exemplo, a nefrite do lúpus eritematoso sistêmico, onde os depósitos “grumosos” contêm DNA como o antígeno (ver a seguir e página 472).

A nefropatia por IgA é uma das formas mais comuns de glomerulonefrite por complexo imune em escala mundial. É caracterizada por depósitos de IgA nos glomérulos. A causa é desconhecida; nenhum agente infeccioso foi associado a essa doença. O curso da doença varia amplamente. Alguns pacientes são assintomáticos; alguns apresentam sintomas brandos, enquanto outros progridem rapidamente à insuficiência renal. O diagnóstico é realizado por biópsia renal e pela demonstração de depósitos de IgA por meio de testes imuno-histológicos.

B. Artrite reumatoide

Artrite reumatoide é uma doença autoimune inflamatória crônica das articulações, comumente observada em mulheres jovens. Trata-se de uma doença sistêmica que envolve não somente as articulações, mas também outros órgãos, mais frequentemente pulmões e pericárdio. O soro e líquido sinovial dos pacientes contêm o “fator reumatoide”, isto é, anticorpos IgM e IgG que se ligam ao fragmento Fc da IgG humana normal. Depósitos de complexos imunes (contendo

IgG normal e fator reumatoide) nas membranas sinoviais e nos vasos sanguíneos ativam o complemento e atraem células polimorfonucleares, causando inflamação. Os pacientes apresentam altos títulos de fator reumatoide e baixos títulos de complemento no soro, especialmente durante os períodos em que a doença está mais ativa (ver página 472).

C. Lúpus eritematoso sistêmico

Lúpus eritematoso sistêmico é uma doença autoimune inflamatória crônica que afeta vários órgãos, especialmente a pele da face, das articulações e dos rins. São formados anticorpos contra o DNA e outros componentes do núcleo das células. Estes anticorpos formam complexos imunes que ativam o complemento. A ativação do complemento produz C5a, atraindo linfócitos que liberam enzimas, danificando, assim, os tecidos (ver página 472).

TIPO IV: HIPERSENSIBILIDADE TARDIA (MEDIADA POR CÉLULAS)

A hipersensibilidade tardia é uma função de **linfócitos T, e não de anticorpos** (Figura 65-4). Pode ser transferida por células T imunologicamente comprometidas (sensibilizadas) e não pelo soro. A resposta é “tardia”, isto é, inicia-se horas (ou dias) após o contato com o antígeno e frequentemente persiste por dias.

Em determinadas hipersensibilidades por contato, como veneno do carvalho, a erupção cutânea vesicular pruriginosa é causada por células T citotóxicas CD8-positivas, que atacam as células da pele que apresentam o óleo vegetal como um antígeno exógeno. No teste cutâneo de tuberculina, a erupção cutânea indurada é causada por células T auxiliares CD4-positivas e macrófagos, que são atraídos ao sítio da injeção. A Tabela 65-3 descreve alguns dos importantes aspectos clínicos da hipersensibilidade tardia.

Reações de hipersensibilidade tardia de importância clínica

A. Hipersensibilidade por contato

Esta manifestação de hipersensibilidade mediada por células ocorre após a sensibilização com compostos químicos

simples (p. ex., níquel, formaldeído), matérias vegetais (p. ex., hera venenosa, veneno do carvalho), fármacos de aplicação tópica (p. ex., sulfonamidas, neomicina), alguns cosméticos, sabões e outras substâncias. Em todos os casos, pequenas moléculas que atuam como haptenos penetram na pele, ligam-se a proteínas corpóreas e tornam-se antígenos completos. Acredita-se que proteínas cutâneas normais, às quais o sistema imune é tolerante, passam a atuar como proteína carreadora devido às modificações induzidas pelo hapteno, resultando em seu reconhecimento pelo sistema imune como uma proteína exógena. A hipersensibilidade mediada por células é induzida particularmente na pele. Diante de um novo contato da pele com o agente ofensor, o indivíduo sensibilizado desenvolve eritema, prurido, vesículas, eczema, ou necrose em 12-48 horas, em decorrência do ataque de células T citotóxicas. O teste de uma pequena área da pele com adesivos algumas vezes pode identificar o antígeno ofensor. Medidas que evitem o contato subsequente com o material impedirão as recorrências.

B. Hipersensibilidade do tipo tuberculínica

A hipersensibilidade tardia a antígenos de micro-organismos ocorre em várias doenças infecciosas, sendo utilizada como medida auxiliar de diagnóstico. É tipificada pela reação de tuberculina. Quando uma pequena quantidade de tuberculina (PPD) é injetada por via intradérmica em um paciente previamente exposto a *Mycobacterium tuberculosis*, ocorre uma reação discreta nas primeiras horas. Entretanto, gradativamente desenvolvem-se induração e vermelhidão, atingindo-se um pico em 48-72 horas. Um teste cutâneo positivo indica que o indivíduo **foi infectado** pelo agente, porém *não* confirma a presença de doença em curso. Contudo, se o teste cutâneo converte-se de negativo para positivo, sugere-se que o paciente tenha sido infectado recentemente. Indivíduos infectados nem sempre apresentam um teste cutâneo positivo, uma vez que a infecção sobrepujante, os distúrbios que suprimem a imunidade mediada por células (p. ex., uremia, sarampo, sarcoidose, linfoma e AIDS), ou a administração de fármacos imunossupressores (p. ex., corticosteroides, antineoplásicos) podem provocar anergia.

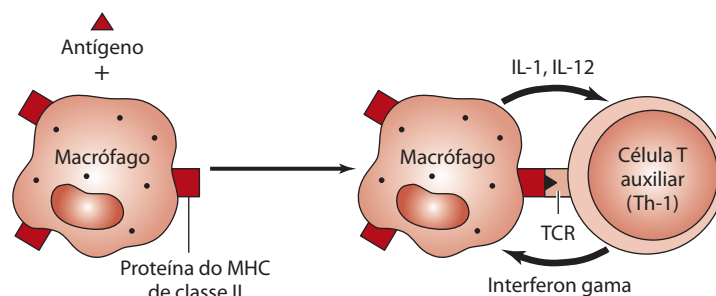


Figura 65-4 Hipersensibilidade tardia (mediada por células). O macrófago ingere o antígeno, processa-o e apresenta um epitopo em sua superfície, associado à proteína do MHC de classe II. A célula T auxiliar (Th-1) é ativada e produz interferon gama, que ativa macrófagos. Esses dois tipos de células medeiam a hipersensibilidade tardia.

Tabela 65-3 Importantes aspectos clínicos da hipersensibilidade tardia

Principais células imunes envolvidas	Importante doença ou teste cutâneo	Característica patológica ou clínica	Agentes indutores comuns
Células T CD4 (auxiliares) e macrófagos	1. Tuberculose, coccidioidomicose 2. Teste cutâneos de tuberculina ou coccidioidina (ou esferulina)	Granuloma Induração	Constituintes de bactéria ou fungo PPD (derivado de proteína purificada) ou coccidioidina (ou esferulina)
Células T CD8 (citotóxicas)	Dermatite de contato	Erupção vesicular, pruriginosa	Óleo do veneno do carvalho ou veneno da hera, fármacos tópicos, sabões, metais pesados (na ourivesaria)

Uma resposta positiva no teste cutâneo auxilia no diagnóstico e dá suporte para a quimioprofilaxia ou quimioterapia. Na hanseníase, um teste de lepromina positivo indica a presença de lepra tuberculoide com imunidade mediada por células competente, enquanto um teste de lepromina negativo sugere a presença de lepra lepromatosa com imunidade mediada por células prejudicada. Em infecções micóticas sistêmicas (p. ex., coccidioidomicose e histoplasmose), um teste cutâneo positivo com o antígeno específico indica exposição ao organismo. A hipersensibilidade mediada por células desenvolve-se em diversas infecções virais; no entanto, os testes

sorológicos são mais específicos que os testes cutâneos tanto para o diagnóstico como para a avaliação da imunidade. Em infecções por protozoários e helmintos, os testes cutâneos podem ser positivos, porém geralmente menos úteis que testes sorológicos específicos.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Imunologia) e Teste seu conhecimento.

TOLERÂNCIA

Tolerância é um estado de **não responsividade imunológica específica**; isto é, uma resposta imune a um determinado antígeno (ou epitopo) não ocorre, embora o sistema imune esteja atuando normalmente. Em geral, antígenos apresentados durante a vida embrionária são considerados “próprios” e **não estimulam** uma resposta imunológica, ou seja, somos tolerantes a tais antígenos. A ausência de uma resposta imune no feto é causada pela **deleção de precursores de células T autorreativas** no timo (Figura 66.1). Ao contrário, antígenos não apresentados durante o processo de maturação, isto é, encontrados pela primeira vez quando o organismo encontra-se imunologicamente maduro, são considerados “não próprios” e geralmente elicitam uma resposta imunológica. Embora tanto células B como células T participem da tolerância, a **tolerância de células T** desempenha o papel principal.

Tolerância de células T

O principal processo pelo qual linfócitos T adquirem a capacidade de distinguir o próprio do não próprio ocorre no timo fetal (ver Capítulo 58). Esse processo, denominado **deleção clonal**, envolve a morte de células T (“seleção negativa”) que reagem contra antígenos (principalmente proteínas do MHC próprias) presentes no feto naquele momento. (Observe que substâncias exógenas injetadas no feto precocemente durante o desenvolvimento são tratadas como próprias.) As células autorreativas morrem por um processo de morte celular programada, denominado **apoptose**. A tolerância ao próprio, adquirida no interior do timo, é denominada **tolerância central**, enquanto a tolerância adquirida fora do timo é denominada **tolerância periférica**.

A tolerância periférica é necessária porque alguns antígenos não atingem o timo e, portanto, algumas células T autorreativas nele não são mortas. Existem vários mecanis-

mos envolvidos na tolerância periférica: algumas células T autorreativas são mortas, algumas não são ativadas, e outras são suprimidas por células T regulatórias que produzem citocinas inibitórias. **Anergia clonal** é o termo empregado para descrever células T autorreativas que não são ativadas devido ao fato de a coestimulação apropriada não ocorrer (Figura 66-2). A **ignorância clonal** refere-se a células T autorreativas que ignoram antígenos próprios. Essas células T autorreativas são mantidas ignorantes pela separação física dos antígenos alvo, por exemplo, barreira hematoencefálica, ou ignoram antígenos próprios porque os antígenos estão presentes em quantidades muito pequenas.

Embora células T clonalmente anérgicas sejam não funcionais, estas se tornam funcionais e iniciam uma doença autoimune quando as condições são alteradas posteriormente na vida. O mecanismo de anergia clonal envolve a apresentação inadequada de antígenos, levando à insuficiência de produção de interleucina-2 (IL-2). A apresentação inadequada é decorrente de uma falha dos “sinais coestimulatórios”; por exemplo, quantidades suficientes de IL-1 podem não ser produzidas ou proteínas de superfície celular, como CD28 na célula T, e B7 na célula B, podem não interagir apropriadamente, levando a falhas na transdução de sinal por proteínas *ras*. Por exemplo, a proteína inibitória CTL-4 presente na superfície das células T pode deslocar a CD28 e interagir com B7, resultando em uma falha na ativação das células T. Além disso, B7 é uma proteína induzível e a incapacidade de sua indução em quantidades suficientes pode levar à anergia. Ainda, as proteínas coestimulatórias, CD40 na célula B e CD40L na célula T auxiliar, podem não interagir adequadamente.

A falha dos sinais coestimulatórios ocorre com maior frequência quando há uma resposta inflamatória insuficiente no sítio da infecção. A presença de micróbios tipicamente estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias, como

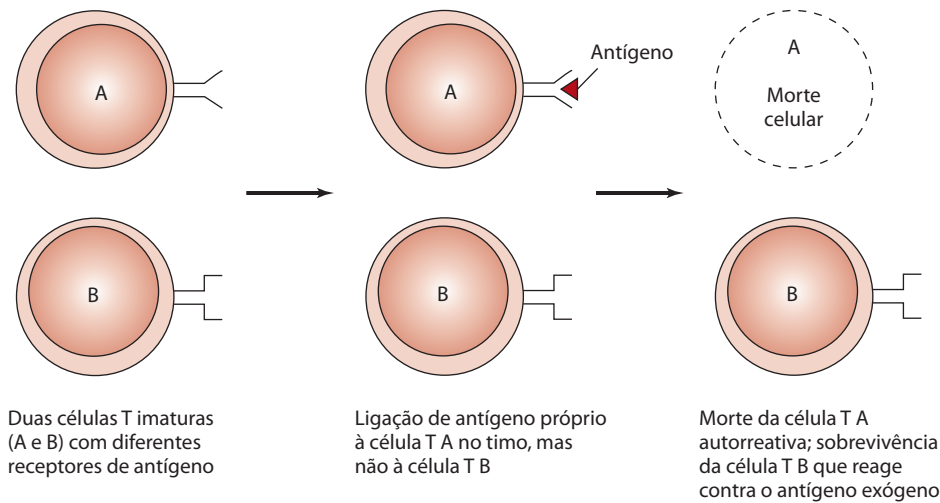


Figura 66-1 Produção da tolerância de células T no timo.

TNF e IL-1. Contudo, quando a resposta inflamatória é insuficiente, em outras palavras, quando o efeito adjuvante das citocinas é inadequado, as células T serão mortas em vez de serem ativadas.

Tolerância de células B

Células B também se tornam tolerantes aos antígenos próprios por dois mecanismos: (1) deleção clonal, provavelmente enquanto os precursores de células B encontram-se na medula óssea, e (2) anergia clonal de células B na periferia. Contudo, a tolerância em células B é menos completa que em células T, uma observação sustentada pelo fato de a maioria das doenças autoimunes ser mediada por anticorpos.

INDUÇÃO DA TOLERÂNCIA

A indução da tolerância por um antígeno, em vez de uma resposta imunológica, é determinada, em grande parte, pelos seguintes aspectos:

(1) A **maturidade** imunológica do hospedeiro; por exemplo, animais neonatos são imunologicamente imaturos

e não respondem adequadamente a antígenos exógenos (p. ex., neonatos aceitarão aloenxertos que seriam rejeitados por animais maduros).

(2) A **estrutura e dose** do antígeno; por exemplo, uma molécula muito simples induz a tolerância mais rapidamente que uma complexa, assim como doses muito altas ou muito baixas do antígeno podem resultar em tolerância, ao invés de uma resposta imune. Polissacarídeos purificados ou copolímeros de aminoácidos injetados em doses muito altas resultam em “paralisia imune” – ausência de resposta.

Outros aspectos da indução ou manutenção da tolerância são os seguintes:

(1) Células T tornam-se tolerantes mais prontamente e mantêm-se tolerantes por período mais longo que células B.

(2) A administração de um antígeno de reação cruzada tende a interromper a tolerância.

(3) A administração de fármacos imunossupressores intensifica a tolerância, por exemplo, em pacientes submetidos a transplantes de órgãos.

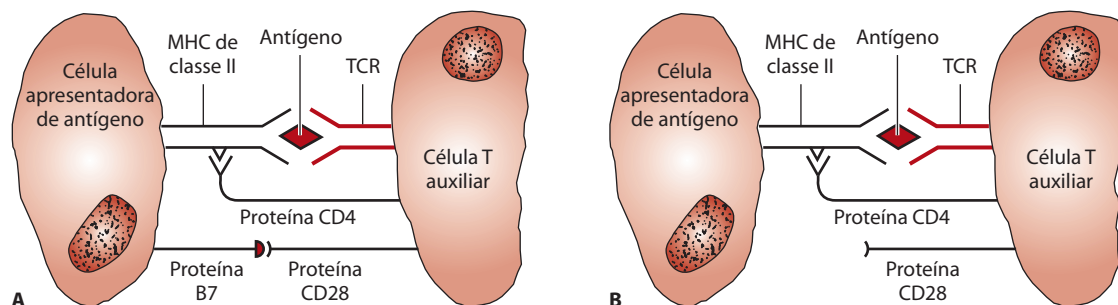


Figura 66-2 Anergia clonal fora do timo. **A:** A proteína B7 na célula apresentadora de antígeno interage com CD28 na célula T auxiliar, ocorrendo ativação completa da célula T auxiliar. **B:** A proteína B7 na célula apresentadora de antígeno não é produzida; assim, CD28 na célula T auxiliar não produz um sinal coestimulatório. A anergia da célula T auxiliar ocorre apesar da interação do receptor de célula T (TCR) com o epitopo.

(4) A tolerância é mantida de forma mais adequada quando o antígeno ao qual o sistema imune é tolerante permanece presente.

DOENÇAS AUTOIMUNES

O hospedeiro adulto geralmente exibe tolerância a antígenos tissulares presentes durante a vida fetal, que são reconhecidos como “próprios”. Entretanto, em determinadas circunstâncias, a tolerância pode ser perdida e reações imunes contra antígenos do hospedeiro podem se desenvolver, resultando em doenças autoimunes. A etapa mais importante na produção de doença autoimune consiste na **ativação de células T auxiliares (CD4) autorreativas**. Essas células Th-1 ou Th-2 autorreativas podem induzir reações autoimunes mediadas por células ou mediadas por anticorpos, respectivamente. Conforme descrito na Tabela 66-1, a **maioria das doenças autoimunes é mediada por anticorpos**.

Fatores genéticos

Diversas doenças autoimunes apresentam acentuada incidência familiar, sugerindo-se uma predisposição genética a tais distúrbios. Existe uma forte associação de algumas doenças com determinadas especificidades do antígeno leucocitário humano (HLA), especialmente os genes de classe II. Por exemplo, a artrite reumatoide ocorre predominantemente em indivíduos portando o gene HLA-DR4. A probabilidade

de ocorrer espondilite anquilosante é cem vezes maior em indivíduos portando HLA-B27, um gene de classe I, do que naqueles que não o apresentam.

Há duas hipóteses para explicar a relação entre determinados genes HLA e as doenças autoimunes. Uma postula que tais genes codificam proteínas do MHC de classe I ou classe II, as quais apresentam autoantígenos com maior eficiência que as proteínas do MHC não associadas a doenças autoimunes. A outra hipótese afirma que células T autorreativas escapam da seleção negativa no timo porque se ligam fracamente àquelas proteínas do MHC de classe I ou classe II na superfície do epitélio tímico.

Deve-se observar, no entanto, que o fato de uma pessoa desenvolver ou não uma doença autoimune é evidentemente multifatorial, uma vez que indivíduos com genes HLA que sabidamente predisõem a certas doenças autoimunes, apesar disso não desenvolvem a doença, como, por exemplo, muitos indivíduos carregando o gene HLA-DR4 não desenvolvem artrite reumatoide. Isto é, acredita-se que genes HLA são necessários, mas não suficientes, para causar doenças autoimunes. Em geral, doenças relacionadas a MHC de classe II, por exemplo, artrite reumatoide, doença de Graves (hipertireoidismo) e lúpus eritematoso sistêmico, ocorrem de forma mais comum em mulheres, enquanto doenças relacionadas a MHC de classe I, por exemplo, espondilite anquilosante e síndrome de Reiter, ocorrem mais comumente em homens.

Tabela 66-1 Importantes doenças autoimunes

Tipo de resposta imune	Doença autoimune	Alvo da resposta imune
Anticorpo contra receptores	Miastenia gravis Doença de Graves Diabetes resistente à insulina Miastenia de Lambert-Eaton	Receptor de acetilcolina Receptor de TSH ¹ Receptor de insulina Receptor do canal de cálcio
Anticorpo contra componentes celulares, exceto receptores	Lúpus eritematoso sistêmico Artrite reumatoide ² Febre reumática Anemia hemolítica Púrpura trombocitopênica idiopática Síndrome de Goodpasture Anemia perniciosa Tireoidite de Hashimoto ² Diabetes melito dependente de insulina ² Doença de Addison Glomerulonefrite aguda Periarterite nodosa Síndrome de Guillain-Barré Granulomatose de Wegener Pênfigo Nefropatia por IgA	fdDNA, histonas IgG em articulações Tecido cardíaco e articular Membrana de hemácias Membranas de plaquetas Membrana basal de rins e pulmões Fator intrínseco e células parietais Tireoglobulina Células das ilhotas Córtex adrenal Membrana basal glomerular Artérias de calibre pequeno e médio Proteína mielina Enzimas citoplasmáticas de neutrófilos Desmogleína de zônulas de oclusão da pele Glomérulo
Mediada por células	Encefalomielite alérgica e esclerose múltipla Doença celíaca	A reação à proteína mielina causa desmielinização de neurônios cerebrais Enterócitos

¹TSH, hormônio estimulante da tireoide.

²Estas doenças envolvem significativa resposta mediada por células, bem como por anticorpos.

Fatores hormonais

Aproximadamente **90% de todas as doenças autoimunes ocorrem em mulheres**. Embora a explicação para essa taxa acentuadamente desigual em relação ao gênero seja incerta, existem algumas evidências, a partir de modelos animais, que o estrogênio pode alterar o repertório de células B e intensificar a formação de anticorpos contra DNA. Clinicamente, a observação de que o lúpus eritematoso sistêmico surge ou exacerba-se durante a gravidez (ou imediatamente após o parto) fundamenta o conceito de que os hormônios desempenham um importante papel na predisposição de mulheres a doenças autoimunes.

Fatores ambientais

Existem vários agentes ambientais que desencadeiam doenças autoimunes, muitos dos quais consistem em bactérias ou vírus. Por exemplo, a faringite causada por *Streptococcus pyogenes* predispõe à febre reumática. Outros exemplos são descritos na Tabela 66-2. Embora ainda seja uma especulação, acredita-se que membros da microbiota normal do intestino desempenhem papel na gênese de doenças inflamatórias intestinais, como doença de Crohn e colite ulcerativa.

Determinadas infecções causam doenças autoimunes em animais, por exemplo, a infecção por vírus coxsackie em camundongos causa diabetes do tipo I, mas esta não foi estabelecida como uma causa em humanos. Outros desencadeadores ambientais incluem certos fármacos, como procainamida, que provoca lúpus eritematoso sistêmico, e determinados metais pesados, como ouro e mercúrio, que causam doenças autoimunes em animais experimentais. Há dois mecanismos principais pelos quais fatores ambientais poderiam desencadear doenças autoimunes. Um consiste no mimetismo molecular, o qual propõe que agentes infecciosos possuem antígenos responsáveis pela eliciação de uma resposta imune que reage de forma cruzada com componentes das células humanas. O outro é o fato de o dano tissular liberar antígenos intracelulares (sequestrados) que elicitam uma resposta imune. Esses mecanismos são descritos em maiores detalhes na próxima seção.

Em resumo, o modelo atual é que doenças autoimunes ocorrem em indivíduos (1) com uma predisposição genética determinada por seus genes do MHC e (2) que são expostos a um agente ambiental que desencadeia uma resposta imune de reação cruzada contra algum componente do tecido normal. Além disso, uma vez que as doenças autoimunes aumentam em número com o avanço da idade, outro possível fator consiste no declínio do número de células T regulatórias, permitindo que quaisquer células T autorreativas sobreviventes proliferem e causem doença.

Mecanismos

Foram propostos os seguintes mecanismos principais de autoimunidade.

Tabela 66-2 Infecções microbianas associadas a doenças autoimunes

Micróbio	Doença autoimune
1. Bactérias	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Febre reumática
<i>Campylobacter jejuni</i>	Síndrome de Guillain-Barré
<i>Escherichia coli</i>	Cirrose biliar primária
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Síndrome de Reiter
Espécies de <i>Shigella</i>	Síndrome de Reiter
<i>Yersinia enterocolitica</i>	Doença de Graves
<i>Borrelia burgdorferi</i>	Artrite de Lyme
2. Vírus	
Vírus da hepatite B ¹	Esclerose múltipla
Vírus da hepatite C	Crioglobulinemia mista
Vírus do sarampo	Encefalite Alérgica
Vírus coxsackie B3 ²	Miocardite
Vírus coxsackie B4 ³	Diabetes melito do tipo 1
Citomegalovírus	Escleroderma
Vírus da leucemia de célula T humana	Mielopatia associada a HTLV

¹Outros vírus, como vírus Epstein-Barr, herpesvírus 6 humano, influenzavírus A e vírus do sarampo, também são implicados como possíveis causas da esclerose múltipla. Até o momento, não foi definitivamente comprovado qual vírus é o desencadeador ambiental.

²O vírus coxsackie infecta e mata miócitos cardíacos causando os sintomas agudos, porém a fase tardia é causada pelo ataque de células T citotóxicas aos miócitos.

³Causa diabetes melito em camundongos, mas ainda é incerto se corresponde a uma causa em humanos.

A. Mimetismo molecular

Diversas bactérias e vírus são implicados como fonte de antígenos de reação cruzada que desencadeiam a ativação de células T ou células B autorreativas. Por exemplo, a síndrome de Reiter ocorre após infecções por *Shigella* ou *Chlamydia*, enquanto a síndrome de Guillain-Barré ocorre após infecções por *Campylobacter*. O conceito de **mimetismo molecular** é utilizado para explicar esses fenômenos; isto é, o desencadeador ambiental assemelha-se (mimetiza) suficientemente a um componente do corpo, de modo que um ataque imune é dirigido contra o componente corpóreo de reação cruzada. Um dos exemplos mais bem caracterizados de mimetismo molecular é a relação entre a proteína M de *S. pyogenes* e a miosina do músculo cardíaco. Anticorpos contra determinadas proteínas M reagem de forma cruzada com a miosina cardíaca, levando à febre reumática.

Evidências adicionais que fundamentam a hipótese do mimetismo molecular incluem o achado de que existem sequências idênticas de aminoácidos em certas proteínas virais e certas proteínas humanas. Por exemplo, há uma sequência de seis aminoácidos idêntica na polimerase do vírus da hepatite B e na proteína básica da mielina humana.

B. Alteração de proteínas normais

Fármacos podem ligar-se a proteínas normais, tornando-as imunogênicas. O lúpus eritematoso sistêmico induzido por procainamida é um exemplo desse mecanismo.

C. Liberação de antígenos sequestrados

Determinados tecidos, por exemplo, esperma, sistema nervoso central, e as lentes e o trato uveal oculares, são sequestrados de modo que seus antígenos **não são expostos** ao sistema imune. Esses tecidos são conhecidos como **sítios imunologicamente privilegiados**. Quando tais antígenos atingem acidentalmente a corrente sanguínea, por exemplo, após danos, eliciam respostas humorais e celulares, produzindo aspermatogênese, encefalite, ou endoftalmite, respectivamente. O esperma, em particular, deve situar-se em um sítio sequestrado, imunologicamente privilegiado, uma vez que se desenvolve após a maturidade imunológica ter sido alcançada e, no entanto, normalmente não é sujeito ao ataque imune.

Antígenos intracelulares, como DNA, histonas e enzimas mitocondriais são normalmente sequestrados do sistema imune. Entretanto, infecções bacterianas ou virais podem danificar células, provocando a liberação desses antígenos sequestrados, os quais ativam então uma resposta imune. Uma vez que autoanticorpos são formados, a liberação subsequente de antígenos sequestrados resulta na formação de complexos imunes e em sintomas da doença autoimune. Além da infecção, a radiação e os compostos químicos também podem danificar células e liberar componentes intracelulares sequestrados. Por exemplo, sabe-se que a luz solar exacerba a erupção cutânea em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico. Acredita-se que a radiação UV danifica as células, liberando DNA e histonas normalmente sequestrados, que são os principais antígenos nessa doença.

D. Disseminação de epitopos

Disseminação de epitopos é o termo utilizado para descrever a nova exposição a autoantígenos sequestrados como resultado de danos causados às células pela infecção viral. Esses autoantígenos recém-expostos estimulam células T autorreativas, resultando em doença autoimune. Em um modelo animal, uma doença similar à esclerose múltipla foi causada pela infecção por um vírus de encefalomielite. Observe que as células T reativas foram dirigidas contra antígenos celulares em vez de aos antígenos virais.

Doenças

A Tabela 66-1 descreve várias doenças autoimunes importantes, de acordo com o tipo de resposta imune responsável pela doença, e o alvo afetado pela resposta autoimune. Alguns exemplos de doenças autoimunes são descritos a seguir em maiores detalhes.

A. Doenças envolvendo principalmente um tipo de célula ou órgão

1. Encefalite alérgica – Um exemplo de encefalite alérgica de importância clínica ocorre quando indivíduos são injetados com a vacina contra a raiva produzida em cérebro de coelho. A resposta imune contra a proteína mielina exógena presente na vacina reage de forma cruzada com a mielina humana, levando à inflamação cerebral. Embora rara, esta é uma doença grave, e a vacina contra a raiva produzida em cérebro de coelho não é mais utilizada nos Estados Unidos (ver Capítulo 39). A encefalite alérgica pode também ocorrer após determinadas infecções virais, por exemplo, sarampo ou gripe, ou após a imunização contra essas infecções. As reações são raras e a base da reação autoimune é incerta. A encefalite alérgica pode ser reproduzida em laboratório, injetando-se proteína básica da mielina no cérebro de um roedor, o que inicia uma resposta mediada por células, levando à desmielinização.

2. Esclerose múltipla – Nesta doença, células T autorreativas e macrófagos ativados causam desmielinização da substância branca cerebral. Acredita-se que o fator desencadeador que estimula as células T autorreativas seja uma infecção viral. Há evidências moleculares de que a polimerase do vírus Epstein-Barr possa ser o desencadeador. Indivíduos com determinados alelos na região HLA-DR exibem maior risco de contraírem esclerose múltipla.

Os achados clínicos da esclerose múltipla tipicamente manifestam-se e regridem, e afetam funções tanto sensitivas como motoras. A RM cerebral revela placas na substância branca. Bandas oligoclonais de IgG são encontradas no líquido da maioria dos pacientes. Fármacos imunossupressores, por exemplo, prednisona, metotrexato ou interferon beta, são efetivas na redução da severidade de alguns dos sintomas.

3. Tireoidite crônica – Quando material de glândula tireoide é injetado em animais, estes desenvolvem imunidade humoral e mediada por células contra antígenos de tireoide e tireoidite crônica. Humanos com tireoidite crônica de Hashimoto apresentam anticorpos contra tireoglobulina, sugerindo que esses anticorpos podem provocar um processo inflamatório que leva à fibrose da glândula.

4. Anemias hemolíticas, trombocitopenias e granulocitopenias – Várias formas desses distúrbios foram atribuídos à ligação de autoanticorpos a superfícies celulares e subsequente destruição celular. A anemia perniciosa é causada por anticorpos contra o fator intrínseco, uma proteína secreta por células parietais do estômago que facilita a absorção de vitamina B₁₂. A púrpura trombocitopênica idiopática é causada por anticorpos dirigidos contra plaquetas. Plaquetas recobertas pelos anticorpos são destruídas no baço ou lisadas pelo complexo de ataque à membrana do complemento.

Vários fármacos, atuando como haptenos, ligam-se à membrana das plaquetas e formam um “neoantígeno” que induz anticorpos citotóxicos, resultando em sua destruição. Penicilinas, cefalotina, tetraciclina, sulfonamidas, isoniazida e rifampina, assim como fármacos não antimicrobianos podem também apresentar esse efeito. A anemia hemolítica autoimune causada por penicilinas e cefalosporinas deve-se ao mesmo mecanismo.

5. Diabetes melito dependente de insulina (DMDI)

– Nesta doença, células T autorreativas destroem as células das ilhotas do pâncreas. O principal antígeno contra o qual o ataque da célula T é dirigido é a enzima descarboxilase do ácido glutâmico das células da ilhota. Demonstrou-se que a infecção por vírus coxsackie B4 é um desencadeador de DMDI em camundongos, mas ainda não foi estabelecida como causa da diabetes humana. Há uma sequência de seis aminoácidos em comum entre uma proteína do vírus coxsackie e a descarboxilase do ácido glutâmico. Anticorpos contra vários antígenos das células beta também são produzidos, mas o principal dano é mediado por células T.

6. Diabetes resistente à insulina, miastenia gravis e hipertireoidismo (Doença de Graves) –

Nestas doenças, anticorpos contra receptores desempenham papel patogênico. No diabetes resistente à insulina, demonstrou-se que anticorpos contra receptores de insulina interferem com a ligação desta. Na miastenia gravis, caracterizada por fraqueza muscular severa, anticorpos contra receptores de acetilcolina de junções neuromusculares são encontrados no soro. Fraqueza muscular também ocorre na síndrome de Lambert-Eaton, na qual anticorpos são produzidos contra as proteínas nos canais de cálcio. Alguns pacientes com a doença de Graves possuem anticorpos circulantes contra receptores de tireotropina, que, quando se ligam aos receptores, exibem atividade similar à tireotropina e estimulam a tireoide a produzir mais tiroxina.

7. Síndrome de Guillain-Barré – Esta doença é a causa mais comum de paralisia aguda nos Estados Unidos. A doença ocorre após uma variedade de doenças infecciosas, como enfermidades virais (p. ex., infecções do trato respiratório superior, infecção por HIV e mononucleose causada por vírus Epstein-Barr e citomegalovírus) e diarreia causada por *Campylobacter jejuni*. A infecção por *C. jejuni*, sintomática ou assintomática, é considerada o antecedente mais comum da síndrome de Guillain-Barré. Anticorpos contra a proteína mielina são formados, resultando em uma polineuropatia desmielinizante. Os principais sintomas são aqueles de uma paralisia ascendente de rápida progressão. O tratamento envolve imunoglobulinas intravenosas ou plasmaferese.

8. Pênfigo – É uma doença de pele caracterizada por bolhas (pústulas). É causada por autoanticorpos contra a desmogleína, proteína dos desmossomos que forma as zônulas

de oclusão entre as células epiteliais da pele. Quando as zônulas de oclusão são rompidas, o espaço entre as células é preenchido por fluido, formando as bolhas. Uma forma de pênfigo, o pênfigo foliáceo, é endêmico nas áreas rurais da América do Sul, o que sustenta o conceito de que a infecção por um patógeno endêmico é o desencadeador ambiental desta doença.

9. Artrite reativa – A artrite reativa é uma inflamação aguda das articulações que ocorre após infecções por diversas bactérias, embora as articulações sejam estéreis, isto é, a inflamação é uma “reação” à presença do antígeno bacteriano em outra região do corpo. A artrite reativa é associada a infecções entéricas causadas por *Shigella*, *Campylobacter*, *Salmonella* e *Yersinia*, assim como à uretrite causada por *Chlamydia trachomatis*. A artrite é geralmente oligoarticular e assimétrica. A infecção bacteriana precede a artrite por poucas semanas. Indivíduos HLA-B27 positivos exibem maior risco de artrite reativa. Antibióticos dirigidos contra o organismo não têm efeito. Agentes anti-inflamatórios são tipicamente utilizados. (A síndrome de Reiter inclui uma artrite reativa, porém a síndrome afeta múltiplos órgãos, sendo descrita na próxima seção.)

10. Doença celíaca – A doença celíaca (também conhecida como espru celíaco e enteropatia por glúten) é caracterizada por diarreia, distensão abdominal dolorosa, fezes gordurosas e perda de peso. Os sintomas são induzidos pela ingestão de gliadina, uma proteína encontrada principalmente em grãos de trigo, cevada e centeio. A gliadina é o antígeno que estimula um ataque de células T citotóxicas sobre os enterócitos, resultando em atrofia de vilosidades. Uma dieta desprovida de glúten tipicamente resulta em melhora acentuada.

11. Doença intestinal inflamatória (Doença de Crohn e Colite Ulcerativa) – Doenças caracterizadas por diarreia, frequentemente sanguinolenta, e dor espasmódica do abdômen inferior. Os sintomas surgem devido à inflamação crônica, principalmente do íleo na doença de Crohn, e do cólon, na colite ulcerativa. Acredita-se que a inflamação crônica seja causada por uma resposta imune anormal à presença da microbiota normal do intestino. Existem evidências de que um tipo de célula T auxiliar, denominada Th-17, e a interleucina-23 estejam envolvidas na patogênese dessas doenças.

12. Nefropatia por IgA – Esta doença é um dos tipos mais comuns de glomerulonefrite, sendo caracterizada principalmente por hematúria, embora possam ocorrer proteinúria e progressão a doença renal de estágio final. Complexos imunes contendo IgA são encontrados no revestimento de glomérulos. Os sintomas são relacionados temporalmente a infecções virais, especialmente faringite; entretanto, não foi identificado qualquer vírus específico. Não há regime de tratamento nitidamente efetivo. Foram realizadas tentativas com óleo de peixe, com resultados variados.

B. Doenças envolvendo múltiplos órgãos (doenças sistêmicas)

1. Lúpus eritematoso sistêmico – Nesta doença, são formados autoanticorpos contra DNA, histonas, proteínas nucleolares e outros componentes do núcleo celular. Anticorpos contra DNA de fita dupla são a característica do lúpus eritematoso sistêmico. A doença afeta principalmente mulheres com idade entre 20 e 60 anos. Indivíduos com genes HLA-DR2 ou –DR3 são predispostos ao lúpus eritematoso sistêmico. Na maioria dos pacientes, o agente que induz esses autoanticorpos é desconhecido. Contudo, sabe-se que dois fármacos, procainamida e hidralazina, inclusive causam lúpus eritematoso sistêmico.

A maioria dos achados clínicos é causada por complexos imunes que ativam o complemento e, como consequência, dano tissular. Por exemplo, a característica erupção nas bochechas resulta de uma vasculite causada pela deposição de complexos imunes. A artrite e glomerulonefrite comumente observadas no lúpus eritematoso sistêmico são também causadas por complexos imunes. Os complexos imunes encontrados nos glomérulos contêm anticorpos (IgG, IgM ou IgA) e o componente C3 do complemento, mas não fibrinogênio. Entretanto, a anemia, leucopenia e trombocitopenia são causadas por anticorpos citotóxicos, em vez de complexos imunes.

O diagnóstico de lúpus eritematoso sistêmico é apoiado pela detecção de anticorpos antinucleares (ANA, do inglês, *antinuclear antibodies*) por meio de testes de anticorpos fluorescentes, e anticorpos contra DNA de fita dupla por ELISA. Anticorpos contra vários outros componentes nucleares são também detectados, assim como uma concentração reduzida do complemento. O tratamento do lúpus eritematoso sistêmico varia dependendo da severidade da doença e dos órgãos afetados. Aspirina, fármacos anti-inflamatórios não esteroides ou corticoides são comumente utilizados.

2. Artrite reumatoide – Nesta doença, são formados autoanticorpos contra IgG. Estes autoanticorpos são denominados fatores reumatóides e são da classe IgM. A artrite reumatoide afeta principalmente mulheres com idade entre 30 e 50 anos. Indivíduos com genes HLA-DR4 são predispostos à artrite reumatoide. O agente que induz esses autoanticorpos é desconhecido. No interior das articulações inflamadas, a membrana sinovial é infiltrada com células T, plasmócitos e macrófagos, e o líquido sinovial contém altas concentrações de citocinas inflamatórias produzidas por macrófagos, como fator de necrose tumoral (TNF), IL-1 e IL-8.

O principal achado clínico consiste na inflamação das pequenas articulações das mãos e dos pés. Outros órgãos, como a pleura, o pericárdio e a pele, podem também ser envolvidos. A maioria dos achados clínicos é causada por complexos imunes que ativam o complemento, com consequente dano tissular. O diagnóstico de artrite reumatoide é sustentado pela detecção de fatores reumatóides no soro. A

detecção de anticorpos contra peptídeos citrulinados no soro também apoia o diagnóstico.

O tratamento da artrite reumatoide envolve tipicamente aspirina, fármacos anti-inflamatórios não esteroides, fármacos imunossupressores (especialmente metotrexato), ou corticosteroides. A terapia anticitocinas, consistindo em uma proteína de fusão do receptor de TNF e do fragmento Fc da IgG humana (etanercept, Enbrel), também é disponível. O receptor de TNF solúvel neutraliza TNF, importante mediador inflamatório na artrite reumatoide. Etanercept, em combinação com metotrexato, é particularmente eficaz na redução da severidade da inflamação articular em pacientes com artrite reumatoide persistentemente ativa. Os anticorpos monoclonais infliximab (Remicade) e adalimumab (Humira) são úteis no tratamento da artrite reumatoide. Esses anticorpos neutralizam TNF, reduzindo, assim, a inflamação articular. A Tabela 62-1 descreve infliximab e outros anticorpos monoclonais que possuem diferentes usos clínicos.

Pacientes que respondem de forma inadequada a estes fármacos anti-TNF demonstram melhora significativa com abatacept (Orencia). Abatacept consiste em CTLA-4-Ig, uma proteína de fusão composta por CTLA-4 e um fragmento do domínio Fc da IgG humana. CTLA-4 liga-se fortemente a B7, o que deslocando CD-28 de sua ligação a B7. Isso resulta em uma redução da atividade da célula T auxiliar e da resposta inflamatória.

3. Febre reumática – Infecções estreptocócicas de grupo A via de regra precedem o desenvolvimento de febre reumática. Anticorpos contra a proteína M de estreptococos do grupo A que reagem de forma cruzada com a miosina no músculo cardíaco e com proteínas do tecido cerebral e articular estão envolvidos na patogênese da febre reumática.

4. Síndrome de Reiter – Esta síndrome caracteriza-se pela tríade artrite, conjuntivite e uretrite. Culturas das áreas afetadas não revelam um agente causal. A infecção por um dos patógenos intestinais, por exemplo, *Shigella*, *Salmonella*, *Yersinia* e *Campylobacter*, assim como por outros organismos, como *Chlamydia*, predispõem à doença. A maioria dos pacientes são homens HLA-B27-positivos. A patogênese da doença é incerta, porém complexos imunes podem desempenhar algum papel.

5. Síndrome de Goodpasture – Nesta síndrome, são formados autoanticorpos contra o colágeno de membranas basais dos rins e pulmões. A síndrome de Goodpasture (SG) afeta principalmente homens jovens, e aqueles com genes HLA-DR2 estão sob risco da doença. O agente que induz esses autoanticorpos é desconhecido, porém a SG ocorre frequentemente após uma infecção viral.

Os principais achados clínicos são hematuria, proteinúria e hemorragia pulmonar. Os achados clínicos são causados por anticorpos citotóxicos que ativam o complemento. Como consequência, há produção de C5a, neutrófilos são atraídos para o sítio e liberam enzimas que danificam o te-

cido renal e pulmonar. O diagnóstico de SG é apoiado pela detecção de anticorpos e complemento ligados às membranas basais, em testes com anticorpos fluorescentes. Por tratar-se de uma doença de rápida progressão, frequentemente fatal, o tratamento, incluindo troca de plasma para remoção dos anticorpos e o uso de fármacos imunossupressores, deve ser instituído prontamente.

6. Granulomatose de Wegener – O principal achado patológico dessa doença é uma vasculite granulomatosa necrosante que afeta principalmente os tratos respiratório superior e inferior e os rins. Achados clínicos comuns incluem sinusite, otite média, tosse, produção de escarro e artrite. A glomerulonefrite é uma das principais características desta doença. O diagnóstico baseia-se na observação de anticorpos citoplasmáticos antineutrofílicos (ANCA, do inglês, *antineutrophil cytoplasmic antibodies*) no soro do paciente. A terapia imunossupressora com ciclofosfamida e prednisona é efetiva.

7. Outras doenças vasculares do colágeno – Outras doenças dessa categoria incluem espondilite anquilosante, muito comum em indivíduos portadores do gene HLA-B27, poliomiosite-dermatomiosite, escleroderma, periarterite nodosa e síndrome de Sjögren.

Tratamento

A base conceitual para o tratamento de doenças autoimunes consiste em reduzir a resposta imune do paciente o suficiente a fim de eliminar os sintomas. Corticosteroides, como a prednisona, são o suporte principal do tratamento, podendo ser adicionados antimetabólitos, como azatioprina

e metotrexato. Estes últimos são análogos de nucleosídeos que inibem a síntese de DNA nas células imunes. A terapia imunossupressora deve ser administrada com cautela devido ao risco de infecções oportunistas.

Dois abordagens terapêuticas, que não envolvem supressão sistêmica do sistema imune, incluem anticorpos contra TNF e do receptor solúvel de TNF, que atua como isca. Infliximab e adalimumab (anticorpos contra TNF), assim como etanercept (receptor de TNF) mostraram-se eficazes contra a inflamação articular da artrite reumatoide. Contudo, essas terapias anti-TNF aumentam o risco de tuberculose e as infecções de pele e tecidos moles causadas por bactérias piogênicas.

Certas doenças autoimunes mediadas por anticorpos, como a síndrome de Guillain-Barré e miastenia gravis, podem ser tratadas por plasmaferese, que remove os anticorpos autoimunes, ou com altas doses de um *pool* de IgGs de doadores saudáveis. Uma hipótese em relação ao mecanismo de ação da IgG intravenosa em alta dose é que ela se liga a receptores de Fc na superfície de neutrófilos e bloqueia a ligação dos complexos imunes que os ativam. Outra hipótese é que o excesso de IgG satura o receptor FcRn na superfície de células endoteliais vasculares, acelerando o catabolismo de IgG e reduzindo a concentração de anticorpos autoimunes.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Imunologia) e Teste seu conhecimento.

ANTÍGENOS ASSOCIADOS A TUMORES

Animais portando um tumor maligno induzido por compostos químicos ou vírus podem desenvolver uma resposta imune contra esse tumor, promovendo sua **regressão**. Durante a transformação neoplásica, **novos antígenos**, denominados **antígenos associados a tumores (TAA**, do inglês, *tumor associated antigens*), desenvolvem-se na superfície celular, sendo tais células reconhecidas pelo hospedeiro como “não próprias”. Uma resposta imune, então, provoca a regressão do tumor.

Os TAAs são altamente específicos em tumores quimicamente induzidos, em animais experimentais; isto é, células de um tumor possuirão TAAs distintos de células de outro tumor, mesmo quando eles ocorrem em um mesmo animal. Ao contrário, tumores induzidos por vírus possuem TAAs que exibem reações cruzadas com outro tumor, caso esse tumor seja induzido pelo mesmo vírus. Os TAAs de células tumorais induzidas por diferentes vírus não exibem reação cruzada.

MECANISMO DE IMUNIDADE AO TUMOR

Reações mediadas por células atacam as células tumorais “não próprias”, limitando sua proliferação. Tais respostas imunes provavelmente atuam como um sistema de **vigilância** que detecta e elimina novos clones de células neoplásicas. De maneira geral, a resposta imune contra células tumorais é fraca, podendo ser sobrepujada experimentalmente por uma grande dose de células tumorais. Algumas células tumorais escapam da vigilância por um mecanismo de “modulação”, isto é, internalizando os antígenos de superfície, de modo que esses antígenos deixem de apresentar um alvo para o ataque imunológico.

In vitro, as respostas imunes que afetam células tumorais incluem células *natural killer* (NK), que atuam na ausência de anticorpos; células *killer* (K), que medeiam a citólise de-

pendente de anticorpos (citotoxicidade celular dependente de anticorpos); células T citotóxicas e macrófagos ativados. De que forma tais repostas imunes atuam, *in vivo*, na prevenção e no controle de tumores ainda é desconhecido.

Antígenos tumorais podem também estimular a produção de anticorpos específicos. Alguns desses anticorpos são citotóxicos, porém outros, denominados anticorpos bloqueadores, intensificam o crescimento do tumor, talvez por meio do bloqueio do reconhecimento de antígenos tumorais por meio do hospedeiro. Tumores humanos que surgem espontaneamente podem apresentar novos antígenos de superfície celular, contra os quais o hospedeiro desenvolve anticorpos citotóxicos e respostas imunes mediadas por células. A intensificação de tais respostas pode conter o crescimento de alguns tumores. Por exemplo, a administração da vacina BCG (bacilo de Calmette-Guérin, micobactéria bovina) em melanomas de superfície pode promover uma regressão parcial. Imunomoduladores, como interleucinas e interferons também estão sendo testados com tais finalidades. Uma interleucina, o fator- α de necrose tumoral (caquectina), é experimentalmente eficaz contra uma variedade de tumores sólidos (ver Capítulo 58). Além disso, linfócitos ativados por interleucina-2 (células *killer* ativadas por linfocina [LAK, do inglês, *lymphokine-activated killer*]) podem ser úteis na imunoterapia contra o câncer.

Outra abordagem da imunoterapia contra o câncer envolve o uso de linfócitos infiltrantes de tumores (TIL, do inglês, *tumor-infiltrating lymphocytes*). Tal abordagem baseia-se na observação de que alguns cânceres são infiltrados por linfócitos (células NK e células T citotóxicas) que parecem estar tentando destruir as células cancerosas. Esses linfócitos são recuperados de um câncer removido cirurgicamente, cultivados em culturas celulares até atingirem grandes números, ativados por interleucina-2 e reintroduzidos no paciente, na

expectativa de que as células TIL “fixem residência” nas células cancerosas, matando-as.

ANTÍGENO CARCINOEMBRIÓNÁRIO E ALFA-FETOPROTEÍNA

Alguns tumores humanos contém antígenos que normalmente são encontrados em células fetais, mas não em células adultas.

(1) O **antígeno carcinoembrionário** circula em concentrações elevadas no soro de vários paciente com carcinoma de cólon, pâncreas, mama ou fígado. No feto, esse antígeno é encontrado no intestino, fígado e pâncreas, estando em baixas concentrações em soros normais. A detecção de tal antígeno (por radioimunoensaio) não tem utilidade diagnóstica, mas pode ser útil no controle de tais tumores. Quando sua concentração declina após uma cirurgia, sugere-se que o tumor não está disseminando-se. Contrariamente, uma elevação na concentração do antígeno carcinoembrionário em pacientes submetidos à ressecção de carcinoma de cólon sugere recorrência ou disseminação do tumor.

(2) A **alfa-fetoproteína** é encontrada em concentrações elevadas em soros de pacientes com hepatoma, sendo utilizada como um marcador dessa doença. É produzida pelo fígado fetal, sendo encontrada em baixas concentrações em alguns soros normais. No entanto, por ser inespecífica, tal proteína é observada em várias outras doenças malignas ou não.

Anticorpos monoclonais dirigidos contra novos antígenos de superfície de células malignas (p. ex., linfomas de célula B) podem se úteis no diagnóstico. Anticorpos monoclonais acoplados a toxinas, como toxina diftérica ou ricina, um produto da planta *Ricinus*, são capazes de matar células tumorais *in vitro*, podendo, algum dia, serem úteis na terapia contra o câncer.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Imunologia) e Teste seu conhecimento.

A imunodeficiência pode ocorrer em qualquer um dos quatro principais componentes do sistema imune: (1) células B (anticorpos), (2) células T, (3) complemento e (4) fagócitos. As deficiências podem ser congênitas ou adquiridas (Tabela 68-1). Clinicamente, infecções recorrentes ou oportunistas são comumente observadas. **Infecções recorrentes por bactérias piogênicas, por exemplo, estafilococos, indicam deficiência de células B, enquanto infecções recorrentes por determinados fungos, vírus ou protozoários indicam deficiência de células T.**

IMUNODEFICIÊNCIAS CONGÊNITAS

Deficiências de células B

A. Hipogamaglobulinemia associada ao X (agamaglobulinemia de Bruton)

Concentrações muito baixas de todas as imunoglobulinas (IgG, IgA, IgM, IgD e IgE) e uma virtual **ausência de células B** são observadas em **meninos** jovens; portadoras femininas são imunologicamente normais. Células pré-B encontram-se presentes, mas não se diferenciam em células B. Essa falha é causada por uma mutação no gene codificador da tirosina quinase, uma importante proteína de transdução de sinal. A imunidade mediada por células encontra-se relativamente normal. Clinicamente, infecções recorrentes por bactérias piogênicas, por exemplo, otite média, sinusite e pneumonia causada por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* ocorrem em bebês com cerca de seis meses de idade, quando anticorpos maternos não se encontram mais presentes em quantidade suficiente para promover a proteção. O tratamento com um *pool* de gamaglobulinas reduz o número de infecções.

B. Deficiências seletivas de imunoglobulinas

A deficiência de IgA é a **mais comum** das deficiências seletivas de imunoglobulinas; deficiências de IgG e IgM são mais raras. Pacientes com deficiência de IgA tipicamente apresentam infecções recorrentes de sinus e pulmões. (Contudo, alguns indivíduos com deficiência de IgA não apresentam infecções frequentes, possivelmente porque suas concentrações de IgG e IgM conferem proteção.) A causa da deficiência de IgA pode ser uma incapacidade de mudança do gene de cadeia pesada, porque as quantidades de IgG e IgM são normais. Pacientes com deficiência de IgA não devem ser tratados com preparações de gamaglobulina, uma vez que tais pacientes podem formar anticorpos contra a IgA exógena e, por reação cruzada, depletar sua concentração já baixa de IgA.

Pacientes com deficiência seletiva de IgM ou deficiência de uma ou mais subclasses de IgG também apresentam infecções sinopulmonares recorrentes, causadas por bactérias piogênicas, como *S. pneumoniae*, *H. influenzae* ou *Staphylococcus aureus*.

Deficiências de Células T

A. Aplasia tímica (síndrome de DiGeorge)

Diversas infecções virais, fúngicas ou por protozoários ocorrem em bebês infectados precocemente na vida, como resultado de um profundo **déficit de células T**. Pneumonia por *Pneumocystis carinii* e monilíase por *Candida albicans* são duas infecções comuns nesses pacientes. A produção de anticorpos pode estar reduzida ou normal. Quando reduzida, infecções severas por bactérias piogênicas podem ocorrer.

Tanto o **timo como a paratireoide não se desenvolvem adequadamente** como resultado de um defeito na

Tabela 68-1 Importantes imunodeficiências congênitas

Componente deficiente e denominação da doença	Deficiência específica	Defeito molecular	Características clínicas
Célula B			
Associada ao X (de Bruton)	Ausência de células B; concentrações de Ig muito baixas	Tirosina quinase mutante	Infecções piogênicas
Seletiva de IgA	Concentrações de IgA muito baixas	Incapacidade de mudança do gene da cadeia pesada	Infecções de sinos e pulmões
Célula T			
Aplasia tímica (de DiGeorge)	Ausência de células T	Desenvolvimento defectivo de bolsas faríngeas; não é doença genética	Infecções virais, fúngicas e por protozoários; tetania
Candidíase mucocutânea crônica	Resposta deficiente de células T contra <i>Candida</i>	Desconhecido	Infecções da pele e membranas mucosas por <i>Candida</i>
Combinada de células B e T			
Imunodeficiência combinada severa (SCID)	Deficiência nas funções de células B e células T	Receptor de IL-2 defectivo, recombinases defectivas, quinases defectivas, ausência de proteínas do MHC de classe II, ou deficiência de ADA ou PNP	Infecções bacterianas, virais, fúngicas e por protozoários
Complemento			
Angioedema hereditário	Deficiência do inibidor de protease C1	Produção exacerbada de C3a, C4a e C5a	Edema, especialmente edema de laringe
C3b	Insuficiência de C3	Desconhecido	Infecções piogênicas, especialmente por <i>S. aureus</i>
C6,7,8	Insuficiência de C6,7,8	Desconhecido	Infecções por <i>Neisseria</i>
Fagócitos			
Doença granulomatosa crônica	Atividade bactericida defectiva devido a ausência da explosão oxidativa	Atividade deficiente de NADPH oxidase	Infecções piogênicas, especialmente por <i>S. aureus</i>

terceira e quarta bolsas faríngeas. O sintoma mais comum apresentado é a **tetania decorrente da hipocalcemia**, causada por hipoparatiroidismo. Outras anomalias congênitas são comuns. Um transplante de timo fetal pode reconstituir a imunidade mediada por células T. O timo de uma criança com idade acima de 14 semanas não deve ser utilizado, uma vez que pode ocorrer uma reação de enxerto-*versus*-hospedeiro.

B. Candidíase mucocutânea crônica

Nesta doença, a pele e as membranas mucosas da criança são infectadas por *C. albicans* que, em indivíduos imunocompetentes, é um membro não patogênico da microbiota normal. Essas crianças apresentam uma deficiência de células T **especificamente** contra esse organismo; outras funções das células T e células B são normais. O tratamento consiste principalmente no uso de fármacos antifúngicos.

C. Síndrome de hiper-IgM

Nesta síndrome, infecções recorrentes e severas por bactérias piogênicas, semelhantes àquelas observadas na hipogamaglo-

bulinemia associada ao X, ocorrem precocemente na vida. Os pacientes apresentam alta concentração de IgM, porém baixa de IgG, IgA e IgE. Exibem números normais de células T e células B. Embora as principais manifestações dessa síndrome sejam alterações nos anticorpos, a mutação ocorre no gene codificador do ligante de CD40 das células T auxiliares CD4-positivas. Como resultado, as células T auxiliares apresentam um defeito na proteínas de superfície (ligante de CD40) que interage com CD40 na superfície da célula B. A impossibilidade de interagir adequadamente com CD40 resulta em uma incapacidade de a célula B alterar a produção de IgM por outras classes de anticorpos. O tratamento com um *pool* de gamaglobulinas resulta em menor número de infecções.

D. Deficiência do receptor de interleucina-12

Pacientes com deficiência do receptor de IL-12 apresentam infecções disseminadas por micobactérias. A ausência do receptor impede que IL-12 inicie uma resposta de Th-1, necessária para limitar as infecções micobacterianas.

Deficiências combinadas de células B e células T

A. Doença da imunodeficiência combinada severa (SCID)

Infecções recorrentes causadas por bactérias, vírus, fungos e protozoários ocorrem precocemente na infância (aos três meses de idade), porque as células B e as células T são deficientes. Em algumas crianças, as células B e T estão ausentes; em outras, o número de células é normal, porém estas não atuam adequadamente. As concentrações de imunoglobulinas são muito baixas e as amígdalas e linfonodos estão ausentes. A pneumonia por *Pneumocystis* é a infecção mais comum nestas crianças. Infecções causadas por *C. albicans* e vírus como varicela-zoster, citomegalovírus e vírus sincicial respiratório, são comuns e frequentemente fatais.

Este é um grupo de doenças hereditárias, todas decorrentes de um defeito na diferenciação de uma célula-tronco inicial. Existem dois tipos: associada ao X e autossômica; a forma associada ao X constitui cerca de 75% dos casos. Alguns pacientes com SCID associada ao X apresentam um defeito no receptor de IL-2 nas células T. Estas são desprovidas da cadeia γ do receptor de IL-2, a qual é essencial para o desenvolvimento de células T. Essa é a forma mais comum de SCID nos Estados Unidos. Alguns pacientes com a forma autossômica apresentam uma mutação no gene codificador de uma tirosina quinase, denominada ZAP-70, que desempenha um papel na transdução de sinal em células T. Outra forma autossômica exibe mutações no gene de uma quinase distinta, denominada Janus quinase 3. Outros pacientes com SCID na forma autossômica apresentam uma mutação nos genes RAG-1 ou RAG-2, que codificam enzimas recombinase que catalisam a recombinação do DNA necessária à formação do receptor de antígeno de célula T e do monômero IgM na célula B que atua como o receptor de antígeno.

Uma vez que a imunidade encontra-se profundamente deprimida, essas crianças devem ser protegidas da exposição a micro-organismos, sendo geralmente mantidas confinadas em uma “bolha” plástica. Vacinas virais vivas atenuadas não devem ser administradas. O transplante de medula óssea pode restaurar a imunidade. É interessante que, pelo fato de as crianças com SCID não rejeitarem aloenxertos, os transplantes de medula óssea não requerem fármacos imunossupressores.

Pacientes com ausência hereditária de **adenosina desaminase (ADA)** e **purina nucleosídeo fosforilase (PNP)** podem apresentar deficiência severa de células B e células T, causando SCID, embora algumas exibam apenas disfunção leve. A ausência dessas enzimas resulta em um acúmulo de dATP, um inibidor da ribonucleotídeo redutase, e uma consequente redução nos precursores de desoxinucleosídeo trifosfato do DNA. Isso reduz a formação de precursores de células B e células T na medula óssea. O transplante de medula óssea pode ser útil. Injeções de ADA conjugada a polietilenoglicol reduzem o número e a gravidade das infecções.

Vários pacientes com deficiência de ADA foram beneficiados com a terapia gênica. Um vetor retroviral carreando um cópia normal do gene ADA infecta as células de medula óssea do paciente. O gene ADA torna-se funcional no interior de algumas dessas células, com melhora do estado imune do paciente.

Pacientes com a **síndrome do linfócito nu** exibem os sinais e sintomas de uma imunodeficiência combinada severa e são especialmente suscetíveis a infecções virais. Esses pacientes apresentam proteínas do MHC de classe I ou II defectivas, ou ambas. Mutações que resultam na incapacidade de sintetizar um fator de transcrição necessário à síntese do mRNA de proteínas do MHC de classe II são uma importante causa da impossibilidade de produzir tais proteínas. Mutações no gene codificador da proteína TAP foram identificadas como uma causa da incapacidade de apresentar antígenos associados a proteínas do MHC de classe I. (A proteína transportadora TAP é descrita na página 413.)

B. Síndrome de Wiskott-Aldrich

Infecções piogênicas recorrentes, eczema e sangramentos causados por trombocitopenia caracterizam esta síndrome. Esses sintomas tipicamente surgem durante o primeiro ano de vida. Trata-se de uma doença associada ao X e ocorre, portanto, apenas em crianças do sexo masculino. O defeito mais importante consiste na incapacidade de montar uma resposta de IgM contra polissacarídeos capsulares de bactérias, como pneumococos. As concentrações de IgG e IgA são normais, porém a imunidade mediada por células é variável. Aparentemente, o defeito está relacionado à capacidade de as células T auxiliarem as células B. O gene mutante codifica uma proteína envolvida na montagem do filamento de actina. O transplante de medula óssea pode ser útil.

C. Ataxia-telangiectasia

Nesta doença, ataxia (incoordenação), telangiectasia (aumento dos pequenos vasos sanguíneos das conjuntivas e pele) e infecções recorrentes surgem ao redor dos dois anos de idade. Esta é uma doença autossômica recessiva causada por mutações nos genes que codificam enzimas de reparo de DNA. Linfopenia e deficiência de IgA comumente ocorrem. O tratamento desenvolvido para corrigir a imunodeficiência não foi bem-sucedido.

Deficiências do complemento

A. Angioedema hereditário

Doença autossômica dominante incomum, causada por uma deficiência no inibidor de C1. Na ausência do inibidor, C1 continua a atuar sobre C4, gerando C4a e, subsequentemente, componentes vasoativos adicionais, como C3a e C5a. Isso leva à permeabilidade capilar e edema em vários órgãos. O edema de laringe pode ser fatal. Fármacos esteroides, como oximetolona e danazol, podem ser úteis no aumento da concentração do inibidor de C1.

B. Infecções recorrentes

Pacientes com deficiências de C1, C3 ou C5, ou dos componentes tardios C6, C7 ou C8, apresentam maior suscetibilidade a infecções bacterianas. Pacientes com deficiência de C3 são particularmente suscetíveis à sépsis por bactérias piogênicas, como *S. aureus*. Aqueles com concentrações reduzidas de C6, C7 ou C8 são especialmente propensos à bacteremia por *Neisseria meningitidis* ou *Neisseria gonorrhoeae*.

C. Doenças autoimunes

Pacientes com deficiências de C2 e C4 apresentam doenças similares ao lúpus eritematoso sistêmico ou outras doenças autoimunes. A deficiência de C2 consiste no defeito mais comum do complemento, sendo frequentemente assintomática.

D. Hemoglobínúria paroxística noturna

Doença rara caracterizada por episódios de eliminação de urina marrom (hemoglobínúria), particularmente ao levantar-se. A hemoglobínúria deve-se à hemólise mediada pelo complemento. Isso ocorre especialmente à noite, uma vez que a concentração mais baixa de oxigênio no sangue durante o sono aumenta a suscetibilidade das hemácias à lise. A hemólise ocorre porque há uma deficiência do fator acelerador de decaimento (DAF, do inglês, *decay-accelerating factor*) na superfície dos precursores de células sanguíneas, levando a uma maior ativação do complemento (ver Capítulo 63). Esses pacientes exibem um defeito no gene que codifica as moléculas que ancoram DAF e outras proteínas na membrana celular. Não há tratamento específico. Ferro pode ser administrado para a anemia, e a prednisona pode ser útil.

Deficiências de Fagócitos

A. Doença granulomatosa crônica (DGC)

Pacientes com esta doença são muito suscetíveis a infecções oportunistas por certas bactérias e fungos, por exemplo, *S. aureus*, bacilos gram-negativos intestinais, especialmente *Serratia* e *Burkholderia*, e *Aspergillus fumigatus*. Infecções recorrentes por bactérias catalase-positivas, como estafilococos, são comuns nesses pacientes; enquanto infecções por bactérias catalase-negativas, como estreptococos, são raras. Infecções virais, por micobactérias e por protozoários não representam uma importante preocupação. Em 60-80% dos casos, há uma doença associada ao X que surge aproximadamente aos dois anos de idade. (Nos demais pacientes, a doença é autossômica.)

A DGC deve-se a um defeito na atividade microbicida intracelular de neutrófilos que resulta da **ausência** da atividade da **NADPH oxidase** (ou enzimas similares). Como resultado, não são produzidos peróxido de hidrogênio ou superóxidos (i.e., não ocorre explosão oxidativa), e os organismos, embora ingeridos, não são mortos. As funções de células B e células T geralmente são normais. Em laboratório, o diagnóstico pode ser confirmado pelo teste de redução do

corante **tetrazólio de nitroazul** ou pelo teste de diclorofluoresceína (DCF). O teste de DCF é o mais informativo destes, uma vez que a análise é realizada por citometria de fluxo, que fornece informações referentes à capacidade oxidativa de células individuais. Por exemplo, em mães de meninos com DGC que são portadoras, metade de seus neutrófilos exibe atividade oxidativa normal, uma vez que o cromossomo X carreando o gene mutante foi inativado, enquanto a outra metade não exibe atividade oxidativa, porque o cromossomo X carreando o gene normal foi inativado.

O tratamento rápido e agressivo da infecção com antibióticos apropriados é importante. A quimioprofilaxia utilizando trimetoprim-sulfametoxazol pode reduzir o número de infecções. Interferon gama reduz significativamente a frequência de infecções recorrentes, provavelmente porque aumenta a fagocitose por macrófagos.

A denominação doença granulomatosa crônica deve-se aos granulomas amplamente disseminados observados nestes pacientes, mesmo na ausência de infecção clinicamente aparente. Esses granulomas podem tornar-se grandes o suficiente para causar obstrução do estômago, esôfago ou bexiga. A causa desses granulomas é desconhecida.

B. Síndrome de Chédiak-higashi

Nesta doença autossômica recessiva, ocorrem infecções piogênicas recorrentes causadas principalmente por estafilococos e estreptococos. É decorrente da incapacidade de os **lisossomos** dos neutrófilos fundirem-se aos fagossomos. As enzimas degradativas dos lisossomos, portanto, não se encontram disponíveis para matar os organismos ingeridos. São observadas grandes inclusões granulares, compostas por lisossomos anormais. Além disso, os neutrófilos não atuam corretamente durante a quimiotaxia, como resultado de microtúbulos defeituosos. Nessa doença, o gene mutante codifica uma proteína citoplasmática envolvida no transporte proteico. A formação de peróxido e superóxido é normal, assim como as funções de células B e células T. O tratamento envolve fármacos antimicrobianos. Não há terapia útil para o defeito de fagócitos.

C. Síndrome de Jó (Síndrome de Hiper-IgE)

Pacientes com esta síndrome apresentam abscessos estafilocócicos “frios”¹, eczema, efeitos esqueléticos e altas concentrações de IgE.

O principal defeito imunológico consiste em uma incapacidade de células T auxiliares produzirem interferon gama, reduzindo a capacidade dos macrófagos matarem as bactérias. Isso leva a um aumento de células Th-2 e, como consequência, uma alta concentração de IgE. O aumento de IgEs provoca liberação de histamina, que bloqueia determinados aspectos da resposta inflamatória, e por isso, os abscessos “frios”. A histamina também inibe a quimiotaxia

¹ “Frios” refere-se à ausência de inflamação das lesões, isto é, as lesões não são quentes e avermelhadas.

de neutrófilos, outra característica desta síndrome. O tratamento consiste no uso de fármacos antimicrobianos.

D. Síndrome da deficiência de adesão de leucócitos

Pacientes com esta síndrome apresentam graves infecções piogênicas precocemente na vida, pois exibem proteínas de adesão (LFA-1) defectivas na superfície dos fagócitos. É uma doença autossômica recessiva onde há uma mutação no gene codificador da cadeia β de uma integrina que medeia a adesão. Como resultado, os neutrófilos aderem-se fracamente às superfícies das células endoteliais e a fagocitose das bactérias é inadequada.

E. Neutropenia cíclica

Nesta doença autossômica dominante, os pacientes exibem contagem de neutrófilos muito baixa (inferior a $200/\mu\text{L}$) por três a seis dias de um ciclo de 21 dias. Durante o estágio neutropênico, os pacientes são suscetíveis a infecções bacterianas de risco à vida, contudo, quando as contagens de neutrófilos são normais, deixam de ser suscetíveis. Mutações no gene codificador da elastase neutrofilica foram identificadas nestes pacientes, porém é incerto de que forma essas mutações contribuem para a natureza cíclica da doença. Há uma hipótese de que a produção irregular do fator de estimulação de colônias de granulócitos pode desempenhar um papel no aspecto cíclico da doença.

F. Deficiência de mieloperoxidase

A deficiência de mieloperoxidase (quantidade reduzida ou atividade reduzida) é bastante comum, mas exibe pouca importância clínica. Surpreendentemente, a maioria dos pacientes com esta deficiência não exibe aumento significativo de doenças infecciosas. A mieloperoxidase catalisa a produção de hipoclorito, importante agente microbicida, de modo que um aumento de infecções seria esperado. Todavia, outros mecanismos de morte intracelular encontram-se intactos e devem ser suficientes para matar os micróbios ingeridos.

G. Deficiência do receptor de interferon gama

Pacientes com esta deficiência apresentam infecções severas por micobactérias atípicas ou pelo bacilo de Calmette-Guérin (BCG), a micobactéria atenuada da vacina BCG. Tais pacientes apresentam mutação no gene codificador da porção de ligação ao ligante ou da porção de transdução de sinal do receptor de interferon gama. Como resultado, os macrófagos não são ativados e ocorrem graves infecções micobacterianas. Defeitos na produção de interleucina-12 ou do receptor de interleucina-12 causam o mesmo quadro clínico.

IMUNODEFICIÊNCIAS ADQUIRIDAS

Deficiências de células B

A. Hipogamaglobulinemia comum variável

Os pacientes apresentam infecções recorrentes causadas por bactérias piogênicas, por exemplo, sinusite e pneumonia

causadas por bactérias piogênicas como *S. pneumoniae* e *H. influenzae*. As infecções geralmente ocorrem em indivíduos com idades entre 15 e 35 anos. O número de células B é geralmente normal, porém a capacidade de sintetizar IgG (e outras imunoglobulinas) encontra-se significativamente reduzida. A imunidade mediada por células é geralmente normal. A causa da disfunção na produção de IgG é desconhecida, porém aparentemente deve-se a uma sinalização defectiva de células T. A administração mensal de gamaglobulina intravenosa reduz o número de infecções.

B. Má nutrição

A má nutrição severa pode reduzir o suprimento de aminoácidos, reduzindo-se assim, a síntese de IgG, o que predispõe a infecções por bactérias piogênicas.

Deficiências de células T

A. Síndrome da imunodeficiência adquirida

Pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) apresentam infecções oportunistas causadas por determinadas bactérias, vírus, fungos, e protozoários (p. ex., *Mycobacterium avium-intracellulare*, herpesvírus, *C. albicans*, e *P. carinii*). Isso se deve aos números significativamente reduzidos de células T auxiliares em decorrência da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV, ver Capítulo 45), um retrovírus. Esse vírus infecta e mata especificamente células portando a proteína CD4 como receptor de superfície. A resposta a imunizações específicas é fraca, fato atribuído à perda da atividade de células T auxiliares. Pacientes com AIDS também exibem alta incidência de tumores, como linfomas, que podem ser o resultado de uma disfunção da vigilância imune. Ver, no Capítulo 45, informações sobre tratamento e prevenção.

B. Sarampo

Pacientes com sarampo apresentam supressão transitória da hipersensibilidade tardia, conforme evidenciado pela perda de reatividade no teste cutâneo de PPD. A tuberculose quiescente pode tornar-se ativa. Nesses pacientes, a atividade de células T encontra-se alterada, porém as imunoglobulinas são normais.

Deficiências do complemento

A. Insuficiência hepática

A insuficiência hepática causada por cirrose alcoólica ou por hepatite B ou C crônicas pode reduzir a síntese de proteínas do complemento pelo fígado a um nível em que graves infecções piogênicas podem ocorrer.

B. Má nutrição

A má nutrição severa pode reduzir o suprimento de aminoácidos, reduzindo, assim, a síntese de proteínas do complemento pelo fígado. Isso predispõe a infecções por bactérias piogênicas.

Deficiências de fagócitos

A. Neutropenia

Pacientes com neutropenia apresentam infecções severas por bactérias piogênicas, como *S. aureus* e *S. pneumoniae*, e bacilos gram-negativos intestinais. Contagens de neutrófilos inferiores a 500/ μ L predispõem a tais infecções. Causas comuns de neutropenia incluem fármacos citotóxicos, como aquelas utilizadas na quimioterapia contra câncer; leucemia, na qual a medula óssea é “substituída” por células leucêmicas; havendo a destruição autoimune dos neutrófilos. Ciprofloxacina é utilizada como tentativa de prevenir infecções em pacientes neutropênicos.

Síndrome da fadiga crônica (síndrome da disfunção imune de fadiga crônica)

O achado predominante em pacientes com a síndrome da fadiga crônica (SFC) consiste em fadiga persistente e debilitante, que perdura por pelo menos seis meses e não é aliviada pelo repouso. Uma vez que a fadiga é um sintoma inespecífico, todas as demais causas de fadiga, incluindo as físicas (p. ex., câncer, doença autoimune e infecção) e psiquiátricas (p. ex., depressão e neurose), assim como o

uso prolongado de fármacos (p. ex., tranquilizantes), devem ser excluídas. A causa da SFC é desconhecida; tentativas de isolar um organismo causal a partir desses pacientes falharam. A sugestão de uma relação entre SFC e infecção crônica pelo vírus Epstein-Barr permanece pouco fundamentada.

Há uma similaridade entre os sintomas da SFC e os sintomas que ocorrem quando interferon alfa ou interleucina-2 são administrados a pacientes. Anomalias de vários componentes do sistema imune foram relatadas, por exemplo, perda da reatividade de hipersensibilidade tardia em testes cutâneos e concentrações aumentadas de células T citotóxicas, embora não tenham sugerido achados definitivos. Não há teste laboratorial específico para SFC. A abordagem terapêutica envolve o tratamento dos sintomas. O tratamento com diversos fármacos antimicrobianos, como aciclovir, cetocanazol e gamaglobulina, não apresentou efeito.

QUESTÕES PARA ESTUDO

As questões sobre tópicos discutidos neste capítulo podem ser encontradas nos itens Questões para estudo (Imunologia) e Teste seu conhecimento.

PARTE VIII

Ectoparasitas

69

Ectoparasitas que Causam Doenças Humanas

Ectoparasitas são organismos encontrados sobre a pele ou apenas em suas camadas superficiais. Ecto é um prefixo que significa externo. Virtualmente, todos os ectoparasitas são artrópodes, isto é, são invertebrados com exoesqueleto de quitina.

Os ectoparasitas responsáveis por doenças humanas classificam-se em duas categorias principais: insetos (artrópodes com seis patas) e aracnídeos (artrópodes com oito patas). Os ectoparasitas discutidos neste capítulo incluem insetos, como piolhos, moscas e percevejos, e aracnídeos, como ácaros, carrapatos e aranhas.

Diversos artrópodes são vetores que transmitem organismos responsáveis por importantes doenças infecciosas. Um exemplo bem conhecido é o carrapato *Ixodes*, o qual transmite *Borrelia burgdorferi*, o agente da doença de Lyme. A Tabela XI-3 descreve os vetores de importância médica. Contudo, neste capítulo, os artrópodes serão discutidos não como vetores, mas como a causa da própria doença. A Tabela 69-1 resume as características comuns de doenças causadas pelos ectoparasitas descritos neste capítulo.

INSETOS

Piolhos

A. Doença

A pediculose é causada por duas espécies de piolhos: *Pediculus humanus* e *Phthirus pubis*. *Pediculus humanus* possui duas subespécies: *Pediculus humanus capitus* (piolho da cabeça), que afeta principalmente o couro cabeludo, e *Pediculus humanus corporis* (piolho corporal), que afeta principalmente o tronco. *Phthirus pubis* (piolho pubiano) afeta principalmente a região genital, porém as axilas e as sobrancelhas podem também ser envolvidas.

Observe que o piolho corporal é vetor de diversos patógenos humanos, principalmente *Rickettsia prowazekii*, a cau-

sa do tifo epidêmico, enquanto o piolho de cabeça e o piolho pubiano não são vetores de doença humana.

B. Propriedades importantes

Piolhos são de fácil visualização, apresentando comprimento aproximado de 2-4 mm. Possuem seis patas com garras por meio das quais aderem-se aos pelos e à pele (ver Prancha Colorida 68). *Pediculus* exhibe corpo alongado, enquanto *Phthirus* apresenta corpo curto e assemelha-se a um caranguejo, daí seu o apelido de piolho-caranguejo. Indivíduos infectados por *Phthirus* são referidos como acometidos por “caranguejos”.

Lêndeas são os ovos do piolho, tipicamente encontradas aderidas ao pedículo piloso (ver Prancha Colorida 69). São brancas e visíveis a olho nu. As lêndeas do piolho corporal frequentemente encontram-se aderidas às fibras das vestimentas.

C. Transmissão

Piolhos de cabeça são transmitidos principalmente por fômites, como chapéus, pentes e toalhas. São especialmente comuns em ambientes escolares. Os piolhos corporais vivem principalmente na indumentária, sendo transmitidos pelas roupas ou pelo contato pessoal. Os piolhos corporais deixam as roupas quando requerem um repasto sanguíneo. Piolhos pubianos são transmitidos principalmente por contato sexual.

Infestações disseminadas por piolhos corporais ocorrem quando a higiene pessoal é inadequada, por exemplo, durante períodos de guerra ou em campos de refugiados superpopulosos.

D. Patogênese

Piolhos adultos são hematófagos e, durante o processo, injetam saliva na pele, induzindo uma resposta de hipersensibilidade e, como consequência, provocando pruridos.

Tabela 69-1 Importantes ectoparasitas que causam doenças humanas

Nome do organismo		Características comuns da doença
Insetos		
1. Piolhos	<i>Pediculus humanus</i> (piolho da cabeça ou corporal)	Pruridos no couro cabeludo ou tronco; lêndeas observadas no pedículo piloso
	<i>Phthirus pubis</i> (piolho pubiano)	Pruridos na região pubiana; lêndeas observadas no pedículo piloso
2. Moscas	<i>Dermatobia hominis</i> (mosca-do-berne)	Nódulo pruriginoso, doloroso e eritematoso; larvas podem ser observadas emergindo do nódulo
3. Percevejos	<i>Cimex lectularius</i> (percevejo comum)	Pápula eritematosa pruriginosa
Aracnídeos		
1. Ácaros	<i>Sarcoptes scabiei</i> (ácaro da sarna)	Pápulas eritematosas pruriginosas e trilhas lineares
2. Carrapatos	Espécies de <i>Dermacentor</i>	Paralisia ascendente
3. Aranhas	<i>Latrodectus mactans</i> (aranha viúva negra)	Dor severa e espasmos musculares
	<i>Loxosceles reclusa</i> (aranha reclusa marrom)	Úlcera necrótica

E. Achados clínicos

O prurido é o principal sintoma. Escoriações podem resultar do ato de coçar, podendo ocorrer infecções bacterianas secundárias. Na pediculose capitis, os piolhos adultos frequentemente são de difícil visualização, embora as lêndeas sejam facilmente visualizadas. Na pediculose corporal, os piolhos adultos localizam-se principalmente nas roupas e não no corpo. Na pediculose pubiana, os piolhos adultos e as lêndeas podem ser observadas aderidos aos pelos.

F. Diagnóstico laboratorial

O laboratório não está envolvido no diagnóstico. Lêndeas fluorescem sob a luz ultravioleta da “lâmpada de Wood”, que pode ser utilizada para a varredura dos cabelos de grande número de indivíduos.

G. Tratamento

Permetrina (Nix, RID) é o tratamento de escolha por ser tanto pediculocida como ovicida. Lêndeas são removidas pelo uso de pente fino. Pacientes com piolhos corporais frequentemente não requerem tratamento, porém suas vestimentas devem ser descartadas ou tratadas.

H. Prevenção

Crianças não devem compartilhar artigos de vestuário. Diversas escolas adotam a política de não permitir a presença da criança na escola até que se apresente livre de lêndeas, embora a necessidade dessa abordagem de exclusão encontre-se sob revisão. Itens pessoais de indivíduos afetados, como toalhas, pentes, escovas de cabelo, vestimentas e roupas de cama, devem ser tratados. Parceiros sexuais de indivíduos infestados por piolhos pubianos devem ser tratados e testados quanto a outras doenças sexualmente transmitidas.

Moscas**A. Doença**

A miíase é causada pela larva de diversas espécies de moscas, porém a mais bem conhecida é a mosca-do-berne, *Dermato-*

bia hominis. Larvas de mosca são também conhecidas como “vermes”. Observe que, ocasionalmente, larvas são utilizadas no debridamento de feridas que não cicatrizam, mas elas não causam miíase.

B. Propriedades importantes

As moscas que causam miíase são encontradas em todo o mundo e infestam diversos animais e também humanos. A infestação humana ocorre com maior frequência em regiões tropicais. *Dermatobia* é comum na América Central e do Sul.

C. Transmissão

A via exata da transmissão varia dependendo da espécie da mosca. Em uma das situações, a mosca adulta deposita seus ovos em um ferimento e os ovos eclodem, produzindo larvas. Em outra, a mosca deposita os ovos nas narinas, na conjuntiva ou nos lábios. Pode, ainda, ocorrer de a mosca depositar o ovo na pele intacta e a larva invadi-la.

Dermatobia é especialmente interessante pelo fato de depositar seus ovos sobre um mosquito. Quando o mosquito pica um humano, o calor da pele induz o rompimento do ovo e a larva penetra a pele no sítio da picada do mosquito.

D. Patogênese

A presença da larva no tecido induz uma resposta inflamatória.

E. Achados clínicos

A lesão característica consiste em uma pápula eritematosa dolorosa, similar a um furúnculo. A lesão pode também ser pruriginosa. A larva frequentemente pode ser observada no interior de um poro central. Alguns pacientes relatam sensação de movimento no interior da lesão. Geralmente há menção de viagem a regiões tropicais. A miíase cutânea é a forma mais comum, embora ocorram também as formas ocular, intestinal, geniturinária e cerebral.

F. Diagnóstico laboratorial

O laboratório não está envolvido no diagnóstico, exceto quanto é necessária a identificação da larva.

G. Tratamento

A remoção cirúrgica da larva é a forma mais comum de tratamento. Quando a larva é visível, pode ser realizada a extração manual. Quando a larva não é visível, o poro central pode ser recoberto com geleia de petróleo, causando, assim, anóxia à larva, o que induz sua migração para a superfície.

H. Prevenção

A prevenção envolve limitar a exposição a moscas, especialmente em áreas tropicais. Medidas gerais, como uso de vestimentas que recobrem as extremidades, de mosquiteiros e repelentes de insetos, são recomendadas.

Percevejos

Cimex lectularius é o percevejo mais comum encontrado nos Estados Unidos. Ele apresenta corpo oval marrom e comprimento de aproximadamente 5 mm. Os percevejos vivem em colchões e fendas de camas de madeira. À noite, emergem para realizar um repasto sanguíneo em humanos adormecidos. O principal sintoma é uma pápula pruriginosa causada por uma reação de hipersensibilidade às proteínas da saliva do inseto. Alguns indivíduos exibem reação discreta. Aparentemente, a picada de percevejo não transmite qualquer doença humana. Loção de calomina pode ser utilizada para aliviar o prurido. Malation e lindano podem ser utilizados no tratamento de colchões e camas.

ARACNÍDEOS

Ácaros

A. Doença

A escabiose é causada pelo ácaro da “sarna”, *Sarcoptes scabiei*.

B. Propriedades importantes

A fêmea adulta do ácaro *Sarcoptes* apresenta comprimento de aproximadamente 0,4 mm, com corpo esférico e oito patas curtas (ver Prancha Colorida 70). É encontrada em escala mundial e estima-se que várias centenas de milhões de indivíduos sejam por ela afetados ao redor do mundo.

C. Transmissão

É transmitido por contato pessoal ou fômites, como roupas, especialmente em condições de pouca higiene, por exemplo, em desabrigados ou durante períodos de guerra. Não é um vetor de outros patógenos humanos.

D. Patogênese

As lesões pruriginosas resultam de uma reação de hipersensibilidade tardia às fezes do ácaro. O ácaro localiza-se no interior do estrato córneo da epiderme.

E. Achados clínicos

As típicas lesões em indivíduos imunocompetentes são triplas ou pápulas bastante pruriginosas. Os sítios mais comuns são as mãos, os pulsos, as pregas axilares e os genitais. Áreas do corpo onde as roupas encontram-se mais justas, como ao longo da linha do cinto, estão frequentemente envolvidas. O prurido tipicamente piora à noite.

Em indivíduos imunocomprometidos, pode ocorrer extensa dermatite crostosa (escabiose norueguesa). Tais pacientes podem estar infestados por milhares de ácaros. Escoriações podem ser infectadas por *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus pyogenes*, resultando em pioderma.

F. Diagnóstico laboratorial

Exames microscópicos de raspados de pele revelam os ácaros, seus ovos ou suas fezes.

G. Tratamento

Permetrina (Elimite) é o fármaco de escolha. Esteroides tópicos são utilizados para aliviar o prurido.

H. Prevenção

A prevenção envolve o tratamento dos contatos próximos do paciente e tratamento ou descarte de fômites como roupas e toalhas.

Carrapatos

A. Doença

A paralisia por carrapato é causada por várias espécies de carrapatos, das quais as mais comuns nos Estados Unidos são espécies de *Dermacentor*. Carrapatos são vetores de várias doenças humanas, incluindo a doença de Lyme, porém, neste capítulo, discutiremos apenas a paralisia causada por uma toxina produzida pelo próprio carrapato.

B. Propriedades importantes e transmissão

Carrapatos fêmeas necessitam de repasto sanguíneo para a maturação de seus ovos e, portanto, é a fêmea que causa paralisia por carrapato, assim como atua como vetor de doenças. Carrapatos são comumente encontrados em regiões de matagais e são atraídos pelo dióxido de carbono e calor dos humanos. Os carrapatos aderem-se à pele humana por meio de sua probóscide.

Dermacentor andersoni, o carrapato-do-mato, é mais comum no oeste dos Estados Unidos, enquanto *Dermacentor variabilis*, o carrapato-do-cão, é mais comum nos Estados do leste. As duas espécies causam paralisia por carrapato. Atualmente, nos Estados Unidos, não há casos de paralisia causada por carrapatos *Ixodes*; no entanto, tais casos são relatados em outros países, especialmente na Austrália.

C. Patogênese

A paralisia é mediada por uma neurotoxina que bloqueia a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular – uma ação similar à toxina botulínica. A toxina é produzida na glândula

salivar do carrapato, o qual deve permanecer aderido onde estiver por pelo menos quatro dias antes da manifestação dos sintomas.

D. Achados clínicos

Ocorre uma paralisia ascendente, similar à síndrome de Guillain-Barré. A ataxia é um sintoma de manifestação precoce. A paralisia é simétrica e pode ascender a partir das pernas até a cabeça em algumas horas. Insuficiência respiratória e morte podem ocorrer. A recuperação ocorre tipicamente até 24 horas após a remoção do carrapato.

O carrapato frequentemente é encontrado na linha dos cabelos na região posterior do pescoço ou próximo à orelha. Crianças com idade inferior a oito anos são afetadas com maior frequência.

E. Diagnóstico laboratorial

O laboratório não está envolvido no diagnóstico.

F. Tratamento

O tratamento envolve a remoção do carrapato.

G. Prevenção

Picadas por carrapato podem ser evitadas pela aplicação de repelentes de insetos e uso de vestimentas que cobrem as extremidades. A procura e remoção imediata dos carrapatos é uma importante medida preventiva.

Aranhas

Duas espécies de aranhas causam a maioria das doenças significativas nos Estados Unidos, isto é, a aranha viúva-negra (*Latrodectus mactans*) e a aranha-reclusa-marrom (*Loxosceles reclusa*). A viúva-negra apresenta aproximadamente 1 cm de comprimento, com uma característica ampulheta vermelho-alaranjado em sua superfície ventral. A aranha-reclusa-marrom também apresenta cerca de 1 cm de compri-

mento, porém exibe um característico padrão em forma de violino em sua superfície dorsal. É também denominada a aranha “violino”.

A. Doença neurotóxica

A picada da aranha viúva-negra causa principalmente sintomas neurológicos. No decorrer de uma hora após a picada, dor e dormência disseminam-se a partir do sítio. Dor severa e espasmos nas extremidades, assim como dor abdominal, ocorrem. Febre, calafrios, suores, vômitos e outros sintomas constitutivos podem ocorrer. Contrariamente à picada pela aranha-reclusa-marrom, não ocorre necrose de tecidos. A maioria dos pacientes recupera-se em alguns dias, porém alguns, principalmente as crianças, morrem. O antissoro contra o veneno da viúva-negra, quando disponível, deve ser administrado em casos severos. O antissoro é produzido em cavalos, portanto deve ser realizado também o teste de hipersensibilidade ao soro de cavalo.

B. Doença dermonecrotica

A picada da aranha-reclusa-marrom causa principalmente sintomas de necrose tissular. A necrose é decorrente de enzimas proteolíticas do veneno. Dor e pruridos no sítio da picada ocorrem precocemente, seguidos por vesículas e, então, por bolhas hemorrágicas. A lesão ulcera, torna-se necrótica e pode não cicatrizar por semanas ou meses. Pode ser necessário o enxerto de pele. O antissoro contra o veneno da aranha-reclusa-marrom não se encontra disponível nos Estados Unidos.

RESUMOS DOS ORGANISMOS

Resumos breves sobre os organismos descritos neste capítulo iniciam-se na página 522. Favor consultar esses resumos para uma rápida revisão do material essencial.

PARTE IX

Resumos de Organismos de Importância Médica

RESUMOS DE BACTÉRIAS DE IMPORTÂNCIA MÉDICA

COCOS GRAM-POSITIVOS (CAPÍTULO 15)

Staphylococcus aureus

Doenças – Abscessos em diversos órgãos, endocardite, gastroenterite (intoxicação alimentar), síndrome do choque tóxico, pneumonia hospitalar, infecções de feridas cirúrgicas e sépsis. É uma das causas mais comuns de infecções humanas.

Características – Cocos gram-positivos em agrupamentos. Coagulase-positivos. Catalase-positivos. A maioria dos isolados produz β -lactamase.

Hábitat e transmissão – O principal hábitat é o nariz humano; são também encontrados na pele humana. A transmissão ocorre pelas mãos.

Patogênese – Abscesso purulento é a lesão mais comum. São também produzidas três exotoxinas. A toxina da síndrome do choque tóxico é um superantígeno e causa a síndrome do choque tóxico por estimular diversas células T auxiliares a liberar grandes quantidades de linfocinas, especialmente IL-2. A enterotoxina, responsável pela intoxicação alimentar, é também um superantígeno. A intoxicação alimentar apresenta período de incubação curto, uma vez que se encontra pré-formada no alimento. A toxina da síndrome da pele escaldada é uma protease que cliva a desmogleína de zônulas de oclusão na pele. A proteína A é um importante fator de virulência, pois se liga à cadeia pesada da IgG e impede a ativação do complemento. Fatores predisponentes à infecção incluem rupturas na pele; corpos estranhos, como suturas, concentrações de neutrófilos abaixo de 500/ul, uso de fár-

macos injetáveis (predisposição à endocardite direita), e uso de tampões (predisposição à síndrome do choque tóxico).

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura. Colônias amarelas ou douradas em ágar sangue. *Staphylococcus aureus* é coagulase-positivo; *Staphylococcus epidermidis* é coagulase-negativo. Testes sorológicos não são úteis.

Tratamento – Penicilina G para isolados sensíveis, penicilinas resistentes à β -lactamase, como nafcilina, para isolados resistentes, vancomicina para isolados resistentes à nafcilina. Cerca de 85% são resistentes à penicilina G. A β -lactamase codificada por um plasmídeo medeia a maioria dos casos de resistência. A resistência à nafcilina é causada por modificações nas proteínas de ligação. Alguns isolados são tolerantes à penicilina. Raras linhagens resistentes à vancomicina emergiram.

Prevenção – Cefazolina é utilizada para prevenir infecções de feridas cirúrgicas. Não há vacina disponível. A lavagem das mãos reduz a disseminação.

Staphylococcus epidermidis

Doenças – Endocardite em válvulas cardíacas prostéticas, infecção de articulação prostética de quadril, infecção de cateter intravascular, infecção de desvio de líquido cefalorraquidiano, sépsis neonatal.

Características – Cocos gram-positivos em agrupamentos. Coagulase-negativos. Catalase-positivos.

Hábitat e transmissão – Microbiota normal da pele e membranas mucosas de humanos. Provavelmente, as próprias linhagens do paciente causam a infecção, embora possa ocorrer transmissão interpessoal por meio das mãos.

Patogênese – Linhagens produtoras de glicocálix aderem-se a corpos estranhos, como implantes prostéticos e cateteres.

Trata-se de organismos de baixa virulência, que causam doença principalmente em pacientes imunocomprometidos e naqueles com implantes. É a principal causa de infecções hospitalares. Diferentemente de *S. aureus*, não foram identificadas exotoxinas.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura. Colônias esbranquiçadas e não hemolíticas em ágar sangue. Organismo coagulase-negativo. *S. epidermidis* é sensível à novobiocina, enquanto *S. saprophyticus*, o outro estafilococo coagulase-negativo, é resistente. Testes sorológicos não são úteis.

Tratamento – Vancomicina e rifampina ou um aminoglicosídeo. O organismo produz β -lactamases, sendo resistente a vários antibióticos.

Prevenção – Não há fármaco ou vacina.

Staphylococcus saprophyticus

Cocos gram-positivos em agrupamentos. Coagulase-negativo. Resistente à novobiocina, contrariamente a *S. epidermidis*, que é sensível. Causa infecções do trato urinário adquiridas na comunidade, em mulheres jovens (embora *Escherichia coli* seja uma causa muito mais comum).

***Streptococcus pyogenes* (Estreptococo do grupo A)**

Doenças – Doenças supurativas (que produzem pus), por exemplo, faringite e celulite; doenças não supurativas (imunológicas), por exemplo, febre reumática e glomerulonefrite aguda.

Características – Cocos gram-positivos em cadeias. Beta-hemolítico. Catalase-negativo. Sensível à bacitracina. Estreptococos beta-hemolíticos são subdivididos nos grupos A, B, etc., de acordo com diferenças na antigenicidade do carboidrato da parede celular.

Hábitat e transmissão – O hábitat é a garganta e a pele humanas. A transmissão ocorre via gotículas respiratórias.

Patogênese – Em infecções supurativas, a hialuronidase (“fator de disseminação”) medeia a disseminação subcutânea observada na celulite; a toxina eritrogênica (um superantígeno) causa a erupção da escarlatina; a proteína M impede a fagocitose. Em relação às doenças não supurativas (imunológicas), a febre reumática é causada pela reação imunológica cruzada entre o antígeno bacteriano e os tecidos cardíaco e articular humano (isto é, anticorpos contra a proteína M estreptocócica reagem com a mio-sina do músculo cardíaco), enquanto a glomerulonefrite é causada por complexos imunes formados entre antígenos estreptocócicos e anticorpos contra tais antígenos. Os complexos imunes são capturados pelos glomérulos, o complemento é ativado, neutrófilos são atraídos ao sítio por C5a, e proteases produzidas por neutrófilos danificam os glomérulos.

Diagnóstico laboratorial – A diagnose de infecções supurativas, por exemplo, celulite, difere das doenças imunológicas, como a febre reumática. Em infecções supurativas, utiliza-se esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura. Colônias beta-hemolíticas em ágar sangue. (A hemólise deve-se às estreptolisinas O e S.) Quando o isolado é sensível à bacitracina, este é identificado como *Streptococcus pyogenes*. Testes rápidos de ELISA para antígenos estreptocócicos do grupo A em *swabs* de garganta são disponíveis. O ensaio de detecção de anticorpos no soro do paciente não é realizado em infecções supurativas. Diante da suspeita de febre reumática, o título de anticorpos antiestreptolisina O (ASO) do paciente é testado para determinar se houve exposição prévia a *S. pyogenes*. Quando há suspeita de glomerulonefrite aguda, anticorpos contra a DNase B estreptocócica são utilizados como evidência de infecção cutânea prévia por *S. pyogenes*.

Tratamento – Penicilina G (não há resistência significativa).

Prevenção – A penicilina é utilizada em pacientes com febre reumática para prevenir faringite recorrente por *S. pyogenes*, o que previne danos adicionais às válvulas cardíacas. Não há vacina.

***Streptococcus agalactiae* (Estreptococo do grupo B)**

Doenças – Meningite neonatal e sépsis.

Características – Cocos gram-positivos em cadeias. Beta-hemolíticos. Catalase-negativos. Resistentes à bacitracina. Estreptococos beta-hemolíticos são subdivididos nos grupos A, B, etc., de acordo com diferenças na antigenicidade do carboidrato da parede celular.

Hábitat e transmissão – O principal hábitat é a vagina humana. A transmissão ocorre durante o nascimento.

Patogênese – Organismo piogênico. Não foram identificadas exotoxinas. Fatores predisponentes à infecção neonatal incluem ruptura de membranas por mais de 18 horas antes do parto, parto antes de 37 semanas (o bebê é prematuro), ausência de anticorpos maternos e intensa colonização do trato genital pelo organismo.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura. Colônias beta-hemolíticas (zona estreita) em ágar sangue, resistentes à bacitracina. Os organismos hidrolisam hipurato e são positivos no teste CAMP.

Tratamento – Penicilina G.

Prevenção – Não há vacina. Ampicilina deve ser administrada às mães se houver ruptura prolongada de membranas, se a mãe apresenta febre, ou quando o neonato é prematuro.

Enterococcus faecalis

Doenças – Infecções do trato urinário e trato biliar são mais frequentes. A endocardite é rara, porém de risco à vida.

Características – Cocos gram-positivos em cadeias. Catalase-negativos.

Hábitat e transmissão – O hábitat é o cólon humano; a uretra e o trato genital feminino podem ser colonizados. Pode atingir a corrente sanguínea durante procedimentos envolvendo os tratos gastrointestinal (GI) ou geniturinário. Pode infectar outros sítios, por exemplo, ocasionando endocardite.

Patogênese – Não foram identificadas exotoxinas ou fatores de virulência.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura. Colônias alfa-, beta- ou não hemolíticas em ágar sangue. Cresce em NaCl 6,5% e hidrolisa esculina na presença de 40% de bile. Testes sorológicos não são úteis.

Tratamento – Penicilina ou vancomicina e um aminoglicosídeo, como gentamicina, são bactericidas. O organismo é resistente a cada fármaco administrado isoladamente, embora, quando administrados em conjunto, exibam efeito sinérgico. O aminoglicosídeo administrado de forma isolada é ineficaz, uma vez que não é capaz de penetrar. A penicilina ou vancomicina enfraquecem a parede celular, permitindo a penetração do aminoglicosídeo. Enterococos resistentes à vancomicina (VRE) são importantes causas de infecções nosocomiais (hospitalares). Linezolid pode ser utilizada para o tratamento de VRE.

Prevenção – Penicilina e gentamicina devem ser administradas em pacientes com danos em válvulas cardíacas antes de procedimentos no trato intestinal ou urinário. Não há vacina disponível.

***Streptococcus pneumoniae* (Pneumococos)**

Doenças – As doenças mais comuns são pneumonia e meningite em adultos, e otite média e sinusite em crianças.

Características – Cocos gram-positivos em forma de “lança”, arranjados em pares (diplococos) ou cadeias curtas. Alfa-hemolítico. Catalase-negativo. Sensível à bile e optoquina, diferentemente de estreptococos viridantes, que são resistentes. Cápsula polissacarídica proeminente. 85 sorotipos, com base na antigenicidade da cápsula polissacarídica. É uma das três bactérias piogênicas capsuladas clássicas (*Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae* são as outras duas).

Hábitat e transmissão – O hábitat é o trato respiratório superior humano. A transmissão ocorre por gotículas respiratórias.

Patogênese – Induz resposta inflamatória. Não há exotoxinas conhecidas. A cápsula polissacarídica retarda a fagocitose. Anticorpos antipolissacarídicos opsonizam o organismo e conferem imunidade tipo-específica. A IgA protease degrada a IgA secretória na mucosa respiratória, permitindo a colonização. Infecção respiratória viral predispõe à pneumonia pneumocócica por danificar o elevador mucociliar; a esple-

nectomia predispõe à sépsis. Fratura craniana com extravasamento nasal de liquor predispõe à meningite.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram. Colônias alfa-hemolíticas em ágar sangue. Crescimento inibido por bile e optoquina. Ocorre reação de Quellung (intumescimento da cápsula com antissoro tipo-específico). Testes sorológicos para a detecção de anticorpos não são úteis. O teste de aglutinação do látex para antígenos capsulares no liquor pode ser diagnóstico.

Tratamento – Penicilina G. A resistência de baixo nível e de alto nível é causada por modificações em proteínas de ligação da penicilina. Não há produção de β -lactamase.

Prevenção – Duas vacinas são disponíveis. A utilizada em adultos contém polissacarídeos capsulares dos 23 sorotipos que causam bacteriemia com maior frequência. A outra, utilizada principalmente em crianças com idade inferior a dois anos, contém polissacarídeos capsulares de sete sorotipos associados a uma proteína carreadora (toxóide diftérico). Penicilina oral é utilizada em crianças imunocomprometidas.

Estreptococos do grupo Viridans (p. ex., *S. sanguis*, *S. mutans*)

Doenças – Endocardite é a mais importante. Ocorre também abscesso cerebral, especialmente em infecções mistas com anaeróbios da cavidade oral. *S. mutans* está implicado na cárie dental.

Características – Cocos gram-positivos em cadeias. Alfa-hemolíticos. Catalase-negativos. Resistentes à bile e optoquina, contrariamente aos pneumococos, que são sensíveis.

Hábitat e transmissão – O hábitat é a orofaringe humana. O organismo penetra na corrente sanguínea durante procedimentos odontológicos.

Patogênese – A bacteriemia decorrente de procedimentos odontológicos dissemina o organismo para válvulas cardíacas danificadas. O organismo mantém-se protegido das defesas do hospedeiro no interior das vegetações. Não se conhecem toxinas. O glicocálix composto por polissacarídeos intensifica a adesão às válvulas cardíacas.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura. Colônias alfa-hemolíticas em ágar sangue. O crescimento não é inibido por bile ou optoquina, contrariamente ao que ocorre em relação aos pneumococos. Os estreptococos viridantes são classificados em espécies por meio de testes bioquímicos variados. Testes sorológicos não são úteis.

Tratamento – Penicilina G com ou sem um aminoglicosídeo.

Prevenção – Penicilina para prevenir a endocardite em pacientes com válvulas cardíacas danificadas ou prostéticas que são submetidos a procedimentos odontológicos.

COCOS GRAM-NEGATIVOS (CAPÍTULO 16)

Neisseria meningitidis (Meningococo)

Doenças – Meningite e meningococemia.

Características – Diplococos gram-negativos em forma de “rim ou feijão”. Oxidase-positivos. Grande cápsula polissacarídica. Uma das três bactérias piogênicas capsuladas clássicas (*Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* são as outras duas).

Hábitat e transmissão – Seu hábitat é o trato respiratório superior humano; a transmissão ocorre via gotículas respiratórias.

Patogênese – Após a colonização do trato respiratório superior, o organismo atinge as meninges através da corrente sanguínea. A endotoxina da parede celular causa os sintomas de choque séptico observados na meningococemia. Não há exotoxina conhecida; ocorre produção de IgA protease. A cápsula é antifagocitária. A deficiência de componentes tardios do complemento predis põe a infecções meningocócicas recorrentes.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura. Colônias oxidase-positivas em ágar chocolate. Fermenta maltose, diferentemente dos gonococos. Testes sorológicos não são úteis.

Tratamento – Penicilina G (não há resistência significativa).

Prevenção – A vacina contém o polissacarídeo capsular das linhagens A, C, Y e W-135. Uma forma da vacina contém os polissacarídeos acoplados a uma proteína carreadora (toxóide diftérico), enquanto outra contém apenas os polissacarídeos. Rifampina ou ciprofloxacina são administradas aos contatos próximos para reduzir a taxa de portadores orofaríngeos.

Neisseria gonorrhoeae (Gonococo)

Doença – Gonorreia. Também conjuntivite neonatal e doença pélvica inflamatória.

Características – Diplococos gram-negativos em forma de “rim ou feijão”. Oxidase-positivos. Cápsula insignificante.

Hábitat e transmissão – O hábitat é o trato genital humano. A transmissão em adultos ocorre pelo contato sexual. A transmissão a neonatos ocorre durante o parto.

Patogênese – O organismo invade as membranas mucosas e causa inflamação. Endotoxina presente, porém mais fraca do que a do meningococo; portanto, quando ocorre bacteremia, a doença é menos severa. Não foram identificadas exotoxinas. IgA protease e fímbrias são fatores de virulência.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura. Organismo visível intracelularmente em neutrófilos do exsudato uretral. Colônias oxidase-positivas em meio Thayer-Martin. Gonococos não fermentam

maltose, diferentemente dos meningococos. Testes sorológicos não são úteis.

Tratamento – Ceftriaxona para casos não complicados. Adição de tetraciclina para uretrite causada por *Chlamydia trachomatis*. A resistência de alto nível à penicilina é causada pela penicilinase codificada por um plasmídeo. A resistência de baixo nível à penicilina é causada por permeabilidade reduzida e proteínas de ligação modificadas.

Prevenção – Não há fármaco ou vacina. Preservativos oferecem proteção. São recomendados a identificação e o tratamento de contatos para interromper a transmissão, bem como o tratamento ocular de recém-nascidos com pomada de eritromicina ou com nitrato de prata para prevenir a conjuntivite.

BACILOS GRAM-POSITIVOS (CAPÍTULO 17)

Bacillus anthracis

Doença – Antraz.

Características – Bacilos aeróbios, gram-positivos, formadores de esporos. Cápsula composta por poli-D-glutamato. *B. anthracis* é o único organismo de importância médica que apresenta cápsula composta por aminoácidos em vez de polissacarídeos.

Hábitat e transmissão – O hábitat é o solo. A transmissão ocorre pelo contato com animais infectados ou inalação dos esporos presentes no pelo e na lã de animais.

Patogênese – A toxina do antraz consiste em três proteínas: fator de edema, que consiste em uma adenilato ciclase; fator letal, que mata as células por inibir uma proteína de transdução de sinal envolvida na divisão celular; e antígeno protetor, que medeia a entrada dos outros dois componentes na célula. A cápsula é antifagocitária.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e o cultivo aeróbio em ágar sangue. *B. anthracis* é imóvel, contrariamente a outras espécies de *Bacillus*. Um aumento no título de anticorpos no teste indireto de hemaglutinação é diagnóstico.

Tratamento – Penicilina G (não há resistência significativa).

Prevenção – A vacina consistindo em antígenos protetores é administrada a indivíduos em ocupações de alto risco.

Bacillus cereus

Doença – Intoxicação alimentar.

Características – Bacilo aeróbio, gram-positivo, formador de esporos.

Hábitat e transmissão – O hábitat são grãos, como o arroz. Os esporos sobrevivem à fervura durante a preparação do arroz, germinando, então, quando o arroz é mantido em temperaturas mornas.

Patogênese – São produzidas duas enterotoxinas: uma atua como a toxina colérica, isto é, há aumento de AMP cíclico no interior de enterócitos; a outra atua como a enterotoxina estafilocócica, isto é, é um superantígeno.

Diagnóstico laboratorial – Não é realizado.

Tratamento – Apenas sintomático.

Prevenção – Não há vacina.

Clostridium tetani

Doença – Tétano.

Características – Bacilos anaeróbios, gram-positivos, formadores de esporos. O esporo localiza-se em uma extremidade (“esporo terminal”) de modo que o organismo se assemelha a uma “raquete de tênis”.

Hábitat e transmissão – O hábitat é o solo. O organismo penetra através de rupturas traumáticas da pele.

Patogênese – Os esporos germinam em condições anaeróbias no ferimento. O organismo produz exotoxina, que bloqueia a liberação de neurotransmissores inibitórios (glicina e GABA) por neurônios espinais. Os neurônios excitatórios não sofrem oposição, resultando em extremo espasmo muscular (tétano, paralisia espástica). “Trismo” e “riso sardônico” são dois exemplos de espasmos musculares. A toxina tetânica (tetanospasmina) é uma protease que cliva proteínas envolvidas na liberação de neurotransmissores.

Diagnóstico laboratorial – Principalmente um diagnóstico clínico. O organismo é raramente isolado. Testes sorológicos não são úteis.

Tratamento – Globulinas humanas hiperimunes para neutralizar a toxina; também pode-se citar penicilina G e fármacos espasmolíticos (p. ex., Valium). Não há resistência significativa à penicilina.

Prevenção – Vacina com o toxoide (o toxoide consiste na toxina tratada com formaldeído), geralmente administrada a crianças em combinação com o toxoide diftérico e a vacina contra coqueluche (DTaP). Quando o paciente sofreu ferimento e não foi imunizado, administrar globulina hiperimune e toxoide (imunização passiva-ativa). Debridar o ferimento. Administrar reforços do toxoide tetânico a cada 10 anos.

Clostridium botulinum

Doença – Botulismo.

Características – Bacilos anaeróbios, gram-positivos, formadores de esporos.

Hábitat e transmissão – O hábitat é o solo. O organismo e a toxina botulínica são transmitidos pela ingestão de alimentos conservados inadequadamente.

Patogênese – A toxina botulínica é uma protease que cliva as proteínas envolvidas na liberação de acetilcolina na junção mioneural, causando paralisia flácida. A esterilização inade-

quada do alimento durante o processo de conserva permite a sobrevivência dos esporos. Os esporos germinam em ambiente anaeróbio e produzem a toxina. A toxina é termolábil; portanto, alimentos ingeridos sem cocção adequada estão geralmente implicados.

Diagnóstico laboratorial – Presença da toxina no soro ou nas fezes do paciente, ou, ainda, no alimento. A detecção da toxina envolve testes sorológicos com a antitoxina ou a produção da doença em camundongos. Testes sorológicos para a detecção de anticorpos no paciente não são úteis.

Tratamento – Antitoxinas contra tipos A, B e E produzidas em cavalos. Suporte respiratório pode ser necessário.

Prevenção – Adoção de técnicas apropriadas de preservação de alimentos, cocção de todos os alimentos de envasamento doméstico e descarte de latas estufadas.

Clostridium perfringens

Doenças – Gangrena gasosa (mionecrose) e intoxicação alimentar.

Características – Bacilos anaeróbios, gram-positivos, formadores de esporos.

Hábitat e transmissão – O hábitat é o solo e cólon humano. A mionecrose resulta da contaminação de ferimentos com solo ou fezes. A intoxicação alimentar é ocasionada pela ingestão de alimentos contaminados.

Patogênese – A gangrena gasosa em ferimentos é causada pela germinação de esporos em condições anaeróbias e produção de vários fatores citotóxicos, especialmente toxina alfa, uma lecitinase que cliva membranas celulares. O gás no tecido (CO₂ e H₂) é produzido pelo metabolismo anaeróbio do organismo. A intoxicação alimentar é causada pela produção da enterotoxina no interior do intestino. A enterotoxina atua como um superantígeno, similar àquela de *S. aureus*.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura anaeróbia. Os esporos geralmente não são visualizados em espécimes clínicos; o organismo encontra-se em crescimento e não há restrição de nutrientes. A produção de lecitinase é detectada em ágar gema de ovo e identificada pela inibição enzimática por antissoro específico. Testes sorológicos não são úteis.

Tratamento – Penicilina G e debridamento do ferimento na gangrena gasosa (não há resistência significativa à penicilina). Na ocorrência de intoxicação alimentar, é necessário apenas tratamento sintomático.

Prevenção – Extensa debridamento do ferimento e administração de penicilina reduzem a probabilidade de gangrena gasosa. Não há vacina.

Clostridium difficile

Doença – Colite pseudomembranosa.

Características – Bacilos anaeróbios, gram-positivos, formadores de esporos.

Hábitat e transmissão – O hábitat é o cólon humano. A transmissão ocorre por via fecal-oral.

Patogênese – Antibióticos suprimem a microbiota normal do cólon, permitindo maior crescimento de *C. difficile* e produção de grandes quantidades de exotoxinas. As exotoxinas A e B inibem GTPases, causando a inibição da transdução de sinal e a despolimerização de filamentos de actina, o que leva à apoptose e morte de enterócitos. As pseudomembranas observadas no cólon são o resultado visível da morte de enterócitos.

Diagnóstico laboratorial – Exotoxina nas fezes detectada pelo efeito citopático em células em cultura. Identificação pela neutralização do efeito citopático com anticorpos. A exotoxina pode também ser detectada nas fezes pelo uso de um teste de ELISA.

Tratamento – Metronidazol. A vancomicina, embora efetiva, não deve ser utilizada, uma vez que pode selecionar enterococos resistentes à vancomicina.

Prevenção – Não há vacina ou fármaco disponíveis.

Corynebacterium diphtheriae

Doenças – Difteria.

Características – Bacilos gram-positivos em formato de clava, arranjados em forma de V ou L. Os grânulos coram-se metacromaticamente. Organismo aeróbio, não formador de esporos.

Hábitat e transmissão – O hábitat é a garganta humana. A transmissão ocorre pelo contato com gotículas respiratórias.

Patogênese – O organismo secreta uma exotoxina que inibe a síntese proteica adicionando ADP-ribose ao fator de elongação 2 (EF-2). A toxina possui dois componentes: a subunidade A, que apresenta a atividade de ADP-ribosilação, e a subunidade B, que liga a toxina aos receptores da superfície celular. A pseudomembrana observada na garganta é causada pela morte de células epiteliais da mucosa.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura. Colônias negras em placa de telurito. Determinar a produção de toxina com teste de precipitina ou pela doença produzida em animais de laboratório. Testes sorológicos não são úteis.

Tratamento – A antitoxina produzida em cavalos neutraliza a toxina. Penicilina G mata o organismo. Não há resistência significativa à penicilina.

Prevenção – Vacina com toxoide (o toxoide é a toxina tratada com formaldeído), geralmente administrada às crianças em combinação com o toxoide tetânico e vacina contra coqueluche (DTaP).

Listeria monocytogenes

Doenças – Meningite e sépsis em recém-nascidos e adultos imunocomprometidos. Gastroenterite.

Características – Bacilos gram-positivos pequenos. Organismo aeróbio, não formador de esporo.

Hábitat e transmissão – O organismo coloniza os tratos GI e genital feminino; na natureza, encontra-se amplamente disseminado nos animais, nas plantas e no solo. A transmissão ocorre através da placenta ou por contato durante o parto. Surto de sépsis em neonatos e gastroenterite na população geral são relacionados à ingestão de produtos lácteos não pasteurizados, por exemplo, queijos.

Patogênese – A listeriolisina é uma exotoxina que degrada membranas celulares. A redução da imunidade mediada por células, assim como a imaturidade imunológica de neonatos, predis põem à doença. Patógeno intracelular que se desloca de uma célula a outra via “foguetes de actina”.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura. Colônias beta-hemolíticas pequenas em ágar sangue. Motilidade em cambalhotas. Testes sorológicos não são úteis.

Tratamento – Ampicilina com ou sem gentamicina.

Prevenção – Gestantes e pacientes imunocomprometidos não devem ingerir produtos lácteos não pasteurizados ou vegetais crus. Trimetoprim-sulfametoxazol, administrado a pacientes imunocomprometidos para prevenir a pneumonia por *Pneumocystis*, pode também prevenir a listeriose. Não há vacina disponível.

BACIOS GRAM-NEGATIVOS RELACIONADOS AO TRATO INTESTINAL (CAPÍTULO 18)

Escherichia coli

Doenças – Infecção do trato urinário (ITU), sépsis, meningite neonatal e “diarreia do viajante” são as mais comuns.

Características – Bacilos gram-negativos facultativos; fermentam lactose.

Hábitat e transmissão – O hábitat é o cólon humano, colonizando a vagina e a uretra. A partir da uretra, ascende a causa ITU. É adquirida durante o parto na meningite neonatal, e por via fecal-oral na diarreia.

Patogênese – A endotoxina da parede celular causa choque séptico. São produzidas duas enterotoxinas. A toxina termolábil (LT) estimula a adenilato ciclase pela ADP-ribosilação. O aumento de AMP cíclico causa efluxo de íons cloreto e água, resultando em diarreia. A toxina termoestável (ST) causa diarreia, possivelmente pela estimulação de guanilato ciclase. Os fatores de virulência incluem fímbrias para adesão às superfícies mucosas e uma cápsula que impede a fagocitose. A verotoxina (toxina do tipo Shiga) é uma enterotoxina produzida por linhagens de *E. coli* do sorotipo O157:H7. Ela causa diarreia sanguinolenta e síndrome hemolítica-urêmica associadas à ingestão de carne malcozida. A verotoxina inibe a síntese proteica por remover uma adenina do rRNA 28S de ribossomos humanos.

Fatores predisponentes de ITU em mulheres incluem a proximidade do ânus à vagina e à uretra, assim como a existência de uretra curta, o que leva à colonização da uretra e da vagina pela microbiota fecal. Anomalias, por exemplo, estreitamentos, valvas e cálculos, também são predisponentes. Cateteres urinários de longa duração e linhas intravenosas predispoem a ITU e sépsis, respectivamente. A colonização da vagina leva à meningite neonatal adquirida durante o parto.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura. Colônias fermentadoras de lactose em ágar EAM ou MacConkey. Brilho verde em ágar EAM. Em ágar TSI, exibe superfície ácida e base ácida, sem presença de H_2S . Diferenciar de outros organismos lactose-positivos por reações bioquímicas. Em estudos epidemiológicos, classificar o organismo de acordo com antígenos O e H, utilizando-se antissoros conhecidos. Testes sorológicos para anticorpos no soro do paciente não são úteis.

Tratamento – Ampicilina ou sulfonamidas para infecções do trato urinário. Cefalosporinas de terceira geração para meningite e sépsis. A re-hidratação é efetiva na diarreia do viajante, e trimetoprim-sulfametoxazol pode reduzir a duração dos sintomas. Resistência antibiótica mediada por enzimas codificadas por plasmídeos, por exemplo, β -lactamase, e enzimas modificadoras de aminoglicosídeos.

Prevenção – A prevenção de ITU envolve a limitação na frequência e duração da cateterização urinária. A prevenção de sépsis envolve a rápida remoção ou alteração de sítios de linhas intravenosas. A diarreia do viajante pode ser prevenida pela ingestão apenas de alimentos cozidos e água fervida, em determinados países. O uso profilático de doxiciclina ou Pepto-Bismol pode prevenir a diarreia do viajante. Não há vacina que previna qualquer das doenças causadas por *E. coli*.

Salmonella typhi

Doença – Febre tifoide.

Características – Bacilos gram-negativos facultativos. Não fermenta lactose. Produz H_2S .

Hábitat e transmissão – O hábitat consiste apenas no cólon humano, contrariamente a outras salmonelas, que são também encontradas no cólon de animais. A transmissão ocorre pela via fecal-oral.

Patogênese – Infecta as células do sistema reticuloendotelial, especialmente no fígado e no baço. A endotoxina da parede celular causa febre. A cápsula (antígeno Vi) é um fator de virulência. Não são conhecidas exotoxinas. A diminuição do ácido gástrico, resultante da ingestão de antiácidos ou da gastrectomia, predispoem a infecções por *Salmonella*. Estado de portador crônico estabelecido na vesícula biliar. A excreção do organismo na bile resulta na disseminação fecal-oral a terceiros.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura. Colônias não fermentadoras de

lactose em ágar EAM ou MacConkey. Em ágar TSI, exibe superfície alcalina e base ácida, sem presença de gás e formação de pequena quantidade de H_2S . Reações bioquímicas e sorológicas são utilizadas para identificar as espécies. A identidade pode ser determinada com o uso de antissoros conhecidos contra os antígenos O, H e Vi, no teste de aglutinação. O teste de Widal detecta a aglutinação de anticorpos contra antígenos O e H no soro do paciente, embora seu uso seja limitado.

Tratamento – Ceftriaxona é o fármaco mais efetivo. Ampicilina e trimetoprim-sulfametoxazol podem ser utilizados em pacientes que não exibem doença severa. A resistência a cloranfenicol e ampicilina é mediada por enzimas de acetilação codificadas por plasmídeo e β -lactamase, respectivamente.

Prevenção – Medidas de saúde pública, por exemplo, descarte de esgotos, cloração dos suprimentos de água, coproculturas em manipuladores de alimentos, e lavagem das mãos antes da manipulação de alimentos. Duas vacinas são comumente utilizadas; uma vacina contém o polissacarídeo capsular Vi purificado como imunógeno, enquanto a outra contém *S. typhi* viva atenuada como imunógeno.

Salmonella enteritidis (também conhecida como Salmonella enterica)

Doenças – Enterocolite. Ocasionalmente, sépsis com abscessos metastáticos.

Características – Bacilos gram-negativos facultativos. Não fermenta lactose. Produz H_2S . Móvel, contrariamente a *Shigella*. Mais de 1.500 sorotipos.

Hábitat e transmissão – O hábitat é o trato intestinal de humanos e animais, por exemplo, galinhas e animais de criação. A transmissão ocorre pela via fecal-oral.

Patogênese – O organismo invade a mucosa do intestino grosso e delgado. Pode atingir a corrente sanguínea, causando sépsis. A dose infectante é de pelo menos 10^5 organismos, muito superior à dose infectante de *Shigella*. A dose infectante é alta porque o organismo é inativado pelo ácido gástrico. Endotoxina na parede celular; ausência de exotoxina. Fatores predisponentes incluem diminuição da acidez gástrica por antiácidos ou gastrectomia. A anemia falciforme predispoem à osteomielite por *Salmonella*.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura. Colônias não fermentadoras de lactose em ágar EAM ou MacConkey. Em ágar TSI, exibe superfície alcalina e base ácida, com presença de gás e H_2S . Reações bioquímicas e sorológicas são utilizadas para identificar as espécies. É possível identificar o organismo pelo uso de antissoros conhecidos em um ensaio de aglutinação. O teste de Widal detecta anticorpos contra antígenos O e H do organismo no soro do paciente, porém seu uso é limitado.

Tratamento – Antibióticos geralmente não são recomendados para enterocolite não complicada. Ceftriaxona ou outros

fármacos são utilizados para sépsis, dependendo de testes de sensibilidade. A resistência à ampicilina e ao cloranfenicol é mediada por β -lactamases codificadas por plasmídeos e enzimas de acetilação, respectivamente.

Prevenção – Medidas de saúde pública, por exemplo, descarte de esgotos, cloração dos suprimentos de água, coproculturas em manipuladores de alimentos e lavagem das mãos antes da manipulação de alimentos. Não ingerir ovos ou carnes crus. Não há vacina disponível.

Espécies de *Shigella* (p. ex., *S. dysenteriae*, *S. sonnei*)

Doença – Enterocolite (disenteria).

Características – Bacilos gram-negativos facultativos. Não fermenta lactose. Imóvel, contrariamente a *Salmonella*.

Hábitat e transmissão – O hábitat consiste apenas no cólon humano; diferentemente de *Salmonella*, não há portadores animais de *Shigella*. A transmissão ocorre por via fecal-oral.

Patogênese – Invade a mucosa do íleo e do cólon, mas não penetra além, sendo a sépsis, portanto, rara. Endotoxina na parede celular. A dose infectante é muito inferior (1-10 organismos) do que de *Salmonella*. A dose infectante de *Shigella* é baixa, uma vez que o organismo é resistente ao ácido gástrico. Surto de shigelose ocorrem em crianças em instituições mentais e creches. Não há estado de portador crônico.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura. Colônias não fermentadoras de lactose em ágar EAM ou MacConkey. Em ágar TSI, exibe superfície alcalina e base ácida, sem presença de gás ou H_2S . Identificação por reações bioquímicas ou por sorologia com anticorpo anti-O em teste de aglutinação. Testes sorológicos para anticorpos no soro do paciente não são realizados.

Tratamento – Na maioria dos casos, apenas reposição de fluidos e eletrólitos. Em casos severos, ciprofloxacina. A resistência é mediada por enzimas codificadas por plasmídeo, por exemplo, β -lactamase, que degrada a ampicilina, e uma pterato sintetase mutante, que reduz a sensibilidade a sulfonamidas.

Prevenção – Medidas de saúde pública, por exemplo, descarte de esgotos, cloração dos suprimentos de água, coproculturas em manipuladores de alimentos, e lavagem das mãos antes da manipulação de alimentos. Fármacos profiláticos não são utilizados. Não há vacina disponível.

Vibrio cholerae

Doença – Cólera.

Características – Bacilos gram-negativos em forma de vírgula. Oxidase-positivos, o que os distingue das Enterobacteriaceae.

Hábitat e transmissão – O hábitat é o cólon humano. A transmissão ocorre por via fecal-oral.

Patogênese – Intensa diarreia aquosa causada pela enterotoxina que ativa a adenilato ciclase, adicionando ADP-ribose à proteína G estimulatória. O aumento de AMP cíclico causa efluxo de íons cloreto e água. A toxina possui dois componentes: a subunidade A, que apresenta atividade de ADP-ribosilação; e a subunidade B, que liga toxina a receptores da superfície celular. O organismo produz mucinase, que intensifica a ligação à mucosa intestinal. O papel da endotoxina é incerto. A dose infectante é alta ($>10^7$ organismos). O estado de portador é raro.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura. (Durante epidemias, culturas não são necessárias.) A aglutinação do isolado com antissoros conhecidos confirma a identificação.

Tratamento – O tratamento de escolha consiste na reposição de fluidos e eletrólitos. A tetraciclina não é necessária, porém reduz a duração e minimiza o estado de portador.

Prevenção – Medidas de saúde pública, por exemplo, descarte de esgotos, cloração dos suprimentos de água, coproculturas em manipuladores de alimentos, e lavagem das mãos antes da manipulação de alimentos. A vacina contendo células mortas exibe eficácia limitada. A tetraciclina é utilizada para contatos próximos.

Vibrio parahaemolyticus

Bacilo gram-negativo em forma de vírgula encontrado em águas marinhas mornas. Causa diarreia aquosa. Adquirido pela ingestão de moluscos marinhos crus contaminados. Ocorreram surtos em cruzeiros pelo Caribe. A diarreia é mediada pela enterotoxina similar à toxina colérica.

Vibrio vulnificus

Bacilo gram-negativo em forma de vírgula encontrado em águas marinhas mornas. Causa celulite e sépsis de risco à vida, com bolhas hemorrágicas. Adquirido por trauma à pele, especialmente em manipuladores de moluscos marinhos, ou pela ingestão de moluscos marinhos, especialmente em pacientes imunocomprometidos ou com dano hepático.

Campylobacter jejuni

Doença – Enterocolite.

Características – Bacilos-gram negativos em forma de vírgula. Microaerofílico. Bom crescimento a 42°C.

Hábitat e transmissão – O hábitat são as fezes humanas e de animais. A transmissão ocorre pela via fecal-oral.

Patogênese – Invade a mucosa do cólon, mas nele não penetra; portanto, a sépsis raramente ocorre. Não há enterotoxina conhecida.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura em ágar especial, por exemplo, ágar Skirrow, a 42°C, em atmosfera com alto teor de CO_2 e baixo teor de O_2 . Testes sorológicos não são úteis.

Tratamento – Geralmente apenas tratamento sintomático; eritromicina para doença severa.

Prevenção – Medidas de saúde pública, por exemplo, descarte de esgotos, cloração dos suprimentos de água, coproculturas em manipuladores de alimentos e lavagem das mãos antes da manipulação de alimentos. Não há vacina nem fármacos disponíveis.

Helicobacter pylori

Doença – Gastrite e úlcera péptica. Fator de risco para carcinoma gástrico.

Características – Bacilo gram-negativo curvo.

Hábitat e transmissão – O hábitat é o estômago humano. A transmissão ocorre por ingestão.

Patogênese – Os organismos sintetizam urease, que gera amônia, danificando a mucosa gástrica. A amônia também neutraliza o pH ácido do estômago, permitindo que o organismo viva na mucosa gástrica.

Diagnóstico laboratorial – Coloração de Gram e cultura. Urease-positivo. Testes sorológicos para anticorpos e o teste do “hálito de ureia” são úteis.

Tratamento – Amoxicilina, metronidazol e bismuto (Pep-to-Bismol).

Prevenção – Não há vacina ou fármaco disponíveis.

Klebsiella pneumoniae

Doenças – Pneumonia, ITU, e sépsis.

Características – Bacilos gram-negativos facultativos, com grande cápsula polissacarídica.

Hábitat e transmissão – O hábitat consiste nos tratos respiratório superior e intestinal de humanos. O organismo é transmitido aos pulmões pela aspiração a partir do trato respiratório superior e pela inalação de gotículas respiratórias. É transmitido ao trato urinário pela disseminação ascendente da microbiota fecal.

Patogênese – A endotoxina causa febre e choque associados à sépsis. Não há exotoxina conhecida. O organismo possui cápsula grande, que impede a fagocitose. Doença pulmonar crônica predispõe à pneumonia; a cateterização predispõe a ITU.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura. Colônias mucoides características são uma consequência da cápsula polissacarídica abundante do organismo. Colônias fermentadoras de lactose em ágar MacConkey. Diferenciado de *Enterobacter* e *Serratia* por reações bioquímicas.

Tratamento – Cefalosporinas isoladamente ou com aminoglicosídeos, mas testes de sensibilidade aos antibióticos devem ser realizados. A resistência é mediada por enzimas codificadas por plasmídeos.

Prevenção – Não há vacina ou fármaco disponíveis. Cateteres urinários e intravenosos devem ser rapidamente removidos.

Enterobacter cloacae

Bacilo gram-negativo entérico, similar a *K. pneumoniae*. Causa pneumonia hospitalar, ITU e sépsis. Altamente resistente a antibióticos.

Serratia marcescens

Bacilo gram-negativo entérico, similar a *K. pneumoniae*. Causa pneumonia hospitalar, ITU e sépsis. Colônias de pigmentação vermelha. Altamente resistente a antibióticos.

Espécies de *Proteus*

(p. ex., *P. vulgaris*, *P. mirabilis*)

Doenças – ITU e sépsis.

Características – Bacilos gram-negativos facultativos. Não fermentadores de lactose. Altamente móveis. Produzem urease, assim como espécies de *Morganella* e *Providencia* (ver a seguir). Antígenos de linhagens OX de *P. vulgaris* reagem de forma cruzada com diversas riquetsias.

Hábitat e transmissão – O hábitat é o cólon humano e o meio ambiente (solo e água). A transmissão ao trato urinário ocorre pela disseminação ascendente da microbiota fecal.

Patogênese – A endotoxina causa febre e choque associados à sépsis. Não há exotoxinas conhecidas. A urease é um fator de virulência, uma vez que degrada a ureia, produzindo amônia, a qual eleva o pH. Isto leva à formação de cálculos de “estruvita”, que podem obstruir o fluxo urinário, danificar o epitélio urinário, e atuar como foco de infecções recorrentes por capturarem as bactérias no interior do cálculo. O organismo é altamente móvel, o que pode facilitar sua entrada na bexiga. Fatores predisponentes são a colonização da vagina, os cateteres urinários e as anomalias do trato urinário, como estreitamentos, valvas e cálculos.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura. Efeito “expansivo” (disseminante) em placa de ágar sangue, como consequência da motilidade ativa do organismo. Colônias não fermentadoras de lactose em ágar EAM ou MacConkey. Em ágar TSI, exibe superfície alcalina e base ácida, com H₂S. O organismo produz urease, ao contrário de *Salmonella*, que pode mostrar-se similar em ágar TSI. Testes sorológicos não são úteis. *P. mirabilis* é indol-negativo, enquanto *P. vulgaris*, *M. morganii* e espécies de *Providencia* são indol-positivos.

Tratamento – Trimetoprim-sulfametoxazol ou ampicilina são frequentemente utilizados em ITUs não complicadas, embora uma cefalosporina de terceira geração deva ser administrada em infecções severas. A espécie indol-negativa *P. mirabilis* exibe maior probabilidade de sensibilidade a antibi-

óticos, como a ampicilina, do que as espécies indol-positivas. A sensibilidade a antibióticos deve ser testada. A resistência é mediada por enzimas codificadas por plasmídeo.

Prevenção – Não há vacinas nem fármacos disponíveis. A rápida remoção de cateteres urinários auxilia na prevenção de infecções do trato urinário.

Morganella morganii

Bacilo gram-negativo entérico, similar a espécies de *Proteus*. Causa ITUs e sépsis. Altamente móvel e produz urease. Indol-positivo e mais resistente a antibióticos que *P. mirabilis*.

Providencia rettgeri

Bacilo gram-negativo entérico, similar a espécies de *Proteus*. Causa ITUs e sépsis. Altamente móvel e produz urease. Indol-positivo e mais resistente a antibióticos que *P. mirabilis*.

Pseudomonas aeruginosa

Doenças – Infecções de ferimentos, ITU, pneumonia e sépsis. Uma das causas mais importantes de infecções hospitalares, especialmente em pacientes queimados e aqueles com fibrose cística. Causa endocardite em usuários de fármacos injetáveis.

Características – Bacilos aeróbios gram-negativos. Não fermenta lactose. Produz o pigmento pircianina (azul-esverdeado). Oxidase-positivo, o que o distingue de membros da família Enterobacteriaceae.

Hábitat e transmissão – O hábitat consiste em fontes ambientais de água, por exemplo, em respiradores hospitalares e umidificadores. Também desenvolve-se na pele, no trato respiratório superior e no cólon de aproximadamente 10% dos indivíduos. A transmissão ocorre via aerossóis aquosos, aspiração e contaminação fecal.

Patogênese – A endotoxina é responsável por febre e choque associados à sépsis. Produz exotoxina A, que atua como a toxina diftérica (inativa EF-2). As fímbrias e a cápsula são fatores de virulência que medeiam a adesão e inibem a fagocitose, respectivamente. Linhagens produtoras de glicocálix predominam nas infecções crônicas em pacientes com fibrose cística. Linhagens com sistemas de secreção de tipo III são mais virulentas do que aquelas que não apresentam tal característica. Queimaduras severas e neutropenia são importantes fatores predisponentes.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura. Colônias não fermentadoras de lactose em ágar EAM ou MacConkey. Em ágar TSI, exibe superfície alcalina e base alcalina, uma vez que os açúcares não são fermentados. Oxidase-positivo. Testes sorológicos não são úteis.

Tratamento – Os antibióticos devem ser escolhidos com base na sensibilidade ao antibiótico, pois a resistência é co-

mum. Penicilina antipseudomonas e aminoglicosídeos são frequentemente utilizados. A resistência é mediada por uma variedade de enzimas codificadas por plasmídeos, por exemplo, β -lactamases e enzimas de acetilação.

Prevenção – Desinfecção de equipamentos hospitalares relacionados à água, lavagem das mãos e rápida remoção de cateteres urinários e intravenosos. Não há vacina.

Burkholderia cepacia

Bacilo gram-negativo, similar a *P. aeruginosa*. Importante causa de infecções crônicas em pacientes com fibrose cística. Anteriormente denominado *Pseudomonas cepacia*.

Stenotrophomonas maltophilia

Bacilo gram-negativo, similar a *P. aeruginosa*. Importante causa de infecções crônicas em pacientes com fibrose cística, anteriormente denominado *Pseudomonas maltophilia*.

Bacteroides fragilis

Doenças – Sépsis, peritonite e abscesso abdominal.

Características – Bacilos gram-negativos anaeróbios.

Hábitat e transmissão – O hábitat é o cólon humano, onde corresponde ao anaeróbio predominante. A transmissão ocorre pela disseminação à corrente sanguínea ou peritônio a partir do cólon.

Patogênese – O lipopolissacarídeo da parede celular é quimicamente distinto e menos potente que uma endotoxina típica. Não são conhecidas exotoxinas. A cápsula é antifagocitária. Fatores predisponentes incluem cirurgia intestinal e ferimentos abdominais penetrantes.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura anaeróbia. Identificação baseada em reações bioquímicas e cromatografia gasosa. Testes sorológicos não são úteis.

Tratamento – Metronidazol, clindamicina e cefoxitina são eficazes. Os abscessos devem ser drenados cirurgicamente. A resistência à penicilina G, algumas cefalosporinas e aminoglicosídeos é comum. A β -lactamase codificada por plasmídeo medeia a resistência à penicilina.

Prevenção – Em cirurgias intestinais, a administração pré-operatória de cefoxitina pode reduzir a frequência de infecções pós-operatórias. Não há vacina disponível.

Prevotella melaninogenica

Bacilo anaeróbio gram-negativo, similar a *B. fragilis*. Membro da microbiota normal, encontrado principalmente acima do diafragma (p. ex., cavidade oral), contrariamente a *B. fragilis*, encontrado abaixo (p. ex., cólon). Frequentemente envolvido em abscessos cerebrais e pulmonares. Anteriormente denominado *Bacteroides melaninogenicus*.

BACILOS GRAM-NEGATIVOS RELACIONADOS AO TRATO RESPIRATÓRIO (CAPÍTULO 19)

Haemophilus influenzae

Doenças – Sinusite, otite média e pneumonia são comuns. A epiglotite é incomum; contudo, *H. influenzae* é a causa mais importante. *H. influenzae* correspondia à principal causa de meningite, embora a vacina tenha reduzido significativamente o número de casos.

Características – Bacilos gram-negativos (cocobacilares) pequenos. Para o crescimento requer fatores X (heme) e V (NAD). Dos seis tipos de polissacarídeo capsular, o tipo b é responsável por 95% das doenças invasivas. A cápsula do tipo b consiste em polirribitol fosfato.

Hábitat e transmissão – O hábitat é o trato respiratório superior. A transmissão ocorre por gotículas respiratórias.

Patogênese – A cápsula polissacarídica é o principal determinante da virulência. Linhagens acapsuladas (“não tipáveis”) causam infecções de mucosa, mas não infecções invasivas. A IgA protease é produzida. A maioria dos casos de meningite ocorre em crianças com idade inferior a dois anos, uma vez que houve redução dos anticorpos maternos e a resposta imune da criança aos polissacarídeos capsulares pode ser inadequada. Não foram identificadas exotoxinas.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura em ágar chocolate. O crescimento requer fatores X e V. Determinar o sorotipo pelo uso de antissoro em vários testes, por exemplo, aglutinação do látex. O antígeno capsular pode ser detectado no soro ou liquor. Testes sorológicos para anticorpos no soro do paciente não são úteis.

Tratamento – Ceftriaxona é o tratamento de escolha para meningite. Aproximadamente 25% das linhagens produzem β -lactamase.

Prevenção – A vacina contendo o polissacarídeo capsular do tipo b conjugado ao toxoide diftérico ou outra proteína é administrada entre os 2 e 18 meses de idade. Rifampina pode prevenir a meningite em contatos próximos.

Bordetella pertussis

Doença – Coqueluche (pertussis).

Características – Bacilos gram-negativos pequenos.

Hábitat e transmissão – O hábitat é o trato respiratório humano. A transmissão ocorre por gotículas respiratórias.

Patogênese – A toxina pertussis estimula a adenilato ciclase pela adição de ADP-ribose a uma proteína G inibitória. A toxina possui dois componentes: a subunidade A, que apresenta atividade de ADP-ribosilação, e a subunidade B, que liga a toxina a receptores da superfície celular. A toxina pertussis causa linfocitose no sangue por inibir receptores de quimiocinas. A inibição desses receptores impede a en-

trada de linfócitos nos tecidos, resultando na retenção de grandes números no sangue. A inibição dos receptores de quimiocinas ocorre porque a toxina pertussis ADP-ribosila a proteína G inibitória, impedindo a transdução de sinal no interior da célula. Além disso, há produção de adenilato ciclase extracelular, podendo-se inibir a morte por fagócitos. A citotoxina traqueal danifica o epitélio ciliado do trato respiratório.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura em ágar Bordet-Gengou. Identificação por reações bioquímicas e aglutinação em lâmina com antissoros conhecidos. Testes de PCR, se disponíveis, são sensíveis e específicos. Testes sorológicos para anticorpos no soro do paciente não são úteis.

Tratamento – Eritromicina.

Prevenção – A vacina acelular contendo o toxoide pertussis e quatro outras proteínas purificadas é recomendada, em vez da vacina morta, que contém organismos completos. Geralmente administrada a crianças em combinação com os toxoides diftérico e tetânico (DTaP).

Legionella pneumophila

Doença – Doença dos legionários (pneumonia “atípica”).

Características – Bacilos gram-negativos, mas que se coram fracamente pela coloração de Gram padrão. Requerem maior concentração de ferro e cisteína para crescimento em cultura.

Hábitat e transmissão – O hábitat consiste em fontes ambientais de água. A transmissão ocorre via aerossóis a partir de fontes de água. A transmissão interpessoal não ocorre.

Patogênese – Além da endotoxina, não são conhecidas toxinas, enzimas ou fatores de virulência. Fatores predisponentes incluem idade acima de 55 anos, hábito de fumar e elevado consumo de álcool. Pacientes imunossuprimidos, por exemplo, receptores de transplante renal, são altamente suscetíveis. O organismo replica-se intracelularmente; portanto, a imunidade mediada por células é uma importante defesa do hospedeiro. O fumo danifica macrófagos alveolares, justificando o fato de ocorrer, neste caso, predisposição à pneumonia.

Diagnóstico laboratorial – Microscopia de espécimes corados pela impregnação por prata ou anticorpos fluorescentes. Cultura em ágar carvão-extrato de levedura contendo maiores quantidades de ferro e cisteína. O antígeno urinário fornece rápido diagnóstico. O diagnóstico pode ser realizado sorologicamente pela detecção de um aumento no título de anticorpos no soro do paciente.

Tratamento – Azitromicina ou eritromicina. A rifampina pode ser adicionada em casos severos.

Prevenção – Não há vacina nem fármacos profiláticos disponíveis.

BACILOS GRAM-NEGATIVOS ASSOCIADOS A FONTES ANIMAIS (ORGANISMOS ZONÓTICOS) (CAPÍTULO 20)

Espécies de *Brucella* (p. ex., *B. abortus*, *B. suis*, *B. melitensis*)

Doença – Brucelose (febre ondulante).

Características – Bacilos gram-negativos pequenos.

Hábitat e transmissão – Os reservatórios são os animais de criação. A transmissão ocorre por leite e queijo não pasteurizados ou contato direto com o animal infectado.

Patogênese – Os organismos localizam-se em células reticuloendoteliais, especialmente no fígado e no baço. Capaz de sobreviver e replicar-se intracelularmente. Não há exotoxinas. Fatores predisponentes incluem o consumo de laticínios não pasteurizados e o trabalho em abatedouros.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura em placa de ágar sangue. Identificação por reações bioquímicas e pela aglutinação com antissoro conhecido. O diagnóstico pode ser realizado sorologicamente pela detecção de anticorpos no soro do paciente.

Tratamento – Tetraciclina e rifampina.

Prevenção – Pasteurização do leite; vacinação do gado. Não há vacina humana.

Francisella tularensis

Doença – Tularemia.

Características – Bacilos gram-negativos pequenos.

Hábitat e transmissão – O reservatório consiste em várias espécies de animais silvestres, especialmente coelhos, cervos e roedores. A transmissão ocorre por carrapatos (p. ex., *Dermacentor*), aerossóis, contato e ingestão.

Patogênese – Os organismo localiza-se em células reticuloendoteliais. Não há exotoxinas.

Diagnóstico laboratorial – A cultura é raramente realizada, uma vez que são necessários meios especiais e há alto risco de infecção dos profissionais do laboratório. O diagnóstico é geralmente realizado por testes sorológicos que detectam anticorpos no soro do paciente.

Tratamento – Estreptomicina.

Prevenção – Vacina viva atenuada para indivíduos que exercem ocupações de alto risco. Proteção contra picadas de carrapato.

Pasteurella multocida

Doença – Infecção de ferimentos, por exemplo, celulite.

Características – Bacilos gram-negativos pequenos.

Hábitat e transmissão – O reservatório é a cavidade oral de diversos animais, especialmente gatos e cães. A transmissão ocorre pela mordedura do animal.

Patogênese – Dissemina-se rapidamente pela pele e pelo tecido subcutâneo. Não há exotoxinas.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura.

Tratamento – Penicilina G.

Prevenção – Ampicilina deve ser administrada a indivíduos que sofreram mordedura de gato. Não há vacina.

Yersinia pestis

Doença – Peste bubônica e pneumônica.

Características – Bacilos gram-negativos pequenos que exibem coloração bipolar (“alfinete de segurança”). Um dos organismos mais virulentos, isto é, ID₅₀ muito baixa.

Hábitat e transmissão – O reservatório consiste em roedores silvestres, por exemplo, ratos, cães silvestres e esquilos. A transmissão ocorre pela picada de pulgas.

Patogênese – Os fatores de virulência incluem endotoxina, exotoxina, dois antígenos (V e W) e um antígeno do envelope (capsular) que protege contra a fagocitose. As proteínas V e W permitem o crescimento do organismo no interior das células. O bubão consiste em um linfonodo intumescido e inflamado, geralmente localizado na região da picada da pulga.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram. Outros corantes, por exemplo, Wayson, exibem mais nitidamente o típico aspecto de “alfinete de segurança”. As culturas são perigosas e devem ser realizadas somente em laboratórios que dispõem de equipamentos especializados. O organismo é identificado por imunofluorescência e o diagnóstico pode ser realizado por testes sorológicos que detectam anticorpos no soro do paciente.

Tratamento – Estreptomicina isoladamente ou em combinação com tetraciclina. Isolamento por 72 horas.

Prevenção – Controle da população de roedores e evitar contato com roedores mortos. A vacina morta é disponível para indivíduos em ocupações de alto risco. Contatos próximos devem receber tetraciclina.

MICOBACTÉRIAS (CAPÍTULO 21)

Mycobacterium tuberculosis

Doença – Tuberculose.

Característica – Bacilos aeróbios acidorresistentes. Alto teor lipídico na parede celular, impedindo que os corantes utilizados na coloração de Gram corem o organismo. Os lipídeos incluem ácidos micólicos e cera D. O crescimento é muito lento, requerendo a presença de fármacos por longos períodos (meses). Produz catalase, necessária à ativação da isoniazida ao fármaco ativo.

Hábitat e transmissão – O hábitat consiste nos pulmões humanos. A transmissão ocorre via gotículas respiratórias produzidas durante a tosse.

Patogênese – Granulomas e caseificação mediados pela imunidade celular, isto é, macrófagos e células T CD4-positivas (hipersensibilidade tardia). O fator corda (micolato de trealose) está correlacionado à virulência. Não há exotoxinas ou endotoxina. A imunossupressão aumenta o risco de reativação e disseminação.

Diagnóstico laboratorial – Bacilos acidorresistentes observados pela coloração de Ziehl-Neelsen (ou Kinyoun). Colônia de crescimento lento (3-6 semanas) em meio de Löwenstein-Jensen. Os organismos produzem niacina e são catalase-positivos. Testes sorológicos para anticorpos no soro do paciente não são úteis.

Teste cutâneo – O teste cutâneo de PPD é positivo quando surge uma induração medindo 10 mm ou mais, 48 horas após inoculação. A induração é causada por uma resposta de hipersensibilidade tardia. O teste cutâneo positivo indica que o indivíduo foi infectado, mas não necessariamente que apresente tuberculose.

Tratamento – Terapia de longo prazo (6-9 meses) com três fármacos, isoniazida, rifampina e pirazinamida. Um quarto fármaco, etambutol, é utilizado em casos severos (p. ex., meningite), em pacientes imunocomprometidos (p. ex., aqueles com AIDS), e quando a possibilidade de organismos resistentes à isoniazida for alta, como no sudeste asiático. A maioria dos pacientes torna-se não infectante após duas semanas de terapia adequada. O tratamento de infecções latentes (assintomáticas) consiste na administração de isoniazida por 6-9 meses. Linhagens resistentes a múltiplos fármacos (MDR) emergiram e requerem outras combinações de fármacos.

Prevenção – A vacina BCG contendo *Mycobacterium bovis* vivos atenuados pode prevenir ou limitar a gravidade da doença, embora não previna a infecção por *M. tuberculosis*. A vacina é raramente utilizada nos Estados Unidos, mas é de amplo uso em regiões da Europa e Ásia.

Micobactérias atípicas

Estas micobactérias são denominadas atípicas porque diferem de *M. tuberculosis* de várias maneiras. A diferença mais importante é o fato de as atípicas serem encontradas no meio ambiente, enquanto *M. tuberculosis* é encontrado apenas em humanos. As atípicas são também denominadas “Micobactérias outras que *M. tuberculosis*”, ou MOTTs.

As atípicas são subdivididas em organismos de crescimento lento e de crescimento rápido, dependendo se as colônias são formadas em mais ou menos do que sete dias. (A produção de pigmentos pelos organismos de crescimento lento não é relevante neste momento.)

Importantes organismos de crescimento lento são os seguintes:

1. O complexo *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAC) causa doença similar à tuberculose, espe-

cialmente em pacientes imunocomprometidos, como aqueles com AIDS. É altamente resistente a antibióticos.

2. *Mycobacterium kansasii* também causa doença similar à tuberculose, embora seja menos resistente a antibióticos que MAC.
3. *Mycobacterium marinum* causa “granuloma da piscina ou granuloma do aquário”, lesão cutânea no sítio de abrasão adquirida em piscina ou aquário.
4. *Mycobacterium scrofulaceum* causa escrófula, que se manifesta por linfonodos cervicais intumescidos e não sensíveis (adenite cervical).

O mais importante organismo de crescimento rápido é o complexo *Mycobacterium fortuitum-chelonae*, responsável por infecções de articulações prostéticas e de cateteres de longa duração. Também causa infecções cutâneas e de tecidos moles no sítio de ferimentos puntiformes. Os organismos são geralmente resistentes à maioria dos fármacos antitubercúlicos.

Mycobacterium leprae

Doença – Hanseníase.

Características – Bacilos aeróbios, acidorresistentes. Não podem ser cultivados *in vitro*. Crescimento ótimo em temperatura inferior à corporal, de modo que as lesões localizam-se em regiões menos quentes do corpo, como pele, nariz e nervos superficiais.

Hábitat e transmissão – Os humanos são o reservatório. São também encontrados em tatus, embora não exista certeza de que tatus são uma fonte de infecções humanas. O mecanismo de transmissão mais importante é provavelmente a secreção nasal de pacientes com a forma lepromatosa. Pacientes com a forma lepromatosa exibem maior probabilidade de transmissão do que aqueles com a forma tuberculoide, uma vez que apresentam maior número de organismos que aqueles com lepra tuberculoide. É geralmente necessária a exposição prolongada.

Patogênese – As lesões geralmente ocorrem nas regiões menos quentes do corpo, por exemplo, pele e nervos periféricos. Na lepra tuberculoide, as lesões destrutivas são decorrentes da resposta aos organismos mediada por células. Os danos aos dedos devem-se a queimaduras e outros traumas, uma vez que o dano aos nervos causa perda de sensibilidade. Na lepra lepromatosa, a resposta mediada por células contra *M. leprae* é perdida e grandes números de organismos surgem nas lesões e sangue. Não são conhecidas toxinas ou fatores de virulência.

Diagnóstico laboratorial – Bacilos acidorresistentes são abundantes na lepra lepromatosa, mas poucos são observados na forma tuberculoide. Culturas e testes sorológicos não são realizados. O teste cutâneo de lepromina é positivo na forma tuberculoide, mas não na forma lepromatosa.

Tratamento – Dapsona e rifampina para a forma tuberculóide. Clofazamina é adicionada a tal regime para a forma lepromatosa, ou quando o organismo é resistente à dapsona. O tratamento perdura por, pelo menos, dois anos.

Prevenção – Dapsona para contatos familiares próximos. Não há vacina disponível.

ACTINOMICETOS (CAPÍTULO 22)

Actinomyces israelii

Doença – Actinomicose (abscessos com fístulas de drenagem).

Características – Bacilos gram-positivos anaeróbios, filamentosos e ramificados.

Hábitat e transmissão – O hábitat é a cavidade oral humana, especialmente nos sulcos anaeróbios ao redor dos dentes. A transmissão ao interior de tecidos ocorre durante doença ou trauma dentais. Os organismos são também aspirados até os pulmões, causando actinomicose torácica. O uso prolongado de dispositivo intrauterino (DIU) predispõe à actinomicose pélvica.

Patogênese – Não há toxinas ou fatores de virulência conhecidos. O organismo forma fistulas de drenagem que se abrem na pele e contém “grânulos de enxofre”, os quais consistem em massas de filamentos bacterianos entrelaçados.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e cultura anaeróbia em placa de ágar sangue. “Grânulos de enxofre” são visualizados no pus. Não há testes sorológicos.

Tratamento – Penicilina G e drenagem cirúrgica.

Prevenção – Não há vacina nem fármacos disponíveis.

Nocardia asteroides

Doença – Nocardiose (especialmente abscessos pulmonares e cerebrais).

Características – Bacilos gram-positivos aeróbios, filamentosos e ramificados. Fracamente acidorresistentes.

Hábitat e transmissão – O hábitat é o solo. A transmissão ocorre via partículas transmitidas pelo ar, as quais são inaladas até os pulmões.

Patogênese – Não há toxinas ou fatores de virulência conhecidos. Imunossupressão e câncer predispõem à infecção.

Diagnóstico laboratorial – Esfregaço submetido à coloração de Gram e coloração de Ziehl-Neelsen modificada. Cultura aeróbia em placa de ágar sangue. Não há testes sorológicos.

Tratamento – Sulfonamidas.

Prevenção – Não há vacina nem fármacos disponíveis.

MICOPLASMAS (CAPÍTULO 23)

Mycoplasma pneumoniae

Doença – Pneumonia “atípica”.

Características – Menores organismos de vida livre. Não visualizados em esfregaço submetido à coloração de Gram, uma vez que não possuem parede celular; portanto, os corantes não são retidos. São as únicas bactérias que apresentam colesterol na membrana celular. Podem ser cultivadas *in vitro*.

Hábitat e transmissão – O hábitat é o trato respiratório humano. A transmissão ocorre por gotículas respiratórias.

Patogênese – Não são produzidas exotoxinas. Não há endotoxina em virtude da ausência de parede celular. Produz peróxido de hidrogênio, que pode danificar o trato respiratório.

Diagnóstico laboratorial – A coloração de Gram não é útil. Pode ser cultivado em meios bacteriológicos especiais; contudo, o crescimento demanda pelo menos 10 dias, período muito longo para ser clinicamente útil. O teste de aglutinação a frio positivo é uma evidência presuntiva. O teste de fixação do complemento para anticorpos contra *Mycoplasma pneumoniae* é mais específico.

Tratamento – Eritromicina ou tetraciclina.

Prevenção – Não há vacina nem fármaco disponíveis.

ESPIROQUETAS (CAPÍTULO 24)

Treponema pallidum

Doença – Sífilis.

Características – Espiroquetas. Não visualizados em esfregaço submetido à coloração de Gram, uma vez que o organismo é muito delgado. Não são cultivados *in vitro*.

Hábitat e transmissão – O hábitat consiste no trato genital humano. A transmissão ocorre por contato sexual e da mãe para o feto através da placenta.

Patogênese – O organismo multiplica-se no sítio de inoculação e então dissemina-se amplamente através da corrente sanguínea. Diversas propriedades da sífilis são atribuídas ao envolvimento de vasos sanguíneos, causando vasculite. Lesões primárias (cancro) e secundárias curam-se espontaneamente. Lesões terciárias consistem em gomas (granulomas nos ossos, nos músculos e na pele), aortite ou inflamação do sistema nervoso central. Não há toxinas ou fatores de virulência conhecidos.

Diagnóstico laboratorial – Visualizados por microscopia de campo escuro ou imunofluorescência. Importantes testes sorológicos: o teste de VDRL (ou RPR) é não treponêmico (inespecífico) e utilizado para varredura; FTA-ABS é o teste específico mais utilizado para *Treponema pallidum*. O antígeno do teste de VDRL consiste em cardioplipina de co-

ração bovino; o antígeno em FTA-ABS consiste em *T. pallidum* mortos. VDRL declina com o tratamento, enquanto FTA-ABS mantém-se positivo permanentemente.

Tratamento – A penicilina é efetiva no tratamento de todos os estágios da sífilis. Na sífilis primária e secundária, administrar penicilina G benzatina (uma preparação de depósito) porque *T. pallidum* cresce lentamente, de modo que o fármaco deve estar presente por longo período. Não há resistência.

Prevenção – Penicilina benzatina administrada aos contatos. Não há vacina disponível.

Borrelia burgdorferi

Doença – Doença de Lyme.

Características – Espiroquetas. A coloração de Gram não é útil. Podem ser cultivados *in vitro*, embora o procedimento não seja geralmente realizado.

Hábitat e transmissão – O principal reservatório é o camundongo-da-pata-branca. A transmissão ocorre pela picada por carrapatos *Ixodes*, especialmente em três regiões dos Estados Unidos: Nordeste (p. ex., Connecticut), Centro-Oeste (p. ex., Wisconsin) e Costa Oeste (p. ex., Califórnia). Oitenta por cento dos casos ocorrem nos seguintes estados do Nordeste: Connecticut, Nova York e Nova Jersey. O diminuto estágio ninfal do carrapato *Ixodes* (carrapato do cervo) corresponde ao vetor mais comum. O carrapato deve alimentar-se por um período de pelo menos 24 horas para transmitir uma dose infectante de *B. burgdorferi*.

Patogênese – O organismo invade a pele, causando uma erupção denominada eritema migrans. Em seguida, dissemina-se pela corrente sanguínea e envolve principalmente o coração, as articulações e o sistema nervoso central. Não foram identificadas toxinas ou fatores de virulência.

Diagnóstico laboratorial – O diagnóstico é em geral realizado sorologicamente, isto é, pela detecção de anticorpos IgM. O teste sorológico positivo deve ser confirmado por uma análise de *Western blot*.

Tratamento – Doxiciclina nos estágios precoces; penicilina G em estágios tardios.

Prevenção – Havia disponibilidade de vacina contendo a proteína da membrana externa do organismo, mas esta deixou de ser comercializada. Evitar a picada de carrapato. Doxiciclina ou amoxicilina podem ser administradas a indivíduos picados por carrapatos em regiões endêmicas.

Leptospira interrogans

Doença – Leptospirose.

Características – Espiroquetas, que podem ser visualizados por microscopia de campo escuro, mas não por microscopia de campo claro. Podem ser cultivados *in vitro*.

Hábitat e transmissão – O hábitat consiste em animais domésticos e silvestres. A transmissão ocorre pela urina do

animal. Nos Estados Unidos, a transmissão ocorre principalmente pela urina de cães, animais de criação e ratos.

Patogênese – Há duas fases: uma fase bacteriêmica inicial e uma fase imunopatológica posterior, com meningite. Não há toxinas ou fatores de virulência conhecidos.

Diagnóstico laboratorial – Microscopia de campo escuro e cultura *in vitro* são disponíveis, embora geralmente não realizadas. O diagnóstico é geralmente realizado por testes sorológicos para a detecção de anticorpos no soro do paciente.

Tratamento – Penicilina G. Não há resistência significativa a antibióticos.

Prevenção – Doxiciclina é eficaz para exposição de curto prazo. Vacinação de animais de criação e animais de estimação. Controle de ratos.

Borrelia recurrentis

Causa febre recorrente. Transmitido pelo piolho corporal humano. O organismo é bem conhecido por suas rápidas modificações antigênicas, responsáveis pela natureza recorrente da doença. As modificações antigênicas são decorrentes de rearranjos programados do DNA bacteriano que codifica proteínas de superfície.

CLAMÍDIAS (CAPÍTULO 25)

Chlamydia trachomatis

Doenças – Uretrite não gonocócica, cervicite, conjuntivite de inclusão, linfogranuloma venéreo e tracoma. Também pneumonia em bebês.

Características – Parasitas intracelulares obrigatórios. Não visualizado em esfregaço submetido à coloração de Gram. Apresenta-se extracelularmente como corpo elementar inativo, e, intracelularmente, como corpo reticulado que se divide e é metabolicamente ativo.

Hábitat e transmissão – O hábitat consiste no trato genital humano e nos olhos. A transmissão ocorre por contato sexual e durante a passagem do neonato pelo canal de parto. No tracoma, a transmissão ocorre principalmente pelo contato mão-olho.

Patogênese – Não há toxinas ou fatores de virulência conhecidos.

Diagnóstico laboratorial – Inclusões citoplasmáticas visualizadas em esfregaço submetido à coloração de Giemsa ou coloração com anticorpos fluorescentes. Inclusões citoplasmáticas contendo glicogênio podem ser visualizadas com iodo. Os organismos crescem em cultura celular e ovos embrionados, embora estes não sejam frequentemente utilizados. Ensaios de PCR e ELISA, utilizando urina do paciente, são disponíveis.

Tratamento – Uma tetraciclina (como doxiciclina) ou um macrolídeo (como azitromicina).

Prevenção – A eritromicina é efetiva em mães infectadas para prevenir a doença neonatal. Não há vacina disponível.

Chlamydia pneumoniae

Doença – Pneumonia atípica.

Características – As mesmas de *C. trachomatis*.

Hábitat e transmissão – O hábitat é o trato respiratório humano. A transmissão ocorre via aerossol respiratório.

Patogênese – Não há toxinas ou fatores de virulência conhecidos.

Diagnóstico laboratorial – Testes sorológicos para anticorpos no soro do paciente.

Tratamento – Uma tetraciclina, como doxiciclina.

Prevenção – Não há vacina ou fármaco disponíveis.

Chlamydia psittaci

Doença – Psitacose.

Características – As mesmas de *C. trachomatis*.

Hábitat e transmissão – O hábitat consiste nas aves psitacinas e outras. A transmissão ocorre por aerossóis de fezes ressecadas de aves.

Patogênese – Não há toxinas ou fatores de virulência conhecidos.

Diagnóstico laboratorial – O diagnóstico é geralmente realizado por meio de testes para anticorpos no soro do paciente. Inclusões citoplasmáticas observadas pela coloração de Giemsa ou anticorpos fluorescentes. O organismo pode ser isolado a partir do escarro, embora este procedimento seja raramente realizado.

Tratamento – Tetraciclina.

Prevenção – Não há vacina ou fármacos disponíveis.

RIQUÉTSIAS (CAPÍTULO 26)***Rickettsia rickettsii***

Doença – Febre maculosa das Montanhas Rochosas.

Características – Parasitas intracelulares obrigatórios. Não são visualizados adequadamente em esfregaço submetido à coloração de Gram. Os antígenos reagem de forma cruzada com linhagens OX e *Proteus vulgaris* (reação de Weil-Felix).

Hábitat e transmissão – Carrapatos *Dermacentor* (do cão) são tanto o vetor como o principal reservatório. A transmissão ocorre pela picada do carrapato. Cães e roedores podem também ser reservatórios.

Patogênese – O organismo invade o revestimento endotelial de capilares, causando vasculite. Não foram identificadas toxinas ou fatores de virulência.

Diagnóstico laboratorial – O diagnóstico é realizado pela detecção de anticorpos em testes sorológicos, como teste de ELISA. O teste de Weil-Felix não é mais utilizado. Coloração e cultura são raramente realizadas.

Tratamento – Tetraciclina.

Prevenção – Uso de vestimentas protetoras e rápida remoção dos carrapatos. A tetraciclina é efetiva em indivíduos expostos. Não há vacina disponível.

Rickettsia prowazekii

Doença – Tifo.

Características – As mesmas de *R. rickettsii*.

Hábitat e transmissão – Os humanos são o reservatório e a transmissão ocorre pela picada do piolho corporal humano.

Patogênese – Não há toxinas ou fatores de virulência conhecidos.

Diagnóstico laboratorial – Testes sorológicos para anticorpos no soro do paciente.

Tratamento – Uma tetraciclina, como doxiciclina.

Prevenção – Uma vacina morta é utilizada em militares, embora não se encontre disponível para uso em civis.

Coxiella burnetii

Doença – Febre Q.

Características – Parasitas intracelulares obrigatórios. Não são visualizados adequadamente em esfregaço submetido à coloração de Gram.

Hábitat e transmissão – O hábitat consiste em animais domésticos de criação. A transmissão ocorre pela inalação de aerossóis de urina, fezes, líquido amniótico ou tecido placentário. São as únicas riquetsias não transmitidas a humanos por um artrópode.

Patogênese – Não há toxinas ou fatores de virulência conhecidos.

Diagnóstico laboratorial – O diagnóstico é geralmente realizado por testes sorológicos. O teste de Weil-Felix é negativo. Coloração e cultura são realizadas de forma rara.

Tratamento – Tetraciclina.

Prevenção – Vacina morta para indivíduos em ocupações de alto risco. Não há fármaco disponível.

PATÓGENOS BACTERIANOS DE MENOR IMPORTÂNCIA (CAPÍTULO 27)

Somente os principais patógenos bacterianos de menor importância estão resumidos nesta seção.

Bartonella henselae

Bacilo gram-negativo. Causa febre da arranhadura do gato em indivíduos imunocompetentes, e angiomatose bacilar em pacientes imunocomprometidos, especialmente com AIDS. Encontrado na microbiota normal da cavidade oral de gatos. Transmitido aos humanos pela mordedura ou arranhadura por gatos, ou de um gato a outro pelas pulgas.

Ehrlichia chaffeensis

Membro da família das riquetsias. Causa erlichiose monocítica humana. Transmitida do cão reservatório aos humanos por carrapatos, especialmente *Dermacentor*, o carrapato dos cães. Endêmico nos estados do Sul, por exemplo, Arkansas. Forma mórulas no citoplasma de monócitos. (A mórula é um corpo de inclusão em forma de “amora”, composto por diversas células de *E. chaffeensis*.)

Fusobacterium nucleatum

Bacilo gram-negativo anaeróbio, com extremidades afiladas. Membro da microbiota humana normal da cavidade oral, do cólon e do trato genital feminino. Causa abscessos cerebrais, pulmonares, abdominais e pélvicos, tipicamente em combinação com outras bactérias anaeróbias e facultativas.

Gardnerella vaginalis

Bacilo facultativo gram-variável. Envolvido na vaginose bacteriana, juntamente com espécies de *Mobiluncus*, que são organismos anaeróbios. São observadas “células indicadoras”, que consistem em células do epitélio vaginal recobertas por células de *G. vaginalis*. Teste das aminas “teste whiff” positivo observado na vaginose bacteriana.

Haemophilus ducreyi

Bacilo gram-negativo pequeno. Causa cancroide. Doença sexualmente transmitida, com úlceras dolorosas nos genitais (contrariamente à sífilis, que é indolor). O crescimento em cultura requer fator X (heme), mas não fator V (contrariamente a *H. influenzae*, que requer ambos).

Moraxella catarrhalis

Cocobacilo gram-negativo pequeno, similar aos cocos do gênero *Neisseria*. Causa otite média e sinusite, principalmente em crianças. Também causa bronquite e pneumonia, principalmente em idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica. Encontrado apenas em humanos, sendo transmitido por aerossol respiratório.

Yersinia enterocolitica

Bacilos gram-negativos. Causa enterocolite similar àquela causada por *Shigella* e *Salmonella*. Também causa adenite mesentérica, que pode se assemelhar à apendicite. Encontrado em animais domésticos, sendo transmitido aos humanos pela contaminação fecal de alimentos.

■ RESUMOS DE VÍRUS DE IMPORTÂNCIA MÉDICA

VÍRUS DE DNA ENVELOPADOS (CAPÍTULO 37)**Vírus do herpes simples tipo 1**

Doenças – Herpes labial (vesículas febris), ceratite, encefalite.

Características – Vírus envelopado com nucleocapsídeo icosaédrico e DNA linear de fita dupla. Não há polimerase no vírion. Um sorotipo; reage de forma cruzada com HSV-2. Não há antígeno específico do grupo herpes.

Transmissão – Pela saliva ou pelo contato direto com os vírus da vesícula.

Patogênese – As lesões vesiculares iniciais ocorrem na boca ou face. O vírus então desloca-se pelo axônio e torna-se latente nos gânglios sensoriais (trigeminais). Ocorrem recorrências na pele inervada pelo nervo sensorial afetado, sendo induzidas por febre, luz solar, estresse, etc.. A disseminação a órgãos internos ocorre em pacientes com imunidade mediada por células reduzida, com consequências de risco à vida. A encefalite por HSV-1 afeta com frequência o lobo temporal.

Diagnóstico laboratorial – O vírus causa efeito citopático (ECP) em cultura celular. Ele é identificado pelo teste de neutralização com anticorpos ou anticorpos fluorescentes. O esfregaço de Tzanck de células da base da vesícula revela células gigantes multinucleadas com inclusões intranucleares. Estas células gigantes não são específicas de HSV-1; são também observadas nas lesões vesiculares causadas por HSV-2 e por vírus varicela-zoster. Um aumento no título de anticorpos pode ser utilizado para o diagnóstico de infecção primária, mas não de recorrências. A encefalite por HSV pode ser diagnosticada pelo uso de um ensaio de PCR que detecta DNA de HSV-1 no liquor.

Tratamento – Aciclovir para encefalite e doença disseminada. Aciclovir não tem efeito sobre o estado latente do vírus. Trifluorotimidina para ceratite. Infecções primárias e recorrências localizadas são autolimitantes.

Prevenção – Recorrências podem ser prevenidas evitando-se o agente incitador específico, como luz solar intensa. Aciclovir pode reduzir as recorrências. Não há vacina disponível.

Vírus do herpes simples do tipo 2

Doenças – Herpes genital, meningite asséptica e infecção neonatal.

Características – Vírus envelopado com nucleocapsídeo icosaédrico e DNA linear de fita dupla. Não há polimerase no vírion. Um sorotipo; reage de forma cruzada com HSV-1. Não há antígeno específico do grupo herpes.

Transmissão – Contato sexual em adultos, e pela passagem através do canal de parto em neonatos.

Patogênese – Lesões vesiculares iniciais ocorrem nos genitais. O vírus desloca-se então pelo axônio e torna-se latente em células de gânglios sensoriais (lombares ou sacros). As recorrências são menos severas que a infecção primária. As infecções por HSV-2 em neonatos podem ser de risco à vida, uma vez que os neonatos apresentam imunidade mediada por células reduzida. A eliminação assintomática de HSV-2 no trato genital feminino é um importante fator contribuinte para infecções neonatais.

Diagnóstico laboratorial – O vírus causa ECP em cultura celular. Identificação por meio de teste de neutralização por anticorpos ou com anticorpos fluorescentes. O esfregaço de Tzanck revela células gigantes multinucleadas, porém não é específico para HSV-2. Um aumento no título de anticorpos pode ser utilizado para o diagnóstico de uma infecção primária, mas não de recorrências.

Tratamento – Aciclovir é útil no tratamento de infecções genitais primárias e recorrentes, assim como de infecções neonatais. Não é eficaz para o estado latente.

Prevenção – A doença primária pode ser prevenida evitando-se a exposição às lesões vesiculares. As recorrências podem ser reduzidas pela administração de aciclovir oral a longo prazo. A infecção neonatal pode ser prevenida realizando-se cesariana quando a mãe apresenta lesões vesiculares visíveis no canal de parto. Não há vacina.

Vírus varicela-zoster

Doenças – Varicela (catapora) em crianças e zoster (cobreiro) em adultos.

Características – Vírus envelopado com nucleocapsídeo icosaédrico e DNA linear de fita dupla. Não há polimerase no vírion. Um sorotipo.

Transmissão – A varicela é transmitida principalmente por gotículas respiratórias. Não há transmissão de zoster; este é causado por uma reativação de vírus latentes.

Patogênese – A infecção inicial ocorre na orofaringe. Dissemina-se pela corrente sanguínea aos órgãos internos, como fígado, e, então, para a pele. Após o episódio agudo de varicela, o vírus permanece latente nos gânglios sensoriais, podendo ser reativado após anos e causar zoster, especialmente em indivíduos mais idosos e imunocomprometidos.

Diagnóstico laboratorial – O vírus causa ECP em cultura celular e pode ser identificado pelo teste com anticorpos fluorescentes. Células gigantes multinucleadas são observadas em esfregaços da base da vesícula. Inclusões intranucleares são observadas em células infectadas. Um aumento de quatro vezes ou mais no título de anticorpos no soro da fase de convalescência é diagnóstico.

Tratamento – Não há indicação de terapia antiviral para varicela ou zoster em pacientes imunocompetentes. Em pacientes imunocomprometidos, aciclovir pode prevenir a disseminação.

Prevenção – As vacinas contra varicela e contra zoster contêm vírus varicela-zoster vivos atenuados. Pacientes imunocomprometidos expostos ao vírus devem receber imunização passiva com imunoglobulina contra varicela-zoster (VZIG) e aciclovir para prevenir a doença disseminada.

Citomegalovírus

Doenças – Causa mais comum de anomalias congênitas nos Estados Unidos. Doença de inclusão citomegálica em

bebês. Mononucleose em receptores de transfusão. Pneumonia e hepatite em pacientes imunocomprometidos. Retinite e enterite, especialmente em pacientes com AIDS.

Características – Vírus envelopado com nucleocapsídeo icosaédrico e DNA linear de fita dupla. Não há polimerase no vírion. Um sorotipo.

Hábitat e transmissão – O vírus é encontrado em diversos fluidos corporais humanos, incluindo sangue, saliva, sêmen, muco cervical, leite materno e urina. O vírus é transmitido por esses fluidos, através da placenta, ou por transplante de órgãos.

Patogênese – A infecção inicial geralmente ocorre na orofaringe. Em infecções fetais, o vírus dissemina-se a vários órgãos, por exemplo, sistema nervoso central e rins. Em adultos, os linfócitos são frequentemente envolvidos. Um estado latente ocorre em leucócitos. A infecção disseminada em pacientes imunocomprometidos pode resultar de uma infecção primária ou da reativação de uma infecção latente.

Diagnóstico laboratorial – O vírus causa ECP em cultura celular e pode ser identificado pelo teste com anticorpos fluorescentes. São observadas inclusões nucleares em “olho de coruja”. Um aumento de quatro vezes ou mais no título de anticorpos no soro da fase de convalescência é diagnóstico.

Tratamento – Ganciclovir é benéfico no tratamento de pneumonia e retinite. Aciclovir é ineficaz.

Prevenção – Não há vacina disponível. Ganciclovir suprime a retinite. Não realizar transfusão de sangue positivo para anticorpos contra CMV em recém-nascidos ou pacientes imunocomprometidos negativos para anticorpos.

Vírus Epstein-Barr

Doenças – Mononucleose infecciosa; associado ao linfoma de Burkitt em crianças do leste da África.

Características – Vírus envelopado com nucleocapsídeo icosaédrico e DNA linear de fita dupla. Não há polimerase no vírion. Um sorotipo.

Transmissão – O vírus é encontrado na orofaringe humana e nos linfócitos B. Transmitido principalmente pela saliva.

Patogênese – A infecção é iniciada no epitélio da faringe, dissemina-se para os linfonodos cervicais, então desloca-se pela corrente sanguínea, atingindo o fígado e o baço. EBV estabelece a latência em linfócitos B.

Diagnóstico laboratorial – O vírus é raramente isolado. Ocorre linfocitose, incluindo linfócitos atípicos. O teste para anticorpos heterofílicos é tipicamente positivo (teste de Monospot). O anticorpo heterofílico aglutina hemácias de carneiro ou cavalo. Um aumento significativo de anticorpos EBV-específicos contra o antígeno do capsídeo viral é diagnóstico.

Tratamento – Não há fármaco efetivo disponível.

Prevenção – Não há fármaco nem vacina.

Herpesvírus 8 humano

Causa sarcoma de Kaposi, especialmente em pacientes com AIDS. Transmitido sexualmente. O diagnóstico é realizado pelo exame patológico da biópsia da lesão. São observadas células fusiformes e hemácias extravasadas. Lesões de cor púrpura devem-se a agrupamentos de hemácias. Não há tratamento antiviral específico ou vacina.

Vírus da varíola

Doença – Varíola. A varíola foi erradicada pelo uso da vacina. O último caso conhecido ocorreu na Somália em 1977.

Características – Os poxvírus são os maiores vírus. Vírus envelopado com DNA linear de fita dupla. RNA polimerase DNA-dependente no vírion. Um tipo sorológico.

Transmissão – Por gotículas respiratórias ou contato direto com vírus das lesões cutâneas.

Patogênese – O vírus infecta as células mucosas do trato respiratório superior, dissemina-se, então, aos linfonodos locais e, por viremia, ao fígado e ao baço, e, posteriormente, à pele. As lesões cutâneas progridem na seguinte ordem: mácula, pápula, vesícula, pústula e crosta.

Diagnóstico laboratorial – O vírus é identificado pelo ECP em cultura celular ou por “pústulas” em membrana corioalantoica. A microscopia eletrônica revela partículas típicas; inclusões citoplasmáticas observadas ao microscópio óptico. Antígenos virais no fluido vesical podem ser detectados por testes de precipitina. Um aumento de quatro vezes ou mais no título de anticorpos do soro na fase de convalescência é diagnóstico.

Tratamento – Nenhum.

Prevenção – A vacina contém vírus da vaccínia vivos atenuados. A vacina não é mais utilizada, exceto por militares, uma vez que a doença foi erradicada.

Vírus do molusco contagioso

Causa molusco contagioso. São observadas lesões cutâneas papulares róseas com um centro umbilicado. Lesões geralmente na face, especialmente ao redor dos olhos. Transmitido por contato direto. O diagnóstico é realizado clinicamente, não envolvendo-se laboratório. Não há terapia antiviral estabelecida ou vacina. Cidofovir pode ser útil no tratamento de lesões extensas que ocorrem em pacientes imunocomprometidos.

VÍRUS DE DNA NÃO ENVELOPADOS (CAPÍTULO 38)

Adenovírus

Doenças – Doença do trato respiratório superior e inferior, especialmente faringite e pneumonia. Linhagens entéricas causam diarreia. Algumas linhagens causam sarcomas em determinados animais, mas não em humanos.

Características – Vírus não envelopado com nucleocapsídeo icosaédrico e DNA linear de fita dupla. Não há polimerase no vírion. Há 41 sorotipos, alguns associados a doenças específicas.

Transmissão – Principalmente por gotículas respiratórias; transmissão iatrogênica na doença ocular; transmissão fecal-oral com linhagens entéricas.

Patogênese – O vírus infecta preferencialmente o epitélio do trato respiratório e dos olhos. Após a infecção aguda, uma produção em pequena escala de vírus, sem sintomas, pode ocorrer na faringe.

Diagnóstico laboratorial – O vírus causa ECP em cultura celular e pode ser identificado por testes com anticorpos fluorescentes ou de fixação do complemento. O aumento no título de anticorpos no soro da fase de convalescência é diagnóstico.

Tratamento – Nenhum.

Prevenção – A vacina viva contra tipos 3, 4 e 7 é utilizada em militares para prevenir a pneumonia.

Papilomavírus humano

Doenças – Papilomas (verrugas), condilomas acuminados (verrugas genitais), associados ao carcinoma de cérvix e pênis.

Características – Vírus não envelopado com nucleocapsídeo icosaédrico e DNA circular de fita dupla. Não há polimerase no vírion. Há, pelo menos, 60 tipos, determinados pela sequência do DNA, e não pela antigenicidade. Vários tipos infectam o epitélio e causam papilomas em sítios corpóreos específicos.

Transmissão – Contato direto com lesões cutâneas ou genitais.

Patogênese – Dois genes virais precoces, E6 e E7, codificam proteínas que inibem a atividade das proteínas codificadas por genes supressores de tumor, por exemplo, o gene p53 e o gene do retinoblastoma, respectivamente.

Diagnóstico laboratorial – O diagnóstico é realizado clinicamente a partir da observação de cilócitos nas lesões. Teste de hibridização de DNA são disponíveis. Isolamento do vírus e testes sorológicos não são realizados.

Tratamento – Podofilina ou nitrogênio líquido são mais comumente utilizados. Alfa interferon é também disponível.

Prevenção – Não há fármaco ou vacina.

Parvovírus B 19

Doenças – Síndrome da bochecha esbofetada (eritema in feccioso), anemia aplásica, artrite e hidropsia fetal.

Características – Vírus não envelopado de simetria icosaédrica e genoma de DNA de fita simples. O vírion não contém polimerase. Há um sorotipo.

Transmissão – Gotículas respiratórias e transplacentárias.

Patogênese – O vírus infecta preferencialmente eritroblastos, causando anemia aplástica em pacientes com anemias hereditárias; complexos imunes causam eritema e artrite. O vírus pode infectar o feto e causar anemia severa, levando à insuficiência cardíaca congestiva e ao edema (hidropsia fetal).

Diagnóstico laboratorial – Testes sorológicos.

Tratamento – Nenhum.

Prevenção – Não há fármaco ou vacina.

VÍRUS DE RNA ENVELOPADOS (CAPÍTULO 39)

Influenzavírus

Doença – Gripe. Influenzavírus A é a principal causa de epidemias mundiais (pandemias).

Características – Vírus envelopado com nucleocapsídeo helicoidal e RNA de fita simples, segmentado, de polaridade negativa. RNA polimerase presente no vírion. Os dois principais antígenos são a hemaglutinina (HA) e a neuraminidase (NA) em espículas superficiais distintas. A alteração antigênica nessas proteínas, como resultado do rearranjo de segmentos de RNA, é responsável pelas epidemias de gripe causadas por influenza vírus A. Influenzavírus A de animais são fontes dos novos segmentos de RNA. A deriva antigênica decorrente de mutações também contribui. O vírus apresenta diversos sorotipos em virtude dessas alterações e deriva antigênicas. A antigenicidade da proteína interna do nucleocapsídeo determina se o vírus corresponde a um influenza vírus A, B ou C.

Transmissão – Gotículas respiratórias.

Patogênese – A infecção é limitada principalmente ao epitélio do trato respiratório.

Diagnóstico laboratorial – O vírus cresce em cultura celular e em ovos embrionados, podendo ser detectado por hemadsorção ou hemaglutinação. É identificado pela inibição da hemaglutinação ou por fixação do complemento. Um aumento de quatro vezes ou mais no título de anticorpos no soro da fase de convalescência é diagnóstico.

Tratamento – Amantadina ou rimantadina podem ser utilizadas. Os inibidores da neuraminidase, zanamivir e oseltamivir, são também disponíveis.

Prevenção – Há duas vacinas disponíveis: uma vacina morta (de subunidades) contendo HA e NA, e uma contendo um mutante vivo e termossensível de influenza vírus. A vacina viva replica-se nas passagens nasais menos quentes, onde induz a IgA secretória, mas não no trato respiratório inferior mais quente. Ambas as vacinas contêm as linhagens de influenza vírus A e B atualmente responsáveis pela doença. A vacina morta não consiste em um imunógeno adequado, devendo ser administrada anualmente. É recomendada para indivíduos com idade acima de 65 anos e para aqueles com doenças crônicas, especialmente envolvendo coração e pul-

mões. Amantadina, rimantadina, zanamivir ou oseltamivir podem ser utilizadas como profilaxia em indivíduos não imunizados que foram expostos.

Vírus do sarampo

Doença – Sarampo. A panencefalite esclerosante subaguda é uma complicação tardia rara.

Características – Vírus envelopado com nucleocapsídeo helicoidal e um segmento de RNA de fita simples de polaridade negativa. RNA polimerase presente no vírion. Apresenta um único sorotipo.

Transmissão – Gotículas respiratórias.

Patogênese – O sítio inicial da infecção é o trato respiratório superior. O vírus dissemina-se aos linfonodos locais e, em seguida, a outros órgãos através da corrente sanguínea, incluindo a pele. Pneumonia de células gigantes e encefalite podem ocorrer. A erupção maculopapular deve-se ao ataque imune mediado por células das células T citotóxicas sobre as células endoteliais vasculares da pele infectadas pelos vírus.

Diagnóstico laboratorial – O vírus raramente é isolado. Testes sorológicos são utilizados quando necessário.

Tratamento – Não há terapia antiviral disponível.

Prevenção – A vacina contém vírus vivos atenuados. Geralmente administrada em combinação com as vacinas contra caxumba e rubéola.

Vírus da caxumba

Doença – Caxumba. A esterilidade decorrente de orquite bilateral é uma complicação rara.

Características – Vírus envelopado com nucleocapsídeo helicoidal e um segmento de RNA de fita simples de polaridade negativa. RNA polimerase presente no vírion. Apresenta um único sorotipo.

Transmissão – Gotículas respiratórias.

Patogênese – O sítio inicial da infecção é o trato respiratório superior. O vírus dissemina-se aos linfonodos locais e, em seguida, a outros órgãos através da corrente sanguínea, especialmente glândulas parótidas, testículos, ovários, meninges e pâncreas.

Diagnóstico laboratorial – O vírus pode ser isolado em cultura celular e detectado por hemadsorção. O diagnóstico também pode ser realizado sorologicamente.

Tratamento – Não há terapia antiviral disponível.

Prevenção – A vacina contém vírus vivos atenuados, sendo geralmente administrada em combinação com as vacinas contra sarampo e rubéola.

Vírus da rubéola

Doença – Rubéola. A síndrome da rubéola congênita é caracterizada por malformações congênitas, que afetam especialmente os sistemas cardiovascular e nervoso central, e por pro-

longada excreção de vírus. A incidência de rubéola congênita foi reduzida significativamente pelo amplo uso da vacina.

Características – Vírus envelopado com nucleocapsídeo icosaédrico e um segmento de RNA de fita simples de polaridade positiva. Não há polimerase no vírion. Apresenta um único sorotipo.

Transmissão – Por gotículas respiratórias e da mãe para o feto, através da placenta.

Patogênese – O sítio inicial da infecção é a nasofaringe, a partir de onde se dissemina aos linfonodos locais. Em seguida, dissemina-se para a pele através da corrente sanguínea. A erupção é atribuída à replicação viral e ao dano imune. Durante a infecção materna, o vírus replica-se na placenta e dissemina-se ao tecido fetal. Quando ocorre infecção durante o primeiro trimestre, a frequência de malformações congênitas é mais alta.

Diagnóstico laboratorial – O crescimento viral em cultura celular é detectado pela interferência com a formação de placa por vírus coxsackie; o vírus da rubéola não causa ECP. Para determinar se uma mulher adulta é imune, utiliza-se um único espécime de soro para detectar anticorpos IgG pelo teste de inibição da hemaglutinação. Para detectar se houve infecção recente, podem ser utilizados um único espécime de soro para a detecção de anticorpos IgM, ou um conjunto de soros da fase aguda e da fase convalescência para anticorpos IgG.

Tratamento – Não há terapia antiviral disponível.

Prevenção – A vacina contém vírus vivos atenuados. Geralmente administrada em combinação com as vacinas contra sarampo e catapora.

Vírus da parainfluenza

Doença – Bronquiolite em bebês, crupe em crianças pequenas e resfriado comum em adultos.

Características – Vírus envelopado com nucleocapsídeo helicoidal e um segmento de RNA de fita simples de polaridade negativa. RNA polimerase presente no vírion. Diferentemente dos influenzavírus, a antigenicidade da hemaglutinina e neuraminidase é estável. Existem quatro sorotipos.

Transmissão – Gotículas respiratórias.

Patogênese – Infecção e morte do epitélio respiratório, sem disseminação sistêmica do vírus. Células gigantes multinucleadas geradas pela proteína de fusão viral são características.

Diagnóstico laboratorial – O isolamento do vírus em cultura celular é detectado por hemadsorção. A imunofluorescência é utilizada na identificação. Um aumento de quatro vezes ou mais no título de anticorpos pode ser utilizado para o diagnóstico.

Tratamento – Nenhum.

Prevenção – Não há vacina ou fármaco disponíveis.

Vírus sincicial respiratório

Doenças – A causa mais importante de bronquiolite e pneumonia em bebês. Também causa otite média em crianças maiores.

Características – Vírus envelopado com nucleocapsídeo helicoidal e um segmento de RNA de fita simples de polaridade negativa. RNA polimerase presente no vírion. Diferentemente dos outros paramixovírus, apresenta apenas uma proteína de fusão em suas espículas superficiais. Não apresenta hemaglutinina. Possui um único sorotipo.

Transmissão – Gotículas respiratórias.

Patogênese – A infecção envolve principalmente o trato respiratório inferior de bebês, sem disseminação sistêmica. A resposta imune contribui provavelmente para a patogênese.

Diagnóstico laboratorial – Um imunoenensaio com enzimas (teste rápido para antígenos) detecta antígenos de RVS em secreções respiratórias. Isolamento em cultura celular. Células gigantes multinucleadas visíveis. A imunofluorescência é utilizada para a identificação. A sorologia não é útil para o diagnóstico em bebês.

Tratamento – Ribavirin em aerossol para bebês muito doentes.

Prevenção – A imunização passiva com palivizumab (anticorpo monoclonal) ou imunoglobulinas em bebês que foram expostos é efetiva. A lavagem das mãos e o uso de luvas podem prevenir surtos nosocomiais em berçários.

Coronavírus

Doença – Resfriado comum e SARS (síndrome respiratória severa aguda).

Características – Vírus envelopado com nucleocapsídeo helicoidal e um segmento de RNA de fita simples de polaridade positiva. Não há RNA polimerase no vírion. Existem dois sorotipos.

Transmissão – Gotículas respiratórias. Coronavírus de animais podem ser a fonte da infecção humana.

Patogênese – A infecção é tipicamente limitada às células mucosas do trato respiratório. Pelo menos 50% das infecções são assintomáticas. A imunidade é de curta duração, ocorrendo a reinfeção.

Diagnóstico laboratorial – O diagnóstico é principalmente clínico. Testes com anticorpos e de PCR são disponíveis, embora não sejam realizados com frequência.

Tratamento – Nenhum.

Prevenção – Não há vacina ou fármaco disponível.

Vírus da raiva

Doença – Raiva. (A raiva é uma encefalite.)

Características – Vírus envelopado em forma de projétil, com nucleocapsídeo helicoidal e um segmento de RNA de

fita simples de polaridade negativa. RNA polimerase presente no vírion. O vírus apresenta um único sorotipo.

Transmissão – Os principais reservatórios são animais silvestres, como gambás, guaxinins e morcegos. A transmissão aos humanos ocorre geralmente por mordedura de animal, embora o vírus seja também transmitido por aerossóis de saliva de morcego. Nos Estados Unidos, os cães estão envolvidos com pouca frequência, uma vez que a imunização canina é comum; nos países em desenvolvimento, contudo, estão frequentemente envolvidos.

Patogênese – O receptor viral é o receptor de acetilcolina. A replicação do vírus ocorre no sítio da mordedura, seguida pelo transporte axonal ascendente pelo nervo até o sistema nervoso central. Após replicar-se no cérebro, o vírus migra periféricamente até as glândulas salivares, onde atinge a saliva. Quando o animal encontra-se em estado de agitação como resultado da encefalite, os vírus presentes na saliva podem ser transmitidos pela mordedura.

Diagnóstico laboratorial – O tecido pode ser corado com anticorpos fluorescentes ou com diversos corantes para detecção de inclusões citoplasmáticas, denominadas corpúsculos de Negri. O vírus pode ser cultivado em cultura celular, porém o processo demanda muito tempo para ser útil na decisão a respeito de um indivíduo dever receber a vacina ou não. O teste sorológico é útil apenas para realizar o diagnóstico no paciente clinicamente enfermo. Anticorpos não são formados com rapidez suficiente para decidir-se quanto à imunização ou não do indivíduo que sofreu mordedura. O teste sorológico é também utilizado para avaliar a resposta de anticorpos à vacina administrada àqueles em ocupações de alto risco antes da exposição.

Tratamento – Não há terapia antiviral disponível.

Prevenção – A prevenção pré-exposição à raiva consiste apenas na vacina. A prevenção pós-exposição consiste em (1) lavagem do ferimento, (2) administração de imunoglobulinas contra raiva (imunização passiva), principalmente no ferimento e (3) administração da vacina inativada (imunização ativa), produzida em cultura de células humanas. A decisão quanto à administração de soro imune e da vacina depende das circunstâncias. A prevenção da raiva em cães e gatos mediante o uso de uma vacina morta reduziu significativamente os casos de raiva humana.

VÍRUS DE RNA NÃO ENVELOPADOS (CAPÍTULO 40)

Poliovírus

Doenças – Poliomielite parálitica e meningite asséptica. A poliomielite foi erradicada no hemisfério ocidental e em vários outros países.

Características – Nucleocapsídeo nu, com RNA de fita simples de polaridade positiva. O RNA genômico atua como

mRNA, sendo traduzido em um grande polipeptídeo, o qual é clivado pela protease codificada pelo vírus, originando proteínas virais funcionais. Não há polimerase no vírion. Existem três sorotipos.

Transmissão – Pela via fecal-oral. Os humanos são o reservatório natural.

Patogênese – O vírus replica-se na faringe e no trato GI. Pode disseminar-se para os linfonodos locais e, então, para o sistema nervoso central através da corrente sanguínea. A maioria das infecções é assintomática ou muito branda. A meningite asséptica é mais frequente que a poliomielite parálitica. A paralisia resulta da morte de neurônios motores, especialmente de células do corno anterior da medula. A patogênese da síndrome pós-poliomielite é desconhecida.

Diagnóstico laboratorial – A recuperação do vírus a partir do liquor indica infecção do sistema nervoso central. O isolamento do vírus nas fezes indica infecção, mas não necessariamente doença. Este pode ser encontrado no trato GI de portadores assintomáticos. O vírus pode ser detectado em cultura celular pelo ECP e identificado pela neutralização com antissoro tipo-específico. Um aumento significativo no título de anticorpos no soro da fase de convalescência também é diagnóstico.

Tratamento – Não há terapia antiviral disponível.

Prevenção – A doença pode ser prevenida com a vacina inativada (Salk) e com a vacina viva atenuada (Sabin); ambas induzem anticorpos humorais que neutralizam os vírus na corrente sanguínea. Contudo, apenas a vacina oral induz IgA intestinal, que interrompe a cadeia de transmissão por impedir a infecção do trato GI. Por essa razão, e por induzir imunidade de maior duração e ser administrada por via oral, em vez de injetável, a vacina Sabin tem sido preferida há vários anos. Todavia, relata-se ocorrência de alguns casos de pólio parálitica associada à vacina, causados por poliovírus da vacina, os quais reverteram à virulência. Diante disso, recomenda-se atualmente o uso da vacina morta nos Estados Unidos.

Vírus coxsackie

Doenças – Meningite asséptica, herpangina, pleurodinia, miocardite e pericardite são as mais comuns. Além disso, o vírus coxsackie B4 pode causar diabetes juvenil, dado o quadro que causa em camundongos.

Características – Nucleocapsídeo nu, com RNA de fita simples de polaridade positiva. Não há polimerase no vírion. Os vírus dos grupos A e B são definidos por sua patogenicidade diferente em camundongos. Existem múltiplos sorotipos em cada grupo.

Transmissão – Via fecal-oral.

Patogênese – O sítio de infecção inicial é a orofaringe, mas o principal sítio é trato GI. O vírus dissemina-se a vários órgãos pela corrente sanguínea.

Diagnóstico laboratorial – O vírus pode ser detectado pelo ECP em cultura celular e identificado por neutralização. Um aumento significativo do título de anticorpos no soro da fase de convalescência é diagnóstico.

Tratamento – Não há terapia antiviral disponível.

Prevenção – Não há vacina disponível.

Rinovírus

Doença – Resfriado comum.

Características – Vírus de nucleocapsídeo nu, com RNA de fita simples de polaridade positiva. Não há polimerase no vírion. Existem mais de 100 sorotipos, fato que explica por que o resfriado é tão comum. Os rinovírus são destruídos pelo ácido gástrico e, portanto, não se replicam no trato GI, contrariamente a outros picornavírus, como poliovírus, vírus coxsackie e echovírus, que são resistentes ao ácido gástrico.

Transmissão – Gotículas em aerossol e contato mão-nariz.

Patogênese – A infecção é limitada à mucosa do trato respiratório superior e conjuntivas. O vírus exibe melhor replicação nas temperaturas baixas do nariz que a 37°C, o que explica sua incapacidade de infectar o trato respiratório inferior.

Diagnóstico laboratorial – Testes laboratoriais são pouco utilizados clinicamente. O vírus pode ser recuperado a partir do nariz ou lavados de garganta por cultivo em cultura celular. Testes sorológicos não são úteis.

Tratamento – Não há terapia antiviral disponível.

Prevenção – Não há vacina disponível, uma vez que existem vários sorotipos.

Vírus norwalk (Norovírus)

Doenças – Gastrenterite (diarreia aquosa).

Características – Vírus não envelopado, com nucleocapsídeo icosaédrico e um segmento de RNA de fita simples de polaridade positiva. Não há polimerase no vírion. O número de sorotipos é incerto.

Transmissão – Via fecal-oral.

Patogênese – A infecção é tipicamente limitada às células mucosas do trato intestinal. Várias infecções são assintomáticas. A imunidade é de curta duração e ocorrem reinfecções.

Diagnóstico laboratorial – O diagnóstico é principalmente clínico. Um teste de PCR está disponível, embora não seja realizado com frequência.

Tratamento – Não há fármacos antivirais disponíveis. Tratar a diarreia com fluidos e eletrólitos.

Prevenção – Não há vacina ou fármacos disponíveis.

Rotavírus

Doenças – Rotavírus causa gastrenterite (diarreia), especialmente em crianças pequenas.

Características – Capsídeo nu de camada dupla, com 10 ou 11 segmentos de RNA de fita dupla. RNA polimerase presente no vírion. O rotavírus é resistente ao ácido gástrico e, portanto, pode atingir o intestino delgado. Há, pelo menos, seis sorotipos.

Transmissão – O rotavírus é transmitido pela via fecal-oral.

Patogênese – A infecção por rotavírus é limitada ao trato GI, especialmente intestino delgado.

Diagnóstico laboratorial – Detecção de rotavírus nas fezes por ELISA. O isolamento do vírus não é realizado a partir de espécimes clínicos.

Tratamento – Não há fármaco antiviral disponível.

Prevenção – Uma vacina viva contendo cinco linhagens de rotavírus está disponível.

VÍRUS DA HEPATITE (CAPÍTULO 41)

Vírus da Hepatite A

Doença – Hepatite A.

Características – Vírus de nucleocapsídeo nu, com RNA de fita simples de polaridade positiva. Não há polimerase no vírion. O vírus apresenta um único sorotipo.

Transmissão – Via fecal-oral. Contrariamente a HBV e HCV, a transmissão de HAV pelo sangue é incomum, uma vez que a viremia é de curta duração e de baixo título.

Patogênese – O vírus replica-se no trato GI e dissemina-se, então, para o fígado durante um curto período virêmico. O vírus não é citopático para hepatócitos. O dano hepatocelular é causado pelo ataque imune de células T citotóxicas.

Diagnóstico laboratorial – O teste mais útil para diagnosticar a infecção aguda consiste na detecção de anticorpos IgM. O isolamento do vírus a partir de espécimes clínicos não é realizado.

Tratamento – Não há fármaco antiviral disponível.

Prevenção – A vacina contém vírus mortos. A administração de imunoglobulinas durante o período de incubação pode mitigar a doença.

Vírus da Hepatite B

Doenças – Hepatite B; implicado como causa de carcinoma hepatocelular.

Características – Vírus envelopado com DNA de fita dupla circular incompleto; isto é, em uma das fitas há uma porção ausente de aproximadamente um terço e a outra fita é “cortada” (não ligada covalentemente). DNA polimerase presente no vírion. A polimerase codificada por HBV atua como uma transcriptase reversa, utilizando o mRNA viral como molde para a síntese de DNA genômico progênico. Há três antígenos importantes: o antígeno de superfície, o antígeno

cerne e o antígeno e. No soro do paciente, predominam bastonetes longos e formas esféricas compostos unicamente por HBsAg. HBV apresenta um sorotipo com base no antígeno de superfície.

Transmissão – Transmitido pelo sangue, durante o nascimento, e por relação sexual.

Patogênese – O dano hepatocelular deve-se ao ataque imune por células T (CD8) citotóxicas. Complexos antígeno-anticorpo causam artrite, erupção e glomerulonefrite. Aproximadamente 5% das infecções por HBV resultam em estado de portador crônico. Hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular podem ocorrer. O carcinoma hepatocelular pode estar relacionado à integração de parte do DNA viral no DNA do hepatócito.

Diagnóstico laboratorial – HBV não foi cultivado em cultura celular. Três testes sorológicos são comumente utilizados: antígeno de superfície (HBsAg), anticorpo de superfície (HBsAb) e anticorpo cerne (HBcAb). A detecção de HBsAg por mais de seis meses indica estado de portador crônico. A presença de antígenos e é indicativa de presença de portador crônico que está produzindo vírus infecciosos. A presença de antígenos e consiste em um importante indicador de transmissibilidade. Um indivíduo infectado por HBV, que não apresenta antígenos HBs ou anticorpos HBs detectáveis, é referido como apresentando-se na fase de “janela”. O diagnóstico desse paciente é realizado a partir da detecção de anticorpos cerne de HB. Ver, no Capítulo 41, uma discussão sobre os resultados desses testes.

Tratamento – Interferon alfa e lamivudina, um inibidor da transcriptase reversa, podem reduzir a inflamação associada à hepatite B crônica, porém não curam o estado de portador.

Prevenção – Há três abordagens principais: (1) a vacina que contém HBsAg como imunógeno, (2) globulinas séricas hiperimunes obtidas de doadores com altos títulos de HBsAb e (3) orientação dos portadores crônicos quanto às precauções.

Vírus da Hepatite C

Doenças – Hepatite C; associado ao carcinoma hepatocelular. HCV é o patógeno transmitido pelo sangue mais prevalente nos Estados Unidos.

Características – Vírus envelopado, com um segmento de RNA de fita simples de polaridade positiva. Não há polimerase no vírion. HCV apresenta múltiplos sorotipos.

Transmissão – A transmissão ocorre principalmente pelo sangue. Transmissão sexual e transmissão da mãe ao filho provavelmente também ocorrem.

Patogênese – O dano hepatocelular é provavelmente causado por células T citotóxicas. A replicação de HCV por si não mata as células, isto é, não causa efeito citopático. Mais de 50% das infecções resulta no estado de portador crônico. O

estado de portador crônico predispõe à hepatite crônica e ao carcinoma hepatocelular.

Diagnóstico laboratorial – Testes sorológicos detectam anticorpos contra HCV. Um ensaio de PCR para a “carga viral” pode ser utilizado para avaliar a presença de infecção ativa.

Tratamento – Interferon alfa e ribavirin mitigam a hepatite crônica, porém não erradicam o estado de portador.

Prevenção – A hepatite pós-transfusão pode ser prevenida pela detecção de anticorpos no sangue doado. Não há vacina e globulinas hiperimunes não são disponíveis.

Vírus da Hepatite D

Doença – Hepatite D (hepatite delta).

Características – Vírus defectivo que utiliza o antígeno de superfície do vírus da hepatite B como sua proteína de envelope. HDV pode replicar-se apenas em células já infectadas por HBV, isto é, HBV corresponde a um vírus auxiliar para HDV. O genoma consiste em um segmento de RNA circular de fita simples de polaridade negativa. HDV apresenta um sorotipo (uma vez que HBV apresenta um único sorotipo).

Transmissão – Transmitido pelo sangue, sexualmente, e da mãe para o filho.

Patogênese – O dano hepatocelular é provavelmente causado por células T citotóxicas. Hepatite crônica e estado de portador crônico ocorrem.

Diagnóstico laboratorial – Testes sorológicos detectam antígenos delta ou anticorpos contra antígenos delta.

Tratamento – Interferon alfa mitiga os sintomas, mas não erradica o estado de portador.

Prevenção – A prevenção de infecção por HBV pelo uso da vacina contra HBV e de globulinas contra hiperimunes HBV também previne a infecção por HDV.

Vírus da Hepatite E

Membro da família calicivírus. Causa surtos de hepatite, principalmente nos países em desenvolvimento. Similar ao vírus da hepatite A nos seguintes aspectos: transmitido pela via fecal-oral, não há estado de portador crônico, não ocorre cirrose e não ocorre carcinoma hepatocelular. Não há terapia antiviral ou vacina.

ARBOVÍRUS (CAPÍTULO 42)

Todos os arbovírus são transmitidos por artrópodes (*arthropod-borne*), como mosquitos e carrapatos, do animal silvestre reservatório aos humanos.

Vírus da encefalite equina do leste

Membro da família togavírus. Causa encefalite ao longo da Costa Leste dos Estados Unidos. A encefalite é severa, porém incomum. Transmitido a humanos (e cavalos) por mosquitos a partir de pequenas aves silvestres, como pardais. Hu-

manos e cavalos são hospedeiros “beco sem saída”, uma vez que a viremia é baixa. Não há terapia antiviral ou vacina para humanos.

Vírus da encefalite equina ocidental, vírus da encefalite de St. Louis, vírus da encefalite da Califórnia e vírus do Nilo Ocidental

A transmissão destes vírus da encefalite é similar, isto é, são transmitidos aos humanos por mosquitos a partir de pequenas aves silvestres. Entretanto, eles diferem em detalhes, isto é, pertencem a famílias virais distintas e causam doenças em diferentes regiões geográficas. Favor consultar no Capítulo 42 o texto com informações específicas.

Vírus da febre amarela

Membro da família flavivírus. Causa febre amarela nas regiões tropicais da África e América do Sul. A febre amarela “silvestre” é transmitida de macacos aos humanos por mosquitos. A febre amarela “urbana” é transmitida entre humanos por mosquitos *Aedes*, isto é, os humanos são o reservatório da forma urbana. Os humanos não são hospedeiros “beco sem saída”, uma vez que a viremia é alta. Não há terapia antiviral, embora exista uma vacina viva atenuada para humanos.

Vírus da dengue

Membro da família flavivírus. Causa dengue na região do Caribe e em outras áreas tropicais. Transmitido por mosquitos *Aedes* de um humano a outro. Suspeita-se haver um macaco reservatório. Episódios subsequentes podem resultar em dengue hemorrágica, uma complicação de risco à vida. Não há terapia antiviral ou vacina para humanos.

VÍRUS TUMORAIS (CAPÍTULO 43)

Vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV)

Doenças – Leucemia/linfoma de células T do adulto e mielopatia associada a HTLV (também conhecida como paraparesia espástica tropical ou mielopatia progressiva crônica).

Características – HTLV é membro da família retrovírus. Causa transformação maligna de células T CD4-positivas (contrariamente ao HIV, que mata tais células). HTLV possui três genes estruturais comuns a todos os retrovírus, isto é, *gag*, *pol* e *env*, e dois genes regulatórios, *tax* e *rex*. A proteína Tax é necessária à transformação maligna. Ela ativa a síntese de IL-2 (um fator de crescimento de células T) e do receptor de IL-2. A IL-2 promove o rápido crescimento de células T, predispondo à transformação maligna.

Transmissão – HTLV é transmitido principalmente pelo uso de fármacos injetáveis, sexualmente e pela amamentação. A transmissão por sangue doado foi reduzida significativamente nos Estados Unidos, uma vez que o sangue doado que apresenta anticorpos contra HTLV acaba sendo

descartado. A infecção por HTLV é endêmica em certas regiões geográficas, isto é, a região caribenha, incluindo o sul da Flórida, o leste da América do Sul, o oeste da África e o sul do Japão.

Patogênese – HTLV induz a transformação maligna de linfócitos T CD4-positivos por ativar a síntese de IL-2, conforme descrito anteriormente. Também causa mielopatia associada a HTLV (HAM), uma doença desmielinizante do cérebro e da medula espinal, causada por uma reação cruzada autoimune na qual a resposta imune contra HTLV danifica os neurônios, ou por células T citotóxicas que matam os neurônios infectados por HTLV.

Diagnóstico laboratorial – Detecção de anticorpos anti-HTLV no soro do paciente, empregando-se o teste de ELISA. O ensaio de *Western blot* é utilizado para conformar um resultado positivo de ELISA. O ensaio de PCR pode detectar a presença de RNA ou DNA de HTLV no interior de células infectadas.

Tratamento e prevenção – Não há tratamento antiviral específico para a infecção por HTLV e não há fármaco antiviral para curar infecções latentes por HTLV. Não há vacina contra HTLV. Medidas preventivas incluem descarte do sangue doado quando apresentar anticorpos anti-HTLV, uso de preservativos para prevenir a transmissão sexual e orientação às mulheres com anticorpos contra HTLV para evitarem a amamentação.

Papilomavírus humano

Ver resumo na seção sobre Vírus de DNA Não Envelopados (página 504).

VÍRUS LENTOS E PRÍONS (CAPÍTULO 44)

Vírus JC

Membro da família papovavírus. Causa leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). A infecção pelo vírus JC é amplamente distribuída, mas a LMP ocorre apenas em pacientes imunocomprometidos, como aqueles com AIDS. Invariavelmente fatal. Não há terapia antiviral e vacina.

Príons

Doenças – Doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD), CJD variante e kuru. São encefalopatias espongiiformes transmissíveis. Existe uma forma hereditária de CJD denominada síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS).

Características – Príons são compostos apenas por proteínas. Não apresentam ácido nucleico detectável e são altamente resistentes à luz UV, ao formaldeído e ao calor. São codificados por um gene celular. A forma patogênica aumenta em quantidade ao induzir mudanças conformacionais da forma normal. A conformação normal ocorre em alfa-hélice; a anormal é em folha beta-pregueada. Na síndrome GSS, uma mutação aumenta a probabilidade de

ocorrer modificação conformacional para a forma em folha beta-pregueada.

Transmissão – Na maioria dos casos de CJD, o mecanismo de transmissão é desconhecido. A CJD foi transmitida por extratos pituitários, eletrodos cerebrais e transplantes de córnea. Kuru foi transmitido pela ingestão ou inoculação de tecido cerebral humano. A CJD variante é provavelmente transmitida pela ingestão de tecido cerebral de vaca em alimentos malcozidos.

Patogênese – Ocorre agregação de filamentos priônicos no interior de neurônios; vacúolos no interior de neurônios causam alterações espongiiformes no cérebro; não ocorre inflamação ou resposta imune.

Diagnóstico laboratorial – A biópsia cerebral revela alterações espongiiformes. Não há testes sorológicos. Prions não podem ser cultivados em cultura.

Tratamento – Nenhum.

Prevenção – Não há fármaco ou vacina disponíveis.

VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (CAPÍTULO 45)

Doença – Síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

Características – Vírus envelopados com duas cópias (diploide) do genoma de RNA de fita simples de polaridade positiva. A DNA polimerase RNA-dependente (transcriptase reversa) sintetiza uma cópia de DNA do genoma, que se integra ao DNA da célula hospedeira. Polipeptídeos precursores devem ser clivados pela protease codificada pelo vírus para produzir proteínas virais funcionais. O gene *tat* codifica uma proteína que ativa a transcrição viral. A antigenicidade da proteína gp120 modifica-se rapidamente havendo, portanto, vários sorotipos.

Transmissão – Transferência de fluidos corporais, por exemplo, sangue e sêmen. Também ocorre transmissão transplacentária e perinatal.

Patogênese – São necessários dois receptores para a penetração do HIV nas células. Um receptor é a proteína CD4, encontrada principalmente em células T auxiliares. O HIV infecta e mata células T auxiliares, predispondo a infecções oportunistas. Outras células apresentando proteínas CD4 na superfície, por exemplo, astrócitos, são também infectadas. O outro receptor de HIV é um receptor de quimiocinas, como CCR5. A proteína NEF é um importante fator de virulência. Ela reduz a síntese de proteínas, MHC de classe I, reduzindo, assim, a capacidade de células T citotóxicas matarem células infectadas por HIV. As células T citotóxicas são a principal defesa do hospedeiro contra o HIV.

Diagnóstico laboratorial – HIV pode ser isolado do sangue ou sêmen, porém este procedimento não se encontra disponível rotineiramente. O diagnóstico é geralmente rea-

lizado pela detecção de anticorpos por ELISA como teste de varredura e por *Western blot* como teste confirmatório. Determina-se a “carga viral”, isto é, a quantidade de RNA de HIV no plasma, utilizando-se ensaios de PCR. Uma carga viral elevada indica uma progressão mais rápida a AIDS que uma carga viral baixa. Ensaios de PCR podem também detectar RNA viral em células infectadas, sendo útil para detectar infecções precoces antes de os anticorpos serem detectáveis.

Tratamento – Análogos nucleosídicos, como zidovudina (AZT), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), didanosina (ddI) e zalcitabina (ddC), inibem a replicação de HIV por inibirem a transcriptase reversa. Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa, como nevirapina e efavirenz, são também utilizados. Inibidores de protease, por exemplo, indinavir, ritonavir e saquinavir, impedem a clivagem de polipeptídeos precursores. A terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) consiste em dois inibidores nucleosídicos e um inibidor de protease. Ocorre melhora clínica, mas o vírus persiste. O tratamento da infecção oportunista depende do organismo.

Prevenção – Varredura do sangue antes de transfusões para detectar a presença de anticorpos. Prática de “sexo seguro”, incluindo o uso de preservativos. AZT, com ou sem um inibidor de protease, deve ser administrado a mães infectadas por HIV e a seus recém-nascidos. Zidovudina (AZT), lamivudina (3TC) e um inibidor de protease devem ser administrados após um ferimento com agulha. Não há vacina.

PATÓGENOS VIRAIS DE MENOR IMPORTÂNCIA (CAPÍTULO 46)

Somente os principais patógenos virais de menor importância estão resumidos nesta seção.

Vírus Ebola

Membro da família flavivírus. Causa febre hemorrágica Ebola, que apresenta taxa de mortalidade muito alta. O reservatório animal e o mecanismo de transmissão aos humanos são desconhecidos. A transmissão inter-humanos, especialmente em ambientes hospitalares, ocorre pelo sangue e por outros fluidos corporais. O diagnóstico geralmente é clínico, embora haja testes sorológicos disponíveis. Na microscopia eletrônica, observam-se vírus longos, similares a “fios”. O cultivo do vírus é altamente perigoso, devendo ser realizado apenas em laboratórios especiais. Não há terapia antiviral nem vacina.

Hantavírus (Vírus Sin Nombre)

Membro da família bunivírus. Causa a síndrome pulmonar por hantavírus. O vírus Sin Nombre (SNV) é um robovírus, isto é, é transmitido por roedores (*rodent-borne*). Camundongos do cervo são o reservatório, e o vírus é adquirido pela inalação de urina e fezes ressecadas. O diagnóstico é reali-

zado pela detecção de RNA viral no tecido pulmonar ou por testes sorológicos. Não há terapia antiviral ou vacina.

Vírus da encefalite japonesa

Membro da família flavivírus. Causa surtos de encefalite em países asiáticos. Transmitido aos humanos por mosquitos, a partir dos hospedeiros reservatórios, das aves e dos porcos. Não há terapia antiviral. Uma vacina inativada é disponível.

RESUMO DE FUNGOS DE IMPORTÂNCIA MÉDICA

FUNGOS QUE CAUSAM MICOSES CUTÂNEAS E SUBCUTÂNEAS (CAPÍTULO 48)

Dermatófitos (por exemplo, espécies de *Trichophyton*, *Microsporum*, *Epidermophyton*)

Doenças – Dermatofitoses, por exemplo, tinea capitis, tinea cruris e tinea pedis.

Características – Estes fungos são bolores que utilizam a queratina como fonte nutricional. Não são dimórficos. O hábitat da maioria dos dermatófitos responsáveis por doenças humanas é a pele humana, com exceção de *Microsporum canis*, que também infecta cães e gatos.

Transmissão – Contato direto com descamações cutâneas.

Patogênese – Estes fungos crescem apenas na camada superficial queratinizada da pele, não invadindo o tecido subjacente. As lesões decorrem da resposta inflamatória aos fungos. A frequência das infecções é favorecida pela umidade e pelo calor, por exemplo, no interior dos calçados. Uma importante defesa do hospedeiro é conferida pelos ácidos graxos produzidos por glândulas sebáceas. A reação “id” é uma resposta de hipersensibilidade em uma região da pele, por exemplo, dedos, à presença do organismo em outra localização, por exemplo pés.

Diagnóstico laboratorial – Raspados de pele devem ser examinados microscopicamente em uma preparação tratada com KOH para a detecção de hifas. O organismo é identificado pelo aspecto de seu micélio e seus esporos assexuados em ágar Sabouraud. Testes sorológicos não são úteis.

Teste cutâneo – O antígeno tricofitina pode ser utilizado para determinar a competência da imunidade mediada por células do paciente, não sendo utilizado para o diagnóstico de tinea.

Tratamento – Agentes tópicos, como miconazol, clotrimazol ou tolnaftato, são utilizados. O ácido undecilênico é eficaz contra tinea pedis. Griseofulvina é o tratamento de escolha para tinea unguium e tinea capitis.

Prevenção – A pele deve ser mantida seca e fresca.

Sporothrix schenckii

Doença – Esporotricose.

Características – Exibe dimorfismo térmico. Bolor no solo, levedura na temperatura corpórea de 37°C. O hábitat o solo ou a vegetação.

Transmissão – Os esporos penetram na pele através de ferimentos puntiformes causados por espinhos de rosas ou outros objetos pontiagudos.

Patogênese – Abscesso local ou úlcera com nódulos ao longo da circulação linfática.

Diagnóstico laboratorial – Leveduras em forma de charuto, apresentando brotamentos, são visualizadas no pus. A cultura em ágar Sabouraud exibe morfologia típica.

Teste cutâneo – Nenhum.

Tratamento – Itraconazol.

Prevenção – A pele deve ser protegida durante atividades de jardinagem.

FUNGOS QUE CAUSAM MICOSES SISTÊMICAS (CAPÍTULO 49)

Histoplasma capsulatum

Doença – Histoplasmose.

Características – Exibe dimorfismo térmico, isto é, uma levedura à temperatura corpórea e um bolor no solo à temperatura ambiente. O bolor cresce preferencialmente em solo enriquecido com excrementos de aves. Endêmico nas regiões dos vales dos rios Ohio e Mississippi.

Transmissão – Inalação de esporos assexuados (microconídios) transmitidos pelo ar.

Patogênese – Os microconídios penetram nos pulmões e diferenciam-se em células de levedura. As células de levedura são ingeridas por macrófagos alveolares e multiplicam-se em seu interior. Uma resposta imune é montada e formam-se granulomas. A maioria das infecções é contida neste nível, embora a supressão da imunidade mediada por células possa levar à doença disseminada.

Diagnóstico laboratorial – Escarro ou tecidos podem ser examinados microscopicamente e cultivados em ágar Sabouraud. São observadas leveduras no interior de macrófagos. A presença de clamidósporos tuberculados em cultura a 25°C é diagnóstica. Um aumento no título de anticorpos é útil no diagnóstico; todavia, ocorre reação cruzada com outros fungos (p. ex., *Coccidioides*).

Teste cutâneo – Histoplasmina, um extrato micelial, é o antígeno. Útil para determinar a incidência de infecção com finalidades epidemiológicas. Um resultado positivo indica apenas que houve uma infecção; não pode ser utilizado para diagnóstico de doença ativa. Uma vez que o teste cutâneo

pode induzir anticorpos, inicialmente devem ser realizados testes sorológicos.

Tratamento – Anfotericina B para doença disseminada; itraconazol para doença pulmonar.

Prevenção – Não há vacina disponível. Itraconazol pode ser utilizado para a supressão crônica em pacientes com AIDS.

Coccidioides immitis

Doença – Coccidioidomicose.

Características – Exibe dimorfismo térmico. No corpo, a 37°C, forma esférulas contendo endósporos. A 25°C, quer no solo quer em ágar no laboratório, desenvolve-se como bolor. As células nas extremidades das hifas desenvolvem-se em esporos assexuados (artrósporos). O hábitat natural é o solo de regiões áridas, por exemplo, vale de São Joaquim na Califórnia e regiões do Arizona e Novo México.

Transmissão – Inalação de artrósporos transmitidos pelo ar.

Patogênese – Os artrósporos diferenciam-se em esférulas nos pulmões. As esférulas rompem-se, liberando endósporos que formam novas esférulas, disseminando, assim, a infecção pelo corpo. Na maioria dos indivíduos, uma resposta imune mediada por células contém a infecção, embora indivíduos imunocomprometidos exibam alto risco de doença disseminada.

Diagnóstico laboratorial – O escarro ou tecido devem ser examinados microscopicamente para detecção de esférulas e cultivados em ágar Sabouraud. Um aumento de anticorpos IgM (empregando o teste de precipitina) indica infecção recente. Um título crescente de anticorpos IgG (utilizando o teste de fixação do complemento) indica disseminação; um título decrescente indica uma resposta à terapia.

Teste cutâneo – Coccidioidina, um extrato micelial, ou esferulina, um extrato de esférulas, são os antígenos. Útil para determinar se o paciente foi infectado. Um teste positivo indica infecção prévia, mas não necessariamente doença ativa.

Tratamento – Anfotericina B ou itraconazol para doença disseminada; cetoconazol para doença pulmonar limitada.

Prevenção – Não há vacina ou fármaco profilático disponíveis.

Blastomyces dermatitidis

Doença – Blastomicose.

Características – Exibe dimorfismo térmico. Bolor no solo, levedura na temperatura corpórea de 37°C. A forma em levedura apresenta um único brotamento de base larga e parede espessa e refringente. O hábitat natural é o solo rico (p. ex., próximo a barragens de castores), especialmente na região centro-oeste dos Estados Unidos.

Transmissão – Inalação de esporos (conídios) transmitidos pelo ar.

Patogênese – Os conídios inalados diferenciam-se em leveduras, que inicialmente causam abscessos, seguidos pela

formação de granulomas. A disseminação é rara, porém, quando ocorre, envolve mais comumente a pele e os ossos.

Diagnóstico laboratorial – Exame microscópico de escarro ou lesões cutâneas para observação de leveduras com um brotamento de base larga. Também cultura em ágar Sabouraud. Testes sorológicos não são úteis.

Teste cutâneo – De pouco valor.

Tratamento – Itraconazol é o fármaco de escolha.

Prevenção – Não há vacina ou fármaco profilático disponíveis.

Paracoccidioides brasiliensis

Doença – Paracoccidioidomicose.

Características – Exibe dimorfismo térmico. Bolor no solo, levedura no corpo, a 37°C. A forma em levedura apresenta múltiplos brotamentos (assemelha-se a um timão de navio).

Transmissão – Inalação de conídios transmitidos pelo ar.

Patogênese – Conídios inalados diferenciam-se em leveduras nos pulmões. Podem disseminar-se a vários órgãos.

Diagnóstico laboratorial – Leveduras com múltiplos brotamentos visualizados no pus ou em tecidos. A cultura em ágar Sabouraud revela morfologia típica.

Teste cutâneo – Não é útil.

Tratamento – Itraconazol.

Prevenção – Não há vacina ou fármacos profiláticos disponíveis.

FUNGOS QUE CAUSAM MICOSES OPORTUNISTAS (CAPÍTULO 50)

Candida albicans

Doenças – Monilíase, candidíase disseminada e candidíase mucocutânea crônica.

Características – *Candida albicans* é uma levedura quando encontra-se como membro da microbiota normal de membranas mucosas, mas forma pseudo-hifas e hifas quando invade os tecidos. A levedura produz tubos germinativos quando incubada em soro a 37°C. Não exibe dimorfismo térmico.

Transmissão – Membro da microbiota normal da pele, das membranas mucosas e do trato GI. Não ocorre transmissão interpessoal.

Patogênese – Patógeno oportunista. Fatores predisponentes incluem imunidade mediada por células diminuída, alterações de pele e membranas mucosas, supressão da microbiota normal e presença de corpos estranhos. A monilíase é mais comum em bebês, pacientes imunossuprimidos e indivíduos submetidos à terapia antibiótica. Lesões cutâneas ocorrem frequentemente na pele danificada pela umidade. Infecções disseminadas, como endocardite e endoftalmite, ocorrem

em pacientes imunossuprimidos e usuários de fármacos injetáveis. A candidíase mucocutânea crônica ocorre em crianças com um defeito de células T na imunidade contra *Candida*.

Diagnóstico laboratorial – O exame microscópico do tecido revela leveduras e pseudo-hifas. Quando apenas leveduras são encontradas, a colonização é sugerida. A levedura é gram-positiva. Forma colônias de leveduras em ágar Sabouraud. A formação de tubos germinativos e a produção de clamidósporos distinguem *Candida albicans* de virtualmente todas as demais espécies de *Candida*. Testes sorológicos não são úteis.

Teste cutâneo – Utilizado para determinar a competência da imunidade mediada por células, e não para o diagnóstico de doença por cândidas.

Tratamento – A doença de pele e das membranas mucosas pode ser tratada com agentes antifúngicos orais ou tópicos, como nistatina ou miconazol. A doença disseminada requer anfotericina B. A candidíase mucocutânea crônica é tratável com cetoconazol.

Prevenção – Fatores predisponentes devem ser reduzidos ou eliminados. A monilíase oral pode ser prevenida com pastilhas de clotrimazol ou com nistatina por “gargarejo e deglutição”. Não há vacina.

Cryptococcus neoformans

Doença – Criptococose, especialmente meningite criptocócica.

Características – Levedura com ampla cápsula. Não apresenta dimorfismo. O hábitat é o solo, especialmente quando enriquecido com excrementos de pombos.

Transmissão – Inalação de células de levedura transmitidas pelo ar.

Patogênese – Os organismos causam síndrome similar à gripe ou pneumonia. Disseminam-se até as meninges através da corrente sanguínea. A imunidade mediada por células diminuída predis põe à doença severa, embora alguns casos de meningite criptocócica ocorram em indivíduos imunocompetentes.

Diagnóstico laboratorial – Visualização de leveduras capsuladas em preparações de liquor com tinta Nanquim. A cultura de escarro ou liquor em ágar Sabouraud produz colônias de leveduras. O teste de aglutinação do látex detecta o antígeno polissacarídico capsular no liquor.

Teste cutâneo – Não disponível.

Tratamento – Anfotericina B e flucitosina para meningite.

Prevenção – A meningite criptocócica pode ser prevenida em pacientes com AIDS pelo uso de fluconazol oral. Não há vacina.

Aspergillus fumigatus

Doenças – Aspergilose invasiva é a principal doença. Aspergilose broncopulmonar alérgica e aspergiloma (bolas fúngicas) são também importantes.

Características – Bolor com hifas septadas que se ramificam em um ângulo em forma de V (ramificação de pequeno ângulo). Não é dimórfico. O hábitat é o solo.

Transmissão – Inalação de esporos (conídios) transmitidos pelo ar.

Patogênese – Patógeno oportunista. Em pacientes imunocomprometidos, ocorre doença invasiva. O organismo invade os vasos sanguíneos, causando trombose e infartação. Um indivíduo apresentando uma cavidade pulmonar, por exemplo, conseqüente da tuberculose, pode desenvolver uma “bola fúngica” (aspergiloma). Um indivíduo alérgico, por exemplo, com asma, pode desenvolver aspergilose broncopulmonar alérgica mediada por anticorpos IgE.

Diagnóstico laboratorial – Hifas septadas invadindo o tecido são visíveis microscopicamente. A invasão distingue a doença da colonização. Forma um micélio característico quando cultivado em ágar Sabouraud. Observam-se cadeias radiais de conídios a partir de um pedúnculo central. Testes sorológicos detectam precipitinas IgG em pacientes com aspergilomas e anticorpos IgE em pacientes com aspergilose broncopulmonar alérgica.

Teste cutâneo – Nenhum disponível.

Tratamento – Anfotericina B para aspergilose invasiva. Algumas lesões (p. ex., bolas fúngicas), podem ser removidas cirurgicamente. A terapia com esteroides é recomendada para aspergilose broncopulmonar alérgica.

Prevenção – Não há vacina ou fármacos profiláticos disponíveis.

Espécies de *Mucor* e *Rhizopus*

Doença – Mucormicose.

Características – Bolors com hifas não septadas que tipicamente se ramificam em um ângulo de 90 graus (ramificação de grande ângulo). Não são dimórficos. O hábitat é o solo.

Transmissão – Inalação de esporos transmitidos pelo ar.

Patogênese – Patógenos oportunistas. Causam doença principalmente em pacientes com cetoacidose diabética e em leucêmicos. Os sinus e tecidos adjacentes são tipicamente envolvidos. As hifas invadem a mucosa e progridem para o tecido subjacente e vasos, levando à necrose e infartação.

Diagnóstico laboratorial – Exame microscópico de tecidos para detectar a presença de hifas não septadas que se ramificam em grandes ângulos. Forma um micélio característico quando cultivado em ágar Sabouraud. São observados esporos contidos no interior de um saco denominado esporângio. Testes sorológicos não são disponíveis.

Teste cutâneo – Nenhum.

Tratamento – Anfotericina B e debridação cirúrgica.

Prevenção – Não há vacina ou fármaco profilático disponíveis. O controle de doença subjacente, por exemplo, diabetes, tende a prevenir a mucormicose.

Pneumocystis carinii

Embora existam evidências moleculares de que *Pneumocystis carinii* seja um fungo, neste livro, ele é descrito na seção sobre protozoários que causam infecções no sangue e nos tecidos (ver página 366).

■ RESUMOS DE PARASITAS DE IMPORTÂNCIA MÉDICA

PROTOZOÁRIOS QUE CAUSAM INFECÇÕES INTESTINAIS E UROGENITAIS (CAPÍTULO 51)

Entamoeba histolytica

Doenças – Disenteria amebiana e abscesso hepático.

Características – Protozoário intestinal. Ameba móvel (trofozoíto); forma cistos com quatro núcleos. Ciclo de vida: os humanos ingerem os cistos, que formam trofozoítos no intestino delgado. Os trofozoítos deslocam-se para o cólon e multiplicam-se. São formados cistos no cólon, que são eliminados nas fezes.

Transmissão e epidemiologia – Cistos transmitidos pela via fecal-oral. Reservatório humano. Ocorre em escala mundial, especialmente nos trópicos.

Patogênese – Os trofozoítos invadem o epitélio do cólon e produzem uma úlcera em forma de frasco. Podem disseminar-se para o fígado e causar abscessos amebianos.

Diagnóstico laboratorial – Trofozoítos ou cistos visíveis nas fezes. O teste sorológico (teste indireto de hemaglutinação) é positivo na doença invasiva (p. ex., fígado).

Tratamento – Metronidazol ou tinidazol para doença sintomática. Iodoquinol ou paromomicina para portadores assintomáticos de cistos.

Prevenção – Descarte apropriado de dejetos humanos. Purificação da água. Lavagem das mãos.

Giardia lamblia

Doença – Giardíase, especialmente diarreia.

Características – Protozoário intestinal. Trofozoíto flagelado piriforme, forma cistos com quatro núcleos. Ciclo de vida: os humanos ingerem os cistos, que formam trofozoítos no duodeno. Os trofozoítos encistam e são eliminados nas fezes.

Transmissão e epidemiologia – Transmissão de cistos pela via fecal-oral. Reservatório humano e animal. Ocorre em escala mundial.

Patogênese – Os trofozoítos aderem-se à parede, mas não a invadem. Interferem com a absorção de gorduras e proteínas.

Diagnóstico laboratorial – Trofozoítos ou cistos visíveis nas fezes. Quando necessário, o teste do cordão é realizado.

Tratamento – Metronidazol.

Prevenção – Purificação da água. Lavagem das mãos.

Cryptosporidium parvum

Doença – Criptosporidiose, especialmente diarreia.

Características – Protozoário intestinal. Ciclo de vida: oócitos liberam esporozoítos, os quais formam trofozoítos. Após a formação de esquizontes e merozoítos, são produzidos microgametas e macrogametas, que se unem e formam um zigoto e, em seguida, um oócito.

Transmissão e epidemiologia – Cistos transmitidos pela via fecal-oral. Reservatório humano e animal. Ocorre em escala mundial.

Patogênese – Trofozoítos aderem-se à parede do intestino delgado, porém não a invadem.

Diagnóstico laboratorial – Oócitos visíveis nas fezes pela coloração acidorresistente.

Tratamento – Não há terapia efetiva; contudo, a paromomicina pode reduzir os sintomas.

Prevenção – Nenhuma.

Trichomonas vaginalis

Doença – Tricomoniase.

Características – Protozoário urogenital. Trofozoítos flagelados piriformes. Não há cistos ou outras formas.

Transmissão e epidemiologia – Transmitido sexualmente. Reservatório humano. Ocorre em escala mundial.

Patogênese – Trofozoítos aderem-se à parede vaginal, causando inflamação e secreção.

Diagnóstico laboratorial – Trofozoítos visíveis em secreções.

Tratamento – Metronidazol para ambos os parceiros sexuais.

Prevenção – O uso de preservativos limita a transmissão.

PROTOZOÁRIOS QUE CAUSAM INFECÇÕES NO SANGUE E NOS TECIDOS (CAPÍTULO 52)

Espécies de Plasmodium (P. vivax, P. ovale, P. malariae e P. falciparum)

Doença – Malária.

Características – Protozoário que infecta hemácias e tecidos, por exemplo, fígado, rins e cérebro. Ciclo de vida: o ciclo sexual consiste em gametogonia (produção de gametas) em humanos e esporogonia (produção de esporozoítos) em mosquitos; o ciclo assexual (esquizogonia) ocorre em humanos. Os esporozoítos na saliva do mosquito *Anopheles* fêmea penetram na corrente sanguínea humana e rapidamente invadem os hepatócitos (fase exoeritrocítica). Neste local, multiplicam-se e formam merozoítos (*Plasmodium vivax* e

Plasmodium ovale formam também hipnozoítos, uma forma latente). Os merozoítos deixam os hepatócitos e infectam as hemácias (fase eritrocítica). Neste local, formam esquizontes que liberam mais merozoítos, os quais infectam outras hemácias, em um padrão sincronizado (três dias para *Plasmodium malariae*; dois dias para os demais). Alguns merozoítos tornam-se gametócitos machos e fêmeas que, quando ingeridos pelo mosquito *Anopheles* fêmea, liberam gametas machos e fêmeas, os quais se unem e produzem um zigoto, que forma um oocisto contendo vários esporozoítos, os quais são liberados e migram para as glândulas salivares.

Transmissão e epidemiologia – Transmissão por mosquitos *Anopheles* fêmeas. Ocorre principalmente nas regiões tropicais da Ásia, África e América Latina.

Patogênese – Os merozoítos destroem as hemácias, resultando em anemia. O padrão cíclico de febre deve-se à liberação periódica de merozoítos. *Plasmodium falciparum* pode infectar hemácias de todas as idades, causando agregados de hemácias que ocluem os capilares. Isso pode causar anóxia de tecidos, especialmente no cérebro (malária cerebral) e nos rins (febre negra). Hipnozoítos podem causar recorrências.

Diagnóstico laboratorial – Organismos visíveis em esfregaço de sangue. O esfregaço espesso é utilizado para detectar a presença do organismo e o esfregaço delgado, para a especificação.

Tratamento – Cloroquina, quando sensíveis. Para *P. falciparum* resistentes à cloroquina, utilizar mefloquina ou quinino e doxiciclina. Primaquina para hipnozoítos de *P. vivax* e *P. ovale*. Em casos severos, utilizar quinidina parenteral ou quinino.

Prevenção – Cloroquina em regiões onde os organismos são sensíveis. Mefloquina ou doxiciclina em regiões com alto risco de resistência à cloroquina. Primaquina para prevenir recorrências. Proteção contra picadas. Controle de mosquitos com o uso de inseticidas e drenagem da água de áreas de procriação.

Toxoplasma gondii

Doença – Toxoplasmose, incluindo toxoplasmose congênita.

Características – Protozoários de tecidos. Ciclo de vida: cistos nas fezes de gatos ou na carne são ingeridos por humanos e diferenciam-se no intestino em formas que invadem a parede intestinal. Infectam macrófagos e formam trofozoítos (taquizoítos) que se multiplicam rapidamente, matam as células e infectam outras células. Cistos contendo bradizoítos são formados posteriormente. O gato ingere cistos na carne crua e os bradizoítos existem, multiplicam-se e formam gametócitos machos e fêmeas, que se fundem e formam oócitos no intestino do gato, sendo excretados nas fezes.

Transmissão e epidemiologia – Transmitido pela ingestão de cistos em carne crua e alimentos contaminados por fezes

de gato. Também transmitido pela passagem transplacentária de trofozoítos da mãe ao feto. A infecção do feto ocorre apenas quando a mãe é infectada pela primeira vez durante a gestação, isto é, ela não possui anticorpos protetores. O gato é o hospedeiro definitivo; humanos e outros mamíferos são hospedeiros intermediários. Ocorre em escala mundial.

Patogênese – Os trofozoítos infectam vários órgãos, especialmente cérebro, olhos e fígado. Os cistos persistem nos tecidos, aumentam de tamanho e causam sintomas. Doença severa em pacientes com deficiência da imunidade mediada por células, p. ex., encefalite em pacientes com AIDS.

Diagnóstico laboratorial – Testes sorológicos para anticorpos IgM e IgG são geralmente realizados. Trofozoítos ou cistos visíveis em tecidos.

Tratamento – Sulfadiazina e pirimetamina para doença congênita ou disseminada.

Prevenção – A carne deve ser cozida. Gestantes não devem manipular gatos, recipientes de dejetos dos gatos ou carne crua.

Pneumocystis carinii

Doença – Pneumonia.

Características – Patógeno respiratório. Em 1988 foi reclassificado como levedura com base em evidências moleculares, contudo, em termos médicos, exibe várias características de protozoários. O ciclo de vida é incerto.

Transmissão e epidemiologia – Transmitido por inalação. Os humanos são o reservatório. Ocorre mundialmente. A maioria das infecções é assintomática.

Patogênese – Organismos nos alvéolos causam inflamação. A imunossupressão predispõe à doença.

Diagnóstico laboratorial – Organismos visíveis no tecido pulmonar ou fluido de lavagem submetidos à coloração com prata.

Tratamento – Trimetoprim-sulfametoxazol, pentamidina.

Prevenção – Trimetoprim-sulfametoxazol ou pentamidina em aerossol para pacientes imunossuprimidos.

Trypanosoma cruzi

Doença – Doença de Chagas.

Características – Protozoário do sangue e tecidos. Ciclo de vida: os tripomastigotas no sangue do hospedeiro reservatório são ingeridos pelo inseto redúvideo (barbeiro) e formam epimastigotas e então tripomastigotas no intestino. Quando o inseto pica, ele defeca e as fezes contendo tripomastigotas contaminam o ferimento. Os organismos penetram no sangue e formam amastigotas no interior das células os quais, então, tornam-se tripomastigotas.

Transmissão e epidemiologia – Transmitido por insetos redúvidos. Humanos e diversos animais são reservatórios. Ocorre na América Latina rural.

Patogênese – Amastigotas matam as células, especialmente do músculo cardíaco, levando à miocardite. Também ocorre dano neuronal levando a megacólon e megaesôfago.

Diagnóstico laboratorial – Tripomastigotas visíveis no sangue, embora biópsia de medula óssea, cultura *in vitro*, xenodiagnóstico ou testes sorológicos possam ser requeridos.

Tratamento – Nifurtimox ou benznidazol para doença aguda. Não há fármaco efetivo para doença crônica.

Prevenção – Proteção contra picadas. Controle de insetos.

Trypanosoma gambiense* e *Trypanosoma rhodesiense

Doença – Doença do sono (tripanossomíase africana).

Características – Protozoário do sangue e tecidos. Ciclo de vida: tripomastigotas no sangue do reservatório humano ou animal são ingeridos pela mosca tsé-tsé. Diferenciam-se em epimastigotas no intestino e então em tripomastigotas metacíclicas nas glândulas salivares. Quando a mosca pica, os tripomastigotas penetram no sangue. Ocorre variação repetida de antígenos de superfície, permitindo que o organismo evada da resposta imune.

Transmissão e epidemiologia – Transmitido por moscas tsé-tsé. *Trypanosoma gambiense* possui um reservatório humano e ocorre principalmente no oeste da África. *Trypanosoma rhodesiense* possui um reservatório animal (especialmente antílopes selvagens) e ocorre principalmente no leste da África.

Patogênese – Tripomastigotas infectam o cérebro, causando encefalite.

Diagnóstico laboratorial – Tripomastigotas visíveis no sangue nos estágios precoces e no líquor nos estágios tardios. Testes sorológicos são úteis.

Tratamento – Suramina na doença precoce. Suramina e melarsoprol quando há sintomas do sistema nervoso central.

Prevenção – Proteção contra picadas. Controle de insetos.

Leishmania donovani

Doença – Calazar (leishmaniose visceral).

Características – Protozoário do sangue e tecidos. Ciclo de vida: macrófagos humanos contendo amastigotas são ingeridos pelo mosquito pólvora. Os amastigotas diferenciam-se em promastigotas no intestino da mosca e migram para a faringe. Durante a picada da mosca, os promastigotas penetram em macrófagos sanguíneos e formam amastigotas. Eles podem infectar outras células reticuloendoteliais, especialmente no baço e fígado.

Transmissão e epidemiologia – Transmitido por mosquitos pólvora (*Phlebotomus* ou *Lutzomyia*). Reservatório animal (principalmente cães, carnívoros pequenos e roedores) na África, no Oriente Médio e em regiões da China. Reservatório humano na Índia.

Patogênese – Amastigotas matam células reticuloendoteliais, especialmente no fígado, no baço e na medula óssea.

Diagnóstico laboratorial – Amastigotas visíveis em esfregaço de medula óssea. Testes sorológicos são úteis. O teste cutâneo indica infecção prévia.

Tratamento – Estibogluconato de sódio.

Prevenção – Proteção contra picadas. Controle de insetos.

Leishmania tropica*, *Leishmania mexicana* e *Leishmania braziliensis

L. tropica e *L. mexicana* causam leishmaniose cutânea; *L. braziliensis* causa leishmaniose mucocutânea. *L. tropica* ocorre principalmente no Oriente Médio, Ásia e Índia, enquanto *L. mexicana* e *L. braziliensis* ocorrem na América Central e do Sul. Todos são transmitidos pelo mosquito-pólvora. Roedores silvestres são o principal reservatório. O diagnóstico é realizado a partir da observação de amastigotas em esfregaço da lesão cutânea. O tratamento consiste em estibogluconato de sódio. Não há forma específica de prevenção.

PROTOZOÁRIOS PATÓGENOS DE MENOR IMPORTÂNCIA (CAPÍTULO 53)

Acanthamoeba castellanii

Ameba que causa meningoencefalite. Também causa ceratite em usuários de lentes de contato. O ciclo de vida inclui os estágios de trofozoítos e cistos. Encontrada em lagos de água doce e no solo. Transmitida por meio de traumas na pele ou nos olhos. A doença ocorre principalmente em pacientes imunocomprometidos. O diagnóstico é realizado pela observação de amebas no líquor. O tratamento com pentamidina, cetoconazol ou flucitosina pode ser efetivo. Não há forma específica de prevenção.

Naegleria fowleri

Ameba que causa meningoencefalite. Encontrada em lagos de água doce e no solo. O ciclo de vida inclui os estágios de trofozoítos e cistos. Transmitida durante a natação ou em mergulhos em lagos contaminados. A doença ocorre principalmente em indivíduos saudáveis. O diagnóstico é realizado pela observação de amebas no líquor. O tratamento com anfotericina B pode ser efetivo. Não há forma específica de prevenção.

Babesia microti

Esporozoário que causa babesiose. Endêmico em roedores ao longo da costa nordeste dos Estados Unidos. Transmitido aos humanos por carrapatos *Ixodes*. Infectam hemácias, causando sua lise, resultando em anemia. Pacientes asplênicos apresentam doença severa. O diagnóstico é realizado pela observação do organismo em hemácias. Tratar com uma combinação de quinino e clindamicina. Não há forma específica de transmissão.

Balantidium coli

Único protozoário ciliado responsável por doença humana. Causa diarreia. Adquirido por transmissão fecal-oral a partir de animais domésticos, especialmente porcos. O diagnóstico é realizado pela observação de trofozoítos ou cistos nas fezes. Tratar com tetraciclina. Não há forma específica de prevenção.

Cyclospora cayetanensis

Protozoário coccídeo. Causa diarreia, especialmente em pacientes imunocomprometidos (p. ex., AIDS). Adquirido por transmissão fecal-oral. Não há evidência de reservatório animal. O diagnóstico é realizado pela observação de oócitos em fezes submetidas à coloração acidorresistente. Tratar com trimetoprim-sulfametoxazol. Não há forma específica de prevenção.

Isospora belli

Protozoário coccídeo. Causa diarreia, especialmente em pacientes imunocomprometidos (p. ex., AIDS). Adquirido por transmissão fecal-oral a partir de fontes humanas ou animais. O diagnóstico é realizado pela observação de oócitos em fezes submetidas à coloração acidorresistente. Tratar com trimetoprim-sulfametoxazol. Não há forma específica de prevenção.

Microsporídios

Grupo de protozoários intracelulares obrigatórios e formadores de esporos. Duas espécies importantes são *Enterocytozoon bieneusi* e *Septata intestinalis*. Causam diarreia, especialmente em pacientes imunocomprometidos, por exemplo, AIDS. Adquiridos por transmissão fecal-oral a partir de fontes humanas. O diagnóstico é realizado pela observação de esporos intracelulares nas fezes ou em espécimes de biópsia intestinal. Tratar com albendazol. Não há forma específica de prevenção.

CESTÓDEOS (CAPÍTULO 54)

Diphyllobothrium latum

Doença – Difilobotríase.

Características – Cestódeo (tênia de peixes). O escólex possui dois sulcos de sucção alongados; não há ventosas circulares ou ganchos. O útero grávido forma uma roseta. Os ovos ovais apresentam um opérculo em uma das extremidades. Ciclo de vida: os humanos ingerem peixe malcozido contendo larvas esparganas. As larvas aderem-se à parede intestinal e tornam-se adultos contendo proglotes grávidas. Os ovos são eliminados nas fezes. Na água doce, os ovos eclodem e os embriões são ingeridos por copépodes. Quando são ingeridos por peixes de água doce, larvas são formadas no músculo do peixe.

Transmissão e epidemiologia – Transmitido pela ingestão de peixe de água doce cru ou malcozido. Os humanos são

hospedeiros definitivos; copépodes são os primeiros hospedeiros intermediários e o peixe, o segundo. Ocorre em escala mundial, porém é endêmico na Escandinávia, no Japão e no Centro-Norte dos Estados Unidos.

Patogênese – No intestino, a tênia causa poucos danos.

Diagnóstico laboratorial – Ovos visíveis nas fezes.

Tratamento – Praziquantel.

Prevenção – Cocção adequada de peixes. Descarte apropriado de dejetos humanos.

Echinococcus granulosus

Doenças – Doença cística hidática.

Características – Cestódeo (tênia do cão). O escólex possui quatro ventosas e um círculo duplo de ganchos. O verme adulto apresenta apenas três proglotes. Ciclo de vida: os cães são infectados quando ingerem as vísceras de carneiros, por exemplo, fígado, contendo cistos hidáticos. Os vermes adultos desenvolvem-se no intestino e os ovos são eliminados nas fezes. Os ovos são ingeridos por carneiros (e humanos) e liberam larvas hexacanto no intestino, que migram através da corrente sanguínea a vários órgãos, especialmente fígado e cérebro. As larvas formam grandes cistos hidáticos uniloculares contendo diversos protoescólices e cistos filhos.

Transmissão e epidemiologia – Transmitido pela ingestão dos ovos em alimentos contaminados por fezes caninas. Os cães são os principais hospedeiros definitivos; carneiros são hospedeiros intermediários; os humanos são hospedeiros “beco sem saída”. Endêmico em regiões de criação de carneiros, por exemplo, Mediterrâneo, Oriente Médio e alguns estados do oeste dos Estados Unidos.

Patogênese – O cisto hidático é uma lesão ocupante de espaço. Além disso, quando o cisto se rompe, os antígenos no fluido podem causar anafilaxia.

Diagnóstico laboratorial – Testes sorológicos, por exemplo, hemaglutinação indireta. Exame patológico do cisto excisado.

Tratamento – Albendazol ou remoção cirúrgica do cisto.

Prevenção – Cães não devem ser alimentados com vísceras de carneiro.

Taenia saginata

Doença – Teníase.

Características – Cestódeo (tênia do boi). O escólex apresenta quatro ventosas, mas sem ganchos. As proglotes grávidas apresentam 15-20 ramificações uterinas. Ciclo de vida: os humanos ingerem carne bovina malcozida contendo cisticercos. As larvas aderem-se à parede intestinal e tornam-se vermes adultos com proglotes grávidas. Proglotes terminais são liberadas, eliminadas nas fezes, e ingeridas pelo gado bovino. No intestino, embriões oncosferas eclodem, penetram

nos vasos sanguíneos e migram aos músculos esqueléticos onde se desenvolvem em cisticercos.

Transmissão e epidemiologia – Transmitido pela ingestão de carne bovina crua ou malcozida. Os humanos são hospedeiros definitivos; o gado bovino é hospedeiro intermediário. Ocorre em escala mundial, porém é endêmico em regiões da Ásia, América Latina e leste da Europa.

Patogênese – A tênia no intestino causa poucos danos. Contrariamente a *Taenia solium*, não ocorre cisticercose.

Diagnóstico laboratorial – Proglotes grávidas visíveis nas fezes. Os ovos são observados com menor frequência.

Tratamento – Praziquantel.

Prevenção – Cocção adequada da carne bovina. Descarte apropriado de dejetos humanos.

Taenia solium

Doenças – Teníase e cisticercose.

Características – Cestódeo (tênia do porco). O escólex possui quatro ventosas e um círculo de ganchos. Proglotes grávidas apresentam 5-10 ramificações uterinas. Ciclo de vida: os humanos ingerem carne de porco malcozida contendo cisticercos. As larvas aderem-se à parede intestinal e desenvolvem-se em vermes adultos com proglotes grávidas. Proglotes terminais desprendem-se, são eliminadas nas fezes, e ingeridas por porcos. No intestino, embriões oncosferas (hexacanto) penetram nos vasos sanguíneos e migram aos músculos esqueléticos onde se desenvolvem em cisticercos. Quando os humanos ingerem ovos de *T. solium* em alimentos contaminados por fezes humanas, as oncosferas alojam-se nos vasos sanguíneos e disseminam-se aos órgãos (p. ex., cérebro, olhos), onde encistam e formam cisticercos.

Transmissão e epidemiologia – A teníase é adquirida pela ingestão de carne de porco crua ou malcozida. A cisticercose é adquirida apenas pela ingestão de ovos em alimentos ou água contaminados por fezes. Os humanos são hospedeiros definitivos; os porcos ou humanos são hospedeiros intermediários. Ocorre em escala mundial, porém é endêmico em regiões da Ásia, América Latina e sul da Europa.

Patogênese – A tênia no intestino causa poucos danos. Os cisticercos podem expandir e causar sintomas de lesões em massa, especialmente no cérebro.

Diagnóstico laboratorial – Proglotes grávidas visíveis nas fezes. Os ovos são observados com menor frequência.

Tratamento – Praziquantel para vermes intestinais e para cisticercose cerebral.

Prevenção – Cocção adequada da carne de porco. Descarte apropriado de dejetos humanos.

Hymenolepis nana

A infecção por *H. nana* é a teníase mais comum nos Estados Unidos. A infecção é geralmente assintomática. Endêmica

nos estados do Sudeste, principalmente em crianças. É denominada tênia anã em virtude do tamanho pequeno. Também se diferencia de outras tênias, uma vez que os ovos são diretamente infecciosos para humanos, sem necessidade de um hospedeiro animal intermediário. O diagnóstico é realizado pela observação de ovos nas fezes. Tratar com praziquantel. Não há forma específica de prevenção.

TREMATÓDEOS (CAPÍTULO 55)

Schistosoma (S. mansoni, S. japonicum, e S. haematobium)

Doença – Esquistossomose.

Características – Trematódeo (verme parasita do sangue). Os adultos apresentam-se em dois sexos, porém são ligados entre si. Os ovos são diferenciados pelas espinhas: *Schistosoma mansoni* possui uma grande espinha lateral; *Schistosoma japonicum* apresenta pequena espinha lateral; *Schistosoma haematobium* apresenta espinha terminal. Ciclo de vida: os humanos são infectados pela penetração de cercárias na pele. As cercárias formam larvas que penetram nos vasos sanguíneos e são transportadas ao fígado, onde tornam-se adultas. Os vermes realizam migração retrógrada na veia porta, atingindo as vênulas mesentéricas (*S. mansoni* e *S. japonicum*) ou as vênulas da bexiga urinária (*S. haematobium*). Os ovos penetram na parede do intestino ou da bexiga, são excretados e eclodem na água doce. As larvas ciliadas (miracídeos) penetram em caramujos e multiplicam-se por gerações, produzindo várias cercárias de vida livre.

Transmissão e epidemiologia – Transmitidos pela penetração de cercárias na pele. Os humanos são hospedeiros definitivos; caramujos são hospedeiros intermediários. Endêmicos em regiões tropicais: *S. mansoni* na África e América Latina, *S. haematobium* na África e no Oriente Médio, *S. japonicum* na Ásia.

Patogênese – Os ovos nos tecidos induzem inflamação, granulomas, fibrose e obstrução, especialmente no fígado e no baço. *S. mansoni* causa danos ao cólon (vênulas mesentéricas inferiores), *S. japonicum* causa danos ao intestino delgado (vênulas mesentéricas superiores), e *S. haematobium* danifica a bexiga. O dano à bexiga predispõe ao carcinoma.

Diagnóstico laboratorial – Ovos visíveis nas fezes ou na urina. Ocorre eosinofilia.

Tratamento – Praziquantel.

Prevenção – Descarte apropriado de dejetos humanos. A natação em áreas endêmicas deve ser evitada.

Clonorchis sinensis

Doença – Clonorquíase.

Características – Trematódeo (verme parasita do fígado). Ciclo de vida: os humanos ingerem peixe malcozido contendo larvas encistadas (metacercárias). No duodeno, vermes imaturos penetram no duto biliar, tornam-se adultos e libe-

ram ovos que são eliminados nas fezes. Os ovos são ingeridos por caramujos; os ovos eclodem e formam miracídeos, que se multiplicam por gerações (rédias) e então produzem várias cercárias de vida livre, por sua vez encistadas sob as escamas de peixes e ingeridas por humanos.

Transmissão e epidemiologia – Transmitido pela ingestão de peixe de água doce cru ou malcozido. Os humanos são hospedeiros definitivos; caramujos e peixes são hospedeiros intermediários primários e secundários, respectivamente. Endêmico na Ásia.

Patogênese – Inflamação do trato biliar.

Diagnóstico laboratorial – Ovos visíveis nas fezes.

Tratamento – Praziquantel.

Prevenção – Cocção adequada de peixes. Descarte apropriado de dejetos humanos.

Paragonimus westermani

Doença – Paragonimíase.

Características – Trematódeo (verme parasita do pulmão). Ciclo de vida: os humanos ingerem carne de caranguejo de água doce malcozida contendo larvas encistadas (metacercárias). No intestino, vermes imaturos penetram na cavidade peritoneal, migram através do diafragma até o parênquima pulmonar e tornam-se adultos. Os ovos atingem os brônquios e são expectorados ou deglutidos. Na água doce, os ovos eclodem e liberam miracídeos que penetram nos caramujos, multiplicam-se por gerações (rédias) e então formam várias cercárias que infectam e encistam nos caranguejos.

Transmissão e epidemiologia – Transmitido pela ingestão de carne de caranguejo crua ou malcozida. Os humanos são hospedeiros definitivos; caramujos e caranguejos são hospedeiros intermediários primários e secundários, respectivamente. Endêmico na Ásia e Índia.

Patogênese – Inflamação e infecção bacteriana secundária dos pulmões.

Diagnóstico laboratorial – Ovos visíveis no escarro ou fezes.

Tratamento – Praziquantel.

Prevenção – Cocção adequada de caranguejos. Descarte apropriado de dejetos humanos.

NEMATÓDEOS (CAPÍTULO 56)

1. Infecção intestinal

Ancylostoma duodenale e Necator americanus

Doença – Infecção por ancilóstomos.

Características – Nematódeo intestinal. Ciclo de vida: as larvas penetram na pele, atingem o sangue e migram para os pulmões. Penetram nos alvéolos, ascendem pela traqueia, sendo, então, deglutidas. Tornam-se adultas no intestino delgado e aderem-se às paredes por meio de dentes (*Ancyls-*

toma) ou lâminas cortantes (*Necator*). Os ovos são eliminados nas fezes e formam larvas rabditiformes não infecciosas e, em seguida, larvas filariformes infecciosas.

Transmissão e epidemiologia – Larvas filariformes no solo penetram na pele dos pés. Os humanos são os únicos hospedeiros. Endêmicos nos trópicos.

Patogênese – Anemia decorrente da perda sanguínea no trato GI.

Diagnóstico laboratorial – Ovos visíveis nas fezes. Ocorre eosinofilia.

Tratamento – Mebendazol ou pamoato de pirantel.

Prevenção – Uso de calçados. Descarte apropriado de dejetos humanos.

Ascaris lumbricoides

Doença – Ascaridíase.

Características – Nematódeo intestinal. Ciclo de vida: os humanos ingerem os ovos, que formam larvas no intestino. As larvas migram pelo sangue até os pulmões, onde penetram nos alvéolos, ascendem pela traqueia e são deglutidas. No intestino, tornam-se adultas e depositam ovos, que são eliminados nas fezes e são embrionados, isto é, tornam-se infectivos no solo.

Transmissão e epidemiologia – Transmitido por alimentos contaminados por solo contendo ovos. Os humanos são os únicos hospedeiros. Endêmico nos trópicos.

Patogênese – Larvas nos pulmões podem causar pneumonia. Uma grande quantidade de vermes pode causar obstrução intestinal ou má nutrição.

Diagnóstico laboratorial – Ovos visíveis nas fezes. Ocorre eosinofilia.

Tratamento – Mebendazol ou pamoato de pirantel.

Prevenção – Descarte apropriado de dejetos humanos.

Enterobius vermicularis

Doença – Infecção por oxiúros.

Características – Nematódeo intestinal. Ciclo de vida: os humanos ingerem ovos, que se desenvolvem em adultos no intestino. À noite, fêmeas migram do ânus e depositam vários ovos sobre a pele e no meio ambiente. O embrião no interior do ovo torna-se uma larva infectiva em até 4 ou 6 horas. A reinfecção é comum.

Transmissão e epidemiologia – Transmitido pela ingestão dos ovos. Os humanos são os únicos hospedeiros. Ocorre em escala mundial.

Patogênese – Vermes e ovos causam prurido perianal.

Diagnóstico laboratorial – Ovos visíveis pela técnica de “fita adesiva”. Vermes adultos observados nas fraldas.

Tratamento – Mebendazol ou pamoato de pirantel.

Prevenção – Nenhuma.

Strongyloides stercoralis

Doença – Estrongiloidíase.

Características – Nematódeo intestinal. Ciclo de vida: As larvas penetram na pele, atingem o sangue e migram para os pulmões. Penetram nos alvéolos, ascendem pela traqueia e são deglutidas. Tornam-se adultos e penetram na mucosa, onde as fêmeas produzem ovos que eclodem no cólon em larvas rabditiformes não infecciosas, usualmente eliminadas nas fezes. Ocasionalmente, larvas rabditiformes transformam-se em formas filariformes no intestino, que podem atingir a corrente sanguínea e migrar para os pulmões (autoinfecção). As larvas não infecciosas eliminadas nas fezes formam larvas filariformes infecciosas no solo. Essas larvas podem penetrar na pele ou formarem adultos. No solo, as larvas adultas podem sofrer vários ciclos de vida completos. Esse ciclo de vida livre pode ser interrompido quando as larvas filariformes estabelecem contato com a pele.

Transmissão e epidemiologia – Larvas filariformes no solo penetram na pele. Endêmico nos trópicos.

Patogênese – Efeito discreto em indivíduos imunocompetentes. Em indivíduos imunocomprometidos, pode ocorrer superinfecção maciça, acompanhada por infecções bacterianas secundárias.

Diagnóstico laboratorial – Larvas visíveis nas fezes. Ocorre eosinofilia.

Tratamento – Ivermectina é o fármaco de escolha. Tiabendazol é uma alternativa.

Prevenção – Descarte apropriado de dejetos humanos.

Trichinella spiralis

Doença – Triquinose.

Características – Nematódeo intestinal que encista nos tecidos. Ciclo de vida: os humanos ingerem carne malcozida contendo larvas encistadas, que amadurecem em adultos no intestino delgado. Vermes fêmeas liberam larvas que penetram na corrente sanguínea e migram aos músculos esqueléticos ou ao cérebro, onde encistam.

Transmissão e epidemiologia – Transmitido pela ingestão de carne crua ou malcozida, geralmente de porco. Os hospedeiros reservatórios são principalmente porcos e ratos. Os humanos são hospedeiros “beco sem saída”. Ocorre em escala mundial, porém é endêmico no leste da Europa e oeste da África.

Patogênese – As larvas encistam no interior de células de músculos estriados, denominadas “células alimentadoras”, causando inflamação muscular.

Diagnóstico laboratorial – Larvas encistadas visíveis na biópsia do músculo. Ocorre eosinofilia. Testes sorológicos positivos.

Tratamento – Tiabendazol é efetivo precocemente contra vermes adultos. Para sintomas severos, podem ser tentados esteroides e mebendazol.

Prevenção – Cocção adequada da carne de porco.

Trichuris trichiura

Doença – Infecção por verme chicote.

Características – Nematódeo intestinal. Ciclo de vida: os humanos ingerem os ovos, que se desenvolvem em adultos no intestino. Os ovos são eliminados nas fezes e atingem o solo, onde são embrionados, isto é, tornam-se infecciosos.

Transmissão e epidemiologia – Transmitido por alimentos ou água contaminados por solo contendo os ovos. Os humanos são os únicos hospedeiros. Ocorre em escala mundial, especialmente nos trópicos.

Patogênese – O verme no intestino geralmente causa poucos danos.

Diagnóstico laboratorial – Ovos visíveis nas fezes.

Tratamento – Mebendazol.

Prevenção – Descarte apropriado de dejetos humanos.

2. Infecção de tecidos

Dracunculus medinensis

Doenças – Dracunculíase.

Características – Nematódeo de tecidos. Ciclo de vida: os humanos ingerem copépodes contendo larvas infectivas na água potável. As larvas são liberadas no intestino, migram para a cavidade corporal, amadurecem e acasalam. A fêmea fertilizada migra para o tecido subcutâneo e forma uma pápula que ulcera. Larvas móveis são liberadas na água, onde são ingeridas por copépodes e formam larvas infecciosas.

Transmissão e epidemiologia – Transmitido por copépodes na água potável. Os humanos são os principais hospedeiros definitivos. Vários animais domésticos são hospedeiros reservatórios. Endêmico na África tropical, no Oriente Médio e na Índia.

Patogênese – Vermes adultos na pele causam inflamação e ulceração.

Diagnóstico laboratorial – Não é útil.

Tratamento – Tiabendazol ou metronidazol. Extração do verme da úlcera cutânea.

Prevenção – Purificação da água potável.

Loa loa

Doença – Loíase.

Características – Nematódeos de tecidos. Ciclo de vida: a picada da mosca do cervo (mosca da manga) deposita larvas infectivas, que penetram na pele e desenvolvem-se em adultos que migram subcutaneamente. As fêmeas produzem microfíliárias, que penetram na corrente sanguínea. Elas são ingeridas por moscas do cervo, onde são formadas larvas infectivas.

Transmissão e epidemiologia – Transmitidas pela mosca-do-cervo. Os humanos são os únicos hospedeiros defini-

tivos. Não há reservatório animal. Endêmico na África Central e Ocidental.

Patogênese – A hipersensibilidade aos vermes adultos causa “intumescimento” na pele. Observação de verme adulto atravessando a conjuntiva ocular.

Diagnóstico laboratorial – Microfilárias visíveis em esfregaço de sangue.

Tratamento – Dietilcarbamazina.

Prevenção – Controle da mosca-do-cervo.

Onchocerca volvulus

Doença – Oncocercose (cegueira dos rios).

Características – Nematódeo de tecidos. Ciclo de vida: a picada da mosca-negra fêmea deposita larvas no tecido subcutâneo, onde amadurecem em vermes adultos no interior de nódulos dérmicos. As fêmeas produzem microfilárias, que migram em fluidos intersticiais e são ingeridas por moscas negras, onde as larvas infectivas são formadas.

Transmissão e epidemiologia – Transmitido por moscas negras fêmeas. Os humanos são os únicos hospedeiros definitivos. Não há reservatório animal. Endêmico ao longo de rios da África Tropical e América Central.

Patogênese – Microfilárias nos olhos podem causar cegueira (“cegueira dos rios”). Vermes adultos induzem nódulos inflamatórios na pele. Observa-se uma dermatite com descamação, denominada “pele de lagartixa”. Ocorre também perda de tecido subcutâneo, denominada “virilha pendente”.

Diagnóstico laboratorial – Microfilárias visíveis em biópsia de pele, não no sangue.

Tratamento – Ivermectina afeta microfilárias, mas não vermes adultos. Suramina para vermes adultos.

Prevenção – Controle da mosca-negra e ivermectina.

Wuchereria bancrofti

Doença – Filariose.

Características – Nematódeo de tecidos. Ciclo de vida: a picada do mosquito fêmea deposita larvas infectivas que penetram no ferimento da picada, formam adultos e produzem microfilárias. Elas circulam no sangue, principalmente à noite, e são ingeridas por mosquitos, onde são formadas larvas infectivas.

Transmissão e epidemiologia – Transmitido por mosquitos fêmeas de diversos gêneros, especialmente *Anopheles* e *Culex*, dependendo da região geográfica. Os humanos são os únicos hospedeiros definitivos. Endêmico em diversas regiões tropicais.

Patogênese – Vermes adultos causam inflamação que bloqueia os vasos linfáticos (elefantíase). A infecção repetida e crônica é requerida para que os sintomas ocorram.

Diagnóstico laboratorial – Microfilárias visíveis em esfregaço de sangue.

Tratamento – Dietilcarbamazina afeta as microfilárias. Não há tratamento para vermes adultos.

Prevenção – Controle de mosquitos.

3. Nematódeos cujas larvas causam doença

Toxocara canis

Doença – Larva migrans visceral.

Características – As larvas nematódeas causam doença. Ciclo de vida em humanos: ovos de *Toxocara* são eliminados nas fezes caninas e ingeridos por humanos. Eclodem em larvas no intestino delgado; as larvas penetram na corrente sanguínea e migram aos órgãos, especialmente ao fígado, ao cérebro e aos olhos, onde são encapsuladas e morrem.

Transmissão e epidemiologia – Transmitido pela ingestão dos ovos em alimentos ou água contaminados por fezes caninas. Os cães são hospedeiros definitivos. Os humanos são hospedeiro beco sem saída.

Patogênese – Granulomas são formados ao redor das larvas mortas. Granulomas na retina podem causar cegueira.

Diagnóstico laboratorial – Larvas visíveis em tecidos. Testes sorológicos são úteis.

Tratamento – Albendazol ou mebendazol.

Prevenção – Os cães devem ser vermifugados.

Ancylostoma caninum* e *Ancylostoma braziliense

As larvas filariformes de *A. caninum* (ancilóstomo do cão) e *A. braziliense* (ancilóstomo do gato) causam larva migrans cutânea. As larvas no solo penetram através da pele, migram pelo tecido subcutâneo, causando um eritema pruriginoso denominado “erupção serpiginosa”. Esses organismos não podem completar seu ciclo de vida em humanos. O diagnóstico é realizado clinicamente. Tiabendazol é efetivo.

Anisakis simplex

As larvas de *A. simplex* causam anisakiase. São ingeridas em frutos do mar crus, como sashimi e sushi, e migram para a submucosa do trato intestinal. A infecção aguda assemelha-se à apendicite. O diagnóstico não depende do laboratório clínico. Não há terapia efetiva com fármacos. A prevenção consiste em não ingerir peixe cru.

■ RESUMOS DE ECTOPARASITAS DE IMPORTÂNCIA MÉDICA

ECTOPARASITAS QUE CAUSAM DOENÇA HUMANA (CAPÍTULO 69)

1. Piolhos

Pediculus humanus* e *Phthirus pubis

Doença – Pediculose.

Características – Piolhos são facilmente visualizados. *P. humanus* apresenta corpo alongado, enquanto *P. pubis* exibe corpo curto, similar a um caranguejo. Lêndeas são os ovos do piolho, frequentemente aderidas ao pedículo piloso ou nas vestimentas.

Transmissão e epidemiologia – Os piolhos capilares e corporais são transmitidos de um humano a outro por contato, especialmente com fômites como chapéus e pentes. Piolhos pubianos são transmitidos por contato sexual.

Patogênese – O prurido é causado por uma resposta de hipersensibilidade à saliva do piolho.

Diagnóstico laboratorial – Não envolvido.

Tratamento – Permetrina.

Prevenção – Objetos pessoais devem ser tratados ou descartados.

2. Moscas

Dermatobia hominis

Doença – Miíase.

Características – As doenças são causadas pelas larvas de mosca (vermes) causam a doença, e não pela moscas adultas.

Transmissão – A mosca adulta deposita ovos na lesão. O ovo eclode e forma a larva. *Dermatobia* deposita seus ovos sobre o mosquito e, quando o mosquito pica, os ovos são depositados na pele.

Patogênese – A larva induz uma resposta inflamatória.

Diagnóstico laboratorial – Não envolvido.

Tratamento – Remoção cirúrgica da larva.

Prevenção – Limitar a exposição a moscas e mosquitos.

3. Ácaros

Sarcoptes scabiei

Doença – Escabiose.

Características – Corpo esférico, com oito patas curtas. Tamanho muito diminuto, de modo que não pode ser visualizado a olho nu.

Transmissão – Contato interpessoal ou com fômites como vestimentas.

Patogênese – O prurido é causado por uma resposta de hipersensibilidade às fezes do ácaro.

Diagnóstico laboratorial – O exame microscópico revela ácaros e suas fezes.

Tratamento – Permetrina.

Prevenção – Tratar contatos e descartar fômites.

4. Carrapatos

Espécies de *Dermacentor*

Doença – Paralisia por carrapato.

Características – Determinadas espécies de carrapatos produzem uma neurotoxina.

Transmissão – Carrapatos habitam em regiões de matagais e aderem-se à pele humana.

Patogênese – O carrapato fêmea requer um repasto sanguíneo e a toxina penetra no sítio da picada através da saliva do carrapato. A neurotoxina bloqueia a liberação de acetilcolina na junção neuromuscular. Ação similar à toxina botulínica.

Diagnóstico laboratorial – Não envolvido.

Tratamento – A remoção do carrapato resulta na pronta reversão da paralisia.

Prevenção – Remoção de carrapatos; uso de vestuário protetor.

5. Aranhas

Latrodectus mactans (aranha viúva-negra)

Doença – Picada de aranha.

Características – As aranhas viúvas-negras exibem uma ampulheta vermelho-alaranjada em sua superfície ventral.

Patogênese – A neurotoxina causa dor nas extremidades e no abdômen. Entorpecimento, febre e vômitos também ocorrem.

Diagnóstico laboratorial – Não envolvido.

Tratamento – Antiveneno deve ser administrado em casos severos.

Loxosceles reclusa (aranha-reclusa-marrom)

Doença – Picada de aranha.

Características – As aranhas-reclusas-marrons apresentam um padrão em forma de violino em sua superfície dorsal.

Patogênese – A dermatoxina é uma protease que causa lesões necróticas dolorosas.

Diagnóstico laboratorial – Não envolvido.

Tratamento – O antiveneno não é disponível nos Estados Unidos.

Casos Clínicos

Estes casos clínicos referem-se a manifestações típicas de doenças infecciosas comuns. O conhecimento dos organismos causais mais prováveis destes casos clínicos aprimorará suas capacidades diagnósticas. Os casos são apresentados em ordem aleatória, e as características importantes do caso são assinaladas em **negrito**.

CASO 1

Uma mulher de 22 anos apresenta faringite severa. Os achados do exame clínico incluem garganta inflamada, linfonodos cervicais intumescidos e baço aumentado. **Seu teste de aglutinina heterofílica (teste de Monospot) é positivo.**

DIAGNÓSTICO: Mononucleose infecciosa causada por vírus Epstein-Barr. Outros vírus e bactérias, especialmente *Streptococcus pyogenes*, podem causar faringite e linfadenopatia cervical; entretanto, baço aumentado e teste de Monospot positivo tornam a mononucleose infecciosa o diagnóstico mais provável. Ver informações adicionais na página 262.

CASO 2

Um menino de cinco anos de idade com cetoacidose diabética apresenta ptose na pálpebra direita, edema periorbital e uma lesão cutânea necrótica e negra sob o olho. A biópsia da lesão cutânea revela **hifas não septadas com ramificações de grande angulação.**

DIAGNÓSTICO: Mucormicose causada por espécies de *Mucor* ou *Rhizopus*. A cetoacidose diabética e acidose renal predispoem à mucormicose. Esporos fúngicos são inalados até os sinus, resultando em lesões na face. Ver informações adicionais na página 354.

CASO 3

Um homem de 40 anos queixa-se de diarreia aquosa e fétida ocorrida nas últimas duas semanas. Ele ingeriu água não tratada em um acampamento há cerca de um mês. São observados **trofozoítos flagelados piriformes** nas fezes.

DIAGNÓSTICO: Giardíase causada por *Giardia lamblia*. Dentre os protozoários que são causas comuns de diarreia, *Giardia* e *Cryptosporidium* causam diarreia aquosa, e *Entamoeba* causa diarreia sanguinolenta. Ver, na página 359, informações adicionais sobre *Giardia*; na página 360, informações adicionais sobre *Cryptosporidium*, e, na página 356, informações adicionais sobre *Entamoeba*.

CASO 4

Um homem de 35 anos, positivo para anticorpos contra HIV, apresentou cefaleia e febre baixa (temperatura de 38°C) nas duas últimas semanas. Observam-se **levaduras com brotamento e ampla cápsula em uma preparação de tinta Nanquim** do liquor.

DIAGNÓSTICO: Meningite causada por *Cryptococcus neoformans*. O teste de aglutinação de látex, que detecta o antígeno polissacarídico capsular de *Cryptococcus* no liquor, é um teste mais sensível e específico que o teste com tinta Nanquim. Ver informações adicionais na página 352. Quando **bacilos acidorresistentes** são observados no liquor, considerar *Mycobacterium tuberculosis*. Ver informações adicionais na página 167.

CASO 5

Um menino de 12 anos de idade apresenta o braço dolorido, que acredita o ter lesionado durante os arremessos em um jogo de beisebol da Liga Infantil. A dor agravou-se ao longo de um período de duas semanas e atualmente ele apresenta temperatura de 38°C. O raio-X do úmero revela elevação do

periósteo. O aspirado da lesão revela **cocos gram-positivos em agrupamentos**.

DIAGNÓSTICO: Osteomielite causada por *Staphylococcus aureus*. Este organismo é a **causa mais comum de osteomielite em crianças**. A osteomielite em articulações prostéticas é frequentemente causada por *Staphylococcus epidermidis*. Ver informações adicionais sobre estafilococos na página 113.

CASO 6

Uma mulher de 50 anos, submetida à quimioterapia via cateter subclávio para leucemia aguda, apresenta manifestação súbita de cegueira em seu olho direito. Sua contagem total de leucócitos é 120/μL. Nas hemoculturas, houve crescimento de **leveduras com brotamento que formaram tubos germinativos**.

DIAGNÓSTICO: Endoftalmite (infecção intraocular) causada por *Candida albicans*. Uma infecção associada ao cateter originou um êmbolo contendo o organismo, que se deslocou através da corrente sanguínea, atingindo o globo ocular. *C. albicans* é membro da microbiota normal da pele e penetra através de uma ruptura na pele no sítio do cateter. Ver informações adicionais na página 351.

Quando a hemocultura origina colônias de cocos gram-positivos em agrupamentos e coagulase-negativos, considerar *Staphylococcus epidermidis*, outro membro da microbiota da pele, que também é uma causa comum de infecções associadas a cateteres. Ver informações adicionais na página 113.

CASO 7

Um homem de 60 anos apresentou tosse não produtiva e febre (temperatura de 38,5°C) por uma semana. Ele foi submetido a um transplante renal há seis semanas e apresentou um episódio de rejeição que exigiu aumento na administração de prednisona. Não houve resposta à eritromicina, indicando *Legionella* e *Mycoplasma* como causas improváveis. No fluido de lavagem broncoalveolar, observam-se **corpos de inclusão em olho de coruja no interior do núcleo** das células infectadas.

DIAGNÓSTICO: Pneumonia por citomegalovírus. Estas inclusões intranucleares são achados típicos de infecções por CMV. A imunossupressão predispõe a infecções disseminadas por CMV. Ver informações adicionais na página 261.

CASO 8

Uma mulher de 45 anos queixa-se de enfraquecimento crescente no braço direito durante os últimos dias. Esta manhã, ela sofreu convulsão generalizada. Ela concluiu recentemente um curso de quimioterapia. A RM cerebral revela uma lesão similar a um abscesso. A biópsia cerebral revela **bacilos gram-positivos em filamentos longos**. O organismo é **fracamente acidorresistente**.

DIAGNÓSTICO: Abscesso cerebral causado por *Nocardia asteroides*. *N. asteroides* inicialmente infecta o pulmão, onde pode ou não causar sintomas em indivíduos imunocompetentes. A disseminação para o cérebro é comum em pacientes imunocomprometidos. Ver informações adicionais na página 175.

CASO 9

Um homem de 20 anos apresenta cefaleia e vômitos, manifestados na véspera. Atualmente, ele mostra-se confuso. Ao exame, apresenta temperatura de 39°C e rigidez de nuca. O liquor revela ausência de bactérias na coloração de Gram, 25 linfócitos, proteínas normais e glicose normal. A cultura do liquor em ágar sangue não revela colônias bacterianas.

DIAGNÓSTICO: Meningite viral, a qual é causada com maior frequência por vírus coxsackie. É possível isolar o vírus a partir do liquor. Ver informações adicionais na página 291.

CASO 10

Um homem de 60 anos, com histórico de tuberculose, atualmente apresenta tosse produtiva com escarro sanguinolento. O raio-X de tórax revela uma massa circular opaca no interior de uma cavidade no lobo superior esquerdo. Na cultura do escarro houve o crescimento de um organismo com **hifas septadas, paredes retas e paralelas**. As hifas exibem **ramificação pouco angulosa**.

DIAGNÓSTICO: “Bola fúngica” causada por *Aspergillus fumigatus*. Os esporos fúngicos são inalados até os pulmões, onde crescem no interior de uma cavidade pré-existente, causada pela infecção por *Mycobacterium tuberculosis*. Ver informações adicionais na página 353.

CASO 11

Uma menina de três meses de idade apresenta diarreia aquosa, não sanguinolenta. A coprocultura revela apenas a microbiota entérica normal.

DIAGNÓSTICO: Considerar **rotavírus, a causa mais comum de diarreia em bebês**. O teste de ELISA para antígenos de rotavírus nas fezes é positivo, confirmando o diagnóstico. Ver informações adicionais na página 293.

CASO 12

Uma mulher de 30 anos apresenta uma úlcera indolor na língua. Ela é positiva para anticorpos contra HIV e apresenta contagem de CD4 de 25. Seu soro não é reativo no teste de VDRL. A biópsia da lesão revela **leveduras no interior de macrófagos**.

DIAGNÓSTICO: Histoplasmose disseminada, causada por *Histoplasma capsulatum*. Pacientes com baixa contagem de CD4 exibem imunidade mediada por células severamente reduzida, predispondo à doença disseminada causada por este fungo dimórfico. Um teste de VDRL negativo indica

que a úlcera não foi causada por *Treponema pallidum*. Ver informações adicionais na página 347.

CASO 13

Um homem de 20 anos exibe tornozelo edemaciado, rubro, quente e doloroso, acompanhado de temperatura corporal de 38°C há dois dias. Não há histórico de trauma. Observam-se **diplococos gram-negativos** no aspirado de fluido articular. O organismo é **oxidase-positivo**.

DIAGNÓSTICO: Artrite causada por *Neisseria gonorrhoeae*, a **causa mais comum de artrite infecciosa em adultos sexualmente ativos**. Testes de fermentação de açúcares foram utilizados para identificar o organismo como *N. gonorrhoeae*. Ver informações adicionais na página 128.

CASO 14

Uma mulher de 40 anos apresenta visão embaçada e fala indistinta. Ela está afebril. Ela é conhecida na vizinhança por suas conservas caseiras de vegetais e frutas.

DIAGNÓSTICO: Botulismo causado por *Clostridium botulinum*. A toxina botulínica causa paralisia descendente, que se inicia nos nervos cranianos, manifestando-se inicialmente por diplopia. A toxina é **uma protease que cliva as proteínas envolvidas na liberação de acetilcolina** na junção neuromuscular. Tratar imediatamente com antissoro. **Confirmar o diagnóstico com teste de proteção em camundongos**, utilizando uma amostra do alimento suspeito de conter a toxina. Ver informações adicionais na página 134.

Botulismo de ferimentos ocorre em usuários de heroína (p. ex., usuários de heroína negra), especialmente por “*skin pop*”. Esporos bacterianos presentes na heroína germinam nas condições anaeróbicas do tecido cutâneo necrótico.

CASO 15

Um neonato nasceu com cabeça pequena (microcefalia), icterícia e hepatoesplenomegalia. A urina contém **células gigantes multinucleadas com inclusões intranucleares**.

DIAGNÓSTICO: Infecção por citomegalovírus adquirida no útero. Citomegalovírus é a **principal causa de anomalias congênitas**. Para ocorrer infecção fetal, a mãe deve ser infectada pela primeira vez durante a gestação. Desse modo, ela não possuirá anticorpos pré-existentes para neutralizar o vírus antes de infectar a placenta e o feto. Ver informações adicionais na página 261.

CASO 16

Uma menina de 14 anos apresenta erupção eritematosa, dolorosa e de rápida disseminação na perna. A erupção apresenta-se quente e sensível e a temperatura dela é de 38°C. **Cocos gram-positivos em cadeias** foram observados em um aspirado da lesão. Na cultura do aspirado em ágar sangue desenvolveram-se colônias circundadas por **uma zona**

clara de hemólise (beta). O crescimento do organismo foi **inibido por bacitracina**.

DIAGNÓSTICO: Celulite causada por *Streptococcus pyogenes*. A rápida disseminação da celulite causada por *S. pyogenes* deve-se à hialuronidase (fator de disseminação) que degrada o ácido hialurônico do tecido subcutâneo. **Glomerulonefrite aguda (GNA)** pode ocorrer após as infecções cutâneas causadas por *S. pyogenes*. GNA é uma doença imunológica causada por **complexos antígeno-anticorpo**. Ver informações adicionais na página 118.

CASO 17

Um menino de quatro anos acorda à noite em virtude de prurido na região anal. Observam-se **ovos de vermes na preparação de “fita adesiva”**.

DIAGNÓSTICO: Infecção por oxiúros (enterobíase) causada por *Enterobius vermicularis*. A infecção por oxiúros é a doença causada por helmintos mais comum nos Estados Unidos. Ver informações adicionais na página 385.

CASO 18

Uma mulher de 25 anos apresenta mão edemaciada, inflamada e dolorosa. Ela foi mordida por um gato há cerca de oito horas. Observam-se **bacilos gram-negativos pequenos** no exsudato da lesão.

DIAGNÓSTICO: Celulite causada por *Pasteurella multocida*. O organismo é membro da **microbiota oral normal de gatos**. Ver informações adicionais na página 166.

CASO 19

Uma menina de sete anos apresenta diarreia sanguinolenta e febre (temperatura de 38°C), sem náusea ou vômitos. Apenas colônias fermentadoras de lactose são observadas em ágar EAM.

DIAGNÓSTICO: Considerar *Campylobacter jejuni* ou linhagens entero-hemorrágicas de *Escherichia coli* (*E. coli* O157:H7). Quando *Campylobacter* é a causa, observam-se colônias em ágar *Campylobacter*, contendo **bacilos gram-negativos curvos**, e as colônias no ágar EAM provavelmente sejam *E. coli* não patogênicas. Se *E. coli* O157:H7 for a causa, o organismo nas colônias fermentadoras de lactose no ágar EAM será **incapaz de fermentar sorbitol**. A ausência de colônias não fermentadoras de lactose indica que *Shigella* e *Salmonella* não são a causa. Ver informações adicionais sobre *Campylobacter* na página 152 e sobre *E. coli* O157:H7, na página 143.

CASO 20

Uma menina de 15 anos apresentou tosse não produtiva e temperatura de 38°C nos últimos cinco dias. Os sintomas manifestaram-se gradativamente. O exame pulmonar revela poucos estertores dispersos. O raio-X de tórax revela infiltrado disseminado no lobo inferior esquerdo, com ausência de consolidação. **O teste de aglutininas frias é positivo**.

DIAGNÓSTICO: Pneumonia atípica causada por *Mycoplasma pneumoniae*. Este organismo é a causa mais comum de pneumonia atípica em adolescentes e adultos jovens. No teste de aglutininas frias, os anticorpos no soro do paciente aglutinam as hemácias humanas no frio (4°C). Estes anticorpos não reagem com *Mycoplasma*. Ver informações adicionais na página 177.

CASO 21

Um homem de 45 anos sofreu fratura de crânio em um acidente de automóvel. No dia seguinte, ele observou um fluido claro sendo secretado pelo nariz, mas não o informou aos profissionais hospitalares. No dia subsequente, ele apresentou febre de 39°C e queixou-se de cefaleia severa. Ao exame físico, foi observada rigidez de nuca. A análise do líquor revelou 5.200 leucócitos/ μ L, sendo 90% neutrófilos. A coloração de Gram revelou diplococos gram-positivos.

DIAGNÓSTICO: Meningite causada por *Streptococcus pneumoniae*. Pacientes com **fratura de placa cribiforme, que eliminam líquor pelo nariz** são predispostos à meningite por esse organismo. Pneumococos podem colonizar a mucosa nasal e atingir o espaço subaracnoide através da placa cribiforme fraturada. Ver informações adicionais na página 124.

CASO 22

Uma menina de sete anos até três semanas atrás apresentava-se hígida, quando passou a queixar-se de estar “sempre cansada”. Ao exame, sua temperatura é de 38°C e há sensibilidade abaixo do joelho direito. Hemoglobinas: 10,2; contagem de leucócitos: 9.600 com aumento de neutrófilos. Uma preparação para células falciformes revela uma tendência moderada à falcização. **Bacilos gram-negativos** cresceram na hemocultura.

DIAGNÓSTICO: Osteomielite causada por espécies de *Salmonella*. **A anemia falciforme predispõe à osteomielite causada por espécies de *Salmonella***. As células falciformes de morfologia anormal são capturadas em pequenos capilares do osso e causam microinfartações. Essas microinfartações aumentam a probabilidade de infecção por *Salmonella*. Ver informações adicionais na página 146.

CASO 23

Um menino de três meses apresenta tosse persistente e respiração ofegante severa nos últimos dois dias. Ao exame físico, sua temperatura é de 39°C e roncospasmos são auscultados bilateralmente. O raio-X do tórax revela infiltrados intersticiais também bilateralmente. O diagnóstico foi realizado por **ELISA, que detectou antígenos virais nos lavados nasais**.

DIAGNÓSTICO: Considerar pneumonia causada por vírus sincicial respiratório, a **causa mais comum de pneumonia e bronquiolite em bebês**. RSV causa **células gigantes (sincícios)**, que podem ser observadas em secreções

respiratórias e cultura celular. Ver informações adicionais na página 279.

CASO 24

Um homem de 34 anos exibiu seu estado de saúde habitual até a noite passada, quando sentiu-se febril, apresentou calafrios e dispneia em repouso. T 39°C, PA 110/60, FC 104, FR 18. Estertores difusos foram auscultados em ambas as bases. Um novo murmúrio consistente com insuficiência de tricúspide foi auscultado. Marcas de agulhas foram observadas em ambos os antebraços. **Cocos gram-positivos em agrupamentos** cresceram na hemocultura.

DIAGNÓSTICO: Endocardite aguda causada por *Staphylococcus aureus*. Esse organismo é a causa mais comum de endocardite aguda em usuários de fármaco injetáveis. As válvulas do lado direito do coração estão frequentemente envolvidas. Ver informações adicionais na página 116.

CASO 25

Um bebê de duas semanas de idade apresentava-se hígido ao receber alta do hospital há 10 dias, assim permanecendo até a última noite, quando mostrou-se sonolento e ruborizado. Sua pele mostrava-se quente ao toque. Ao exame físico, a estimulação do bebê foi muito difícil, mas não haviam outros achados positivos. Sua temperatura era de 40°C. A hemocultura revelou crescimento de **cocos gram-positivos em cadeias**. Uma pequena zona de **hemólise clara (beta)** foi observada ao redor das colônias. O teste de **hidrólise de hipurato** foi positivo.

DIAGNÓSTICO: Sepsis neonatal causada por *Streptococcus agalactiae* (estreptococos do grupo B). Estreptococos do grupo B são a causa mais comum de sepsis neonatal. Considerar *Escherichia coli* se forem observados bacilos gram-negativos, ou *Listeria monocytogenes* se forem observados bacilos gram-positivos. Ver informações adicionais sobre estreptococos do grupo B, na página 118; informações adicionais sobre *Escherichia coli* na página 143, e informações adicionais sobre *Listeria monocytogenes* na página 138.

CASO 26

Uma mulher de 70 anos foi submetida a uma substituição de quadril em virtude de doença articular degenerativa severa. Ela evoluiu bem até um ano após, quando uma queda resultou em fratura do fêmur e foi necessária a substituição da prótese. Após três semanas, fluido sanguinolento passou a drenar pelo sítio da ferida. A paciente mostrou-se afebril e o exame físico não foi significativo. Após dois dias, em virtude do aumento da drenagem, o ferida foi debridada, sendo verificada a presença de pus. A coloração de Gram do pus foi negativa, embora uma **coloração acidorresistente tenha revelado bacilos vermelhos**.

DIAGNÓSTICO: Infecção de articularização próstética causada pelo complexo *Mycobacterium fortuitum-chelonae*.

Considerar *Staphylococcus epidermidis* se forem observados cocos gram-positivos em agrupamentos. Ver informações adicionais sobre o complexo *Mycobacterium fortuitum-che- lonei* na página 173 e informações adicionais sobre *Staphylo- coccus epidermidis*, na página 117.

CASO 27

Um homem de 80 anos queixa-se de uma erupção dolorosa na frente esquerda. A erupção é vesicular e somente em tal região. Ele encontra-se em tratamento quimioterápico para leucemia. O esfregaço de material da base da vesícula revela **células gigantes multinucleadas com inclusões intranu- cleares**.

DIAGNÓSTICO: Herpes zoster causado por vírus va- ricela-zoster. A erupção do zoster acompanha o dermatomo do neurônio infectado latentemente. O vírus do herpes sim- ples tipo 1 pode causar um quadro similar. A diferenciação destes vírus pode ser realizada pelo ensaio com anticorpos fluorescentes. Ver informações adicionais na página 259.

CASO 28

Uma mulher de 55 anos apresenta uma úlcera inflamada na mão direita e vários nódulos sensíveis na face interna do bra- ço direito. Ela é uma ávida jardineira e aprecia especialmente o cultivo de suas rosas. A biópsia da lesão revela leveduras com brotamento.

DIAGNÓSTICO: Esporotricose causada por *Sporothrix schenckii*. O organismo apresenta-se como bolor no solo e como levedura no corpo, ou seja, é **dimórfico**. A infecção ocorre quando esporos produzidos pelo bolor são introduzi- dos na pele por um ferimento penetrante. Ver informações adicionais na página 345.

CASO 29

Um rapaz de 15 anos sofreu fratura de um dente numa luta há várias semanas. Atualmente, ele apresenta uma re- gião inflamada na pele sobre o dente fraturado, no centro da qual há uma fístula de drenagem. A coloração de Gram do fluido de drenagem revela **bacilos gram-positivos fila- mentosos**.

DIAGNÓSTICO: Actinomicose causada por *Acti- nomycetes israelii*. Observam-se “**grânulos de enxofre**” na fis- tula de drenagem. Esses grânulos são partículas compostas por filamentos bacterianos entrelaçados. Ver informações adicionais na página 175.

CASO 30

Uma mulher de 24 anos sofreu manifestação súbita de febre alta, mialgias, vômito e diarreia. Seus sinais vitais eram T 40°C, PA 70/30, FC 140, FR 30. Uma erupção similar à queimadura solar surgiu em grande parte de seu corpo. As hemoculturas e coproculturas são negativas. Ela encontra-se em fase de recuperação de um procedimento cirúrgico nos

sinus maxilares e o sangramento foi estancado com tampões nasais. Cocos gram-positivos foram observados no sangue aderido ao tampão nasal.

DIAGNÓSTICO: Síndrome do choque tóxico causado por *Staphylococcus aureus*. A toxina da síndrome do choque tóxico é um **superantígeno que estimula a liberação de grandes quantidades de citocinas por várias células T au- xiliares**. Ver informações adicionais na página 114.

CASO 31

Uma menina de oito anos de idade apresenta erupção pru- riginosa na região peitoral. As lesões são redondas ou ovais, com borda inflamada e região central clara. As lesões contêm pápulas e vesículas. Observam-se **hifas na preparação com KOH** de raspados da lesão.

DIAGNÓSTICO: *Tinea corporis* (tinha) causada por um dos dermatófitos, especialmente espécies de *Microspo- rum*, *Trichophyton* ou *Epidermophyton*. Os dermatófitos uti- lizam a **queratina** como fonte de nutrientes, de modo que as lesões são limitadas à pele. Ver informações adicionais na página 344.

CASO 32

Uma mulher de 25 anos apresenta uma erupção papular no tronco, nos braços e nas palmas. Ela refere que a erupção não é pruriginosa. O exame vaginal revela duas lesões planas, úmidas e discretamente elevadas nos lábios. O material da lesão labial examinado ao **microscópio de campo escuro revelou espiroquetas**.

DIAGNÓSTICO: Sífilis secundária causada por *Trepo- nema pallidum*. A erupção nas palmas, associada às lesões vaginais (condilomata lata), é compatível com sífilis secun- dária. **Os testes sorológicos, como o teste inespecífico (VDRL) e o teste específico (FTA-ABS), foram positivos**. Ver informações adicionais na página 178.

CASO 33

Uma menina de cinco anos de idade queixa-se de dor de ouvido há dois dias. Ao exame, sua temperatura é de 39°C, o canal externo direito contém sangue ressecado, o tímpano encontra-se perfurado e observa-se pequena quantidade de fluido purulento. A coloração de Gram do pus revelou **diplococos gram-positivos**. As colônias exibiram **hemólise verde (alfa) em ágar sangue**. O crescimento foi inibido por **optoquina**.

DIAGNÓSTICO: Otite média causada por *Strepto- coccus pneumoniae*. Considerar *Haemophilus influenzae* se forem observados bacilos gram-negativos pequenos. Esses organismos colonizam a orofaringe e penetram no ouvido médio através da trompa de Eustáquio. Ver informações adicionais sobre *Streptococcus pneumoniae* na página 124 e informações adicionais sobre *Haemophilus influenzae* na página 158.

CASO 34

Uma mulher de 25 anos encontrava-se saudável até a súbita manifestação de febre alta (temperatura, 40°C), acompanhada por várias lesões cutâneas púrpuras (equimoses, púrpura). As lesões são distribuídas por todo o corpo, exibem forma irregular e não são elevadas. Sua pressão arterial é 60/10 e sua frequência cardíaca é 140. A hemocultura apresentou crescimento de **diplococos gram-negativos**.

DIAGNÓSTICO: Meningococcemia causada por *Neisseria meningitidis*. A endotoxina (lipopolissacarídeo ou LPS) do organismo desencadeia a liberação de interleucina-1, fator de necrose tumoral e óxido nítrico por macrófagos, responsáveis pela febre alta e pressão arterial baixa. As lesões purpúricas são uma manifestação de **coagulação intravascular disseminada (CID)**. A endotoxina ativa a cascata de coagulação, causando CID. O lipídeo A é a porção tóxica do LPS. Ver informações adicionais na página 126.

CASO 35

Uma mulher de 40 anos encontrava-se saudável até os últimos dois dias, quando apresentou manifestação súbita de febre, calafrios e sudorese intensa. Hoje ela se queixa de cefaleia e dor abdominal, porém sem náusea, vômitos ou diarreia. Ela não apresenta rigidez de nuca, erupção ou estado mental alterado. O histórico de viagens revela que ela retornou há uma semana de uma longa viagem a vários países da África Central. O esfregaço de sangue revela **trofozoítos anelares no interior de hemácias**.

DIAGNÓSTICO: Malária causada por espécies de *Plasmodium*. Se forem observados **gametócitos em forma de banana** no esfregaço de sangue, considerar *Plasmodium falciparum*. *P. falciparum* é a espécie responsável pelas complicações de risco à vida da malária, como malária cerebral. A febre e os calafrios apresentados pelo paciente coincidem com a liberação de merozoítos pelas hemácias e ocorrem em um padrão terciário ou quaternário. Ver informações adicionais na página 362.

CASO 36

Um homem de 35 anos é atendido no pronto-socorro com queixas de cefaleia severa e vômitos iniciados na última noite. Sua temperatura é de 40°C. Enquanto encontra-se no PS, ele mostra-se crescentemente agressivo e sofre uma convulsão intensa. Ele está “espumando pela boca” e não é capaz de ingerir qualquer líquido. A análise do liquor não revela anormalidades e não são observados organismos na coloração de Gram. Após dois dias, apesar das medidas de suporte, ele acabou por falecer. O exame patológico do cérebro revelou **corpos de inclusão eosinofílicos no citoplasma de neurônios**.

DIAGNÓSTICO: Raiva (uma encefalite) causada pelo vírus da raiva. As inclusões são **corpúsculos de Negri**. O

diagnóstico pode ser confirmado por ensaios com anticorpos fluorescentes. O paciente era fazendeiro que foi **mordido por um morcego** cerca de um mês antes da manifestação dos sintomas. Observe o longo período de incubação, que pode ser de até seis meses. Indivíduos que sofreram mordedura por morcego (ou qualquer animal silvestre) devem receber imunização contra raiva, consistindo na vacina inativada e imunoglobulinas contra raiva (imunização passiva-ativa). Ver informações adicionais na página 283.

CASO 37

Um homem de 70 anos foi admitido no hospital após sofrer extensas queimaduras de terceiro grau. Após três dias, apresentou febre e havia pus de **coloração verde-azulada** no curativo. A coloração de Gram do pus revelou **bacilos gram-negativos**.

DIAGNÓSTICO: Infecção de ferimento (queimadura) por *Pseudomonas aeruginosa*. A coloração verde-azulada é causada pela **piocianina**, um pigmento produzido pelo organismo. Ver informações adicionais na página 155.

CASO 38

Uma mulher de 65 anos relata ter sofrido vários episódios de confusão e perda de memória durante as últimas semanas. Ao exame, ela mostra-se afebril, embora apresente marcha vacilante e é possível elicitare mioclonia. Nos meses seguintes, sua condição deteriora e segue-se o óbito. Na autópsia, o exame microscópico do cérebro revela **diversos vacúolos**, mas com ausência de corpos de inclusão virais.

DIAGNÓSTICO: Doença de Creutzfeldt-Jakob causada por príons. CJD é uma **encefalopatia espongiiforme**. Os vacúolos conferem ao cérebro aspecto similar a uma esponja. Ver informações adicionais na página 322.

CASO 39

Um homem de 20 anos queixa-se de vários episódios de sangue na urina. Ele não apresenta disúria ou secreção uretral. Ele não é sexualmente ativo. Tem um colega de faculdade que nasceu e foi criado no Egito. O exame físico não revela lesões penianas. A análise da urina revela várias hemácias, ausência de leucócitos e vários grandes **ovos com espinhas terminais**.

DIAGNÓSTICO: Esquistossomose causada por *Schistosoma haematobium*. A presença de ovos de esquistossomos nas vênulas da bexiga danificam um epitélio desse órgão e causam sangramento. Os ovos são excretados na urina. Ver informações adicionais na página 380.

CASO 40

Um homem de 35 anos queixa-se de suores noturnos, calafrios e fadiga em intervalos variáveis durante os últimos dois meses. Esses episódios iniciaram enquanto ele viajava pela América Latina. Quando questionado, informou que

queijos, especialmente as variedades não pasteurizadas, são um de seus alimentos favoritos. Ao exame, sua temperatura é de 39°C e seu fígado e baço são palpáveis. Seu hematócrito é de 30% e sua contagem de leucócitos é de 5.000. A hemocultura mostrou crescimento de **bacilos gram-negativos pequenos**.

DIAGNÓSTICO: Brucelose causada por espécies de *Brucella*. **Animais domésticos**, como vacas e cabras, são o principal reservatório de *Brucella*, sendo o organismo frequentemente transmitido por **laticínios não pasteurizados**. Este paciente poderia também estar acometido por febre tifóide causada por *Salmonella typhi*, contudo, *S. typhi* é um patógeno apenas de humanos, isto é, não há reservatório animal. Ver informações adicionais sobre espécies de *Brucella* na página 163 e informações adicionais sobre *Salmonella typhi* na página 146.

CASO 41

Uma menina de seis anos apresenta uma erupção na face manifestada na véspera. A erupção é **eritematosa e localizada sobre as eminências malares** bilateralmente. A erupção é macular; não há pápulas, vesículas ou pústulas. Alguns dias antes do surgimento da erupção, ela apresentava coriza e anorexia.

DIAGNÓSTICO: Síndrome da bochecha esbofetada causada por parvovírus B19. Este vírus também causa **anemia aplásica, uma vez que preferencialmente infecta e mata eritroblastos**. Ainda, também **infecta o feto causando hidropsia fetal** e causa **artrite** mediada pelo complexo imune, especialmente em mulheres adultas. Ver informações adicionais na página 269.

CASO 42

Um homem de 20 anos caiu de sua motocicleta e sofreu uma fratura múltipla do fêmur. A fratura foi reduzida cirurgicamente e o ferimento debridado. Após quarenta e oito horas, ele apresentou febre (temperatura, 40°C) e o ferimento tornou-se necrótico. Foram observados crepitação e um odor fétido originado do ferimento. Anemia acentuada e uma contagem de leucócitos de 22.800 foram também verificadas. A coloração de Gram do exsudato revelou **bacilos gram-positivos grandes**. Colônias desenvolveram-se em ágar sangue incubado **anaeróbia**, mas não aerobiamente.

DIAGNÓSTICO: Gangrena gasosa (mionecrose) causada por *Clostridium perfringens*. O principal fator de virulência produzido por esse organismo é uma **exotoxina que consiste em uma lecitinase**. Ela causa necrose de tecidos e lise de hemácias (causando anemia hemolítica). Os esporos do organismo localizam-se no solo e penetram no sítio do ferimento. Um exsudato fétido é característico de infecções causadas por bactérias anaeróbias. Ver informações adicionais na página 135.

CASO 43

Uma mulher de 30 anos queixa-se de uma sensação de queimação na cavidade oral e dor à deglutição. Seu histórico sexual revela tratar-se de uma prostituta e que manteve relações vaginais, orais e anais com múltiplos parceiros sem proteção. Ao exame, observam-se lesões esbranquiçadas na língua, no palato e na faringe. Não são observadas vesículas. O teste para anticorpos contra HIV é positivo e sua contagem CD4 é de 65. A coloração de Gram do material das lesões revela **leveduras com brotamento e pseudo-hifas**.

DIAGNÓSTICO: Monilíase causada por *Candida albicans*. Este organismo forma pseudo-hifas quando invade os tecidos. A ausência de vesículas indica que seus sintomas não são causados por vírus do herpes simples tipo 2. Ver informações adicionais na página 351.

CASO 44

Você é médico de um campo de refugiados na África subsariana, quando há ocorrência de um surto de diarreia. Grandes quantidades de fezes aquosas, não sanguinolentas, são produzidas pelos pacientes. **Bacilos gram-negativos curvos** são observados na coloração de Gram das fezes.

DIAGNÓSTICO: Cólera causada por *Vibrio cholerae*. Existem três gêneros de bacilos gram-negativos curvos: *Vibrio*, *Campylobacter* e *Helicobacter*. *Vibrio cholerae* causa diarreia aquosa não sanguinolenta, enquanto *Campylobacter jejuni* tipicamente causa diarreia sanguinolenta. *Helicobacter pylori* causa gastrite e úlcera péptica, não diarreia.

Escherichia coli enterotoxigênica causa diarreia aquosa por produzir uma exotoxina que exibe o mesmo mecanismo de ação que a exotoxina produzida por *V. cholerae*. Entretanto, *E. coli* é uma bacilo gram-negativo reto, e não curvo. Se ocorresse uma surto de diarreia sanguinolenta no campo de refugiados, *Shigella dysenteriae* seria a causa mais provável. Ver as seguintes páginas para informações adicionais: *Vibrio*, página 150; *Campylobacter*, página 152; *Helicobacter*, página 153; *Escherichia*, página 143; e *Shigella*, página 149.

CASO 45

Um homem de 40 anos com febre baixa e suores noturnos nas últimas quatro semanas apresenta fadiga crescente e dispneia atualmente. Ele alega ter dificuldade para subir um lance de escadas em seu apartamento. O histórico passado pertinente inclui febre reumática aos 15 anos de idade e a extração de dois dentes do siso cerca de três semanas antes do início dos sintomas. Não foi administrada quimioprofilaxia por ocasião das extrações. Não há histórico de uso de fármacos injetáveis. Sua temperatura é de 38,5°C e um alto murmúrio holossistólico pode ser auscultado sobre o precórdio. Seu baço é palpável. Está anêmico e sua contagem de leucócitos é de 13.500. As hemoculturas apresentaram crescimento de **cocos gram-positivos em cadeias, que produ-**

zem hemólise verde (alfa) em ágar sangue. O crescimento não é inibido por optoquina.

DIAGNÓSTICO: Endocardite bacteriana subaguda causada por um dos estreptococos do grupo viridans, como *Streptococcus sanguis*. Os achados laboratoriais são também compatíveis com *Enterococcus faecalis*, porém o histórico de cirurgia odontológica torna os estreptococos do grupo viridans uma causa mais provável. A endocardite causada por *E. faecalis* está associada à cirurgia do trato GI ou GU. Ver informações adicionais sobre estreptococos do grupo viridans e *E. faecalis* na página 121.

CASO 46

Uma mulher de 60 anos mostra-se assintomática, embora exiba um nódulo pulmonar observado no raio-X de tórax. O histórico passado pertinente inclui o hábito de fumar (dois maços por dia, durante 40 anos) e exercer profissão de arqueóloga, realizando escavações principalmente no Arizona e Novo México. Diante da preocupação quanto à possibilidade de o nódulo ser maligno, este foi removido cirurgicamente. O exame patológico **revelou estruturas esféricas grandes (25 µ) com paredes espessas e vários esporos esféricos no interior.** Não foram observadas células malignas.

DIAGNÓSTICO: Coccidioomicose causada por *Coccidioides immitis*. Tais estruturas são **esférulas**, as quais são patognomônicas da doença. O organismo na forma de bolor é encontrado no solo do sudoeste dos Estados Unidos, sendo adquirido pela inalação de artrósporos produzidos pelo bolor. Os artrósporos inalados formam esférulas no pulmão. *C. immitis* é dimórfico e forma esférulas a 37°C. Ver informações adicionais na página 346.

CASO 47

Uma mulher de 20 anos na trigésima semana de gestação foi submetida a um exame de ultrassom que revelou um feto com atraso de desenvolvimento e aumento cefálico (indicando hidrocefalia) e calcificações no interior do cérebro. O sangue umbilical foi cultivado e houve crescimento de **trofozoítos em forma de crescente.**

DIAGNÓSTICO: Toxoplasmose causada por *Toxoplasma gondii*. A detecção de anticorpos IgM pelo teste do corante de Sabin-Feldman também pode ser utilizada para o diagnóstico. Gatos domésticos são o principal reservatório. Animais de fazenda, como gado bovino, adquirem o organismo pela ingestão acidental de fezes felinas. Gestantes **não devem ser expostas aos recipientes de dejetos de gatos ou**

ingerir carne malcozida. Ver informações adicionais na página 365.

CASO 48

Um neonato de 10 dias apresenta diversas vesículas no couro cabeludo e ao redor dos olhos. Apesar disso, a criança mostra-se hígida, afebril e mama normalmente. Um esfregaço do material da base de uma vesícula submetido à coloração de Giemsa revelou **células gigantes multinucleadas com inclusões intranucleares.**

DIAGNÓSTICO: Infecção neonatal causada por vírus do herpes simples tipo 2. A infecção é adquirida durante a passagem pelo canal de parto. Encefalite de risco à vida e infecção disseminada do neonato também ocorrem. Ver informações adicionais na página 259.

CASO 49

Uma mulher de 40 anos acabou de sofrer uma convulsão intensa. Há histórico de cefaleias nas últimas semanas e um episódio de vertigem, mas sem convulsões anteriores. Ela mostra-se afebril. Ela é nativa de Honduras, mas reside nos Estados Unidos há cinco anos. A RM revela uma massa no lobo parietal. A remoção cirúrgica da massa revela uma **larva no interior de um saco similar a um cisto.**

DIAGNÓSTICO: Cisticercose causada pela larva de *Taenia solium*. A infecção é adquirida pela ingestão de ovos da tênia, *não* pela ingestão de carne de porco malcozida. Esse quadro clínico pode também ser causado por um abscesso cerebral, um granuloma como um tuberculoma, ou um tumor cerebral. Ver informações adicionais na página 374.

CASO 50

Um neonato de uma semana apresenta exsudato amarelado nos cantos de ambos os olhos. Apesar disso, a criança mostra-se hígida, afebril e mama normalmente. A coloração de Gram do exsudato não revela diplococos gram-negativos. Um esfregaço do exsudato submetido à coloração de Giemsa revela **uma grande inclusão citoplasmática.**

DIAGNÓSTICO: Conjuntivite causada por *Chlamydia trachomatis*. Confirmar o diagnóstico pelo teste direto com anticorpos fluorescentes. A infecção é adquirida durante a passagem pelo canal de parto. A inclusão contém grandes números de **formas replicantes intracelulares, denominadas corpos reticulados.** Ver informações adicionais na página 185.

Resumo para Diagnóstico de Doenças Infecciosas

Ao realizar exames, diversas questões podem ser respondidas com base no entendimento do significado das informações epidemiológicas fornecidas na descrição do caso. Para tal, o leitor deve conhecer o reservatório do organismo, seu mecanismo de transmissão, assim como a relevância de fatores como viagens, ocupação, exposição a animais de estimação, animais de fazenda ou animais silvestres. O conhecimento sobre os micróbios que tipicamente causam doenças em indivíduos com imunodeficiências específicas também será útil.

Além de ser útil para exames, essa informação será valiosa para a realização do diagnóstico de doenças infecciosas em sua prática clínica.

Os fatos importantes são apresentados em tabelas cujos nomes são listados a seguir:

Tabela R-1. Animais de fazenda e animais domésticos como reservatórios de organismos de importância médica.

Tabela R-2. Animais silvestres como reservatórios de organismos de importância médica.

Tabela R-3. Insetos como vetores de organismos de importância médica.

Tabela R-4. Fontes ambientais de organismos de importância médica.

Tabela R-5. Principais localizações geográficas de organismos de importância médica.

Tabela R-6. Ocupações e *hobbies* que aumentam a exposição a organismos de importância médica.

Tabela R-7. Eventos hospitalares que predisõem à infecção por organismos de importância médica.

Tabela R-8. Organismos que comumente causam doenças em pacientes com imunodeficiências ou defesas comprometidas.

Tabela R-9. Fatores importantes que predisõem a infecções por organismos específicos.

Tabela R-1 Animais de fazenda e animais domésticos como reservatórios de organismos de importância médica

Animal	Modo de transmissão	Organismos importantes	Doença
Gado/vacas	1. Ingestão de carne ¹	1. <i>Escherichia coli</i> O157 2. <i>Salmonella enterica</i> 3. Príons 4. <i>Taenia saginata</i> 5. <i>Toxoplasma gondii</i>	Enterocolite e síndrome hemolítica-urêmica Enterocolite CJD variante Teníase (tênia intestinal) Toxoplasmose
	2. Ingestão de produtos lácteos ²	1. <i>Listeria monocytogenes</i> 2. Espécies de <i>Brucella</i> 3. <i>Mycobacterium bovis</i>	Sépsis neonatal Brucelose Tuberculose intestinal
	3. Contato com peles de animais	<i>Bacillus anthracis</i>	Antraz
Carneiros	Inalação de líquido amniótico	<i>Coxiella burnetii</i>	Febre Q
Bodes	Ingestão de produtos lácteos ²	Espécies de <i>Brucella</i>	Brucelose
Porcos	Ingestão de carne ¹	1. <i>Taenia solium</i> 2. <i>Trichinella spiralis</i>	Teníase (tênia intestinal) ³ Triquinose
Aves domésticas (galinhas; perus)	Ingestão de carne ou ovos ¹	1. <i>Salmonella enterica</i> 2. <i>Campylobacter jejuni</i>	Enterocolite Enterocolite
Cães	1. Ingestão de fezes caninas	1. <i>Echinococcus granulosus</i> 2. <i>Toxocara canis</i>	Equinococose Larva migrans visceral
	2. Ingestão de urina canina	<i>Leptospira interrogans</i>	Leptospirose
	3. Mordedura por cães	Vírus da raiva	Raiva
Gatos	1. Ingestão de fezes felinas 2. Mordedura/arranhadura por gatos	<i>Toxoplasma gondii</i>	Toxoplasmose
		1. <i>Pasteurella multocida</i> 2. <i>Bartonella henselae</i>	Celulite Febre da arranhadura do gato; angiomatose bacilar
		3. Vírus da raiva	Raiva

¹Crua ou malcozida.²Não pasteurizados.³A ingestão de ovos das fezes humanas, e não a ingestão de carne de porco, resulta em cisticercose.**Tabela R-2** Animais silvestres como reservatórios de organismos de importância médica

Animal	Modo de transmissão	Organismos importantes	Doença
Ratos	1. Picada de pulga	<i>Yersinia pestis</i>	Peste
	2. Ingestão de urina	<i>Leptospira interrogans</i>	Leptospirose
Camundongos	1. Picada de carrapato	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Doença de Lyme
	2. Inalação de aerossol das fezes	Hantavírus	Síndrome pulmonar por hantavírus
Morcegos, gambás, guaxinins e raposas	Mordedura	Vírus da raiva	Raiva
Coelhos	Contato	<i>Francisella tularensis</i>	Tularemia
Gatos-almiscareiros, morcegos	Inalação de aerossol	Coronavírus-SARS	Pneumonia
Macacos	Picada de mosquito	Vírus da febre amarela	Febre amarela
Aves	1. Aves psitacinas (p. ex., papagaios)	<i>Chlamydia psittaci</i>	Psitacose
	2. Galinhas	Influenzavírus	Gripe
	3. Pombos	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Meningite, pneumonia
	4. Estorninhos	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Histoplasmose
	5. Pardais	Vírus de encefalite (p. ex., vírus do Nilo Ocidental)	Encefalite
Cobras, tartarugas	Fecal-oral	<i>Salmonella enterica</i>	Enterocolite
Peixes	Ingestão de peixes ¹	<i>Anisakis simplex</i> <i>Diphyllobothrium latum</i>	Anisakiase Difilobotriase

¹Crus ou malcozidos.

Tabela R-3 Insetos como vetores de organismos de importância médica

Insetos	Organismos importantes	Reservatório	Doença
Carrapatos			
1. <i>Ixodes</i> (carrapato do cervo)	1. <i>Borrelia burgdorferi</i> 2. <i>Babesia microti</i>	Camundongos Camundongos	Doença de Lyme Babesiose
2. Dermacentor (carrapato do cão)	1. <i>Rickettsia rickettsii</i> 2. <i>Ehrlichia chaffeensis</i>	Roedores, cães Cães	Febre maculosa das Montanhas Rochosas Erlíchiose
Piolhos	<i>Rickettsia prowazekii</i>	Humanos	Tifo
Mosquitos			
1. <i>Anopheles</i>	<i>Plasmodium falciparum</i> , <i>P. vivax</i> , <i>P. ovale</i> , <i>P. malariae</i>	Humanos	Malária
2. <i>Aedes</i>	Vírus da febre amarela	Humanos e macacos	Febre amarela
3. <i>Aedes</i>	Vírus da dengue	Humanos	Dengue
4. <i>Culex</i>	Vírus da encefalite, como vírus do Nilo Ocidental	Aves	Encefalite
5. <i>Anopheles</i> e <i>Culex</i>	<i>Wuchereria bancrofti</i>	Humanos	Filariose, especialmente elefantíase
Pulgas			
Pulga de rato	<i>Yersinia pestis</i>	Ratos	Peste
Moscas			
1. Mosquito-pólvora	<i>Leishmania donovani</i>	Vários animais	Leishmaniose
2. Mosca tsé-tsé	<i>Trypanosoma brucei</i>	Humanos e vários animais	Doença do sono
3. Mosca negra	<i>Onchocerca volvulus</i>	Humanos	Oncocercose
Insetos reduvídeos			
Barbeiro	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Vários animais	Doença de Chagas

Tabela R-4 Fontes ambientais de organismos de importância médica

Fonte ambiental	Organismos importantes	Modo de transmissão	Doença
Água	1. <i>Legionella pneumophila</i>	Inalação de aerossol	Pneumonia
	2. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Inalação de aerossol ou contato direto	Pneumonia, infecções de queimaduras e ferimentos
	3. <i>Mycobacterium marinum</i>	Abrasão cutânea	Granuloma de piscina
	4. <i>Vibrio vulnificus</i>	Abrasão cutânea	Celulite
	5. <i>Schistosoma mansoni</i> , <i>S. hematobium</i>	Penetração de cercárias na pele	Esquistossomose
	6. <i>Naegleria fowleri</i>	Penetração de amebas no nariz durante a natação	Meningoencefalite
Solo	1. <i>Clostridium tetani</i>	Esporos do solo penetram nos ferimentos	Tétano
	2. <i>Clostridium botulinum</i>	Esporos do solo contaminam alimentos envasados inadequadamente	Botulismo
	3. <i>Clostridium perfringens</i>	Esporos do solo penetram nos ferimentos	Gangrena gasosa
	4. <i>Bacillus anthracis</i>	Esporos do solo penetram nos ferimentos	Antraz
	5. Micobactérias atípicas (p. ex., <i>M. avium-intracellulare</i>)	Inalação de aerossol	Doença similar à tuberculose
	6. <i>Nocardia asteroides</i>	Inalação de aerossol	Nocardiose
	7. <i>Cryptococcus neoformans</i>	Inalação de leveduras em aerossóis associados a pombos	Meningite, pneumonia
	8. <i>Histoplasma capsulatum</i>	Inalação de esporos em aerossóis associados a estorninhos	Histoplasmose
	9. <i>Coccidioides immitis</i>	Inalação de esporos em aerossóis de poeira do solo	Coccidioidomicose
	10. <i>Sporothrix schenckii</i>	Esporos em espinhos penetram nos ferimentos	Esporotricose
	11. <i>Ancylostoma duodenale</i> e <i>Necator americanus</i>	Larvas filariformes penetram na pele	Ancilostomose, especialmente anemia
	12. <i>Strongyloides stercoralis</i>	Larvas filariformes penetram na pele	Estrongiloidíase
	13. <i>Ancylostoma caninum</i>	Larvas filariformes penetram na pele	Larva migrans cutânea

Tabela R-5 Principais localizações geográficas de organismos de importância médica

Principal localização geográfica	Organismo importante	Doença
Dentro dos Estados Unidos		
1. Estados do centro-sul (p. ex., Carolina do Norte e Virgínia)	<i>Rickettsia rickettsii</i>	Febre maculosa das Montanhas Rochosas
2. Estados do nordeste (p. ex., Connecticut, Nova York, e Nova Jersey)	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Doença de Lyme
3. Estados do centro-oeste nos vales dos rios Ohio e Mississippi (p. ex., Missouri e Illinois)	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Histoplasmose
4. Estados do sudoeste (p. ex., Califórnia e Arizona)	<i>Coccidioides immitis</i>	Coccidioidomicose
Fora dos Estados Unidos		
1. Regiões tropicais da África, Ásia e América do Sul	Espécies de <i>Plasmodium</i>	Malária
2. América Central	<i>Trypanosoma cruzi</i>	Doença de Chagas
3. Ilhas do Caribe e da África	Vírus da dengue	Dengue
4. África Ocidental	Vírus Ebola	Febre hemorrágica Ebola
5. Regiões tropicais da África e da América do Sul	Vírus da febre amarela	Febre amarela
6. África subsaariana	<i>Neisseria meningitidis</i>	Meningite meningocócica
7. África Central	<i>Trypanosoma brucei</i>	Doença do sono africana
8. Oriente Médio, África e Índia	<i>Leishmania donovani</i>	Leishmaniose visceral (calazar)
9. Oriente Médio, África e Índia	<i>Leishmania tropica</i>	Leishmaniose cutânea
10. América Central e do Sul	<i>Leishmania braziliensis</i>	Leishmaniose muco-cutânea

Tabela R-6 Ocupações e hobbies que aumentam a exposição a organismos de importância médica

Ocupação/Hobbies	Fator predisponente	Organismo importante	Doença
Trilhas/acampamento	Exposição a carrapatos	<i>Borrelia burgdorferi</i>	Doença de Lyme
Trabalhador de ranchos/fazendas	Ferimento na pele contaminado pelo solo	<i>Bacillus anthracis</i>	Antraz
Trabalhador de redes de esgoto	Exposição à urina de rato	<i>Leptospira interrogans</i>	Leptospirose
Explorador de cavernas (espeleólogo) infestadas por morcegos	Exposição a aerossol de saliva do morcego	Vírus da raiva	Raiva
Explorador de cavernas (espeleólogo) ou construtor	Exposição a aerossol de guano de morcego	<i>Histoplasma capsulatum</i>	Histoplasmose
Arqueólogo ou construtor responsável por escavações no solo	Exposição da poeira do solo contendo esporos	<i>Coccidioides immitis</i>	Coccidioidomicose
Criador de pombos	Exposição a aerossol de guano de ave	<i>Cryptococcus neoformans</i>	Criptococose
Caçador de ursos no Alasca	Ingestão de carne de urso	<i>Trichinella spiralis</i>	Triquinose
Trabalhadores de aquários e piscinas	Abrasão cutânea	<i>Mycobacterium marinum</i>	"Granuloma de piscina"

Tabela R-7 Eventos hospitalares que predispoem à infecção por organismos de importância médica

Evento hospitalar	Organismo importante	Doença
Cirurgia	<i>Staphylococcus aureus</i>	Infecção da ferida
Cateter urinário	1. Principalmente <i>Escherichia coli</i> , mas também outros bacilos gram-negativos entéricos (p. ex., <i>Proteus</i> , <i>Serratia</i> , e <i>Pseudomonas</i>) 2. <i>Enterococcus faecalis</i>	Infecção do trato urinário Infecção do trato urinário
Cateter intravenoso	<i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Candida albicans</i>	Infecção associada ao cateter, bacteremia
Dispositivo prostético (p. ex., quadril ou válvula cardíaca)	1. <i>Staphylococcus epidermidis</i> 2. <i>Mycobacterium fortuitum-cheloni</i>	Osteomielite ou endocardite Osteomielite
Terapia respiratória	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pneumonia
Terapia para queimaduras	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Infecção da ferida
Eletrodos intracerebrais	Príon	Doença de Creutzfeldt-Jakob
Lesão por agulha	1. HBV, HCV 2. HIV	Hepatite B ou C AIDS
Berçário de prematuros	Vírus sincicial respiratório	Bronquiolite ou pneumonia

Tabela R-8 Organismos que comumente causam doenças em pacientes com imunodeficiências ou defesas diminuídas

Imunodeficiência ou defesa diminuída	Organismos
Diminuição de anticorpos (p. ex., agamaglobulinemia e deficiência de IgA)	Bactérias capsuladas (p. ex., <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b)
Redução da fagocitose (p. ex., doença granulomatosa crônica, quimioterapia para câncer [neutropenia])	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>
Diminuição do complemento 1. C3b 2. C678e9 (complexo de ataque à membrana)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b, <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Neisseria meningitidis</i>
Diminuição da imunidade mediada por células 1. Aplasia tímica (síndrome de DiGeorge) 2. Infecção por HIV (AIDS), corticosteroides	<i>Candida albicans</i> , <i>Pneumocystis carinii</i> Bactérias intracelulares (p. ex., <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , MAI, ¹ <i>Listeria</i> , <i>Salmonella</i>) Fungos oportunistas (p. ex., <i>Candida</i> , <i>Cryptococcus</i>) Herpesvírus (p. ex., Vírus do herpes simples, vírus varicela-zoster, citomegalovírus) Protozoários (p. ex., <i>Toxoplasma</i> , <i>Cryptosporidium</i>) <i>Pneumocystis</i>
Ruptura da superfície epitelial (p. ex., queimaduras)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Esplenectomia	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Diabetes melito	<i>Staphylococcus aureus</i> , espécies de <i>Mucor</i>

¹MAI, complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*.

Tabela R-9 Fatores importantes que predisõem a infecções por organismos específicos

Fator predisponente	Organismo	Doença	Mecanismo patogênico
Fibrose cística	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pneumonia	Muco aderente aprisiona as bactérias nas vias aéreas
Anemia falciforme	<i>Salmonella enterica</i>	Osteomielite	Hemácias de morfologia anormal bloqueiam vasos sanguíneos dos ossos e aprisionam as bactérias
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Sépsis	Hemácias de morfologia anormal bloqueiam vasos sanguíneos do baço, causando infartação deste
Uso de fármacos injetáveis	<i>Staphylococcus aureus</i>	Endocardite direita	Microbiota cutânea penetra no sangue venoso no sítio da agulha
Uso de antibióticos	<i>Clostridium difficile</i>	Colite pseudomembranosa	Antibióticos suprimem a microbiota intestinal normal, permitindo o crescimento de <i>C. difficile</i>
Aneurisma de aorta	<i>Salmonella enterica</i> ¹	Infecção de enxerto vascular	Incerto
Uso de tampão (vaginal ou nasal)	<i>Staphylococcus aureus</i>	Síndrome do choque tóxico	O tampão bloqueia o fluxo de sangue, permitindo o crescimento de <i>S. aureus</i> e a produção de toxina
Cirurgia odontológica	Estreptococos do grupo viridante	Endocardite	Estas bactérias são membros da microbiota oral normal e penetram no sangue no sítio da ferida cirúrgica
Acidente motociclístico	<i>Clostridium perfringens</i>	Gangrena gasosa (mionecrose)	Esporos do solo penetram no sítio dos ferimentos
Lentes de contato	<i>Pseudomonas aeruginosa, Acanthamoeba castellanii</i>	Ceratite	Abrasões causadas pelas lentes propiciam um sítio de entrada para os organismos

¹Especialmente *S. enterica* sorotipo cholera-suis e sorotipo dublin.

Teste seu Conhecimento

As questões são apresentadas no formato de múltipla escolha. Com a finalidade de melhor auxiliar o estudo, as questões citadas são excelentes ferramentas de aprendizagem, uma vez que fornecem várias afirmações corretas e apenas uma alternativa incorreta, em vez de várias incorretas.

Após as questões relacionadas às áreas específicas contidas no livro, isto é, bacteriologia, virologia, micologia, parasitologia e imunologia, há duas seções adicionais, uma contendo questões no formato estendido de associação e outra contendo questões com base em casos de doenças infecciosas. As respostas encontram-se ao final de cada assunto.

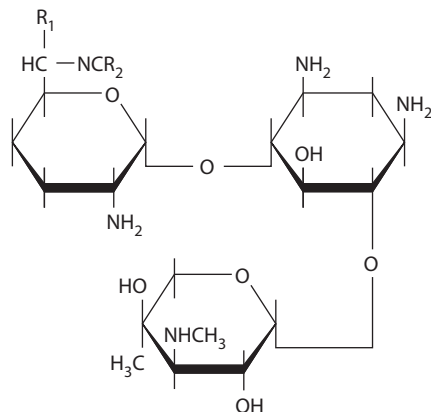
Bacteriologia Básica

INSTRUÇÕES (Questões 1-39): Selecione a resposta MAIS ADEQUADA para cada questão.

- Cada uma das afirmações a seguir, referentes às estruturas de superfície de bactérias, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 - Os pili medeiam a interação das bactérias com o epitélio mucoso.
 - Cápsulas polissacarídicas retardam a fagocitose.
 - Bacilos e cocos gram-negativos apresentam lipopolissacarídeos (“endotoxinas”) em sua parede celular.
 - Flagelos bacterianos não são antigênicos para humanos, uma vez que sua composição química é bastante similar à dos flagelos humanos.
- Cada uma das afirmações a seguir, referentes ao peptidoglicano, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 - Ele apresenta um esqueleto composto por unidades alternadas de ácido murâmico e acetilglicosamina.
 - As ligações cruzadas entre os tetrapeptídeos envolvem a D-alanina.
 - Ele é mais delgado em células gram-positivas do que em células gram-negativas.
 - Pode ser degradado pela lisozima.
- Cada uma das afirmações a seguir, referentes aos esporos bacterianos, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 - A capacidade de sobrevivência é baseada na maior atividade metabólica.
 - São formados por bacilos gram-positivos.
 - Podem ser mortos quando aquecidos a 121°C por 15 minutos.
 - Contêm menor teor de água que células bacterianas.
- Quais das afirmações corresponde à comparação MAIS correta entre células humanas, bacterianas e fúngicas?
 - As células humanas sofrem mitose, ao contrário das células bacterianas ou fúngicas.
 - Células humanas e fúngicas exibem parede celular similar, contrariamente às bactérias, cuja parede celular contém peptidoglicano.
 - Células humanas e bacterianas apresentam plasmídeos, ao contrário das células fúngicas.

(D) Células humanas e fúngicas exibem ribossomos similares, enquanto os ribossomos bacterianos são distintos.

5. Qual das afirmações é a MAIS exata em relação ao fármaco ilustrado no diagrama?



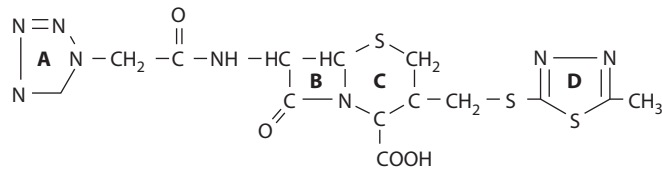
- (A) Ele inibe a síntese de DNA.
 - (B) É bacteriostático.
 - (C) Liga-se aos ribossomos 30S.
 - (D) Impede a formação de ácido fólico.
6. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à ação seletiva dos antibióticos nas bactérias, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Cloranfenicol afeta a subunidade maior do ribossomo bacteriano, que é diferente da subunidade maior do ribossomo humano.
 - (B) A isoniazida afeta a DNA polimerase bacteriana, mas não a de células humanas.
 - (C) Sulfonamidas afetam a síntese de ácido fólico nas bactérias, uma via que não existe em células humanas.
 - (D) Penicilinas afetam bactérias ao invés das células humanas, uma vez que as bactérias apresentam parede celular, ao contrário das células humanas.
7. Cada uma das afirmações a seguir, referentes às endotoxinas, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Elas são menos potentes (ou seja, menos ativas com base no peso) do que exotoxinas.
 - (B) São mais estáveis diante do aquecimento do que exotoxinas.
 - (C) Ligam-se a receptores celulares específicos, ao contrário das exotoxinas.
 - (D) São componentes da parede celular bacteriana, ao contrário das exotoxinas.
8. A PRINCIPAL defesa do hospedeiro contra exotoxinas bacterianas são:
- (A) Macrófagos ativados que secretam proteases.
 - (B) Anticorpos IgG e IgM.
 - (C) Células T auxiliares.
 - (D) Modulação dos receptores da célula hospedeira em resposta à toxina.

9. Cada um dos eventos a seguir envolve a recombinação de DNA, À EXCEÇÃO DE:

- (A) Transdução de um gene cromossomal.
 - (B) Transposição de um elemento genético móvel.
 - (C) Integração de um bacteriófago temperado.
 - (D) Conjugação, por exemplo, transferência de um fator R (resistência).
10. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à microbiota normal, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) O organismo mais comumente encontrado na pele é *Staphylococcus epidermidis*.
 - (B) *Escherichia coli* é um membro proeminente da microbiota normal da garganta.
 - (C) O principal sítio onde *Bacteroides fragilis* é encontrado é o cólon.
 - (D) Um dos sítios mais comuns onde *Staphylococcus aureus* é encontrado é o nariz.
11. Cada uma das afirmações a seguir, referentes ao mecanismo de ação de fármacos antimicrobianos, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A vancomicina atua inibindo a síntese de peptidoglicano.
 - (B) Quinolonas, como ciprofloxacina, atuam inibindo a DNA girase de bactérias.
 - (C) A eritromicina é um fármaco bactericida que rompe as membranas celulares por um mecanismo de ação similar aos detergentes.
 - (D) Aminoglicosídeos, como estreptomicina, são fármacos bactericidas que inibem a síntese proteica.
12. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à resistência de bactérias a fármacos antimicrobianos, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A resistência ao cloranfenicol deve-se a uma enzima que o acetila.
 - (B) A resistência à penicilina deve-se a uma menor afinidade das transpeptidases.
 - (C) A resistência à penicilina deve-se à clivagem pela β -lactamase.
 - (D) A resistência à tetraciclina deve-se a uma enzima que hidrolisa a ligação éster.
13. Das alternativas a seguir, a função MAIS importante dos anticorpos nas defesas do hospedeiro contra as bactérias é:
- (A) Ativação da lisozima, que degrada a parede celular
 - (B) Aceleração da proteólise de exotoxinas
 - (C) Facilitação da fagocitose
 - (D) Inibição da síntese proteica bacteriana
14. Qual dos eventos a seguir exibe MAIOR probabilidade de ser decorrente da conjugação bacteriana?
- (A) Uma linhagem de *Corynebacterium diphtheriae* produz uma toxina codificada por um profago.
 - (B) Uma linhagem de *Pseudomonas aeruginosa* produz β -lactamase codificada por um plasmídeo similar a um plasmídeo de outro organismo gram-negativo.

- (C) Uma linhagem capsulada de *Streptococcus pneumoniae* adquire o gene responsável pela formação da cápsula a partir de um extrato de DNA de outra linhagem capsulada.
- (D) Um gene codificador de resistência à gentamicina presente no cromossomo de *Escherichia coli* manifesta-se no genoma de um bacteriófago virulento que infectou *E. coli*.
15. Qual das alternativas a seguir MELHOR descreve o mecanismo de ação da endotoxina?
- (A) Degrada a lectina das membranas celulares.
- (B) Inativa o fator de elongação 2.
- (C) Bloqueia a liberação de acetilcolina.
- (D) Provoca a liberação do fator de necrose tumoral.
16. A identificação de bactérias por testes sorológicos baseia-se na presença de antígenos específicos. Qual dos componentes bacterianos a seguir exibe MENOR probabilidade de conter antígenos úteis?
- (A) Cápsula
- (B) Flagelos
- (C) Parede celular
- (D) Ribossomos
17. Cada uma das afirmações a seguir, referentes aos esporos bacterianos, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Os esporos são formados em condições ambientais adversas, como ausência de uma fonte de carbono.
- (B) Esporos são resistentes à fervura.
- (C) Esporos são metabolicamente inativos e contêm ácido dipicolínico, um quelante de cálcio.
- (D) Esporos são formados principalmente por organismos do gênero *Neisseria*.
18. Cada uma das afirmações a seguir, referentes ao mecanismo de ação de fármacos antibacterianos, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Cefalosporinas são fármacos bactericidas que inibem a reação de transpeptidase e impedem a síntese da parede celular.
- (B) Tetraciclina são fármacos bacteriostáticos que inibem a síntese proteica ao bloquearem a ligação do tRNA.
- (C) Aminoglicosídeos são fármacos bacteriostáticos que inibem a síntese proteica pela ativação de uma ribonuclease, que degrada o mRNA.
- (D) A eritromicina é um fármaco bacteriostático que inibe a síntese proteica ao bloquear a translocação do polipeptídeo.
19. Cada uma das alternativas a seguir é uma característica típica de anaeróbios obrigatórios, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Geram energia utilizando o sistema citocromos.
- (B) Exibem melhor crescimento na ausência de ar.
- (C) Não possuem superóxido dismutase.
- (D) Não apresentam catalase.
20. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à coloração de Gram, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) *Escherichia coli* cora-se em rosa, pois apresenta uma camada delgada de peptidoglicano.
- (B) *Streptococcus pyogenes* cora-se em azul, uma vez que apresenta uma camada espessa de peptidoglicano.
- (C) *Mycobacterium tuberculosis* cora-se em azul, já que apresenta uma camada lipídica espessa.
- (D) *Mycoplasma pneumoniae* não é visível pela coloração de Gram, porque não apresenta parede celular.
21. Cada uma das afirmações a seguir, referente à morte de bactérias, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A lisozima das lágrimas pode hidrolisar paredes celulares bacterianas.
- (B) Nitrato de prata pode inativar enzimas bacterianas.
- (C) Detergentes podem romper membranas celulares bacterianas.
- (D) A luz ultravioleta pode degradar cápsulas bacterianas.
22. Na coloração de Gram, a descoloração das bactérias gram-negativas pelo álcool está MAIS relacionada a
- (A) Proteínas codificadas por plasmídeos F.
- (B) Lipídeos da parede celular.
- (C) Ribossomos 70S.
- (D) Polissacarídeos ramificados na cápsula.
23. Modificações químicas da benzilpenicilina (penicilina G) resultaram em várias alterações benéficas em seu uso clínico. Qual das alternativas a seguir NÃO corresponde a uma dessas alterações benéficas?
- (A) Menor frequência de anafilaxia
- (B) Maior atividade contra bacilos gram-negativos
- (C) Maior resistência ao ácido gástrico
- (D) Menor clivagem pela penicilinase
24. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à resistência a antibióticos, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A resistência a aminoglicosídeos pode ser decorrente de enzimas que promovem fosforilação, codificadas por plasmídeos R.
- (B) A resistência a sulfonamidas pode ser decorrente de enzimas que hidrolisam a estrutura do anel de cinco membros.
- (C) A resistência a penicilinas pode ser decorrente de alterações em proteínas de ligação na membrana celular.
- (D) A resistência a cefalosporinas pode ser decorrente da clivagem do anel β -lactâmico.
25. Os efeitos da endotoxina incluem cada uma das alternativas a seguir, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Oponização
- (B) Febre
- (C) Ativação da cascata de coagulação
- (D) Hipotensão

26. Estruturas da superfície bacteriana que exibem diversidade antigênica incluem cada uma das alternativas a seguir, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Pili
 - (B) Cápsulas
 - (C) Flagelos
 - (D) Peptideoglicano
27. Os efeitos dos anticorpos sobre as bactérias incluem cada uma das alternativas a seguir, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Lise de bactérias gram-negativas em conjunto com o complemento
 - (B) Aumento da fagocitose
 - (C) Aumento na frequência de lisogenia
 - (D) Inibição da adesão de bactérias às superfícies mucosas
28. Cada uma das afirmações que seguem, referentes a exotoxinas, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Quando tratadas quimicamente, algumas exotoxinas perdem sua toxicidade e podem ser utilizadas como imunógenos em vacinas.
 - (B) Algumas exotoxinas são capazes de causar doença quando na forma purificada, livre de quaisquer bactérias.
 - (C) Algumas exotoxinas atuam no trato gastrointestinal, causando diarreia.
 - (D) Algumas exotoxinas contêm lipopolissacarídeos como componente tóxico.
29. Cada uma das afirmações a seguir, referentes às células bacterianas e humanas, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Bactérias são procaríóticas (isto é, apresentam uma molécula de DNA, são haploides e não possuem membrana nuclear), enquanto células humanas são eucarióticas (ou seja, apresentam múltiplos cromossomos, são diploides e possuem membrana nuclear).
 - (B) Bactérias obtêm sua energia pela fosforilação oxidativa no interior de mitocôndrias, de maneira similar às células humanas.
 - (C) Ribossomos bacterianos e humanos exibem tamanho e composição química distintos.
 - (D) Células bacterianas apresentam peptideoglicano, ao contrário das células humanas.
30. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à penicilina, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Um anel β -lactâmico intacto da penicilina é necessário a sua atividade
 - (B) A estrutura da penicilina é similar àquela de um dipeptídeo de alanina, um componente do peptideoglicano.
 - (C) A penicilina é um fármaco bacteriostático, uma vez que enzimas autolíticas não são ativadas.
 - (D) A penicilina inibe as transpeptidases, requeridas para a ligação cruzada do peptideoglicano.
31. Cada uma das afirmações a seguir, referentes aos mecanismos de resistência aos fármacos antimicrobianos, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Fatores R são plasmídeos que carregam genes de enzimas que modificam um ou mais fármacos.
 - (B) A resistência a alguns fármacos deve-se a uma mutação cromossômica que altera seu receptor.
 - (C) A resistência a alguns fármacos deve-se a genes de transposons que codificam enzimas que os inativam.
 - (D) Genes de resistência raramente são transferidos por conjugação.
32. Cada uma das afirmações a seguir, referentes às endotoxinas, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A toxicidade de endotoxinas deve-se à porção lipídica da molécula.
 - (B) Endotoxinas são encontradas na maioria das bactérias gram-positivas.
 - (C) Endotoxinas localizam-se na parede celular.
 - (D) A antigenicidade do antígeno somático (O) deve-se a oligossacarídeos repetidos.
33. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a exotoxinas, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Exotoxinas são polipeptídeos.
 - (B) Exotoxinas são mais facilmente inativadas pelo calor que as endotoxinas.
 - (C) Exotoxinas são menos tóxicas que a mesma quantidade de endotoxinas.
 - (D) Exotoxinas podem ser convertidas em toxoides.
34. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à morte de bactérias, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Uma solução de etanol 70% mata de forma mais efetiva que o etanol absoluto (100%).
 - (B) Uma autoclave utiliza vapor sob pressão para alcançar a temperatura de morte de 121°C.
 - (C) A pasteurização do leite mata os patógenos, mas permite a sobrevivência de diversos organismos e esporos.
 - (D) O iodo mata devido à formação de dímeros de timina no DNA bacteriano.
35. Cada uma das afirmações a seguir, referentes ao fármaco ilustrado no diagrama, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) É bacteriostático.
 - (B) Inibe a síntese da parede celular.
 - (C) É produzido por um fungo.
 - (D) A porção da molécula necessária à atividade está assinalada com B.



36. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à microbiota normal, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A microbiota normal do cólon consiste predominantemente em bactérias anaeróbias.
- (B) A presença da microbiota normal impede a colonização do trato respiratório superior por determinados patógenos.
- (C) Fungos, p. ex., leveduras, não são membros da microbiota normal.
- (D) Organismos da microbiota normal são residentes permanentes das superfícies corporais.
37. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à estrutura e à composição química de bactérias, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Alguns cocos gram-positivos contêm uma camada de ácido teicoico externa ao peptidoglicano.
- (B) Alguns bacilos gram-positivos contêm ácido dipicolínico em seus esporos.
- (C) Alguns bacilos gram-negativos contêm lipídeo A em sua parede celular.
- (D) Alguns micoplasmas contêm pentaglicina em seu peptidoglicano.
38. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à microbiota normal, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) *Streptococcus mutans* é encontrado na cavidade oral e contribui para a formação da cárie dental.
- (B) Os organismos predominantes nos alvéolos são estreptococos viridantes.
- (C) *Bacteroides fragilis* é encontrado no cólon em maiores números que *Escherichia coli*.
- (D) *Candida albicans* é membro da microbiota normal de homens e mulheres.
39. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à toxina colérica, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A toxina colérica inibe o fator de alongação 2 no epitélio mucoso.
- (B) A ligação da toxina colérica ao epitélio mucoso ocorre através da interação da subunidade B da toxina com um gangliosídeo na membrana celular.
- (C) A toxina colérica atua pela adição de ADP-ribose a uma proteína G.
- (D) A toxina colérica ativa a enzima adenilato ciclase no epitélio mucoso.

Respostas (Questões 1-39):

1 (D)	9 (D)	17 (D)	25 (A)	33 (C)
2 (C)	10 (B)	18 (C)	26 (D)	34 (D)
3 (A)	11 (C)	19 (A)	27 (C)	35 (A)
4 (D)	12 (D)	20 (C)	28 (D)	36 (C)
5 (C)	13 (C)	21 (D)	29 (B)	37 (D)
6 (B)	14 (B)	22 (B)	30 (C)	38 (B)
7 (C)	15 (D)	23 (A)	31 (D)	39 (A)
8 (B)	16 (D)	24 (B)	32 (B)	

INSTRUÇÕES (Questões 40-51): Selecione a ÚNICA opção das letras que está associada de forma MAIS próxima aos itens numerados. Cada letra pode ser selecionada uma vez, mais de uma vez, ou, inclusive, não ser selecionada.

Questões 40-43

- (A) Penicilinas
 (B) Aminoglicosídeos
 (C) Cloranfenicol
 (D) Rifampina
 (E) Sulfonamidas

40. Inibe(m) a RNA polimerase bacteriana.
41. Inibe(m) a ligação cruzada do peptidoglicano.
42. Inibe(m) a síntese proteica pela ligação à subunidade ribossomal 30S.
43. Inibe(m) a síntese de ácido fólico.

Questões 44-46

- (A) Transdução
 (B) Conjugação
 (C) Transformação de DNA
 (D) Transposição

44. Durante um surto de doença gastrointestinal causada por uma linhagem de *Escherichia coli* sensível à ampicilina, à tetraciclina e ao cloranfenicol, isola-se de uma amostra de fezes de um paciente *E. coli* com o mesmo sorotipo resistente aos três antibióticos.
45. Uma linhagem de células mutantes desprovidas de um gene funcional de timidina quinase foi exposta a uma preparação de DNA oriundo de células normais; sob condições de crescimento adequadas, isolou-se uma colônia de células que produzem timidina quinase.
46. Um retrovírus desprovido de um oncogene não induz leucemia em camundongos; após repetidas passagens

por camundongos, os vírus recuperados de um tumor mostraram-se altamente oncogênicos e continham um novo gene.

Questões 47-51

- (A) Toxina diftérica
 - (B) Toxina tetânica
 - (C) Toxina botulínica
 - (D) Toxina da síndrome do choque tóxico
 - (E) Toxina colérica
47. Causa paralisia por bloquear a liberação de acetilcolina.

48. Inibe a síntese proteica por bloquear o fator de elongação 2.
49. Estimula células T a produzirem citocinas.
50. Estimula a produção de AMP cíclico pela adição de ADP-ribose a uma proteína G.
51. Inibe a liberação de neurotransmissores inibitórios, causando espasmos musculares.

Respostas (Questões 40-51):

- | | | | | |
|--------|--------|--------|--------|--------|
| 40 (D) | 43 (E) | 46 (A) | 48 (A) | 50 (E) |
| 41 (A) | 44 (B) | 47 (C) | 49 (D) | 51 (B) |
| 42 (B) | 45 (C) | | | |

Bacteriologia Clínica

INSTRUÇÕES (Questões 52-136): Selecione a alternativa MAIS adequada para cada questão.

52. Um surto de sépsis causada por *Staphylococcus aureus* ocorreu em um berçário de recém-nascidos. Você foi solicitado a investigar. Com base em seu conhecimento sobre a microbiota normal, qual a fonte MAIS provável do organismo?
- (A) Cólon
 - (B) Nariz
 - (C) Garganta
 - (D) Vagina
53. Cada uma das afirmações sobre a classificação de estreptococos está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Pneumococos (*Streptococcus pneumoniae*) são alfa-hemolíticos e podem ser sorotipados com base em sua cápsula polissacarídica.
 - (B) Enterococos são estreptococos do grupo D e podem ser classificados de acordo com sua capacidade de crescer em cloreto de sódio 6,5%.
 - (C) Embora pneumococos e estreptococos viridantes sejam alfa-hemolíticos, podem ser diferenciados pelo teste de solubilidade de bile e por sua suscetibilidade à optoquina.
 - (D) Estreptococos viridantes são identificados pela classificação de Lancefield, com base no carboidrato C da parede celular.
54. Cada um dos agentes a seguir é uma causa reconhecida de diarreia, EXCETO:
- (A) *Clostridium perfringens*
 - (B) *Enterococcus faecalis*
 - (C) *Escherichia coli*
 - (D) *Vibrio cholerae*
55. Cada um dos organismos a seguir é uma causa importante de infecções do trato urinário, À EXCEÇÃO DE:

- (A) *Escherichia coli*
 - (B) *Proteus mirabilis*
 - (C) *Klebsiella pneumoniae*
 - (D) *Bacteroides fragilis*
56. Sua paciente é uma mulher de 30 anos que apresenta diarreia não sanguinolenta nas últimas 14 horas. Qual dos organismos a seguir é a causa MENOS provável dessa doença?
- (A) *Clostridium difficile*
 - (B) *Streptococcus pyogenes*
 - (C) *Shigella dysenteriae*
 - (D) *Salmonella enteritidis*
57. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Mycobacterium tuberculosis*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Após ser corado com carbolfucsina, *M. tuberculosis* resiste à descoloração com álcool ácido.
 - (B) *M. tuberculosis* exibe grande quantidade de ácido micólico em sua parede celular.
 - (C) *M. tuberculosis* apresenta-se como bacilo vermelho em espécimes corados pela coloração de Gram.
 - (D) *M. tuberculosis* apresenta-se como bacilo vermelho em espécimes corados por corantes acidorresistentes.
58. Um morador de rua alcoólatra, de 50 anos, apresenta febre e expectora o equivalente a uma xícara de escarro verde e fétido ao dia. Você suspeita de que ele possa apresentar um abscesso pulmonar. Qual dos seguintes pares de organismos corresponde à causa MAIS provável dos sintomas apresentados?
- (A) *Listeria monocytogenes* e *Legionella pneumophila*
 - (B) *Nocardia asteroides* e *Mycoplasma pneumoniae*
 - (C) *Fusobacterium nucleatum* e *Peptostreptococcus intermedius*
 - (D) *Clostridium perfringens* e *Chlamydia psittaci*

59. Qual das seguintes doenças é MELHOR diagnosticada por meios sorológicos?
- (A) Febre Q
 - (B) Tuberculose pulmonar
 - (C) Gonorreia
 - (D) Actinomicose
60. Seu paciente apresenta endocardite bacteriana subaguda causada por um membro do grupo viridans de estreptococos. Qual dos sítios a seguir listados é a fonte MAIS provável do organismo?
- (A) Pele
 - (B) Cólon
 - (C) Orofaringe
 - (D) Uretra
61. Uma cultura de lesões cutâneas de um paciente com pioderma (impetigo) revela numerosas colônias circundadas por uma zona de beta-hemólise em uma placa de ágar sangue. Um esfregaço submetido à coloração de Gram revela cocos gram-positivos. Se observasse um teste de catalase negativo, qual dos seguintes organismos seria MAIS provável de isolar?
- (A) *Streptococcus pyogenes*
 - (B) *Staphylococcus aureus*
 - (C) *Staphylococcus epidermidis*
 - (D) *Streptococcus pneumoniae*
62. O teste de coagulase, no qual as bactérias promovem a coagulação do plasma, é utilizado para diferenciar
- (A) *Streptococcus pyogenes* de *Enterococcus faecalis*.
 - (B) *Streptococcus pyogenes* de *Staphylococcus aureus*.
 - (C) *Staphylococcus aureus* de *Staphylococcus epidermidis*.
 - (D) *Staphylococcus epidermidis* de *Neisseria meningitidis*.
63. Qual das alternativas a seguir é considerada um fator de virulência de *Staphylococcus aureus*?
- (A) Uma toxina termolábil que inibe a liberação de glicina no neurônio internuncial
 - (B) Uma hemolisina oxigênio-lábil
 - (C) Resistência à novobiocina
 - (D) Proteína A que se liga à porção Fc da IgG
64. Qual dos seguintes mecanismos de defesa do hospedeiro é MAIS importante na prevenção da disenteria causada por *Salmonella*?
- (A) Ácido gástrico
 - (B) Enzimas salivares
 - (C) Microbiota normal da cavidade oral
 - (D) Alfa interferon
65. A função protetora MAIS importante dos anticorpos estimulados pela imunização contra o tétano consiste em:
- (A) Opsonizar o patógeno (*Clostridium tetani*).
 - (B) Prevenir o crescimento do patógeno.
 - (C) Prevenir a adesão do patógeno.
 - (D) Neutralizar a toxina do patógeno.
66. Cinco horas após ingerirem arroz frito em um restaurante, uma mulher de 24 anos e seu marido desenvolveram náusea, vômitos e diarreia. Qual dos organismos a seguir exibe MAIOR probabilidade de estar envolvido?
- (A) *Clostridium perfringens*
 - (B) *Escherichia coli* enterotoxigênica
 - (C) *Bacillus cereus*
 - (D) *Salmonella typhi*
67. Qual das seguintes bactérias exibe a MENOR dose infectante de 50% (DI₅₀)?
- (A) *Shigella sonnei*
 - (B) *Vibrio cholerae*
 - (C) *Salmonella typhi*
 - (D) *Campylobacter jejuni*
68. Um estado de portador crônico pode ocorrer com MAIOR probabilidade em qual das doenças entéricas a seguir?
- (A) Enterocolite por *Campylobacter*
 - (B) Enterocolite por *Shigella*
 - (C) Cólera
 - (D) Febre tifoide
69. Qual das doenças zoonóticas a seguir NÃO apresenta vetor artrópode?
- (A) Peste
 - (B) Doença de Lyme
 - (C) Brucelose
 - (D) Tifo epidêmico
70. Qual dos organismos a seguir infecta principalmente células do endotélio vascular?
- (A) *Salmonella typhi*
 - (B) *Rickettsia typhi*
 - (C) *Haemophilus influenzae*
 - (D) *Coxiella burnetii*
71. Qual das afirmações a seguir retrata de forma MAIS precisa a capacidade de o organismo ser cultivado em laboratório?
- (A) *Treponema pallidum* de um cancro pode ser cultivado em um meio artificial especial suplementado com colesterol.
 - (B) *Mycobacterium leprae* pode ser cultivado na pata de tatu e de camundongo, mas não em meios artificiais.
 - (C) *Mycobacterium tuberculosis* pode ser cultivado em meios artificiais enriquecidos e produz colônias visíveis em 48-96 horas.
 - (D) Micobactérias atípicas são amplamente encontradas no solo e na água, mas não podem ser cultivadas no laboratório em meios artificiais.
72. Cada uma das afirmações a seguir, referentes às clamídias, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Clamídias são parasitas intracelulares estritos, uma vez que são incapazes de sintetizar quantidade suficiente de ATP.

- (B) Clamídias possuem DNA e RNA e são envolvidas por uma parede celular.
- (C) *C. trachomatis* apresenta múltiplos sorotipos, enquanto *C. psittaci* apresenta apenas um.
- (D) A maioria das clamídias é transmitida por artrópodes.
73. Efeitos colaterais tóxicos são uma importante preocupação em relação a qual das seguintes vacinas bacterianas?
- (A) A vacina contendo polissacarídeos pneumocócicos
- (B) A vacina contendo *Bordetella pertussis* mortas
- (C) A vacina contendo toxoide tetânico
- (D) A vacina contendo toxoide diftérico
74. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Staphylococcus aureus*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Cocos gram-positivos em agrupamentos semelhantes a cachos de uvas são observados em esfregaços submetidos à coloração de Gram.
- (B) O teste de coagulase é positivo.
- (C) O tratamento deve incluir uma penicilina resistente à β -lactamase.
- (D) A endotoxina é um importante fator de patogenicidade.
75. Seu paciente é um homem de 70 anos submetido a uma cirurgia intestinal de câncer de cólon há três dias. Atualmente, ele apresenta febre e dor abdominal. Suspeita-se que ele possa estar com um quadro de peritonite. Qual dos pares de organismos a seguir corresponde à causa MAIS provável dos sintomas apresentados?
- (A) *Bacteroides fragilis* e *Klebsiella pneumoniae*
- (B) *Bordetella pertussis* e *Salmonella enteritidis*
- (C) *Actinomyces israelii* e *Campylobacter jejuni*
- (D) *Clostridium botulinum* e *Shigella dysenteriae*
76. Um homem de 65 anos apresenta disúria e hematúria. A coloração de Gram de uma amostra de urina revela bacilos gram-negativos. A cultura da urina em ágar EAM revela colônias lactose-negativas, sem evidências de motilidade pulsante. Qual dos organismos a seguir é a causa MAIS provável da infecção do trato urinário?
- (A) *Enterococcus faecalis*
- (B) *Pseudomonas aeruginosa*
- (C) *Proteus vulgaris*
- (D) *Escherichia coli*
77. Um homem de 25 anos queixa-se de secreção uretral. Realiza-se uma coloração de Gram de um espécime da secreção e observa-se a existência de neutrófilos, porém ausência de bactérias. Dos organismos relacionados, a causa MAIS provável da secreção é
- (A) *Treponema pallidum*
- (B) *Chlamydia trachomatis*
- (C) *Candida albicans*
- (D) *Coxiella burnetti*
78. Duas horas após um delicioso jantar de Ação de Graças composto por sopa de cevada, peru assado recheado, batata doce, vagem, molho de amoras e torta de abóbora com creme batido, a família Smith, formada por quatro membros, apresentou vômitos e diarreia. Qual dos organismos a seguir é a causa MAIS provável desses sintomas?
- (A) *Shigella flexneri*
- (B) *Campylobacter jejuni*
- (C) *Staphylococcus aureus*
- (D) *Salmonella enteritidis*
79. Seu paciente apresenta um abscesso cerebral que foi detectado um mês após a extração de um dente. Qual dos organismos a seguir exibe MAIOR probabilidade de estar envolvido?
- (A) Estreptococos anaeróbios
- (B) *Mycobacterium smegmatis*
- (C) *Lactobacillus acidophilus*
- (D) *Mycoplasma pneumoniae*
80. A contribuição MAIS importante da cápsula de *Streptococcus pneumoniae* para a virulência consiste em
- (A) prevenir a desidratação dos organismos sobre superfícies mucosas.
- (B) retardar a fagocitose por leucócitos polimorfonucleares.
- (C) inibir a quimiotaxia de leucócitos polimorfonucleares.
- (D) acelerar a invasão do tecido por sua atividade similar à colagenase.
81. O mecanismo MAIS importante pelo qual o hospedeiro evita a ação da cápsula polissacarídica de pneumococos é via:
- (A) Linfócitos T sensíveis aos antígenos polissacarídeos.
- (B) Enzimas que degradam polissacarídeos.
- (C) Anticorpos anticapsulares.
- (D) Macrófagos ativados.
82. A patogênese de qual dos organismos a seguir MAIS provavelmente envolve a invasão da mucosa intestinal?
- (A) *Vibrio cholerae*
- (B) *Shigella sonnei*
- (C) *Escherichia coli* enteropatogênica
- (D) *Clostridium botulinum*
83. Qual dos organismos a seguir, que infectam o trato gastrointestinal, é a causa MAIS frequente de bacteriemia?
- (A) *Shigella flexneri*
- (B) *Campylobacter jejuni*
- (C) *Vibrio cholerae*
- (D) *Salmonella typhi*
84. Uma mulher de 30 anos com lúpus eritematoso sistêmico apresenta teste sorológico positivo para sífilis (teste de VDRL). Ela nega contato sexual com parceiro

- ro apresentando sintomas de doença venérea. O melhor procedimento a ser adotado em seguida deve ser
- (A) Certificar-se de que o teste consiste em um falso-positivo relacionado a sua doença autoimune.
- (B) Identificar seus contatos sexuais para realização de testes sorológicos.
- (C) Tratá-la com penicilina.
- (D) Realizar um teste de absorção de anticorpos treponêmicos fluorescentes (FTA-ABS) em um espécime de seu soro.
85. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Treponema*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) *T. pallidum* produz uma exotoxina que estimula a adenilato ciclase.
- (B) *T. pallidum* não pode ser cultivado em meios laboratoriais convencionais.
- (C) Treponemas são membros da microbiota normal da orofaringe humana.
- (D) Pacientes infectados por *T. pallidum* produzem anticorpos que reagem com a cardiolipina de coração bovino.
86. Cada uma das afirmações a seguir, referentes aos clostrídios, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Clostrídios patogênicos são encontrados no solo e na microbiota normal do cólon.
- (B) A colite associada a antibióticos (pseudomembranosa) deve-se a uma toxina produzida por *Clostridium difficile*.
- (C) Condições anaeróbias no sítio do ferimento não são necessárias para causar tétano, uma vez que os esporos serão formados na presença de oxigênio.
- (D) O botulismo, causado pela ingestão da toxina pré-formada, pode ser prevenido pela fervura do alimento antes da ingestão.
87. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Bacteroides fragilis*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) *B. fragilis* é um bacilo gram-negativo, membro da microbiota normal do cólon
- (B) *B. fragilis* forma endósporos, permitindo sua sobrevivência no solo.
- (C) A cápsula de *B. fragilis* é um importante fator de virulência.
- (D) Infecções por *B. fragilis* são caracterizadas por pus fétido.
88. Cada uma das afirmações a seguir, referentes aos estafilococos, está correta À EXCEÇÃO DE:
- (A) *S. aureus* é diferenciado de *S. epidermidis* pela produção de coagulase.
- (B) Infecções por *S. aureus* estão frequentemente associadas à formação de abscessos.
- (C) A maioria dos isolados clínicos de *S. aureus* produz penicilinase; portanto, a terapia antibiótica presuntiva de infecções por *S. aureus* não deve consistir em penicilina G.
- (D) A síndrome da pele escaldada causada por *S. aureus* deve-se à degradação enzimática de desmossomos epidérmicos pela catalase.
89. A glomerulonefrite aguda é uma complicação não supurativa que segue a infecção por qual dos seguintes organismos?
- (A) *Enterococcus faecalis*
- (B) *Streptococcus pyogenes*
- (C) *Streptococcus pneumoniae*
- (D) *Streptococcus agalactiae*
90. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a bacilos gram-negativos, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) *Escherichia coli* é membro da microbiota normal do cólon; portanto, não causa diarreia.
- (B) *E. coli* fermenta lactose, ao contrário dos patógenos entéricos *Shigella* e *Salmonella*.
- (C) *Klebsiella pneumoniae*, embora uma causa de pneumonia, é membro da microbiota normal do cólon.
- (D) Espécies de *Proteus* são organismos altamente móveis encontrados no cólon humano e causam infecções do trato urinário.
91. Um homem de 70 anos apresenta uma massa rígida na próstata, sendo suspeito tratar-se de carcinoma. Vinte e quatro horas após a remoção cirúrgica da massa, ele desenvolve febre de 39°C e apresenta calafrios. Dos organismos listados, qual exibe MENOR probabilidade de estar envolvido?
- (A) *Escherichia coli*
- (B) *Enterococcus faecalis*
- (C) *Klebsiella pneumoniae*
- (D) *Legionella pneumophila*
92. Há cinco dias, uma mulher de 65 anos com infecção do trato urinário inferior começou a tomar ampicilina. Atualmente, ela apresenta febre e diarreia severas. Dos organismos listados, qual corresponde à causa MAIS provável da diarreia?
- (A) *Clostridium difficile*
- (B) *Bacteroides fragilis*
- (C) *Proteus mirabilis*
- (D) *Bordetella pertussis*
93. A patogênese de qual das doenças a seguir NÃO envolve uma exotoxina?
- (A) Escarlatina
- (B) Febre tifoide
- (C) Síndrome do choque tóxico
- (D) Botulismo
94. Em relação ao efeito da benzilpenicilina (penicilina G) sobre as bactérias, qual dos organismos a seguir exibe MENOR probabilidade de ser resistente?
- (A) *Staphylococcus aureus*
- (B) *Enterococcus faecalis*
- (C) *Streptococcus pyogenes*
- (D) *Neisseria gonorrhoeae*

95. Qual dos organismos a seguir é a causa MAIS provável de pneumonia em um paciente imunocompetente?
- Nocardia asteroides*
 - Serratia marcescens*
 - Mycoplasma pneumoniae*
 - Legionella pneumophila*
96. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a infecções clamidiais do trato genital, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- A infecção pode ser diagnosticada pela observação de anticorpos anticlamídias em um espécime de soro.
 - A infecção pode persistir após a administração de penicilina.
 - Infecções sintomáticas pode ser associadas à secreção uretral ou cervical contendo vários leucócitos polimorfonucleares.
 - Não há vacina contra essas infecções.
97. Qual das doenças a seguir NÃO é uma zoonose?
- Febre tifoide
 - Febre Q
 - Tularemia
 - Febre maculosa das Montanhas Rochosas
98. Das alternativas a seguir, qual NÃO corresponde a uma característica de estafilococos associados à síndrome do choque tóxico?
- Produção de enterotoxina F
 - Produção de coagulase
 - Aspecto do organismo em agrupamentos com forma de cacho de uva em esfregaço submetido à coloração de Gram
 - Reação negativa de catalase
99. Das alternativas a seguir, qual NÃO corresponde a uma importante característica de *Neisseria gonorrhoeae* ou *Neisseria meningitidis*?
- Cápsula polissacarídica
 - IgA protease
 - Proteína M
 - Pili
100. Qual das alternativas a seguir NÃO corresponde a uma importante característica de *Streptococcus pyogenes*?
- Proteína A
 - Proteína M
 - Beta-hemolisina
 - Substância polissacarídica grupo-específica
101. Cada uma das alternativas a seguir está associada aos estreptococos do grupo B de Lancefield (*S. agalactiae*), À EXCEÇÃO DE:
- Pioderma (impetigo)
 - Secreção vaginal em 5-25% das mulheres normais em idade fértil
 - Sépsis neonatal e meningite
 - Beta-hemólise
102. Três organismos, *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis* e *Haemophilus influenzae*, causam a grande maioria dos casos de meningite bacteriana. Qual o MAIS importante componente patogênico que esses organismos partilham?
- Proteína A
 - Cápsula
 - Endotoxina
 - β -lactamase
103. A diarreia causada por qual dos seguintes agentes é caracterizada pela presença de leucócitos fecais?
- Campylobacter jejuni*
 - Rotavírus
 - Clostridium perfringens*
 - Escherichia coli* enterotoxigênica
104. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Chlamydia trachomatis*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- É uma importante causa de uretrite não gonocócica.
 - É a causa de linfogranuloma venéreo.
 - É uma importante causa de endocardite bacteriana subaguda.
 - É uma importante causa de conjuntivite.
105. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Actinomyces* e *Nocardia*, está correta, EXCETO:
- A. israelii* é um bacilo anaeróbico, membro da microbiota normal da cavidade oral.
 - Actinomyces* e *Nocardia* são bacilos filamentosos ramificados.
 - N. asteroides* causa infecções principalmente em pacientes imunocomprometidos.
 - As infecções são geralmente diagnosticadas pela detecção de um aumento significativo no título de anticorpos.
106. Qual dos tipos de organismos abaixo NÃO é um parasita intracelular obrigatório e, portanto, pode replicar-se em meios bacteriológicos?
- Chlamydia*
 - Mycoplasma*
 - Adenovírus
 - Rickettsia*
107. Enzimas degradativas de tecidos desempenham um importante papel na patogênese de diversas bactérias. Qual das enzimas a seguir NÃO está envolvida em dano tissular ou celular?
- Lecitinase de *Clostridium perfringens*
 - Hialuronidase de *Streptococcus pyogenes*
 - Proteína M de *Streptococcus pneumoniae*
 - Leucocidina de *Staphylococcus aureus*
108. O solo é o hábitat natural de determinados micro-organismos de importância médica. Qual dos organismos a seguir exhibe MENOR probabilidade de ser encontrado em tal local?
- Clostridium tetani*

- (B) *Mycobacterium intracellulare*
 (C) *Bacillus anthracis*
 (D) *Chlamydia trachomatis*
109. Dos organismos listados a seguir, qual é a causa MAIS frequente de faringite bacteriana?
 (A) *Staphylococcus aureus*
 (B) *Streptococcus pneumoniae*
 (C) *Streptococcus pyogenes*
 (D) *Neisseria meningitidis*
110. Vários patógenos são transmitidos durante a gestação ou ao nascimento. Qual dos organismos a seguir exhibe MENOR probabilidade de ser transmitido nestas circunstâncias?
 (A) *Haemophilus influenzae*
 (B) *Treponema pallidum*
 (C) *Neisseria gonorrhoeae*
 (D) *Chlamydia trachomatis*
111. Cada uma das afirmações a seguir, referentes às exotoxinas, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) Algumas linhagens de *Escherichia coli* produzem uma enterotoxina que provoca diarreia.
 (B) A toxina colérica atua estimulando a adenilato ciclase.
 (C) A difteria é causada por uma exotoxina que inibe a síntese proteica por inativar um fator de alongação.
 (D) O botulismo é causado por uma toxina que hidrolisa a lecitina (lecitinase), destruindo, assim, as células nervosas.
112. Cada uma das afirmações a seguir, referentes ao teste de VDRL para sífilis, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) O antígeno é composto por *Treponema pallidum* inativados.
 (B) O teste é geralmente positivo na sífilis secundária.
 (C) Resultados falso-positivos são mais frequentes do que no teste FTA-ABS.
 (D) O título de anticorpos declina com a terapia adequada.
113. Cada uma das afirmações a seguir, referentes ao teste de absorção de anticorpos treponêmicos fluorescentes (FTA-ABS), está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) O teste é específico para *Treponema pallidum*.
 (B) O soro do paciente é absorvido com treponemas saprófitas.
 (C) Uma vez positivo, o teste assim permanece apesar da terapia adequada.
 (D) O teste é raramente positivo na sífilis primária.
114. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Corynebacterium diphtheriae*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) *C. diphtheriae* é um bacilo gram-positivo que não forma esporos
 (B) A produção de toxina depende da lisogenização do organismo por um bacteriófago.
 (C) O toxoide diftérico não deve ser administrado a crianças abaixo de três anos em virtude da alta incidência de complicações.
 (D) A antitoxina deve ser utilizada no tratamento de pacientes com difteria.
115. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a determinados bacilos gram-negativos, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) *Pseudomonas aeruginosa* causa infecções de ferimentos, caracterizadas por pus verde-azulado, resultante da produção de pirocianina.
 (B) A doença invasiva causada por *Haemophilus influenzae* deve-se mais frequentemente a linhagens que possuem cápsula polissacarídica do tipo b.
 (C) A infecção por *Legionella pneumophila* é adquirida pela inalação de aerossóis de fontes ambientais de água.
 (D) A incidência de coqueluche, causada por *Bordetella pertussis*, está aumentando porque alterações de antigenicidade tornaram a vacina relativamente ineficaz.
116. Cada uma das afirmações a seguir, referentes às enterotoxinas, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) Enterotoxinas tipicamente causam diarreia sanguinolenta com leucócitos nas fezes.
 (B) *Staphylococcus aureus* produz uma enterotoxina que provoca vômito e diarreia.
 (C) *Vibrio cholerae* causa cólera por produzir uma enterotoxina que ativa a adenilato ciclase.
 (D) A enterotoxina de *Escherichia coli* medeia a ADP-ribosilação de uma proteína G.
117. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à peste, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) A peste é causada por um bacilo gram-negativo, que pode ser cultivado em ágar sangue.
 (B) A peste é transmitida aos humanos pela picada de pulgas.
 (C) Os principais reservatórios na natureza são roedores pequenos.
 (D) A peste é uma preocupação em vários países em desenvolvimento, embora não ocorra nos Estados Unidos desde 1968.
118. Qual das afirmações a seguir, referentes aos organismos que causam brucelose, está CORRETA?
 (A) Brucelas são transmitidas principalmente pela picada de carrapato.
 (B) Os principais reservatórios de brucelas são roedores pequenos.
 (C) Brucelas são encontradas em células reticuloendoteliais e frequentemente causam lesões granulomatosas.
 (D) Brucelas são parasitas intracelulares obrigatórios, sendo geralmente identificadas pelo crescimento em cultura de células humanas.

119. Cada uma das afirmações a seguir, referentes ao tifo endêmico, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A doença é caracterizada por uma erupção.
 - (B) O teste de Weil-Felix pode auxiliar no diagnóstico da doença.
 - (C) A doença é causada por uma riquetsia.
 - (D) O organismo causal é transmitido de roedores a humanos por um carrapato.
120. Qual dos seguintes organismos causa diarreia por produzir uma enterotoxina que ativa a adenilato ciclase?
- (A) *Escherichia coli*
 - (B) *Bacteroides fragilis*
 - (C) *Staphylococcus aureus*
 - (D) *Enterococcus faecalis*
121. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à febre maculosa das Montanhas Rochosas, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) O organismo causal pode ser identificado em cultura em ágar sangue.
 - (B) Cefaleia, febre e erupção são características típicas da doença.
 - (C) A doença ocorre principalmente ao leste do Mississippi.
 - (D) A doença é causada por uma riquetsia.
122. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Clostridium perfringens*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Este causa gangrena gasosa.
 - (B) Este causa intoxicação alimentar.
 - (C) Este produz uma exotoxina que degrada lecitina e causa necrose e hemólise.
 - (D) Este é um bacilo gram-negativo que não fermenta lactose.
123. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Clostridium tetani*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) É um bacilo gram-positivo, formador de esporos.
 - (B) A patogênese deve-se à produção de uma exotoxina que bloqueia neurotransmissores inibitórios.
 - (C) É um organismo facultativo; cresce em placas de ágar sangue na presença de ar.
 - (D) Seu hábitat natural é principalmente o solo.
124. Cada uma das afirmações a seguir, referentes aos espiroquetas, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Espécies de *Treponema* são membros da microbiota normal da cavidade oral.
 - (B) Espécies de *Borrelia* causam uma doença transmitida por carrapatos, denominada febre recorrente.
 - (C) As espécies de *Leptospira* que causam leptospirose crescem principalmente em humanos e são geralmente transmitidas por contato inter-humanos.
 - (D) Espécies de *Treponema* causam sífilis e boubas.
125. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à gonorreia, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A infecção em homens é frequentemente mais sintomática do que em mulheres.
 - (B) Um diagnóstico presuntivo pode ser realizado pelo achado de diplococos gram-negativos em forma de rim-feijão no interior de neutrófilos em uma secreção uretral.
 - (C) O diagnóstico definitivo pode ser realizado pela detecção de um aumento de pelo menos quatro vezes no título de anticorpos contra *Neisseria gonorrhoeae*.
 - (D) Conjuntivite gonocócica do recém-nascido raramente ocorre nos Estados Unidos, uma vez que nitrato de prata ou eritromicina são comumente utilizados como profilaxia.
126. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Mycobacterium tuberculosis*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Algumas linhagens, isoladas de indivíduos com casos prévios de tuberculose não tratada, são resistentes à isoniazida.
 - (B) *M. tuberculosis* contém uma pequena quantidade de lipídeo na parede celular e, portanto, cora-se fracamente pela coloração de Gram.
 - (C) O organismo exibe crescimento lento, sendo frequentemente necessárias de 3 a 6 semanas para o surgimento de colônias.
 - (D) O antígeno do teste cutâneo é uma proteína extraída do organismo.
127. Qual das afirmações a seguir, referentes à imunização contra doenças causadas por clostrídios, está CORRETA?
- (A) A antitoxina contra tétano protege também contra botulismo, uma vez que as duas toxinas compartilham sítios antigênicos.
 - (B) Vacinas contendo toxina alfa (lecitinase) são efetivas na proteção contra gangrena gasosa.
 - (C) A vacina de toxoide contra a infecção por *Clostridium difficile* deve ser administrada em pacientes imunocomprometidos.
 - (D) A imunização com o toxoide tetânico induz proteção efetiva contra a toxina tetânica.
128. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a neissérias, está correta, EXCETO:
- (A) Elas são diplococos gram-negativos.
 - (B) Produzem IgA protease como fator de virulência.
 - (C) São oxidase-positivas.
 - (D) Exibem melhor crescimento em condições anaeróbias.
129. Qual das afirmações a seguir, referentes a *Legionella pneumophila*, está CORRETA?
- (A) Ela é membro da microbiota normal do cólon.
 - (B) Não pode ser cultivada em meios laboratoriais.
 - (C) Não apresenta parede celular.
 - (D) É uma importante causa de pneumonia em pacientes de transplante renal.

130. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a infecções de ferimentos causadas por *Clostridium perfringens*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Uma exotoxina desempenha papel na patogênese.
 (B) Bacilos gram-positivos são observados no exsudato.
 (C) O organismo cresce apenas em cultura de células humanas.
 (D) Deve ser solicitada uma cultura anaeróbia do sítio do ferimento.
131. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Chlamydia psittaci*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) *C. psittaci* pode ser isolado pelo cultivo em cultura celular e não cresce em ágar sangue.
 (B) O organismo apresenta-se roxo em esfregaços de escarro submetidos à coloração de Gram.
 (C) A infecção é mais rapidamente diagnosticada por testes sorológicos do que pelo isolamento do organismo.
 (D) A infecção é mais comumente adquirida a partir de uma fonte não humana que de outra humana.
132. Carrapatos são vetores de transmissão de cada uma das doenças a seguir listadas, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Febre maculosa das Montanhas Rochosas
 (B) Tifo epidêmico
 (C) Tularemia
 (D) Doença de Lyme
133. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Mycoplasma pneumoniae*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A doença está associada a uma elevação no título de aglutininas frias.
 (B) A doença ocorre principalmente em indivíduos imunocompetentes.
 (C) A doença é uma das pneumonias "atípicas".
 (D) O organismo não pode ser cultivado *in vitro*, uma vez que não possui parede celular.
134. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Neisseria meningitidis*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) É um diplococo gram-negativo, oxidase-positivo.
 (B) Contém endotoxina na parede celular.
 (C) Produz uma exotoxina que estimula a adenilato ciclase.
 (D) Possui uma cápsula polissacarídica antifagocitária.
135. Cada uma das afirmações a seguir referentes, à febre Q, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A erupção é uma característica proeminente.
 (B) É transmitida por aerossol respiratório.
 (C) Animais de fazenda são um importante reservatório.
 (D) É causada por *Coxiella burnetii*.
136. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Mycobacterium leprae*, está correta, À EXCEÇÃO DE:

- (A) Na lepra lepromatosa, grandes números de organismos são geralmente observados em esfregaços submetidos à coloração acidorresistente.
 (B) O organismo cresce em meios bacteriológicos em 3-6 semanas.
 (C) Terapia prolongada (nove meses ou mais) é requerida para prevenir recorrências.
 (D) Teste cutâneos para hipersensibilidade tardia são úteis ao diagnóstico.

Respostas (Questões 52-136):

52 (B)	69 (C)	86 (C)	103 (A)	120 (A)
53 (D)	70 (B)	87 (B)	104 (C)	121 (A)
54 (B)	71 (B)	88 (D)	105 (D)	122 (D)
55 (D)	72 (D)	89 (B)	106 (B)	123 (C)
56 (B)	73 (B)	90 (A)	107 (C)	124 (C)
57 (C)	74 (D)	91 (D)	108 (D)	125 (C)
58 (C)	75 (A)	92 (A)	109 (C)	126 (B)
59 (A)	76 (B)	93 (B)	110 (A)	127 (D)
60 (C)	77 (B)	94 (C)	111 (D)	128 (D)
61 (A)	78 (C)	95 (C)	112 (A)	129 (D)
62 (C)	79 (A)	96 (A)	113 (D)	130 (C)
63 (D)	80 (B)	97 (A)	114 (C)	131 (B)
64 (A)	81 (C)	98 (D)	115 (D)	132 (B)
65 (D)	82 (B)	99 (C)	116 (A)	133 (D)
66 (C)	83 (D)	100 (A)	117 (D)	134 (C)
67 (A)	84 (D)	101 (A)	118 (C)	135 (A)
68 (D)	85 (A)	102 (B)	119 (D)	136 (B)

INSTRUÇÕES (Questões 137-158): Selecione a ÚNICA opção das letras que está associada de forma MAIS próxima aos itens numerados. Cada letra pode ser selecionada uma vez, mais de uma vez, ou, inclusive, não ser selecionada.

Questões 137-140

- (A) *Mycobacterium avium-intracellulare*
 (B) *Treponema pallidum*
 (C) *Rickettsia prowazekii*
 (D) *Mycoplasma pneumoniae*

137. É um parasita intracelular obrigatório.
 138. Encontrado principalmente no solo.
 139. Não possui parede celular.
 140. É um bacilo acidorresistente.

Questões 141-143

- (A) *Borrelia burgdorferi*
 (B) *Helicobacter pylori*
 (C) *Pasteurella multocida*
 (D) *Brucella melitensis*

141. Úlcera péptica em um vendedor de 45 anos
 142. Celulite na mão após uma mordedura por gato
 143. Erupção cutânea migratória seguida por artrite em um menino de seis anos, após um acampamento

Questões 144-147

- (A) *Corynebacterium diphtheriae*

- (B) *Listeria monocytogenes*
- (C) *Bacillus anthracis*
- (D) *Clostridium botulinum*

144. Causa lesões cutâneas e pneumonia severa.
 145. Causa paralisia flácida.
 146. A lisogenia com um profago é necessária à produção da toxina, a qual inibe a síntese proteica.
 147. Causa meningite em neonatos e imunossuprimidos.

Questões 148-150

- (A) *Escherichia coli*
- (B) *Klebsiella pneumoniae*
- (C) *Salmonella enteritidis*
- (D) *Proteus mirabilis*

148. Está frequentemente implicado em infecções nosocomiais, bem como é uma importante causa de pneumonia em adultos, adquirida na comunidade.
 149. É a causa mais importante de infecções do trato urinário.
 150. Patogenicidade associada principalmente a infecções do trato urinário; produz urease.

Questões 151-154

- (A) *Staphylococcus aureus*
- (B) *Streptococcus pyogenes*
- (C) *Enterococcus faecalis*
- (D) *Streptococcus pneumoniae*

151. Cresce em cloreto de sódio 6,5%.
 152. É bile-solúvel.
 153. Produz enterotoxina.
 154. Associado à febre reumática.

Questões 155-158

- (A) *Bacteroides fragilis*
- (B) *Haemophilus influenzae*
- (C) *Pseudomonas aeruginosa*
- (D) *Chlamydia pneumoniae*

155. Cocobacilo gram-negativo, uma importante causa de meningite em crianças pequenas.
 156. Bacilo gram-negativo oxidase-positivo, uma importante causa de infecções de ferimentos e queimaduras.
 157. Causa pneumonia atípica em adultos imunocompetentes.
 158. Bacilo anaeróbico gram-negativo, uma importante causa de peritonite.

Respostas (Questões 137-158):

- | | | | | |
|---------|---------|---------|---------|---------|
| 137 (C) | 142 (C) | 147 (B) | 151 (C) | 155 (B) |
| 138 (A) | 143 (A) | 148 (B) | 152 (D) | 156 (C) |
| 139 (D) | 144 (C) | 149 (A) | 153 (A) | 157 (D) |
| 140 (A) | 145 (D) | 150 (D) | 154 (B) | 158 (A) |
| 141 (B) | 146 (A) | | | |

Virologia Básica

INSTRUÇÕES (Questões 159-192): Selecione a resposta MAIS ADEQUADA para cada questão.

159. Os vírus penetram nas células por adsorção a sítios específicos na membrana externa das células. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a esse evento, está correta. À EXCEÇÃO DE:
- (A) A interação determina os órgãos alvo específicos da infecção.
 - (B) A interação determina se o genoma purificado de um vírus é infeccioso.
 - (C) A interação pode ser impedida por anticorpos neutralizantes.
 - (D) Quando os sítios estão ocupados, há interferência com a infecção viral.
160. Diversos vírus amadurecem por brotamento através da membrana externa da célula hospedeira. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a esses vírus, está correta. À EXCEÇÃO DE:
- (A) Alguns desses vírus causam a formação de células gigantes multinucleadas.
 - (B) Alguns antígenos virais novos surgem na superfície da célula hospedeira.

(C) Alguns desses vírus contêm lipídeos da célula hospedeira.

(D) Alguns desses vírus não possuem envelope.

161. A análise bioquímica de um vírus revela que seu genoma é composto por oito segmentos de RNA de fita simples de tamanho desigual, cada um dos quais é complementar ao mRNA viral em células infectadas. Qual das afirmações a seguir é MENOS correta?
- (A) Proteínas distintas são codificadas por cada segmento do genoma viral.
 - (B) A partícula viral contém uma enzima codificada pelo vírus capaz de copiar o genoma em seu complemento.
 - (C) O RNA purificado extraído da partícula viral é infeccioso.
 - (D) O vírus pode sofrer recombinação com alta frequência através do rearranjo de seus segmentos de RNA.
162. A latência é um resultado particularmente característico de qual dos seguintes grupos virais?
- (A) Poliovírus
 - (B) Herpesvírus

- (C) Rinovírus
(D) Influenzavírus
163. Cada uma das afirmações a seguir, referentes aos sorotipos virais, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Em vírus com nucleocapsídeo nu, o sorotipo é geralmente determinado pelas proteínas externas do capsídeo.
(B) Em vírus envelopados, o sorotipo é geralmente determinado pelas proteínas externas do envelope, especialmente as proteínas das espículas.
(C) Alguns vírus apresentam múltiplos sorotipos.
(D) Alguns vírus possuem uma RNA polimerase que determina o sorotipo.
164. A capacidade de um vírus produzir doença pode resultar de uma variedade de mecanismos. Qual dos mecanismos a seguir é o MENOS provável?
- (A) Efeito citopático em células infectadas.
(B) Transformação maligna de células infectadas.
(C) Resposta imune a antígenos induzidos pelo vírus na superfície de células infectadas.
(D) Produção de uma exotoxina que ativa a adenilato ciclase.
165. Qual das seguintes formas de imunidade contra vírus exibe MENOR probabilidade de ser permanente?
- (A) Imunidade passiva
(B) Imunidade passiva-ativa
(C) Imunidade ativa
(D) Imunidade mediada por células
166. Qual das afirmações a seguir, referentes a interferons, é a MENOS exata?
- (A) Interferons são proteínas que influenciam as defesas do hospedeiro de várias maneiras, uma das quais consiste na indução de um estado antiviral.
(B) Interferons são sintetizados apenas por células infectadas por vírus.
(C) Interferons inibem uma ampla gama de vírus, e não somente o vírus que induziu o interferon.
(D) A síntese de diversas enzimas do hospedeiro é induzida pelo interferon nas células alvo.
167. Isolou-se um vírus das fezes de um paciente com diarreia e demonstrou-se que seu genoma é composto por múltiplos segmentos de RNA de fita dupla. Qual das afirmações a seguir tem MENOS CHANCE DE SER verdadeira?
- (A) Cada segmento de RNA codifica uma proteína distinta.
(B) O vírus codifica uma RNA polimerase RNA-dependente.
(C) O vírion contém uma RNA polimerase.
(D) O genoma integra-se ao cromossomo hospedeiro.
168. Um bacteriófago temperado foi induzido a partir de uma nova linhagem patogênica de *Escherichia coli* que produz uma toxina. Qual das afirmações a seguir responde ao procedimento MAIS convincente para demonstrar que o fago codifica a toxina?
- (A) Realizar uma conjugação da linhagem patogênica com uma linhagem não patogênica.
(B) Infectar um animal experimental com o fago.
(C) Lisogenizar uma linhagem não patogênica com o fago.
(D) Procurar elementos transponíveis no DNA do fago.
169. Cada uma das afirmações a seguir, referentes aos retrovírus, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A partícula viral carrega uma DNA polimerase RNA-dependente, codificada pelo genoma viral.
(B) O genoma viral consiste em três segmentos de RNA de fita dupla.
(C) O vírion é envelopado e penetra nas células por meio da interação com receptores específicos na célula hospedeira.
(D) Durante a infecção, o vírus sintetiza uma cópia de DNA de seu RNA e este DNA integra-se covalentemente ao DNA da célula hospedeira.
170. Por microscopia eletrônica, observou-se que um estoque de vírus contém 10^8 partículas/mL, porém um ensaio de placa revela apenas 10^5 unidades formadoras de placa/mL. A MELHOR interpretação destes resultados é que
- (A) Apenas uma partícula dentre 1.000 é infecciosa.
(B) Uma linhagem de células não permissivas foi utilizada no ensaio de placa.
(C) Vários tipos de vírus encontravam-se presentes no estoque.
(D) O vírus é um mutante termosensível.
171. Mecanismos pertinentes para a persistência viral em indivíduos infectados incluem todas as alternativas a seguir, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Geração de partículas interferentes defectivas
(B) Inibição da síntese de DNA hospedeiro mediada pelo vírus
(C) Integração de um provírus no genoma do hospedeiro
(D) Tolerância do hospedeiro aos antígenos virais
172. Cada uma das afirmações a seguir, referentes às proteínas da superfície viral, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Elas ativam anticorpos que neutralizam a infectividade do vírus.
(B) Determinam a especificidade de espécie na interação vírus-célula.
(C) Participam no transporte ativo de nutrientes através da membrana do envelope viral.
(D) Protegem o material genético contra nucleases.
173. Cada uma das afirmações a seguir, referentes às vacinas virais, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Em vacinas vivas atenuadas, o vírus perdeu sua capacidade de causar doença, embora mantenha a capacidade de induzir anticorpos neutralizantes

- (B) Em vacinas vivas atenuadas, a possibilidade de reversão à virulência é uma preocupação.
- (C) Com vacinas inativadas, a imunidade por IgA de mucosas geralmente é induzida.
- (D) Com vacinas inativadas, a imunidade protetora deve-se principalmente à produção de IgG.
174. A principal barreira no controle de infecções respiratórias superiores por rinovírus por meio da imunização consiste em:
- (A) A fraca resposta imune local e sistêmica contra estes vírus
- (B) A quantidade e diversidade antigênica destes vírus
- (C) Os efeitos colaterais da vacina
- (D) A impossibilidade de cultivar estes vírus em cultura celular
175. A característica do genoma de influenzavírus que MAIS contribui para a variação antigênica do vírus é:
- (A) Um alto conteúdo de G + C, que intensifica a ligação a nucleoproteínas
- (B) Regiões de repetições invertidas, que originam “extremidades coesivas”
- (C) Ácido nucleico segmentado
- (D) Bases metiladas exclusivas
176. Qual a MELHOR explicação da ação seletiva do aciclovir (acicloguanosina) em células infectadas por vírus do herpes simples?
- (A) O aciclovir liga-se especificamente a receptores de herpesvírus na superfície da célula infectada.
- (B) A fosfoquinase viral fosforila o aciclovir mais efetivamente que a fosfoquinase da célula hospedeira.
- (C) O aciclovir inibe a RNA polimerase da partícula viral.
- (D) O aciclovir bloqueia a proteína da matriz do vírus, impedindo, assim, a liberação por brotamento.
177. Cada uma das afirmações a seguir, referentes ao interferon, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) O interferon inibe o crescimento de vírus tanto de DNA como de RNA.
- (B) O interferon é induzido por RNA de fita dupla.
- (C) O interferon produzido por células de uma espécie atua mais efetivamente nas células daquela espécie que em células de outra espécie.
- (D) O interferon atua impedindo a entrada dos vírus na célula.
178. Cada uma das afirmações a seguir, referentes aos vírus que infectam humanos, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A proporção entre partículas físicas e partículas infecciosas é inferior a um.
- (B) O ácido nucleico purificado de alguns vírus é infeccioso, mas com menor eficiência que os vírions intactos.
- (C) Alguns vírus contêm envelopes lipoproteicos derivados da membrana plasmática da célula hospedeira.
- (D) O ácido nucleico de alguns vírus consiste em DNA de fita simples e o de outros consiste em RNA de fita dupla.
179. Qual das afirmações a seguir, referentes à estrutura e montagem de vírions, está CORRETA?
- (A) A maioria dos vírus adquire glicoproteínas de superfície pelo brotamento através da membrana nuclear.
- (B) Nucleocapsídeos helicoidais são encontrados principalmente em vírus de DNA.
- (C) A simetria das partículas virais impede a inclusão de quaisquer proteínas não estruturais, como enzimas.
- (D) Vírus envelopados utilizam uma proteína da matriz para mediar as interações entre glicoproteínas virais na membrana plasmática e proteínas estruturais no nucleocapsídeo
180. Cada uma das afirmações a seguir, referentes aos vírus, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Os vírus podem reproduzir-se apenas no interior de células.
- (B) As proteínas de superfície do vírus medeiam a entrada deste nas células hospedeiras.
- (C) O anticorpo neutralizante é dirigido contra as proteínas de superfície do vírus
- (D) Os vírus replicam-se por fissão binária.
181. Os vírus são parasitas intracelulares obrigatórios. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a este fato, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Os vírus não são capazes de gerar energia fora das células.
- (B) Os vírus não são capazes de sintetizar proteínas fora das células.
- (C) Os vírus devem degradar o DNA da célula hospedeira a fim de obterem nucleotídeos.
- (D) Vírus envelopados requerem membranas de células hospedeiras a fim de obterem seus envelopes.
182. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à lisogênia está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Os genes virais replicam-se independentemente dos genes bacterianos.
- (B) Os genes virais responsáveis pela lise são reprimidos.
- (C) O DNA viral é integrado ao DNA bacteriano.
- (D) Alguns bacteriófagos lisogênicos codificam toxinas responsáveis por doenças humanas.
183. Cada um dos seguintes vírus possui envelope lipoproteico externo, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Vírus varicela-zoster
- (B) Papilomavírus
- (C) Influenzavírus
- (D) Vírus da imunodeficiência humana
184. Qual dos seguintes vírus possui genoma de RNA de fita simples infeccioso quando purificado?
- (A) Influenzavírus

- (B) Rotavírus
(C) Vírus do sarampo
(D) Poliovírus
185. Cada um dos seguintes vírus possui uma RNA polimerase no vírion, À EXCEÇÃO DE:
(A) Vírus da hepatite A
(B) Vírus da varíola
(C) Vírus da caxumba
(D) Rotavírus
186. Cada um dos seguintes vírus possui uma DNA polimerase no vírion, À EXCEÇÃO DE:
(A) Vírus da imunodeficiência humana
(B) Vírus linfotrópico de células T humanas
(C) Vírus Epstein-Barr
(D) Vírus da hepatite B
187. Cada um dos seguintes vírus possui ácido nucleico de fita dupla como genoma, À EXCEÇÃO DE:
(A) Vírus coxsackie
(B) Vírus do herpes simples
(C) Rotavírus
(D) Adenovírus
188. Viroides
(A) São vírus defectivos desprovidos do DNA que codifica a proteína da matriz.
(B) Consistem em RNA desprovido de um envelope externo proteico ou lipoproteico.
(C) Causam tumores em animais experimentais.
(D) Requerem uma RNA polimerase na partícula para que a replicação ocorra.
189. Cada uma das afirmações a seguir, referentes ao vírus do sarampo e ao vírus da rubéola, está correta, À EXCEÇÃO DE:
(A) São vírus de RNA envelopados.
(B) Seus vírions contêm uma RNA polimerase.
(C) Apresentam um único tipo antigênico.
(D) São transmitidos por aerossol respiratório.
190. Cada uma das afirmações a seguir, referentes ao influenza vírus e vírus da raiva, está correta, À EXCEÇÃO DE:
(A) São vírus de RNA envelopados.
(B) Seus vírions contêm uma RNA polimerase.
(C) Há uma vacina morta para ambos os vírus
(D) Apresentam um único tipo antigênico.
191. Cada uma das afirmações abaixo, referentes a poliovírus e rinovírus, está correta, À EXCEÇÃO DE:
(A) São vírus de RNA não envelopados.
(B) Apresentam múltiplos tipos antigênicos.
(C) Seus vírions contêm uma RNA polimerase.
(D) Não integram seu genoma ao DNA da célula hospedeira.
192. Cada uma das afirmações abaixo, referentes ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), está correta, À EXCEÇÃO DE:
(A) HIV é um vírus de RNA envelopado.

- (B) O vírion contém uma DNA polimerase RNA-dependente.
(C) Uma cópia de DNA do genoma do HIV integra-se ao DNA da célula hospedeira.
(D) Aciclovir inibe a replicação do HIV.

Respostas (Questões 159-192):

159 (B)	166 (B)	173 (C)	180 (D)	187 (A)
160 (D)	167 (D)	174 (B)	181 (C)	188 (B)
161 (C)	168 (C)	175 (C)	182 (A)	189 (B)
162 (B)	169 (B)	176 (B)	183 (B)	190 (D)
163 (D)	170 (A)	177 (D)	184 (D)	191 (C)
164 (D)	171 (B)	178 (A)	185 (A)	192 (D)
165 (A)	172 (C)	179 (D)	186 (C)	

INSTRUÇÕES (Questões 193-211): Selecione a ÚNICA opção das letras que está associada de forma MAIS próxima aos itens numerados. Cada letra pode ser selecionada uma vez, mais de uma vez, ou, inclusive, não ser selecionada.

Questões 193-196

- (A) Vírus de DNA envelopado
(B) Vírus de DNA não envelopado
(C) Vírus de RNA envelopado
(D) Vírus de RNA não envelopado
(E) Viroide
193. Vírus do herpes simples
194. Vírus linfotrópico de células T humanas
195. Papilomavírus humano
196. Rotavírus

Questões 197-201

- (A) Ligação e penetração do vírion
(B) Síntese de mRNA viral
(C) Síntese de proteínas virais
(D) Síntese de DNA genômico viral
(E) Montagem e liberação da progênie viral
197. Principal sítio de ação do aciclovir
198. Principal sítio de ação da amantadina
199. Função da polimerase do vírion de influenza vírus
200. Principal sítio de ação de anticorpos antivirais
201. Etapa onde ocorre o brotamento

Questões 202-206

- (A) Poliovírus
(B) Vírus Epstein-Barr
(C) Agente do *scrapie* e kuru
(D) Vírus da hepatite B
(E) Vírus sincicial respiratório
202. Parte do DNA genômico é sintetizada pela polimerase do vírion.
203. O produto de tradução do mRNA viral é uma poliproteína, a qual é clivada para gerar as proteínas estruturais do vírion.
204. É altamente resistente à luz ultravioleta.
205. Causa infecção latente de células B.

206. Carreia uma proteína de fusão na superfície do envelope do vírion.

Questões 207-211

- (A) Vírus da hepatite A
- (B) Vírus da hepatite B
- (C) Vírus da hepatite C
- (D) Vírus da hepatite D

207. Vírus de DNA envelopado transmitido pelo sangue.
208. Vírus de RNA envelopado que apresenta o antígeno de superfície de outro vírus.
209. Vírus de RNA envelopado que corresponde à causa mais comum de hepatite não A, não B.

210. Vírus de RNA não envelopado transmitido pela via fecal-oral.

211. A proteína de superfície purificada desse vírus é o imunógeno da vacina.

Respostas (Questões 193-211)

193 (A)	197 (D)	201 (E)	205 (B)	209 (C)
194 (C)	198 (A)	202 (D)	206 (E)	210 (A)
195 (B)	199 (B)	203 (A)	207 (B)	211 (B)
196 (D)	200 (A)	204 (C)	208 (D)	

Virologia Clínica

INSTRUÇÕES (Questões 212-275): Selecione a resposta MAIS adequada para cada questão.

212. Qual dos resultados a seguir é o MAIS comum após uma infecção primária pelo vírus do herpes simples?
 (A) Erradicação completa dos vírus e células infectadas por vírus
 (B) Viremia assintomática persistente
 (C) Estabelecimento de infecção latente
 (D) Efeito citopático persistente em células infectadas

213. Cada um dos patógenos a seguir provavelmente estabeleça uma infecção crônica ou latente, À EXCEÇÃO DE:
 (A) Citomegalovírus
 (B) Vírus da hepatite A
 (C) Vírus da hepatite B
 (D) Vírus do herpes simples

214. Cada uma das afirmações a seguir, referentes aos poliovírus e a sua vacina, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) O poliovírus é transmitido pela via fecal-oral
 (B) A patogênese do poliovírus envolve principalmente a morte de neurônios sensoriais.
 (C) A vacina viva atenuada contém os três sorotipos de poliovírus.
 (D) Um adulto não imunizado, ao viajar para países em desenvolvimento, deve receber a vacina inativada.

215. Qual das estratégias a seguir tem MAIOR probabilidade de induzir imunidade de mucosa intestinal duradoura contra poliovírus?
 (A) vacinação parenteral (intramuscular) com a vacina inativada
 (B) Administração oral de imunoglobulinas contra poliovírus
 (C) Vacinação parenteral com a vacina viva
 (D) Vacinação oral com a vacina viva

216. Cada uma das síndromes clínicas a seguir listada está associada à infecção por picornavírus, À EXCEÇÃO DE:

- (A) Miocardite/pericardite
- (B) Hepatite
- (C) Mononucleose
- (D) Meningite

217. Cada uma das afirmações a seguir listada, referentes à vacina contra rubéola, está correta, À EXCEÇÃO DE:

- (A) A vacina previne a reinfeção, limitando, assim, a disseminação de vírus virulentos.
- (B) O imunógeno da vacina consiste em vírus da rubéola mortos.
- (C) A vacina induz anticorpos que previnem a disseminação do vírus pela neutralização deste durante o estágio virêmico.
- (D) A incidência de rubéola na infância e da síndrome da rubéola congênita diminuiu significativamente desde o advento da vacina.

218. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à vacina contra raiva para uso em humanos, está correta, À EXCEÇÃO DE:

- (A) A vacina contém vírus da raiva vivos atenuados.
- (B) Se o seu paciente sofreu mordedura por animal silvestre, por exemplo, um gambá, a vacina contra raiva deve ser administrada.
- (C) Quando a vacina é utilizada na profilaxia pré-exposição, imunoglobulinas contra raiva também devem ser administradas.
- (D) O vírus da vacina é cultivado em culturas de células humanas, reduzindo, assim, o risco de encefalomielite alérgica.

219. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à gripe, está correta, À EXCEÇÃO DE:

- (A) Importantes epidemias da doença são causadas por influenzavírus A, em vez de influenzavírus B e C.

- (B) Fontes prováveis de novos antígenos de influenzavírus A são os vírus que causam gripe em animais.
- (C) Importantes modificações antigênicas (alterações) de proteínas da superfície viral são observadas principalmente em influenzavírus A, em vez de influenzavírus B e C.
- (D) As modificações antigênicas que ocorrem na alteração antigênica devem-se ao rearranjo dos múltiplos segmentos do genoma de influenzavírus.
- 220.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes à prevenção e ao tratamento da gripe, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Como observado em todas as vacinas vivas, a vacina contra gripe não deve ser administrada a gestantes.
- (B) Doses de reforço da vacina são recomendadas, uma vez que a duração da imunidade é de apenas um ano.
- (C) A amantadina é um fármaco profilático efetivo apenas contra influenzavírus A.
- (D) O principal antígeno na vacina é a hemaglutinina.
- 221.** Uma criança de seis meses desenvolve tosse persistente e febre. O exame físico e raio-X de tórax sugere pneumonia. Qual dos organismos a seguir exibe MENOR probabilidade de causar esta infecção?
- (A) Vírus sincicial respiratório
- (B) Adenovírus
- (C) Vírus da parainfluenza
- (D) Rotavírus
- 222.** Um homem de 45 anos foi atacado por um lince, sofrendo múltiplas mordeduras na face e no pescoço. O animal foi abatido por um amigo seu e encaminhado às autoridades de saúde pública. Uma vez que se opte pela imunização contra o vírus da raiva, como se deve proceder?
- (A) Uso apenas de soro hiperimune
- (B) Uso apenas de imunização ativa
- (C) Uso de soro hiperimune e imunização ativa
- (D) Uso de imunização ativa, seguida de soro hiperimune, caso não sejam observados títulos adequados de anticorpos no soro do paciente.
- 223.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes à caxumba, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) O vírus da caxumba é um paramixovírus e, portanto, apresenta genoma de RNA de fita simples.
- (B) A meningite é uma complicação reconhecida da caxumba.
- (C) A orquite por caxumba em crianças antes da puberdade frequentemente causa esterilidade.
- (D) Durante a caxumba, o vírus dissemina-se através da corrente sanguínea (viremia) a vários órgãos internos.
- 224.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes ao vírus sincicial respiratório (RSV), está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) RSV apresenta genoma de RNA de fita simples.
- (B) RSV induz a formação de células gigantes multinucleadas.
- (C) RSV causa pneumonia principalmente em crianças.
- (D) Infecções por RSV podem ser tratadas efetivamente com aciclovir.
- 225.** Aparentemente, o principal reservatório para variantes de influenzavírus por alteração antigênica consiste em
- (A) Indivíduos de comunidades isoladas, como do Ártico
- (B) Animais, especialmente porcos, cavalos e aves domésticas
- (C) Solo, especialmente nos trópicos
- (D) Esgoto
- 226.** O papel de um agente infeccioso na patogênese do kuru foi MELHOR demonstrado por qual das observações a seguir?
- (A) Observou-se um aumento de 16 vezes no título de anticorpos contra o agente.
- (B) O genoma viral foi isolado de neurônios infectados.
- (C) Microscopias eletrônicas do cérebro de indivíduos infectados demonstraram estruturas intracelulares similares a nucleocapsídeos de paramixovírus.
- (D) A doença foi transmitida em série a animais experimentais.
- 227.** Um homem de 64 anos com leucemia linfática crônica desenvolve deterioração progressiva da função mental e neuromuscular. Na autópsia, o cérebro exibe oligodendrócitos aumentados, cujos núcleos contêm partículas virais icosaédricas nuas. O diagnóstico MAIS provável é
- (A) Encefalite herpética
- (B) Doença de Creutzfeldt-Jakob
- (C) Panencefalite esclerosante subaguda
- (D) Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- (E) Raiva
- 228.** Um homem de 20 anos, que por vários anos recebeu injeções diárias de hormônio do crescimento preparado a partir de glândulas pituitárias humanas, desenvolve ataxia, fala indistinta e demência. Na autópsia, o cérebro exibe extensa degeneração neuronal, aspecto espongiiforme devido a diversos vacúolos intercelulares, ausência de inflamação e sem evidências de partículas virais. Camundongos injetados com tecido cerebral homogeneizado desenvolvem uma doença similar após seis meses. O diagnóstico MAIS provável é
- (A) Encefalite herpética
- (B) Doença de Creutzfeldt-Jakob
- (C) Panencefalite esclerosante subaguda

- (D) Leucoencefalopatia multifocal progressiva
(E) Raiva
229. Uma mulher de 24 anos apresentou febre e faringite durante a última semana. Faringite moderadamente severa e linfadenopatia cervical bilateral são observadas ao exame físico. Qual dos vírus a seguir exibe MENOR probabilidade de causar tal quadro?
(A) Vírus varicela-zoster
(B) Adenovírus
(C) Vírus coxsackie
(D) Vírus Epstein-Barr
230. *Scrapie* e kuru exibem todas as características a seguir, À EXCEÇÃO DE:
(A) Quadro histológico de encefalopatia espongiiforme
(B) Transmissibilidade a animais associada a longo período de incubação
(C) Deterioração progressiva lenta da função cerebral
(D) Proeminentes inclusões intranucleares em oligodendrócitos
231. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à panencefalite esclerosante subaguda, está correta, À EXCEÇÃO DE:
(A) A imunossupressão é um fator predisponente frequente.
(B) Agregados de nucleocapsídeos helicoidais são encontrados em células infectadas.
(C) Altos títulos de anticorpos contra sarampo são encontrados no liquor.
(D) Ocorre deterioração progressiva lenta da função cerebral.
232. A doença por vírus lento que apresenta de forma MAIS evidente a imunossupressão como um importante fator de sua patogênese é
(A) Leucoencefalopatia multifocal progressiva
(B) Panencefalite esclerosante subaguda
(C) Doença de Creutzfeldt-Jakob
(D) *Scrapie*
233. Um homem de 30 anos desenvolve febre e icterícia. Ele consulta um médico, que verifica serem negativos os testes sanguíneos para antígenos HBs e anticorpos anti-HBs. Qual dos seguintes testes adicionais é MAIS útil para estabelecer que a hepatite foi de fato decorrente do vírus da hepatite B?
(A) Antígeno HBe
(B) Anticorpo anti-HBc
(C) Anticorpo anti-HBe
(D) Antígeno delta
234. Qual das afirmações a seguir corresponde à explicação MAIS cabível para a capacidade de o vírus da hepatite B causar infecção crônica?
(A) A infecção não elicit a produção de anticorpos.
(B) O fígado é um sítio “imunologicamente protegido”.
(C) O DNA viral pode persistir no interior da célula hospedeira.
(D) Diversos humanos são imunologicamente tolerantes ao antígeno HBs.
235. A varredura rotineira de sangue destinado a transfusões quanto à presença de antígenos HBs não eliminou o problema da hepatite pós-transfusão. Para qual dos vírus a seguir, a varredura eliminou grande número de casos de hepatite pós-transfusão?
(A) Vírus da hepatite A
(B) Vírus da hepatite C
(C) Citomegalovírus
(D) Vírus Epstein-Barr
236. Um homem de 35 anos, usuário de fármacos injetáveis, é portador de antígenos HBs há 10 anos. Ele subitamente desenvolve hepatite aguda fulminante e morre em 10 dias. Qual dos seguintes testes laboratoriais contribui MAIS para o diagnóstico?
(A) Anticorpo anti-HBs
(B) Antígeno HBe
(C) Anticorpo anti-HBc
(D) Anticorpo anti-vírus delta
237. Qual das alternativas corresponde à MELHOR evidência para basear um diagnóstico decisivo de caxumba aguda?
(A) Um teste cutâneo positivo
(B) Um aumento em quatro vezes no título de anticorpos contra o antígeno de superfície do vírus da caxumba
(C) Um histórico de exposição a uma criança com caxumba
(D) Orquite em um homem adulto jovem
238. O vírus varicela zoster e o vírus do herpes simples partilham várias características. Qual das características a seguir listadas NÃO é partilhada?
(A) Doença inaparente, manifestada apenas pela eliminação de vírus
(B) Persistência de vírus latentes após recuperação da doença aguda
(C) Erupção vesicular
(D) Genoma de DNA de fita dupla linear
239. O vírus do herpes simples e citomegalovírus partilham várias características. Qual das características a seguir exibe MENOR probabilidade de ser partilhada?
(A) Importante causa de morbidade e mortalidade em recém-nascidos
(B) Anomalias congênitas devido à passagem transplacentária
(C) Importante causa de doença grave em indivíduos imunossuprimidos
(D) Infecção branda ou inaparente
240. A erradicação da varíola foi facilitada por diversas características do vírus. Qual das características a seguir contribuiu MENOS para a erradicação?
(A) O vírus apresenta um único tipo antigênico.

- (B) A infecção inaparente é rara.
 (C) A administração da vacina viva certamente induz a imunidade.
 (D) O vírus se multiplica no citoplasma de células infectadas.
241. Qual das afirmações a seguir, referentes à mononucleose infecciosa, é a MAIS exata?
 (A) Células gigantes multinucleadas são observadas nas lesões cutâneas.
 (B) Linfócitos T infectados são abundantes no sangue periférico.
 (C) O isolamento do vírus é necessário para confirmar o diagnóstico.
 (D) A mononucleose infecciosa é transmitida por vírus presentes na saliva.
242. Qual das afirmações a seguir, referentes ao herpes genital, é a MENOS correta?
 (A) Aciclovir reduz o número de episódios de doença recorrente pela erradicação de células com infecção latente.
 (B) O herpes genital pode ser transmitido na ausência de lesões aparentes.
 (C) Células gigantes multinucleadas com inclusões intranucleares são encontradas nas lesões.
 (D) Episódios iniciais da doença são geralmente mais severos que episódios recorrentes.
243. A vacina contra gripe atualmente em uso nos Estados Unidos é
 (A) Uma vacina inativada consistindo em vírions da influenza tratados com formaldeído, que induz principalmente anticorpos contra a hemaglutinina.
 (B) Uma vacina viva atenuada preparada com um variante de influenzavírus equino.
 (C) Uma vacina consistindo em fragmentos de peptídeos purificados das glicoproteínas hemaglutinina e neuraminidase.
 (D) Uma vacina viva atenuada composta pelos atuais isolados de influenzavírus A, B e C
244. Qual das alternativas a seguir corresponde ao patógeno respiratório inferior MAIS comum em bebês?
 (A) Vírus sincicial respiratório
 (B) Adenovírus
 (C) Rinovírus
 (D) Vírus coxsackie
245. Qual das condições a seguir listadas exibe MENOR probabilidade de ser causada por adenovírus?
 (A) Conjuntivite
 (B) Pneumonia
 (C) Faringite
 (D) Glomerulonefrite
246. Em relação ao diagnóstico sorológico de mononucleose infecciosa, qual das alternativas está CORRETA?
 (A) Um anticorpo heterofílico é formado e reage com uma proteína do capsídeo do vírus Epstein-Barr
 (B) Um anticorpo heterofílico é formado e aglutina hemácias de carneiro ou cavalo
 (C) Há um antígeno heterofílico que reage de forma cruzada com linhagens OX19 de *Proteus*
 (D) Forma-se um anticorpo heterofílico após infecção por citomegalovírus
247. O vírus do herpes simples tipo 1 (HSV-1) diferencia-se de HSV-2 de várias maneiras. Qual das afirmações é a MENOS precisa?
 (A) HSV-1 causa lesões acima do umbigo com maior frequência que HSV-2.
 (B) A infecção por HSV-1 não está associada a qualquer tumor em humanos.
 (C) O antissor contra HSV-1 neutraliza HSV-1 mais efetivamente que HSV-2.
 (D) HSV-1 causa recorrências frequentes, enquanto na infecção por HSV-2 raramente ocorrem recorrências.
248. Qual das afirmações a seguir, referentes ao gene *src* e à proteína *src* do vírus do sarcoma de Rous, está INCORRETA?
 (A) O gene *src* codifica uma proteína com atividade de fator de crescimento epidérmico.
 (B) A proteína *src* catalisa a fosforilação de ATP a resíduos de tirosina nas proteínas.
 (C) A proteína *src* é necessária para manter a transformação neoplásica de células infectadas.
 (D) O gene *src* viral é derivado de um gene celular encontrado em todas as espécies de vertebrados.
249. Cada uma das afirmações a seguir sustenta o conceito de proto-oncogenes celulares participarem na carcinogênese humana, À EXCEÇÃO DE:
 (A) O gene *c-abl* é rearranjado no cromossomo Filadélfia em leucemias mieloides e codifica uma proteína com atividade de tirosina quinase aumentada.
 (B) O gene *N-myc* é amplificado até 100 vezes em vários casos avançados de neuroblastoma.
 (C) O receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas é uma proteína transmembrânica que exibe atividade de tirosina quinase.
 (D) O gene *c-Ha-ras* é mutado em códons específicos em diversos tipos de câncer humano.
250. Cada uma das afirmações a seguir, referentes ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) Testes de varredura para anticorpos são úteis para prevenir a transmissão de HIV por transfusão sanguínea.
 (B) As infecções oportunistas observadas na AIDS são resultantes principalmente da perda da imunidade mediada por células.
 (C) Zidovudina (azidotimidina) inibe a DNA polimerase RNA-dependente.

- (D) A presença de anticorpos circulantes que neutralizam o HIV é uma evidência de que um indivíduo se encontra protegido contra doença induzida por HIV.
251. Qual das afirmações a seguir, referentes à meningite viral e encefalite viral, está CORRETA?
- (A) O vírus do herpes simples tipo 2 é a principal causa de meningite viral.
- (B) O vírus do herpes simples tipo 1 é uma importante causa de encefalite viral.
- (C) As proteínas do liquor estão geralmente reduzidas na meningite viral.
- (D) O diagnóstico de meningite viral pode ser realizado pelo uso de coloração com tinta nanquim em uma amostra de liquor.
252. Cada uma das afirmações está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Vírus coxsackie são enterovírus e podem replicar-se nos tratos respiratório e gastrintestinal.
- (B) Influenzavírus apresentam múltiplos sorotipos com base nas proteínas hemaglutinina e neuraminidase, localizadas na superfície do envelope
- (C) Flavivírus são vírus de RNA envelopados que se replicam em animais, assim como em humanos.
- (D) Adenovírus são vírus de RNA envelopados que são uma importante causa de doença sexualmente transmitida.
253. Qual das afirmações a seguir, referentes à prevenção de doenças virais, está CORRETA?
- (A) A vacina contra adenovírus contém fibras purificadas do penton e é geralmente administrada a crianças de forma conjugada à vacina contra poliomielite.
- (B) A vacina contra vírus coxsackie contém vírus vivos que induzem IgA, prevenindo a reinfeção por sorotipos homólogos.
- (C) A imunização contra flavivírus consiste em soro hiperimune e uma vacina que consiste em subunidades contendo a glicoproteína da superfície.
- (D) A vacina contra influenzavírus contém vírus mortos que induzem anticorpos de neutralização dirigidos contra a hemaglutinina.
254. Cada uma das afirmações a seguir, referentes ao vírus da hepatite C (HCV) e vírus da hepatite D (HDV), está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) HCV é uma importante causa de hepatite pós-transfusão.
- (B) O vírus delta é um vírus defectivo, com genoma de RNA e capsídeo composto por antígenos de superfície do vírus da hepatite B.
- (C) HDV é transmitido principalmente pela via fecal-oral.
- (D) Indivíduos infectados por HCV comumente tornam-se portadores crônicos de HCV e são predispostos ao carcinoma hepatocelular.
255. Cada uma das afirmações a seguir, referentes ao vírus da sarampo, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) O vírus da sarampo é um vírus envelopado com genoma de RNA de fita simples.
- (B) A encefalite é uma das importantes complicações do sarampo.
- (C) O sítio inicial da replicação do vírus do sarampo é o trato respiratório superior, a partir do qual se dissemina até a pele através da corrente sanguínea.
- (D) A infecção latente por vírus do sarampo pode ser explicada pela integração do provírus ao DNA da célula hospedeira.
256. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à vacina contra sarampo, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A vacina contém vírus vivos atenuados.
- (B) A vacina não deve ser administrada em conjunto com outras vacinas virais, uma vez que pode ocorrer interferência.
- (C) O vírus da vacina contém um único sorotipo.
- (D) A vacina não deve ser administrada antes dos 15 meses de idade, uma vez que anticorpos maternos podem impedir uma resposta imune.
257. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à rubéola, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Anomalias congênitas ocorrem principalmente quando a gestante é infectada durante o primeiro trimestre.
- (B) Mulheres que referem não terem sido acometidas por rubéola podem, apesar disso, apresentar anticorpos neutralizantes no soro.
- (C) Em uma criança de seis anos, a rubéola é uma doença branda e autolimitante, com poucas complicações.
- (D) Aciclovir é efetivo no tratamento da síndrome da rubéola congênita.
258. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à raiva e ao vírus da raiva, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) O vírus apresenta um envelope lipoproteico e RNA de fita simples como genoma.
- (B) O vírus apresenta um único tipo antigênico (sorotipo).
- (C) Nos Estados Unidos, os cães são o reservatório mais comum.
- (D) O período de incubação é geralmente longo (várias semanas), em vez de curto (vários dias).
259. Cada uma das afirmações abaixo, referentes aos arbovírus, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A patogênese da síndrome de choque hemorrágico da dengue está associada à resposta anamnésica heterotípica.

- (B) Aves silvestres são o reservatório de vírus da encefalite, mas não do vírus da febre amarela.
- (C) Carrapatos consistem na principal via de transmissão de vírus da encefalite e vírus da febre amarela.
- (D) Há uma vacina viva atenuada que previne efetivamente a febre amarela.
- 260.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes aos rinovírus, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Rinovírus são picornavírus, isto é, vírus pequenos não envelopados com genoma de RNA.
- (B) Rinovírus são uma importante causa de infecções do trato respiratório inferior, especialmente em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.
- (C) Rinovírus não infectam o trato gastrointestinal, uma vez que são inativados pelo pH ácido do estômago.
- (D) Não há vacina contra rinovírus, pois eles apresentam inúmeros tipos antigênicos.
- 261.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes ao vírus do herpes simples tipo 2 (HSV-2), está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A infecção natural por HSV-2 confere apenas imunidade parcial contra uma segunda infecção primária.
- (B) HSV-2 causa lesões vesiculares, tipicamente na região genital.
- (C) HSV-2 pode causar alterações vírus-específicas na membrana celular, levando à fusão celular e formação de células gigantes multinucleadas.
- (D) Episódios de doença recorrente devido à reativação de HSV-2 latentes são geralmente mais severos que o episódio primário.
- 262.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes ao vírus Epstein-Barr, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Diversas infecções são brandas ou inaparentes.
- (B) Quanto mais precocemente na vida a infecção primária é adquirida, mais provável será a manifestação do quadro típico da mononucleose infecciosa.
- (C) Linfócitos infectados de forma latente persistem de forma regular após um episódio de infecção aguda.
- (D) A infecção confere imunidade contra episódios subsequentes de mononucleose infecciosa.
- 263.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes aos rotavírus, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A vacina contra rotavírus contém RNA polimerase recombinante como imunógeno.
- (B) Rotavírus são a principal causa de diarreia em crianças pequenas.
- (C) Rotavírus são transmitidos principalmente pela via fecal-oral.
- (D) Rotavírus pertencem à família reovírus, que apresenta genoma de RNA de fita dupla e segmentado.
- 264.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes à antigenicidade de influenzavírus A, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Alterações antigênicas, que representam importantes modificações na antigenicidade, ocorrem com pouca frequência e devem-se à recombinação (rearranjo) de segmentos do genoma viral.
- (B) As alterações antigênicas afetam tanto a hemaglutinina como a neuraminidase.
- (C) As epidemias mundiais causadas por influenzavírus A devem-se a alterações antigênicas.
- (D) A proteína envolvida na deriva antigênica é principalmente a ribonucleoproteína interna.
- 265.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes aos adenovírus, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Adenovírus são compostos por genoma de DNA de fita dupla e capsídeo sem envelope.
- (B) Adenovírus causam faringite e pneumonia.
- (C) Adenovírus apresentam um único sorotipo.
- (D) Adenovírus estão implicados como causa de tumores em animais, mas não em humanos.
- 266.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes à prevenção de doenças virais do trato respiratório, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Para prevenir doenças causadas por adenovírus, uma vacina entérica revestida viva, que causa infecção entérica assintomática, é administrada a militares.
- (B) Para prevenir doenças causadas por influenzavírus A, uma vacina inativada é disponibilizada à população civil.
- (C) Não há vacina disponível contra o vírus sincicial respiratório.
- (D) Para prevenir doenças causadas por rinovírus, uma vacina contendo proteínas capsidiais purificadas é utilizada.
- 267.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes à latência de herpesvírus, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Estímulos exógenos podem causar reativação de infecção latente, com indução de doença sintomática.
- (B) Durante o período de latência, anticorpos antivirais não são demonstráveis no soro de indivíduos infectados.
- (C) Episódios de reativação de herpesvírus são mais frequentes e mais severos em pacientes com deficiência da imunidade mediada por células.
- (D) O vírus pode ser recuperado de células infectadas latentemente pela cocultivo com células suscetíveis.
- 268.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes aos rinovírus, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Os rinovírus são uma das causas mais frequentes do resfriado comum.

- (B) Rinovírus exibem melhor crescimento a 33°C que a 37°C; portanto, tendem a causar doença no trato respiratório superior, em vez de no trato respiratório inferior.
- (C) Rinovírus são membros da família picornavírus e, portanto, similares ao poliovírus em relação a sua estrutura e replicação.
- (D) A imunidade conferida pela vacina contra rinovírus é excelente, uma vez que há um único sorotipo.
269. Qual das afirmações a seguir, referentes à infecção por poliovírus, está CORRETA?
- (A) A infecção congênita do feto é uma complicação importante.
- (B) O vírus replica-se intensamente no trato gastrintestinal.
- (C) Há disponibilidade de um teste cutâneo para determinar a exposição prévia ao vírus.
- (D) Amantadina é um agente preventivo eficaz.
270. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à febre amarela, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) O vírus da febre amarela é transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti* na forma urbana da febre amarela.
- (B) A infecção pelo vírus da febre amarela causa significativo dano aos hepatócitos.
- (C) Primatas não humanos silvestres são o principal reservatório do vírus da febre amarela.
- (D) Aciclovir consiste em um tratamento efetivo para a febre amarela.
271. Qual das afirmações, referentes à caxumba, está CORRETA?
- (A) Embora as glândulas salivares sejam os sítios de infecção mais evidentes, os testículos, os ovários e o pâncreas podem também estar envolvidos.
- (B) Uma vez que não existe vacina contra caxumba, a imunização passiva é a única forma de prevenção da doença.
- (C) O diagnóstico de caxumba é realizado com base clínica, já que o vírus não pode ser cultivado em cultura celular e os testes sorológicos são imprecisos.
- (D) Segundos episódios de caxumba podem ocorrer, pois há dois sorotipos do vírus e a proteção é tipo-específica.
272. Muitos dos retrovírus oncogênicos carregam oncogenes intimamente relacionados a genes celulares normais, denominados proto-oncogenes. Qual das afirmações a seguir, referentes aos proto-oncogenes, está INCORRETA?
- (A) Vários proto-oncogenes foram observados na forma mutante em cânceres humanos, não apresentando evidências de etiologia viral.
- (B) Vários oncogenes virais e seus proto-oncogenes progenitores codificam proteínas quinases específicas para a tirosina.
- (C) Alguns proto-oncogenes codificam fatores de crescimento celular e receptores de fatores de crescimento.
- (D) Proto-oncogenes estão intimamente relacionados a transposons encontrados em bactérias.
273. Cada uma das afirmações a seguir, referentes ao vírus da imunodeficiência humana, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A proteína CD4 na superfície da célula T é o receptor do vírus.
- (B) Há significativa diversidade antigênica na glicoproteína do envelope viral.
- (C) Um dos genes virais codifica uma proteína que intensifica a atividade do promotor transcricional viral.
- (D) Um problema importante em relação ao teste para anticorpos contra o vírus é sua reação cruzada com o vírus do linfoma de células T humanas tipo I.
274. Cada uma das afirmações a seguir, referentes ao vírus da imunodeficiência humana, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Pacientes infectados por HIV tipicamente produzem anticorpos contra as glicoproteínas do envelope (gp120 e gp41) e o antígeno interno grupo-específico (p24).
- (B) O HIV provavelmente surgiu como um vírus endógeno de humanos, uma vez que DNA proviral de HIV é encontrado no DNA de determinadas células humanas normais.
- (C) Em adultos, a transmissão do HIV ocorre principalmente pela transferência de sangue ou sêmen, enquanto neonatos podem ser infectados durante o parto.
- (D) O teste de *Western blot* é mais específico para a detecção da infecção por HIV do que o ELISA.
275. Cada uma das afirmações a seguir, referentes ao vírus da hepatite A, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) O sítio inicial da replicação viral é o trato gastrintestinal.
- (B) O vírus da hepatite A geralmente causa infecção assintomática em crianças.
- (C) O diagnóstico é geralmente realizado pelo isolamento do vírus em cultura celular.
- (D) A gamaglobulina é utilizada para prevenir a doença em indivíduos expostos.

Respostas (Questões 212-275):

212 (C)	225 (B)	238 (A)	251 (B)	264 (D)
213 (B)	226 (D)	239 (B)	252 (D)	265 (C)
214 (B)	227 (D)	240 (D)	253 (D)	266 (D)
215 (D)	228 (B)	241 (D)	254 (C)	267 (B)
216 (C)	229 (A)	242 (A)	255 (D)	268 (D)
217 (B)	230 (D)	243 (A)	256 (B)	269 (B)

- 218 (A) 231 (A) 244 (A) 257 (D) 270 (D)
 219 (D) 232 (A) 245 (D) 258 (C) 271 (A)
 220 (A) 233 (B) 246 (B) 259 (C) 272 (D)
 221 (D) 234 (C) 247 (D) 260 (B) 273 (D)
 222 (C) 235 (B) 248 (A) 261 (D) 274 (B)
 223 (C) 236 (D) 249 (C) 262 (B) 275 (C)
 224 (D) 237 (B) 250 (D) 263 (A)

INSTRUÇÕES (Questões 276-294): Selecione a ÚNICA opção das letras que está associada de forma aos itens numerados. Cada letra pode ser selecionada uma vez, mais de uma vez, ou, inclusive, não ser selecionada.

Questões 276-279

- (A) Vírus da febre amarela
 (B) Vírus da raiva
 (C) Rotavírus
 (D) Vírus da rubéola
 (E) Rinovírus
276. Diarreia
 277. Icterícia
 278. Anomalias congênitas
 279. Encefalite

Questões 280-284

- (A) Bronquiolite
 (B) Meningite
 (C) Faringite
 (D) Herpes
 (E) Panencefalite esclerosante subaguda
280. Adenovírus
 281. Vírus do sarampo
 282. Vírus sincicial respiratório
 283. Vírus coxsackie
 284. Vírus varicela-zoster

Questões 285-289

- (A) Adenovírus
 (B) Vírus da parainfluenza
 (C) Rinovírus
 (D) Vírus coxsackie
 (E) Vírus Epstein-Barr
285. Causa miocardite e pleurodinia
 286. Exibe melhor crescimento a 33°C do que a 37°C
 287. Causa tumores em roedores de laboratório
 288. Causa crupe em crianças pequenas
 289. Causa mononucleose infecciosa

Questões 290-294

- (A) Vírus da hepatite C
 (B) Citomegalovírus
 (C) Papilomavírus humano
 (D) Vírus da dengue
 (E) Vírus da encefalite de St. Louis
290. Está implicado como causa de carcinoma de cérvix.
 291. Animais silvestres são um importante reservatório.
 292. É uma importante causa de pneumonia em pacientes imunocomprometidos.
 293. Sangue doado que contenha anticorpos contra este vírus de RNA não deve ser utilizado em transfusões.
 294. Causa febre hemorrágica que pode ocasionar de risco à vida.

Respostas (Questões 276-294)

- | | | | | |
|---------|---------|---------|---------|---------|
| 276 (C) | 280 (C) | 284 (D) | 288 (B) | 292 (B) |
| 277 (A) | 281 (E) | 285 (D) | 289 (E) | 293 (A) |
| 278 (D) | 282 (A) | 286 (C) | 290 (C) | 294 (D) |
| 279 (B) | 283 (B) | 287 (A) | 291 (E) | |

Micologia

INSTRUÇÕES (Questões 295-317): Selecione a resposta MAIS adequada para cada questão.

295. Qual dos fungos a seguir listados exibe MAIOR probabilidade de ser encontrado no interior de células reticuloendoteliais?
 (A) *Histoplasma capsulatum*
 (B) *Candida albicans*
 (C) *Cryptococcus neoformans*
 (D) *Sporothrix schenckii*
296. Seu paciente é uma mulher com secreção vaginal. Com bases clínicas, você suspeita ser decorrente de *Candida albicans*. Qual das afirmações a seguir é MENOS precisa ou apropriada?

- (A) A coloração de Gram da secreção deve revelar leveduras com brotamento.
 (B) A cultura da secreção em ágar Sabouraud deve produzir um micélio branco com conídios aéreos.
 (C) Para identificar o organismo, você deve verificar se tubos germinativos são produzidos.
 (D) Você deve questionar se ela está tomando antibióticos.
297. Realizou-se um diagnóstico clínico de meningite em uma mulher de 50 anos, imunocomprometida. Um teste de aglutinação do látex para antígenos capsulares polissacarídicos no liquor é positivo. Dos organismos a seguir, qual é a causa MAIS provável da doença?
 (A) *Histoplasma capsulatum*

- (B) *Cryptococcus neoformans*
 (C) *Aspergillus fumigatus*
 (D) *Candida albicans*
- 298.** Fungos frequentemente colonizam lesões decorrentes de outras causas. Qual dos organismos a seguir listados exibe MENOR probabilidade de encontrar-se presente como colonizador?
 (A) *Aspergillus*
 (B) *Mucor*
 (C) *Sporothrix*
 (D) *Candida*
- 299.** Sua paciente queixa-se de uma “erupção pruriginosa” no abdômen. Ao examinar, você observa que as lesões são vermelhas, circulares, com uma borda vesiculada e uma região central em cicatrização. Você suspeita de *tinea corporis*. Das alternativas a seguir, o procedimento laboratorial MAIS apropriado para realizar o diagnóstico consiste em
 (A) Preparação de raspados de pele tratados com hidróxido de potássio
 (B) Coloração por Giemsa para células gigantes multinucleadas
 (C) Coloração com anticorpos fluorescentes do fluido das vesículas
 (D) Elevação em quatro vezes no título de anticorpos contra o organismo
- 300.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Cryptococcus neoformans*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) Seu hábitat natural é o solo, especialmente associado a fezes de pombos.
 (B) A patogênese está relacionada principalmente à produção de exotoxina A.
 (C) Leveduras com brotamento são observadas nas lesões.
 (D) O sítio inicial de infecção é geralmente o pulmão.
- 301.** Uma mulher espetou seu dedo enquanto podava algumas roseiras e acabou desenvolvendo uma pústula local que progride para uma úlcera. Vários nódulos desenvolvem-se ao longo da drenagem linfática local. O agente MAIS provável é
 (A) *Cryptococcus neoformans*
 (B) *Candida albicans*
 (C) *Sporothrix schenckii*
 (D) *Aspergillus fumigatus*
- 302.** Diversos fungos estão associados a doenças em pacientes imunocomprometidos. Qual dos organismos a seguir está associado a elas com MENOR frequência?
 (A) *Cryptococcus neoformans*
 (B) *Aspergillus fumigatus*
 (C) *Malassezia furfur*
 (D) Espécies de *Mucor*
- 303.** Células fúngicas que se reproduzem por brotamento são observadas nos tecidos infectados de pacientes com
 (A) Candidíase, criptococose e esporotricose
 (B) Micetoma, candidíase e mucormicose
 (C) Tinea corporis, tinea unguium e tinea versicolor
 (D) Esporotricose, micetoma e aspergilose
- 304.** A infecção por um dermatófito é MAIS frequentemente associada a
 (A) Ao uso de fármacos injetáveis
 (B) À inalação do organismo a partir de fezes contaminadas de aves
 (C) À adesão do organismo à pele úmida por transpiração
 (D) À transmissão fecal-oral
- 305.** A aspergilose é reconhecida nos tecidos pela presença de
 (A) Células com brotamento
 (B) Hifas septadas
 (C) Grânulos metacromáticos
 (D) Pseudo-hifas
- 306.** Qual das alternativas a seguir NÃO é característica da histoplasose?
 (A) Transmissão interpessoal
 (B) Distribuição geográfica específica
 (C) Leveduras no tecido
 (D) Fase micelial no solo
- 307.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes à mucormicose, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) Os fungos responsáveis pela mucormicose são transmitidos por esporos assexuados disseminados pelo ar.
 (B) Cortes de tecidos de um paciente com mucormicose exibem leveduras com brotamento.
 (C) Hifas tipicamente crescem em vasos sanguíneos e causam necrose de tecidos.
 (D) A cetoadicose em pacientes diabéticos é um fator predisponente à mucormicose.
- 308.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes a fungos, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) Leveduras são fungos que se reproduzem por brotamento.
 (B) Bolores são fungos que exibem filamentos alongados, denominados hifas.
 (C) Fungos com dimorfismo térmico apresentam-se como leveduras a 37°C e como bolores a 25°C.
 (D) Tanto leveduras como bolores possuem parede celular composta por peptidoglicano.
- 309.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes às leveduras, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) Leveduras apresentam quitina em sua parede celular e ergosterol na membrana celular.
 (B) Leveduras formam ascósporos quando invadem os tecidos.

- (C) Leveduras apresentam núcleos eucarióticos e contêm mitocôndrias no citoplasma.
 (D) Leveduras não produzem endotoxina ou exotoxinas.
- 310.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes a fungos e protozoários, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) Fungos e protozoários são organismos eucarióticos.
 (B) Fungos possuem parede celular, ao contrário dos protozoários.
 (C) Fungos e protozoários utilizam flagelos como órgão de motilidade.
 (D) Fungos e protozoários geram energia em mitocôndrias.
- 311.** Suspeita-se que a doença de um paciente pode ser causada por *Cryptococcus neoformans*. Qual dos seguintes achados seria MAIS útil para o estabelecimento do diagnóstico?
 (A) Um teste de aglutinação heterofílica positivo para a presença de antígenos
 (B) Um histórico de viagem recente para a região do vale do rio Mississippi
 (C) A observação de células capsuladas com brotamento no liquor
 (D) Recuperação de um organismo acidorresistente a partir do escarro do paciente
- 312.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Candida albicans*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) *C. albicans* é uma levedura com brotamento que forma pseudo-hifas quando invade o tecido.
 (B) *C. albicans* é transmitida principalmente por aerossol respiratório.
 (C) *C. albicans* causa monilíase.
 (D) A deficiência da imunidade mediada por células é um importante fator predisponente à doença.
- 313.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Coccidioides immitis*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) A fase miceliana do organismo desenvolve-se principalmente no solo, o qual consiste em seu hábitat natural.
 (B) No corpo, são formadas esférulas contendo endósporos.
 (C) Um aumento no título de anticorpos fixadores do complemento indica doença disseminada.
 (D) A maioria das infecções é sintomática e requer tratamento com anfotericina B.
- 314.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Histoplasma capsulatum*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) O hábitat natural de *H. capsulatum* é o solo, onde cresce na forma de bolor.
 (B) *H. capsulatum* é transmitido por conídios disseminados pelo ar, e o sítio inicial de infecção é o pulmão.
 (C) No interior do corpo, *H. capsulatum* cresce principalmente de forma intracelular, em macrófagos.
 (D) A imunidade passiva na forma de anticorpos de alto título deve ser administrada aos indivíduos expostos.
- 315.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Coccidioides immitis*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) *C. immitis* é um fungo dimórfico.
 (B) *C. immitis* é adquirido pela inalação de artrósporos.
 (C) A resistência à anfotericina B é mediada por plasmídeos.
 (D) A infecção ocorre principalmente nos estados do sudoeste e da Califórnia
- 316.** Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Blastomyces dermatitidis*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) Na América do Norte, *B. dermatitidis* cresce no solo na forma de bolor.
 (B) *B. dermatitidis* é um fungo dimórfico que forma células de leveduras no tecido.
 (C) A infecção por *B. dermatitidis* é comumente diagnosticada por testes sorológicos, uma vez que o organismo não cresce em cultura.
 (D) *B. dermatitidis* causa lesões cutâneas granulomatosas.
- 317.** *Aspergillus fumigatus* pode estar envolvido em uma variedade de condições clínicas. Qual das condições a seguir exibe MENOR probabilidade de ocorrer?
 (A) Invasão de tecidos em um hospedeiro imunocomprometido
 (B) Alergia após a inalação de partículas fúngicas transmitidas pelo ar
 (C) Colonização de cavidades tuberculosas no pulmão
 (D) Monilíase

Respostas (Questões 295-317)

295 (A)	300 (B)	305 (B)	310 (C)	314 (D)
296 (B)	301 (C)	306 (A)	311 (C)	315 (C)
297 (B)	302 (C)	307 (B)	312 (B)	316 (C)
298 (C)	303 (A)	308 (D)	313 (D)	317 (D)
299 (A)	304 (C)	309 (B)		

INSTRUÇÕES (Questões 318-325): Selecione a ÚNICA opção das letras que está associada de forma MAIS próxima aos itens numerados. Cada letra pode ser selecionada uma vez, mais de uma vez, ou, inclusive, não ser selecionada.

Questões 318-321

- (A) *Histoplasma capsulatum*
 (B) *Candida albicans*
 (C) *Aspergillus fumigatus*
 (D) *Sporothrix schenckii*

318. Levedura com brotamento, membro da microbiota normal da vagina
 319. Organismo dimórfico, transmitido por trauma à pele
 320. Fungo dimórfico tipicamente adquirido pela inalação de esporos assexuados
 321. Bolor responsável por pneumonia em pacientes imunocomprometidos

Questões 322-325

- (A) *Coccidioides immitis*
 (B) *Rhizopus nigricans*
 (C) *Blastomyces dermatitidis*
 (D) *Cryptococcus neoformans*

322. Levedura adquirida por inalação, responsável por meningite, principalmente em pacientes imunocomprometidos.

323. Bolor que invade os vasos sanguíneos, principalmente em pacientes com cetoacidose diabética.
 324. Fungo dimórfico adquirido por inalação por indivíduos que residem em determinadas regiões dos estados do sudoeste dos Estados Unidos.
 325. Fungo dimórfico responsável por lesões cutâneas granulomatosas em indivíduos que residem na América do Norte.

Respostas (Questões 318-325)

- 318 (B) 320 (A) 322 (D) 324 (A) 325 (C)
 319 (D) 321 (C) 323 (B)

Parasitologia

INSTRUÇÕES (Questões 326-352): Selecione a resposta MAIS adequada para cada questão.

326. Crianças em creches nos Estados Unidos exibem uma alta taxa de infecção por qual dos organismos a seguir?
 (A) *Ascaris lumbricoides*
 (B) *Entamoeba histolytica*
 (C) *Enterobius vermicularis*
 (D) *Necator americanus*
327. A principal localização anatômica da inflamação causada por *Schistosoma mansoni* consiste em
 (A) Alvéolos pulmonares
 (B) Vênulas intestinais
 (C) Túbulos renais
 (D) Medula óssea
328. Na malária, a forma de plasmódios transmitida do mosquito aos humanos é o
 (A) Esporozoíto
 (B) Gametócito
 (C) Merozoíto
 (D) Hipnozoíto
329. Qual dos protozoários a seguir infecta principalmente macrófagos?
 (A) *Plasmodium vivax*
 (B) *Leishmania donovani*
 (C) *Trypanosoma cruzi*
 (D) *Trichomonas vaginalis*
330. Cada um dos parasitas a seguir listadas possui um hospedeiro intermediário como parte de seu ciclo de vida, EXCETO:
 (A) *Trichomonas vaginalis*
 (B) *Taenia solium*
 (C) *Echinococcus granulosus*

- (D) *Toxoplasma gondii*
331. Cada um dos parasitas a seguir atravessa o pulmão durante a infecção humana, À EXCEÇÃO DE:
 (A) *Strongyloides stercoralis*
 (B) *Necator americanus*
 (C) *Wuchereria bancrofti*
 (D) *Ascaris lumbricoides*
332. Cada um dos parasitas a seguir é transmitido por moscas, À EXCEÇÃO DE:
 (A) *Schistosoma mansoni*
 (B) *Onchocerca volvulus*
 (C) *Trypanosoma gambiense*
 (D) *Loa loa*
333. Cada um dos parasitas a seguir é transmitido por mosquitos, À EXCEÇÃO DE:
 (A) *Leishmania donovani*
 (B) *Wuchereria bancrofti*
 (C) *Plasmodium vivax*
 (D) *Plasmodium falciparum*
334. Porcos e cães são fontes de infecção humana por todos os parasitas abaixo, À EXCEÇÃO DE:
 (A) *Echinococcus granulosus*
 (B) *Taenia solium*
 (C) *Ascaris lumbricoides*
 (D) *Trichinella spiralis*
335. Cada um dos parasitas a seguir é transmitido pela ingestão de peixes ou frutos do mar malcozidos, À EXCEÇÃO DE:
 (A) *Diphyllobothrium latum*
 (B) *Ancylostoma duodenale*
 (C) *Paragonimus westermani*
 (D) *Clonorchis sinensis*

336. O diagnóstico laboratorial de um paciente suspeito de apresentar abscesso hepático devido a *Entamoeba histolytica* deve incluir:
- (A) Exame de fezes e teste de hemaglutinação indireta.
 - (B) Exame de fezes e esfregaço de sangue.
 - (C) Teste de hemaglutinação indireta e teste cutâneo.
 - (D) Xenodiagnóstico e teste do cordão.
337. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Toxoplasma gondii*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) *T. gondii* pode ser transmitido ao feto através da placenta.
 - (B) *T. gondii* pode ser transmitido por fezes de gato.
 - (C) *T. gondii* pode causar encefalite em pacientes imunocomprometidos.
 - (D) *T. gondii* pode ser diagnosticado a partir da observação de trofozoítos nas fezes.
338. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Giardia lamblia*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) *G. lamblia* apresenta os estágios de trofozoíto e cisto em seu ciclo de vida.
 - (B) *G. lamblia* é transmitida pela via fecal-oral a partir de fontes humanas e animais.
 - (C) *G. lamblia* causa anemia hemolítica.
 - (D) *G. lamblia* pode ser diagnosticada pelo teste do cordão.
339. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à malária, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) O mosquito *Anopheles* fêmea é o vetor.
 - (B) Precocemente na infecção, esporozoítos penetram nos hepatócitos.
 - (C) A liberação de merozoítos pelas hemácias causa febre e calafrios periódicos.
 - (D) O principal sítio da formação de gametócitos é o trato intestinal humano.
340. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Trichomonas vaginalis*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) *T. vaginalis* é transmitida sexualmente.
 - (B) *T. vaginalis* pode ser diagnosticada pela visualização de trofozoítos.
 - (C) *T. vaginalis* pode ser tratada efetivamente com metronidazol.
 - (D) *T. vaginalis* causa diarreia sanguinolenta.
341. Qual dos seguintes agentes é utilizado na prevenção da malária?
- (A) Mebendazol
 - (B) Cloroquina
 - (C) Vacina inativada
 - (D) Praziquantel
342. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Pneumocystis carinii*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Infecções por *P. carinii* envolvem principalmente o trato respiratório.
 - (B) *P. carinii* pode ser diagnosticado pela observação de cistos nos tecidos.
 - (C) As infecções por *P. carinii* são sintomáticas, principalmente em pacientes imunocomprometidos.
 - (D) As infecções por *P. carinii* podem ser prevenidas pela administração oral de penicilina.
343. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Trypanosoma cruzi*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) *T. cruzi* é transmitido pelo barbeiro.
 - (B) *T. cruzi* ocorre principalmente na África tropical.
 - (C) *T. cruzi* pode ser diagnosticado pela observação de tripomastigotas em um esfregaço de sangue.
 - (D) *T. cruzi* tipicamente afeta o músculo cardíaco, levando à insuficiência cardíaca.
344. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à doença do sono, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A doença do sono é causada por um tripanossoma.
 - (B) A doença do sono é transmitida por moscas tsé-tsé.
 - (C) A doença do sono pode ser diagnosticada pela observação dos ovos nas fezes.
 - (D) A doença do sono ocorre principalmente na África tropical.
345. Cada uma das afirmações a seguir, referentes ao calazar, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Calazar é causado por *Leishmania donovani*.
 - (B) Calazar é transmitido pela picada de mosquitos pólvora.
 - (C) Calazar ocorre principalmente na América Latina rural.
 - (D) Calazar pode ser diagnosticado pela observação de amastigotas na medula óssea.
346. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Diphyllobothrium latum*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) *D. latum* é transmitido por peixe malcozido.
 - (B) *D. latum* apresenta ovos operculados.
 - (C) Crustáceos (copépodos) são hospedeiros intermediários de *D. latum*.
 - (D) *D. latum* apresenta escólex com um círculo de ganchos.
347. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à doença cística hidática, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A doença é causada por *Echinococcus granulosus*.
 - (B) Os cistos ocorrem principalmente no fígado.
 - (C) A doença é causada por um parasita cuja a forma adulta desenvolve-se nos intestinos de cães.
 - (D) A doença ocorre principalmente na África tropical.
348. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Schistosoma haematobium*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) *S. haematobium* é adquirido por humanos quando cercárias penetram na pele.
 - (B) Caramujos são hospedeiros intermediários de *S. haematobium*.

- (C) Os ovos de *S. haematobium* não apresentam espinhas.
 (D) A infecção por *S. haematobium* predispõe ao carcinoma de bexiga.
349. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à infecção por ancilóstomo, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) A infecção por ancilóstomo pode causar anemia.
 (B) A infecção por ancilóstomo é adquirida por humanos quando larvas filariformes penetram na pele.
 (C) A infecção por ancilóstomo é causada por *Necator americanus*.
 (D) A infecção por ancilóstomo pode ser diagnosticada pela observação do trofozoíto nas fezes.
350. Cada uma das afirmações a seguir, referentes a *Ascaris lumbricoides*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) *A. lumbricoides* é um dos maiores nematódeos.
 (B) *A. lumbricoides* é transmitido pela ingestão dos ovos.
 (C) Cães e gatos são hospedeiros intermediários de *A. lumbricoides*.
 (D) *A. lumbricoides* pode causar pneumonia.
351. Cada uma das afirmações a seguir, referentes *Strongyloides stercoralis*, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) *S. stercoralis* é adquirido pela ingestão dos ovos.
 (B) *S. stercoralis* realiza um ciclo de vida livre no solo.
 (C) *S. stercoralis* causa acentuada eosinofilia.
 (D) *S. stercoralis* produz larvas filariformes.
352. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à triquinose, está correta, À EXCEÇÃO DE:
 (A) A triquinose é adquirida pela ingestão de carne de porco mal cozida.
 (B) A triquinose é causada por um protozoário que exibe estágios de trofozoíto e cisto em seu ciclo de vida.
 (C) A triquinose pode ser diagnosticada pela observação de cistos em espécimes de biópsia muscular.
 (D) A eosinofilia é um achado proeminente.

Respostas (Questões 326-352)

- | | | | | |
|---------|---------|---------|---------|---------|
| 326 (C) | 332 (A) | 338 (C) | 343 (B) | 348 (C) |
| 327 (B) | 333 (A) | 339 (D) | 344 (C) | 349 (D) |
| 328 (A) | 334 (C) | 340 (D) | 345 (C) | 350 (C) |
| 329 (B) | 335 (B) | 341 (B) | 346 (D) | 351 (A) |
| 330 (A) | 336 (A) | 342 (D) | 347 (D) | 352 (B) |
| 331 (C) | 337 (D) | | | |

INSTRUÇÕES (Questões 353-386): Selecione a ÚNICA opção das letras que está associada de forma MAIS próxima aos itens numerados. Cada letra pode ser selecionada uma vez, mais de uma vez, ou, inclusive, não ser selecionada.

Questões 353-360

- (A) *Dracunculus medinensis*
 (B) *Loa loa*
 (C) *Onchocerca volvulus*
 (D) *Wuchereria bancrofti*
 (E) *Toxocara canis*
353. Causa cegueira dos rios
 354. Transmitido por mosquitos
 355. Adquirido pela ingestão de água contaminada
 356. Tratamento pela extração do verme na úlcera cutânea
 357. Transmitido pela mosca-do-cervo ou mosca-da-manga
 358. Causa larva migrans visceral
 359. Causa filariose
 360. Adquirido pela ingestão de ovos do verme

Questões 361-372

- (A) *Giardia lamblia*
 (B) *Plasmodium vivax*
 (C) *Taenia saginata*
 (D) *Clonorchis sinensis*
 (E) *Enterobius vermicularis*
361. Um trematódeo (verme parasita) adquirido pela ingestão de peixe malcozido
 362. Um cestódeo (tênia) adquirido pela ingestão de carne bovina malcozida
 363. Um nematódeo (verme redondo) transmitido principalmente de uma criança a outra
 364. Um protozoário transmitido por mosquitos
 365. Um protozoário transmitido pela via fecal-oral
 366. Afeta principalmente os dutos biliares
 367. Causa diarreia como sintoma mais proeminente
 368. Causa prurido perianal como o sintoma mais proeminente
 369. Causa febre, calafrios e anemia
 370. Pode ser tratado com metronidazol
 371. Pode ser tratado com mebendazol ou pamoato de pirantel
 372. Pode ser tratado com cloroquina e primaquina

Questões 373-386

- (A) *Entamoeba histolytica*
 (B) *Plasmodium falciparum*
 (C) *Taenia solium*
 (D) *Paragonimus westermani*
 (E) *Strongyloides stercoralis*
373. Um cestódeo (tênia) adquirido pela ingestão de carne de porco malcozida
 374. Um nematódeo (verme redondo) adquirido quando larvas filárias penetram na pele
 375. Um protozoário transmitido pela via fecal-oral
 376. Um trematódeo (verme parasita) adquirido pela ingestão de carne de caranguejo malcozida
 377. Um protozoário que infecta hemácias
 378. Diagnóstico laboratorial baseado na observação de ovos no escarro

379. Causa cisticercose em humanos.
 380. Ocorrem linhagens resistentes à cloroquina.
 381. Ocorre autoinfecção em humanos, especialmente em pacientes imunocomprometidos.
 382. Causa febre hemoglobinúrica.
 383. Causa diarreia sanguinolenta e abscessos hepáticos.
 384. Produz gametócitos em “forma de banana”.
 385. Produz cistos com quatro núcleos.
 386. Apresenta escólex com ventosas e um círculo de gan-
 chos.

Respostas (Questões 353-386)

353 (C)	360 (E)	367 (A)	374 (E)	381 (E)
354 (D)	361 (D)	368 (E)	375 (A)	382 (B)
355 (A)	362 (C)	369 (B)	376 (D)	383 (A)
356 (A)	363 (E)	370 (A)	377 (B)	384 (B)
357 (B)	364 (B)	371 (E)	378 (D)	385 (A)
358 (E)	365 (A)	372 (B)	379 (C)	386 (C)
359 (D)	366 (D)	373 (C)	380 (B)	

Imunologia

INSTRUÇÕES (Questões 387-474): Selecione a resposta MAIS adequada para cada questão.

387. Que categoria de hipersensibilidade MELHOR descreve a doença hemolítica do recém-nascido causada por incompatibilidade de Rh?
 (A) Atópica ou anafilática
 (B) Citotóxica
 (C) Por complexo imune
 (D) Tardia
388. A principal diferença entre a hipersensibilidade citotóxica (tipo II) e por complexo imune (tipo III) é:
 (A) A classe (isotipo) dos anticorpos
 (B) O sítio onde os complexos anticorpo-antígeno são formados
 (C) A participação do complemento
 (D) A participação de células T
389. Um criança picada por uma abelha apresenta insuficiência respiratória em minutos e torna-se inconsciente. Essa reação provavelmente resulta de
 (A) Anticorpos IgE
 (B) Anticorpos IgG
 (C) Células T sensibilizadas
 (D) Complemento
 (E) Anticorpos IgM
390. Um paciente com febre reumática desenvolve faringite, a partir da qual estreptococos beta-hemolíticos são cultivados. O paciente inicia o tratamento com penicilina e a faringite regride em alguns dias. Contudo, sete dias após o início da terapia com penicilina o paciente apresenta febre de 39,5°C, erupção generalizada e proteinúria. Este quadro resultou MAIS provavelmente de:
 (A) Recorrência da febre reumática
 (B) Uma doença infecciosa distinta
 (C) Uma resposta de IgE à penicilina
 (D) Uma resposta de IgG-IgM à penicilina
 (E) Uma reação de hipersensibilidade tardia à penicilina
391. Um espécime de biópsia renal obtido de um paciente com glomerulonefrite aguda e corado com anticorpo anti-IgG humano conjugado à fluoresceína possivelmente exibirá
 (A) Ausência de fluorescência
 (B) Fluorescência uniforme da membrana basal glomerular
 (C) Fluorescência dispersa, irregular da membrana basal glomerular
 (D) Células B fluorescentes
 (E) Macrófagos fluorescentes
392. Um paciente com asma severa não apresenta melhora com anti-histamínicos. Os sintomas são MAIS provavelmente causados por
 (A) Interleucina-2
 (B) Substância de reação lenta A (leucotrienos)
 (C) Serotonina
 (D) Bradicinina
393. A hipersensibilidade à penicilina e a hipersensibilidade ao veneno do carvalho são ambas
 (A) Mediadas por anticorpos IgE
 (B) Mediadas por anticorpos IgG e IgM
 (C) Iniciadas por haptenos
 (D) Iniciadas por células Th-2
394. Um receptor de rim com compatibilidade de dois haplótipos MHC de um parente ainda requer imunossupressão para prevenir a rejeição de enxerto porque
 (A) A doença enxerto-*versus*-hospedeiro representa um problema.
 (B) Antígenos do MHC de classe II não serão compatíveis.
 (C) Antígenos minoritários de histocompatibilidade não serão compatíveis.
 (D) Componentes do complemento não serão compatíveis.
395. O transplante de medula óssea em pacientes imunocomprometidos apresenta que relevante problema?

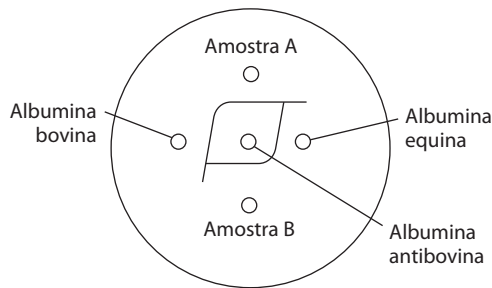
- (A) Doença enxerto-*versus*-hospedeiro potencialmente letal
 (B) Alto risco de leucemia de células T
 (C) Incapacidade de uso de um doador vivo
 (D) Hipersensibilidade tardia
396. Qual o papel das proteínas do MHC de classe II nas células doadoras na rejeição de enxertos
 (A) Elas são os receptores de interleucina-2, a qual é produzida por macrófagos quando atacam as células doadoras
 (B) Elas são reconhecidas por células T auxiliares, que então ativam as células T citotóxicas para matar as células doadoras
 (C) Induzem a produção de anticorpos bloqueadores que protegem o enxerto
 (D) Induzem IgEs que medeiam a rejeição ao enxerto
397. Enxerto entre indivíduos geneticamente idênticos (i.e., gêmeos idênticos)
 (A) São rejeitados lentamente como um resultado de antígenos minoritários de histocompatibilidade.
 (B) Estão sujeitos à rejeição hiperaguda.
 (C) Não são rejeitados, mesmo sem imunossupressão.
 (D) Não são rejeitados quando um rim é enxertado, embora enxertos cutâneos o sejam.
398. A penicilina é um hapteno em humanos e camundongos. Para explorar a relação hapteno-carreador, um camundongo foi injetado com penicilina covalentemente ligada à soroalbumina bovina e, simultaneamente, com albumina de ovo, à qual não foi ligada à penicilina. Das alternativas a seguir, qual induzirá uma resposta secundária à penicilina quando injetada no camundongo após um mês?
 (A) Penicilina
 (B) Penicilina ligada à albumina do ovo
 (C) Albumina do ovo
 (D) Soroalbumina bovina
399. A AIDS é causada por um retrovírus humano que mata
 (A) Linfócitos B
 (B) Células-tronco de linfócitos
 (C) Linfócitos T CD4-positivos
 (D) Linfócitos T CD8-positivos
400. Tumores induzidos quimicamente apresentam antígenos de transplantes associados a tumores que
 (A) São sempre idênticos para um determinado agente carcinogênico.
 (B) São distintos no caso de dois tumores de tipo histológico diferente, mesmo quando induzidos pelo mesmo agente carcinogênico.
 (C) São antígenos muito potentes.
 (D) Não induzem uma resposta imune.
401. Poliomavírus (um vírus de DNA) causa tumores em “camundongos nus” (camundongos nus são atímicos devido a um defeito genético), porém não em camundongos normais. A MELHOR interpretação reside no fato de que
 (A) Macrófagos são requeridos para a rejeição de tumores induzidos por poliomavírus.
 (B) Células *natural killer* podem rejeitar tumores induzidos por poliomavírus sem o auxílio de linfócitos T.
 (C) Linfócitos T desempenham um papel importante na rejeição de tumores induzidos por poliomavírus.
 (D) Linfócitos B não desempenham papel na rejeição de tumores induzidos por poliomavírus.
402. C3 é clivado pela C3 convertase, formando C3a e C3b. C3b está envolvido em todas as alternativas a seguir, À EXCEÇÃO DE:
 (A) Alteração da permeabilidade vascular
 (B) Promoção da fagocitose
 (C) Formação de C3 convertase na via alternativa
 (D) Formação de C5 convertase
403. Após ligar-se a seu antígeno específico, um linfócito B pode modificar
 (A) Seu isotipo de cadeia leve da imunoglobulina
 (B) Sua classe de cadeia pesada da imunoglobulina
 (C) Sua região variável da cadeia pesada da imunoglobulina
 (D) Sua região constante da cadeia leve da imunoglobulina
404. A diversidade é uma importante característica do sistema imune. Qual das afirmações está INCORRETA?
 (A) Seres humanos são capazes de produzir anticorpos com aproximadamente 10^8 combinações distintas de $V_H X V_L$.
 (B) Uma única célula pode sintetizar anticorpos IgM e então trocar para anticorpos IgA.
 (C) A célula-tronco hematopoietica carrega o potencial genético de criar mais de 10^4 genes de imunoglobulinas.
 (D) Um único linfócito B pode produzir anticorpos de várias especificidades distintas, embora um plasmócito seja monoespecífico.
405. C3a e C5a podem causar
 (A) Lise bacteriana
 (B) Permeabilidade vascular
 (C) Fagocitose de bactérias revestidas por IgE
 (D) Agregação de C4 e C2
406. Neutrófilos são atraídos a uma região infectada por
 (A) IgM
 (B) C1
 (C) C5a
 (D) C8
407. Fixação do complemento refere-se à
 (A) Ingestão de bactérias revestidas por C3b pelos macrófagos
 (B) Destruição do complemento no soro pelo aquecimento a 56°C por 30 minutos

- (C) Ligação de componentes do complemento por complexos antígeno-anticorpo
(D) Interação de C3b com mastócitos
408. A via clássica do complemento é inibida pela interação de C1 com
(A) Antígeno
(B) Fator B
(C) Complexos antígeno-IgG
(D) Lipopolissacarídeos bacterianos
409. Pacientes com concentrações de C3 severamente reduzidas tendem a apresentar
(A) Maior número de infecções virais severas
(B) Maior número de infecções bacterianas severas
(C) Baixas concentrações de gamaglobulinas
(D) Frequentes episódios de anemia hemolítica
410. Indivíduos com deficiência genética de C6 apresentam
(A) Menor resistência a infecções virais
(B) Reações de hipersensibilidade intensificadas
(C) Maior frequência de câncer
(D) Menor resistência à bacteriemia por *Neisseria*
411. Células *natural killer* são
(A) Células B capazes de matar na ausência de complemento
(B) Células T citotóxicas
(C) Aumentadas pela imunização
(D) Capazes de matar células infectadas por vírus sem sensibilização prévia
412. Um teste cutâneo de tuberculina positivo (uma reação de hipersensibilidade tardia) indica que
(A) Ocorreu uma resposta imune humoral.
(B) Ocorreu uma resposta imune mediada por células.
(C) Os sistemas de células T e de células B encontram-se funcionais.
(D) Apenas o sistema de células B encontra-se funcional.
413. A reação contra o veneno da hera ou veneno do carvalho é
(A) Uma resposta mediada por IgG
(B) Uma resposta mediada IgE
(C) Uma resposta mediada por células
(D) Uma reação de Arthus
414. Uma criança perturba um ninho de vespas, sofre várias picadas e, em minutos, entra em choque, manifestando insuficiência respiratória e colapso vascular. Esse quadro é MAIS provavelmente decorrente de
(A) Anafilaxia sistêmica
(B) Doença do soro
(C) Reação de Arthus
(D) Hipersensibilidade citotóxica
415. “Mudança de isotipo” de classes de imunoglobulinas por células B envolve
(A) Inserção simultânea de genes V_H adjacentes a cada gene C_H
(B) Inserção sucessiva de um único gene V_H adjacente a genes C_H distintos
(C) Ativação de genes homólogos no cromossomo 6
(D) Mudança dos tipos de cadeia leve (kappa e lambda)
416. Quais dos seguintes pares de genes estão ligados em um único cromossomo?
(A) Gene V da cadeia lambda e gene C da cadeia kappa
(B) Gene C da cadeia gama e gene C da cadeia kappa
(C) Gene V da cadeia lambda e gene V da cadeia pesada
(D) Gene C da cadeia gama e gene C da cadeia alfa
417. Determinantes idiotípicos estão localizados no interior de
(A) Regiões hipervariáveis das cadeias leves e pesadas
(B) Regiões constantes de cadeias leves
(C) Regiões constantes de cadeias pesadas
(D) Região da dobradiça
418. Qual o período de tempo requerido para uma resposta imune primária em um humano adulto produzir níveis detectáveis de anticorpos no sangue?
(A) 12 horas
(B) 3 dias
(C) 1 semana
(D) 3 semanas
419. As IgM e IgD de membrana na superfície de uma célula B individual
(A) Apresentam cadeias pesadas idênticas, mas cadeias leves distintas.
(B) São idênticas, exceto por suas regiões C_H .
(C) São idênticas, exceto por suas regiões V_H .
(D) Apresentam regiões V_H e V_L distintas.
420. Durante a maturação de um linfócito B, a primeira cadeia pesada de imunoglobulina a ser sintetizada é a
(A) Cadeia mu
(B) Cadeia gama
(C) Cadeia epsilon
(D) Cadeia alfa
421. Na resposta imune a um conjugado hapteno-proteína, para obter-se anticorpos anti-hapteno é essencial que
(A) O hapteno seja reconhecido por células T auxiliares.
(B) A proteína seja reconhecida por células T auxiliares.
(C) A proteína seja reconhecida por células B.
(D) O hapteno seja reconhecido por células T supressoras.
422. Na determinação das concentrações de insulina sérica por radioimunensaio, qual das alternativas a seguir NÃO é necessária?
(A) Insulina marcada por isótopo
(B) Anticorpo anti-insulina produzido em cabras

- (C) Anti gamaglobulina de cabra produzida em coelhos
 (D) Anticorpo anti-insulina marcado por isótopo produzido em cabras
423. Qual das sequências a seguir é apropriada para testar um paciente quanto a anticorpos contra o vírus da AIDS com um procedimento de ELISA? (O ensaio é realizado em uma placa de plástico, com uma etapa de incubação e lavagem após cada adição, exceto a última.)
 (A) Soro do paciente/substrato enzimático/antígeno de HIV/anticorpo contra HIV marcado com enzima
 (B) Antígeno de HIV/soro do paciente/anticorpo contra gamaglobulina humana marcado com enzima/substrato enzimático
 (C) Anticorpo contra gamaglobulina humana marcado com enzima/soro do paciente/antígeno de HIV/substrato enzimático
 (D) Anticorpo contra HIV marcado com enzima/antígeno de HIV/soro do paciente/substrato enzimático
424. O MELHOR método para demonstrar IgGs na membrana basal glomerular em uma seção de tecido renal é o
 (A) Teste de precipitina
 (B) Teste de fixação do complemento
 (C) Teste de aglutinação
 (D) Teste indireto com anticorpos fluorescentes
425. Uma mulher apresentou febre alta, hipotensão e eritema macular difuso. Uma vez que todas as culturas não resultaram em crescimento bacteriano, foi realizado o diagnóstico de síndrome do choque tóxico. Considerando o mecanismo pelo qual a toxina causa essa doença, qual das alternativas a seguir é a MENOS precisa?
 (A) A toxina não é processada no interior do macrófago.
 (B) A toxina liga-se à proteína do MHC de classe II e ao receptor de célula T.
 (C) A toxina ativa diversas células T CD4-positivas e são liberadas grandes quantidades de interleucinas.
 (D) A toxina exibe estrutura em subunidades A-B – a subunidade B liga-se a um receptor e a subunidade A penetra nas células, ativando-as.
426. Um paciente com distúrbio do sistema nervoso central recebe metildopa. Desenvolve-se anemia hemolítica, que regride rapidamente com a interrupção do fármaco. Isso consiste MAIS provavelmente em um exemplo de
 (A) Hipersensibilidade atópica
 (B) Hipersensibilidade citotóxica
 (C) Hipersensibilidade por complexo imune
 (D) Hipersensibilidade mediada por células
427. Qual das substâncias abaixo NÃO é liberada por células T auxiliares ativadas?
 (A) Interferon alfa
 (B) Interferon gama
 (C) Interleucina-2
 (D) Interleucina-4
428. Uma reação de hipersensibilidade tardia é caracterizada por
 (A) Edema sem infiltrado celular
 (B) Um infiltrado composto por neutrófilos
 (C) Um infiltrado composto por células T auxiliares e macrófagos
 (D) Um infiltrado composto por eosinófilos
429. Duas linhagens de camundongos originadas de cruzamentos distintos, A e B, são cruzadas para originar uma linhagem híbrida F₁, AB. Se uma grande dose de células esplênicas de um camundongo A adulto é injetada em um camundongo AB adulto, qual das alternativas a seguir tem MAIOR probabilidade de ocorrer? Uma explicação para responder esta questão é fornecida na página 577.
 (A) As células esplênicas serão destruídas.
 (B) As células esplênicas sobreviverão e não causarão efeito no receptor
 (C) As células esplênicas induzirão uma reação enxerto-*versus*-hospedeiro no receptor.
 (D) As células esplênicas sobreviverão e induzirão tolerância a enxertos da linhagem A no receptor.
430. Esta questão é baseada nas mesmas linhagens de camundongos descritas na questão anterior. Se células esplênicas do adulto AB são injetadas em um camundongo B recém-nascido, qual das alternativas a seguir exibe MAIOR probabilidade de ocorrer? Uma explicação para responder esta questão é fornecida na página 577.
 (A) As células esplênicas serão destruídas.
 (B) As células esplênicas sobreviverão sem qualquer efeito no receptor.
 (C) As células esplênicas induzirão uma reação enxerto-*versus*-hospedeiro no receptor.
 (D) As células esplênicas sobreviverão e induzirão tolerância a enxertos da linhagem A no receptor.
431. Os antígenos minoritários de histocompatibilidade em células
 (A) São detectados pela reação com anticorpos e complemento.
 (B) São controlados por diversos genes do complexo principal de histocompatibilidade.
 (C) Não são importantes em transplantes humanos.
 (D) Induzem reações que cumulativamente podem levar a uma potente resposta de rejeição.
432. Qual das afirmações a seguir NÃO é verdadeira em relação aos antígenos do MHC de classe I?
 (A) Eles podem ser analisados por um teste citotóxico que utiliza anticorpos e complemento.

- (B) Geralmente podem ser identificados no laboratório em poucas horas.
- (C) São controlados por pelo menos três loci gênicos no complexo principal de histocompatibilidade.
- (D) São encontrados principalmente em células B, macrófagos e células T ativadas.
433. Um antígeno encontrado em concentração relativamente alta no plasma de fetos normais e em uma alta proporção de pacientes com carcinoma progressivo de cólon consiste em
- (A) Antígeno viral
- (B) Antígeno carcinoembrionário
- (C) Alfa-fetoproteína
- (D) Antígeno heterofílico
434. Um anticorpo dirigido contra os determinantes idiotípicos de um anticorpo IgG humano reagirá com
- (A) A porção Fc da IgG
- (B) Um anticorpo IgM produzido pelo mesmo plasmócito que produziu a IgG
- (C) Todas as cadeias kappa humanas
- (D) Todas as cadeias gama humanas
435. Qual das alternativas a seguir NÃO é verdadeira em relação aos segmentos gênicos que se combinam para compor um gene de cadeia pesada?
- (A) Vários segmentos de região V são disponíveis.
- (B) Vários segmentos J e vários segmentos D são disponíveis.
- (C) Segmentos V, D e J combinam-se para codificar o sítio de ligação ao antígeno.
- (D) Um segmento V e um segmento J são pré-selecionados por um antígeno para compor a porção da região variável do gene
436. Quando complexos imunes do soro são depositados na membrana basal glomerular, o dano à membrana é causado principalmente por
- (A) Interferon gama
- (B) Fagocitose
- (C) Células T citotóxicas
- (D) Enzimas liberadas por células polimorfonucleares
437. Se um indivíduo fosse geneticamente incapaz de produzir cadeias J, que imunoglobulina(s) seria(m) afetada(s)?
- (A) IgG
- (B) IgM
- (C) IgA
- (D) IgG e IgM
- (E) IgM e IgA
438. O sítio de ligação do anticorpo é formado principalmente por
- (A) As regiões constantes de cadeias H e L
- (B) As regiões hipervariáveis de cadeias H e L
- (C) As regiões hipervariáveis de cadeias H
- (D) As regiões variáveis de cadeias H
- (E) As regiões variáveis de cadeias L
439. A classe de imunoglobulina presente em maior concentração no sangue de um recém-nascido humano é
- (A) IgG
- (B) IgM
- (C) IgA
- (D) IgD
- (E) IgE
440. Indivíduos do grupo sanguíneo tipo AB
- (A) São Rh(D) negativo.
- (B) São “receptores universais” de transfusões.
- (C) Possuem anticorpos anti-A e anti-B circulantes.
- (D) Apresentam o mesmo haplotipo.
441. Células T citotóxicas induzidas por infecção pelo vírus A matam células-alvo
- (A) Do mesmo hospedeiro infectadas por qualquer vírus.
- (B) Infectadas pelo vírus A e idênticas nos loci do MHC de classe I das células T citotóxicas.
- (C) Infectadas pelo vírus A e idênticas nos loci do MHC de classe II das células T citotóxicas.
- (D) Infectadas por um vírus distinto e idênticas nos loci do MHC de classe I das células citotóxicas.
- (E) Infectadas por um vírus distinto e idênticas nos loci do MHC de classe II das células citotóxicas.
442. Células apresentadoras de antígenos que ativam células T auxiliares devem expressar em sua superfície qual das alternativas a seguir?
- (A) IgE
- (B) Interferon gama
- (C) Antígenos do MHC de classe I
- (D) Antígenos do MHC de classe II
443. Qual das alternativas a seguir NÃO contém C3b?
- (A) C5 convertase da via clássica
- (B) C5 convertase da via alternativa
- (C) C3 convertase da via clássica
- (D) C3 convertase da via alternativa
444. Qual das afirmações a seguir NÃO é verdadeira em relação à via alternativa do complemento?
- (A) Ela pode ser desencadeada por agentes infecciosos na ausência de anticorpos.
- (B) Ela não requer C1, C2 ou C4.
- (C) Ela não pode ser iniciada, exceto quando fragmentos C3b já se encontram presentes.
- (D) Ela apresenta a mesma sequência terminal de eventos que a via clássica.
445. Na preparação de um teste de fixação do complemento para anticorpos, os reagentes devem ser adicionados em que sequência? (Ag = antígeno; Ab = anticorpo; C = complemento; EA = eritrócitos indicadores recobertos por anticorpos.)
- (A) Ag + EA + C/pausa/ + soro do paciente
- (B) C + soro do paciente + EA/ pausa/ + Ag
- (C) Ag + soro do paciente + EA/ pausa/ + C
- (D) Ag + soro do paciente + C/pausa/ + EA

446. Proteínas de duas amostras de sangue animal, A e B, foram testadas pelo teste por difusão dupla (Ouchterlony) em ágar contra anticorpos de albumina bovina. Que amostra(s) contém(êm) sangue equino? Uma explicação para responder esta questão é fornecida na página 578.



- (A) Amostra A
 - (B) Amostra B
 - (C) Ambas as amostras
 - (D) Nenhuma das amostras
447. O complemento lisa as células por
- (A) Digestão enzimática da membrana celular
 - (B) Ativação de adenilato ciclase
 - (C) Inserção de proteínas do complemento na membrana celular
 - (D) Inibição do fator de alongação 2
448. A rejeição de enxertos e de tumores é mediada principalmente por
- (A) Anticorpos não fixadores do complemento
 - (B) Células fagocitárias
 - (C) Células T auxiliares
 - (D) Células T citotóxicas
449. Qual das propriedades a seguir, referentes aos anticorpos, NÃO é dependente da estrutura da região constante da cadeia pesada?
- (A) Capacidade de atravessar a placenta
 - (B) Isotipo (classe)
 - (C) Capacidade de fixar o complemento
 - (D) Afinidade pelo antígeno
450. Em qual das situações a seguir listadas haveria MAIOR probabilidade de ocorrer uma reação enxerto-versus-hospedeiro? (As linhagens A e B de camundongos são submetidas a vários cruzamentos; AB é um híbrido F_1 entre a linhagem A e a linhagem B.)
- (A) Células esplênicas de recém-nascido da linhagem A injetadas em um adulto da linhagem B
 - (B) Células esplênicas de adulto da linhagem A irradiado com raio-X injetadas em um adulto da linhagem B
 - (C) Células esplênicas de adulto da linhagem A injetadas em um adulto da linhagem AB irradiado com raio-X
 - (D) Células esplênicas de adulto da linhagem AB injetadas em um recém-nascido da linhagem A

451. Em uma cultura mista de linfócitos, os linfócitos do indivíduo X, homocigoto para o alelo HLA-Dw7, são irradiados e então cultivados com linfócitos do indivíduo Z. Observa-se que a síntese de DNA NÃO é estimulada. A conclusão apropriada é que
- (A) O indivíduo Z é homocigoto para HLA-Dw7
 - (B) O indivíduo Z é homocigoto ou heterocigoto para HLA-Dw7
 - (C) O indivíduo Z é heterocigoto para HLA-Dw7
 - (D) O indivíduo Z não carrega o alelo HLA-Dw7
452. Um paciente submetido a um teste cutâneo com derivado proteico purificado (PPD) para determinar exposição prévia a *Mycobacterium tuberculosis* desenvolve induração no sítio do teste cutâneo após 48 horas. Histologicamente, o sítio da reação exibirá com MAIOR probabilidade
- (A) Eosinófilos
 - (B) Neutrófilos
 - (C) Células T auxiliares e macrófagos
 - (D) Células B
453. A doença hemolítica do recém-nascido, causada por incompatibilidade do grupo sanguíneo Rh, requer a entrada de anticorpos maternos na corrente sanguínea fetal. Assim, o mediador desta doença é
- (A) Anticorpo IgE
 - (B) Anticorpo IgG
 - (C) Anticorpo IgM
 - (D) Anticorpo IgA
454. Uma mulher Rh-negativa casou com um homem Rh-positivo heterocigoto e teve três filhos. A probabilidade de as três crianças serem Rh positivo é de
- (A) 1:2
 - (B) 1:4
 - (C) 1:8
 - (D) Zero
455. Qual das afirmações a seguir MELHOR explica a relação entre a inflamação cardíaca (cardite) e a infecção por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A?
- (A) Antígenos estreptocócicos induzem anticorpos que reagem de forma cruzada com o tecido cardíaco.
 - (B) Estreptococos são ativadores policlonais de células B.
 - (C) Antígenos estreptocócicos ligam-se a IgE na superfície do tecido cardíaco, havendo liberação de histamina.
 - (D) Estreptococos são ingeridos por neutrófilos que liberam proteases, as quais danificam o tecido cardíaco.
456. Um paciente foi acometido por uma doença viral há 10 dias. O exame laboratorial revela que os anticorpos do paciente contra tal vírus exibem uma proporção elevada entre IgM e IgG. Qual a conclusão a que se pode chegar?
- (A) É improvável que o paciente tenha sido exposto anteriormente a esse organismo.

- (B) O paciente tem predisposição a reações de hipersensibilidade mediada por IgE.
(C) A informação dada é irrelevante quanto à exposição prévia ao antígeno.
(D) É provável que o paciente apresente uma doença autoimune.
457. Se é medida a capacidade de as células T citotóxicas matarem células alvo infectadas pelo vírus X de um indivíduo HLA-B27, qual das afirmações a seguir está CORRETA?
(A) Qualquer célula alvo infectada pelo vírus X será morta.
(B) Apenas células do tipo HLA-B27 infectadas pelo vírus X serão mortas.
(C) Qualquer célula HLA-B27 será morta.
(D) Nenhum células HLA-B27 será morta.
458. Seu paciente produz autoanticorpos contra suas próprias hemácias, levando à hemólise. Qual dos mecanismos a seguir explica a hemólise MAIS provavelmente?
(A) Perforinas das células T citotóxicas lisam as hemácias.
(B) Neutrófilos liberam proteases que lisam as hemácias.
(C) A interleucina-2 liga-se a seu receptor nas hemácias, resultando na lise das hemácias.
(D) O complemento é ativado e complexos de ataque à membrana lisam as hemácias.
459. Seu paciente é uma criança que não apresenta células T ou B detectáveis. Essa imunodeficiência resulta mais provavelmente de um defeito
(A) No timo
(B) No equivalente da bursa
(C) Na interação célula T–célula B
(D) Nas células-tronco originadas na medula óssea
460. O papel do macrófago durante uma resposta de anticorpos consiste em
(A) Produzir anticorpos
(B) Lisar células-alvo infectadas por vírus
(C) Ativar células T citotóxicas
(D) Processar o antígeno e apresentá-lo
461. A base estrutural da especificidade de antígenos dos grupos sanguíneos A e B consiste em
(A) Um único resíduo de açúcar terminal
(B) Um único aminoácido terminal
(C) Múltiplas diferenças na porção carboidrato
(D) Múltiplas diferenças na porção proteica
462. O complemento pode intensificar a fagocitose devido à presença nos macrófagos e neutrófilos de receptores para
(A) Fator D
(B) C3b
(C) C6
(D) Properdina
463. A principal vantagem da imunização passiva em relação à imunização ativa é que
(A) Pode ser administrada por via oral.
(B) Confere anticorpos mais rapidamente.
(C) Anticorpos persistem por um período mais longo.
(D) Contém principalmente IgM.
464. Em 15 de janeiro, uma paciente desenvolveu uma enfermidade sugestiva de gripe, que perdurou por uma semana. Em 20 de fevereiro, ela apresentou uma doença similar. Ela não foi submetida à imunização contra gripe durante esse período. Seu título de inibição da hemaglutinação contra influenzavírus A foi de 10 em 18 de janeiro, 40 em 30 de janeiro e 320 em 20 de fevereiro. Qual das afirmações a seguir corresponde à interpretação MAIS apropriada?
(A) Em 15 de janeiro, a paciente foi acometida por influenza A.
(B) Em 20 de fevereiro, a paciente foi acometida por influenza A.
(C) A paciente não foi infectada por influenzavírus.
(D) A paciente apresenta uma doença autoimune.
465. Um indivíduo heterozigoto para alotipos Gm contém duas formas alélicas de IgG no soro, mas linfócitos individuais produzem apenas uma das duas formas. Este fenômeno, conhecido como “exclusão alélica”, é consistente com
(A) Um rearranjo de um gene de cadeia pesada em apenas um cromossomo em um linfócito
(B) Rearranjos de genes de cadeia pesada em ambos os cromossomos em um linfócitos
(C) Um rearranjo de um gene de cadeia leve em apenas um cromossomo em um linfócito
(D) Rearranjos de genes de cadeia leve em ambos os cromossomos em um linfócitos
466. Cada uma das afirmações a seguir, referentes às proteínas do MHC de classe I, está correta. À EXCEÇÃO DE:
(A) São proteínas da superfície celular de virtualmente todas as células.
(B) São elementos de reconhecimento para células T citotóxicas.
(C) São expressas de forma codominante.
(D) São importantes na resposta ao teste cutâneo para *Mycobacterium tuberculosis*.
467. Qual das alternativas a seguir corresponde ao MELHOR método para a redução do efeito da doença enxerto-versus-hospedeiro em um receptor de medula óssea?
(A) Compatibilizar os componentes do complemento do doador e receptor.
(B) Administrar interferon alfa.
(C) Remover as células T maduras do enxerto.
(D) Remover as células pré-B do enxerto.
468. Em relação às células Th-1 e Th-2, qual das alternativas a seguir é MENOS correta?

- (A) Células Th-1 produzem interferon gama e promovem a imunidade mediada por células.
 - (B) Células Th-2 produzem interleucina-4 e -5 e promovem a imunidade mediada por anticorpos.
 - (C) Células Th-1 e Th-2 apresentam proteínas CD3 e CD4 na membrana celular externa.
 - (D) Antes da diferenciação das células Th ingênuas em células Th-1 e Th-2, estas são duplo-positivas, isto é, produzem interferon gama e interleucina-4.
469. Cada uma das afirmações a seguir, referentes às regiões variáveis das cadeias pesadas e regiões variáveis das cadeias leves em uma determinada molécula de anticorpo, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Apresentam a mesma sequência de aminoácidos.
 - (B) Definem a especificidade pelo antígeno.
 - (C) São codificadas em cromossomos distintos.
 - (D) Contêm as regiões hipervariáveis.
470. Cada uma das afirmações a seguir, referentes às proteínas do MHC de classe II, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) São encontradas na superfície de células B e de células T.
 - (B) Apresentam alto grau de polimorfismo.
 - (C) Estão envolvidas na apresentação de antígenos por macrófagos.
 - (D) Possuem um sítio de ligação para proteínas CD4.
471. Qual das afirmações a seguir, referentes a alotipos de imunoglobulinas, está CORRETA:
- (A) Alotipos são encontrados apenas em cadeias pesadas.
 - (B) Alotipos são determinados por genes do MHC de classe I.
 - (C) Alotipos são confinados às regiões variáveis.
 - (D) Alotipos devem-se ao polimorfismo genético dentro de uma espécie.
472. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à tolerância imunológica, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) A tolerância não é antígeno-específica, isto é, a paralisia das células imunes resulta em uma incapacidade de produzir uma resposta contra diversos antígenos.
 - (B) A tolerância é mais facilmente induzida em células T que em células B.
 - (C) A tolerância é mais facilmente induzida em neonatos que em adultos.
 - (D) A tolerância é mais facilmente induzida por moléculas simples que pelas complexas.
473. Cada uma das afirmações a seguir, referentes à célula de hibridoma, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) O componente da célula esplênica confere a capacidade de formar anticorpos.
 - (B) O componente da célula de mieloma confere a capacidade de crescer indefinidamente.

- (C) O anticorpo produzido por uma célula de hibridoma consiste em IgM, uma vez que não ocorre mudança de cadeia pesada.
 - (D) O anticorpo produzido por uma célula de hibridoma é homogêneo, isto é, é dirigido contra um único epitopo.
474. Cada uma das afirmações a seguir, referentes aos haptenos, está correta, À EXCEÇÃO DE:
- (A) Um hapteno pode combinar-se com (ligar-se a) um anticorpo.
 - (B) Um hapteno não é capaz de induzir um anticorpo; ao invés disso, deve estar ligado a uma proteína carreadora para tornar-se capaz de induzir anticorpos.
 - (C) Na anafilaxia induzida por penicilina e no veneno do carvalho, os alérgenos são haptenos.
 - (D) Haptenos devem ser processados por células CD8⁺ para tornarem-se imunogênicos.

Respostas (Questões 387-474)

387 (B)	405 (B)	423 (B)	441 (B)	458 (D)
388 (B)	406 (C)	424 (D)	442 (D)	459 (D)
389 (A)	407 (C)	425 (D)	443 (C)	460 (D)
390 (D)	408 (C)	426 (B)	444 (C)	461 (A)
391 (C)	409 (B)	427 (A)	445 (D)	462 (B)
392 (B)	410 (D)	428 (C)	446 (B)	463 (B)
393 (C)	411 (D)	429 (C)	447 (C)	464 (A)
394 (C)	412 (B)	430 (D)	448 (D)	465 (A)
395 (A)	413 (C)	431 (D)	449 (D)	466 (D)
396 (B)	414 (A)	432 (D)	450 (C)	467 (C)
397 (C)	415 (B)	433 (B)	451 (B)	468 (D)
398 (D)	416 (D)	434 (B)	452 (C)	469 (A)
399 (C)	417 (A)	435 (D)	453 (B)	470 (A)
400 (B)	418 (C)	436 (D)	454 (C)	471 (D)
401 (C)	419 (B)	437 (E)	455 (A)	472 (A)
402 (A)	420 (A)	438 (B)	456 (A)	473 (C)
403 (B)	421 (B)	439 (A)	457 (B)	474 (D)
404 (D)	422 (D)	440 (B)		

INSTRUÇÕES (Questões 475-535): Selecione a ÚNICA opção das letras que está associada de forma MAIS próxima aos itens numerados. Cada letra pode ser selecionada uma vez, mais de uma vez, ou, inclusive, não ser selecionada.

Questões 475-480

- (A) Células T
 - (B) Células B
 - (C) Macrófagos
 - (D) Células B e macrófagos
 - (E) Células T, células B e macrófagos
475. Principal fonte de interleucina-1
476. Sofre a ação da interleucina-1
477. Principal fonte de interleucina-2
478. Expressam marcadores do MHC de classe I
479. Expressam marcadores do MHC de classe II
480. Expressam imunoglobulinas de superfície

Questões 481-484

- (A) Resposta primária de anticorpos
 (B) Resposta secundária de anticorpos
481. Surge mais rapidamente e persiste por período mais longo
482. Relativamente mais rica em IgG
483. Relativamente mais rica em IgM
484. Tipicamente demanda 7-10 dias para o surgimento de anticorpos

Questões 485-488

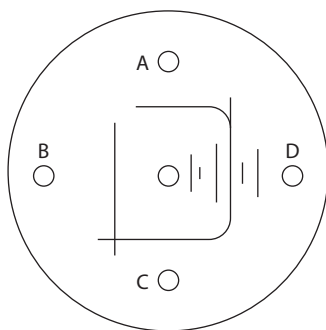
- (A) Grupo sanguíneo A
 (B) Grupo sanguíneo O
 (C) Grupos sanguíneos A e O
 (D) Grupo sanguíneo AB
485. Indivíduos com este tipo apresentam anticorpos anti-A circulantes
486. Indivíduos com este tipo apresentam anticorpos anti-B circulantes
487. Indivíduos com este tipo são denominados “doadores universais”
488. Indivíduos com este tipo são denominados “receptores universais”

Questões 489-494

- (A) Região variável da cadeia leve
 (B) Região variável da cadeia pesada
 (C) Regiões variáveis das cadeias leve e pesada
 (D) Região constante da cadeia pesada
 (E) Regiões constantes das cadeias leve e pesada
489. Determina a classe de imunoglobulina
490. Determina alotipos
491. Determina idiotipos
492. Ligação de IgG a macrófagos
493. Fixação do complemento por IgG
494. Sítio de ligação ao antígeno

Questões 495-498

A placa de imunodifusão dupla a seguir contém anticorpo preparado contra soro total humano no poço central. Identifique o conteúdo de cada poço periférico a partir da lista a seguir (cada poço deve ser selecionado uma vez). Uma explicação para responder esta questão é fornecida na página 578.



495. Soro humano completo
496. IgG humana
497. IgG de babuíno
498. Transferrina humana

Questões 499-501

- (A) Hipersensibilidade imediata
 (B) Hipersensibilidade citotóxica
 (C) Hipersensibilidade por complexo imune
 (D) Hipersensibilidade tardia
499. Deposição irregular de IgG ao longo da membrana basal glomerular
500. Envolve mastócitos e basófilos
501. Mediada por linfocinas

Questões 502-505

- (A) IgM
 (B) IgG
 (C) IgA
 (D) IgE
502. Atravessa a placenta
503. Pode conter uma cadeia polipeptídica não sintetizada por um linfócito B
504. Encontrado no leite materno
505. Liga-se fortemente a mastócitos e desencadeia a anafilaxia

Questões 506-509

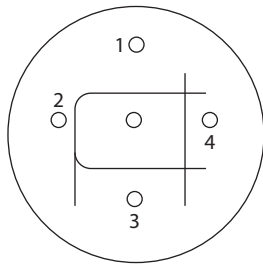
- (A) Aglutinação
 (B) Teste de precipitina
 (C) Imunofluorescência
 (D) Imunoensaio com enzimas
506. Concentração de IgG no soro
507. IgM de superfície em células de um esfregaço de medula óssea
508. Hormônio de crescimento no soro
509. Antígeno de grupo sanguíneo tipo A em eritrócitos

Questões 510-513

- (A) IgA
 (B) IgE
 (C) IgG
 (D) IgM
510. Presente em maior concentração no soro
511. Presente em maior concentração em secreções
512. Presente em menor concentração no soro
513. Contém 10 cadeias pesadas e 10 cadeias leves

Questões 514-517

Neste ensaio de difusão dupla (Ouchterlony), o poço central contém anticorpo contra soro total humano. Cada um dos poços periféricos (numerados) contém uma das seguintes proteínas:



- (A) Soroalbumina humana em baixa concentração
- (B) Soroalbumina humana em alta concentração
- (C) Transferrina de soro humano
- (D) Soroalbumina de ovino

514. Qual proteína está presente no poço nº 1?
 515. Qual proteína está presente no poço nº 2?
 516. Qual proteína está presente no poço nº 3?
 517. Qual proteína está presente no poço nº 4?

Uma explicação para responder esta pergunta é fornecida na página 578.

Questões 518-521

- (A) Proteínas do MHC de classe I
 - (B) Proteínas do MHC de classe II
518. Envolvidas na apresentação de antígenos a células CD4-positivas
 519. Envolvidas na apresentação de antígenos a células CD8-positivas
 520. Envolvidas em respostas de anticorpos contra antígenos T-dependentes
 521. Envolvidas no reconhecimento de células alvo por células T citotóxicas

Questões 522-525

- (A) Fragmento Fab de IgG
 - (B) Fragmento Fc de IgG
522. Contém um sítio de combinação de antígeno.
 523. Contém regiões hipervariáveis.
 524. Contém um sítio de ligação do complemento.
 525. É cristalizável.

Questões 526-530

- (A) Doença da imunodeficiência combinada severa (SCID)
 - (B) Hipogamaglobulinemia associada a X
 - (C) Aplasia tímica
 - (D) Doença granulomatosa crônica
 - (E) Angioedema hereditário
526. Causada por um defeito na capacidade de neutrófilos matarem micro-organismos
 527. Causada por um defeito de desenvolvimento que resulta em uma acentuada perda de células T
 528. Causada por uma deficiência em um inibidor do componente C1 do complemento
 529. Causada por uma acentuada deficiência de células B

530. Causada por uma virtual ausência de células B e T

Questões 531-535

- (A) Lúpus eritematoso sistêmico
 - (B) Artrite reumatoide
 - (C) Febre reumática
 - (D) Doença de Graves
 - (E) Miastenia grave
531. Associado a anticorpos contra o receptor do hormônio estimulante da tireoide (TSH)
 532. Associado a anticorpos contra IgG
 533. Associado a anticorpos contra o receptor de acetilcolina
 534. Associado a anticorpos contra o DNA
 535. Associado a anticorpos contra estreptococos

Respostas (Questões 475-535)

475 (C)	488 (D)	501 (D)	513 (D)	525 (B)
476 (A)	489 (D)	502 (B)	514 (B)	526 (D)
477 (A)	490 (E)	503 (C)	515 (A)	527 (C)
478 (E)	491 (C)	504 (C)	516 (D)	528 (E)
479 (D)	492 (D)	505 (D)	517 (C)	529 (B)
480 (B)	493 (D)	506 (D)	518 (B)	530 (A)
481 (B)	494 (C)	507 (C)	519 (A)	531 (D)
482 (B)	495 (D)	508 (D)	520 (B)	532 (B)
483 (A)	496 (C)	509 (A)	521 (A)	533 (E)
484 (A)	497 (A)	510 (C)	522 (A)	534 (A)
485 (B)	498 (B)	511 (A)	523 (A)	535 (C)
486 (C)	499 (C)	512 (B)	524 (B)	
487 (B)	500 (A)			

Explicação da questão 429: Células esplênicas do doador adulto A reconhecerão os antígenos B nas células do receptor como exógenos. As células esplênicas do doador adulto conterão células CD4 e CD8 maduras que atacarão as células receptoras, causando uma reação enxerto-*versus*-hospedeiro; portanto, a resposta C está correta. Uma vez que o receptor é tolerante ao antígeno A, as células esplênicas do doador A não serão destruídas; portanto, a resposta A está incorreta. A resposta B está incorreta porque, embora as células do doador sobrevivam, terão um efeito sobre o receptor. A resposta D está incorreta visto que o receptor A já é tolerante ao antígeno A.

Explicação da questão 430: Uma vez que as células esplênicas do doador AB não serão expostas a qualquer antígeno exógeno no receptor, não ocorrerá reação enxerto-*versus*-hospedeiro; portanto, a resposta C está incorreta. As células imunes do camundongo recém-nascido não apresentam a capacidade de matar as células do doador; portanto, a resposta A está incorreta. A resposta D é mais correta que a resposta B, uma vez que as células do doador sobreviverão e induzirão a tolerância ao antígeno A no receptor recém-nascido.

Explicação da questão 446: Existe uma linha de identidade entre a amostra A e a albumina bovina; portanto, a amostra A consiste em albumina bovina. Há uma linha de identidade entre a amostra B e a albumina equina; portanto, a amostra B consiste em albumina equina. Desse modo, a resposta para a questão é B. Observe que há um esporão formado entre os poços contendo a amostra A e a albumina equina, assim como entre os poços contendo a amostra B e a albumina bovina. O esporão indica identidade parcial entre as duas proteínas. A identidade parcial significa que existem epítopos partilhados entre as duas albuminas; contudo, uma vez que são oriundas de espécies distintas, também há epítopos peculiares a cada proteína. Um esporão é formado pela interação do subconjunto de anticorpos no soro antibovino com os epítopos exclusivos da albumina bovina. As outras linhas são formadas pela interação do subconjunto de anticorpos no soro antibovino com os epítopos partilhados pelas duas albuminas.

Explicação das questões 495-498: O poço central contém anticorpos contra soro total humano; portanto, o poço D deve conter soro total humano, uma vez que há múltiplas linhas representando algumas das diversas proteínas do soro total humano. Há uma linha de identidade entre o poço C

e uma proteína do soro total humano e uma linha de identidade parcial com aquela proteína e o poço A. Isso indica que o poço C contém IgG humana e o poço A contém IgG de babuíno. O conceito de identidade parcial foi explicado anteriormente, na discussão da questão 446. Há uma linha de não identidade entre os poços B e C; portanto, o poço B contém transferrina humana, uma proteína imunologicamente distinta da IgG humana.

Explicação das questões 514-517: Há uma linha de identidade entre os poços 1 e 2; portanto, estes contêm soroalbumina humana (HSA). Observe que a linha do imunoprecipitado encontra-se muito próxima ao poço 2. Esta linha não seria formada se o poço 2 contivesse uma alta concentração de HSA, uma vez que corresponderia a uma zona de excesso de antígenos e a linha é formada apenas em uma zona de equivalência. Portanto, o poço 2 contém a concentração baixa de HSA e o poço 1 contém a alta concentração de HSA. Há uma linha de identidade parcial entre os poços 2 e 3; portanto, o poço 3 contém soroalbumina de ovino (SSA). Há uma linha de não identidade entre os poços 1 e 4 e entre os poços 3 e 4; portanto, o poço 4 contém transferrina humana, a qual é imunologicamente distinta de HSA e SSA.

Questões Adicionais

INSTRUÇÕES (Questões 536-593): Cada conjunto de questões de associação nesta seção consiste em uma lista de opções de letras, seguida por vários itens numerados. Selecione a ÚNICA opção das letras que está associada de forma MAIS próxima aos itens numerados. Cada letra pode ser selecionada uma vez, mais de uma vez, ou, inclusive, não ser selecionada.

- (A) Cápsula
 - (B) Espaço periplasmático
 - (C) Peptideoglicano
 - (D) Lipídeo A
 - (E) Subunidade ribossomal 30S
 - (F) Proteína G
 - (G) Pilus
 - (H) Enzima de ADP-ribosilação
 - (I) Mesossomo
 - (J) Flagelo
 - (K) Transposon
536. É o sítio de ação da lisozima.
537. Medeia a adesão de bactérias às membranas mucosas.
538. É o componente tóxico da endotoxina.
- (A) Pele
 - (B) Cólon
 - (C) Nariz
 - (D) Estômago
 - (E) Vagina
- (F) Cavidade oral
 - (G) Terço externo da uretra
 - (H) Sulco gengival
 - (I) Faringe
539. Localização anatômica onde *Bacteroides fragilis* é mais comumente encontrado
540. Localização anatômica onde *Actinomyces israelii* é mais comumente encontrado
- (A) Toxina da síndrome do choque tóxico
 - (B) Toxina tetânica
 - (C) Toxina diftérica
 - (D) Toxina colérica
 - (E) Coagulase
 - (F) Toxina botulínica
 - (G) Toxina alfa de *C. perfringens*
 - (H) Proteína M
 - (I) Endotoxina
 - (J) Verotoxina
541. Bloqueia a liberação de acetilcolina.
542. Seu componente lipídico causa febre e choque pela indução de TNF.
543. Causa febre e choque por ligar-se ao receptor de célula T.
544. Inibe a síntese proteica pela ADP-ribosilação do fator de elongação 2.

545. Causa aumento de AMP cíclico pela ADP-ribosilação de uma proteína G.
 (A) Ampicilina
 (B) Nafcilina
 (C) Clindamicina
 (D) Gentamicina
 (E) Tetraciclina
 (F) Anfotericina B
 (G) Ciprofloxacina
 (H) Rifampina
 (I) Sulfonamida
 (J) Eritromicina
 (K) Metronidazol
 (L) Isoniazida
546. Inibe a síntese proteica por bloquear a formação do complexo de iniciação, de modo que polissomos não são formados.
547. Inibe a DNA girase.
548. Inibe a síntese de ácido fólico; análogo ao ácido para-aminobenzoico.
549. Inibe a síntese de peptidoglicano; resistente à β -lactamase.
550. Inibe a RNA polimerase.
 (A) *Streptococcus pneumoniae*
 (B) *Streptococcus pyogenes*
 (C) *Haemophilus influenzae*
 (D) *Salmonella typhi*
 (E) *Staphylococcus aureus*
 (F) *Enterococcus faecalis*
 (G) *Clostridium tetani*
 (H) *Bordetella pertussis*
 (I) *Escherichia coli*
 (J) *Streptococcus agalactiae*
 (K) *Staphylococcus epidermidis*
 (L) *Streptococcus mutans*
551. A vacina contém um único sorotipo de um polissacarídeo capsular associado a uma proteína carreadora.
552. O imunógeno na vacina é um toxoide.
553. Causa glomerulonefrite aguda; é beta-hemolítico.
554. Causa infecções do trato urinário; cresce em NaCl 6,5%.
555. Causa meningite neonatal; é resistente à bacitracina.
556. Causa meningite em adultos; é alfa-hemolítico e sensível à optoquina.
557. Causa intoxicação alimentar; é coagulase-positivo.
 (A) *Escherichia coli*
 (B) *Shigella sonnei*
 (C) *Salmonella typhi*
 (D) *Salmonella enteritidis*
 (E) *Proteus mirabilis*
 (F) *Pseudomonas aeruginosa*
 (G) *Vibrio cholerae*
 (H) *Campylobacter jejuni*
 (I) *Helicobacter pylori*
 (J) *Bacteroides fragilis*
558. Causa gastrite e úlcera péptica; produz urease.
559. Causa diarreia sanguinolenta; não fermenta lactose e não produz H_2S .
560. Causa peritonite; é um anaeróbio obrigatório.
561. Causa infecções de ferimentos com pus verde-azulado; é oxidase-positivo.
562. Bacilo em forma de vírgula; causa grande volume de diarreia aquosa.
 (A) *Legionella pneumophila*
 (B) *Yersinia pestis*
 (C) *Haemophilus influenzae*
 (D) *Corynebacterium diphtheriae*
 (E) *Pasteurella multocida*
 (F) *Bordetella pertussis*
 (G) *Brucella melitensis*
 (H) *Listeria monocytogenes*
 (I) *Clostridium perfringens*
 (J) *Neisseria gonorrhoeae*
563. Bacilo gram-positivo, formador de esporos, que causa mionecrose
564. Bacilo gram-negativo transmitido por mordedura de gato
565. Bacilo gram-negativo que causa tosse e linfocitose
 (A) *Mycobacterium tuberculosis*
 (B) *Borrelia burgdorferi*
 (C) *Nocardia asteroides*
 (D) *Treponema pallidum*
 (E) *Coxiella burnetii*
 (F) *Mycoplasma pneumoniae*
 (G) *Mycobacterium leprae*
 (H) *Chlamydia trachomatis*
 (I) *Rickettsia rickettsii*
 (J) *Leptospira interrogans*
566. Espiroqueta que não apresenta um reservatório animal
567. Parasita intracelular obrigatório que forma corpos elementares
568. Patógeno respiratório desprovido de parede celular
 (A) Influenzavírus
 (B) Adenovírus
 (C) Vírus da hepatite A
 (D) Vírus da hepatite B
 (E) Vírus do herpes simples
 (F) Vírus do sarampo
 (G) Vírus da imunodeficiência humana
 (H) Vírus da raiva
 (I) Rotavírus
569. Vírus não envelopado com RNA de fita simples, de polaridade positiva
570. Vírus envelopado com duas fitas idênticas de RNA de polaridade positiva
571. Vírus envelopado com DNA de fita dupla e DNA polimerase no vírion

572. Vírus envelopado com RNA de fita simples, segmentado, de polaridade negativa
573. Vírus não envelopado com RNA de fita dupla segmentado
 (A) Vírus do herpes simples tipo 1
 (B) Vírus da raiva
 (C) Vírus varicela-zoster
 (D) Vírus do sarampo
 (E) Vírus Epstein-Barr
 (F) Influenzavírus
 (G) Vírus da rubéola
 (H) Vírus do herpes simples tipo 2
 (I) Vírus da caxumba
 (J) Citomegalovírus
 (K) Vírus da parainfluenza
 (L) Vírus sincicial respiratório
574. Principal causa de malformações congênitas; não há vacina disponível.
575. Causa uma erupção vesicular dolorosa ao longo do curso de um nervo torácico.
576. Causa encefalite; vacina morta disponível.
577. Causa faringite, linfadenopatia e teste heterofílico positivo.
578. Causa retinite e pneumonia em pacientes com deficiência de células T auxiliares.
579. Causa encefalite, especialmente no lobo temporal.
580. Causa pneumonia, principalmente em bebês; induz células gigantes.
581. Causa orquite que pode resultar em esterilidade.
 (A) Papilomavírus humano
 (B) Vírus da hepatite A
 (C) Rotavírus
 (D) Adenovírus
 (E) Vírus da hepatite delta
 (F) Parvovírus B19
 (G) Vírus da imunodeficiência humana
 (H) Vírus da hepatite B
 (I) Vírus Muerto Canyon (Hantavírus)
 (J) Vírus linfotrópico de células T humanas
 (K) Príon
 (L) Vírus da hepatite C
582. Mais importante causa de diarreia em bebês
583. Há disponibilidade de uma vacina contendo proteínas virais purificadas.
584. Vírus defectivo, com genoma de RNA
 (A) *Coccidioides immitis*
 (B) *Cryptococcus neoformans*
 (C) *Blastomyces dermatitidis*
 (D) *Sporothrix schenckii*
 (E) *Aspergillus fumigatus*
 (F) *Candida albicans*
 (G) *Histoplasma capsulatum*
 (H) Espécies de *Mucor*
 (I) *Microsporium canis*
585. Fungo dimórfico, que penetra no corpo através de ferimentos puntiformes na pele
586. Bolor não septado que invade os tecidos, especialmente em pacientes acidóticos
587. Levedura que forma pseudo-hifas quando invade o tecido
 (A) *Giardia lamblia*
 (B) *Plasmodium vivax*
 (C) *Leishmania donovani*
 (D) *Entamoeba histolytica*
 (E) *Toxoplasma gondii*
 (F) *Trypanosoma cruzi*
 (G) *Pneumocystis carinii*
 (H) *Plasmodium falciparum*
 (I) Espécies de *Naegleria*
 (J) *Trichomonas vaginalis*
588. Adquirido durante a natação; causa meningite.
589. É transmitido por inseto reduvídeo e invade o músculo cardíaco.
590. Amastigotas são encontrados no interior de macrófagos.
 (A) *Echinococcus granulosus*
 (B) *Clonorchis sinensis*
 (C) *Strongyloides stercoralis*
 (D) *Taenia solium*
 (E) *Necator americanus*
 (F) *Enterobius vermicularis*
 (G) *Schistosoma haematobium*
 (H) *Wuchereria bancrofti*
 (I) *Trichinella spiralis*
 (J) *Taenia saginata*
591. A infecção predispõe ao carcinoma de bexiga.
592. A ingestão de larvas pode causar cisticercose.
593. Adquirido pela penetração de larvas nos pés; causa anemia.

Respostas (Questões 536-593)

536 (C)	548 (I)	560 (J)	572 (A)	583 (H)
537 (G)	549 (B)	561 (F)	573 (I)	584 (E)
538 (D)	550 (H)	562 (G)	574 (J)	585 (D)
539 (B)	551 (C)	563 (I)	575 (C)	586 (H)
540 (H)	552 (G)	564 (E)	576 (B)	587 (F)
541 (F)	553 (B)	565 (F)	577 (E)	588 (I)
542 (I)	554 (F)	566 (D)	578 (J)	589 (F)
543 (A)	555 (J)	567 (H)	579 (A)	590 (C)
544 (C)	556 (A)	568 (F)	580 (L)	591 (G)
545 (D)	557 (E)	569 (C)	581 (I)	592 (D)
546 (D)	558 (I)	570 (G)	582 (C)	593 (E)
547 (G)	559 (B)	571 (D)		

Questões de Casos Clínicos

INSTRUÇÕES (Questões 594-654): Selecione a resposta MAIS adequada para cada questão.

CASO 1. Seu paciente é uma mulher de 20 anos com manifestação súbita de febre de 40°C e cefaleia severa. O exame físico revela rigidez de nuca. Você suspeita de meningite e realiza uma punção espinhal. A coloração de Gram do liquor revela diversos neutrófilos e diplococos gram-negativos.

594. Das bactérias a seguir, qual é causa MAIS provável?

- (A) *Haemophilus influenzae*
- (B) *Neisseria meningitidis*
- (C) *Streptococcus pneumoniae*
- (D) *Pseudomonas aeruginosa*

595. O histórico adicional revela que ela foi acometida anteriormente por várias infecções graves causadas por este organismo. Com base nessa informação qual das alternativas a seguir corresponde ao fator predisponente MAIS provável?

- (A) Ela é positiva para anticorpos contra HIV.
- (B) Ela apresenta deficiência de células T CD8-positivas.
- (C) Ela apresenta deficiência de um dos componentes de ação tardia do complemento.
- (D) Ela apresenta deficiência na apresentação de antígenos pelos macrófagos.

CASO 2. Seu paciente é um homem de 70 anos com um longo histórico de fumo, que atualmente apresenta febre e tosse produtiva, com escarro esverdeado. Você suspeita de pneumonia e um raio-X de tórax confirma sua suspeita.

596. Se a coloração de Gram do escarro revela bacilos gram-negativos bastante pequenos e não há crescimento em ágar sangue, porém há o crescimento de colônias em ágar chocolate suplementado com NAD e heme, qual das bactérias a seguir é a causa MAIS provável dos sintomas?

- (A) *Chlamydia pneumoniae*
- (B) *Legionella pneumophila*
- (C) *Mycoplasma pneumoniae*
- (D) *Haemophilus influenzae*

CASO 3. Seu paciente é uma mulher de 50 anos que ontem retornou das férias no Peru, onde há uma epidemia de cólera. Atualmente ela apresenta múltiplos episódios de diarreia.

597. Das alternativas a seguir, qual é MAIS compatível com a cólera?

- (A) Diarreia aquosa não sanguinolenta, ausência de leucócitos polimorfonucleares nas fezes, e crescimento de bacilos gram-negativos curvos na hemocultura

- (B) Diarreia aquosa não sanguinolenta, ausência de leucócitos polimorfonucleares nas fezes, e não há crescimento de organismos na hemocultura.

- (C) Diarreia sanguinolenta, presença de leucócitos polimorfonucleares nas fezes, e há crescimento de bacilos gram-negativos curvos na hemocultura.

- (D) Diarreia sanguinolenta, presença de leucócitos polimorfonucleares nas fezes, e não há crescimento de organismos na hemocultura.

CASO 4. Seu paciente é um homem de 55 anos que apresenta tosse com escarro esverdeado e presença de sangue. Nas últimas duas semanas, ele apresentou febre e sudorese noturna. Ele acredita ter emagrecido cerca de 5kg. Ao exame físico, são auscultadas crepitações no ápice do pulmão direito e um raio-X do tórax revela uma cavidade naquele local.

598. Das alternativas a seguir, qual corresponde ao achado MENOS provável?

- (A) A coloração de Gram do escarro não revela um organismo predominante.
- (B) A cultura do escarro em ágar sangue não revela um organismo predominante.
- (C) A cultura do escarro em meio de Löwenstein-Jensen revela colônias cor de canela após incubação por quatro semanas.
- (D) O teste rápido de reagina plasmática revela o organismo causal.

CASO 5. Seu paciente é uma menina de cinco anos com diarreia sanguinolenta e ausência de vômitos. Não há histórico de viagem para fora de São Francisco. A coprocultura exhibe crescimento de colônias lactose-positivas e lactose-negativas em ágar EAM.

599. Dos organismos a seguir, qual é a causa MAIS provável dos sintomas?

- (A) *Shigella sonnei*
- (B) *Salmonella typhi*
- (C) *Campylobacter jejuni*
- (D) *Helicobacter pylori*

CASO 6. Seu paciente é uma mulher de 25 anos com manifestação de dor aguda no quadrante inferior esquerdo. Ao exame pélvico, há exsudato cervical e sensibilidade nos anexos esquerdos. Conclui-se que ela apresenta doença inflamatória pélvica (DIP) e são solicitados testes laboratoriais.

600. Das alternativas a seguir, qual corresponde ao resultado laboratorial MENOS informativo?

- (A) A coloração de Gram do exsudato cervical revela diplococos gram-negativos no interior de leucócitos polimorfonucleares.

- (B) A cultura do exsudato cervical em ágar Thayer-Martin revela colônias oxidase-positivas.
- (C) O teste com anticorpos fluorescentes revela inclusões citoplasmáticas.
- (D) O teste de fixação do complemento revela um aumento no título de anticorpos.

CASO 7. Seu paciente é um homem de 22 anos com febre, fadiga e um novo murmúrio diastólico. Você suspeita de endocardite e solicita uma hemocultura.

- 601.** Qual afirmações a seguir é a MENOS precisa?
- (A) Se ele recentemente foi submetido a uma cirurgia odontológica, um dos organismos com maior probabilidade de crescer seria um estreptococo do grupo viridans.
 - (B) Se ele for usuário de fármacos injetáveis, um dos organismos com maior probabilidade de crescer seria *Candida albicans*.
 - (C) Se ele foi recentemente submetido a uma cirurgia de cólon, um dos organismos com maior probabilidade de crescer seria *Enterococcus faecalis*.
 - (D) Se ele possui uma válvula aórtica prostética, um dos organismos com maior probabilidade de crescer seria *Streptococcus agalactiae*.

De fato, nenhum dos organismos acima exibiu crescimento na hemocultura. Houve crescimento de cocos gram-positivos arranjados em agrupamentos. Na subcultura em ágar sangue, as colônias mostraram-se circundadas por uma zona clara de hemólise e o teste de coagulase foi positivo.

- 602.** Diante dessas informações, qual das alternativas a seguir é a MAIS correta?
- (A) Ele é provavelmente usuário de fármacos injetáveis.
 - (B) Ele provavelmente reside em uma fazenda e manteve contato com uma ovelha prenha.
 - (C) Ele provavelmente apresenta uma doença comum sexualmente transmitida.
 - (D) Ele provavelmente esteve em um acampamento e foi picado por um carrapato.

CASO 8. Seu paciente é uma mulher de 70 anos submetida a uma histerectomia para carcinoma de útero há três dias. Ela faz uso de um cateter urinário de longa duração e atualmente apresenta febre de 39°C e a urina presente no coletor mostra-se turva. Uma coloração de Gram da amostra da urina revela neutrófilos e cocos gram-positivos em cadeias. Solicita-se também uma cultura de urina.

- 603.** Qual das alternativas a seguir corresponde aos achados MAIS prováveis da cultura de urina?
- (A) Colônias beta-hemolíticas sensíveis à bacitracina.
 - (B) Colônias alfa-hemolíticas sensíveis à optoquina.
 - (C) Colônias não hemolíticas que exibem crescimento em cloreto de sódio 6,5%.
 - (D) Colônias não hemolíticas que exibem crescimento apenas em condições anaeróbias.

CASO 9. Seu paciente é uma mulher de 27 anos submetida a tratamento com ampicilina oral para celulite causada por *Streptococcus pyogenes*. Após alguns dias, ela desenvolveu diarreia sanguinolenta. Suspeita-se que ela possa apresentar colite pseudomembranosa.

- 604.** Em relação ao organismo causal da colite pseudomembranosa, qual das alternativas a seguir é a MENOS precisa?
- (A) É um bacilo gram-positivo anaeróbio que produz exotoxinas
 - (B) É um bacilo gram-negativo em forma de vírgula que exibe melhor crescimento a 41°C.
 - (C) É um parasita intracelular obrigatório que exibe crescimento em cultura celular, mas não em ágar sangue.
 - (D) É uma levedura que forma tubos germinativos quando incubada em soro humano a 37°C.

CASO 10. Seu paciente é uma menina de 10 anos com dor no braço esquerdo nos últimos cinco dias. Ao exame físico, sua temperatura é de 38°C e há sensibilidade no úmero, na região próxima ao deltoide. No raio-X do úmero, observa-se uma região de elevação do perióstio e erosão óssea. Solicita-se uma hemocultura.

- 605.** Qual das alternativas a seguir corresponde aos achados MAIS prováveis?
- (A) Bacilos gram-negativos que crescem em ágar EAM, formando colônias púrpuras e brilho metálico verde
 - (B) Cocos gram-positivos que crescem em ágar sangue, causando uma zona clara de hemólise, e são coagulase-positivos
 - (C) Bacilos gram-positivos que exibem crescimento apenas em condições anaeróbias e formam uma zona dupla de hemólise em ágar sangue
 - (D) Diplococos gram-negativos que crescem em ágar sangue, são oxidase-positivos e fermentam maltose

CASO 11. Seu paciente é um homem de 30 anos positivo para anticorpos contra HIV, com histórico de pneumonia causada por *Pneumocystis* há dois anos. Atualmente, ele apresenta uma lesão ulcerativa na região lateral da língua. Uma coloração por Giemsa do espécime para biópsia revela leveduras com brotamento no interior de macrófagos. Uma cultura do espécime exibe crescimento de um organismo que consiste em levedura com brotamento a 37°C, contudo produz hifas a 25°C.

- 606.** Das alternativas a seguir, qual organismo é a causa MAIS provável dessa infecção?
- (A) *Coccidioides immitis*
 - (B) *Aspergillus fumigatus*
 - (C) *Histoplasma capsulatum*
 - (D) *Cryptococcus neoformans*

CASO 12. Seu paciente é um menino de 10 anos submetido a quimioterapia para leucemia aguda. Ele desenvolve febre, cefaleia e rigidez de nuca e você estabelece um diagnóstico presuntivo de meningite e realiza uma punção lombar. Uma coloração de Gram revela bacilos gram-positivos pequenos, e a cultura do liquor exhibe crescimento de uma colônia beta-hemolítica em ágar sangue.

- 607.** Em relação a este organismo, qual das alternativas a seguir é a MAIS precisa?
- (A) Ele apresenta mais de 100 tipos sorológicos.
 - (B) Ele produz uma exotoxina que inibe o fator de alongação 2.
 - (C) É comumente adquirido pela ingestão de laticínios não pasteurizados.
 - (D) Há disponibilidade de uma vacina de toxoide contra o organismo.

CASO 13. A senhora Jones entra em contato para informar que ela, o marido e os filhos apresentaram náusea e vômitos na última hora. Além disso, também apresentaram diarreia não sanguinolenta. Você questiona quando ocorreu a última refeição conjunta e ela lhe informa ter sido durante um piquenique no parque há cerca de três horas. Eles não apresentam febre.

- 608.** Qual das alternativas a seguir, corresponde ao achado MAIS provável?
- (A) A coloração de Gram de amostra das sobras do alimento revela vários cocos gram-positivos em agrupamentos.
 - (B) A coloração de Gram das fezes revela vários diplococos gram-negativos.
 - (C) A preparação com KOH da amostra das sobras do alimento revela várias leveduras com brotamento.
 - (D) A coloração acidorresistente das fezes revela vários bacilos acidorresistentes.

CASO 14. Seu paciente é um menino de nove anos enviado para casa pela escola porque sua professora considerou seu comportamento anormal. Esta manhã, ele sofreu uma convulsão e foi conduzido ao hospital. Ao exame físico, a temperatura é de 40°C e não há rigidez de nuca. A TC é normal. É realizada uma punção lombar e as taxas de proteínas e glicose do liquor são normais. Uma coloração de Gram do liquor não revela organismos ou leucócitos polimorfonucleares. Ele é submetido a tratamento com diversos antibióticos, mas torna-se comatoso e morre após dois dias. A hemocultura e cultura de liquor não exibem crescimento de bactérias ou fungos. Na autópsia do cérebro, são observados corpos de inclusão eosinofílicos no citoplasma dos neurônios.

- 609.** Das alternativas a seguir, qual corresponde à causa MAIS provável do ocorrido?
- (A) Príons
 - (B) Vírus JC
 - (C) Vírus da raiva
 - (D) Vírus do herpes simples tipo 1

CASO 15. Seu paciente é um homem de 20 anos que participou de uma luta e sofreu fratura mandibular e perda de dois dentes. Após algumas semanas, ele desenvolveu um abscesso no sítio do trauma, que drenou até a superfície da pele, e foram observados grânulos amarelados no pus.

- 610.** Em relação a essa doença, qual das alternativas a seguir é a MAIS correta?
- (A) O organismo causal é um bacilo gram-positivo que forma filamentos longos.
 - (B) O organismo causal é um bacilo gram-negativo em forma de vírgula que produz uma exotoxina, a qual aumenta o AMP cíclico.
 - (C) O organismo causal não pode ser visualizado pela coloração de Gram, porém pode ser visualizado em uma coloração acidorresistente.
 - (D) Uma combinação de cocos gram-negativos e espiroquetas causa esta doença.

CASO 16. Seu paciente é um homem de 25 anos positivo para anticorpos contra HIV e exhibe contagem de CD4 de 120 células (normal, 1.000-1.500). Ele apresentou cefaleia branda na última semana e um episódio de vômito na véspera. Ao exame físico, ele apresenta temperatura de 38°C e discreta rigidez de nuca, porém sem papiledema. O restante do exame físico é negativo.

- 611.** Das alternativas a seguir, qual exhibe MAIOR probabilidade de ser observada no exame de liquor?
- (A) Linfócitos e cocos gram-positivos semelhantes a *streptococcus pneumoniae*
 - (B) Linfócitos e leveduras com brotamento semelhantes a *cryptococcus neoformans*
 - (C) Linfócitos polimorfonucleares e bacilos gram-negativos semelhantes a *bacteroides fragilis*
 - (D) Leucócitos polimorfonucleares e hifas septadas semelhantes a *aspergillus fumigatus*

CASO 17. Seu paciente é uma mulher de 25 anos com faringite desde a véspera. Ao exame físico, sua garganta mostra-se avermelhada, embora não seja observado exsudato. Dois linfonodos cervicais aumentados e sensíveis são palpáveis. Sua temperatura é de 38,5°C. Uma cultura da garganta não revela colônias beta-hemolíticas. Diante desse resultado, você realiza outro exame físico, o qual revela baço aumentado. Um teste de anticorpos heterofílicos revela que hemácias de carneiro são aglutinadas pelo soro da paciente.

- 612.** Das alternativas a seguir, qual corresponde à causa MAIS provável dessa doença?
- (A) *Streptococcus pyogenes*
 - (B) *Corynebacterium diphtheriae*
 - (C) Vírus Epstein-Barr
 - (D) Influenzavírus

CASO 18. Seu paciente é um menino de 15 anos com poliartrite migratória, febre e um novo e alto murmúrio cardíaco. Realiza-se um diagnóstico clínico de febre reumática.

- 613.** Qual dos resultados laboratoriais abaixo é MAIS compatível com este diagnóstico?
- (A) Uma hemocultura é positiva para *Streptococcus pyogenes* neste momento.
 - (B) Uma cultura de garganta é positiva para *Streptococcus pyogenes* neste momento.
 - (C) Uma coloração de Gram do fluido articular revela cocos gram-positivos em cadeias neste momento.
 - (D) Um ensaio de anti estreptolisina O é positivo neste momento.
- 614.** Qual dos mecanismos de patogênese abaixo é MAIS compatível com este diagnóstico?
- (A) Bactérias aderem-se ao tecido articular e cardíaco por meio de pili, invadem e causam inflamação.
 - (B) Bactérias secretam exotoxinas que circulam através do sangue até as articulações e coração.
 - (C) Antígenos bacterianos induzem anticorpos que reagem de forma cruzada com o tecido articular e cardíaco.
 - (D) A endotoxina bacteriana induz interleucina-1 e fator de necrose tumoral, que causam inflamação do tecido articular e cardíaco.
- 615.** Qual das abordagens a seguir exibe MAIOR probabilidade de prevenir a endocardite em pacientes com febre reumática?
- (A) Eles não devem receber a vacina com polissacarídeos estreptocócicos.
 - (B) Eles devem receber penicilina se forem submetidos a uma cirurgia odontológica.
 - (C) Eles devem receber a vacina com toxoide a cada cinco anos.
 - (D) Eles devem receber rifampina se forem submetidos a uma cirurgia abdominal.

CASO 19. Seu paciente é uma menina de 10 anos com leucemia e submetida a quimioterapia através de um cateter venoso de longa duração. Ela atualmente apresenta febre de 39°C, contudo, mostra-se assintomática. Você solicita uma hemocultura e o laboratório relata crescimento de *Staphylococcus epidermidis*.

- 616.** Qual dos resultados a seguir exibe MENOR probabilidade de ser observado no laboratório clínico?
- (A) Cocos gram-positivos em agrupamentos foram observados na coloração de Gram da hemocultura.
 - (B) A subcultura da hemocultura em ágar sangue revelou colônias não hemolíticas.
 - (C) O teste de coagulase das colônias foi negativo.
 - (D) O teste de catalase das colônias foi negativo.

CASO 20. Seu paciente é uma mulher de 25 anos com diversas áreas purpúricas, indicativas de sangramento intracutâneo. Seus sinais vitais são os seguintes: temperatura, 38°C; pressão arterial, 70/40; frequência cardíaca, 140; frequência

respiratória, 24. Você julga que ela apresenta choque séptico e solicita uma hemocultura.

- 617.** Qual dos organismos a seguir exibe MENOR probabilidade de ser a causa do choque séptico?
- (A) *Corynebacterium diphtheriae*
 - (B) *Neisseria meningitidis*
 - (C) *Clostridium perfringens*
 - (D) *Escherichia coli*
- 618.** Dos mecanismos a seguir, qual exibe MENOR probabilidade de estar envolvido na patogênese do choque séptico?
- (A) Quantidade aumentada de interleucina-1
 - (B) Ativação da via alternativa do complemento
 - (C) Quantidade aumentada do fator de necrose tumoral
 - (D) Quantidade aumentada de complexos antígeno-anticorpo

CASO 21. Seu paciente é um homem de 55 anos com celulite severa na perna direita, febre alta e calafrios intensos. Ele é pescador e, na véspera, trabalhava em seu barco nas águas costeiras do Texas.

- 619.** Dos organismos a seguir, qual é a causa MAIS provável de sua doença?
- (A) *Yersinia pestis*
 - (B) *Vibrio vulnificus*
 - (C) *Pasteurella multocida*
 - (D) *Brucella melitensis*

CASO 22. Seu paciente é uma mulher de 30 anos com paralisia do nervo facial. Ela apresenta também febre e cefaleia, mas sem rigidez de nuca. Ao exame físico, ela exibe uma erupção circular, macular e eritematosa na região posterior da coxa. Suspeita-se que ela apresente doença de Lyme.

- 620.** Dos testes a seguir, qual o MAIS apropriado a ser solicitado para confirmar o diagnóstico de doença de Lyme?
- (A) Hemocultura para propiciar o crescimento do organismo
 - (B) Coloração para detecção dos corpos de inclusão no interior de células envolvidas na erupção
 - (C) Teste para detecção de anticorpos séricos contra o organismo
 - (D) Microscopia de campo escuro

CASO 23. Seu paciente é um homem de 60 anos exibindo confusão há dois meses. Ele não possui histórico de febre ou rigidez de nuca. Ao exame físico, mostra-se atáxico e sua coordenação é anormal. Um diagnóstico de sífilis terciária foi realizado pelo laboratório.

- 621.** Dos testes a seguir, qual o MAIS apropriado para realizar um diagnóstico de sífilis terciária?
- (A) Cultura de liquor para propiciar o crescimento do organismo
 - (B) Coloração para detecção de corpos de inclusão nos linfócitos do liquor

- (C) Teste para detecção de anticorpos no liquor que reagem com cardioplipina
- (D) ELISA para antígenos no liquor

CASO 24. Seu paciente é um homem de 65 anos que apresentou adenocarcinoma de pâncreas, removido cirurgicamente. Ele foi submetido a várias transfusões de sangue e evoluiu adequadamente até duas semanas após, quando apresentou febre, vômitos e diarreia. As culturas de sangue e fezes foram negativas e os testes para *Clostridium difficile* e antígenos de superfície do vírus da hepatite B foram negativos. Uma biópsia do fígado revelou corpos de inclusão intranucleares.

- 622.** Das alternativas a seguir, qual corresponde à causa MAIS provável dos sintomas?
- (A) Adenovírus
 - (B) Citomegalovírus
 - (C) Vírus da hepatite A
 - (D) Rotavírus

CASO 25. Seu paciente é uma menina de três anos com febre e dor no ouvido direito. Ao exame físico, o tímpano encontra-se perfurado e observa-se exsudato sanguinolento. Uma coloração de Gram do exsudato revela diplococos gram-positivos.

- 623.** Das alternativas a seguir, qual corresponde à causa MAIS provável dos sintomas?
- (A) *Streptococcus pyogenes*
 - (B) *Staphylococcus aureus*
 - (C) *Corynebacterium diphtheriae*
 - (D) *Streptococcus pneumoniae*

CASO 26. Seu paciente é um homem de 70 anos com febre de 40°C e celulite muito dolorosa na nádega direita. A pele apresenta-se necrótica e há várias bolhas preenchidas por fluido. Percebe-se crepitação, indicando presença de gás no tecido. Uma coloração de Gram no exsudato revela bacilos gram-positivos grandes.

- 624.** Das alternativas a seguir, qual é a causa MAIS provável?
- (A) *Clostridium perfringens*
 - (B) *Bacillus anthracis*
 - (C) *Corynebacterium diphtheriae*
 - (D) *Actinomyces israelii*

CASO 27. Seu paciente é uma mulher de 45 anos com rim transplantado de um doador morto, que está sendo rejeitado apesar da terapia imunossupressora. Ela atualmente apresenta insuficiência renal, com pH sanguíneo de 7,32. Esta manhã ela acordou com dor próxima ao olho direito. Ao exame físico, sua temperatura é de 38°C e a pele próxima ao olho apresenta-se necrótica. A biópsia de um espécime da lesão contém hifas não septadas invadindo os vasos sanguíneos.

- 625.** Das alternativas a seguir, qual corresponde à causa MAIS provável?
- (A) *Histoplasma capsulatum*

- (B) *Aspergillus fumigatus*
- (C) *Cryptococcus neoformans*
- (D) *Espécies de Mucor*

CASO 28. Seu paciente é um homem de 35 anos, positivo para anticorpos contra HIV, que apresenta contagem de CD4 de 85 células. Ele recentemente sofreu uma convulsão, e a RM indica uma lesão no lobo temporal. Um espécime de biópsia cerebral revela células gigantes multinucleadas com inclusões intranucleares.

- 626.** Das alternativas a seguir, qual corresponde à causa MAIS provável dos sintomas?
- (A) Vírus do herpes simples
 - (B) Parvovírus B19
 - (C) Vírus coxsackie
 - (D) Vírus da encefalite equina ocidental

CASO 29. Seu paciente é uma mulher de 40 anos com diarreia severa iniciada no avião enquanto retornava das férias no Oriente Médio. Ela apresentou múltiplos episódios de diarreia aquosa não sanguinolenta e poucos vômitos. Ela encontra-se afebril. Uma coprocultura revela apenas colônias fermentadoras de lactose em ágar EAM.

- 627.** Das alternativas a seguir, qual corresponde à causa MAIS provável dos sintomas?
- (A) *Shigella sonnei*
 - (B) *Helicobacter pylori*
 - (C) *Escherichia coli*
 - (D) *Pseudomonas aeruginosa*

CASO 30. Seu paciente é um homem de 30 anos com faringite nos últimos três dias. Ao exame físico, sua temperatura é de 38°C, a faringe mostra-se avermelhada e vários nódulos submaxilares sensíveis são palpáveis.

- 628.** Das alternativas a seguir, qual corresponde ao organismo com MAIOR probabilidade de causar essa infecção?
- (A) *Streptococcus agalactiae* (estreptococo do grupo B)
 - (B) *Streptococcus sanguis* (estreptococo do grupo viridans)
 - (C) Parvovírus B19
 - (D) Vírus Epstein-Barr

Você solicita uma cultura de garganta e várias colônias pequenas, translúcidas e beta-hemolíticas crescem em ágar sangue. A coloração de Gram de uma dessas colônias revela cocos gram-positivos em cadeias.

- 629.** Dos organismos a seguir, qual é a causa MAIS provável dessa infecção?
- (A) *Streptococcus pneumoniae*
 - (B) *Streptococcus pyogenes*
 - (C) *Streptococcus agalactiae* (estreptococo do grupo B)
 - (D) Espécies de *Peptostreptococcus*

CASO 31. Seu paciente é uma mulher de 55 anos com linfoma, recebendo quimioterapia por cateter intravenoso. Ela subitamente desenvolve febre, calafrios intensos e hipotensão.

630. Das alternativas a seguir, qual corresponde ao organismo com MENOR probabilidade de causar esta infecção?

- (A) *Streptococcus pneumoniae*
- (B) *Klebsiella pneumoniae*
- (C) *Mycoplasma pneumoniae*
- (D) *Proteus mirabilis*

631. Se uma hemocultura exibir crescimento de bacilos gram-negativos, qual dos organismos a seguir exibe MENOR probabilidade de causar esta infecção?

- (A) *Bordetella pertussis*
- (B) *Escherichia coli*
- (C) *Pseudomonas aeruginosa*
- (D) *Serratia marcescens*

632. Dos fatores de virulência a seguir, qual exibe MENOR probabilidade de causar febre e hipotensão?

- (A) Pilus
- (B) Cápsula
- (C) Lecitinase
- (D) Lipopolissacarídeo

CASO 32. Seu paciente é uma mulher de 30 anos que participou de um grupo de excursão em visita a um país da América Central. Na véspera do retorno, vários membros do grupo apresentaram febre, cólicas abdominais e diarreia sanguinolenta.

633. Dos organismos a seguir, qual é a causa MENOS provável dessa infecção?

- (A) *Shigella dysenteriae*
- (B) *Salmonella enteritidis*
- (C) *Vibrio cholerae*
- (D) *Campylobacter jejuni*

Uma coprocultura revela ausência de colônias lactose-negativas em ágar EAM.

634. Dos organismos a seguir, qual a causa MAIS provável dessa infecção?

- (A) *Shigella dysenteriae*
- (B) *Salmonella enteritidis*
- (C) *Vibrio cholerae*
- (D) *Campylobacter jejuni*

CASO 33. Seu paciente é um homem de 78 anos que apresentou um episódio de retenção urinária aguda, requerendo cateterização. Ele foi, então, submetido a uma citoscopia para determinar a causa da retenção. Após dois dias, ele desenvolveu febre e dor suprapúbica. A análise de urina revelou 50 leucócitos e 10 hemácias por campo em grande aumento. A cultura de urina revelou um filme delgado de crescimento bacteriano sobre toda a placa de ágar sangue e o teste de urease foi positivo.

635. Das alternativas a seguir, qual organismo é a causa MAIS provável dessa infecção?

- (A) *Escherichia coli*
- (B) *Proteus mirabilis*
- (C) *Streptococcus faecalis*

(D) *Branhamella (Moraxella) catarrhalis*

CASO 34. Seu paciente é um homem de 40 anos com uma lesão despigmentada no peito, o qual surgiu há cerca de um mês. A pele da lesão apresenta-se espessada e com perda de sensibilidade. Ele passou a maior parte de sua vida na região rural da Louisiana.

636. Dos testes a seguir, qual o MAIS apropriado para revelar a causa desta doença.

- (A) Realizar uma biópsia da lesão e uma coloração acidorresistente.
- (B) Cultivar em ágar Sabouraud e pesquisar tubos germinativos.
- (C) Cultivar em ágar sangue sob anaerobiose e realizar uma coloração de Gram.
- (D) Coletar soro para um teste de aglutinação de Weil-Felix.

CASO 35. Seu paciente é um homem de 28 anos com queimaduras de terceiro grau em uma grande área das costas e perna esquerda. Esta manhã, ele apresentou febre de 40°C e dois episódios de calafrios intensos. Uma hemocultura exibe crescimento de bacilos gram-negativos oxidase-positivos, com produção de um pigmento verde-azulado.

637. Dos organismos a seguir, qual é a causa MAIS provável desta infecção?

- (A) *Bacteroides melaninogenicus*
- (B) *Pseudomonas aeruginosa*
- (C) *Proteus mirabilis*
- (D) *Haemophilus influenzae*

CASO 36. Seu paciente é um homem de 32 anos, motorista de veículo para mudanças que vive em St. Louis. Ele chegou a São Francisco há cerca de 10 dias, após recolher móveis em Little Rock, Dallas, Albuquerque e Phoenix. Atualmente, ele apresenta tosse persistente e febre de 38,5°C e queixa-se de indisposição. Ao exame físico, são auscultadas crepitações no lobo inferior esquerdo e o raio-X de tórax revela um infiltrado em tal região.

638. Das alternativas a seguir, qual corresponde à afirmação MENOS precisa?

- (A) Ele provavelmente apresenta esférulas contendo endósporos em seu pulmão.
- (B) Se houver disseminação para os ossos, indica uma insuficiência da imunidade mediada por células.
- (C) Ele provavelmente adquiriu esta doença pela inalação de artrósporos.
- (D) O organismo causal desta doença é encontrado no solo em forma de levedura.

CASO 37. Seu paciente é um homem de 25 anos com uma lesão ulcerada e não dolorosa no pênis. Suspeita-se tratar-se de um cancro.

639. Qual dos testes a seguir é o MAIS apropriado a ser realizado com o material da lesão?

- (A) Microscopia de campo escuro

- (B) Coloração de Gram
- (C) Coloração acidorresistente
- (D) Cultura em ágar Thayer-Martin

640. Qual dos testes a seguir é o MAIS apropriado a ser realizado com o sangue do paciente?

- (A) Cultura em ágar sangue
- (B) Ensaio para anticorpos que reagem com a cardiolipina
- (C) Ensaio para anticorpos neutralizantes em cultura de células humanas
- (D) Teste de anticorpos heterofílicos

CASO 38. Seu paciente é um menino de seis anos com lesões cutâneas papulares e pustulares na face. Um fluido seroso e “cor de mel” exsuda das lesões. Você suspeita de impetigo. Uma coloração de Gram do pus revela diversos neutrófilos e cocos gram-positivos em cadeias.

641. Se você cultivasse o pus em ágar sangue, qual dos achados a seguir você observaria com MAIOR probabilidade?

- (A) Colônias beta-hemolíticas pequenas, contendo bactérias sensíveis à bacitracina.
- (B) Colônias alfa-hemolíticas pequenas, contendo bactérias resistentes à optoquina.
- (C) Colônias não hemolíticas grandes, contendo bactérias oxidase-positivas.
- (D) Colônias não hemolíticas pequenas, contendo bactérias que crescem em NaCl 6,5%.

CASO 39. Seu paciente é uma mulher de 66 anos em tratamento quimioterápico para linfoma. Ela desenvolve febre de 38°C e tosse não produtiva. O raio-X do tórax revela um infiltrado. Você a trata empiricamente com um antibiótico apropriado. No dia seguinte, diversas vesículas surgem em seu peito.

642. Qual dos seguintes vírus é a causa MAIS provável da doença?

- (A) Vírus do sarampo
- (B) Vírus sincicial respiratório
- (C) Vírus varicela zoster
- (D) Vírus da rubéola

CASO 40. Seu paciente é uma mulher de 40 anos com lúpus eritematoso sistêmico, em tratamento com alta dose de prednisona durante uma manifestação de sua doença. Ela desenvolve febre de 38°C e tosse produtiva, com pequena quantidade de escarro esverdeado. Ao exame físico, você ausculta ruídos respiratórios ásperos no lobo inferior esquerdo. O raio-X de tórax revela um infiltrado em tal região. A coloração de Gram do escarro revela longos filamentos de bacilos gram-positivos.

643. Qual dos organismos a seguir é a causa MAIS provável dessa doença?

- (A) *Mycobacterium kansasii*
- (B) *Listeria monocytogenes*

- (C) *Nocardia asteroides*
- (D) *Mycoplasma pneumoniae*

CASO 41. Seu paciente é uma menina de 10 anos com leucemia aguda que respondeu adequadamente ao primeiro ciclo de quimioterapia, mas não ao mais recente. Diante desse fato, ela foi submetida a um transplante de medula óssea e encontra-se em regime de imunossupressão. Ela mostra-se intensamente granulocitopênica. Dez dias após o transplante, ela apresenta febre e tosse com escarro sanguinolento e purulento. O raio-X de tórax revela pneumonia. Uma preparação a fresco do escarro revela hifas septadas com ramificação dicotômica (em forma de Y).

644. Qual dos organismos a seguir é a causa MAIS provável dessa doença?

- (A) *Histoplasma capsulatum*
- (B) *Aspergillus fumigatus*
- (C) *Rhizopus nigricans*
- (D) *Candida albicans*

CASO 42. Seu paciente é um homem de 30 anos com manifestação aguda de febre de 40°C e um nódulo femural direito muito sensível. Sua pressão arterial é de 90/50, sua frequência cardíaca é de 110. Enquanto você o examina, ele apresenta calafrios intensos. Ele retornou de um acampamento no deserto do sul da Califórnia há dois dias.

645. Em relação a essa doença, qual das alternativas a seguir é a MAIS precisa?

- (A) Um aspirado do nódulo revelará um bacilo gram-negativo pequeno
- (B) O organismo foi provavelmente adquirido pela ingestão de alimento contaminado por excrementos de roedor.
- (C) O aspirado do nódulo deve ser cultivado em ágar Löwenstein-Jensen e submetido a uma coloração acidorresistente.
- (D) O organismo causa doença principalmente em indivíduos com deficiência da imunidade mediada por células.

CASO 43. Seu paciente é uma mulher de 62 anos com histórico de carcinoma de cólon sigmoide que foi removido há cinco dias. A cirurgia foi complicada pelo escape de conteúdo intestinal para a cavidade peritoneal. Ela atualmente apresenta febre e dor no períneo e na nádega esquerda. Ao exame físico, sua temperatura é de 39°C e observa-se mio necrose com uma secreção fétida. A coloração de Gram do exsudato revela bacilos gram-negativos.

646. Das alternativas a seguir, qual organismo é a causa MAIS provável desta infecção?

- (A) *Helicobacter pylori*
- (B) *Bacteroides fragilis*
- (C) *Salmonella typhi*
- (D) *Vibrio parahaemolyticus*

CASO 44. Seu paciente é uma mulher de 18 anos com o tornozelo esquerdo edemaciado. Há dois dias, quando o tornozelo começou a edemaciado, ela acreditou tê-lo torcido enquanto jogava futebol. Entretanto, hoje ela apresenta febre de 38°C e o tornozelo tornou-se visivelmente mais edemaciado, quente e vermelho. As demais articulações são assintomáticas. Você aspira fluido da articulação.

647. Utilizando-se o fluido articular, qual dos procedimentos a seguir exibe MAIOR probabilidade de fornecer informações diagnósticas?

- (A) Coloração acidorresistente e cultura em meio Löwenstein-Jensen
- (B) Coloração de Gram e cultura em ágar chocolate
- (C) Microscopia de campo escuro e o teste de VDRL
- (D) Coloração com tinta nanquim e cultura e ágar Sabouraud

CASO 45. Seu paciente é um menino de seis anos com histórico de vários episódios de pneumonia. Um teste de suor revelou uma quantidade aumentada de cloreto, indicando que ele apresenta fibrose cística. Atualmente, ele apresenta febre e tosse com escarro espesso e esverdeado. Uma coloração de Gram do escarro revela bacilos gram-negativos.

648. Dos organismos a seguir, qual é a causa MAIS provável dessa infecção?

- (A) *Pseudomonas aeruginosa*
- (B) *Haemophilus influenzae*
- (C) *Legionella pneumophila*
- (D) *Bordetella pertussis*

CASO 46. Seu paciente é um menino de sete anos com febre, dois episódios de vômito, e cefaleia intensa, iniciados pela manhã. Ele não apresenta diarreia. Ao exame físico, sua temperatura é de 39°C e observa-se rigidez de nuca. O exame do liquor revelou uma contagem de leucócitos de 800, dos quais 90% correspondiam a linfócitos, e uma concentração normal de proteínas e glicose. Uma coloração de Gram do liquor revelou ausência de bactérias.

649. Das alternativas a seguir, qual corresponde à causa MAIS provável da infecção?

- (A) *Chlamydia trachomatis*
- (B) *Mycobacterium avium-intracellulare*
- (C) Vírus coxsackie
- (D) Adenovírus

CASO 47. Seu paciente é um homem de 22 anos que viajou para a Índia, onde ingeriu diversos alimentos locais. Ele apresentou febre baixa, anorexia e dor abdominal branda por aproximadamente um mês. Suspeita-se que ele apresente febre tifoide.

650. Se ele apresenta febre tifoide, qual das alternativas a seguir corresponde ao achado laboratorial MENOS provável?

- (A) A hemocultura revela bacilos gram-negativos.

- (B) A coprocultura exibe crescimento de colônias lactose-negativas em ágar EAM.

- (C) Seu soro contém anticorpos que aglutinam *Salmonella typhi*.

- (D) Seu soro contém anticorpos que provocam uma reação de Weil-Felix positiva.

CASO 48. Seu paciente é um homem de 30 anos positivo para anticorpos contra HIV e apresentou dois episódios de *Pneumocystis pneumoniae*. Atualmente, ele queixa-se de dor na cavidade oral e dificuldade para deglutir. Ao exame físico, você observa várias placas esbranquiçadas na mucosa orofaríngea.

651. Em relação ao organismo causal mais provável, qual das afirmações a seguir é MAIS precisa?

- (A) Trata-se de um bacilo filamentosos gram-positivo, membro da microbiota normal da cavidade oral.

- (B) Trata-se de um bacilo gram-negativo anaeróbico, membro da microbiota normal do cólon.

- (C) Trata-se de uma levedura que forma pseudo-hifas quando invade os tecidos.

- (D) Trata-se de um espiroqueta que cresce apenas em cultura celular.

CASO 49. Seu paciente é uma mulher de 20 anos com uma erupção iniciada esta manhã. Ela sente-se febril e anoréxica nos últimos dias. Ao exame físico, há uma erupção papular bilateral sobre o peito, o abdômen e as extremidades superiores, incluindo as mãos. Não há vesículas. Linfonodos cervicais e axilares são palpáveis. Sua temperatura é de 38°C. A contagem de leucócitos é de 9.000 com diferencial normal.

652. Dos organismos a seguir, qual é a causa MAIS provável da doença?

- (A) *Histoplasma capsulatum*

- (B) *Coxiella burnetii*

- (C) *Neisseria meningitidis*

- (D) *Treponema pallidum*

CASO 50. Seu paciente é um menino de 10 anos que sofreu queda, abrasão da pele da coxa, e desenvolveu celulite, isto é, a pele mostrava-se vermelha, quente e sensível. Após alguns dias, a infecção foi tratada com pomada antibiótica tópica e a celulite regrediu gradativamente. Todavia, após duas semanas, ele informou à mãe que sua urina apresentava-se turva e avermelhada, e ela observou que sua face mostrava-se edemaciada. Você suspeita de glomerulonefrite aguda.

653. Em relação ao organismo causal, qual a manifestação MAIS provável de uma coloração de Gram do exsudato da infecção cutânea?

- (A) Cocos gram-positivos em agrupamentos em forma de cacho de uvas

- (B) Cocos gram-positivos em cadeias

- (C) Diplococos gram-positivos

- (D) Diplococos gram-negativos

- 654.** Qual a patogênese da urina turva e edema facial?
(A) Mediada por toxina
(B) Invasão direta pelas bactérias
(C) Mediada pelo complexo imune
(D) Imunidade mediada por células (hipersensibilida-
 de tardia)

Respostas (Questões 594-654)

594 (B)	607 (C)	619 (B)	631 (A)	643 (C)
595 (C)	608 (A)	620 (C)	632 (D)	644 (B)
596 (D)	609 (C)	621 (C)	633 (C)	645 (A)
597 (B)	610 (A)	622 (B)	634 (D)	646 (B)
598 (D)	611 (B)	623 (D)	635 (B)	647 (B)
599 (A)	612 (C)	624 (A)	636 (A)	648 (A)
600 (D)	613 (D)	625 (D)	637 (B)	649 (C)
601 (D)	614 (C)	626 (A)	638 (D)	650 (D)
602 (A)	615 (B)	627 (C)	639 (A)	651 (C)
603 (C)	616 (D)	628 (D)	640 (B)	652 (D)
604 (A)	617 (A)	629 (B)	641 (A)	653 (B)
605 (B)	618 (D)	630 (C)	642 (C)	654 (C)
606 (C)				

Questões tipo USMLE

As questões aqui apresentadas são do tipo USMLE* e estão divididas em dois blocos, cada um contendo 40 questões de microbiologia e 40 questões de imunologia. A quantidade de questões relativas à bacteriologia, virologia, micologia, parasitologia e imunologia segue o modelo do USMLE. Assim como no USMLE, as questões são distribuídas aleatoriamente, isto é, não são agrupadas de acordo com a temática. Todas as questões apresentam de quatro a dez alternativas de resposta. Além disso, o formato das questões é do tipo “assinale a alternativa mais correta”, sendo que não há questões do tipo “À EXCEÇÃO DE”. As respostas constam ao final de cada bloco.

■ QUESTÕES

BLOCO UM

INSTRUÇÕES (Questões 1 – 40) – Selecione a alternativa que MELHOR responde cada questão.

1. Uma menina de nove anos jogava futebol quando passou a mancar. Ela queixa-se de dor e, quando questionada sobre a localização desta, indica a região superior da coxa. Sua temperatura é de 38,5°C. O raio-X do fêmur revela erosão do periósteo. Você solicita uma hemocultura. Das alternativas a seguir, quais seriam os achados MAIS prováveis da hemocultura?
 - (A) Bacilos gram-negativos que crescem em ágar EAM, formando colônias púrpuras com brilho verde metálico
 - (B) Cocos gram-positivos que crescem em ágar sangue, produzindo uma zona clara de hemólise, que são coagulase-positivos

- (C) Bacilos gram-positivos que crescem apenas em condições anaeróbias e formam uma zona dupla de hemólise em ágar sangue
 - (D) Diplococos gram-negativos que crescem em ágar chocolate, que são oxidase-positivos e fermentam maltose
 - (E) Cocos gram-positivos que crescem em ágar sangue, causando uma zona esverdeada de hemólise e que não são inibidos por optoquina e bile
2. Seu projeto de pesquisa envolve o estudo de vírus que causam infecções do trato respiratório inferior. Você isolou um vírus a partir da garganta de um paciente e verificou que o genoma consiste em RNA. Além disso, você verifica que o genoma é complementar ao mRNA viral no interior da célula infectada. Das alternativas a seguir, qual é a conclusão MAIS apropriada?
 - (A) O vírion contém uma polimerase
 - (B) O RNA genômico é infeccioso
 - (C) O RNA genômico é segmentado
 - (D) DNA de fita simples é sintetizado durante a replicação
 - (E) O RNA genômico codifica um polipeptídeo precursor, que deve ser clivado por uma protease
 3. Um homem de 25 anos apresenta um histórico de quatro episódios de furúnculos no último ano. Furúnculos são abscessos causados por *Staphylococcus aureus*. Das alternativas a seguir, qual corresponde ao fator imunológico subjacente MAIS provável que o predispõe a múltiplos episódios de furúnculos?
 - (A) Uma quantidade deficiente do componente C8 do complemento em seu plasma
 - (B) Uma incapacidade de seus macrófagos apresentarem antígenos associados a proteínas do MHC de classe I

* O United States Medical Licensing Examination® (USMLE) é um exame composto de três etapas e obrigatório a todos os médicos que desejam receber autorização para praticar medicina nos Estados Unidos.

- (C) Uma incapacidade de suas células T citotóxicas liberarem granzimas
- (D) Uma quantidade insuficiente de IgGs em seu plasma
4. Você está lendo um artigo que afirma ser a otite média comumente causada por uma linhagem acapsulada de *Haemophilus influenzae*. Você se surpreende com o fato de linhagens acapsuladas serem capazes de causar essa doença. Qual das alternativas a seguir é a MELHOR explicação para justificar sua surpresa?
- (A) Linhagens acapsuladas não apresentam endotoxina
- (B) Linhagens acapsuladas não secretam exotoxina A
- (C) Linhagens acapsuladas devem ser facilmente fagocitadas
- (D) Linhagens acapsuladas devem ser mortas rapidamente por luz ultravioleta
- (E) Linhagens acapsuladas devem ser suscetíveis à morte por células T citotóxicas
5. Um homem de 35 anos é positivo para anticorpos contra HIV e apresenta contagem de CD4 de 50/ μ L (normal, 1.000/1.500). Ele apresentou febre de 101°F por algumas semanas e “sente-se constantemente cansado”. Ele não apresenta outros sintomas e os achados ao exame físico são normais. A contagem de células do sangue total, análise de urina e raio-X do tórax são normais. As culturas de sangue, fezes e urina não apresentam crescimento. Uma biópsia de medula óssea revela granulomas e a cultura resulta no crescimento de um organismo correspondendo a uma levedura com brotamento a 37°C, mas que produz hifas a 25°C. Das alternativas a seguir, qual corresponde à causa MAIS provável?
- (A) *Aspergillus fumigatus*
- (B) *Cryptococcus neoformans*
- (C) Espécies de *Mucor*
- (D) *Histoplasma capsulatum*
- (E) *Coccidioides immitis*
6. Uma mulher de 70 anos sofreu queimaduras de terceiro grau em uma área significativa do corpo. Apesar dos cuidados hospitalares apropriados, ela apresentou febre de 39°C e a enfermeira relata a presença de pus verde-azulado nos curativos recobrimo a região queimada. A coloração de Gram do pus revela bacilos gram-negativos, e os testes de sensibilidade a antibióticos revelam resistência à maioria dos antibióticos. Qual dos organismos a seguir é a causa MAIS provável dessa doença?
- (A) *Nocardia asteroides*
- (B) *Vibrio vulnificus*
- (C) *Bacteroides fragilis*
- (D) *Haemophilus influenzae*
- (E) *Pseudomonas aeruginosa*
7. Uma mulher de 20 anos sofreu vários episódios de febre alta, intensos calafrios e cefaleia severa. Seu hematócrito é de 30%. Ela retornou recentemente da África, onde atuava como voluntária do Corpo da Paz. Qual das alternativas a seguir exibe MAIOR probabilidade de ser observada em um esfregaço de sangue de uma amostra desta paciente?
- (A) Bacilos acidorresistentes
- (B) Gametócitos em forma de banana
- (C) Hifas não septadas
- (D) Esférulas
- (E) Taquizoítos
8. Determinados micro-organismos, como o protozoário *Trypanosoma* e a bactéria *Neisseria gonorrhoeae*, podem modificar seus antígenos de superfície com bastante frequência. Isso permite que o organismo evada de nossas defesas. Qual das alternativas a seguir MELHOR explica como ocorre esta frequente modificação da antigenicidade?
- (A) Deve-se à transposição de genes existentes para um sítio de expressão ativo
- (B) Deve-se à aquisição de novos plasmídeos de fertilidade por transdução
- (C) Deve-se à conjugação, durante a qual o receptor obtém novos genes cromossômicos
- (D) Deve-se a novas mutações que ocorrem em “hot spots” no genoma
9. Uma mulher de 60 anos desenvolveu adenocarcinoma de cólon, que foi removido cirurgicamente. Ela foi submetida a várias transfusões de sangue e evoluiu adequadamente até três semanas após a cirurgia, quando iniciaram-se febre, vômitos e diarreia. As culturas de sangue e fezes foram negativas para bactérias e os testes para *Clostridium difficile* e antígenos de superfície do vírus da hepatite B foram negativos. Uma biópsia de fígado revelou corpos de inclusão intranucleares. Qual das alternativas a seguir corresponde à causa MAIS provável da doença?
- (A) Citomegalovírus
- (B) Vírus da dengue
- (C) Vírus da hepatite A
- (D) Rotavírus
- (E) Vírus da febre amarela
10. Qual das imunoglobulinas corresponde MELHOR à seguinte descrição: É encontrada no plasma como um dímero, contendo uma cadeia J. À medida que atravessa as células mucosas, adquire uma porção secretória que a protege contra a degradação por proteases.
- (A) IgM
- (B) IgG
- (C) IgA
- (D) IgD
- (E) IgE

11. *Mycobacterium tuberculosis* (MTB) e o complexo *Mycobacterium avium* (MAC) são importantes causas de doenças, especialmente em pacientes imunocomprometidos (MAC é também conhecido como *Mycobacterium avium-intracellulare*). Em relação a MTB e MAC, qual das afirmações a seguir é a MAIS precisa?
- (A) A imunidade mediada por células é o mecanismo de defesa do hospedeiro mais importante contra MTB, enquanto a imunidade mediada por anticorpos é o mais importante mecanismo de defesa do hospedeiro contra MAC
 - (B) No laboratório clínico, MAC pode ser diferenciado de MTB pelo fato de MAC formar colônias em sete dias, ao contrário de MTB
 - (C) Linhagens de MAC resistentes a múltiplos fármacos são menos comuns que linhagens de MTB resistentes a múltiplos fármacos
 - (D) MAC é encontrado no meio ambiente e não é transmitido por via interpessoal, enquanto MTB é encontrado em humanos, sendo transmitido por via interpessoal
12. No laboratório, uma virologista estudava as propriedades do HIV. Ela infectou a mesma célula com HIV e vírus da raiva. (HIV pode infectar apenas células humanas CD4-positivas, enquanto o vírus da raiva pode infectar células humanas e células caninas.) Alguns dos vírions progênie mostraram-se capazes de infectar células caninas, no interior das quais ela observou RNA HIV-específico. Qual das alternativas a seguir corresponde ao MELHOR termo para descrever a capacidade de os vírions progênie infectarem células caninas?
- (A) Complementação
 - (B) Mistura fenotípica
 - (C) Rearranjo
 - (D) Recombinação
13. Sua paciente foi submetida a tratamento com penicilina G para endocardite nas últimas duas semanas. Atualmente, ela apresenta febre e erupção eritematosa maculopapular no peito e no abdômen. A análise da urina revela quantidade significativa de proteínas. Se a febre, a erupção e a proteinúria são de origem imunológica, qual das alternativas a seguir exibe MAIOR probabilidade de envolvimento?
- (A) IgG e complemento
 - (B) IgE e histaminas
 - (C) IL-2 e células T citotóxicas
 - (D) Interferon gama e macrófagos
14. A endotoxina é uma causa subjacente importante do choque séptico e da morte, especialmente em pacientes hospitalizados. Em relação à endotoxina, qual das alternativas a seguir é a MAIS precisa?
- (A) Ela atua pela fosforilação da proteína G estimulatória.
 - (B) Ela é um polipeptídeo com uma configuração em subunidades A-B.
 - (C) Ela induz a síntese do fator de necrose tumoral.
 - (D) Ela é encontrada principalmente em bacilos gram-positivos.
 - (E) Ela pode ser tratada com formaldeído para produzir uma efetiva vacina de toxoide
15. Uma menina de 12 anos sofreu uma convulsão pela manhã e foi conduzida ao hospital. Durante o exame, apresentava temperatura de 40°C, sem rigidez de nuca. A TC não revelou anormalidades. Realizou-se uma punção espinal e as concentrações de proteínas e glicose mostraram-se normais. A coloração de Gram do liquor revelou ausência de organismos e de leucócitos polimorfonucleares. Ela foi tratada com diversos antibióticos, mas entrou em coma e morreu após dois dias. A hemocultura de rotina e a cultura do liquor não apresentaram crescimento de organismos. Na autópsia do cérebro, foram observados corpos de inclusão eosinofílicos no citoplasma de neurônios. Das alternativas a seguir, qual é a causa MAIS provável de ter causado o problema?
- (A) Príons
 - (B) Vírus JC
 - (C) Vírus da raiva
 - (D) Parvovírus B19
 - (E) Vírus do herpes simples tipo 1
16. Uma mulher de 70 anos apresenta manifestação súbita de febre de 39°C e tosse produtiva com escarro esverdeado. Ela não se encontra hospitalizada e não é imunocomprometida. Um raio X de tórax revela um infiltrado no lobo inferior esquerdo. Das alternativas a seguir, quais dos achados descrevem o organismo causal provavelmente encontrado com mais frequência na cultura do escarro?
- (A) Diplococos gram-positivos que formam uma colônia alfa-hemolítica
 - (B) Diplococos gram-negativos que formam uma colônia oxidase-positiva
 - (C) Bacilos gram-positivos que formam uma colônia beta-hemolítica
 - (D) Bacilos gram-negativos que formam uma colônia oxidase-positiva
 - (E) Cocos gram-negativos que crescem apenas em condições anaeróbias
17. Em relação à função das quimiocinas nas defesas do hospedeiro, qual das alternativas a seguir é a MAIS precisa?
- (A) As quimiocinas ligam-se ao receptor de células T externamente ao sítio de ligação ao antígeno e ativam diversas células T.
 - (B) As quimiocinas induzem a mudança de genes em células B, aumentando a quantidade de IgEs sintetizadas e predispondo, assim, a alergias.

- (C) As quimiocinas penetram nas membranas das células alvo durante o ataque por células T citotóxicas.
- (D) As quimiocinas atraem neutrófilos ao sítio de infecção bacteriana, desempenhando, assim, um papel na resposta inflamatória.
18. Qual das alternativas a seguir corresponde a bactérias, AMBAS as quais produzem exotoxinas que atuam por ADP-ribosilação?
- (A) *Salmonella typhi* e *Vibrio cholerae*
- (B) *Vibrio cholerae* e *Corynebacterium diphtheriae*
- (C) *Salmonella typhi* e *Clostridium perfringens*
- (D) *Corynebacterium diphtheriae* e *Staphylococcus aureus*
- (E) *Clostridium perfringens* e *Streptococcus pyogenes*
19. Em relação ao vírus da hepatite C (HCV) e ao vírus da hepatite D (HDV), qual das alternativas a seguir é a MAIS adequada?
- (A) HCV é transmitido pelo sangue, ao contrário de HDV.
- (B) Tanto HCV como HDV podem estabelecer estado de portador crônico.
- (C) Existe uma vacina efetiva contra HCV, porém não contra HDV.
- (D) Tanto HCV como HDV são vírus de RNA defectivos e requerem a infecção concomitante por HBV para se replicarem.
20. Qual das alternativas a seguir exhibe MAIOR probabilidade de induzir uma resposta de anticorpos IgM sem a participação de células T auxiliares?
- (A) Polissacarídeo capsular bacteriano
- (B) Toxina da síndrome do choque tóxico
- (C) Complexo penicilina-albumina sérica bovina (BSA)
- (D) Toxóide tetânico
21. Uma gestante de 25 anos, no terceiro trimestre, comparece ao pronto-socorro referindo que, há cerca de 12 horas, passou a sentir-se febril e fraca. Durante exame, apresenta temperatura de 40°C, mas sem outros achados pertinentes. Uma hemocultura revela crescimento de bacilos gram-positivos pequenos que causam beta-hemólise em uma placa de ágar sangue incubada em atmosfera ambiente. Qual das bactérias a seguir pode ser a causa MAIS provável?
- (A) *Clostridium perfringens*
- (B) *Streptococcus pyogenes*
- (C) *Bacillus cereus*
- (D) *Listeria monocytogenes*
- (E) *Brucella abortus*
22. Em relação ao mecanismo de ação dos fármacos antivirais, qual das alternativas a seguir é a MAIS precisa?
- (A) A amantadina inibe o influenzavírus A por inibir a RNA polimerase carregada pelo vírion.
- (B) Foscarnet inibe o vírus varicela-zoster por inibir a RNA polimerase carregada pelo vírion.
- (C) A ação do aciclovir é mais intensa em células infectadas por herpesvírus que em células não infectadas, uma vez que células infectadas por herpesvírus contêm uma enzima que fosforila eficientemente o aciclovir.
- (D) A azidotimidina inibe o vírus da imunodeficiência humana (HIV) por inibir a síntese de mRNA viral de forma mais eficiente que a síntese de mRNA celular.
- (E) Indinavir bloqueia a replicação de HIV por inibir a protease requerida para a ligação da proteína gp120 do envelope à proteína CD8 na superfície da célula T.
23. Qual das doenças a seguir exhibe MAIOR probabilidade de ser causada por uma reação de hipersensibilidade tardia?
- (A) Doença do soro
- (B) Glomerulonefrite pós-estreptocócica
- (C) Lúpus eritematoso sistêmico
- (D) Doença hemolítica do recém-nascido
- (E) Dermatite de contato
24. Membros do gênero *Mycobacterium* coram-se mais adequadamente com coloração acidorresistente do que com a coloração de Gram. Qual das alternativas a seguir é a MELHOR explicação para isso?
- (A) Eles são desprovidos de parede celular; portanto, não são capazes de adsorver o cristal violeta.
- (B) Eles apresentam parede celular muito delgada que não retém o cristal violeta.
- (C) Eles possuem uma cápsula polissacarídica espessa que impede a penetração da solução de iodo.
- (D) Eles apresentam grande quantidade de lipídeos na parede celular, impedindo a penetração do cristal violeta.
25. Um homem de 50 anos com rim transplantado provindo de doador morto rejeita o transplante apesar dos fármacos imunossupressores. Ele, atualmente, apresenta insuficiência renal e pH sanguíneo de 7,31. Chegou a apresentar dor próxima ao olho esquerdo, de severidade progressiva. Ao exame, sua temperatura é de 37,5°C e a pele próxima ao olho mostra-se edemaciada e necrótica. O exame microscópico de uma biópsia da lesão revela hifas não septadas com ramificação em ângulo reto. Qual dos organismos a seguir é a causa MAIS provável da ocorrência do episódio relatado?
- (A) *Candida albicans*
- (B) *Coccidioides immitis*
- (C) *Cryptococcus neoformans*
- (D) *Histoplasma capsulatum*
- (E) Espécies de *Mucor*
26. Uma mulher de 60 anos foi submetida a uma cirurgia para carcinoma de ovário há quatro dias e faz uso de cateter urinário de longa duração. Atualmente, ela

- apresenta febre de 39°C e a urina na bolsa de coleta mostra-se turva. A coloração de Gram da urina revela leucócitos polimorfonucleares e cocos gram-positivos em cadeias. Qual das alternativas a seguir corresponde aos achados MAIS prováveis na cultura da urina?
- (A) Colônias alfa-hemolíticas na placa de ágar sangue, sensíveis à optoquina
 (B) Colônias beta-hemolíticas na placa de ágar sangue, sensíveis à bacitracina
 (C) Colônias não hemolíticas na placa de ágar sangue que hidrolisam hipurato
 (D) Colônias não hemolíticas na placa de ágar sangue, que crescem em cloreto de sódio 6,5%
27. Tem-se paciente homem de 40 anos com histórico de confusão nos últimos dois dias e de convulsão intensa ocorrida durante a manhã. Ele é positivo para anticorpos contra HIV e apresenta contagem de CD4 de 100/μL. Ao exame, sua temperatura é de 37,5°C e os resultados do restante do exame encontram-se nos limites da normalidade. Uma RM revela lesões cerebrais cavitárias em “anéis crescentes”. Ele não se ausentou dos Estados Unidos, trabalha como gerente de um supermercado, é vegetariano e possui diversos animais de estimação, isto é, um cão, um gato, um papagaio e uma tartaruga. Qual dos organismos a seguir é a causa MAIS provável de sua contaminação?
- (A) *Toxocara canis*
 (B) *Toxoplasma gondii*
 (C) *Taenia saginata*
 (D) *Trichinella spiralis*
 (E) *Trypanosoma cruzi*
28. A emergência de bactérias resistentes a antibióticos, especialmente entre bacilos gram-negativos, é um fenômeno extremamente importante. A aquisição de resistência ocorre mais comumente por um processo que envolve um pilus sexual e a subsequente transferência de plasmídeos carregando um ou mais transposons. Qual dos termos a seguir MELHOR descreve esse processo?
- (A) Conjugação
 (B) Combinação
 (C) Transformação
 (D) Transdução
 (E) Translocação
29. Em relação ao diagnóstico, ao tratamento e à prevenção de HIV, qual das afirmações a seguir é a MAIS precisa?
- (A) Zidovudina (AZT) é um fármaco de “terminação de cadeia”, isto é, inibe a cadeia polipeptídica em crescimento por causar a leitura incorreta do mRNA viral.
 (B) Lamivudina (3TC) atua ligando-se à integrase, impedindo a integração do DNA viral ao DNA celular.
 (C) No teste de varredura para infecção por HIV, o teste de ELISA detecta a presença de anticorpos contra a proteína p24 de HIV.
 (D) Uma limitação importante em nossa capacidade de produzir uma vacina contra HIV é o fato de existirem diversos tipos sorológicos da proteína p24 viral.
30. Em relação aos haptenos, qual das afirmações a seguir é a MAIS precisa?
- (A) Eles são tipicamente polipeptídeos resistentes à clivagem proteolítica no interior da célula apresentadora de antígeno.
 (B) Eles se ligam a proteínas do MHC de classe II, mas não a proteínas do MHC de classe I.
 (C) Eles não são capazes de induzir anticorpos, exceto quando ligados a uma proteína carreadora.
 (D) Eles ativam o complemento por ligarem-se à porção Fc da cadeia pesada da IgG.
31. Seu paciente é um homem de 20 anos com secreção uretral. A coloração de Gram do pus revela vários neutrófilos, porém ausência de bactérias. Qual dos organismos a seguir é a causa MAIS provável do ocorrido?
- (A) *Treponema pallidum*
 (B) *Haemophilus ducreyi*
 (C) *Mycobacterium marinum*
 (D) *Candida albicans*
 (E) *Chlamydia trachomatis*
32. Em relação às defesas do hospedeiro contra vírus, qual das alternativas a seguir é a MAIS precisa?
- (A) A IgA exerce seu principal efeito antiviral intensificando o efeito citopático de células natural killer, um processo denominado citotoxicidade celular dependente de anticorpos.
 (B) A IgG desempenha um papel importante na neutralização da infectividade viral durante a infecção primária.
 (C) Complexos de vírus e IgE são a causa da artrite inflamatória observada em diversas infecções virais, como a hepatite B e rubéola.
 (D) Interferons exercem sua ação antiviral induzindo uma ribonuclease que degrada mRNA viral, mas não mRNA celular.
 (E) Interferons exercem seu efeito antiviral contra vírus com genomas de RNA, mas não contra os com genomas de DNA.
33. A rinite alérgica é caracterizada por espirros, rinorreia, congestão nasal e pruridos nos olhos e no nariz. Indivíduos com rinite alérgica apresentam “X” que se liga a receptores de alta afinidade em “Y”. Diante da re-exposição nasal ao antígeno, o Y de pacientes com rinite alérgica sofre desgranulação, liberando “Z” e outros mediadores. Qual das alternativas a seguir MELHOR descreve X, Y e Z?

- (A) X corresponde à IgE, Y são macrófagos e Z consiste em fator de necrose tumoral.
- (B) X corresponde à IgE, Y são basófilos e Z consiste em histamina.
- (C) X corresponde à IgG, Y são eosinófilos e Z consiste em histamina.
- (D) X corresponde à IgG, Y são neutrófilos e Z consiste em fator de necrose tumoral.
- (E) X corresponde à IgA, Y são eosinófilos e Z consiste em interleucina-5.
34. Verificou-se a ocorrência de um surto de infecções de feridas pós-cirúrgicas causadas por *Staphylococcus aureus*. A equipe de controle de infecções foi solicitada a determinar se o organismo seria carregado por algum profissional da sala cirúrgica. Com base em seu conhecimento sobre a microbiota normal, qual dos sítios corporais a seguir corresponde à localização MAIS provável desse organismo?
- (A) Cólon
- (B) Sulco gengival
- (C) Nariz
- (D) Garganta
- (E) Vagina
35. Um homem de 35 anos, positivo para anticorpos contra HIV, cuja contagem de CD4 é de 30, relata que não consegue lembrar das coisas mais simples do dia a dia. Você suspeita de possível demência. Uma RM indica várias lesões amplamente dispersas no cérebro. No decorrer dos quatro meses seguintes, ele desenvolve defeitos de campo visual, é acometido de paralisia e morre. A autópsia revela que diversos neurônios cerebrais sofreram desmielinização e contêm inclusões intranucleares. A microscopia eletrônica revela que as inclusões contêm vírus não envelopados. Qual dos vírus a seguir é a causa MAIS provável do ocorrido?
- (A) Adenovírus
- (B) Citomegalovírus
- (C) Vírus do herpes simples
- (D) Vírus JC
- (E) Vírus coxsackie
36. Um homem de 75 anos com dor torácica subesternal apresenta angina pectoris causada por aortite sífilítica, que afetou sua artérias coronárias. Das alternativas a seguir, qual corresponde à forma MAIS provável pela qual o diagnóstico de sífilis foi realizado?
- (A) Hemocultura
- (B) Cultura em meio Thayer-Martin (ágar chocolate com antibióticos)
- (C) Detecção de anticorpos contra a cardioplipina em seu sangue
- (D) Detecção de antígenos treponêmicos em seu sangue
- (E) Ensaio de Western blot
37. Uma mulher de 22 anos apresenta erupção eritematosa nas eminências malares de sua face, a qual se agrava quando ela se expõe ao sol. Ela emagreceu cerca de 5Kg e sente-se cansada durante a maior parte do tempo. Ela verificou sua temperatura algumas vezes e obteve o resultado de 37°C. Com exceção da erupção, o exame físico foi normal. Testes laboratoriais revelaram contagem de hemoglobina de 11 e contagem de leucócitos de 5.500. O exame de urina revelou albumina na urina, porém com ausência de hemácias, leucócitos e bactérias. Qual das alternativas a seguir corresponde ao achado laboratorial MAIS provável nessa doença?
- (A) Número reduzido de células T auxiliares (CD4-positivas)
- (B) Alta concentração de anticorpos contra DNA de fita dupla
- (C) Número aumentado de células T citotóxicas (CD8-positivas)
- (D) Baixa concentração de inibidor de C1
- (E) Baixa atividade microbicida de neutrófilos
38. Em relação aos fármacos antimicrobianos que atuam pela inibição da síntese de ácidos nucleicos em bactérias, qual das alternativas a seguir é a MAIS correta?
- (A) Quinolonas, como a ciprofloxacina, inibem a RNA polimerase bacteriana por atuarem como análogos de ácidos nucleicos
- (B) A rifampina inibe a RNA polimerase bacteriana por ligar-se à enzima e inibir a síntese de RNA mensageiro.
- (C) Sulfonamidas inibem a DNA polimerase bacteriana por causar a terminação da cadeia da fita em elongação.
- (D) Trimetoprim inibe a DNA polimerase bacteriana por impedir o desenovelamento de DNA de fita dupla.
39. Em relação ao parvovírus B19, qual das alternativas a seguir é a MAIS correta?
- (A) Parvovírus B19 possui genoma de DNA de fita dupla, mas requer uma DNA polimerase no vírion, uma vez que se replica no citoplasma.
- (B) Parvovírus B19 é transmitido principalmente por relação sexual.
- (C) Parvovírus B19 causa anemia severa, uma vez que infecta preferencialmente precursores de eritrócitos
- (D) Pacientes infectados por parvovírus B19 podem ser diagnosticados no laboratório por meio do teste de aglutininas frias.
- (E) Pacientes com doença disseminada causada por parvovírus B19 devem ser tratados com aciclovir.
40. Qual dos testes laboratoriais a seguir corresponde à MELHOR solicitação para determinar o número de células CD4-positivas em um paciente infectado por HIV?
- (A) Aglutinação

- (B) Ensaio imunabsorvente ligado a enzimas (ELISA)
- (C) Citometria de fluxo
- (D) Imunoelektroforese
- (E) Ensaio em gel de Ouchterlony

RESPOSTAS DO BLOCO UM

1 (B)	9 (A)	17 (D)	25 (E)	33 (B)
2 (A)	10 (C)	18 (B)	26 (D)	34 (C)
3 (D)	11 (D)	19 (B)	27 (B)	35 (D)
4 (C)	12 (B)	20 (A)	28 (A)	36 (C)
5 (D)	13 (A)	21 (D)	29 (C)	37 (B)
6 (E)	14 (C)	22 (C)	30 (C)	38 (B)
7 (B)	15 (C)	23 (E)	31 (E)	39 (C)
8 (A)	16 (A)	24 (D)	32 (D)	40 (C)

BLOCO DOIS

1. Uma menina de quatro anos apresenta lesões papulares e pustulares na face. As lesões apresentam exsudato de fluido seroso cor de mel. Você realiza um diagnóstico clínico de impetigo. Uma coloração de Gram do exsudato revela cocos gram-positivos em cadeias e uma cultura revela colônias beta-hemolíticas em ágar sangue. Ela encontra-se sob MAIOR risco de qual das sequelas listadas a seguir?
 - (A) Diarreia sanguinolenta
 - (B) Visão embaçada
 - (C) Paralisia do nervo facial (paralisia de Bell)
 - (D) Hemácias e albumina na urina
 - (E) Escarro cor de ferrugem
2. O genoma purificado de determinados vírus de RNA pode penetrar na célula e elicitar a produção de uma progênie viral, isto é, o genoma é infeccioso. Em relação a tais vírus, qual das afirmações a seguir é a MAIS exata?
 - (A) Eles apresentam genoma segmentado.
 - (B) Eles apresentam uma polimerase no vírion.
 - (C) Seu RNA genômico é de fita dupla.
 - (D) Eles codificam uma protease que cliva um polipeptídeo precursor.
 - (E) Seu RNA genômico exibe a mesma sequência de bases que o mRNA.
3. Um homem de 77 anos com endocardite enterocócica requereu tratamento com penicilina G, mas apresenta um histórico de reação severa à penicilina. Ele foi, então, submetido a um teste cutâneo utilizando peniciloil-polilisina como antígeno. Qual das alternativas a seguir exibe MAIOR probabilidade de ocorrer em um teste cutâneo positivo?
 - (A) O antígeno forma complexos imunes com IgG.
 - (B) O antígeno ativa células T CD4-positivas e macrófagos.
 - (C) O antígeno ativa a via alternativa do complemento.
 - (D) O antígeno ativa células T CD8-positivas por ligar-se às proteínas do MHC.
 - (E) O antígeno promove a ligação cruzada de IgEs nos mastócitos e causa a liberação de histamina.
4. Em relação à coloração de Gram, qual das alternativas a seguir é a MAIS precisa?
 - (A) Após a adição de cristal violeta e lugol, bactérias tanto gram-positivas como gram-negativas coram-se em azul.
 - (B) Caso você esqueça de corar com o corante vermelho (safranina ou fucsina básica), bactérias tanto gram-positivas como gram-negativas coram-se em azul.
 - (C) Caso se esqueça de fixar com calor, bactérias tanto gram-positivas como gram-negativas coram-se em azul.
 - (D) Uma razão para bactérias exibirem cor distinta nesta coloração é o fato de bactérias gram-positivas apresentarem lipídeos em sua membrana, ao contrário das gram-negativas.
5. Um homem de 35 anos, com uma contagem de CD4 de 50, apresenta-se com um nódulo cutâneo no peito. O nódulo exibe diâmetro aproximado de 3 cm e não se mostra avermelhado, quente ou sensível. Ele relata que o nódulo vem crescendo lentamente nas últimas três semanas. Você solicita uma biópsia do nódulo e o patologista lhe informa que o paciente apresenta criptococose disseminada. Qual das alternativas a seguir corresponde à MELHOR descrição do achado observado pelo patologista na biópsia do espécime?
 - (A) Esférulas
 - (B) Hifas não septadas
 - (C) Tubos germinativos
 - (D) Leveduras com brotamento e cápsula espessa
 - (E) Hifas septadas com ramificação de pequeno ângulo
6. Uma mulher de 22 anos queixa-se de tosse não produtiva persistente e febre de 38,5°C que se manifestaram lentamente no decorrer de quatro subseqüentes dias. O exame físico revela alguns estertores na base do pulmão esquerdo. Um infiltrado irregular é observado no raio-X de tórax. Ela trabalha como secretária em escritório de advocacia e não viajou recentemente. Ela não é imunocomprometida e não foi hospitalizada nos últimos tempos. Uma amostra do seu soro aglutina hemácias a 4°C, mas não a 37°C. Qual das alternativas a seguir MELHOR descreve o organismo que causa a doença com MAIOR probabilidade?
 - (A) Uma bactéria bastante diminuta, desprovida de parede celular.
 - (B) Um diplococo gram-negativo com grande cápsula.
 - (C) Um bacilo acidorresistente que forma colônias em até sete dias.

- (D) Um bacilo filamentosos gram-positivo fracamente acidorresistente.
- (E) Um bacilo gram-positivo, parasita intracelular obrigatório.
7. A mãe de uma criança de quatro anos observa que ela dorme mal e coça a região anal. Você suspeita de que a criança possa apresentar oxiúros. Qual das alternativas a seguir corresponde ao MELHOR método para realizar o diagnóstico?
- (A) Examinar as fezes quanto à presença de cistos.
- (B) Examinar as fezes quanto à presença de trofozoítos.
- (C) Examinar um esfregaço de sangue quanto à presença de microfilárias.
- (D) Determinar o título de anticorpos IgE contra o organismo.
- (E) Examinar uma fita adesiva transparente quanto à presença de ovos.
8. Em relação aos esporos bacterianos, qual das alternativas a seguir é a MAIS precisa?
- (A) Um esporo germina formando uma bactéria.
- (B) Eles são produzidos principalmente no interior de hemácias humanas.
- (C) Eles são mortos pela fervura ao nível do mar, mas não em alta altitude.
- (D) Eles são produzidos por anaeróbios apenas na presença de oxigênio.
- (E) Eles contêm endotoxina, a qual é responsável por sua capacidade de causar doença.
9. Uma mulher de 22 anos apresentou febre de 38°C e anorexia nos últimos dois dias, e na última manhã mostra-se icterícia. Durante o exame, seu fígado apresenta-se aumentado e sensível. Sua contagem total de bilirrubina é de 5 mg/dL (normal, <1) e apresenta transaminases elevadas. Ela recebeu um ciclo completo da vacina contra hepatite B há dois anos, porém não recebeu a vacina contra hepatite A. Os resultados da sorologia contra hepatite são os seguintes: HAV-IgM negativo, HAV-IgG positivo, HBsAg negativo, HBsAb positivo, HBeAb negativo, HCV-Ab positivo. Das alternativas a seguir, qual é a MAIS precisa?
- (A) Ela provavelmente apresenta hepatite A, não foi infectada por HBV, e provavelmente foi acometida por hepatite C no passado.
- (B) Ela provavelmente apresenta hepatite A, foi infectada por HBV no passado, e provavelmente foi acometida por hepatite C no passado.
- (C) Ela foi infectada por HAV no passado, não foi infectada por HBV, e provavelmente apresenta hepatite C.
- (D) Ela foi infectada por HAV no passado, provavelmente apresenta hepatite B, e acometida por hepatite C no passado.
10. Em relação à função das diferentes classes de anticorpos, qual das afirmações a seguir é a MAIS precisa?
- (A) IgA atua como um receptor de antígeno na superfície de células B.
- (B) IgG atua a via alternativa do complemento, resultando na produção de C3a, que degrada a parede celular bacteriana.
- (C) IgG liga-se à superfície bacteriana e facilita a ingestão das bactérias por fagocitose.
- (D) IgM defende contra vermes parasitas, como ancilóstomos.
- (E) IgE bloqueia a ligação de vírus à mucosa intestinal.
11. Um menino de seis anos sofreu uma queda que resultou em um ferimento profundo causado pela penetração de um prego enferrujado na coxa. A mãe dele removeu o prego e lavou o ferimento com sabão e água. Na manhã seguinte, ele apresentou temperatura de 39°C e a coxa encontrava-se muito dolorida e edemaciada. No pronto-socorro, foi observada crepitação (presença de gás no tecido). Uma coloração de Gram do exsudato da região do ferimento revelou bacilos gram-positivos grandes. Qual das alternativas a seguir corresponde à causa MAIS provável da contaminação?
- (A) *Actinomyces israelii*
- (B) *Clostridium perfringens*
- (C) *Clostridium tetani*
- (D) *Listeria monocytogenes*
- (E) Complexo *Mycobacterium fortuitum-chelonae*
- (F) *Nocardia asteroides*
- (G) *Pseudomonas aeruginosa*
12. Os dois tipos mais comuns de vacinas virais são as vacinas mortas e as vacinas vivas atenuadas. Em relação a essas vacinas, qual das afirmações a seguir é a MAIS precisa?
- (A) Vacinas mortas induzem uma resposta mais duradoura que vacinas vivas atenuadas.
- (B) Vacinas mortas não são mais utilizadas nos Estados Unidos, uma vez que não induzem IgA secretória.
- (C) Vacinas mortas induzem uma gama mais ampla de resposta imunes do que vacinas vivas atenuadas.
- (D) Vacinas mortas são mais seguras se administradas a pacientes imunocomprometidos do que vacinas vivas atenuadas.
13. Em relação às hipersensibilidades anafilática (tipo I) e por complexo imune (tipo III), qual das alternativas a seguir é a MAIS precisa?
- (A) IgE está envolvida na hipersensibilidade anafilática e por complexo imune.
- (B) O complemento está envolvido na hipersensibilidade anafilática e por complexo imune.

- (C) É necessária uma quantidade tipicamente menor de antígenos para desencadear uma reação anafilática que uma reação por complexo imune.
- (D) Neutrófilos desempenham um papel mais importante nas reações anafiláticas do que nas reações por complexo imune.
14. A doença causada por qual das bactérias a seguir pode ser prevenida por uma vacina toxoide?
- (A) *Actinomyces israelii*
 (B) *Bacteroides fragilis*
 (C) *Borrelia burgdorferi*
 (D) *Corynebacterium diphtheriae*
 (E) *Haemophilus influenzae*
 (F) *Listeria monocytogenes*
 (G) *Neisseria meningitidis*
 (H) *Salmonella typhi*
 (I) *Streptococcus pneumoniae*
 (J) *Yersinia pestis*
15. Uma mulher de 50 anos apresentou manifestação gradativa de cefaleias que se tornaram mais severas durante as últimas três semanas. Ao exame, ela mostra-se desorientada quanto ao tempo, ao espaço e a sua identidade, e apresenta febre de 39°C. Seu liquor revela concentração normal de glicose, concentração normal de proteínas, e 17 células, sendo todas linfócitos. A coloração de Gram do liquor não revela organismos. Uma RM revela uma lesão radiolúcida de 2 cm no lobo temporal. Realizou-se uma biópsia da lesão cerebral. Uma coloração de Giemsa do tecido revela células gigantes multinucleadas com corpos de inclusão intranucleares. Das alternativas a seguir, qual corresponde ao organismo causal MAIS provável?
- (A) Adenovírus
 (B) Vírus coxsackie
 (C) Citomegalovírus
 (D) Vírus do herpes simples tipo 1
 (E) Influenzavírus
 (F) Vírus do sarampo
 (G) Parvovírus B19
 (H) Poliovírus
 (I) Prion
 (J) Vírus da raiva
16. Um homem de 80 anos de idade desenvolveu carcinoma de cólon, o qual foi removido há três dias. Ele evolui bem até hoje pela manhã, quando apresentou febre de 39°C e queixou-se de dor abdominal severa. O exame revelou abdômen “rígido”, indicativo de peritonite. Ele foi conduzido ao centro cirúrgico, onde constatou-se que houve ruptura da anastomose, com extravasamento do conteúdo intestinal para a cavidade peritoneal. Foi observado exsudato fétido. Uma coloração de Gram do exsudato peritoneal revelou diversos bacilos gram-negativos. Qual dos grupos de bactérias abaixo é a causa MAIS provável dessa infecção?
- (A) *Escherichia coli* e *Brucella melitensis*
 (B) *Enterobacter cloacae* e *Salmonella enteritidis*
 (C) *Fusobacterium nucleatum* e *Bacteroides fragilis*
 (D) *Haemophilus influenzae* e *Actinomyces israelii*
 (E) *Shigella dysenteriae* e *Serratia marcescens*
17. Em relação às respostas imunes anamnéticas primárias e secundárias, qual das afirmações a seguir é a MAIS precisa?
- (A) A IgM produzida na resposta primária é produzida principalmente por células B de memória.
 (B) A fase lag é mais curta na resposta primária do que na resposta secundária.
 (C) Na resposta primária, há produção de células B de memória, mas não de células T de memória.
 (D) Antígenos devem ser processados e apresentados na resposta primária, porém não na resposta secundária.
 (E) A quantidade de IgGs produzidas na resposta secundária é superior à quantidade produzida na resposta primária.
18. Um homem de 70 anos em tratamento quimioterápico para leucemia desenvolve febre de 40°C, apresenta dois episódios de calafrios intensos e sua pressão arterial cai para 80/20 mmHg. Dos fatores a seguir, qual exibe MAIOR probabilidade de causar febre, calafrios e hipotensão?
- (A) Coagulase
 (B) Ácido dipicolínico
 (C) Glicocálix
 (D) Lipídeo A
 (E) Ácido micólico
 (F) Pili
 (G) Cápsula polissacarídica
19. Uma mulher de 22 anos afirma estar com a pior dor de garganta que já teve. Ela também queixa-se de fadiga e anorexia. Ela não é imunocomprometida e não foi hospitalizada recentemente. Durante o exame, apresenta febre de 38°C, a faringe mostra-se inflamada e há alguns nódulos cervicais sensíveis bilateralmente. Não há lesões esbranquiçadas na língua ou faringe. Uma cultura de garganta exibe crescimento de colônias alfa-hemolíticas em ágar sangue, as quais são resistentes à optoquina. Das alternativas a seguir, qual é a causa MAIS provável da doença?
- (A) *Candida albicans*
 (B) Vírus Epstein-Barr
 (C) Parvovírus B19
 (D) *Pneumocystis carinii*
 (E) Poliovírus
 (F) *Serratia marcescens*
 (G) *Streptococcus mutans*
 (H) *Streptococcus pneumoniae*

- (I) *Streptococcus pyogenes*
(J) *Strongyloides stercoralis*
20. Em relação à via do complemento, qual das alternativas a seguir é a MAIS precisa?
- (A) C5a medeia a quimiotaxia e atrai neutrófilos ao sítio de infecção.
(B) C5b desempenha um papel importante na opsonização de bactérias gram-negativas.
(C) C3a é um fator acelerador de decaimento que causa o rápido decaimento e a morte de bactérias.
(D) C1 liga-se à superfície de bactérias gram-positivas, iniciando a via clássica.
(E) O complexo de ataque à membrana é produzido na via clássica, mas não na via alternativa.
21. Uma mulher de 65 anos apresentou sintomas de demência. Uma RM revelou significativa atrofia cortical. Verificou-se que sua pressão intraventricular encontrava-se muito alta, sendo realizado um desvio ventrículo-peritoneal (a partir do cérebro, seguindo subcutaneamente até a cavidade peritoneal) para alívio da pressão. Após três semanas, ela desenvolveu febre de 38°C, mal estar geral e anorexia, sem outros sintomas. Das alternativas a seguir, qual descreve MELHOR o organismo com MAIS probabilidade de ser responsável pelos sintomas atuais?
- (A) Um coco gram-positivo que não coagula o plasma.
(B) Um bacilo gram-negativo curvo que produz urease.
(C) Um bacilo acidorresistente que não cresce em meios bacteriológicos.
(D) Um parasita intracelular obrigatório que forma um corpo de inclusão citoplasmático.
(E) Um espiroqueta que induz anticorpos que aglutinam um lípido de coração bovino.
22. Dois mutantes de poliovírus, um mutado no gene X e outro mutado no gene Y, foram isolados. Quando uma célula é infectada com cada mutante isoladamente, não há produção de vírus. Se uma célula for infectada com ambos os mutantes, qual das alternativas a seguir exibe MAIOR probabilidade de ocorrer?
- (A) Pode ocorrer complementação entre os produtos dos genes mutantes e, neste caso, serão produzidas progênes virais X e Y.
(B) A mistura fenotípica pode ocorrer e, neste caso, serão produzidas progênes virais X e Y.
(C) O rearranjo dos segmentos genômicos pode ocorrer, e, neste caso, serão produzidas progênes virais X e Y.
(D) O genoma pode ser transcrito em DNA e, neste caso, serão produzidos vírus X e Y.
23. Uma mulher de 40 anos apresenta histórico de inflamação crônica bilateral das pequenas articulações das mãos. Você suspeita de artrite reumatoide. Qual das alternativas a seguir é a MAIS precisa em relação à patogênese dessa doença?
- (A) Ela é causada por linfócitos T CD4-positivos sensibilizados e macrófagos que invadem as articulações.
(B) Ela é causada por anticorpos contra IgG humana que formam complexos imunes no interior das articulações.
(C) Ela é causada pela liberação de mediadores por mastócitos, quando agentes ambientais realizam a ligação cruzada de IgEs adjacentes no interior das articulações.
(D) Ela é causada por superantígenos que induzem a liberação de grandes quantidades de linfocinas por células T auxiliares no interior das articulações.
24. Estão relacionadas a seguir cinco bactérias, associadas a um mecanismo de transmissão. Qual das associações é a MAIS precisa?
- (A) *Borrelia burgdorferi* – picada de mosquito
(B) *Coxiella burnetii* – guano de morcego
(C) *Haemophilus influenzae* – aerossóis aquosos
(D) *Rickettsia rickettsii* – alimento contaminado
(E) *Yersinia pestis* – picada de pulga
25. Um homem de 70 anos com leucemia respondeu inicialmente à quimioterapia, mas ainda é atualmente refratário. Ele, portanto, foi submetido a um transplante de medula e atualmente recebe altas doses de ciclosporina A e prednisona. Três semanas após o transplante, ele apresentou febre de 39°C e tosse com escarro purulento. Um raio-X de tórax revelou pneumonia. Uma coloração de Gram do escarro não revelou um organismo predominante; contudo, uma preparação de KOH do escarro revelou hifas septadas, com paredes paralelas e ramificação de pequeno ângulo. Dos organismos a seguir, qual é a causa MAIS provável dessa pneumonia?
- (A) *Aspergillus fumigatus*
(B) *Candida albicans*
(C) *Coccidioides immitis*
(D) *Cryptococcus neoformans*
(E) *Rhizopus nigricans*
26. Seu paciente é uma mulher de 20 anos com diarreia severa manifestada na véspera. Ela retornou recentemente de uma viagem de três semanas ao Peru, onde ingeriu alguns frutos do mar crus na festa de despedida. Atualmente, ela apresenta diarreia aquosa, possivelmente 20 movimentos intestinais ao dia e queixa-se de fraqueza e tonturas. Suas fezes são guáiacó-negativas, um teste que determina se há presença de sangue nas fezes. Uma coloração de Gram das fezes revelou bacilos gram-negativos curvos. Dos organismos a seguir, qual é a causa MAIS provável da diarreia?
- (A) *Bacteroides fragilis*
(B) *Campylobacter jejuni*
(C) *Entamoeba histolytica*
(D) *Helicobacter pylori*

- (E) *Shigella dysenteriae*
 (F) *Vibrio cholerae*
 (G) *Yersinia enterocolitica*
27. Um homem de 50 anos apresentou cefaleias moderadas e persistentes por vários meses. Nos últimos dias, ocorreram náusea, vômitos e visão embaçada. Uma RM revela diversas lesões similares a cistos no parênquima cerebral. O paciente residiu durante vários anos em uma pequena ilha do Caribe. Com base em um teste sorológico positivo, realizou-se um diagnóstico de neurocisticercose. Das alternativas a seguir, qual corresponde ao mecanismo MAIS provável pelo qual esta doença foi adquirida?
- (A) Picada por mosquito-pólvora
 (B) Picada por mosquito
 (C) Relação sexual
 (D) Ingestão de larvas do organismo em peixe cru
 (E) Ingestão dos ovos do organismo em alimento contaminado
 (F) Penetração do organismo na pele durante deambulação sem o uso de calçados
 (G) Penetração do organismo na pele durante a natação em água doce
28. Uma mulher de 30 anos, com histórico prévio de febre reumática, atualmente apresenta febre há 2 semanas. O exame físico revela um novo murmúrio cardíaco. Você suspeita de endocardite e solicita uma hemocultura, a qual revela crescimento de estreptococos do grupo viridans, posteriormente identificados como *Streptococcus sanguis*. Dos sítios corporais a seguir, qual é a fonte MAIS provável deste organismo?
- (A) Cólon
 (B) Cavidade oral
 (C) Pele
 (D) Estômago
 (E) Vagina
29. Em relação ao poliovírus, qual das alternativas a seguir é a MAIS correta?
- (A) O poliovírus permanece latente no interior de gânglios sensoriais e a reativação ocorre principalmente em pacientes imunocomprometidos.
 (B) Quando o vírus vivo atenuado presente na vacina oral se replica, podem surgir mutantes revertentes, capazes de causar pólio paralítica.
 (C) A ampla utilização da vacina morta nos países da América do Norte e do Sul levou à virtual eliminação da pólio paralítica naquelas regiões.
 (D) Recomenda-se atualmente administrar a vacina viva atenuada nas três primeiras imunizações para impedir que a criança atue como reservatório, seguida por reforços utilizando-se a vacina morta.
30. Em relação aos tipos sanguíneos ABO e Rh, qual das alternativas a seguir é a MAIS correta?
- (A) Indivíduos com tipo O são denominados receptores universais, uma vez que possuem anticorpos contra a substância H, mas não contra antígenos A e B.
 (B) Quando o pai é Rh-positivo e a mãe Rh-negativo, a doença hemolítica do recém-nascido ocorre apenas quando a criança é Rh-negativo.
 (C) Indivíduos Rh-negativo geralmente apresentam anticorpos contra o antígeno Rh, uma vez que são expostos a antígenos de reação cruzada presentes em bactérias do cólon.
 (D) Se sangue do tipo A for transfundido para um indivíduo com sangue tipo B, o complemento será ativado e o complexo de ataque à membrana provocará a lise das hemácias tipo A.
31. Um homem de 25 anos envolveu-se em um acidente de motocicleta há três dias, sofrendo grave traumatismo craniano. Ele apresenta extravasamento de liquor pelo nariz desde o acidente e atualmente apresenta cefaleia intensa. Sua temperatura é de 39°C e, ao exame, você observa rigidez de nuca. Você realiza uma punção lombar e verifica que o liquor encontra-se turvo e contém 5.000 leucócitos/ μL , 90% dos quais são leucócitos polimorfonucleares. Das alternativas a seguir, qual o resultado observado com MAIOR probabilidade na análise laboratorial do liquor?
- (A) Bacilos gram-negativos que cresceram apenas em condições anaeróbias.
 (B) Um espiroqueta móvel que formou colônias beta-hemolíticas em ágar sangue.
 (C) Cocos gram-positivos que formaram colônias alfa-hemolíticas em ágar sangue.
 (D) Cocos gram-positivos que cresceram apenas na presença de cloreto de sódio 6,5%.
 (E) Bacilos gram-positivos que cresceram apenas em ágar chocolate suplementado com fatores X e V.
 (F) Nenhum organismo foi visualizado com uso da coloração de Gram, porém corantes de tecidos revelaram corpos de inclusão citoplasmáticos.
32. Em relação aos príons e às doenças causadas por príons, qual das alternativas a seguir é a MAIS correta?
- (A) Príons são altamente resistentes à luz ultravioleta e à fervura, porém são inativados por hipoclorito.
 (B) Príons são partículas contendo proteínas, circundadas por um envelope lipoproteico, com uma DNA polimerase no envelope.
 (C) O diagnóstico de doenças causadas por príons, como a doença de Creutzfeldt-Jakob, é tipicamente realizado pela observação de efeito citopático em cultura celular.
 (D) A doença de Creutzfeldt-Jakob ocorre principalmente em crianças com idade inferior a dois anos, uma vez que elas não são capazes de montar uma resposta imune adequada contra a proteína priônica.

33. Um menino de dois anos apresentou várias infecções dos seios paranasais e pulmões e encontra-se em avaliação para determinar se apresenta doença granulomatosa crônica. Em relação a essa doença, qual das alternativas a seguir é a MAIS correta?
- (A) Há uma deficiência na atividade de NADPH oxidase.
 - (B) O defeito encontra-se principalmente nas células apresentadoras de antígeno, como macrófagos.
 - (C) Infecções por *Pneumocystis carinii* são comuns em pacientes com esta doença.
 - (D) O diagnóstico é realizado principalmente por ELISA, em que anticorpos contra o componente celular afetado são detectados.
 - (E) No laboratório clínico, o diagnóstico é tipicamente realizado pelo cultivo do organismo em ágar chocolate.
34. Em relação às *Chlamydia*, qual das alternativas a seguir é a MAIS correta?
- (A) São bacilos gram-positivos que não formam esporos.
 - (B) Exibem motilidade pulsante em placa de ágar sangue.
 - (C) Seu ciclo de vida consiste em uma partícula metabolicamente inativa na fase extracelular.
 - (D) Podem replicar-se apenas no interior de células, uma vez que não são capazes de produzir determinados mRNAs essenciais.
 - (E) Replicam-se no núcleo de células infectadas, onde formam inclusões úteis ao diagnóstico.
35. Em relação ao papilomavírus humano (HPV), qual das alternativas a seguir é a MAIS correta?
- (A) O sangue e os produtos sanguíneos são um importante mecanismo de transmissão de HPV.
 - (B) HPV é um vírus envelopado com genoma composto por RNA de fita dupla.
 - (C) Amantadina é um fármaco de terminação de cadeia que inibe a replicação de HPV por bloquear a síntese de DNA.
 - (D) HPV induz a formação de cilócitos na pele, que são uma importante característica diagnóstica da infecção por HPV.
 - (E) A proteína P2 do capsídeo de HPV ativa o oncogene c-sarc em células humanas, sendo este o processo pelo qual HPV predispõe à malignidade.
36. Em relação à doença de Lyme, qual das alternativas a seguir é a MAIS correta?
- (A) O organismo causal é um bacilo gram-positivo pequeno.
 - (B) Camundongos são o principal reservatório do organismo causal.
 - (C) Não há vacina disponível para proteger os indivíduos contra essa doença.
 - (D) Pulgas correspondem ao principal mecanismo de transmissão do organismo causal.
 - (E) Em relação à agamaglobulinemia de Bruton, qual das alternativas a seguir é a MAIS correta?
- (A) Não ocorre mudança do gene VDJ.
 - (B) Há poucas IgGs, embora as concentrações de IgM e IgA sejam normais.
 - (C) O número de células B é normal, porém estas não são capazes de se diferenciar em plasmócitos.
 - (D) Há um defeito em uma tirosina quinase, uma das enzimas da via de transdução de sinal.
 - (E) As infecções virais são mais comuns em pacientes com essa doença do que as infecções bacterianas piogênicas.
37. Em relação à agamaglobulinemia de Bruton, qual das alternativas a seguir é a MAIS correta?
- (A) Não ocorre mudança do gene VDJ.
 - (B) Há poucas IgGs, embora as concentrações de IgM e IgA sejam normais.
 - (C) O número de células B é normal, porém estas não são capazes de se diferenciar em plasmócitos.
 - (D) Há um defeito em uma tirosina quinase, uma das enzimas da via de transdução de sinal.
 - (E) As infecções virais são mais comuns em pacientes com essa doença do que as infecções bacterianas piogênicas.
38. Uma mulher de 20 anos apresenta histórico de secreção vaginal nos últimos três dias. Ao exame pélvico, observa-se um exsudato mucopurulento na abertura cervical e há sensibilidade à palpação da trompa de falópio direita. Você solicita uma coloração de Gram e cultura da secreção cervical. A cultura é realizada em meio Thayer-Martin, o qual consiste em ágar chocolate contendo antibióticos que inibem o crescimento da microbiota normal. Dos achados listados a seguir, quais exibem MAIOR probabilidade de serem observados?
- (A) Uma coloração de Gram revela diversos neutrófilos e espiroquetas, e a cultura em meio Thayer-Martin não revela colônias.
 - (B) Uma coloração de Gram revela diversos neutrófilos e bacilos gram-variáveis, e a cultura em meio Thayer-Martin revela colônias beta-hemolíticas.
 - (C) Uma coloração de Gram revela diversos neutrófilos e diplococos gram-negativos, e a cultura em meio Thayer-Martin revela colônias oxidase-positivas.
 - (D) Uma coloração de Gram revela diversos neutrófilos, embora não sejam observados diplococos gram-negativos, e a cultura em meio Thayer-Martin revele colônias coagulase-positivas.
39. Em relação ao vírus da imunodeficiência humana (HIV), qual das alternativas a seguir é a MAIS correta?
- (A) O termo “carga viral” refere-se à concentração de RNA de HIV no plasma sanguíneo do paciente.
 - (B) A didanosina (ddI) e zalcitabina (ddC) bloqueiam a replicação do HIV por inibirem a clivagem do polipeptídeo precursor pela protease codificada pelo vírion.
 - (C) A antigenicidade da proteína GAG de HIV é altamente variável, consistindo em um importante impedimento ao desenvolvimento de uma vacina contra HIV.
 - (D) Um indivíduo cujo soro é positivo para anticorpos contra HIV no teste de varredura por Western blot deve realizar um teste de ELISA para confirmar a real infecção por HIV.

40. Em relação às células Th-1 e Th-2, qual das alternativas a seguir, é a MAIS correta?
- (A) Células Th-1 produzem interferon gama e promovem a imunidade mediada por células.
 - (B) Células Th-2 produzem interleucina-12, que intensifica a formação de células Th-1.
 - (C) Células Th-1 e Th-2 possuem proteínas do MHC de classe II na membrana celular externa.
 - (D) Antes da diferenciação em células Th-1 ou Th-2, as células Th ingênuas são duplo-positivas, isto é, produzem interferon gama e interleucinas-4 e -5.

RESPOSTAS DO BLOCO DOIS

1 (D)	9 (C)	17 (E)	25 (A)	33 (A)
2 (E)	10 (C)	18 (D)	26 (F)	34 (C)
3 (E)	11 (B)	19 (B)	27 (E)	35 (D)
4 (A)	12 (D)	20 (A)	28 (B)	36 (B)
5 (D)	13 (C)	21 (A)	29 (B)	37 (D)
6 (A)	14 (D)	22 (A)	30 (D)	38 (C)
7 (E)	15 (D)	23 (B)	31 (C)	39 (A)
8 (A)	16 (C)	24 (E)	32 (A)	40 (A)

Índice

Nota: Os números de páginas seguidos por *f* e *t* indicam figuras e tabelas, respectivamente. Aqueles seguidos por *q* e *n* indicam quadros e notas, respectivamente. Os números de páginas seguidos por *s* referem-se ao sumário; aqueles em **negrito** referem-se à discussão principal.

A

- Abacavir, 241-242, **244-245**, 246-247s
- Abscesso
- abdominal, 75-76, 121-122, 495-496s
 - Actinomyces*, 38-39, 176t
 - amebiano, 357
 - bacteriano anaeróbio, 111-112
 - Bacteroides fragilis*, 75-76
 - cerebral, 75-76, 111-112
 - cultura de liquor, 73-74, 77-78
 - na AIDS, 331-332t
 - Nocardia*, 176t, 524-525
 - por estreptococos viridantes, 121-122
 - Prevotella*, 157
 - cultura, **75-76**
 - cutâneo, 36t
 - estafilocócico "frio", 479-480
 - Fusobacterium*, **195**
 - hepático, 357
 - metastático, 115-117, 156-157
 - na síndrome de J6, 479-480
 - Nocardia*, 175-176, 176t
 - pélvico, *Bacteroides fragilis*, 157, 195
 - Peptostreptococcus*, **196**
 - Prevotella melaninogenica*, 157
 - renal, 176t
 - S. pyogenes*, 75-76
 - Salmonella*, 148-149
 - Staphylococcus aureus*, 58-60t, 75-76, 114-115, 114-115t, 115-118
 - tratamento, 112
 - trato biliar, 111-112
 - trato genital, 111-112
- Abscesso pulmonar, 38-39, 73-76, 111-112, 115-117, 156-157
- Bacteroides fragilis*, 75-76, 157
 - Nocardia*, 175-176
 - Prevotella*, 157
 - Staphylococcus aureus*, 115-117
- Absidia*, 354
- Absorção de anticorpos treponêmicos fluorescentes (FTA-ABS), 76-77
- Acanthamoeba castellanii*, 372-373, **517-518**
- Acanthamoeba* spp., 357t, **372-373**
 - ciclo de vida, estágios de importância médica no, 373t
- Ácaro, que transmitem *Rickettsia*, 183-184t
- N*-acetilglicosamina, 14-15, 18-19, 339, 455-456, 455-456f
 - na parede celular de fungos, 339
- Achromobacter* spp., 140-141n, **192-193**, 193-194t
- Aciclovir, **240-243**, 272-274t
 - em pacientes imunodeficientes, 272-274t
 - estrutura, 240-241, 241-242f
 - mecanismo de ação, 240-243, 241-242t, 241-243f, 257-258
 - para encefalite, 257-258
 - para herpesvírus, 240-243, 241-242t, 256-257t, 257-258, 272-274t
 - para quimioprofilaxia, 246t, 259-260
 - para vírus varicela-zoster, 257t, 258-259, 272-274t
 - resistência a, 241-243
- Ácido 6-aminopenicilânico, 81-82f
- Ácido clavulânico, 81-82, 96-97
- Ácido diaminopimérico, 18-19, 20-22f
- Ácido di-hidropteroico, 86-87
- Ácido dipicolínico, 23-24
- Ácido láctico na transformação maligna, 310-311
- Ácido lipoteicoico, 20-22
 - patogênese de *Streptococcus pneumoniae*, 124-125
- Ácido *N*-acetilmurâmico, 18-19
- Ácido nalidíxico
 - para infecção do trato urinário, 87-88
 - resistência de *Campylobacter intestinalis*, 152-153
- Ácido nucleico infeccioso viral, 206-207
- Ácido salicílico para tinea negra, 344-345
- Ácido teicoico, 20-22
 - em *Staphylococcus aureus*, 114-115
- Ácido undecilênico para dermatofitoses, 344-345
- Ácido(s) nucleico(s), 13-14t
 - bacteriano, fármacos antimicrobianos que inibem a síntese de, **86-89**
 - de micro-organismos, 13-14, 13-14t
 - infeccioso, 206-207
 - modificação, **107-109**
 - síntese, inibição da, 80-81t
 - viral, 198-201, 201-202f
 - fármacos antivirais que inibem a síntese de, **240-244**, 241-242t
 - infeccioso, 205-206, 205-206f
- Ácidos para esterilização/desinfecção, 107-108
- Ácidos graxos, imunidade inata e, 62-63
- Ácidos micólicos, 167-168
 - síntese, inibição de, 89-90
- Acinetobacter* spp., 126-127, 140-141n, **192-193**, 193-194t
- Acne, 196
- Acromogênicos, 171-173
- Actinobacillus* spp., **192-193**, 193-194t
- Actinomicetos, **175-176**, 176t, 498-500s
 - características, 175-176
 - micetoma, 345
 - termofílicos, pneumonia por hipersensibilização e inalação de, 462-463
- Actinomiose, 36t, **175-176**, 176t
 - histórico de caso, 528
 - pélvica, 175-176, 499-500s
 - torácica, 499-500s
- Actinomyces actinomycetemcomitans*, 195
- Actinomyces israelii*, 175-176, 498-500s
 - características, 498-499s
 - como membro da microbiota normal, 38-39
 - crescimento, 176t
 - doenças, 175-176, 176t *Ver também* Actinomiose
 - em infecções relacionadas a trauma mandibular, 63t
 - em sulcos gengivais, 38-39
 - grânulos de enxofre, 175-176, 176t, 499-500s
 - transmissão, 175-176
- Actinomyces* spp., 36t, 111-112t
 - coloração de Gram, 110-111t, 175-176, 176t
 - como membros da microbiota normal, 37-38t, 175-176

- Adacel, 161
 Adalimumab para doenças autoimunes, 443t
 α -adamantanamina. Ver Amantadina
 ADCC (Citotoxicidade celular anticorpo-dependente), 416-417, 420-421, 429-432, 474-475
 Adefovir, 241-242t, 244-245
 Adenilato ciclase, 150-151
 toxinas que afetam,
 antraz, 51-53t
 Bacillus anthracis, 51-53t, 131-132
 Bordetella pertussis, 51-53t
 Escherichia coli, 51-53t
 Vibrio cholerae, 51-53t, 150-151
 Adenina arabinosídeo. Ver Vidarabina
 Adenite mesentérica, 142-143t, 197
 Adenosina monofosfato cíclica (cAMP), 49-50, 51-53t
 Adenovírus, 42-43, 221, 222t, 251-252, 267-268, 504-505t
 câncer e, 267-268, 317-318
 características, 221, 222t, 267-268, 504-505t
 ciclo de crescimento, 207-208f
 classificação, 221, 222t
 complementaridade na replicação do genoma viral, 210-212t
 doenças
 achados clínicos, 267-268
 ceratoconjuntivite, 267-268
 cistite hemorrágica, 267-268
 conjuntivite, 267-268
 diagnóstico laboratorial, 267-268
 epidemiologia, 267-268
 faringite, 267-268, 272-274t
 gastroenterite, 267-268
 infecção do trato respiratório inferior, 267-268
 infecção do trato respiratório superior, 267-268
 patogênese, 267-268
 pneumonia, 267-268, 272-274t
 prevenção, 268-269
 resfriado comum, 267-268, 291-292
 fibra, 267-268
 imunossupressão e, 417-418
 morfologia, 200f
 no trato gastrointestinal, 267-268, 289t
 no trato intestinal, 289t
 no trato respiratório, 267-268, 272-274t
 nucleocapsídeo de DNA, 253-254t
 patogênese e imunidade, 267-268
 porta de entrada, 226-227t
 replicação, 210-212t, 267-268
 sarcoma causado por, 267-268
 síntese de mRNA por, 208f
 sorotipos, 267-268
 supressão da resposta imune, 417-418
 transmissão, 267-268
 vacina, 250t, 268-269, 268-269t
 Adesinas, 44-49
 Adjuvante de Freund, 438
 Adjuvantes, 404-405, 438
 ADP-ribosilação,
 como mecanismo de ação de toxinas, 60-61
 para *Bacillus cereus*, 132-133
 para *Bordetella pertussis*, 51-55, 51-53t
 para *Corynebacterium diphtheriae*, 51-53, 51-53t, 136-137
 para *Escherichia coli*, 49-53, 51-53t
 para *Pseudomonas*, 49-50
 para *Vibrio cholerae*, 51-53, 150-151
 pela subunidade A da exotoxina, 49-50, 51-52t
 Aeróbio(s), 27-28, 111-112t
 de interesse médico, 36t
 facultativo, 28
 infecção, 36t
 obrigatório, 28, 111-112t, 167-168
Aeromonas spp., 192-193, 193-194t
 Aerossóis, inalação de, 190-191
 Aflatoxinas, 341-342, 352-354
 Agamaglobulinemia de Bruton, 476-477, 477-478t
 Ágar
 bacteriológico, 71-72, 73-74t
 bile-escolina, 122-123
 Bordet-Gengou, 73-74t
 carvão-levedura, 73-74t
 chocolate, 73-74t
 chocolate mais fatores X e V, 73-74t
 de Enterobacteriaceae, 141-142, 143-144b, 143-144t
 gema de ovo, 73-74t, 75-76
 Löwenstein-Jensen, 73-74t, 107-108
 MacConkey, 73-74t, 74-75
 manitol-sal, 117-118
 Salourand, 347, 349
 sangue, 71-72, 73-74t, 75-76
 Skirrow, 74-75
 telurito, 73-74t, 137-138
 Thayer-Martin, 73-74t, 75-76
 tríplice açúcar ferro, 73-74t, 74-75, 143-144
 ureia, 143-144
 com campo elétrico, 450-451, 452-453f
 de difusão dupla, 450, 451-453f
 de difusão simples, 450
 precipitação em, 450-451, 450f
 Ágar eosina-azul de metileno, 73-74t, 74-75, 526-527
 brilho verde metálico de *Escherichia coli* em, 145-146
 Agentes de transdução
 para oncogenes, 312-313
 retrovírus como, 312-313
 Agentes do tipo viral, 201-203
 Aglutinação de lectina na transformação maligna, 310-311
 Aglutinina(s) fria(s), 177-178, teste, 76-77, 526-527
 Agrião contaminado, *Fasciola hepatica* transmitido por, 383-384
Agrobacterium, tumores causados por, 22-23
 Água potável
 contaminada, 45-46t
 infecção por vermes via, 394-395
 Água salgada quente como reservatório de doenças bacterianas, 46-47t, 150-151
 AIDS. Ver Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana/AIDS
 Albendazol
 para infecções por cestódeos, 375-376t
 para infecções por nematódeos, 386t, 394-395
 para *Toxocara*, 387t
 Albuterol para alívio da asma, 461-462
 Alça V3 de gp120, 326-327
Alcaligenes spp., 140-141n, 192-193, 193-194t
 Álcalis para esterilização/desinfecção, 107-108
 Álcool para esterilização/desinfecção, 106-107
 Alcoolismo, hepatite C e carcinoma hepatocelular com, 301-302
 Aleitamento materno, 227t
 Alergia ao látex, 458-459
 Alfa-defensinas, 62-63, 233-234, 400-402
 Alfa-fetoproteína em tumores, 474-475
 Alfvírus, 222-224, 305-306, 306t
 Alimento
 contaminação bacteriana de, 46-47t
 doenças causadas por
 diarreica, 46-47t
 não diarreica, 46-47t
 envasamento inadequado, 46-47t, 133-134
 Alimento enlatado contaminado, 133-134
 Alimentos embalados a vácuo contaminados, *Clostridium botulinum* transmitido por, 133-134
 Aloantígenos, grupo sanguíneo ABO, 449-450
 Aloenxerto, 440-442
 células T em, 416-417, 440-442
 fetal, 442-443
 imunossupressão e, 440-442, 443
 reação, 440-442
 acelerada, 440-442
 primária, 440-442
 rejeição, 440-442
 aguda, 440-442
 crônica, 440-442
 hiperaguda, 440-442
 tipagem de HLA para, 440-443
 Alotipos de imunoglobulinas, 429-432
 Alterações antigênicas de influenzavírus, 271-273
 Alveolite alérgica, 462-463
 Amanitina, 340-341
 Amantadina, 240-241
 efeitos colaterais, 240-241
 estrutura, 241-242t
 mecanismo de ação, 240-241
 para influenza A, 240-241, 272-274t
 para quimioprofilaxia, 253-254t
 resistência a, 245
 Amastigotas
 Leishmania, 367-369
 Trypanosoma, 367-369
Amblyomma, 194-195
 Amebas, 352-353, 352-353f
 Acanthamoeba, 372-373
 Entamoeba, 356-359
 Naegleria, 372-373
 Amebíase, 356-359
 Amicacina
 ácido *p*-aminobenzoico, 86-87
 atividade clínica, 84-85t
 atividade de utilidade clínica, 84-85t
 para infecções por *Pseudomonas*, 156-157
 Amiloide, em tecido cerebral, 203
 Aminofilina para alívio da asma, 461-462
 Aminoglicosídeo(s), 83-85, 85-86f
 atividade clínica, 82t
 carbenicilina e, 82t
 estrutura, 85-86f
 inibição da síntese proteica, 83-85t
 limitações, 83-85
 mecanismo de ação, 80-81t, 83-85, 83-85t
 mecanismos, 94-95t
 mediados por fator R, 94-96, 96f, 96t
 mediados por plasmídeos, 94-96
 na terapia contra tuberculose com múltiplos fármacos, 83-85, 171-172

- organismos que exibem, 94-96t
 para infecção enterocócica, 123-124
 para infecção por *Bacteroides fragilis*, 157
 para infecção por *Campylobacter intestinalis*, 152-153
 para infecção por Enterobacteriaceae, 142-143
 para infecção por *Escherichia coli*, 145-146
 para infecção por *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*, 154-155
 para infecção por *Proteus-Providencia-Morganella*, 156-157
 para infecção por *Pseudomonas*, 80-81t, 156-157
 para infecção por *Staphylococcus epidermidis*, 117-118
 resistência a, 123-124, 157
 ticarcilina e, 82t
- Amniocentese para detecção do vírus da rubéola, 282-283
- Amoxicilina, 82t
 contra bacilos gram-negativos, 81-82
 para doença de Lyme aguda, 180-181t
 para profilaxia de endocardite, 123-124
 para úlceras por *Helicobacter pylori*, 153-154
- Amoxicilina-ácido clavulânico para infecção por *Staphylococcus aureus*, 81-82
- Ampicilina, 80-81t
 contra bacilos gram-negativos, 81-82
 gentamicina e, 138-139
 para infecção estreptocócica, 123-124
 para infecção por *Escherichia coli*, 145-146
 para infecção por *Salmonella*, 148-149
 para *Listeria monocytogenes*, 138-139
 para quimioprofilaxia, 88-89t, 123-124
 resistência a, 94-96t
 resistência de *Proteus-Providencia-Morganella* a, 156-157
- Amplificação, oncogenes e, 313
- Amprenavir, 241-242t
- Anaeróbio(s), 28
 como membro da microbiota normal, 37-38t, 38-39
 facultativo, 28, 111-112t
 obrigatório, 28, 111-112t
- Anafilatoxina, 444, 447
 em reações de transfusões, 456-457
- Anafilaxia cutânea passiva, 461-462
- Anafilaxia sistêmica, 458-459
- Anaplasma*, 194-195
- Ancilóstomo do Novo Mundo, 389-390
- Ancilóstomo do Velho Mundo, 385-386, 386t, 387t, 389-390, 394-395
- Ancilóstomos, **390-392**, 534t
 diagnóstico laboratorial, 390-391
 do cão (*Ancylostoma caninum*), **395**, 534t
 do gato (*Ancylostoma braziliense*), **395**
 do Novo Mundo (*Necator americanus*), 385-386, 386t, **390-391**, 395, 534t
 do Velho Mundo (*Ancylostoma duodenale*), 385-386, 386t, 387t, **390-391**, 395
 IgE e, 429-432
 larvas, 388t, 386, 389f, 390-391
 tratamento, 386t, 523
- Ancilostomose cutânea
 na strongiloidíase, 389-390
 na infecção por ancilóstomo, 386, 389
- Ancylostoma braziliense*, **394-395**, 522-523t
- Ancylostoma caninum*, **394-395**, 522-523s, 534t
 ciclo de vida, 387t
- Ancylostoma duodenale*, 388f, 519-520s, 534t *Ver também* Ancilóstomo
 características, 519-520
 fêmea adulta, 388f
 ovo, 386, 389f
 transmissão, 386t
- Ancylostoma* spp., 381-382t, **389-390**
 ciclo de vida, 387t
 larvas filariformes, 394-395
 testes diagnósticos, 394-395
- Anemia
 aplásica induzida por parvovírus B19, 221, 269-270
 em infecções por ancilóstomos, 389-390
 infecção por *Streptococcus pneumoniae* e, 124-125
 megaloblástica, 377-378
 na difilobotríase, 377-378
 na síndrome hemolítica-urêmica, 145-146
 neonatal, 456-457
 no calazar, 370-371
 perniciosa, 468t
 suscetibilidade a infecções na, 65-66t, 66-69, 124-125, 146-147
- Anemia aplásica, parvovírus B19 e, 270
- Anemia falciforme, 65-66t, 146-148
 infecção por *Salmonella* e, 68-69, 146-148
 infecção por *Streptococcus pneumoniae* e, 124-125
 osteomielite na, 68-69, 146-148, 527-528
 parvovírus B19 e, 221, 269-270
 resistência à malária na, 363-364
 suscetibilidade a infecção na, 65-66t, 66-69, 124-125, 146-147
- Anemia hemolítica, 462-463, 468t, 470-471
 lise mediada pelo complemento na, 447, 462-463
- Anergia, 412-413, 464-465, 467f
- Anergia clonal, 466-467, 467f
- Aneurisma de aorta, 68-69, 147-148
- Aneurismas
 como sítios de abscessos metastáticos, 147-148
Salmonella, 147-148
- Anfotericina B, 339, 341-342t, estrutura, 89-90f
 flucitosina com, 88-89, 354
 mecanismo de ação, 80-81t, 88-89
 nefrototoxicidade, 88-89
 para aspergilose, 354
 para candidíase, 352-353
 para coccidioidomicose, 347-348, 512-513s
 para criptococose, 354
 para histoplasmose, 347-349
 para infecção por *Fusarium solani*, 355
 para infecção por *Naegleria*, 372-373
 para infecção por *Penicillium marneffeii*, 355
 para mucormicose, 355
 toxicidade, 88-89
- Angina de Vicent, 195
- Angioedema
 deficiência do inibidor de C1 esterase e, 447
 em reações de hipersensibilidade imediata, 459-460
- Angioedema hereditário, 477-478t, **478-479**
- Angiomatose bacilar, 192-194, 533t
- Angiostrongylus cantonensis*, 394-395
- Animais domésticos, 46-49t, 151-152, 166
- Animal(s)
 bacilos gram-negativos de, 110, 141t, **163-164**
 como hospedeiro de influenzavírus, 272-274
 como reservatórios de
Anisakis simplex, 533t
Borrelia burgdorferi, 533t
Chlamydia psittaci, 533t
 como zoonoses, 43-44
 coronavírus - SARS, 533t
Cryptococcus neoformans, 533t
Diphyllobothrium latum, 533t
Francisella tularensis, 533t
 hantavírus, 533t
Histoplasma capsulatum, 533t
 influenzavírus, 533t
Leptospira interrogans, 533t
Salmonella enterica, 533t
 vírus da encefalite, 533t
 vírus da febre amarela, 533t
 vírus da raiva, 533t
Yersinia pestis, 533t
- de fazenda, 533t
Campylobacter jejuni, 533t
 como reservatórios de
Bacillus anthracis, 533t
Coxiella burnetii, 533t
Escherichia coli O157, 533t
 espécies de *Brucella*, 533t
Listeria monocytogenes, 533t
Mycobacterium bovis, 533t
 príons, 533t
Salmonella enterica, 533t
Taenia saginata, 533t
Taenia solium, 533t
Trichinella spiralis, 533t
- doenças lentas de, **323-324**
 doméstico, 46-49t, 150-151, 166 *Ver também* animais específicos
 como reservatórios de
Bartonella henselae, 533t
Clostridium, 46-47t
Echinococcus granulosus, 533t
Escherichia, 46-47t
Leptospira interrogans, 533t
Listeria, 46-47t
Mycobacterium, 46-47t
Pasteurella multocida, 533t
Toxocara canis, 533t
Toxoplasma gondii, 533t
 vírus da raiva, 533t
- infecções bacterianas transmitidas por, 43-44, 43-44t *Ver também* animais específicos
Brucella, 141t, 533t
Campylobacter, 150-151
Escherichia coli, 143-145, 533t
Francisella, 141t
Pasteurella, 141t
Salmonella, 146-149, 533t
Yersinia, 141t
- infecções virais transmitidas por, 226-227, 227t
 poxvírus em, 337-338
 raiva transmitida por, 253-254, 283-284
 selvagem, 164
 vírus, 272-274
 vírus tumorais em, **317-319**
 câncer humano e, **315-318**
- Anisakis*, 386t, 394-395
 ciclo de vida, 387t

- Anisakis simplex*, 394-395, 522-523s
 Anisakiase, 386t, 394-395, 533t
 Anomalias congênitas,
 citomegalovírus e, 260-261, 525-527
 histórico de caso, 525-527
 sífilis e, 180-181
 Toxoplasma, 364-366
 vírus da rubéola e, 283-284
- Antibiótico(s). *Ver também antibióticos específicos*
 antagonismo entre, 99-100, 99-100f
 atividade bactericida, **79-80, 90-92**
 atividade bacteriostática, **79-80, 82t, 90-92**
 combinações, **99-101**, 99-100f
 concentrações mínimas bactericidas, 97-99,
 99-100f
 concentrações mínimas inibitórias, 97-99,
 99-100f
 de amplo espectro, 79-80
 de pequeno espectro, 79-80
 inativação por beta-lactamase, 81-82, 81-82f,
 94-97, 94-95t, 99-100, 113-114, 117-118,
 157
 inibição da síntese de ácidos nucleicos por,
86-89
 interações, 99-100, 99-100f
 antagonistas, 99-100
 sinérgicas, 99-100
 interações entre, 99-100, 99-100f
 mecanismo de ação, 80-81t
 alteração da membrana celular, **88-90**
 inibição da síntese de ácido nucleico,
 86-89
 inibição da síntese de parede celular, **79-83**
 inibição da síntese proteica, **82-87**
 para Enterobacteriaceae, 142-143
 para quimioprevenção, 90-92, 90-91t
 resistência a, **94-100**, 142-143
 base não genética da, 97-99
 bomba de resistência a múltiplos fármacos,
 94-95, 94-95t
 exportação bacteriana do fármaco na,
 94-95, 94-95t
 genética da, 30-31, **94-96**
 inativação do fármaco e, 94-95
 mecanismos de, 94-95t, **96-97**
 mediada por cromossomos, 94-95
 mediada por plasmídeos, 20-22, **94-96**
 mediada por transposons, 33-34, 96
 modificação do alvo do fármaco na,
 94-95t
 permeabilidade e, 94-97, 94-95t
 sinergismo entre, 99-100, 99-100f
 testes de sensibilidade, **97-100**, 99-100f
 uso exagerado e uso incorreto, 97-99
- Antibióticos de amplo espectro, 79-80
 Anticitoquinas, fator de crescimento transformante β , 423-424
 Anticorpo cerne, hepatite B, 296-297t,
 298-299, 300t
 Anticorpo de reação cruzada na síndrome de
 choque hemorrágico, 308-309
 Anticorpo fluorescente, 75-76, 77-78
 Anticorpo(s), 68-69, 396-397f, **426-434**. *Ver
 também* Imunoglobulina(s)
 bloqueador, crescimento tumoral e, 474-475
 capacidade catalítica, 426-427, 434
 contra antígenos virais, 234-236
 contra HIV, 329-330
 de Forssman, reação cruzada, 262-263
 diversidade, 429-432
 em doenças autoimunes, 76-77
 fetal, 402-405, **436**
 fluorescente, **451-453**
 formação, **416-418**
 funções, 426-427
 heterófilo na infecção por vírus Epstein-Barr,
 524
 maturação de afinidade, 420-421, 435-436
 monoclonal, **426-427**
 contra câncer, 428b, 443t, 475
 IgE para asma, 461-462
 na identificação de antígenos, 449-450
 na quantificação de células T, células B, e
 subpopulações, 438
 na separação de células ativadas por fluo-
 rescência, 438, 454-455, 455-456f
 para artrite reumatoide, 443t
 para imunossupressão associada ao trans-
 plante, 443
 produção, 428f
 quimérico, 428b
 usos clínicos, 443t
 na identificação de antígenos, **76-77**
 na imunidade ativa, 66-67
 na síntese de ozônio, 434
 neutralização de toxinas por, 396, 426-427
 no colostro/leite materno, 66-67, 402-405
 policlonal, 426-427
 pré-formado, na imunidade passiva,
 235-236
 produção, 416-418
 síntese, 436f
- Anticorpos antinucleares no lúpus eritematoso
 sistêmico, 471-472
 Anticorpos bloqueadores, crescimento tumoral
 e, 474-475
 Anticorpos citoplasmáticos antineutrofílicos na
 granulomatose de Wegener, 471-473
 Anticorpos de Forssman de reação cruzada,
 262-263
 Anticorpos heterófilos na infecção por vírus
 Epstein-Barr, 262-263
 Anticorpos monoclonais, 427
 IgE para asma, 461-462
 na enumeração de células T, células B e sub-
 populações, 438
 na identificação de antígenos, 449-450
 no separador celular ativado por fluorescên-
 cia, 438, 454-455, 456-457f
 para artrite reumatoide, 443t, 471-472
 para câncer, 427-429b, 443t, 475
 para imunossupressão associada a transplan-
 tes, 443, 443t
 produção, 427, 427-429f
 quiméricos, 427-429b
 usos clínicos, 427-429b, 443t
- Antígeno capsular (K) de Enterobacteriaceae,
 141, 143-144
 Antígeno carcinoembrionário, **474-475**
 Antígeno cerne, hepatite B, 297-298
 Antígeno D na reação de Rh, 456-457
 Antígeno de Duffy na malária, 363-364
 Antígeno de galactomanana, em *Aspergillus*,
 352-354
 Antígeno de transplante tumor-específico, 314
 Antígeno delta, 302-303
 Antígeno do capsídeo viral (VCA), 261-262
 Antígeno e hepatite B, 298-299
 Antígeno H, 141
 de Enterobacteriaceae, 141
 Escherichia coli, 143-144
 grupos sanguíneos ABO e, 455-456
 Salmonella, 146-149
- Antígeno K de Enterobacteriaceae, 141,
 143-144
 Antígeno nuclear, vírus Epstein-Barr, 261-262
 Antígeno nuclear de Epstein-Barr (EBNA),
 261-262
 Antígeno O, 20-22, 25
 antígenos O (grupo sanguíneo), **454-457**,
 456-457f, 456-457t
 de Enterobacteriaceae, 141
 de *Escherichia coli*, 143-144
 de *Proteus*, 154-155
 de *Salmonella*, 146-147
 de *Shigella*, 148-149
 de *Vibrio*, 149-150
- Antígeno p7 de HIV, 327t
 Antígeno p24, 244-245, 329-330
 de HIV, 326-327f, 329-332
 de HTLV, 284-285
 Antígeno protetor da toxina do antraz, 51-54
 Antígeno Rh(D), 456-457
 Antígeno somático (O), 141
 Antígeno T, 314, 314t
 Antígeno V
 de *Yersinia pestis*, 165
 do vírus da caxumba, 278-279
 Antígeno Vi (virulência), 141
 Antígeno W, *Yersinia pestis*, 165
 Antígeno(s), 122-123, **402-405**
 administração, 435-436
 associado a tumores, 415-416, 474-475
 de transplante tumor-específico, 315-316
 doença autoimune e, 469-470
 dosagem, via, e momento de administração,
 imunogenicidade e, 404-405
 dose, 467
 estrutura, 467
 grupo sanguíneo de Duffy, 363-364
 independente de células T, 397-398, 416-417
 influenzavírus, 271-273
 interações de células B, 412-413
 múltiplo, 435-436
 particulado, 449-450
 quantificação, 449-450
 reação cruzada, tolerância a, 467
 receptor, na superfície de células T auxiliares,
 397-398
 reconhecimento, 396-397
- Antígenos A (grupo sanguíneo), 447, 450f,
 455-457
 Antígenos B (grupo sanguíneo), 454-456,
 455-456f, 455-456t
 Antígenos da parede celular, 113-114, 141
 Antígenos de hemácias, reações antígeno-anti-
 corpo envolvendo, **454-457**
 Antígenos de superfície
 célula tumoral, 415-416
 hepatite B e, 296-297, 296-297f
 Antígenos leucocitários humanos, (HLAs),
 439-440, 440-441f
 em doenças autoimunes, 468-473
 tipagem, **440-443**, 450t
- Antígenos precoces de vírus Epstein-Barr,
 261-262
 Anti-histamínicos para reações anafiláticas,
 461-462
 Antimetabólitos para doenças imunes, 472-473
 Antioncogênico, 313

- Antissépticos, **106-108**
- Antitoxina diftérica, 103-104, 137-138
- Antitoxinas, 50-51t, 60-61, 103-104
- Antraz, 36t, 48-49t, 131-133, 533t, 534t, 535t
achados clínicos, 132-133
cutâneo, 132, 132t
diagnóstico laboratorial, 132
gastrointestinal, 132
patogênese, 131-132
prevenção, 132t, 132-133
pulmonar (inalação), 132, 132t
pústula maligna, 132
quimioprofilaxia contra, 90-91t, 132-133
toxina, 51-53t, 51-54, 131-132
tratamento, 132-133
vacina, 103t, 132-133
- Antraz cutâneo, 132, 132t
- Antraz por inalação, 131-132, 132t
- Antraz pulmonar, 131-132, 132t
- Ânus
câncer, papilomavírus e, 269-270
teste da fita adesiva no diagnóstico de
oxiúros, 386, 389, 526-527
- Apendicite, 38-39
- Aplasia tímica (síndrome de DiGeorge),
476-477, 477-478t
- APOBEC3G (enzima apolipoproteína B de edi-
ção do RNA), 233-234, 326-327, 398-401t
- Apoptose, 235-236, 406-407
na deleção clonal, 466-467
- Ara-A. *Ver* Vidarabina
- Arabinogalactano, inibição por etambutol,
90-91
- Arachnia* spp., **192-193**, 193-194t
- Arbovírus, **305-309**, 509-511s
classificação, 305-306, 306t
doenças
fora dos Estados Unidos, 307-309,
307-308t
nos Estados Unidos, **306-307**, 306t
hospedeiros beco sem saída, 305-306
período de incubação extrínseco, 305-306
- ARC (complexo relacionado a AIDS), 330-332
- Arcanobacterium* spp., 192-193, 193-194t
- Areia hidática, 377-378
- Arenavírus, 222-224
características, 223t
morfologia, 203f
replicação, 211t
tamanho, 200f
- Arilsulfatase, em reações de hipersensibilidade
imediate (anafiláticas), 459-460
- Arizona, 142-194t
- Arizona hinshawii*, **192-193**
- Arroz frito, reaquecido, *Bacillus cereus* transmiti-
do por, 132-133
- Articulações artificiais. *Ver* Articulações pros-
téticas
- Artralgia
na doença de Lyme, 182-183
na doença do soro, 462-463
na malária, 364-365
- Artrite, 115-117
gonocócica, 525-526
histórico de caso, 525-526
na doença de Lyme, 182-183, 468-469t
na febre reumática, 122-123
na síndrome de Reiter, 470-471
no lúpus eritematoso sistêmico, 470-471
parvovírus B19 e, 270
reativa, 469-470
reumatoide *Ver* Artrite reumatoide
Staphylococcus aureus e, 115-117
Staphylococcus epidermidis e, 115-117
vírus da rubéola e, 282-283
- Artrite reumatoide, 463-464, 468t, 471-472
anticorpos monoclonais para, 443t
complemento na, 463-464
fatores genéticos, 471-472
- Artrite séptica
Neisseria gonorrhoeae, 129-130, 525-526
Staphylococcus aureus, 115-117
- Artrósporos, 339, 339-340f
- Ascariase, 386t, **390-391**
- Ascaris lumbricoides*, **390-391**, 520-521s
doenças *Ver* Ascariase
fêmea adulta, 388f
ovo, 386, 389f
- Ascaris* spp., 386t
ciclo de vida, 387t
- Ascósporos, 339
- Asma, 460t
eosinofilia na, **422-423**
interleucina-1 na, 423-424
tratamento, 461-462
- Aspecto de "corcova de búfalo", inibidores de
protease e, 244-245, 332-333
- Aspecto de pasta de anchovas do exsudato de
abscesso hepático amebiano, 357
- Aspergillus flavus*, 352-354
- Aspergillus fumigatus*, 67-68t, 514-515s, 536t
características, 514-515s
doenças, 514-515s
na doença granulomatosa crônica, 479-480
- Aspergillus* spp., 345t, **354**
conídios, 340-341t
cultura, 355f
hábitat, 340-341t
hifas, 349-350, 349-350f
hifas septadas, 352-354, 352-354f, 525-526
microconídios, 339f
porta de entrada, 340-341t
transmissão, 354
- Aspergiloma, 315-316
- Aspergilose, 345t, 354
- Aspergilose broncopulmonar alérgica,
352-354
- Aspirina
para artrite reumatoide, 471-472
para lúpus eritematoso sistêmico, 471-472
síndrome de Reye e, 259-260, 273-275
- Astrovírus, 334-335, 335-336t
- Ataxia-relangiectasia, 478-479
- Atazanavir, 241-242t
- Aterosclerose, diabetes melito e, 66-67
- Ativador de plasminogênio, 65-66
na transformação maligna, 310-311
- Atividade bactericida do soro, antibiótico,
99-100
- Atopia, **460-462**
- Atovaquona, 357-358t
- Augmentina. *Ver* Amoxicilina
- Autoclavagem, 108-109
- Autoenxerto, 440-442
- Autoinfecção na estrogiloidiase, 391-392
- Ave(s)
como hospedeiras de influenzavírus, 272-274
como reservatório de doença
Campylobacter, 151-152
Salmonella, 147-148
doença de Marek em, 317-318
infecções transmitidas por
criptococose, 352-354
gripe, 272-274
histoplasmose, 349-350
psitacose, 48-49t, 185-186, 186t
psitacinas como reservatórios de doença,
48-49t, 185-186, 186t
- Aves domésticas
como hospedeiros para
Campylobacter jejuni, 533t
Salmonella enterica, 533t
contaminadas, 48-49t
Campylobacter transmitido por, 151-152
Salmonella transmitida por, 46-47t,
147-148
- Aves silvestres, 227t
infecções transmitidas por
encefalite de St. Louis, 306-307
encefalite do Nilo Ocidental, 307-308
encefalite equina do leste, 306-307
encefalite equina ocidental, 306-307
- Azatioprina
para doença autoimune, 472-473
para prevenção da rejeição de enxertos, 443
- Azidotimidina, **243-244**
efeitos colaterais, 244-245
estrutura, 241-242f
mecanismo de ação, 241-242t
na gravidez, 246t
para infecção por HIV, 244-245
para quimioprofilaxia, 246t
- Azitromicina, 85-86, 111-112
- AZT. *Ver* Azidotimidina
- Aztreonam
estrutura, 82-83f
mecanismo de ação, 80-81t
- B**
- Babesia*, ciclo de vida, estágios de importância
médica, 373t
- Babesia microti*, 357t, **372-373**, 518-519s,
534t
trofozoítos em forma de cruz de Malta,
372-373
- Babesiose, 43-44, 357t, **372-373**, 534t
- Bacillus anthracis*, 489-490s, 533t, 535t, 536t
achados clínicos, 132
antígeno protetor, 51-54, 131-132
cápsula de D-glutamato, 18, 131-132
características, 489-490s
diagnóstico laboratorial, 132
doença, 131-132
esporos, 23-24, 25t, 131-132
fator de edema, 51-54, 131-132
fator de virulência, 49-50t
fator letal, 51-54, 131-132
hábitat, 478-479s
patogênese, 131-132
prevenção, 132-133
quimioprofilaxia, 132-133
tamanho, 17f
toxinas, 51-52t, 53t, 51-54, 132t
transmissão, 48-49t, 131-132, 132t
tratamento, 132-133
vacina, 103, 103t, 132t
- Bacillus cereus*, 132-133, 489-490s
características, 489-490s
diarreia, 46-47t
exotoxina, 53, 132t

- hábitat, 489-490t
 infecção (intoxicação alimentar), 132t, 132-133
- Bacillus* spp., **131-133**
 coloração de Gram, 110-111t
 doenças causadas por, 36t, 131-132, 132t
 esporos, 23-24, 25t, 132t
 exotoxinas, 132t
 morfologia, 16-17f
 patogênese, 132t
 propriedades importantes, 131-132
- Bacilo de Koch-Weeks, 195
- Bacilo(s)
 associado ao trato intestinal, **142-157**
 antígenos de, 141
 classificação de, 36t
 apenas externo, **153-157**
 interno e externo, **142-149**
 principalmente interno, **148-154**
 fatores de virulência, 49-50t
 no trato respiratório, 110, 140-141, 141t
 sépsis por, 49-50t
 terapia antibiótica para, 142-143
 zoonótico, 36t, 48-49t, 110, 141t, **163-166**
 associado ao trato respiratório, **158-162**
 associado ao trato urinário, 140-141, 141t
 espiralado *Ver* Espiroquetas
 filamentosos, classificação de, 36t
 formador de esporos, 111-112t
 classificação de, 36t
 gram-negativo, 36t, 82t, 141t, 193-194t, 486-494s, 526-527
 aeróbio, 36t
 anaeróbio, 36t, 140-141
 classificação, 35, 36t, 110
 de fontes animais (bactérias zoonóticas), 110, 110-111t, 140-141, 140-141t
 de importância médica, 36t
 diarreia causada por, 140-141, 142t, 149-150, 150-151t
 doença transmitida por alimentos causada por, 46-47t
 exotoxinas de, 49-50t
 externo ao trato intestinal, 110, 140-141, 141t, **153-157**
 facultativo, 36t
 fermentador, 140-141
 infecções causadas por, 141t
 trato intestinal, 141t, 150-151t
 trato respiratório, 159t
 trato urinário, 141t, 142t
 meios sólidos para, 141-142, 143-144b, 143-144t
 motilidade de, 142
 não fermentador, 140-141
 no interior do trato intestinal, 110, 140-141, 141t, **148-154**
 gram-positivo, 36t, 82t, **131-139**, 132t, 193-194t, 484-487s
 classificação de, 36t
 de importância médica, 36t
 diarreia causada por, 142t, 150-151t
 doença transmitida por alimentos causada por, 46-47t
 exotoxinas de, 49-50t, 51-52t
 fator de virulência, 49-50t
 formador de esporos, 36t, 111-112, 111-112t, **131-136**
 não formador de esporos, 36t, 111-112, 111-112t, **136-139**
 zoonoses, 48-49t
 interno e externo ao trato intestinal, 110, 140-141, 141t, **142-149**
 morfologia de, 16-17, 16-17f
 não filamentosos, classificação de, 36t
 não formadores de esporos, 111-112t
 classificação de, 36t
- Bacilos (bastonetes). *Ver também* Morfologia de bacilos, 16-17, 16-17f, 25
- Bacitracina, 82-83, 121-122
 inibição de *Streptococcus pyogenes* por, 119-120, 526-527
 mecanismo de ação, 80-81t
- Bactérias, 13
 acidorresistentes, 18-19, 36t
 adesão, **44-45**, 58-60 *Ver também* Bactérias, ligação
 anaeróbias, **110-112**
 cápsula, 17f; 18t, **22-23**, 43-44
 capsuladas, 22-23
 classificação, 36t
 colonização, 42-43
 coloração de Gram, na identificação de, 19-20b, 19-20t
 como parasitas facultativos, 41-42
 conjugação em, 30-34, 30-32t, 32f
 crescimento
 aeróbio, **27-28**
 anaeróbio, **27-28**
 ciclo, 27-28, 27-28f
 curva, 27-28, 27-28f
 fase de morte, 27-28, 27-28f
 fase estacionária, 27-28, 27-28f, 28
 fase lag, 27-28, 27-28f
 fase log, 27-28, 27-28f, 80-81
 de importância médica, 19-20t, 478-507s
 classificação de, **35, 36t**
 doenças causadas por, 36t
 de vida livre (extracelulares), 36t
 de vida não livre (parasitas intracelulares obrigatórios), 35, 45t, 41-42, 45-46
 desprovidas de parede, 36t
 diâmetro, 13-14t
 estrutura, 13, 13-14t, 17f; 18t
 fármacos antimicrobianos contra, **79-101**
 fermentação por, **28**, 141, 142, 142-143t
 flageladas, 22-23
 flexíveis de parede delgada *Ver* Espiroquetas
 fungos *vs.*, 13-14t, 338t
- gram-negativas
 bacilos, 36t, 141t, 491-498s
 classificação, 36t
 cocos, 36t, **126-130**, 193-194t, 486s-489s
 estrutura, 16-19, 17f; 18t
 exotoxinas, 48-49, **51-55**
 gram-positivas *vs.*, 18-19f, 18-19t
 parede celular, 18-19f
- gram-positivas
 bacilos, 36t, **131-139**, 132t, 489-492s
 classificação, 36t
 cocos, 36t, 82t, **113-125**, 482s-483s
 efeitos similares a endotoxinas, 57-59
 estrutura, 16-17, 17f; 18-19, 18t
 exotoxinas, 48-49, **50-56**
 gram-negativas *vs.*, 18-19f; 18-19t
 parede celular, 18-19f
- Hfr (alta frequência de recombinação) em, 30-32, 32f
 identificação, coloração de Gram na, 19-20b, 19-20t
 identificação laboratorial, 28
 inflamação e, 42-43
 intracelulares, 63-64f
 invasão do hospedeiro por, 42-43
 invasão e, 45
 ligação, 23-26, 44-45, 58-60 *Ver também* Bactérias, adesão
 lise, complemento e, 445-447
 material genético, 29-30
 membrana celular, função da, alteração por antimicrobianos da, 79-83, 80-81t
 membros da microbiota normal, 37-40
 ácido nucleico, 13-14t
 anticorpos em, 396, 396-397f, 426-427, 427t
 como parasitas intracelulares obrigatórios, 35, 36t, 41-42, 45-46
 complemento em, 445-447
 doença por, 37-38
 macrófagos em, 419-420
 opsonização, 45-46, 64-66, 65-66f, 429-432
 síntese, inibição da, 79-80, 80-81t, **86-89**, 89-90f
 morfologia, 16-17, 16-17f
 motilidade, 13-14t, 14-15
 necessidades de oxigênio, 110-112, 111-112t
 outros micro-organismos *vs.*, 13-15
 parede celular, 17f; **18-19**, 18-19f
 patogênicas, 42-43 *Ver também* Patogênese patógenos, 41-42
 de menor importância, **192-197**, 193-194t, 1501-503s
 piogênicas, 63-64f
 infecções recorrentes na imunodeficiência, 476-481
 pleomórficas, 16-17
 postulados de Koch para, 58-60
 produção de toxina, 48-49, 57-59
 replicação, 13, 13-14t
 resistência a antimicrobianos, **94-101**
 resistência a compostos químicos, 23-24
 resistência ao calor, 23-24
 resposta a, 45-46
 resposta granulomatosa a, **62-63**
 síntese proteica, inibição da, 79-80, 80-81t, **82-87**, 83-85t
 sobrevivência intracelular, 45-46, 58-60
 sorotipagem, 49-50t
 superfície externa, 13-14t
 tamanho, 17f
 tempo de duplicação, 27-28
 tolerância, 80-81, 117-118
 transdução, 30-34, 30-32t, 32-33f
 transformação, 30-32t, 32-33
 transmissão, **42-44**, 43-44t
 horizontal, 43-44
 mecanismos de, 43-44t
 vertical, 43-44, 44-45t
 vacinas, **102-104**
 zoonóticas, 36t, 48-49t, 110
- Bactérias anaeróbias, **27-28**, **110-112**
 características, 110-112
 catalase em, 110-111
 como membros da microbiota normal, 37-38t, 38-39

- crescimento, 110-111
de interesse médico, 36t, 111-112, 111-112t
- facultativas, 28, 110-111, 111-112t
- infecção, 36t, 111-112
achados clínicos, 111-112
diagnóstico laboratorial, 112
mistas, 111-112
tratamento, 112
- obrigatórias, 28, 110-111, 111-112t
- superóxido dismutase em, 27-28, 110-111
- Bactérias gram-negativas,**
bacilos, 36t, 141t, 490-498s, 526-527
classificação de, 35, 36t, 110
de fontes animais (bactérias zoonóticas), 110, 110-111t, 140-141, 140-141t
de importância médica, 36t
externos ao trato intestinal, 110, 140-141, 141t, **153-157**
internos e externos ao trato intestinal, 110, 140-141, 141t, **142-149**
meios sólidos para, 141-142, 143-144b, 143-144t
no interior do trato intestinal, 110, 140-141, 141t, **148-154**
no trato respiratório, 110
que causam diarreia, 142t, 149-150, 150-151t
- cocos, 110, 110-111t, **126-130**
de importância médica, 36t
- Bactérias gram-positivas**
bacilos, 36t, **131-139**, 132t, 489-492s
de importância médica, 36t
formadores de esporos, 36t, 111-112, 111-112t, **131-136**
não formadores de esporos, 36t, 111-112, 111-112t, **136-139**
- cocos, 110, 110-111t, **113-195**, 526-527
não formadores de esporos, 111-112t
- Bacteriemia**
Bacillus anthracis, 132
Bacteroides fragilis, 157
Borrelia burgdorferi, 182-183
Campylobacter intestinalis, 151-152
Espécies de *Rickettsia*, 188-189
estreptococos viridantes, 118-119
Haemophilus influenzae, 158-159
Listeria monocytogenes, 136-137, **137-139**
Neisseria gonorrhoeae, 126-127
Neisseria meningitidis, 127-128
Salmonella, 146-147
Staphylococcus aureus, 113-114
Staphylococcus epidermidis, 115-116
Streptococcus pneumoniae, 123-124
Treponema pallidum, 179-182
Yersinia pestis, 163-164
- Bacteriocinas**, 22-23
- Bacteriófago**
ciclo lisogênico de, 30-32, 212-215, 214f, 215f
ciclo lítico de, 213, 215f
CTX, 150-151
exotoxinas codificadas por, 51-53
lisogênico, 30-32, 314
mutador, 30-31
replicação, 212-215, 214f, 215f
transferência de DNA, 30-32
- Bacteriúria**, 74-75
Bacteroides corrodens, 156-157
Bacteroides fragilis, 110-111, **156-157**, 495-496s
cápsula polissacarídica, 156-157
características, 495-496s
como membro da microbiota normal, 37-38t, 38-39t, 38-40, 156-157
cultura de abscesso, 75-76
cultura do ferimento, 75-76
doenças, 156-157
hábitat, 495-496s
necessidades de oxigênio, 110-111, 111-112t
penicilina G contra, 80-81t
resistência a antibióticos, 112
subespécies, 156-157n
transmissão, 495-496s
- Bacteroides melaninogenicus* (*Prevotella melaninogenica*), 156-157
Bacteroides spp., 36t, 110-111t, 141t, **156-157**
coloração de Gram, 110-111t
como membros da microbiota normal, 37-39t, 38-39
- Balanitidium coli*, 357t, **372-373**, 518-519s
- Barbeiro (inseto reduvídeo), tripanossomíase transmitida por, 357-358t, 366-368, 367-368f
- Barreira hematoencefálica, 46-49
- Bartonella bacilliformis*, 193-194
- Bartonella henselae*, 48-49t, **192-194**, 490-491s
- Bartonella quintana*, 193-194
- Bartonella* spp., **192-194**, 193-194t
- Basidiósporos, 337-338
- Basiliximab, para imunossupressão associada a transplantes, 443t
- Basófilos**, **428**
em reações anafiláticas, 433-434
receptores de Fc em, 428
- Bayliascaris procyonis*, 394-395
- Bebê(s). Ver também Neonato(s)
botulismo, 134-135
vírus sincicial respiratório em, 260-280, 517-518
- Bejel, 181-182
- Benzilpenicilina. Ver Penicilina G
- Benznidazol, 369-370
- Benzodiazepinas, para tétano, 133-134
- Benzoxazin-2-onas, 244-245
- Benzpireno, 29-30
- Beta-defensinas, 62-63, 400-402
- Beta-glicano
inibição pela caspofungina, 342-343
na parede fúngica, 339
- Beta-globulinas, 426-427
- Beta-lactamase(s), 25, 80-81
inativação de antimicrobianos por, 81-82, 81-82f, 94-97, 94-95t, 113-114, 117-118, 157
plasmídeos codificadores, 113-114, 117-118
produção, 99-100
sítio, 18
- Beta-lactâmico(s). Ver Fármacos beta-lactâmicos
- Beta-quimioquinas, 423-424, 423-424t
- Bifidobacterium* spp., 38-39t, 193-194, 193-194t
como membros da microbiota normal, 37-38t
- Biofilme, 44-45
- Biotipo El Tor, de *Vibrio*, 149-151
- Bitional para infecção por trematódeos, 354
- Blastomicose**, 345t, 349-350
achados clínicos, 349-350
América do Norte, 349-350
América do Sul, 349-350
diagnóstico laboratorial, 349-350
patogênese, 349-350
tratamento, 89-90, 349-350
itraconazol para, 89-90, 349-350
- Blastomyces dermatitidis*, **355**, 513-514s
tratamento com base larga, 349-350, 349-350f
características, 513-514s
doença Ver Blastomicose
propriedades, 349-350, 349-350f
transmissão, 349-350
- Blastomyces* spp., 345t, **349-350**
hábitat, 343t
microconídios, 343t
Paracoccidioides vs., 356-357f
porta de entrada, 343t
- Blastósporos, 339, 339-340f
- Blefarite, 115-116
- Blefaroespasmó, 134-135
- Boca de trincheira, 195
- “Bola fúngica”, 352-354
após tuberculose, 525-526
histórico de caso, 525-526
- Bolores, 339-340
- Boostrix, 122-123
- Bordetella pertussis*, **159-161**, 496-497s
características, 496-497s
cultura, 73-74t
doença Ver Coqueluche (pertussis)
exotoxina, 50-55, 51-52t, 51-53t
quimioprofilaxia contra, 161
transmissão, 159
vacina, 102-103, 103t
acelular, 159-160
- Bordetella* spp., 36t, **159-161**
coloração de Gram, 110-111t
- Borrelia burgdorferi*, 180-181t, **182-184**, 499-501s, 534t, 535t
características, 499-500s
crescimento em meios bacteriológicos, 180-181t
doenças Ver Doença de Lyme
morfologia, 180-181t
proteína da superfície externa, 183-184
transmissão, 46-49t, 182-183
vacina, 103, 103t, 183-184
- Borrelia hermsii*, 183-184
- Borrelia recurrentis*, 180-181t, 183-184, 500-501s
crescimento em meios bacteriológicos, 180-181t
modificações antigênicas, 30-32
morfologia, 180-181
transmissão, 46-49t, 180-181t
- Borrelia* spp., **181-184**
doenças, 36t
morfologia, 16-17f
transmissão, 182-183
- Borreliose (doença de Lyme), **182-184**
“Botox”, 134-135
- Botulínica, antitoxina, 103-104
- Botulismo, 36t, 46-47t, **133-135**, 534t
diagnóstico laboratorial, 134-135
histórico de caso, 525-526

- paralisia e, 134-135
patogênese, 133-135
prevenção, 49-50, 132-133t
termorresistência e, 133-134
toxina *Ver* Toxina botulínica
tratamento, 49-50, 134-135
- Botulismo de ferimento, 134-135, 525-526
- Boubas, 181-182
- Bradicinina, 56-57t
como mediador da dor, 63-64
na fagocitose, 63-66
na resposta inflamatória, 63-66
- Bradizoitos, 365-366
- Branhamella catarrhalis*. *Ver* *Moraxella catarrhalis*
- Branhamella* spp., 193-194
- 5-Bromouracila, 29-30
- Broncodilatadores beta-adrenérgicos, 461-462
- Broncodilatadores para asma, 461-462
- Broncoespasmo
complemento e, 447
em reações anafiláticas, 459-460
- Bronquiolite, 226-227t
metapneumovírus humano, 335-336
vírus da parainfluenza, 253, 279-280
vírus sincicial respiratório, 272-274t, 279-280, 535t
- Bronquite
adenovírus, 267-268
Bordetella pertussis, 159-160
Chlamydia pneumoniae, 185-186
coronavírus, 281-282
Mycoplasma pneumoniae, 177-178
purulenta, 124-125
Streptococcus pneumoniae, 124-125
tratamento, 86-87
vírus da parainfluenza, 279-280
vírus sincicial respiratório, 279-280
- Brucella abortus*, 163-164, 489-491s
Brucella melitensis, 163-164, 489-491s
Brucella spp., 48-49t, **163-164**, 163-164t, 489-491s, 533t
características, 489-490s
coloração de Gram, 110-111t
crescimento, 71-72
doença, 36 *Ver também* Brucelose (febre ondulante)
fontes animais, 141t
hemocultura, 72-73
sobrevivência intracelular, 45-46
transmissão, 46-47t, 163-164
- Brucella suis*, 163-164, 489-491s
- Brucelose (febre ondulante), 36t, 48-49t, **163-164**, 163-164, 533t
histórico de caso, 529-530
- Brugia malayi*, filariose, 391-393n
- Bubões, 165
- Búfalo de água como hospedeiro de *Schistosoma*, 377-378
- Buniavírus, 222-224, 305-306, 306t
características, 223t
morfologia, 200f, 223t
tamanho, 200f, 223t
- Burkholderia cepacia* (*Pseudomonas cepacia*), 35, 63, 155-156, 495-496s
- Burkholderia pseudomallei*, 196
- Burkholderia* spp. na doença granulomatosa crônica, 479-480
- C**
- Cadeia invariante, 408
- Cadeia J (união), imunoglobulina, 429-430, 433-434
- Cadeia kappa, 427
- Cadeia lambda, 427
- Cadeia zeta, 408
- Cadeias leves, imunoglobulinas, 427, 429-432f
genes codificadores, 431-432
- Cadeias pesadas, imunoglobulinas, 426-427, 427t, 427-430f
genes codificadores de, 429-432, 431-432f
mudança de classe de, 431-432, 433-434f
- Cães selvagens
como reservatórios de doença, peste, 48-49t, 165
- “Cáibra do escrivo”, 134-135
- Calazar (leishmaniose visceral), 357-358t, 370-371
- Calcificações intracranianas, toxoplasmose e, 363
- Calcineurina
ação da ciclosporina e tacrolimus, 443
na ativação de células T, 413-414
- Cálcio
em reações anafiláticas, 458-459
na ativação de células T, 413-414
na ativação do complemento, 445-446n
- Calcoflúor branco, 342-343
- Cálculos de estruvita na infecção do trato urinário, grupo *Proteus-Providencia-Morganella*, 154-155
- Calicivírus, 222, **292-293**
características, 223t
- Calicreína na fagocitose, 64-66
- Calor para esterilização/desinfecção, 108-109
- Calor seco para esterilização/desinfecção, 108-109
- Calymmatobacterium granulomatis*, 193-194
- Calymmatobacterium* spp., 193-194t
- Camada limosa (glicocálix), 18t, **23-24**, 25-26, 43-44, 60-61
- Camarão contaminado, *Vibrio cholerae* transmitido por, 150-151
- Camarões *Angiostrongylus* transmitido por, 394-395
- Campylobacter intestinalis*, 151-152
- Campylobacter jejuni*, 57-59, 493-494s
características, 111-112n, 493-494s
coprocultura, 152-153
diarreia, 46-49t, 74-75, 142t, 150-151t
doenças, 57-59, 151-152 *Ver também* Enterocolite
dose infectiva, 142t
hábitat, 493-494s
necessidades de oxigênio, 110-111, 111-112t
síndrome de Guillain-Barré e, 468-469t, 469-470
transmissão, 45-47t
- Campylobacter jejuni* e, 468t, 469-470
paralisia na, 469-470
vacina contra gripe e, 275-276
- Campylobacter* spp., **151-153**
coloração de Gram, 110-111t
coprocultura, 74-75
doenças, 36t, 151-152
em forma de vírgula ou S, 151-152
entéricas, 141t
- frequência, 140-141, 141t
síndrome de Reiter e, 464-465
transmissão fecal-oral, 151-152
- Camundongo do cervo, 227t
- Camundongos. *Ver também* Roedores como reservatórios de doença, 48-49t
riquettsias, 189-190t
- Câncer
células *natural killer* e, 420-421, 474-475
cervical, papilomavírus humano e, 269-270, 316-317
de bexiga, esquistossomose, 381
de cólon, *Streptococcus bovis* e, 121-122
gástrico, *Helicobacter pylori*, 152-153
hepatocelular, 297-299
inativação de gene supressor de tumor e, 313
oncogenes e, **312-313**
peniano, 269-270
por vírus, **310-319**
adenovírus, 267-268, 317-318
de DNA, 317-319, 317-318t
de RNA, 317-318t, 318-319
Epstein-Barr, 262-263
hepatite B, 297-299, 316-317
hepatite C, 301-302
herpesvírus, 262-263
JC, 317-318, 321-322
linfotrópico de células T humanas, 315-316
papilomavírus humano, 269-270, 315-317
papovavírus, 317-318
poxvírus, 318-319
SV40, 317-318
provírus e, **312-313**
tímico, 262-263
transformação maligna e, **310-313**, 310-311t
tratamento
anticorpos monoclonais no, 443t
função de neutrófilos e, 65-66t
mucosite oral secundária ao, suscetibilidade à infecção por, 63t
uterino, 269-270
- Câncer cervical, papilomavírus humano e, 269-270, 316-317
- Câncer de bexiga, esquistossomose, 381
- Câncer de cólon, *Streptococcus bovis* e, 121-122
- Câncer de mama, anticorpos monoclonais para, 443t
- Câncer de pênis, papilomavírus humano e, 269-270
- Cancidas. *Ver* Caspofungina
- Câncro
mole (cancroide), 179-180
na sífilis, 179-180
tripanosômico, 369-370
- Cancroide, 86-87, 195, 502-503s
- Candida albicans*, 67-68t, **352-354**, 513-515s, 536t
características, 513-514s
clamidósporos, 352-353
como membro da microbiota normal, 37-38t, 38-40, 352-353
doenças, 347-349 *Ver também* Candidíase
endofalmites, 524-525
histórico de caso, 524-525
em diabetes melito, 66-67
em HIV/AIDS, 330-333, 331-332t

- esporos, 339, 352-353
 levedura, 352-354f
 na síndrome de DiGeorge, 476-477, 536t
 no canal de parto, 44-45t
 porta de entrada, 45t
 pseudo-hifas, 352-353, 352-353f
 supressão da microbiota normal e infecção por, 62-63
 tamanho, 17f
 teste cutâneo, 352-353
 transmissão, 44-45t, 352-353
 tubos germinativos, 352-353
- Candida glabrata*, 352-353
Candida krusei, 352-353
Candida parapsilosis, 352-353
Candida spp., 345t, 351-352
 blastósporos, 339, 339-340f
 clamidósporos, 339, 339-340f
 hábitat, 340-341t
 infecção *Ver* Candidíase
 levedura, 340-341t
 porta de entrada, 340-341t
 pseudo-hifas, 339, 339-340f
 teste cutâneo, 437-438
 transmissão, 352-353
- Candida tropicalis*, 352-353
 Candidíase, 345t, 352-354
 antibióticos e, 39-40
 cultura de garganta, 72-73
 disseminada, 88-89, 352-353
 anfotericina B e flucitossina para, 88-89
 em diabetes melito, 66-67
 fluconazol para, 89-90, 352-354
 mucocutânea crônica, 89-90, 352-353, 476-477, 477-478t
 na infecção por HIV/AIDS, 330-333, 331-332t, 480-481
 tratamento, 352-354
 vaginite, 62-63
- Candidíase mucocutânea crônica, 352-353, 476-477, 477-478t
 Cão(s), 227t
 como hospedeiro de doença para *Ancylostoma caninum*, 394-395
 como reservatórios de doença, 48-49t
Campylobacter, 151-152
 erlichiose, 48-49t, 194-195
 por riquetsias, 189-190t
Salmonella, 147-148
- Dipylidium caninum*, 378-379
Echinococcus granulosus, 377-378, 533t
Gnathostoma spinigerum, 394-395
Leishmania, 370-371
Leptospira interrogans, 533t
 mordeduras, infecções por, 48-49t, 75-76, 163-164t
Pasteurella multocida, 75-76, 163-164t, 166
Toxocara canis, 394-395, 533t
Trypanosoma cruzi, 367-368
 vacina da raiva para, 283-284
 vírus da raiva, 533t
- Capnocytophaga canimorsus*, 193-194
Capnocytophaga gingivalis, 63t, 193-194
Capnocytophaga spp., 193-194t
 Caprinos
 como hospedeiros de *Brucella*, 163-164t, 533t
 como reservatórios de doença por riquetsias, 189-190t
 Capsídeo viral, 199-201, 201-202f
- Cápsula
 bacteriana, 17f, 18t, 22-23
 de células procarióticas, 17f, 18t, 22-23, 43-44
 fatores antifagocitários, 22-23, 25-26, 45-46, 58-60
- Cápsula de D-glutamato, *Bacillus anthracis*, 131-132
- Cápsulas polissacarídicas
 de *Bacteroides fragilis*, 156-157
 de *Cryptococcus*, 352-354
 de *Haemophilus influenzae*, 158-159
 de *Klebsiella pneumoniae*, 141, 153-154
 de *Staphylococcus aureus*, 114-115
 de *Streptococcus pneumoniae*, 124-125
 imunidade humoral (mediada por anticorpos) e, 435-436
Neisseria meningitidis, 126-127, 127-128t, 128-129t
 vacinas e, 102-103, 103t, 124-125
- Cápsulas prolíferas, *Echinococcus granulosus*, 377-378
- Caquectina (fator α de necrose tumoral), 424-425
 gene codificador, 439-440, 440-441f
 na imunoterapia contra câncer, 472-473
- Caramujos, 380-381
 água doce, 380-381
Angiostrongylus transmitido por, 394-395
 como hospedeiros para
Clonorchis sinensis, 381t
Paragonimus westermani, 381t, 382-383
Schistosoma japonicum, 381t
Schistosoma mansoni, 381t
 no ciclo de vida de trematódas, 380-381t, 381t, 383-384
- Caranguejos
 como hospedeiros de *Paragonimus westermani*, 381t, 382-383
- Carbapenemas, 80-81
 Carbenicilina, 80-81t
 Carboidrato C, 118-119
 Carbúnculo, 115-116
 Carcinoma gástrico, *Helicobacter pylori* e, 57-59, 152-153
 Carcinoma hepatocelular (hepatoma)
 vírus da hepatite B, 297-299, 316-317
 vírus da hepatite C e, 301-302, 316-317
 Carcinoma nasofaríngeo, vírus Epstein-Barr e, 256-257, 316-317
 Carcinoma tímico, vírus Epstein-Barr e, 262-263
Cardiobacterium, 193-194t
Cardiobacterium hominis, 194-195
 Cardioliipina, 180-181
 Carga viral, 238-239
 na infecção por HIV, 330-332
- Carne, contaminação bacteriana da, 46-47t
Bacillus anthracis, 131-132
Campylobacter, 151-152
Escherichia coli, 143-145
Listeria, 138-139
Salmonella, 146-147
Taenia solium, 374-376
Toxoplasma, 365-366
Trichinella, 390-391
- Carne de caranguejo, 382-383
 Carne de porco
 contaminada
Taenia solium transmitida por, 374-376
Toxoplasma transmitido por, 366-367
Trichinella transmitida por, 390-391
 crua, larvas de tênia em, 376
- Carneiro contaminado, *Toxoplasma* transmitido por, 365-366
 “Caroços do deserto” do eritema nodoso, 346-347
- Carrapato do cão. *Ver* Carrapato *Dermacentor*
 Carrapato do mato, febre do carrapato do Colorado transmitida por, 306-307
 Carrapato estrela, 194-195
 Carrapatos
 arbovírus e, 305-306, 306t
 babesiose e, 43-44, 372-373
Dermacentor, 534t
 doença de Lyme e, 43-44, 46-49t, 180-181t
 doenças bacterianas transmitidas por, 43-44, 46-49t
 erlichiose e, 43-44, 46-49t, 194-195
 febre maculosa das Montanhas Rochosas e, 189-190
 febre recorrente e, 43-44
Francisella tularensis e, 163-164t
Ixodes, 534t
 tularemia e, 43-44, 46-49t, 48-49t
 vírus da febre do carrapato do Colorado transmitido por, 306-307
- Casposfungina, 342-343
 inibição de beta-glicano por, 342-343
 mecanismo de ação, 80-81t
 para aspergilose, 352-354
- Catalase
 em bactérias anaeróbias, 28, 110-111
 em *Mycobacterium tuberculosis*, 170-171
Staphylococcus, 113-114
Streptococcus, 117-118
- Catapora. *Ver* Varicela (catapora)
- Cateteres intravenosos, 67-68t
 infecções
Candida albicans, 347-349, 514-515
 complexo *Mycobacterium fortuitum-chelonae*, 172-173
Staphylococcus aureus, 114-115
Staphylococcus epidermidis, 115-117
- Cateteres urinários, 67-68t
- Cavidade oral, microbiota normal da, 37-38t, 175-176
- Cefaleia, 292-293
 na infecção por poliovírus, 289
 na malária, 364-365
 na meningite meningocócica, 127-128
- Cefalosporina(s), 80-81
 colite pseudomembranosa causada por, 135-136
 estrutura, 80-81f
 gentamicina e, 154-155
 hipersensibilidade, 80-81
 mecanismo de ação, 80-81t, 80-81
 para infecção por Enterobacteriaceae, 142-143
 para infecção por *Escherichia coli*, 145-146
 para infecção por *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*, 154-155
 para infecção por *Proteus-Providencia-Morganella*, 155-156
 para infecção por *Staphylococcus aureus*, 117-118
 para quimioprofilaxia contra *Bacteroides/Prevotella*, 157
 peptidoglicano como alvo, 19-20

- resistência a
 mecanismo de, 94-95*t*, 96-97
 mediada por fator R, 96*t*
- Cefalotina, doença autoimune e, 469-470
- Cefazolina para quimioprofilaxia, 90-91*t*, 117-118
- Cefotaxima
 para infecções por *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*, 154-155
 para infecções por *Proteus-Providencia-Morganella*, 155-156
- Cefoxitina, 80-81
 para infecção por *Bacteroides fragilis*, 157
 para infecções anaeróbicas, 112
 para quimioprofilaxia contra *Bacteroides/Prevotella*, 157
- Ceftriaxona
 doxiciclina e, 127-128*t*
 na quimioprofilaxia, 90-91*t*
 para doença de Lyme, 183-184
 para infecção gonocócica, 127-128*t*
 para infecção por *Haemophilus influenzae*, 159
 para infecção por *Salmonella*, 148-149
- Cegueira
Chlamydia trachomatis, 185-186
 citomegalovírus, 260-261
 dos rios, 386*t*, 393-394
 herpes simples, 258-259
 na larva migrans visceral, 394-395
Onchocerca, 386*f*; 393-394
- Cegueira dos rios. Ver Oncocercose (cegueira dos rios)
- Célula haploide, 29-30, 33-34
- Célula Th-17, 470-471
- Célula(s). Ver também tipos específicos de células ácidas nucleicos, 13-14*t*
 bacteriana. Ver Bactérias
 desprovida de parede, 36*t*
 diâmetro, 13-14*t*
 diploide, 29-30
 DNA, 13-14*t* Ver também DNA
 estrutura, 13, 13-14*t*
 eucariótica vs. procariótica, 13, **13-15**, 13-14*t*
 haploide, 29-30, 33-34
 infectada por vírus, 225-226, 396
 mitocôndrias, 13-14*t*
 motilidade, 13-14*t*, 14-15
 parede flexível, 36*t*
 parede rígida, 36*t*
 procariótica vs. eucariótica, 13, **13-15**, 13-14*t*
 proteínas de superfície, resposta imune e, 409-410*t*
 replicação, 13
 RNA, 13-14*t*
 superfície externa, 13-14*t*
 transformação maligna, 310-313
 herpesvírus 8 humano e, 315-316
 oncogenes e, 312-313
 provírus e, 312-313
 vírus linfotrópico de células T humanas e, 315-316
 vírus vs., 13-14*t*, 198*t*
- Célula(s) B (linfócitos B), 396-397, **417-419**
 ativação, 396-397, 399*f*; 409-410*t*, 410-411*f*; 416-417, 417-418*f*; 419-420
 células T auxiliares em, 416-417, 417-418*f*, 419-420
 células T vs., 408*t*, 412-413, 416-417*n*
 células Th-2 e, 417-418*f*; 418-419
- citocinas e, 418-419, 422-423
 como células apresentadoras de antígeno, 412-413, 415-419
 de memória, 418-419, 435-436
 deficiência, 476-477
 adquirida, **480-481**
 associada à má nutrição, 480-481
 combinada de células B e células T, **477-479**
 congênita, 476-478*t*
 desenvolvimento, 417-418*f*
 distribuição, 417-418
 fator de crescimento. Ver Interleucina-4
 fator de diferenciação. Ver Interleucina-5
 fator de necrose tumoral em, 423-424
 funções, 396, 397-398*t*, 417-418
 HIV e, 328-330
 IgD e, 418-419
 IgM em, 418-419
 infecção por vírus Epstein-Barr em, 261-262
 linfoma, vírus Epstein-Barr e, 261-262
 na imunidade mediada por anticorpos, 397-398, 397-398*t*, 399*f*
 na imunidade mediada por células, 366-367, 367-368*f*
 na resposta primária, 435-436
 na resposta secundária, 435-436
 origem e desenvolvimento, 406-408, 407-408*f*; **417-418**, 417-418*f*
 proteínas da superfície celular, 409-410*t*
 proteínas de superfície, resposta imune e, 409-410*t*
 proteínas MHC de classe II em, 439-440
 quantificação, **438**
 seleção clonal, **418-419**
 subpopulações, 438
 tolerância, **466-467**
- Célula(s) T (linfócitos T), **408-418**
 apresentação de antígenos para, 396, 398-402, 398-401*t*
 células dendríticas na, 419-420
 macrófagos na, 407-408, 418-419, 419-420*t*
 proteínas MHC e, 406-407
 ativação, 396-397, **409-414**, 409-410*t*, 410-412*f*
 citocinas e, 422-424, 423-424*t*
 inibição da, 412-413
 sinais necessários para, 410-413, 411-412*f*
 sinal coestimulatório para, 411-413
- autorreativa
 anergia clonal e, 466-467, 467*f*
 ativação na doença autoimune, 417-418, 466-468
 deleção clonal e, 466-467
 deleção de, e desenvolvimento de tolerância, 466-467, 467*f*
 ignorância clonal e, 466-467
 auxiliar, Ver Célula(s) T auxiliar(es)
 características, 414-415
 células B vs., 408*t*, 412-413, 415-416*n*
 citocinas produzidas por, 408, 422-424, 423-424*t*
 citocinas que afetam, 422-424
 citotóxica, **409-410**, 437-438
 ativação, 409-414, 409-410*t*, 410-412*f*
 células T CD4 e, 408-409
 células Th-1 e, 408
 citocinas e, 422-424, 423-424*t*
 citotoxicidade de, **414-416**
- efeitos antivirais, 235-236
 em reações de hipersensibilidade tardia, 463-464, 464-465*t*
 funções efetoras de, 408, **414-416**
 interação com ligante Fas-Fas e, 415-416
 na imunidade adquirida, 400-402
 na imunidade ativa, 402-403, 402-403*t*
 na imunidade mediada por células, 396-397*f*; 396-398, 399*f*
 na imunidade tumoral, 474-475
 na patogênese da infecção viral, 227-228
 na rejeição de enxertos, 408, 415-416, 440-442
 origem e desenvolvimento de, 408, 409*f*
 proteínas da superfície celular de, 409-410*t*
 proteínas MHC, 440-441
 reconhecimento de antígenos, 412-413
 restrição de MHC, 412-413
- citotoxicidade, **414-416**
 de memória, 400-402, 413-414
 deficiência, 476-477
 adquirida, **480-481**
 combinada de células B e células T, **477-479**, 477-478*t*
 congênita, **476-478**, 477-478*t*
 distribuição, 414-415
 efeitos de superantígenos, **414-415**, 414-415*f*
 em idosos, 404-405
 em infecções por nematódeos, 385-386
 em proteínas da superfície celular, 409-410*t*
 em recém-nascidos, 404-405
 enumeração, **438**, 454-455
 funções, 397-398*t*
 efetora, 408, **414-416**
 regulatória, 408, 409-410*t*, **415-418**
 HIV e, 328-329
 identificação, 414-415
 inibição por fator de crescimento transformante β 423-424
 na ativação de células B, 415-416, 417-418*f*; 418-419
 na imunidade adquirida, 67-68, 400-402
 na imunidade ativa, 402-403, 402-403*t*
 na imunidade mediada por anticorpos, 397-398
 na imunidade mediada por células, 396-398, 396-397*f*; 397-398*t*, 399*f*; 417-418
 na imunidade tumoral, 474-475
 na produção de anticorpos, 416-418
 na reação enxerto-versus-hospedeiro, 442-443
 na rejeição de enxertos, 408, 414-416, 440-442, 443
 na resposta de hipersensibilidade tardia, 408-410, **414-415**, 415-416, 463-464, 463-464*t*, 464-465*f*
 na resposta imune à infecção bacteriana, 62-63
 na resposta inflamatória, 63*f*
 na síndrome de hiper-IgM, 476-478
 na supressão de respostas imunes, **417-418**
 na vigilância imune, 415-416, 474-475
 origem e desenvolvimento, 406-408, 407-408*f*; 409*f*
 proteínas MHC e, 440-441
 receptor, 397-398, 398-400*f*; 406-407, 409-410*f*; **413-415**
 comparação com imunoglobulinas, 413-414
 diversidade, 432-433

- reconhecimento de antígenos polipeptídicos, 412-413
- resposta primária e secundária, 437-438
- restrição de MHC, 412-413, 440-441
- seleção clonal, 418-419
- subpopulações, 438
- tempo de vida, 414-415
- tolerância, 466-467, 467*f*
 indução da, 467-468
- transformação maligna por HTLV, 285-286
- Célula(s) T auxiliar(es), 396-397*f*; 396-397*t*, 409*f*; 408-410
- 1 *vs.* 2, 411-412*t*
- apresentação de antígeno a, 396, 398-402, 400-402*f*
 células dendríticas na, 419-420
 macrófagos na, 407-408, 418-420, 419-420*t*
 proteínas MHC e, 412-413
- ativação, 409-411, 409-410*t*, 411-412*f*, 414-415*f*
 citocinas e, 421-423, 421-422*t*
- ativação por superantígenos, 414-415*f*
- autorreativa, em doenças autoimunes, 468
- citocinas, 408, 421-423, 422-423*t*
- funções regulatórias, 408, 409-410*t*, **415-418**
- HIV e, 325-326, 480-481
- infecção por HTLV em, 285-286
- na anergia clonal, 466-467, 467*f*
- na ativação de células B, 415-416, 416-417*f*, 418-419
- na ativação de células T citotóxicas, 414-417
- na imunidade adquirida, 411-412
- na imunidade ativa, 402-403, 402-403*t*
- na imunidade mediada por anticorpos, 397-398
- na imunidade mediada por células, 396-399, 396-397*f*; 399*f*; **416-417**
- na produção de anticorpos, **406-408**
- na resposta imune à infecção bacteriana, 62-63
- na resposta inflamatória, 63-64, 63-64*f*
- na síndrome de hiper-IgM, 476-481
- na supressão de respostas imunes, **416-417**
- nas infecções por nematódeos, 385-386
- nas reações de hipersensibilidade tardia, 409-410, 454-455, 454-455*f*; 464-465*t*
- origem e desenvolvimento, 406-407, 407-408*f*
- proteínas de superfície, resposta imune e, 409-410*t*
- proteínas de superfície celular, 409-410*t*
- proteínas do complexo MHC e, 417-418
- receptor de antígeno em, 396-397
- reconhecimento de antígenos por, 412-413
- restrição de MHC de, 412-413
- Células alimentadoras, 390-391
- Células apresentadoras de antígeno, **413-415**
- ativação de células T e, 410-413, 411-412*f*
- células B como, 412-413
- células dendríticas como, 64-66, 68-69, 420-421
- fagocitose e, 64-66
- na rejeição de aloenxertos, 440-442
- proteínas MHC e, 406-407, 410-413, 440-441
- Células B de memória, 413-414, 456-457
- Células de gânglios sensoriais, vírus do herpes simples latentes em, 257-258
- Células de Kupffer, 419-420
- Células de Langerhans na pele, 419-420, 439-440
- Células de mieloma na produção de anticorpos monoclonais, 427, 427-429*b*, 427-429*f*
- Células de Paneth, 62-63, 400-402
- Células dendríticas, 398-401*t*, 402-403*f*
 como células apresentadoras de antígenos, 64-66, 68-69, 420-421
 na rejeição de aloenxertos, 440-442
- proteínas MHC de classe II em, 439-440
- Células dendríticas foliculares, **419-421**
- Células diploides 29-30, 33-34,
- Células endoteliais, infecção por parvovírus B19, 270
- Células epiteliais, citocinas e, 421-422
- Células gigantes
 multinucleadas
 na infecção por citomegalovírus, 257, 260-261, 525-526
 na infecção por herpes simples, 257*t*, 257-258
 na infecção por parainfluenza, 279-280
 na infecção por vírus sincicial respiratório, 278-279, 527-528
 na infecção por vírus varicela-zoster, 257*t*, 259-260
 na tuberculose, 168-169
 no sarampo, 276-277
- Células gigantes de Langhans, 168-170
- Células gigantes multinucleadas
 na infecção de herpes simples, 257*t*, 257-258
 na infecção de parainfluenza, 278-279
 na infecção por citomegalovírus, 257*t*, 260-261, 525-526
 na infecção por vírus sincicial respiratório, 278-279, 527-528
 na infecção por vírus varicela-zoster, 257*t*, 259-260
 na tuberculose, 168-169
 no sarampo, 276-277
- Células Hfr, 30-32, 32*f*
- Células *killer*
 ativadas por linfocinas, na imunoterapia contra câncer, 474-475
 imunidade tumoral e, 474-475
- Células *killer* ativadas por linfocinas na imunoterapia contra câncer, 474-475
- Células não permissivas, 314
- Células *natural killer* (NK), 233-234, 396-401*t*, **420-421**
 características, 421-422*t*
 citocinas que afetam, 420-421
 efeitos antivirais, **233-234**
 funções, 421-422*t*
 imunidade tumoral e, 474-475
 interação com ligante Fas-Fas e, 415-416, 420-421
 natureza, 421-422*t*
 origem e desenvolvimento, 407-408
 proteínas de superfície, resposta imune e, 409-410*t*
- Células permissivas, 314
- Células T CD4, 396-397*f*; 397-398, 398-400*f*, 409*f*; **408-410**
 apresentação de antígeno para, 402-403*f*, 406-407
 ativação, 408
 em reações de hipersensibilidade tardia, 415-417, 463-464, 463-464*f*, 464-465*t*
- enumeração, 438
- funções auxiliares, 408-410
- funções regulatórias, 408
- HIV e, 327-329, 332-333, 417-418, 438, 454-455, 480-481
- imunossupressão, 416-417
- infecção por HTLV em, 285-286
- na resposta imune à infecção bacteriana, 63-64*f*
- na resposta inflamatória, 63-64*f*
- na síndrome de hiper-IgM, 476-477
- origem e desenvolvimento, 406-408, 407-409*f*
- proteínas MHC de classe II e, 409-410, 411-412*f*
- restrição de MHC, 412-413
- supressão de anticorpos, 416-417
- Células T CD8, 396-397*f*; 397-398, 406-408, 409*f*; **409-410**
 apresentação de antígeno, 402-403*f*, 406-407
 ativação, 408
 citotoxicidade, 409-411
- desenvolvimento, 409*f*
- em HIV, 328-330, 417-418, 438
- em reações de hipersensibilidade tardia, 463-464
- enumeração, 438
- funções efetoras, 408
- imunossupressão, 417-418
- na rejeição de enxertos, 410-411
- origem e desenvolvimento, 406-408, 409*f*
- proteínas MHC de classe I e, 410-411, 411-412*f*
- restrição de MHC, 412-413
- Células T citotóxicas, 396-397*f*
 proteínas de superfície, resposta imune e, 396-397*t*, 409-410*t*
- Células T de memória, **413-414**
- Células Th-1
 autorreativas na doença autoimune, 468
- células Th-2 *vs.*, 411-412*t*
- citocinas que afetam, 422-423, 422-423*t*
- interleucina-12 e, 477-478
- na imunidade mediada por células, 409-410
- na reação de hipersensibilidade tardia, 414-416
- origem e desenvolvimento, 408, 410-411*f*
- produção de citocinas, 423-424*t*
- Células Th-2
 autorreativas na doença autoimune, 468
- células Th-1 *vs.*, 411-412*t*
- citocinas que afetam, 422-424, 423-424*t*
- em infecções por nematódeos, 385-386
- na imunidade humoral (mediada por anticorpos), 409-410
- na síndrome de Job, 482
- origem e desenvolvimento, 408, 410-411*f*
- produção de citocinas, 422-424, 423-424*t*
- Células-tronco, 406-407, 407-409*f*; 424-425
- citocinas e, 424-425
- diferenciação, 406-407, 407-409*f*; 417-418, 417-418*f*
- SCID e, 478-479
- Celulite, 36*t*, 121-122, 534*t*
 diabetes melito e, 66-67
- histórico de caso, 526-527
- Pasteurella multocida*, 48-49*t*, 163-164*t*, 166, 526-527, 533*t*
 histórico de caso, 526-527

- Staphylococcus aureus*, 115-116
Streptococcus pyogenes, 45, 118-119, 120-121t, 526-527
Vibrio vulnificus, 149-150
- Ceratite, 257t
Acanthamoeba, 372-373
Naegleria, 372-373
- Ceratoconjuntivite
adenovírus, 267-269
epidêmica, 267-269
vírus do herpes simples tipo 1, 256-257, 257-258t, 258-259
- Cercárias de vida livre, 380-383
- Cérebro
abscesso, 73-76
cultura de liquor para, 75-76
na AIDS, 331-332t
Nocardia, 176t, 517-518
por estreptococos viridantes, 121-122
Prevotella, 157
cisticercos, 374-375
vírus da raiva no tecido de, 283-284
- Cervicite
gonocócica, 127-128t
não gonocócica, 75-76
- Cervo, como hospedeiro de *Francisella tularensis*, 163-164t
- Cestódeos (tênia), 374-379, 375-377t, 518-520s
de importância médica, 375-376t
- Cetoacidose, mucormicose e, 355, 524
- Cetoacidose diabética, 351-352
- Cetoconazol, 88-89, 339-340
mecanismo de ação, 80-81t, 89-90
para candidíase, 352-353
para coccidioidomicose, 89-90, 347-348, 513-514s
para infecção por *Acanthamoeba*, 372-373
para infecção por *Pseudallescheria boydii*, 355
- Cetodesoxiuctulonato, 20-22
- Chagoma, 367-369
- Chimpanzé
como hospedeiro de HIV, 326-327
como hospedeiro de rinovírus, 291-292
- Chlamydia pneumoniae*, 185-186, 186t, 500-501s
características, 500-501s
- Chlamydia psittaci*, 185-186, 186t, 500-502s
características, 500-501s
- Chlamydia* spp., 36t, 185-187
ciclo de vida, 186f
corpo elementar, 185-186
corpo reticulado, 185-186
identificação, 19-20t
resistência à coloração de Gram, 110, 110-111t
sobrevivência intracelular, 45-46
- Chlamydia trachomatis*, 19-20t, 500-501s
características, 500-501s
conjuntivite, 185-186, 186t
histórico de caso, 531
cultura do trato genital, 75-76
diagnóstico laboratorial, 76-77
doenças, 185-187, 186t
incidência, 110-111t
infecção gonocócica e, 129-130
neonatal, 186-187
tratamento, 186t
trato genital, 75-76
hábitat, 500-501s
- imunotipos, 185-186, 186t
no canal de parto, 44-45t
porta de entrada, 45t
síndrome de Reiter e, 186-187, 468-469t, 471-472
tracoma, 185-186
transmissão, 44-45t, 185-186, 186t
perinatal, 44-45t, 185-186, 186t, 227n
vertical, 44-45t
- Chlamydothrix*, 185-186
- Choque
hemorrágico na dengue, 308-309
induzido por endotoxinas, 49-50t, 55-56, 56-57t
na infecção por vírus Ebola, 334-335
- séptico
Escherichia coli, 143-145
fator de inibição da migração de macrófagos no, 424-425
induzido por endotoxinas, resposta imune ao, 398-402, 424-425
Klebsiella-Enterobacter-Serratia, 153-154
Neisseria meningitidis, 127-128
Streptococcus pneumoniae, 124-125
Yersinia pestis, 165
- tóxico
Staphylococcus aureus, 115-117
Streptococcus pyogenes, 121-122
- Choque séptico, 55-56, 55-56f
choque tóxico vs., 55-56
citocinas no, 56-57
Escherichia coli, 143-145
induzido por endotoxina, 55-56
fator α de necrose tumoral no, 426-427
Klebsiella-Enterobacter-Serratia, 153-154
Neisseria meningitidis, 127-128
propriedades clínicas, 55-56
Streptococcus pneumoniae, 124-125
Yersinia pestis, 165
- Chromobacterium*, 193-194t
Chromobacterium violaceum, 194-195
Chryseobacterium meningosepticum, 194-195
Chryseobacterium spp., 193-194t, 194-195
- Ciclo de crescimento
bacteriano, 27-28, 27-28f
viral, 205-206, 206-207t
- Ciclo de Krebs, 28
- Ciclo glicolítico, 28
- Ciclo temperado do crescimento viral, 114-115
- Ciclofosfamida para granulomatose de Wegener, 472-473
- Cicloserina, 80-81t, 82-83
- Ciclosporíase, 357t
- Ciclosporina para prevenção da rejeição de enxertos, 443
- CID. Ver Coagulação intravascular disseminada
- Cidofovir, 241-242t, 243-244, 269-270
- Ciliados, 352-353f
- Cílios, 14-15
- Cílios respiratórios, 398-401t
- Cilistatina, 80-81
- Cilóscitos na infecção por HPV, 269-270
- Cininas na fagocitose, 64-66
- Ciprofloxacina, 87-88
estrutura, 88-89f
mecanismo de ação, 87-88
na neutropenia, 480-481
para antraz, 132-133
para colonização estafilocócica, 117-118
para infecção gonocócica, 129-130
- para infecção por *Campylobacter jejuni*, 152-153
para infecção por *Salmonella*, 148-149
para *Neisseria meningitidis*, 128-129
para quimioprofilaxia, 90-91t, 132-133
antraz, 132-133
diarreia, 145-146
resistência a, 129-130
- Cirrose
complemento na, 448, 480-481
Escherichia coli e, 468-469t
hepatite B e, 298-299
hepatite C e, 301-302
Vibrio vulnificus e, 151-152
- Cirrose, principalmente biliar, *Escherichia coli* e, 468-469t
- Cirrose alcoólica, complemento na, 448, 480-481
- Cisticercos
Dipylidium caninum, 378-379
Taenia solium, 374-375
- Cisticercose, 374-376
epidemiologia, 374-375
histórico de caso, 531
- Cistite. Ver também Infecção do trato urinário
cultura de urina na, 74-75
Escherichia coli, 145-146
hemorrágica, adenovírus, 267-268
- Cisto(s)
Entamoeba, 356-357, 358-359f, 359-360t
Giardia lamblia, 358-359, 358-359f, 359-360t
hepático, por *Echinococcus granulosus*, 377-378
hidático, *Echinococcus granulosus*, 377-378
Pneumocystis carinii, 366-367
Toxoplasma, 365-366
trematódeo, 380-381
- Citocina(s), 422-425
células-tronco e, 424-425
função, 422-423t
gene codificador de, 439-440, 440-441f
inibição de, 46-49
linfócitos e, 422-424
no choque séptico, 56-57
produção, 419-420
produção, apresentação de antígenos e, 419-420t
produção por macrófagos, 409-410, 420-421, 419-420t, 424-425, 437-438
pró-inflamatória, 400-402
receptor de reconhecimento de padrão, 400-402
resposta imune e, 63f, 63-64
superprodução, 60-61
- Citólise
complemento e, 445-446, 447
na hipersensibilidade citotóxica, 461-463, 462-463f
- Citomegalovírus, 226-227t, 260-262, 503-504s
anomalias congênitas e, 260-261, 525-527
características, 222t, 503-504s
células NK e, 420-421
colite, 261-262
corpos de inclusão em olho de coruja, 225-226, 524-525
doenças, 260-261
na AIDS, 261-262, 331-332t
tratamento de, 261-262
enterite, 503-504s
envelope, DNA, 253-254t

- escleroderma e, 468-469t
latente, 260-261
na AIDS, 261-262, 331-332t
na SCID, 477-478
no leite materno, 44-45t, 227t
porta de entrada, 226-227t, 260-261
quimioprofilaxia, 246t
replicação, 260-261
replicação do genoma, origem dos genes que codificam polimerases para a, 211t
retinite, 241-245, 260-262, 331-332t
supressão da resposta imune, 417-418
transferência placentária, 44-45t, 227t
transmissão, 257t, 260-261
transplacentária, 44-45t, 227t, 526-527
- Citometria de fluxo, 438, 453-454, 453-454f
- Citoplasma
bacteriano, 20-23
de células procarióticas, 17f
- Citotoxicidade, 416-417
celular mediada por anticorpos, 416-417, 420-421, 429-432
imunidade tumoral e, 474-475
teste para *Clostridium difficile*, 135-136
- Citotoxicidade celular anticorpo-dependente (ADCC), 416-417
imunidade tumoral e, 474-475
- Citotoxina, 51-54
- Citotoxina traqueal, 159-160
- Citrobacter* spp., 142-143t, 193-194t, 194-195
- CJD. Ver Doença de Creutzfeldt-Jakob
- Clados, 325-326
- Cladosporium* spp., 345
- Cladosporium werneckii*, 344-345
- Clamídias, 500-502s
- Clamídias de importância médica, 186t
- Clamidósporos, 339, 339-340f
- Claritromicina, 85-86, 172-173
- Classificação de Runyon, 172-173t
- Claviceps purpurea*, 340-341
- Clindamicina, 85-86
atividade clínica, 84-85t
colite pseudomembranosa causada por, 38-39, 85-86, 135-136
inibição da síntese proteica, 83-85t
mecanismo de ação, 80-81t, 83-85, 83-85t, 85-86
para infecção anaeróbia, 112
para infecção por *Bacteroides fragilis*, 157
para infecção por *Prevotella melaninogenica*, 157
- Clofazimina para hanseníase, 174
- Clonorchis sinensis*, 381-382f, 382-383, 519-520s
características, 519-520s
- Clonorchis* spp.
ciclo de vida, 381t
- Clonoquiase, 382-383
- Cloranfenicol, 84-85
atividade clínica, 84-85t
atividade de utilidade clínica, 84-85t
estrutura, 85-86f
inibição da síntese proteica, 83-85t
mecanismo de ação, 80-81t, 83-85t, 84-85
para infecção anaeróbia, 84-85, 112
para infecção por *Bacteroides fragilis*, 157
para infecção por Enterobacteriaceae, 142-143
para meningite, 84-85
resistência a, 94-96, 96f, 96-97
- resistência gonocócica a, 129-130
toxicidade para a medula óssea, 84-85
- Cloreto de benzalcônio, 106-107
- Cloro para esterilização/desinfecção, 107-108
- Cloroquina, 366-367t
- Clostridium botulinum*, 133-135, 490-491s, 534t
características, 490-491s
doença, 132-133t Ver também Botulismo
exotoxina, 51-52t, 51-53, 53t, 132-133t
ferimento, 134-135
hábitat, 490-491s
imunidade mediada por anticorpos contra, 67-68t
termorresistência, 108-109
transmissão, 46-47t, 132-133t
vacina, 103-104, 134-135
- Clostridium difficile*, 135-136, 490-492s
características, 490-491s
colite associada a antibiótico, 37-38, 135-136
doença, 135-136 Ver também Colite pseudomembranosa
exotoxinas, 51-53t, 51-54
hábitat, 490-491s
patogênese, 135-136
supressão da microbiota normal e infecção por, 38-39, 62-63
transmissão, 132-133t
- Clostridium histolyticum*, 110-111, 111-112t
necessidades de oxigênio, 110-111, 111-112t
- Clostridium perfringens*, 134-136, 490-491s, 534t
características, 490-491s
como membro da microbiota normal, 38-39t, 134-135
cultura, 73-74t
diarreia, 46-47t
doenças, 490-491s Ver também Intoxicação alimentar; Gangrena gasosa
achados clínicos em, 134-135
cultura de ferimentos e abscessos, 75-76
diagnóstico laboratorial de, 134-135
patogênese de, 134-135
prevenção de, 134-135
tratamento de, 134-135
enterotoxina, mecanismo de ação da, 51-54
esporos, 132-133t
exotoxina, 51-53t
hábitat, 132-133t
necessidades de oxigênio, 110-111
toxina alfa (lecitina), 51-54
transmissão, 46-47t, 132-133t
- Clostridium* spp., 36t, 132-136
coloração de Gram, 110-111t
como membros da microbiota normal, 37-38t, 38-39, 38-39t
crescimento anaeróbio, 132t
doenças, 132-133t
esporos, 23-24, 25t, 132t, 132-133t
exotoxinas, 132t
- Clostridium tetani*, 132-133t, 133-134, 489-491s, 534t
aspecto de "raquete de tênis", 133-134
características, 28, 489-490s
como anaeróbio obrigatório, 28
crescimento, 28
doença, 478-479s Ver também Tétano
esporo, 132-133t
terminal, 133-134
exotoxina, 51-52t, 51-53, 53t
- hábitat, 132-133t
imunidade mediada por anticorpos contra, 67-68t
opistótono, 133-134
paralisia espástica, 133-134
paralisia flácida, 133-134
riso sardônico, 133-134
toxina, 132-133t
transmissão, 132-133t
vacina, 102-103, 103t, 132-133t
- Clotrimazol, 88-90
para candidíase, 347-349
para prevenção de monilíase, 332-333
para quimioprofilaxia, 90-91t
- Cloxacilina para infecção por *Staphylococcus aureus*, 117-118
- Coagulação intravascular disseminada, 44-45
endotoxina e, 55-56f, 56-57, 56-57t, 60-61
Escherichia coli e, 143-145
na infecção por vírus Ebola, 334-335
na meningococemia, 127-128
- Coagulase, 45, 113-114
- Cobras como reservatório de *Salmonella*, 147-148
- Coccidioides immitis*, 512-514s, 534t, 535t
artrósporos, 340-341t, 346-347, 347-348f
características, 512-514s
diagnóstico laboratorial, 316-318, 347-348, 464-465t
doença Ver Coccidioidomicose
endósporos, 339-340t, 346-347, 347-348f
hábitat, 340-341t
porta de entrada, 45t, 340-341t
reação de hiperatividade tardia contra, 346-347
transmissão, 340-341t, 347-348
- Coccidioides* spp., 342-343t, 346-348
artrósporos, 339, 339-340f
- Coccidioidomicose, 45t, 345t, 346-348, 534t, 535t
achados clínicos, 346-347
diagnóstico laboratorial, 347-348
disseminada, 346-347
histórico de caso, 531
patogênese, 346-347
teste cutâneo, 346-347
tratamento, 89-90, 347-348, 512-514s
- Cocos
gram-negativos, 36t, 126-130, 193-194t, 488-490s
classificação, 36t
fatores de virulência, 49-50t
gram-positivos, 36t, 82t, 113-125, 193-194t, 486s-489s
classificação, 36t
diarreia causada por, 45-46t
doença transmitida por alimentos, 45-46t
exotoxinas, 51-52t
fatores de virulência, 49-50t
morfologia, 16-17, 16-17f, 25
- Coefficiente fenólico, 106-107
- Coelhos
como reservatórios de doença, 48-49t
Francisella, 46-47t, 163-164t
- Colagenase, 45
exotoxina como, 51-54
na patogênese bacteriana, 45
Streptococcus pyogenes, 45
- Cólera, 36t, 45t
achados clínicos na, 150-151

- diagnóstico laboratorial, 150-152
diarreia causada por, 150-151
epidemias/pandemias, 150-151
histórico de caso, 521-522
patogênese, 149-151
tratamento, 151-152
vacina, 103, 103t, 151-152
- Colerágeno, 150-151
- Coliformes. *Ver também Escherichia coli*
como membros da microbiota normal, 37-39t, 39-40
saúde pública e, **142-143**
- Colistina (polimixina E), 88-89
- Colite
associada a antibióticos, 38-39
citomegalovírus, 261-262
hemorrágica, 37-38t, 48-49t
pseudomembranosa, 46-49, 132-133t, **135-136**
associada a antibióticos, 38-39
coprocultura na, 135-136
diarreia transitente *vs.*, 135-136
induzida por *Clostridium difficile*, 62-63, **135-136**,
megacólon na, tóxica, 135-136
toxina que causa, 135-136
tratamento, 135-136
- Colite hemorrágica, 46-49t
- Colite pseudomembranosa, 46-49, 132-133t, **135-136**
associada a antibióticos, 38-39
coprocultura na, 135-136
induzida por *Clostridium difficile*, 62-63, **135-136**
megacólon na, tóxica, 135-136
toxina responsável, 135-136
tratamento, 135-136
- Colmeias. *Ver também* Urticária
em reações de hipersensibilidade imediata (anafilática), 458-459
na doença do soro, 462-463
- Cólon
Enterococcus, 118-124
megacólon por *Trypanosoma cruzi*, **367-369**
microbiota normal, 37-38, 37-39t, 134-135, 398-401t
Peptostreptococcus, 196
- Colonização bacteriana, 42-43
- Coloração acidorresistente, 18-19, 19-20t, 25-26, 170-171
- Coloração acidorresistente de Kinyoun modificada, 362-363
- Coloração de Giemsa, 75-76, 364-365
- Coloração de Gram, 19-20, 19-20b, 25-26, 71-72, 72-73t, 110, 110-111t
- Coloração de Kinyoun, 493-494t
- Coloração de Ziehl-Neelsen, 497-498t
- Coloração metacromática, 136-137
- Coloração por azul de metileno, 137-138
- Coloração por prata de Warthin-Starry, 193-194
- Colostro, anticorpos no, 402-405
- Competência de células linfóides, testes para, 437-438
- Complementação, 217-219, 218-219f
- Complementaridade na replicação do genoma viral, 210-212
- Complemento(s), 56-57t, 396-397f, 396-401t, **445-448**
aspectos clínicos, 447-448
- ativação, **445-446**, 446f
imunoglobulinas e, 428, 421-422t
por endotoxina, 55-56f
- componentes
C1, 445-446, 446t
ativação de, cálcio e, 438n
C2, 445-446, 446f
C2a, 446f
C3, 445-446, 446f
convertase, 445-446, 446f, 447
deficiência, 447, 477-478t, 478-479
lúpus eritematoso sistêmico, 471-472
C3a, 438, 439-440f
na resposta inflamatória, 55-56f, 447
no angioedema hereditário, 477-478t, 478-479
C3b, 438, 439-440f
deficiência, 447
na opsonização, 69-70, 447
receptores, 55-56
C3b, Bb, 445-446
C4, 445-446, 446f
C4a, 477-478t, 478-479
na resposta inflamatória, 447
C5, convertase, 447
C5a, 445-447
leucócito polimorfonuclear e, 421-422
na fagocitose, 64-66
na hipersensibilidade citotóxica, 462-463
na resposta inflamatória, 63f, 63-64, 447
na síndrome de Goodpasture, 462-463
no angioedema hereditário, 477-478t, 478-479
no lúpus eritematoso sistêmico, 463-464
C5b, 438, 447
C6, 438, 447
C7, 438, 447
C8, 438, 447
C9, 438, 447
complexo C4b, 2b, 445-446, 446f
complexo C5-6-7, 447
inibidor de C1, 447
deficiência de, 447-479
- componentes de ação tardia, 127-128
- deficiência, 447
adquirida, 447, 480-481
congênita, 477-478t, 478-480
herdada, 447-479
infecção recorrente e, 478-479
insuficiência hepática e, 480-481
má nutrição e, 480-481
- efeitos biológicos, 447
- em doenças autoimunes, 462-464, 471-472, 478-480
- em reações de transfusão, 456-457, 462-463
- gene codificador, 439-440, 440-441f
- geração de mediadores por, 445-446
- molécula central (C3b) do, 445-446
- na anemia hemolítica, 462-463
- na citólise, 447
- na doença hepática, 448
- na doença por complexo imune, 447-448, 462-464
- na fagocitose, 64-66, 65-66f
- na hipersensibilidade citotóxica, 462-463
- na opsonização, 64-66, 65-66f, 445-447
- na produção de anticorpos, 447
- na quimiotaxia, 447
- na resposta imune, 63f, 63-64
- na resposta inflamatória, 64-66, 65-66f, 447
- na síndrome de Goodpasture, 462-463
- no lúpus eritematoso sistêmico, 471-472
- principais efeitos, 445-446
- reações anafiláticas e, 447
- regulação do, 446-447
- síntese, 463-464
- via alternativa, 445-446, 446f
- via clássica, 446f
- via da lectina, 445-446, 446f
- Complexidade da estrutura química, imunogenicidade e, 404-405
- Complexo de ataque à membrana, 445-446, 446f, 447
deficiência, 447
em reações de transfusão sanguínea, 456-457
na hipersensibilidade citotóxica, 461-463, 462-463f
- Complexo de Ghon, 168-170
- Complexo *Mycobacterium avium*, em HIV/AIDS, 331-332t
- Complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*, 172-173t
crescimento, 168-169t
doença, prevenção de, 88-89
na infecção por HIV/AIDS, 330-332
propriedades clínicas, 168-169t
resistente a antibióticos, 94-96t
- Complexo *Mycobacterium fortuitum-chelonae*, 168-169t, 172-173t
- Complexo relacionado a AIDS (ARC), 330-332
- Complexo Tacaribe de vírus, 335-336t, 337-338
- Complexos antígeno-anticorpo, 526-527
na membrana basal glomerular, 122-123
- Complexos imunes, identificação laboratorial de, 453-454
- Compostos quaternários de amônio para esterilização/desinfecção, 106-107
- Compostos químicos, mutagenicidade de, 29-30
- Concanavalina A, 438
- Concentrações mínimas bactericidas (MBC), 99-100, 99-100f
- Concentrações mínimas inibitórias (MIC), 99-100, 99-100f
- Condilomas acuminados, 269-270
- Condilomas planos, 179-180
- Conidióforos, de *Sporothrix*, 345
- Conídios, 339, 339-340f
de *Blastomyces dermatitidis*, 350f
de *Coccidioides immitis*, 339
de *Histoplasma capsulatum*, 347-349, 347-349f
de *Mucor*, 352-354, 352-354f
de *Pseudalleschercheria boydii*, 355
de *Rhizopus*, 352-354, 352-354f
transmitidos pelo ar, 354
- Conjugação bacteriana, 30-34, 30-32t, 32f
- Conjugado hapteno-carreador, **403-404**, 403-404f, 411-412
- Conjuntiva na loíase, 393-394
- Conjuntivite
adenovírus, 267-268
Chlamydia trachomatis, 185-186, 186t
enterovírus, 292-293
gonocócica, 127-128t
Haemophilus aegypticus, 195
hemorrágica aguda, 291-292

- na síndrome de Reiter, 471-472
 neonatal, 126-127, 127-128t, 129-130
 quimioprofilaxia contra, 90-91t
 vírus coxsackie, 291-292
 vírus da sarampo, 278-279
 vírus do herpes simples, 258-259
- Contaminação da água, 43-44t, 168-169t
- Contaminação da carne bovina
 doença de Creutzfeldt-Jakob transmitida por, 320-321
 doença por *Escherichia coli* transmitida por, 143-145
Taenia saginata transmitida por, 375-376, 375-376t
- Contaminação do solo, 43-44t, 168-169t
- Contaminação fecal da água, 142-143, 149-152
- Contaminação por esgoto, 142-143, 148-150, 152-153, 295-296, 362-363
- Contaminação sanguínea por,
 Ebola, 334-335
 hepatite A, 295-296
 hepatite B, 297-298
 hepatite C, 300-301
 hepatite D, 302-303
 HIV, 328-329
 malária, 363-364
Trypanosoma cruzi, 367-368
 vírus linfotrópico de células T humanas, 285-286
- Controle do crescimento
 na transformação maligna, 310-311t
 oncogenes virais e, 312-313
- Conversão lisogênica, 30-34, 212-214, 214f
- Copépodes
 como hospedeiros de *Diphyllobothrium*, 375-376t, 377
Dracunculus transmitido por, 385-386, 393-394
- Coqueluche (pertussis), 36t, 159-161, 159t
 incidência, 110-111t
 linfocitose e, 54-55
 quimioprofilaxia, 161
 sintomas, 49-50, 54-55
 toxina, 49-55, 51-52t, 51-53t
 tratamento, 159t, 159-160
 vacina, 103t, 161
- Corantes como antissépticos, 107-109
- Coriomeningite linfocítica, 336-337
- Coriorretinite, toxoplasmose e, 365-366
- Coriza. *Ver* Rinite
- Coronavírus, 222-224, 281-283, 506-507s
 características, 223t, 506-507s
 morfologia, 200f
 proteases codificadas por vírus, 210-212t
 tamanho, 200f
- Corpo elementar, de *Chlamydia*, 30-32
- Corpo reticulado, de *Chlamydia*, 185-186, 186t
- Corpos de inclusão
 na infecção por *Chlamydia*, 186-187
 na infecção por *Ehrlichia*, 194-195
- Corpos estranhos,
 predisposição à infecção e, 67-68, 114-115
 resposta inflamatória a, 63-67
- Corpúsculos de Donovan, 193-194
- Corpúsculos de Negri, 225-226, 283-284
- Corticosteroide(s)
 infecção viral e, 235-236
 para artrite reumatoide, 471-472
 para asma, 461-462
 para doenças autoimunes, 472-473
- para lúpus eritematoso sistêmico, 471-472
 para mielopatia associada a HTLV, 286-287
 para prevenção da rejeição de enxertos, 443
 para reações de hipersensibilidade imediata (anafilática), 461-462
- Corynebacterium diphtheriae*, 136-138, 214f, 479-480s
 características, 20-22, 490-491s
 cultura, 73-74t
 doença, 136-137 *Ver também* Difteria
 exotoxina, 51-52t, 51-53, 51-53f, 53t, 51-54
Ver também Toxina diftérica
 fago beta e exotoxina, 51-53, 136-137, 214f, 491-492s
 grânulos metacromáticos, 20-22
 imunidade mediada por anticorpos contra, 67-68t
 patogênese, 136-137, 136-137t
 resposta do hospedeiro a, 136-137
 transmissão, 136-137
 vacina, 102-103, 103t
- Corynebacterium equi*. *Ver* *Rhodococcus equi*
- Corynebacterium jeikeium*, 193-194t, 194-195
- Corynebacterium minutissimum*, 193-194t, 194-195
- Corynebacterium* spp., 36t
 coloração de Gram, 110-111t
 como membro da microbiota normal, 37-38t
 exotoxinas, 132t
 morfologia, 16-17f
- CoV-SARS. *Ver* Síndrome respiratória aguda severa (SARS)
- Coxiella burnetii*, 189-190, 189-190t, 501-502s, 524t
 características, 501-502s
 doença, 189-190 *Ver também* Febre Q
 transmissão, 189-191
 vacina, 103t, 103-104
- Crescimento
 aeróbio, 27-28
 anaeróbio, 27-28
- Cresol (metilfenol), 107-108
- Crioglobulinemia mista, 468-469t
 vírus da hepatite C e, 468-469t
- Criptococose, 345t, 352-354, 535t
 achados clínicos, 352-353
 diagnóstico laboratorial, 352-354
 disseminada, anfotericina e flucitosina para, 88-89
 tratamento, 352-354
- Criptosporidiose, 357t, 359-361
 achados clínicos, 360-361
 diagnóstico laboratorial, 360-361
 epidemiologia, 360-361
 histórico de caso, 524
 tratamento, 360-361
- Crixivan. *Ver* Indinavir
- Cromalina sódica para reações de hipersensibilidade imediata (anafiláticas), 461-462
- Cromomicose, 345
- Crupe, 272-274t, 279-280
- Cryptococcus neoformans*, 352-354, 514-515s, 534t, 535t
 cápsula polissacarídica, 352-354
 características, 514-515s
 cultura de líquido, 74-75, 342-343
 diagnóstico laboratorial, 352-354
 doença *Ver* Criptococose
 leveduras com brotamento, 352-353f
 na AIDS, 331-332t
- propriedades, 352-353
 teste de aglutinação do látex para, 76-77, 352-354
 teste imunológico, 74-77
 testes sorológicos, 352-354
 transmissão, 352-353
- Cryptococcus* spp., 345t
 diagnóstico laboratorial, 352-354
 hábitat, 352-354
 levedura, 340-341t
 localização geográfica endêmica, 340-341t
 porta de entrada, 340-341t
 quimioprofilaxia para, 352-354
 transmissão, 352-353
- Cryptosporidium parvum*, 357t, 359-361, 515-516s
 características, 515-516s
 diarreia e, 360-361
 transmissão, 45-46t
 fecal-oral, 360-361
- Cryptosporidium* spp., 360-361t
 ciclo de vida, 359-360t
 cistos, 359-360t
 trofozoítos, 359-360t
- CTLA-4 na inibição da ativação de células T, 412-413
- Cultura de urina, 74-75, 77-78
- Cultura pura, 71-72, 72-73t
- Cultura(s), 71-77
 abscesso, 75-76
 ágar bacteriológico para, 71-72, 45t
 de sangue, 71-73
 escarro, 72-74
 corantes que inibem o crescimento de organismos indesejados na, 107-109
 ferimento, 75-76
 fezes, 74-75
 garganta, 77-78
 rápida, 122-123
 líquido, 72-76
 trato genital, 74-76
 urina, 77-78
- Culturas de ferimentos, 75-78, 77-78
- Curli, 44-45
- Curva de crescimento
 bacteriana, 27-28f
 viral, 205-206f
- Cyclospora cayatanensis*, 357t, 372-373, 518-519s
- Cytovene. *Ver* Ganciclovir
- D**
- Daclizumab para imunossupressão associada a transplantes, 437-438t
- Dapsone para hanseníase, 174
- Daptomicina, 88-89
- Defensinas, 62-63, 403-404t, 400-402
- Defesa(s) do hospedeiro, 41-42, 62-67, 232-236. *Ver também* Imunidade, adquirida (específica), 66-69
 contra doenças bacterianas, 41-42, 62-67, 67-68t
 contra doenças virais, 232-236
 evasão, 228-229
 fatores que afetam, 234-235
 evasão da, viral, 228-229
 fatores que modificam, 234-235
 inata (inespecífica), 62-67
 insuficiência, 67-69
 reduzida, 67-70, 244-245

- Deficiência de adenosina desaminase na imunodeficiência combinada severa, 478-479
- Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, resistência à malária na, 363-364
- Deficiência de purina nucleosídeo fosforilase, na SCID, 477-478t, 478-479
- Deficiência de receptor de interferon gama, 168-170, 480-481, **480-481**
- Deficiência mental
citomegalovírus e, 260-261
Toxoplasma e, 366-367
vírus da rubéola e, 282-283
vírus do sarampo, 277-278
- Delaviridina, 241-242t, **244-245**
mecanismo de ação, 241-242t, **244-245**
para infecção por HIV, 241-242t, **244-245**
- Deleção clonal, 466-467
- Deltavírus, 222-224 *Ver também* Características do vírus da hepatite D, 223t
- Denavir. *Ver* Penciclovir
- Dengue hemorrágica, 308-309, 534t
- Deposição de gordura, inibidores de protease e, 244-245, 332-333
- Depósito de elétrons, metronidazol como, 89-90
- Depuração mucociliar, efeitos antivirais, 234-235
- Derivas antigênicas de influenza vírus, 271-273
- Dermatite, contato, 463-464
- Dermatofitides, 344-345
- Dermatófitos, 512-513s
doenças *Ver* Dermatofitoses
- Dermatófitoses, 90-92, **344-345**, 345t
histórico de caso, 528
tinea, 344-345, 345t
tratamento, 344-345
- Desensibilização, 461-462
- Desequilíbrio eletrolítico, *Vibrio cholerae*, 150-151
- Desgranulação na fagocitose, 64-66
- Desidratação, *Vibrio cholerae* e, 150-151
- Desinfecção, **106-109**
agentes físicos para, 108-109
agentes químicos para, 106-109
definição, 106-107
modificação de ácidos nucleicos e, 107-109
modificação proteica e, 107-108
ruptura de membranas celulares e, 106-108
- Desmogleína
na síndrome da pele escaldada, 53t, 51-54, 115-116
no pênis, 469-470
- Desoxirribonuclease (DNase), produção por *Clostridium perfringens*, 51-54
- Detergentes para esterilização/desinfecção, **106-107**
- Determinantes antigênicos, imunogenicidade e, 404-405
- DI50 (dose infectante 50), 41-42, 59-60
- Diabetes melito
aterosclerose e, 66-69
celulite e, 66-67
dependente de insulina, 468t, **469-470**
disfunção de neutrófilos na, 66-67
infecção por *Candida albicans* na, 66-67
infecção por *Escherichia coli* na, 66-67
infecção por *Mucor* na, 66-67
infecção por *Pseudomonas aeruginosa* na, 66-67
infecção por *Rhizopus* na, 66-67
- infecção por *Staphylococcus aureus* e, 63t, 66-69, 114-115, 536t
- infecção por *Streptococcus pneumoniae* na, 66-67
- infecções cutâneas e, 66-67
- infecções do trato urinário e, 66-67
- osteomielite e, 66-67
- otite externa e, 66-67
- pneumonia adquirida na comunidade e, 66-67
- resistente à insulina, 468t, **469-470**
- tipo I
vírus coxsackie B4 e, 468-469t
- úlceras e, 66-67
- vírus coxsackie e, 291-292, 468-469t
- vulvovaginite e, 66-67
- Diagnóstico laboratorial. *Ver também sobre doenças e/ou organismos específicos*
de doenças fúngicas, 342-343
doenças bacterianas, 71-77
- Diapedese, 64-66, 69-70
- Diarreia
adenovírus, 267-268
Aeromonas, 192-193
aquosa, 51-52t, 51-54, 58-60t, 145-146, 150-151t
Cryptosporidium parvum, 362-363
Giardia lamblia, 360-361
Vibrio cholerae, 150-151
- astrovírus, 334-335
- Bacillus*, 46-47t, 54-55
- bacilo gram-negativo, 142, 149-150, 150-151t
- Balantidium*, 372-373
- Campylobacter*, 45-49t, 74-75, 142t, 150-151t
- citomegalovírus, 260-261
- Clostridium*, 46-47t
- coprocultura para identificação de patógenos na, 74-75
- Cryptosporidium*, 45-46t, 360-361, 524
- Cyclospora*, 373
- do viajante, 58-60t, 142-146, 142-143t
- doenças bacterianas associadas a, 45-47t
- em crianças, 90-92
- Entamoeba*, 524
- Escherichia coli*, 46-47t, 51-52t, 58-60t, 142t, 145-146
- Escherichia coli* O157:H7, 58-60t, 142t
- fármacos antimicrobianos e, 84-85
- Giardia*, 45-46t, 359-360, 524
- Isopora belli*, 373
- Listeria*, 46-47t, 138-139
- microsporídios, 373
- na AIDS, 331-332t
- na colite pseudomembranosa, 135-136
- não sanguinolenta, fétida, 359-360, 524
- neonatal, 143-145
- Norovírus, 45-46t
- nosocomial, 90-92
- patogênese, 54-55
- prevenção com probióticos, 90-92
- Salmonella*, 41-42, 45-47t, 74-75, 142t, 142-143t
- sanguinolenta, 51-52t, 54-55, 145-146, 524
histórico de caso de, 262-263
na disenteria amebiana, 357
na disenteria por *Shigella*, 149-150
no antraz, gastrointestinal, 132
- Schistosoma*, 381
- Shigella*, 41-42, 45-47t, 74-75, 142-143t, 149-150
- Trichinella*, 391-392
- Vibrio*, 46-47t, 142t, 150-151
- vírus Norwalk, 292-293
- Yersinia*, 46-47t, 142t
- Diarreia do viajante, 142-146, 142-143t
- Dicloxacilina, 82t
- Didanosina. *Ver* Dideoxiinosina
- Dideidrodidesoxitimidina. *Ver* Estavudina
- Dideoxicitidina, 241-242t, **244-245**
para infecção por HIV, 331-332
- Dideoxiinosina, 241-242t, **244-245**
para infecção por HIV, 331-332
- Dietilamida do ácido lisérgico (LSD), 341-342
- Dietilcarbamazina para infecções por nematoides, 386t, 389-391
- Diflobotriase, 377-378, 533t
- Diftamida, 51-53
- Difteria, 36t, **136-138**
achados clínicos, 136-138
antitoxina, 103-104, 137-138
cultura de garganta para, 72-73
diagnóstico laboratorial, 137-138
faringite na, 137-138
miocardite e, 137-138
paralisia e, 137-138
patogênese, 136-137
prevenção, 137-138
pseudomembranas, 46-49, 51-52t, 136-137
tratamento, 137-138
vacina, 102-103, 103t, 103-104, 137-138
- Difteria cutânea, 137-138
- Difteroides como membros da microbiota normal, 37-38t, 39-40
- Di-hidrofolato redutase, inibição por trimetoprim, 87-88
- Di-hidroxiopropoximetilguanina. *Ver* Ganciclovir
- Dímeros Gal-Gal, 145-146
- Dinitroclorobenzeno em testes cutâneos, 437-438
- DIP. *Ver* Doença inflamatória pélvica
- Diphylllobothrium latum*, 375-376t, **377-378**
características, 518-519s
escólex, 376f, 377
estágio de vida, 377t
- Dipiridodiazepinonas. *Ver* Nevirapina
- Diplococos, 16-17, 16-17f
- Dipylidium caninum*, **378-379**, 519-520s
- Disenteria, 45t
amebiana, 357, 359
bacilar (shigelose), **148-150**
Balantidium, 357t
Escherichia coli, 143-146
Shigella, 142-143t, 149-150
transmissão, 43-44t, 46-47t
- Disfarces de citocinas, 228-229
- Dispositivo intrauterino, actinomicose pélvica e, 175-176, 488-489s
- Disseminação de epitopos, doença autoimune e, 469-470
- Diversidade juncional, 432-433
- Diverticulite, 38-39
- DL50, 41-42
- DNA (ácido desoxirribonucleico)
bacteriano, 25-26
em micro-organismos, 20-22
humano, 20-22
inserção de cópia próximo a oncogenes, 313
nucleoide, 17f, 18t, **20-22**
rearranjo, imunoglobulina, 429-432

- sequenciamento para tipagem de HLA, 442-443
 síntese, inibição antimicrobiana da, 87-89
 transferência
 entre células bacterianas, 30-33, 30-32t, 32f
 no interior de células bacterianas, 30-32, 30-31f
- DNA adenina metilase, 46-49
 DNA antissenso, 245
 DNA girase, 87-88
 DNA polimerase na replicação de vírus do herpes simples, 257
 DNase, 120-121
 Doadores universais, 456-457
 Doença alérgica de via aérea. *Ver* Asma
 Doença celíaca, 468t, 469-470
 Doença da inclusão citomegálica, 260-261
 Doença de Addison, 468t
 Doença de Bornholm (pleurodinia), 290-291
 Doença de Brill-Zinsser, 190-191
 Doença de cadeia alfa, 57-59
 Doença de Carrión, 193-194
 Doença de Chagas, 357t, 368-369, 534t, 534t
 benznidazol para, 369-370
 megacólon na, 367-369
 megasófago na, 368-369
 músculo cardíaco na, 368-369
 xenodiagnóstico, 368-369
 Doença de Creutzfeldt-Jakob, 202-203, 322-323, 322-323t, 535t
 epidemiologia, 322-323
 transmissão iatrogênica, 322-323
 variante, 322-323t, 533t
- Doença de Crohn, 443t
 Doença de Graves, 468t, 470-471
Yersinia enterocolitica e, 468-469t
- Doença de Lyme, 36t, 182-184, 533t, 534t, 534t, 535t
 aguda, tratamento de, 180-181t
 artrite e, 468-469t
 incidência, 110-111t
 penicilina G para, 180-181t
 transmissão, 43-44, 43-44t, 46-49t
 vacina, 103t
- Doença de Marek, 317-318
 Doença de Pott, 168-171
 Doença de Whipple, 197
 Doença debilitante crônica, 324
 Doença do cisto hidático, 377-378
 Doença do sono (tripanosomíase africana), 357-358t, 369-371, 534t
- Doença do soro, 462-463
 Doença dos legionários
 achados clínicos, 161
 diagnóstico laboratorial, 161-162
 epidemiologia, 161
 patogênese, 161
 prevenção, 162
 transmissão, 43-44t, 161
 tratamento, 162
- “Doença dos selecionadores de la”, 132
 Doença estreptocócica grupo A invasiva, 110-111t
- Doença granulomatosa crônica, 65-66t, 67-68t, 477-478t, 479-480
- Doença hemolítica do recém-nascido, 456-457
 teste de antiglobulina (Coombs) para, 453-457
- Doença inflamatória pélvica, 127-128t, 129-130
Chlamydia trachomatis, 186-187
Neisseria gonorrhoeae, 129-130
- Doença mão-pé-boca, 290-291
 Doença sexualmente transmitida (DST), 110
 cancroide, 195
 citomegalovírus, 260-261
 culturas do trato genital para, 75-77
 gonorreia, 110
 granuloma inguinal, 193-194
 hepatite B, 297-298
 hepatite C, 300-301
 hepatite D, 302-303
 herpesvírus humano tipo 2, 257t, 257-258
 HIV, 328-329
 HTLV, 285-286
 linfogranuloma venéreo, 186t, 186-187
 papilomavírus humano, 268-269
 por clamídia, 110
 sífilis, 179-180
 tricomoníase, 362-363
 vírus do herpes simples, 257-258
 vírus do molusco contagioso, 265
- Doença vascular do colágeno, 471-472
- Doenças autoimunes, 468-473
 anticorpos monoclonais para, 443t
 antígenos leucocitários humanos em, 468-472
 bacilos gram-negativos e, 140-141
 células T em, 468
 complemento em, 462-464, 478-480
 diagnóstico, 449-450
 disseminação de epítomos e, 469-470
 em idosos, 404-405
 envolvendo múltiplos órgãos, 469-471
 envolvendo um tipo de célula ou órgão, 469-471
 fatores ambientais em, 468-469
 fatores genéticos, 468-469
 fatores hormonais, 468-469
 hipersensibilidade por complexo imune em, 462-464
 infecções microbianas e, 468-469, 468-469t
 liberação de antígenos em, 467
 mecanismos, 468-470
 mediadas por anticorpos, 468, 468t
 mimetismo molecular e, 468-470
 proteínas do complexo principal de histocompatibilidade em, 468-469
 testes sorológicos, 449-450, 450t
 tratamento, 443t
- Doenças imunológicas, 120-121
 Doenças lentas
 mediadas por príons, 321-324, 322-323t
 virais, 321-324
- Doenças parasitárias, 421-422
 Doenças por complexo imune, 462-464
 complemento em, 447-448, 462-464
- Doenças pós-estreptocócicas (não supurativas), 121-123
 Dor nervosa, zoster (herpes), 259-260
 Dose infectante 50 (DI50), 41-42, 59-60
 Dose letal 50 (DL50), 68-69
 Doxiciclina, 83-85
 ceftriaxona e, 127-128t
 mecanismo de ação, 84-85
 para antraz, 132-133
 para infecção gonocócica, 129-130
 para infecção por clamídia, 186-187
 para malária, 365-366
 para quimioprofilaxia
 antraz, 132-133
 diarreia, 146-147
 para *Vibrio vulnificus*, 151-152
 quinino e, 357-358t
- Dracunculíase, 394-395
Dracunculus medinensis, 395, 521-523s
 características, 521-522s
Dracunculus spp.
 ciclo de vida, 387t
 tratamento, 386t
- Drotrecogina na terapia do choque séptico, 56-57
- Duto biliar, infecção por *Clonorchis sinensis*, 381-382
- E**
- EBNA (antígeno nuclear de Epstein-Barr), 261-262
Echinococcus granulosus, 375-376t, 377-378, 518-519s
 características, 518-519s
 doença causada por, *Ver* Doença cística hidática
 escólex, 376f
 verme adulto, 376f
Echinococcus multilocularis, 378-383
- Echovírus, 291-292
 no trato intestinal, 289t
 nucleocapsídeo de RNA, 253-254t
- ECP. *Ver* Efeito citopático
- Ectima gangrenosa, 156-157
- Ecema
 em reações anafiláticas, 458-459, 460t
 na hipersensibilidade por contato, 463-464
 na síndrome de Wiskott-Aldrich, 478-479
- Edema. *Ver também* Angioedema
 angioedema na deficiência do inibidor de C1 esterase, 447
 na triquinose, 390-391
 periorbital na glomerulonefrite aguda, 122-123
- Edema periorbital
 na glomerulonefrite aguda, 122-123
 na triquinose, 390-391
- Educação tímica, 406-407
Edwardsiella spp., 142-143t, 193-194t, 194-195
- Efavirens, 241-242t, 244-245
- Efeito citopático (ECP), 205-206
 echovírus, identificação do vírus da rubéola e, 283-284
 interferência com, na identificação de vírus, 237-238
 neutralização do, na identificação de vírus, 237-238
 poliovírus, 290-291
 vírus do herpes simples, 258-259
 vírus sincicial respiratório, 280-281
- Efeito de Warburg, 310-311
Ehrlichia chaffeensis, 46-49t, 194-195, 501-502s, 534t
Ehrlichia equi, 194-195
Ehrlichia spp., 193-194t
Eikenella corrodens, 194-195
 como membro da microbiota normal, 37-38t, 38-39
Eikenella spp., 140-141n, 193-194t
 Eixo interleucina-12-interferon gama, 416-417
- Elefantíase, na filariose, 391-393
- Elevador ciliar, 62-63
- ELISA. *Ver* Ensaio imunoabsorvente ligado a enzimas
- Empiema, 115-117
 subdural, 73-74

- Empiema subdural, cultura de liquor para, 73-74
- Encefalite, 227*t*, 257*t*
Acanthamoeba, 391-393
 arbovírus, 306, 306*t*
 catapora, 259-260
 culturas de liquor para, 73-74
 desmielinizante, 369-370
 epidêmica, 335-336*t*
 grupo Califórnia, incidência de, 254-255*t*
 herpesvírus B, 335-336
Naegleria, 372-373
Trypanosoma, 369-370
 vírus da raiva, 253-254, 283-284
 histórico de caso, 528-530
 vírus do herpes simples, 258-259
 vírus do herpes simples 1, 241-244, 256-257, 257-258*t*, 258-259
 vírus do Nilo Ocidental, 307-308
 vírus do sarampo, 277-278
 vírus do Vale Cache, 334-335
 vírus Epstein-Barr, 262-263
 vírus Nipah, 336-338
- Encefalite alérgica, 468*t*, **469-470**
 vírus do sarampo e, 468-469*t*
- Encefalomielite alérgica, esclerose múltipla e, 468*t*
- Encefalopatia espongiiforme bovina, **323-324**
- Encefalopatia na síndrome de Reye, 259-260, 273-275
- Encefalopatias espongiiformes, 320-321, 323-324
 bovina, 323-324
- Encefalopatias espongiiformes transmissíveis, 202-203, 320-321, **321-324**
- Endocardite, 38-39, 68-69, 115-116*t*, 121-122
 extração/cirurgia odontológica e, 38-39, 121-124
 hemocultura na, 71-72
 quimioprofilaxia contra, 46-49, 123-124
 quimioprofilaxia para amoxicilina, 123-124
- Endocardite infectiva. *Ver* Endocardite
- Endoftalmite, *Candida albicans*, histórico de caso, 524-525
- Endometrite
C. perfringens, 134-135
S. pyogenes, 121-122
- Endósporos, *Coccidioides immitis*, 341-342*t*, 346-347, 347-348*f*
- Endotoxina(s), 18, 25, **54-59**, 60-61
 ativação de macrófagos e, 419-420
 ativação do complemento e, 55-56*f*
 características, 50-51*t*, 54-59
 choque séptico induzido por, 55-56
 efeitos biológicos, 55-56, 55-56*t*
 em fluidos intravenosos, 56-57
- Enterobacteriaceae, 140-141
Escherichia coli, 143-145
 estrutura, 20-22*f*
 exotoxinas *vs.*, 50-51*t*
 fator de inibição da migração de macrófagos e, 423-424
 fator α de necrose tumoral, 423-424
 genes, 49-50*t*, 54-55
 mecanismo de ação, 50-51*t*, 55-56, 55-56*f*
 modificada, 128-129
Neisseria gonorrhoeae, 128-129
Neisseria meningitidis, 127-128
 óxido nítrico e, 64-66
Pseudomonas, 155-156
 química, 50-51*t*, 54-55
 resposta imune a, 396-397, 423-424
 toxicidade, 55-56
- Enfuvirtide, 240-241, 241-242*t*, 332-333
- Ensaio com sonda de DNA
 para *Blastomyces*, 343
 para *Chlamydia trachomatis*, 186-187
 para *Coccidioides*, 343
 para *Cryptococcus*, 343
 para *Histoplasma*, 343, 349-350
 para infecção fúngica 343
 para infecção gonocócica, 129-130
 para *Mycobacterium tuberculosis*, 170-171
 para vírus do herpes simples, 258-259
- Ensaio de anticorpos fluorescentes, 237-239, 451-453*f*
- Ensaio de immunoblot recombinante (RIBA)
 para hepatite C, 301-302
- Ensaio de imunofluorescência, 76-77, 451-453, 452-453*f* *Ver também* Testes de anticorpos fluorescentes
- Ensaio de imunofluorescência indireto, 445-446
- Ensaio de luciferase, 170-171
- Ensaio de placa, 225-226
- Ensaio de reação de polimerização em cadeia (PCR)
 antraz, 132
Chlamydia trachomatis, 76-77
 na leucoencefalopatia multifocal progressiva, 321-322
Neisseria gonorrhoeae, 76-77
 para doença de Lyme, 183-184
 para identificação bacteriana
 para tipagem de HLA, 440-442
- Ensaio de *Western blot*, 454-455, 454-455*f*
 para identificação de vírus
 HIV, 330-332
 HTLV, 285-286
- Ensaio direto de imunofluorescência, 451-453, 443*f*
- Ensaio imunoabsorvente ligado a enzimas, **76-77**, 238-239, **451-453**, 452-453*f*
 para *Chlamydia trachomatis*, 186-187
 para doença de Lyme, 182-183
 para identificação bacteriana
 antraz, 132
Clostridium difficile, 135-136
 para identificação de vírus
 hepatite C, 301-302
 HIV, 330-332
 HTLV, 285-286
 rotavírus, 525-526
 rubéola, 282-283
 vírus do herpes simples, 258-259
 para infecção gonocócica, 129-130
 para lúpus eritematoso sistêmico, 471-472
 para tripanossomíase africana, 369-370
- Entamoeba coli*, 358-359
- Entamoeba dispar*, 358-359
- Entamoeba histolytica*, 356-359, 357-358*t*, 515-516*s*
 características, 515-516*s*
 cistos, 356-357, 358-359*f*, 359-360*t*
 em forma de frasco,
 núcleo do trofozoíto, 358-359
 tamanho do cisto e número de núcleos, 357-358
 transmissão fecal-oral, 356-357
 trofozoíto, 358-359*f*
 úlcera, 356-357
- Entamoeba* spp., 357-358*t*
 ciclo de vida, 359-360*t*
 cistos, 359-360*t*
 trofozoítos, 359-360*t*
- Entecavir, 241-242*t*, **244-245**
- Enterobacter cloacae*, 153-154, 483*s*
 fermentação de lactose, 142*t*
 infecção do trato urinário, 142*t*
 motilidade, 142
- Enterobacter* spp., 36*t*, 153-155
 coloração de Gram, 110-111*t*
 como membros da microbiota normal, 36*t*
 contaminação de suprimentos de água, 142-143
 fermentação de lactose, 142-143*t*
 infecção do trato urinário, 39-40, 74-75, 142-143*t*
 pneumonia, 142-143*t*
 reações em ágar tríplice açúcar ferro, 143-144*t*
 saúde pública e, 142-143
- Enterobacteriaceae, **140-143**
 antígenos, **141**
 bacilos gram-negativos não fermentadores, 141
 características comuns a todas, 140-141
 como membros da microbiota normal, 140-141
 doenças, 140-141, 142-143*t*
 diagnóstico laboratorial de, 141-142
 patogênese de, 140-141
 terapia antibiótica para, 142-143
 endotoxina, 140-141
 exotoxina, 141
 fermentação de glicose, 140-141
 fermentação de lactose, 142*t*, 142-143*t*
 meios sólidos, 141
 motilidade, 142
 reações em ágar tríplice açúcar ferro, 141-142
 reações em ágar ureia, 141-142
 resistência a antibióticos, 94-96*t*, 142-143
- Enterobíase, **385-386, 389**
- Enterobius* spp., **385-386, 387*t*, 386, 389**
- Enterobius vermicularis*, **385-386, 389**, 521-522*s*
 características, 521-522*s*
 coprocultura, 386, 389
 fêmea adulta, 388*f*
 ovo, 386, 389*f*
 técnica da fita adesiva na identificação de, 386, 389, 526-527
- Enterococcus faecalis*, 39*t*-40, 118-119, 486, 530, 536*t*
 características, 487-489*s*
 características diagnósticas, 118-119*t*
 classificação, 118-119
 como membro da microbiota normal, 37-38*t*, 38-39, 38-39*t*, 40
 cultura de urina, 74-75
 doenças, 120-121*t*
 em válvulas cardíacas, normais e prostéticas, 115-117
 endocardite causada por, 38-39, 120-121*t*
 grupo HACEK, 195
 habitat, 477-478*s*
 infecção do trato urinário, 38-39, 74-75
 na febre Q, 189-190*t*

- por estreptococos viridantes, 38-39, 120-121*t*, 121-122
- Pseudomonas aeruginosa*, 155-156
- resistente a antibióticos, 94-96*t*
- resistência à penicilina, 96-97
- resistência à vancomicina, 94-96*t*, 119-120
- Staphylococcus aureus*, 58-60*t*, 115-117
- Staphylococcus epidermidis*, 88-89, 115-116, 115-116*t*, 535*t*
- Streptococcus bovis*, 120-121*t*
- subaguda, histórico de caso, 530-531
- transmissão, 478-479*t*
- tratamento, 79-80, 121-122
- uso de drogas injetáveis e, 115-117, 527-528
- válvulas prostéticas, 88-89, 115-116*t*, 115-117
- Enterococcus faecium*
- classificação, 119-120
- tratamento, 86-87
- Enterococcus* spp. 38-39*t*
- coloração de Gram, 110-111*t*
- resistente a antibióticos, 94-96*t*
- Enterococos com resistência intermediária à vancomicina, 119-120, 123-124
- Enterocolite, 146-147, 533*t*, 533*t*. *Ver também* *Campylobacter jejuni*; Diarreia; *Salmonella enteritidis*; *Shigella* spp.
- Campylobacter*, 74-75
- cultura de fezes, 74-75
- Salmonella*, 74-75, 142-143*t*, 533*t*
- Shigella* responsável por, 74-75
- Yersinia*, 142-143*t*
- Enterocytozoon biemusi*, 357*t*
- Enterotoxinas, 22-23, 51-54
- Bacillus cereus*, 132-133
- Clostridium difficile*, 51-52*t*
- Clostridium perfringens*, 51-52*t*, 51-54
- diarreia e, 51-52*t*, 51-54, 142-143, 145-146
- efeitos em células T, 413-414
- Escherichia coli*, 50-51, 50-51*f*, 140-141
- Shigella*, 149-150
- Staphylococcus*, 51-54, 114-115
- termolábil, 51-53*t*, 51-54
- Vibrio cholerae*, 140-141, 149-151
- Enterovírus, 253, **293-269**
- nucleocapsídeo de RNA, 253-254*t*
- vírus da hepatite A como, 297-298
- Enterovírus 70, 291-292
- Enterovírus 71, 291-292
- Enterovírus 72, 291-292 *Ver também* Vírus da hepatite A
- gene *env*, 315-316
- HIV, 325-326, 326-327*f*, 327*t*
- HTLV, 285-286
- vírus linfotrópico de células T humanas, 285-286
- Envelope viral, **201-202**, 201-202*f*
- Enxerto(s)
- aloenxerto, 440-442
- autoenxerto, 421-422
- singeneico, 440-442
- tipagem de HLA para, 440-443
- xenoenxerto, 440-442
- Enxofre, 73-74
- grânulos, 175-176, 176*t*, 499-500*t*
- Enzima apolipoproteína B de edição do RNA, 233-234, 326-327, 398-401*t*
- Enzimas associadas à inflamação, estreptococos do grupo A, 119-120
- Enzimas autolíticas, penicilina e, 79-80
- Eosinofilia
- em infecções por nematódeos, **421-422**
- anisakiase, 394-395
- ascariase, 389-390
- estrongiloidíase, 391-393
- infecção por ancilóstomo, 389-390
- larva migrans visceral, 393-395
- triquinose, 390-391
- em reações de hipersensibilidade, 421-422
- na alergia a esporos fúngicos, 342-343
- na doença do soro, 421-422, 462-463
- na esquistossomose, 381
- Eosinofilia pulmonar tropical, 391-393
- Eosinófilo(s), **421-423**
- citocinas que afetam, 423-424
- como defesa do hospedeiro contra helmintos, 423-424
- em reações anafiláticas, 421-422, 459-460
- Epidemia(s)
- ceratoconjuntivite, 267-269
- cólera, 149-151
- definição, 42-43
- gripe, 271-273, 371
- meningite, 126-127
- mialgia (pleurodinia), 290-291
- sarampo, 276-277
- vírus da encefalite japonesa, 335-337
- Epidêmica
- encefalite, 335-336*t*
- Epidermophyton*, 501-502*s*
- Epididimite gonocócica, 129-130
- Epiglote, 158-159, 159*t*
- Epimastigota, *Trypanosoma cruzi*, 367-368, 368-369*f*
- Epinefrina para reações anafiláticas, 461-462
- Epitopo(s), 396-397, 469-470
- Epivar. *Ver* Lamivudina,
- Equimoses. *Ver* Púrpura
- Equinocandinas, 82-83
- Equinococose, 533*t*
- Ergosterol, 88-89, 338
- Ergotamina, 339-340
- Ergotismo, 339-340
- Erisipela, 121-122
- Erisipeloides, 48-49*t*, 194-195
- Eritema infeccioso, **270**
- Eritema migratório, 182-183
- Eritema nodoso
- na coccidiodomicose, 345
- na Hanseníase, 173-174
- na histoplasmose, 347-348
- na tuberculose, 168-170
- Eritema nodoso leprótico, 173-174
- Eritroblastos, infecção por parvovírus B19, 269-270
- Eritroblastose, 456-457
- Eritroblastose fetal (doença hemolítica do recém-nascido), 456-457, 462-463
- Eritromicina, **85-86**
- atividade de utilidade clínica, 84-85*t*
- estrutura, 86-87*f*
- inibição da síntese proteica, 83-85*t*
- mecanismo de ação, 80-81*t*, 83-85*t*
- para coqueluche, 159*t*, 159-160
- para difteria, 137-138
- para infecção pneumocócica, 183-184
- para infecção por *Campylobacter jejuni*, 152-153
- para infecções por clamídias, 186*t*
- para quimioprofilaxia, 161
- conjuntivite gonocócica, 129-130
- resistência a, 94-96, 96*f*, 96*t*, 96-97
- Erlichiose, 534*t*
- granulocítica humana, **194-195**
- monocítica humana, **186-187**
- transmissão, 43-44, 46-49*t*, 194-195
- Erlichiose granulocítica humana, 194-195
- Erlichiose monocítica humana, 194-195
- Ertapenem, 82
- Erupção
- induzida por sulfonamidas, 87-88
- na coagulação intravascular disseminada, 56-57
- na doença de Lyme, 182-183
- na escarlatina, 120-121
- na esquistossomose, 381
- na febre maculosa das Montanhas Rochosas, 189-190
- na febre tifoide (manchas rosas), 147-148
- na Hanseníase, 173-174
- na hipersensibilidade por contato, 463-464
- na infecção gonocócica disseminada, 129-130
- na infecção por *Arcanobacterium*, 192-193
- na infecção por *Candida*, 352-353
- na infecção por echovírus, 291-292
- na infecção por herpesvírus, 259-260
- na infecção por HIV, 329-330
- na infecção por parvovírus B19, 221, 269-270
- na infecção por vírus coxsackie, 290-291
- na infecção por vírus varicela-zoster, 259-260
- na meningococemia, 127-128
- na reação de hipersensibilidade à penicilina, 82
- na roséola, 335-336
- na rubéola, 281-282
- na sífilis, 179-180
- na síndrome da pele escaldada, 115-117
- na síndrome do choque tóxico, 115-117
- na tinea negra, 344-345
- na tinea versicolor, 344-345
- na varíola, 265
- no eritema infeccioso, 270
- no eritema migratório (crônico), 182-183
- no eritema nodoso, 346-347
- no impetigo, 121-122
- no lúpus eritematoso sistêmico, 471-472
- no sarampo, 277-278
- no tifo 190-191,
- no veneno do carvalho, 463-464
- Erupção serpiginosa na larva migrans, 394-395
- Erupção vesicular
- na infecção de varicela-zoster, 259-260, 528
- na infecção por herpesvírus, 256-257, 259-260
- Erwinia* spp., 193-194*t*, 194-195
- Erysipelothrix*, 193-194*t*
- Erysipelothrix rhusiopathiae*, 48-49*t*, 194-195
- Escarlatina, 51-52*t*, 51-54
- exotoxina, mecanismo de ação da, 51-52*t*, 53*t*, 51-54
- Escarro
- coloração acidorresistente, 170-171
- culturas, **72-74**, 77-78
- corantes que inibem o crescimento de organismos indesejados, 107-109
- para pneumonia, 72-73
- para *S. pneumoniae*, 72-73
- para tuberculose, 72-73

- “ferruginoso”, na infecção pneumocócica, 124-125
- “geléia de groselha” na infecção por *Klebsiella pneumoniae*, 153-154
- sanguinolento na paragonimíase, 382-383
- Escarro em “geléia de groselha”, 153-154
- Escherichia coli*, **142-147**, 490-493s, 535t
- antígenos, 143-144
- brilho verde metálico em ágar EAM, 145-146
- cápsula, 143-145
- características, 479-480s
- cirrose biliar primária e, 468-469t
- como indicador no teste da água, 142-143
- como membro da microbiota normal, 37-38t, 38-40
- contaminação de suprimentos de água, 143-145
- crescimento, 27-28
- cultura de fezes, 74-75
- cultura de urina, 74-75
- doenças
- achados clínicos, 145-146
 - diagnóstico laboratorial, 145-146
 - diarreia do viajante, 58-60t
 - infecção do trato urinário, 39-40, 58-60t, 74-75, 142-143t, **145-146**
 - intestinais, 143-145
 - meningite neonatal, 58-60t
 - patogênese, 143-146
 - prevenção de, 145-147
 - síndrome hemolítica-urêmica e, 143-145
 - sistêmicas, 143-145
 - tratamento, 145-146
- dose infectiva, 142t
- endotoxina, 143-145
- entero-hemorrágica, 142-143
- enteropática (enteroinvasiva), 143-145
- enterotoxigênica, 143-146
- enterotoxinas (exotoxinas), 50-55, 143-145
- mecanismo de ação, 54-55f
- estrutura do peptidoglicano, 20-22f
- fator de virulência, 49-50t
- fermentação de lactose, 143-146
- genoma, 142t
- ilhas de patogenicidade no, 46-49
- hemocultura, 71-72
- identificação laboratorial, 145-146
- meningite neonatal, 142-143t, 145-146
- motilidade, 23-24
- na diabetes melito, 66-67
- necessidades de oxigênio, 110-111, 111-112t
- patogênese, 143-146
- pili, 44-45, 145-146
- resistente a antibióticos, 145-146
- saúde pública e, 142-143
- sorotipagem, 141
- sorotipos, 143-145
- tamanho, 17f
- teste imunológico, 74-75
- toxina, 50-51, 51-52t, 51-54, 54-55f
- toxina termoestável, 143-145
- toxina termolábil, 143-145
- transmissão, 44-47t
- uropática, 145-146
- Escherichia coli* entero-hemorrágica, 142-143
- Escherichia coli* enterotoxigênica, 143-146
- Escherichia coli* O157:H7, 53t, 533t
- diarreia, 142t
- sanguinolenta, 58-60t, 145-146
- dose infectiva, 142t
- incidência, 110-111t
- síndrome hemolítica-urêmica, 145-146
- toxinas, 53t, 51-54
- transmissão, 46-49t
- Escherichia* spp., 36t, **142-147**
- adesão, 44-45
- amoxicilina contra, 82t
- ampicilina contra, 82t
- colônias, verdes, 145-146
- coloração de Gram, 110-111t
- como anaeróbio facultativo, 28
- diarreia, 46-47t, 74-75, 142t
- doenças, frequência de, 140-141, 141t
- entérica, 141t
- enterotoxina, 54-55, 54-55f
- fermentação de lactose, 142-143t
- hemocultura, 71-72
- material genético, 29-30
- no canal de parto, 44-45t
- reações em ágar triplice açúcar ferro, 143-144t
- Escleroderma, citomegalovírus e, 468-469t
- Esclerose múltipla, **469-470**
- encefalomielite alérgica e, 468t
- vírus da hepatite B e, 468-469t
- Escólex, 374-375
- de *Echinococcus*, 377-378
 - de *Taenia saginata*, 375-376, 376f
 - de *Taenia solium*, 374-375, 376f
 - Diphyllobotrium latum*, 377
- Escotocromogênicos, 171-173
- Escrófula, 168-170, 172-173
- Esculina, 122-123
- Esferocitose, infecção por parvovírus B19 na, 129-130
- Esfoliatina, 51-54, 58-60t, 115-116
- Esfregaço de Tzanck, 259-260
- para vírus do herpes simples, 258-259
 - para vírus varicela-zoster, 259-260
- Esofagite
- Candida*, 352-353
 - na AIDS, 331-332t
 - vírus do herpes simples 1, 258-259
- Esôfago, *Trypanosoma cruzi* no, 368-369
- Especificidade
- da resposta imune, **396-398**
 - de reações antígeno-anticorpo, 403-404
- Espectinomícina para infecção gonocócica, 129-130
- Espërma, sequestro imunológico de, 469-470
- Espículas do envelope
- paramixovírus, 276-277t
 - vírus da caxumba, 276-277t
 - vírus da parainfluenza, 276-277t
 - vírus do sarampo, 276-277t
 - vírus sincicial respiratório, 276-277t
- Espiroquetas, **179-184**, 499-501s
- de importância médica, 180-181t
 - filamento axial, 23-24
 - morfologia, 16-17, 16-17f, 25
 - motilidade, 23-24
 - zoonoses, 48-49t
- Esplenectomia, 65-66t
- suscetibilidade à infecção após, 65-66t
- Esplenomegalia, 380-381
- na AIDS, 331-332t
 - na babesiose, 372-373
 - na brucelose, 163-164
 - na doença de Chagas, 368-369
 - na doença do soro, 462-463
- na esquistossomose, 380-381
- na febre tifoide, 147-148
- na infecção por citomegalovírus, 260-261
- na malária, 364-365
- na mononucleose infecciosa, 262-263
- no calazar, 370-371
- Espondilite anquilosante, 468-469, 472-473
- Esporangiósporos, 339-340
- Esporo terminal, de *Clostridium tetani*, 133-134
- Esporo(s), 18t, **23-24**, 23-24f, 25t
- bacterianos
 - Bacillus*, 23-24, 25t
 - características de, 25t
 - Clostridium*, 23-24, 25t, 132-133
 - em anaeróbios de especial interesse, 111-112, 111-112t
 - englobados por macrófagos, 347-349
 - implicações médicas, 25t
 - resistência a compostos químicos, **23-24**, 23-24f, 25t
 - termorresistentes, 23-24, 25t, 25-26 - fúngicos
 - assexuados, 340-341f
 - inalação, 350
 - termorresistência, **23-24**, 23-24f, 25t
- Esporogonia, *Plasmodium*, 363
- Esporotricose, 344-345, 345t, 534t
- histórico de caso, 528
- Esporozoários, 356-357f
- Esporozoítos
- Cryptosporidium*, 360-361
 - Plasmodium*, 363
- Espumavírus, 335-336t, 337-338
- Espúndia, 371
- Esquistossomose, 45-46t, 534t
- câncer de bexiga e, 381
 - histórico de caso, 529-530
- Esquistossômulos, 380-381
- Esquizogonia, de *Plasmodium*, 363
- Esquizontes
- Cryptosporidium*, 360-361
 - Plasmodium*, 363
- Estado de portador, 37-38, 301-302
- crônico, 42-43, 147-148t, 301-302
 - de doença viral, 222-224
 - hepatite B, 253, 300t
 - hepatite C, 253-254, 301-302
 - tifoide, 42-43, 148-149
 - na hepatite B, 296-297t, 298-299, 300t
 - na hepatite C, 296-297t, 301-302
 - na hepatite D, 296-297t
 - na tifoide, 147-148t
- Estado de portador crônico. Ver Estado de portador, crônico
- Estado de Rh, doença hemolítica e, 456-457t
- Estafilococos coagulase-negativos, 115-116
- Estafiloquinase, 115-116
- Estavudina, 241-242t, **243-244**, 331-332
- neuropatia periférica e, 243-244
- Esterilidade
- Chlamydia trachomatis*, 186-187
 - Neisseria gonorrhoeae*, 129-130
 - vírus da caxumba e, 278-279
- Esterilização, 23-24, **106-109**
- agentes físicos para, 108-109
 - agentes químicos para, 106-109
 - modificação de ácidos nucleicos e, 107-109
 - ruptura de membranas celulares e, 106-108
 - Esterilização por calor úmido, 108-109

- Esteroides. *Ver* Corticosteroide(s)
- Esterol(s), 14-15, 20-22
- atividade de fármacos antifúngicos e, 339-340
- Estibogluconato para leishmaniose, 358-359t
- Estômago, pH, 398-401t
- Estreptococos (*Streptococcus* spp.)
- alfa-hemolíticos, 118-119t, 118-119
- beta-hemolíticos, 118-119t, 118-120
- antígenos de, 118-119
- diagnóstico laboratorial de, 122-123
- testes sorológicos para, 122-123
- “carnívoros”, 121-122
- catalase-negativos, 118-119
- classificação, 118-120
- coloração de Gram, 110-111t
- doenças, 36t, 117-122
- endocardite, 118-119, 121-122
- impetigo, 110, 115-116, 115-116t, 120-121t, 121-122
- patogênese, 120-121t
- grupo A, 119-120, 120-121t, 483s *Ver também* *Streptococcus pyogenes*
- doenças, 120-121t, 120-122
- enzimas associadas à inflamação, 119-121
- toxinas e hemolisinas produzidas por, 120-121
- grupo B, 119-120, 120-121t, 483s *Ver também* *Streptococcus agalactiae*
- como membros da microbiota normal, 37-38t
- doenças, 119-122
- na vagina, 39-40
- teste de contraímunoelctroforese para, 76-77
- teste imunológico, 74-75, 76-77
- transmissão vertical, 44-45t, 227n
- grupo D, 119-120, 120-121t *Ver também* *Enterococcus faecalis*; *Enterococcus faecium*
- como membros da microbiota normal, 119-120
- cultura de garganta para, 122-123
- de importância médica, 118-119t
- diagnóstico laboratorial, 122-123
- microbiológico, 122-123
- sorológico, 122-123
- grupo viridans, 63t, 119-120, 483-484s
- características, 483-484s
- como membros da microbiota normal, 37-38t, 38-39
- endocardite, 38-39, 120-121t, 123-124
- hábitat, 483-484s
- na infecção associada à extração dentária, 38-39, 63t
- na orofaringe, 119-120, 120-121t
- transmissão, 483-484s
- hemolisinas, 118-121
- morfologia, 16-17f
- na mucosite oral, 63t
- não beta-hemolíticos, 118-119t, 119-120
- patogênese, 119-121
- prevenção, 123-124
- propriedades importantes, 118-119
- testes sorológicos para, 122-123
- toxinas, 120-121
- transmissão, 119-120
- tratamento, 122-124
- Estreptococos do grupo A. *Ver* Estreptococos (*Streptococcus* spp.), grupo A,
- Estreptococos do grupo B. *Ver* Estreptococos (*Streptococcus* spp.), grupo B,
- Estreptococos do grupo D. *Ver* Estreptococos (*Streptococcus* spp.), grupo D,
- Estreptococos não hemolíticos, 119-120
- Estreptococos viridantes. *Ver* Estreptococos (*Streptococcus* spp.), grupo viridans,
- Estreptodornase, 120-121
- Estreptograminas, 83-85t, 86-87, 117-118
- Estreptolisina O, 118-121
- anticorpo (ASO), 120-123
- Estreptolisina S, 118-121
- Estreptomina, 83-85
- atividade de utilidade clínica, 83-85, 84-85t
- mecanismo de ação, 83-85
- resistência a, 96
- mecanismo da, 94-95t
- Estreptoquinase, 120-121
- Estreptoquinase-estreptodornase, 120-121
- teste cutâneo, 120-121, 437-438
- Estrógeno, doença autoimune e, 468-469
- Estrongiloidíase, 534t
- eosinofilia na, 390-391
- IgE na, 429-432
- tratamento, 386t
- Etambutol
- mecanismo de ação, 80-81t, **90-91**
- resistência a, **96-97**
- Etanercept, 472-473
- Etanol, para esterilização/desinfecção, 106-107
- Eubacterium*, 38-39t, 193-194t, 195
- Eucariotos, 13, 13t, 13-15, 13-14t
- Exantema súbito, herpesvírus 6 humano e, 335-336
- Exclusão alélica, **434**
- Excrementos de aves, 347-349, 352-354
- Exotoxina A, 120-121
- piogênica, 120-121
- Pseudomonas*, 150-151
- Exotoxina A piogênica, 120-121
- Exotoxina B, 120-121, 135-136
- Exotoxina(s), 22-23, **49-56**
- ADP-ribosilação, 49-50, 60-61
- antigenicidade, 49-50, 51-52t, 51-53, 51-53t, 60-61
- aumento de AMP cíclico, 49-50, 51-53t
- Bacillus anthracis*, 131-132
- Bacillus cereus*, 53t, 132t
- Bordetella pertussis*, 159-160
- características, 50-51t
- Clostridium botulinum*, 51-52t, 51-53, 53t, 132-133t
- Clostridium difficile*, 51-53t, 51-54, 85-86
- Clostridium perfringens*, 51-53t
- Clostridium tetani*, 133-134
- como superantígeno, 51-53t, 53t, 51-54, 60-61
- doenças, 51-53t
- efeitos em células T, 409
- endotoxinas *vs.*, 48-50, 50-51t
- Enterobacteriaceae, 141
- Escherichia coli*, 49-53, 51-53t
- estrutura, 49-50
- estrutura em subunidades A-B, 49-50, 60-61
- genética, 46-53, 50-51t, 212-214
- mecanismo de ação, 50-51t, 50-53, 51-53t, 60-61
- mecanismos de defesa do hospedeiro contra, 67-68, 67-68t
- Pseudomonas*, 49-50, 155-156
- química, 50-51, 50-51t
- secreção, 48-51, 50-51t
- Shigella*, 148-149
- síntese, 212-214
- regulação da, 51-53
- sintomas de doença causada por, sítios de, 53t
- sistema de secreção do tipo III, 50-51
- Staphylococcus aureus*, 51-53t, 51-54
- Streptococcus pyogenes*, 119-121
- toxicidade, 49-50, 50-51t
- Vibrio cholerae*, 150-151
- Explosão respiratória, 64-66
- peróxido de hidrogênio como produto da, 65-66
- Extração/cirurgia odontológica, 63t
- abscesso cerebral e, 121-122
- actinomicose e, 175-176
- endocardite e, 38-39, 123-124
- profilaxia prévia, 123-124
- susceptibilidade à infecção associada a, 38-39, 63t, 121-122
- Extravasamento de liquor, meningite pneumocócica, 124-125, 527-528
- ## F
- Face leonina, 173-174
- FACS (separador celular ativado por fluorescência), 438, 454-455, 455-456f
- Fadiga na síndrome da fadiga crônica, **481**
- Fago. *Ver* bacteriófago,
- Fago beta e toxina diftérica, 214f
- Fagócito(s)
- deficiência
- adquirida, 480-481
- congenita, 477-478t, 482-481
- superfície, 398-401t
- Fagocitose, 45-46, 63-64, 233-234, 418-419, 419-420t
- diabetes melito e, 66-67
- efeitos antivirais, 233-234
- eosinófilos na, 421-423
- esplenectomia e, 66-67
- ingestão na, 64-66
- intensificação (opsonização), 64-66, 65-66f, 435-436
- anticorpos na, 396, 427, 428, 428t
- complemento na, 445-447
- IgG na, 428, 428t
- macrófagos na, 419-420
- lecitina de ligação à manana e, 63-64, 400-402
- macrófagos na, 63-66, 400-402, 402-403f, 408, 418-420, 419-420t
- migração na, 64-66
- morte na, 64-66
- reduzida, predisposição à infecção, 65-66, 67-68t
- Fagolisossomo, 64-66, 69-70
- Fagossomo, 46-47, 64-66, **69-70**
- Mycobacterium tuberculosis*, 168-170
- Faloidina, 341-342
- Famciclovir, 241-243
- infecção por vírus varicela-zoster, 259-260
- mecanismo de ação, 241-242t
- para vírus do herpes simples, 258-259
- Famvir. *Ver* Famciclovir
- Faringite, 121-122, 272-274t
- adenovírus, 272-274t
- Arcanobacterium*, 192-193
- cultura de garganta para, 72-73

- estreptocócica, 58-60t, 72-73, 110, 119-120, 120-121t, 121-123
 gonocócica, 72-73
Mycoplasma, 177-178
 na difteria, 137-138
 na gripe, 273-275
 na mononucleose infecciosa, 262-263
 trematóda, 383-384
 vírus da parainfluenza, 280-281
- Faringite estreptocócica. *Ver* Faringite
- Faringite gonocócica, cultura de garganta para, 72-73
- Fármaco(s) antimicrobiano(s), **79-101** *Ver também fármacos antimicrobianos específicos*
 alteração da membrana celular por, **88-90**
 inativação da beta-lactamase por, 81-82, 81-82f, 94-97, 94-95t, 99-100, 113-114, 117-118, 157
 mecanismo de ação, **79-93**
 para quimioprofilaxia, **90-92**, 90-91t
 resistência a, **92-101**
 base genética, **94-96**
 base não genética, **97-99**
 bomba de resistência a múltiplos fármacos na, 94-95, 94-95t
 exportação bacteriana do fármaco na, 94-95, 94-95t
 inativação do fármaco e, 94-95
 mecanismo da, 94-95t, **96-97**
 mediada por cromossomos, 94-95
 mediada por plasmídeos, 20-22, **94-96**
 mediada por transposons, 96
 modificação do alvo do fármaco na, 94-95, 94-95t
 permeabilidade e, 94-95, 94-95t, 96-97
 toxicidade seletiva, 79-92
 uso de fármacos e, 97-99
- síntese da parede celular e, **79-83**
 bacteriana, **79-83**
 fúngica, 82-83
- síntese de ácidos nucleicos e, **86-89**
 síntese proteica e, **82-83**, **86-87**, 83-85t
 supressão da microbiota normal, 62-63
- Fármacos anti-inflamatórios não esteroides
 para artrite reumatoide, 471-472
 para lúpus eritematoso sistêmico, 471-472
- Fármacos antivirais, **240-247**
 clivagem de polipeptídeo precursor e, 241-242t, **245**
 inibição da síntese proteica, 241-242t, **245-246**
 inibição de eventos precoces, 240-242t
 inibição de herpesvírus, **240-244**
 liberação viral e, 241-242t, **246**
 limitações, 240-241
 mecanismo de ação, 241-242t *Ver também agentes específicos*
 na quimioprofilaxia, 246t, **246**
 síntese de ácidos nucleicos e, **240-241**, 241-242t, **241-245**
 toxicidade seletiva em, 240-241
- Fármacos azóis, 88-90, 337-338. *Ver também* Fluconazol; Itraconazol; Cetoconazol
 mecanismo de ação, 88-89
- Fármacos bactericidas, 79-80
- Fármacos bacteriostáticos, **79-80**
- Fármacos beta-lactâmicos, 27-28, **80-83**
 degradação, 18
 resistência a, 94-95t
 mecanismo de, 94-95t
- Fármacos β -lactâmicos. *Ver* Fármacos beta-lactâmicos
- Fasciite. *Ver* Fasciite necrotizante
- Fasciite necrotizante
Bacteroides fragilis, 157
Clostridium perfringens, 134-135
 estreptocócica, 58-60t, 121-122
- Fasciola hepatica*, **383-384**
- Fasciolopsis buski*, **383-384**
- Fase de janela, vírus da hepatite B, 300t
- Fase log do crescimento bacteriano, 27-28, 27-28f, 80-81
- Fator acelerador de decaimento, 447
- Fator ativador e quimioatratador de macrófagos (MCAF), 423-424, 423-424t
- Fator corda, 137-138
- Fator de ativação de macrófagos, 414-415
- Fator de crescimento de células B. *Ver* Interleucina-4
- Fator de crescimento de células T. *Ver* Interleucina-2
- Fator de crescimento transformante β , 423-424
- Fator de diferenciação de células B. *Ver* Interleucina-5
- Fator de disseminação, 119-120
- Fator de edema da toxina do antraz, 51-54, 131-132
- Fator de alongação 2, 13-14, 49-50, 50-51f, 51-53
 inibição por *Corynebacterium diphtheriae*, 51-52
 inibição por *Pseudomonas*, 49-50
- Fator de Hageman, 55-56f, 56-57, 56-57t
- Fator de necrose tumoral, 46-49, 56-57, 56-57t, 423-424t
 efeitos, 56-57, 56-57t
 genes codificadores, 439-440, 440-441f
 na artrite reumatoide, 471-472
 na fagocitose, 64-66
 na resposta de fase aguda, 400-402
 na resposta imune, 400-402
 à infecção bacteriana, 63f
 no choque séptico, 56-57, 56-57t
 produção de macrófagos, 419-420, 419-420t
- Fator estimulador de colônias de granulócitos (G-CSF), 424-425
 fagocitose e, 64-66
- Fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos (GM-CSF), 424-425
 fagocitose e, 63-66
- Fator F, 30-32, 32f
- Fator H, na regulação do complemento, 447
- Fator I, na regulação do complemento, 447
- Fator inibitório da migração de macrófagos, 414-415, **424-425**, 438
 no choque séptico, 56-57
- Fator inibitório de leucócitos, 424-425
- Fator letal, da toxina do antraz, 51-54, 131-132
- Fator quimiotático de eosinófilos da anafilaxia, 459-460
- Fator reumatoide, 463-464
- Fator V, 158-159
- Fator Vi (virulência), *Salmonella*, 146-147, 148-149
- Fator X, 158-159
- Fator XII, 44-45
- Fator α de necrose tumoral (caquectina), 424-425
 genes codificadores, 439-440, 440-441t
 na imunoterapia contra câncer, 474-475
- Fator β de necrose tumoral (linfotóxina), 424-425
 genes codificadores, 439-440, 440-441f
- Fatores antifagocitários, 45-46
- Fatores de crescimento, oncogenes virais e, 312-313
- Fatores de virulência, bacterianos, 41-42, 46-49, 49-50t, 59-60
- Fatores R, 94-96, 96f
- Febre, 56-57, 56-57t, 66-67, 233-234, 398-401t
 como resposta imune, 66-67, 398-401t, 521-522, 423-424t
 efeitos antivirais, 233-234
 endotoxinas e, 40t, 55-56, 55-56f, 55-56t
 hemorrágica. *Ver* Febre hemorrágica
 interleucina-1 e, 422-423
 na doença do soro, 462-463
- Febre amarela silvestre, 307-308t, 308-309
- Febre da arranhadura do gato, 192-193, 193-194
 transmissão, 43-44t, 48-49t, 533t
- Febre da mordedura do rato, 196
- Febre de Oroya, 193-194
- Febre do feno, 458-460, 460t
- “Febre do Vale”, 346-347
- Febre entérica, 146-149
- Febre faringoconjuntival, adenovírus, 267-268
- “Febre hemoglobínica”, 363-364
- Febre hemorrágica
 arbovírus, 306
 complexo Tacaribe, 337-338
 da Coreia, hantavírus, 334-335
 vírus da dengue, 308-309
 vírus da febre de Lassa, 44-45
 vírus Ebola, 334-335
 vírus Marburg, 336-337
 Whitewater Arroyo, 337-338
- Febre maculosa das Montanhas Rochosas, 43, 45t, 48t, **189-190**, 188-189t, 191, 534t, 535t
 transmissão, 43-44, 46-49t
 tratamento, 501-502s
- Febre negra, 370-371
- Febre ondulante. *Ver* Brucelose (febre ondulante)
- Febre puerperal, 121-122
- Febre purpúrica, 195
- Febre Q, **189-191**, 189-190t, 533t
 hábitat, 501-502s
 prevenção, 190-191, 501-502s
 vacina, 103t, 103-104
- Febre quebra-ossos (dengue clássica), 308-309
- Febre recorrente, 30-32
 tetraciclina para, 180-181t
 transmissão, 43-44, 46-49t
 aguda, 122-123
 artrite na, 122-123
 dano valvular na, 68-69
 hipersensibilidade citotóxica, 462-463
 prevenção, 123-124
Streptococcus pyogenes, 58-60t, 118-119, 120-121t, 468-469t
- Febre reumática aguda, 122-123
- Febre tifoide, 45t, 146-147
 achados clínicos, 147-148
 diagnóstico laboratorial, 148-149
 estado de portador, 42-43, 147-148t
 leucopenia na, 64-66, 147-148
 patogênese, 146-148
Salmonella typhi, 142-143t
 vacina, 103t, 148-149

- Febre(s) maculosa(s), 189-190, 189-190t
das Montanhas Rochosas, 45t, 189-190, 189-190t
- Fenacetina, hipersensibilidade a, 462-463
- Fenilalanina desaminase, 153-154
- Fenóis para esterilização/desinfecção, 107-108
- Fenômeno de Raynaud, 177-178
- Fermentação de açúcares, **28**
testes
Neisseria meningitidis vs. *Neisseria gonorrhoeae*, 127-128
para *Bacteroides*, 157
para Enterobacteriaceae, 142, 142t, 142-143t
para *Escherichia coli*, 145-146
para *Listeria monocytogenes*, 138-139
para *Salmonella*, 148-149
para *Shigella*, 141, 142-143t
- Fermentação de glicose, 28
- Fermentação de lactose, 28, 141, 142-143t
ausência em *Salmonella*, 148-149
ausência em *Shigella*, 141, 142-143t, 148-149
por Enterobacteriaceae, 142t, 142-143t
por *Escherichia*, 142, 142-143t, 145-146
por *Vibrio cholerae*, 151-152
- Ferro, 73-74
- Feto
anticorpos no, **436**
como aloenxerto, 442-443
infecções virais transmitidas ao
citomegalovírus, 44-45t, 227t, 260-261
HIV, 328-329
parvovírus B19, 269-270
rubéola, 282-284
sarampo, 277-278
listeriose transmitida ao, 44-45t, 137-138, 227n
malária transmitida ao, 364-365
reações a diferenças de grupos sanguíneos, 456-459
sífilis transmitida ao, 180-181
toxoplasmose transmitida ao, 366-367
- Fezes
cultura, 74-75, 77-78
de *Campylobacter*, 74-75, 152-153
de *Escherichia coli*, 74-75
de *Salmonella*, 74-75, 148-149
de *Shigella*, 74-75, 149-150
de *Vibrio cholerae*, 150-151
de *Vibrio parahaemolyticus*, 74-75
de *Yersinia enterocolitica*, 74-75, 197
leucócitos nas, 171-172t
norovírus nas, 292-293
poliovírus nas, 289-290
rotavírus nas, 293-294
trofozoítos nas, 358-359t, 524
vírus coxsackie nas, 290-291
vírus da hepatite A nas, 295-296
- Fezes em água de arroz, na cólera, 150-151
- Fibrinolisinase, 115-116, 120-121
- Fibroblastos, citocinas que afetam, 424-425
- Fibronectina, 44-45
- Fibrose cística, 63t
Burkholderia na, 155-156, 495-496s
Pseudomonas aeruginosa na, 155-156
Stenotrophomonas na, 155-156, 495-496s
- Ficomicose, 354
- Fígado
abscesso amebiano, 357-358
câncer
hepatite B e, 297-299, 316-317
hepatite C e, 301-302, 316-317
cistos, *Echinococcus granulosus*, 377-378
degeneração após infecção viral, 259-260
doença, complemento na, 448
insuficiência, deficiência do complemento na, 480-481
síntese do complemento, 445-446
transplantes, resultados de, 442-443
- Filamento axial, 23-24
- Filariose, 391-394
Brugia malayi, 391-393n
elefantíase na, 391-393
tratamento, 386t, 393-394
- Filgrastina, 424-425
- Filovírus, 222-224
características, 223t
- Filtração para esterilização/desinfecção, 108-109
- Fimbrias, **23-24**
- Fissão binária, 13-14, 28
- Fístulas, 175-176
- Fito-hemaglutinina, 438
- Flagelados, 355, 355f
- Flagelina, 22-23
- Flagelos, 14-15, 17f, 18t, 22-24
- Flagil. Ver Metronidazol
- Flavivírus, 222, 305-306
características, 223t
proteases codificadas pelo vírus, 210-212t
síntese de mRNA por, 208f
- Flavivirus*, 306t
- Flavobacterium* spp., 140-141n, 194-195. Ver também *Chryseobacterium* spp.
- Flucitosina, 88-89
mecanismo de ação, **88-89**
para criptococose, 88-89, 354
para cromomicose, 345
para infecção por *Acanthamoeba*, 372-373
- Fluconazol, 88-90, 339
estrutura, 89-90f
mecanismo de ação, 88-89
para candidíase, 89-90, 350-352
para coccidioidomicose, 347-348
para criptococose, 89-90
para histoplasmose, 347-349
para meningite criptocócica, 352-354
para quimioprofilaxia, 90-91t
- Fluidos intravenosos, endotoxinas em, 56-57
- Flumadina. Ver Rimantadina
- Fluoroquinolonas, 87-88
resistência a, 127-128
toxicidade óssea, 87-88
- Foguetes de actina, 46-49, 138-139
- Foliculite
banheiras de hidromassagem, 45-46t, 156-157
Pseudomonas aeruginosa, 155-156
Staphylococcus aureus, 115-116
- Fômite, 43-44t
definição, 43-44
- Fomivirsen, 241-242t, **245**
mecanismo de ação, 246
para infecção por citomegalovírus, 261-262
sítio de ação, 241-242t
- Fonsecaea*, 345
- Fontes de água, ambientais, 161
- Força próton motiva, 22-24
- Forças de van der Waals na ligação antígeno-anticorpo, 403-404
- Forças fracas na ligação antígeno-anticorpo, 403-404
- Forma em olho de coruja, corpos de inclusão de citomegalovírus, 225-226, 524-525
- Formaldeído para esterilização/desinfecção, 107-108
- Foscarnet, **243-244**
estrutura, 239f
mecanismo de ação, 241-242t
para infecção por citomegalovírus, 261-262
para infecção por herpesvírus, 243-244
para infecção por HIV, 243-244
para infecção por vírus varicela-zoster, 259-260
para vírus do herpes simples, 258-259
- Foscavir. Ver Foscarnet
- Fotocromogênicos, 171-173
- Fotofobia, vírus Norwalk, 292-293
- Fragmento Fc, 428
- Fragmentos spp., 428
- Francisella* spp., 36t, **164-165**
coloração de Gram, 110-111t
fontes animais, 141t
- Francisella tularensis*, 48-49t, **164-165**, 497-498s
características, 497-498s
transmissão, 46-49t, 161t
vacina, 103, 103t
- Frascos em concha para cultura de citomegalovírus, 260-261
- Frutos do mar, contaminação bacteriana de, 46-47t
- Frutos do mar, contaminados
Angiostrongylus transmitido por, 394-395
Anisakis transmitido por, 394-395
Clonorchis transmitido por, 382-383
Diphyllobothrium transmitido por, 377
hepatite A transmitida por, 295-296
Vibrio cholerae transmitido por, 150-151
Vibrio parahaemolyticus transmitido por, 149-150
Vibrio vulnificus transmitido por, 151-152
- FTA-ABS (absorção de anticorpos treponêmicos fluorescentes), 76-77
- Fucose, 455-456, 455-456f
- Fumaça do tabaco, 29-30
- Fungemia, hemocultura em, 72-73
- Fungizona. Ver Anfotericina B
- Fungos, 13, 13-14t, **339-343**
alterações de membrana celular por antifúngicos, 80-81t
bactérias vs., 13-14t, 341-342t
classificação de *Pneumocystis carinii* como, 363, 366-367
como membros da microbiota normal, 37-38t
crescimento, 339-341
de importância médica, 512-516s
dematiáceos, 345
dimorfismo térmico, 337-338
doenças, 344-354
cutâneas, 344-345, 345t, 512-513s
oportunistas, 345t, 351-354, 513-516s
sistêmicas, 346-347t, 347-352
subcutâneas, 345-347, 346-347t, 512-513s
estrutura e crescimento, 13-14t, 13-15, **339-340**
formação de esporos, 339-341, 340-341f
hábitat natural, 339
reações alérgicas a, 342-343

- resposta imune a, 396, 396-397f
síntese de parede celular, inibição da, por antifúngicos, 80-81t, **82-83**
toxinas e alergias, **341-343**
transmissão e localização geográfica endêmica e, 341-342t
- Fungos dematiáceos, 345
Fungos dimórficos, 339
Furúnculo de Deli, 371
Furúnculos, 115-116
Fusarium solani, **355**
Fusobacterium nucleatum, 195, 501-502s
Fusobacterium spp., 193-194t, 195
como membros da microbiota normal, 37-38t, 38-39
morfologia, 16-17f
fyn, proteína CD3 e, 408
- G**
- Gado bovino
como hospedeiro de
Bacillus anthracis, 533t
Brucella, 163-164t
Coxiella, 189-190
Mycobacterium bovis, 533t
Salmonella enterica, 533t
Taenia saginata, 371, 371t, 533t
Toxoplasma gondii, 533t
como reservatórios de doenças, 48-49t
Campylobacter, 151-152
E. coli O157:H7, 46-47t, 533t
Listeria, 46-47t, 533t
por riquetsias, 189-190t
encefalopatia espongiiforme bovina no, 323-324
- Galactose, 455-456, 455-456f
fermentação, 28
- Galinhas
como hospedeiro da gripe, 272-274
como reservatório de *Campylobacter*, 151-152
como reservatório de *Salmonella*, 147-148, 147-148t
doença de Marek em, 317-318
- GALT (tecido linfóide associado ao intestino)
células B em, 417-418
desenvolvimento de células T em, 406-407
- Gamaglobulina
para hipogamaglobulinemia comum variável, 480-481
para hipogamaglobulinemia associada ao X, 476-477
para síndrome de hiper-IgM, 477-478
- Gambás, raiva transmitida por, 227t, 253-254, 283-284
- Ganciclovir, **241-243**
estrutura, 241-242f
mecanismo de ação, 241-242t
para citomegalovírus, 257t, 261-262
para quimioprofilaxia, 246-247t
- Gânglios da raiz dorsal, vírus varicela-zoster em, 259-260
- Gânglios lombares, vírus do herpes simples latentes em, 257-258
- Gânglios sacros, vírus do herpes simples latentes em, 257-258
- Gânglios trigeminiais, vírus do herpes simples latentes em, 257-258
- Gangrena
Clostridium perfringens, 134-135
estreptocócica, 121-122
- Gangrena gasosa (mionecrose), 36t, 51-52t, 132-133t, 134-135, 534t
histórico de caso, 524
- Gardnerella*, 193-194t
Gardnerella vaginalis, 195, 501-502s
como membro da microbiota normal, 37-38t
- Garganta
culturas, **72-73**
para influenza vírus, 273-275
para monilíase, 72-73
para *Streptococcus pyogenes*, 122-123
rápidas, 122-123
formação de pseudomembranas na, 51-52
microbiota normal, 37-38t, 398-401t
"Garra do diabo", 291-292
- Gastrenteropatia alérgica, 426-427t, 460t
- Gastrite, 36t, 150-151t
- Gastrinenterite. *Ver também* Diarreia
adenovírus, 267-268
febril, 137-138
Listeria monocytogenes, 137-139
Plesiomonas, 196
rotavírus, 293-294
Staphylococcus aureus, 58-60t, 115-117
vírus Norwalk, 292-293
- Gato(s)
como hospedeiros de doenças, 48-49t
Ancylostoma caninum, 394-395
Bartonella henselae, 192-193, 533t
Dipylidium caninum, 378-379
Gnathostoma spingegerum, 394-395
Microsporium, 344-345
Pasteurella multocida, 75-76, 163-164t, 166, 526-527, 533t
Toxoplasma, 365-366, 533t
Trypanosoma, 367-368
vacina contra raiva para, 284-285
mordeduras, infecções por, 48-49t, 75-76, 163-164t, 526-527
- Gatos-almiscareiros
como hospedeiros de *Leishmania*, 370-371
como reservatório de SARS, 281-282
- GB vírus C (vírus da hepatite G), 306
- G-CSF. *Ver* Fator estimulador de colônias de granulócitos
- Gene de suscetibilidade ao retinoblastoma, inativação do, 250, 269-270, 313
- Gene E6 de papilomavírus humano, 269-270
- Gene E7 de papilomavírus humano, 269-270
- Gene *gag*, 317-318
de HIV, 327, 327-328t
de vírus linfotrópico de células T humanas, 284-285
HTLV, 284-285
- Gene HLA-B27
na espondilite anquilosante, 468, 472-473
na síndrome de Reiter, 470-471
- Gene HLA-DR2
no lúpus eritematoso sistêmico, 470-471
- Gene HLA-DR3 no lúpus eritematoso sistêmico, 470-471
- Gene HLA-DR4 na artrite reumatoide, 470-471, 468-469
- Gene J (união), 431-432
- Gene *nef* HIV, 325-326, 327t, 328-329
- Gene *Nramp*, 168-170
- Gene p53, 313
função de supressão de tumor, 313
inativação por aflatoxina, 341-342
- inativação por papilomavírus humano, 268-269
- Gene *pol*, 315-316
de HIV, 244-245, 325-326, 326-327f, 327t
HTLV, 284-285
- Gene RAG-1, 413-414, 431-432
na SCID, 478-479
- Gene RAG-2, 413-414, 431-432
na SCID, 478-479
- Gene *rev*
HTLV, 284-285
- Gene *rev* de HIV, 325-326, 327t
- Gene *rex*, 315-316
HTLV, 284-285
- Gene *Src*, 314
- Gene *tat*, HIV, 284-285, 325-326, 326-327f, 327t
- Gene *tax*, 315-316
HIV, 325-326, 326-327f, 327t
HTLV, 284-285
- Gene *tax*, 51-53
- Gene *vif*, 325-326, 327t
- Gene *vpr*, HIV, 325-326
- Gene *vpu*, HIV, 325-326
- Gene(s),
imunoglobulina, 429-432, 432-433f
rearranjo, 429-432, 432-433f
- Genes ativadores da recombinação, 413-414, 431-432
na SCID, 478-479
- Genes de resistência a fármacos, 22-23, 22-23f
- Genes saltadores. *Ver* Transposons
- Genes supressores de tumores, inativação de, 313
- Genética
bacteriana, **29-34**
viral, **217-220**
- Gengivite, *Porphyromonas*, 196
- Gengivostomatite, 257t
vírus do herpes simples, 257-258, 272-274t
vírus do herpes simples tipo 1, 257-258t
- Gentamicina
ampicilina e, 138-139
atividade de utilidade clínica, 84-85t
cefalosporinas e, 154-155
para infecção por *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*, 154-155
para infecção por *Listeria monocytogenes*, 138-139
para infecção por *Pseudomonas*, 156-157
penicilina e, 83-85, 99-100
resistência a, 96, 96f
vancomicina e, 117-118
- Giardia lamblia*, 357t, **358-360**, 524-525s
características, 515-516s
cisto, 358-359, 358-359f
na AIDS, 331-332t
transmissão, 45-46t
trofozoito, 358-359, 358-359f
- Giardia* spp., 357-358t
ciclo de vida, 359-360t
cistos, 359-360t
metronidazol contra, 89-90
trofozoitos, 359-360t, 524
- Giardiase, 357t, **358-360**
diarreia não sanguinolenta e fétida na, 359-360, 524
histórico de caso, 524
tratamento, 359-360
- Glândulas salivares, infecção por vírus da raiva, 283-284

- Glicocálix, 18t, **23-24**, 25-26, 43-44, 58-60
- Glicoproteínas tipo-específicas do envelope, HIV, 326-327
- Globulinas, 426-427
- Globulinas séricas, uso profilático de, 66-67
- Glomerulonefrite, 462-464
- deficiência do complemento e, 447, 462-463
- Streptococcus pyogenes*, 58-60t, 118-119, 120-121t, **121-123**, 462-463, 526-527
- na granulomatose de Wegener, 472-473
- no lúpus eritematoso sistêmico, 471-472
- Glomerulonefrite aguda, 118-119, 120t, **121-122**, 468t
- deficiência do complemento e, 447, 462-463
- Streptococcus pyogenes*, 58-60t, 118-119, 120-121t, **121-123**, 462-463, 526-527
- tratamento, 122-124
- Glossina* (mosca tsé-tsé), tripanossomiase transmitida por, 368-369
- Glutaraldeído, para esterilização/desinfecção, 107-108
- GM-CSF. Ver Fator estimulador de colônias de granulócitos-macrófagos
- Gnathostoma spingegerum*, 393-394
- Gomas, 180-181
- Gonococo. Ver *Neisseria gonorrhoeae*
- Gonorreia, 36t, 45t, **128-130**
- achados clínicos, 128-130
- artrite, 525-526
- cultura de trato genital na, 75-76
- diagnóstico laboratorial, 129-130
- disseminada, 128-130
- histórico de caso de, 525-526
- incidência, 110-111t
- infecção disseminada, 127-128t
- infecção mista com infecção por clamídia, 129-130
- patogênese da, 128-129
- prevenção da, 129-130
- quimioprofilaxia contra, 90-91t, 129-130
- resistente a antibióticos, 129-130
- transmissão, 43-44t
- tratamento, 129-130
- Gotículas respiratórias, 168-169t, 177-178, 186t, 259-260, 273-278
- infecção transmitida por
- adenovírus, 267-268
- gripe, 273-275
- parainfluenza, 278-279
- rinovírus, 201-202, 291-292
- vírus da caxumba, 277-278
- vírus da rubéola, 281-282
- vírus do sarampo, 276-277
- vírus sincicial respiratório, 278-279
- vírus varicela-zoster, 259-260
- Gotículas transmitidas pelo ar
- transmissão de *Bordetella pertussis* via, 159
- transmissão de *Corynebacterium diphtheriae* via, 136-137
- transmissão de influenzavírus via, 273-275
- transmissão de *Neisseria meningitidis* via, 126-127
- gp120 de HIV, 284-285, 325-327, 326-327f
- gp21 do vírus linfotrópico de células T humanas, 284-285
- gp41 de HIV, 284-285, 325-327, 326-327f
- gp46 de vírus linfotrópico de células T humanas, 283-284
- Grânulo(s), 18t, **20-22**
- de enxofre, *Actinomyces israelii*, 175-176, 176t, 499-500s
- Granulocitopenia, **469-470**
- Granuloma da piscina, 172-173
- Granuloma do aquário, 172-173
- Granuloma(s), 341-342
- “aquário de peixes”, 172-173
- em reações de hipersensibilidade tardia, 464-465t
- Klebsiella rhinoscleromatis*, 153-154
- na coccidiodomicose, 346-347
- na doença granulomatosa crônica, 479-480
- na esquistossomose, 380-381
- na granulomatose de Wegener, 471-472
- na infecção fúngica, 145-146
- na larva migrans visceral, 471-472
- na leishmaniose, 370-371
- na sífilis, 168-170
- na tuberculose, 393-394
- “piscina”, 180-181
- Granulomatose de Wegener, 468t, 471-473
- Granzimas, 416-417, 421-422
- efeitos antivirais, 235-236
- Gravidez, 88-89
- coccidiodomicose na, 346-347
- contra-indicação da vacina contra sarampo, caxumba e rubéola na, 278-279
- doença autoimune e, 468-469
- ectópica
- Chlamydia trachomatis*, 186-187
- Neisseria gonorrhoeae*, 129-130
- herpes simples tipo 2 na, 258-259
- infecção por citomegalovírus na, 260-261
- infecção por HIV na terapia antirretroviral para, 332-333
- infecção por parvovírus B19 na, 270
- listeriose na, 44-45t, 137-138, 227n
- sífilis na, 180-181
- toxoplasmose na, 366-367
- histórico de caso de, 531
- transmissão de anticorpos maternos ao feto durante, 402-403
- vírus da rubéola, 281-283
- vírus do sarampo na, 277-278
- Gravidez ectópica
- Chlamydia trachomatis*, 186-187
- Neisseria gonorrhoeae*, 129-130
- Gripe, 45t, 272-274t, 524-525t
- achados clínicos, 273-275
- diagnóstico laboratorial, 273-275
- epidemiologia, 273-275
- tratamento, 275-276
- vacina, 250t, 275-276
- Griseofulvina, 90-92
- mecanismo de ação, 80-81t, 90-92
- para dermatofitos, 90-92, 344-345
- Grupo HACEK, 193-194t, 195
- Grupo *Klebsiella-Enterobacter-Serratia*, 141t, 153-155
- coloração de Gram, 110-111t
- Grupo *Proteus-Providencia-Morganella*, 141t
- coloração de Gram, 110-111t
- Grupos de Lancefield, 118-119t, 118-119
- Grupos sanguíneos ABO, **454-457**, 455-456f, 455-456t
- aloantígenos, 454-456
- em reações de transfusões, **454-457**, 456-457t
- lise mediada pelo complemento em, 445-447, 462-463
- reações neonatais às diferenças, 456-457
- rejeição de aloenxerto, 440-442
- testes de aglutinação, **449-450**
- testes sorológicos, 450t
- Guaxinins, 227t
- Bayliascaris procyonis* transmitido por, 394-395
- raiva transmitida por, 253-254, 283-284
- ## H
- HAART (terapia antirretroviral altamente ativa) para coinfeção hepatite C-HIV, 305-306
- para infecção por HIV, 331-332
- Haemophilus aegyptius*, 195
- Haemophilus aphrophilus*, 195
- Haemophilus ducreyi*, 193-194t, 195, 502-503s
- Haemophilus influenzae*, **158-159**, 495-497s
- amoxicilina contra, 80-81t
- ampicilina contra, 80-81t
- cápsula, 45-46, 158-159
- características, 484-485s
- como membro da microbiota normal, 37-38t
- cultura, 73-74t
- cultura de líquido, 73-74
- defeito de fagocitose e, 65-66t, 66-67
- doenças, 158-159, 159t, 484-485s
- diagnóstico laboratorial de, 73-77, 159
- recorrentes na imunodeficiência, 483-484
- tratamento, 159
- fator de virulência, 49-50t
- hábitat, 496-497s
- IgA protease, 45-46
- imunidade mediada por anticorpos contra, 67-68t
- linhagens não tipáveis, 158-159
- meningite, 73-74, 88-89, 158-159, 159t
- otite média, 86-87
- pneumonia, 158-159
- doença pulmonar obstrutiva crônica e, 158-159
- em pacientes idosos, 158-159
- porta de entrada, 45t, 158-159
- quimioprofilaxia contra, 90-91t, 159, 159t
- resistente a antibióticos, 80-81t, 94-96t, 159
- teste de contraímunoelctroforese, 76-77
- teste imunológico, 74-75, 76-77
- tipo B, 158-159, 535t
- antissoros contra, 75-76
- transmissão, 158-159, 496-497s
- vacina, 102-103, 103t, 159
- Haemophilus parainfluenzae*, 159
- Haemophilus paraphrophilus*, 195
- Haemophilus* spp., **158-159**, 447t
- coloração de Gram, 110-111t
- como membro da microbiota normal, 37-38t
- cultura, 71-72
- tamanho, 17f
- Hafnia* spp., 142-143t, 193-194t, 195
- Halzum, 383-384
- Hambúrguer contaminado, *Escherichia coli* transmitida por, 143-145
- Hanseníase, 36t, **172-174**
- características clínicas, 173-174t, 174
- diagnóstico laboratorial, 174
- eritema nodoso leprótico, 173-174

- lepromatosa, 173-174, 173-174t, 417-418
 teste cutâneo para, 173-174, 173-174t, 464-465
 tuberculoide *vs.*, 173-174, 173-174t
 patogênese, 173-174
 prevenção, 174
 tratamento, 174
 tuberculoide
 lepromatosa *vs.*, 173-174, 173-174t
- Hantavírus, 227t, 334-335, 335-336t, 511-513s, 533t
 características, 223t, 222-224
 doença, 226-227t
 porta de entrada, 226-227t
 replicação do genoma, origem de genes que codificam polimerases para, 211t
 transmissão, 227t
- Haplotipo(s), 439-440
 determinação, 440-443
 expressão codominante, 439-440
 polimorfismo, 439-440
- Hapteno(s), 402-404, 403-404f
 definição, 402-403
 fármacos que atuam como, na doença autoimune, 469-470
 quantificação, 451
- HAV. *Ver* Vírus da hepatite A
- HBcAb (anticorpo contra o antígeno do cerne do vírus da hepatite B), 296t, 296-297t, 298-299, 300t
- HBcAg (antígeno do cerne do vírus da hepatite B), 296t, 297-298
- HBsAg (antígeno e do vírus da hepatite B), 296t, 297-299
- HBsAb (anticorpo contra o antígeno de superfície do vírus da hepatite B), 296t, 297-299, 300t
- HBsAg (antígeno da superfície do vírus da hepatite B), 296t, 296-297, 296-297f, 296-297t, 298-299
 como envelope do vírus da hepatite D, 222-224, 302-303, 302-303f
 na vacina contra hepatite B, 300-301
 testes sorológicos para, 296-297t, 298-299, 300f, 300t
- HBV. *Ver* Vírus da hepatite B
- HCV. *Ver* Vírus da hepatite C
- HDV. *Ver* Vírus da hepatite D
- Helicobacter pylori*, 57-59, 150-151t, 152-153, 494-495s
 características, 494-495s
 doenças, 152-153, 494-495s
 teste do "hálito de ureia" para, 153-154
- Helicobacter* spp., 36t, 152-154
 coloração de Gram, 110-111t
 entéricas, 141t
- Helminhos, 13, 13t, 374-375
 ácido nucleico, 13-14t
 características, 13, 13-14t
 citotoxicidade celular mediada por anticorpos e, 416-417
 diâmetro, 13-14t
 eosinófilos e, 421-422
 IgE e, 416-417, 429-432, 431-432t
 motilidade, 13-14t
 replicação, 13, 13-14t
 superfície externa, 13-14t
- Hemácia(s)
 destruição
 anemia hemolítica autoimune e, 470-471
- Babesia* e, 372-373
Plasmodium e, 363
 tamanho, 17f
- Hemadsorção, 237-238
- Hemaglutinação, 453-454
- Hemaglutinação ativa, 453-454
- Hemaglutinação passiva, 453-454
- Hemaglutinina
 de influenzavírus, 271-273
 alterações antigênicas e, 271-273
 de paramixovírus, 276-277, 276-277t
 de vírus da caxumba, 275-276t, 276-277
 de vírus da parainfluenza, 276-277t, 279-280
 de vírus da rubéola, 281-282
 de vírus do sarampo, 276-277, 276-277t
- Hematina, na cultura de *H. influenzae*, 74-75
- Heme (fator X), crescimento de *Haemophilus influenzae* tipo b e, 159
- Hemoculturas, 71-73, 77-78
- Hemoglobinúria paroxística noturna, 479
- Hemolisinas
Clostridium perfringens, 134-135
 estreptococos beta-hemolíticos, 118-120
 estreptolisina O, 118-121
 estreptolisina S, 118-121
 listeriolisina, 138-139
Staphylococcus aureus, 115-116
Streptococcus pneumoniae, 123-124
- Hepadnavírus, 221, 296-298
 atividade de transcriptase reversa, 209-210t
 características, 222t
 classificação, 222t
 morfologia, 200f
 retrovírus *vs.*, 209-210t
 síntese de mRNA por, 208f
 tamanho, 200f
- Hepatite
 citomegalovírus, 260-261
Coxiella, 189-190
Leptospira, 124-125
Treponema, 179-180
 vírus Epstein-Barr, 262-263
 vírus não A, não B, 296t, 296
- Hepatite A. *Ver* Vírus da hepatite A, doença
- Hepatite B. *Ver* Vírus da hepatite B, doença
- Hepatite C. *Ver* Vírus da hepatite C, doença
- Hepatite D. *Ver* Vírus da hepatite D, doença
- Hepatite infecciosa, 45t *Ver também* Hepatite
- Hepatite não A, não B, 300-301 *Ver também* Hepatite C
- Hepatomegalia
 na babesiose, 369-370
 na doença de Chagas, 365-366
 na esquistossomose, 381
 na infecção por citomegalovírus, 260-261
 na malária, 364-365
 na toxoplasmose, 366-367
- Hera venenosa, 402-403
- Herpangina, 290-291
 vírus coxsackie e, 272-274t
- Herpes. *Ver* Zoster (herpes)
- Herpes genital, 257t, 258-259
- Herpes labial, 257t, 257-258
- Herpesvírus, 221-222, 253, 256-264, 317-318
 alfa, 256-257
 associado ao sarcoma de Kaposi, 245, 253, 256, 257t, 264, 317
 beta, 256-257
 câncer e, 256-257, 317-318
 características, 222t
 características humanas, 257t
 categorias, 256-257
 células gigantes multinucleadas em, 225-226, 257-258
 classificação, 222t
 complementaridade na replicação do genoma viral, 210-212t
 envelope de DNA, 253-254t
 estrutura, 256-257
 gama, 256-257
 infecção latente, 240-241
 inibidores antivirais, 241-245
 morfologia, 200f
 mutantes, 240-241
 na infecção por HIV, 90-92
 propriedades clínicas, 257t
 replicação do genoma, origem dos genes que codificam polimerases para, 211t
 síntese de mRNA por, 208f
 tamanho, 200f
- Herpesvírus 6 humano, 335-336, 335-336t
- Herpesvírus 8 humano, 253, 256, 254t, 264, 317, 504
 envelope de DNA, 253-254t
 infecção recorrente, 257t
 interferon alfa para, 257t
 na AIDS, 331-332t
- Herpesvírus B, 335-336, 335-336t
- Heterophyes heterophyes*, 383-384
- HEV. *Ver* Vírus da hepatite E
- Hexaclorofeno, 107-108
- HGV. *Ver* Vírus da hepatite G
- HHV-8. *Ver* Herpesvírus 8 humano
- Hialuronidase, 45, 119-121
 exotoxina como, 45
Staphylococcus aureus, 115-116
Streptococcus pyogenes, 58-60t, 45, 119-121
- Hibridoma, 426-427, 428b, 428f
- Hidradenite supurativa, 115-116
- Hidralazina
 hipersensibilidade a, 462-463
 lúpus eritematoso sistêmico e, 471-472
- Hidrocloreto de quinacrina para giardíase, 360-361
- Hidrofobia na infecção da raiva, 283-284
- Hidrolases, 422-423
- Hidrólise de hipurato por estreptococos do grupo B, 122-123, 41-42
- Hidropsia fetal, parvovírus B19, 269-270
- Hidroxifosfonilmetoxipropilcitosina. *Ver* Cidofovir
- Hifas, 339
- Hifas não septadas, 339-340
 de *Mucor*, 354f, 355, 524
- Hifas septadas, 339-340
 de *Aspergillus*, 354, 354f, 525-526
- Hiperalimentação, candidíase e, 352-353
- Hipergamaglobulinemia na larva migrans visceral, 394-395
- Hipermutação somática, anticorpos e, 435-436
- Hipersensibilidade a fármacos, 461-462
- Hipersensibilidade do tipo tuberculínica, 463-465
- Hipersensibilidade por complexo imune (reação de hipersensibilidade tipo III), 462-463, 462-463f
- Hipersensibilidade por contato, 463-464
- Hipertireoidismo, 468t, 468-469, 470-471
- Hipnozoítos, *Plasmodium*, 362-363

- Hipocalcemia, na síndrome de DiGeorge, 476-477
- Hipogamaglobulinemia associada ao X, **476**, 477 globulinas séricas para, 66-67, 475, 480-481 variável comum, **480-481**
- Hipotensão anafilaxia e, 458-459 endotoxina, 56-57, 56-57t
- Histamina, 63-64, 459-460 complemento e, 447 em reações de hipersensibilidade imediata (anafilática), 422-423, 459-460 na fagocitose, 63-66 na resposta inflamatória, 63-64, 63-64f na síndrome de J6, 479-480
- Histaminase, 421-422
- Histiócitos esponjosos (células esponjosas) na Hanseníase, 173-174
- Histonas, 13-14 em doenças autoimunes, 469-471
- Histoplasma capsulatum*, **347-350**, 512-514s, 527-528t, 535t características, 512-513s doença Ver Histoplasmosse endêmico, 347-349 formação de esporos assexuados, 347-350, 347-348f formas em levedura no interior de macrófagos, 349-350f microconídios, 347-348f, 347-349 microconídios tuberculados, 347-348f, 347-349 porta de entrada, 45t propriedades, 347-349 transmissão, 347-349, 512-513s
- Histoplasma duboisii*, 349-350
- Histoplasma* spp., 343t, **347-350** hábitat, 339-340t porta de entrada, 339-340t sobrevivência intracelular, 45-46 transmissão e localização geográfica endêmica, 339-340t
- Histoplasmosse, 45t, 345t, **347-350**, 512-514s, 533t, 534t, 535t achados clínicos, 347-349 histórico de caso, 525-526 na AIDS, 330-332, 331-332t teste cutâneo, 347-349 tratamento, 89-90, 347-350
- HIV. Ver Infecção por vírus da imunodeficiência humana/AIDS
- Hivíd. Ver Dideoxicitidina
- HLAs. Ver Antígenos leucocitários humanos
- Hospedeiros beco sem saída, 305-306
- HPMC. Ver Cidofovir
- HPV. Ver Papilomavírus humano
- HSV. Ver Vírus do herpes simples
- HTLV. Ver Vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV); Vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV)
- Humano(s) como hospedeiros beco sem saída de *Trichinella spiralis*, 391-392 como reservatórios de doença *Clostridium*, 46-47t *Escherichia*, 46-47t *Mycobacterium tuberculosis*, 168-169 por riquetsias, 189-190t *Shigella*, 46-47t *Vibrio cholerae*, 46-47t mordeduras, 75-76, 194-195 piolhos corporais, 190-191 *Hymenolepis nana*, 374-375, **378-379**, 519-520s
- I**
- Icterícia, diferenças de grupos sanguíneos ABO e, 456-457
- Idade infecção viral e, 234-235 resposta imune e, **404-405**
- Idiotipos de imunoglobulinas, 426-427, 429-432
- Idosos, resposta imune, **404-405**
- Idoxuridina. Ver Iododeoxiuridina
- IDU. Ver Iododeoxiuridina
- IgA. Ver Imunoglobulina A
- IgA secretória, 428-430, 431-432t, 432-433f Ver também Imunoglobulina A (IgA)
- IgA sérica, 429-430, 432-433f Ver também Imunoglobulina A (IgA)
- IgD. Ver Imunoglobulina D
- IgE. Ver Imunoglobulina E
- IgG. Ver Imunoglobulina G
- IgM. Ver Imunoglobulina M
- Ignorância clonal, 466-467
- Iguana, como reservatório de *Salmonella*, 147-148
- Ilhas de patogenicidade no genoma bacteriano, 46-49
- Imipenem, **80-81** estrutura, 82-83f gentamicina e, 154-155 mecanismo de ação, 80-81t para infecção por *Enterobacter*, 154-155
- Impetigo, 110, 115-116, 115-116t, 120-121t, 121-122
- Imunidade, 41-42, **396-400** adquirida (específica), 41-42, **66-68**, **400-403** ativa, 66-68, **402-403** características importantes da, 398-400t células apresentadoras de antígeno na, 400-402, 402-403f componentes da, 396-397t contra vírus, 234-236 passiva, 66-67, **402-403** passiva-ativa, 402-403 ativa, **66-68**, **402-403**, 436 características, 402-403t definição de, 402-403 vacinas bacterianas e, **102-104** vacinas virais e, 234-235, 249-250 vantagens e desvantagens da, 402-403t base celular da, **406-425** coletiva, 235-236, 250-251 contra vírus, 234-236 diversidade na, 396 em infecções virais, 396-398, 398-400f específica Ver Imunidade adquirida (específica)
- função da, 396 idade e, 398-400 inata (natural), 41-42, 62-63, **63-67**, **398-402** características da, 398-400t categorias da, 62-63 células apresentadoras de antígeno na, 400-402, 402-403f células *natural killer* na, 398-401 componentes da, 396, 396-397t, 398-400, 398-401t febre na, 66-67, 398-401t, 422-423, 422-423t funções da, 398-401 membranas mucosas na, 62-63, 63t pele na, 62-63, 63t receptores de reconhecimento de padrão na, 398-402 resposta da fase aguda, 400-402 resposta inflamatória, **63-67**, **63-64f** resposta precoce à infecção bacteriana, 63f inespecífica Ver Imunidade, inata (natural) mediada por anticorpos (humoral), 41-42, 63f, 67-68, 67-68t, **397-398**, 397-398t, 400-402, **435-436** características importantes, 396 células B na, 396, 396-397f, 397-398, 397-398t, 399f células T na, 396-398, 396-397f, 396t, **416-418** células Th-2 na, 409-410 citocinas na, 420-421, 421-422t componentes da, 396-397t contra vírus, 234-236 especificidade da, 396 na infecção viral, 396-398, 398-400f receptores de reconhecimento de padrão e, 398-401 resposta primária na, 66-67, 435-436, 451 resposta secundária na, 435-436 testes para avaliação da, **436** mediada por células, 41-42, 275-276, 396-398, 411-412 adjuvantes e, 463-464 características importantes da, 396 células T na, 396-398, 396-397f, 397-398t células Th-1 na, 409-410 células tumorais e, 396, 396-397f, 474-475 componentes da, 396-397t contra vírus, 234-236 em HIV, 327-328 especificidade da, 396 na infecção fúngica, 339 na infecção viral, 396-397, 398-400f, 410-411 na toxoplasmose, 366-367 receptores de reconhecimento de padrão e, 398-401 testes para avaliação da, 120-121, **444-446** memória e, 396, 398-402 *Mycobacterium tuberculosis*, 168-170 passiva, **103-104**, 235-236, **402-403**, 436 características, 402-403t contra vírus, 235-236 vacinas bacterianas e, 102-103, **103-104** vacinas virais e, 250 vantagens e desvantagens, 402-403, 402-403t passiva-ativa, **402-403** prevenção do tétano e, 133-134 vacinas bacterianas e, 102-104 vacinas virais e, 249-250 permanente, 276-279, 281-282 proteínas da superfície celular na, 408, 409-410t reconhecimento de organismo exógeno e, 396-397 resposta primária na, 427-429, 429-432t

- resposta secundária na, 428, 429-432t
tumoral, 474-475
- Imunidade adaptativa. *Ver* Imunidade adquirida
- Imunidade adquirida (específica), 41-42, **66-68**, 396-397, **400-402**
ativa, 66-67
características da, 397-398t
células apresentadoras de antígeno, 64-66, 400-402, 402-403f
componentes, 396-397t
contra vírus, 234-236
resposta anamnésica, 66-67
resposta ativa, 66-67
resposta primária, 66-67
resposta secundária, 66-67
- Imunidade ativa, **66-68**, 234-236, **402-403**, 436
características, 402-403t
definição, 402-403
vacinas bacterianas e, 102-103
vacinas virais e, 234-235, 248-250
vantagens e desvantagens, 402-403t
- Imunidade coletiva, 235-236, 250-251
- Imunidade contra *Mycobacterium tuberculosis* e, 277-278
envelope de RNA, 253-254t
panencefalite esclerosante subaguda e, 277-278, **321-322**, 321-322t
portal de entrada, 226-227t
replicação, 276-277
vacina, 273-275t, 277-278
- Imunidade de comunidade, 235-236, 251-252
- Imunidade específica. *Ver* Imunidade adquirida (específica)
- Imunidade humoral (mediada por anticorpos), 41-42, 396-397f, 397-398, **435-436**
cápsulas polissacarídicas e, 435-436
características importantes da, 396
células B na, 396, 396-397f, 397-398, 397-398t, 399f
células T na, **416-418**
células Th-2 na, 409-410
citocinas, 421-422, 422-423t
componentes da, 396t
diversidade na, 396
especificidade da, 396
induzida por vírus, 399f
memória e, 396, 398-402
receptores de reconhecimento de padrão e, 400-402
resposta primária da, 435-438
resposta secundária da, 435-436
testes de avaliação para, 436
- Imunidade inata (natural), 41-42, 62-67, 395-397
características da, 395t
categorias de, 62-63
células apresentadoras de antígenos na, 396-397, 397-398f
células *natural killer* na, 395-396
componentes da, 391-392, 391-393t, 395, 396t
febre na, 66-67, 396t, 422-423, 423-424t
funções da, 396
membranas mucosas na, 62-63, 63t
pele na, 62-63, 63t
receptores de reconhecimento de padrão na, 396-397
resposta de fase aguda, 396-397
resposta inflamatória, **63-67**
resposta precoce à infecção bacteriana, 63f
- Imunidade inespecífica. *Ver* Imunidade inata (natural)
- Imunidade mediada por anticorpos. *Ver* Imunidade humoral
- Imunidade mediada por células, **396-398**, 396-397f, 399f
adjuvantes e, 438
células T na, 396-398, 396-397f, 397-398t, 398-400t, 416-417
células Th-1, 409-410
células tumorais e, 396, 396-397f, 474-475
em infecções virais, 396-398, 396-397f, 397-398t, 437-438
indução da, 398-400f
na infecção fúngica, 341-342
na infecção por HIV, 161, 329-330
na legionelose, 67-68t, 161
na toxoplasmose, 365-366
na tuberculose, 168-170
receptores de reconhecimento de padrão e, 398-401
testes cutâneos para avaliação, 437-438
testes de avaliação, **437-438**
- Imunidade natural (inata), 41-42, 62-63, **63-67**, **398-402**
características, 398-400t
categorias, 62-63
células apresentadoras de antígenos na, 400-402, 402-403f
células *natural killer* na, 398-401
componentes da, 396, 396-397t, 398-400, 398-401t
febre na, 66-67, 398-401t, 422-423
funções da, 398-401
membranas mucosas na, 62-63, 63t
pele na, 62-63, 63t
receptores de reconhecimento de padrão na, 398-402
resposta de fase aguda, 400-402
resposta inflamatória, **63-67**
resposta precoce à infecção bacteriana, 63f
- Imunidade passiva, 103-104, 235-236, **402-403**, 436
vacinas bacterianas e, 102-104
vacinas virais e, 249-250
vantagens e desvantagens, 402-403t
- Imunidade passiva-ativa, **402-403**
prevenção da hepatite B e, 300-301
prevenção da raiva e, 284-285
prevenção do tétano e, 133-134
vacinas bacterianas e, 102-104
vacinas virais e, 249-250
- Imunidade tumoral, 474-475
- Imunização. *Ver* também Vacinas, passiva, 290-291
- Imunodeficiência, 41-42, 373 *Ver* também Infecção por vírus da imunodeficiência humana/ AIDS
adquirida, 41-42, 480-475
células B, 480-481
células T, 480-481
complemento na, 447, 480-481
fagócitos, 480-481
combinada severa, 477-479
congenita, 41-42, **476-481**, 477-478t
células B, 476-477, 477-478t
células B e células T combinadas, 477-480, 477-478t
células T, 476-478, 477-478t
complemento na, 477-478t, 478-480
fagócito, 477-478t, 479-481
genética, 41-42
herdada, complemento na, 447, 478-479
induzida por drogas, 41-42
na doença autoimune, 41-42
predisposição à infecção e, 67-69
quimioterapia e, 41-42
- Imunodeficiência combinada severa (SCID), **477-479**, 477-478t
associada ao X, 478-479
deficiência de adenosina desaminase na, 477-478t, 478-479
ZAP-70 na, 478-479
- Imunodifusão radial, 436, 450
- Imunoeletoforese, 436, 450-451, 452-453f
- Imunogenicidade
complexidade química-estrutural e, 404-405
determinantes antigênicos (epitopos) e, 404-405
dosagem, via, e momento de administração e, 404-405
natureza exógena e, 404-405
tamanho molecular e, 404-405
- Imunógenos, 402-404
- Imunoglobulina, 102-104, 235-236, 402-403
hepatite A, 250
hepatite B, 250
poliovírus, 290-291
raiva, 283-284
Rh(D), alto título, 457
sarampo, 276-277
tétano, 133-134
varicela-zoster, 260-261
- Imunoglobulina A (IgA), **426-427**, **427-429**
deficiência, 476-477, 477-478f
na ataxia-telangiectasia, 478-479
estrutura, 431-432f
fetal, 404-405, 436
funções, 427-429, 429-432t
isotipos e subclasses, 431-432
medida, 437-438
mudança de classe para, 431-432, 432-433f
na gripe, 273-275
na imunidade passiva, 402-403
na infecção por vírus sincicial respiratório, 279-280
no leite materno, 427
produção, 416-417
propriedades, 427t
protease, 45-46, 127-128 *Ver* também Imunoglobulina A protease
secretória, 427, 429-432t, 431-432f
soro, 427-429, 431-432f
vacinas virais e, 248-249
- Imunoglobulina A protease, 45-46, 60-61, 127-128
Haemophilus influenzae, 45-46, 158-159
na patogenicidade bacteriana, 45-46
Neisseria gonorrhoeae, 45-46, 128-129
Neisseria meningitidis, 127-128
Streptococcus pneumoniae, 45-46
- Imunoglobulina contra hepatite A, 250-251, **296**
- Imunoglobulina contra hepatite B, 250-251
- Imunoglobulina contra poliovírus, 290-291
- Imunoglobulina contra Rh(D), alto título, 457
- Imunoglobulina contra sarampo, 268-269
- Imunoglobulina contra varicela-zoster (VZIG), 260-261

- Imunoglobulina D (IgD), 426-427, 431-432
em células B, 427t, 431-432
funções, 429-432t
mudança de classe para, 432-434
propriedades, 427t
- Imunoglobulina E (IgE), **429-430**
anticorpo monoclonal, para asma, 461-462
características, 428t
em infecções por helmintos, 423-424, 429-430, 429-432t
em infecções por nematódeos, 385-386
em reações de hipersensibilidade anafilática/imediata, 429-432, 431-432t
funções, 429-432, 431-432t
importância médica da, 429-432
mudança de classe para, **432-433**, 432-433f
na anafilaxia, 429-430
na aspergilose, 354
na atopia, 460
na citotoxicidade celular mediada por anticorpos, 417-418
na dessensibilização, 461-462
na infecção fúngica, 343
na síndrome de Job, 479-480
- Imunoglobulina G (IgG), 431-432, **433-434**
ativação do complemento, 428, 438n
em ensaios de imunofluorescência, 445-446
em neonatos, 428
estrutura, 428, 429-430f
funções, 428, 431-432t
intravenosa, para doença autoimune, 472-473
isotipos e subclasses de, 428-432
medida, 429-432, 443
molécula divalente, 428
mudança de classe para, **433-434**, 434f
na artrite reumatoide, 463-464, 471-472
na citotoxicidade mediada por anticorpos, 420-421
na esclerose múltipla, 469-470
na hipersensibilidade por complexo imune, 458-459, 459-460t
na imunidade passiva, 397-398
na infecção por HIV, 329-330
na resposta primária, 435-436
na resposta secundária, 428, 431-432t, 435-436
opsonização e, 64-66, 69-70, 428, 428t
produção, 416-417
propriedades, 428t
transferência placentária, 427-429
transferência transplacentária, 428
vacinas virais e, 248-249
- Imunoglobulina M (IgM), 429-432
anticorpos como indicadores de doença, 76-78, 363
arranjo gênico, 433-434f
avidéz, 429-432
deficiência, 433-434, 476-478
em células B, 393-394, 394-395f, 397-398, 404-405t, 417-418, 417-418f, 418-419, 429-430, 431-432t
estrutura, 429-430, 432-433f
funções, 429-430, 423-424t
medida, 429-432, 443
mudança de classe por, 433-434
na aglutinação, 429-432
na artrite reumatoide, 463-464
na infecção por vírus da hepatite A, 295-296, 296t
na infecção por vírus Epstein-Barr, 261-263
na resposta primária, 428t, 429-430, 435-436
na síndrome de hiper-IgM, 434, **476-478**
produção, 416-417
propriedades, 428t
sítio de ligação do complemento da, 429-432, 438n
soro, 429-430
- Imunoglobulina(s), **426-434**
alotipos, **429-430**, 429-430n
classes, 426-427, **427-432**
de ligação ao antígeno, 426-427
deficiências seletivas, 428
diversidade de, 431-432
estrutura, **426-427**, 427-432f
cadeias polipeptídicas, 426-427
exclusão alélica e, 426-427, **434**
fragmento Fab, 428
fragmento Fc, 428
funções biológicas, 426-427
gene codificador de, **431-436**, 432-433f
ídiotipos, **429-432**
isotipos, **429-430**
medida, 435-436
mudança de classe (mudança de isotipo), **432-433**
mudança de classe, 431-433, 433-434f
na imunidade ativa, 66-67
propriedades, 427t
- Imunopatogênese, 44-45, 57-59
na coriomeningite linfocítica, 336-337
na infecção por HIV, 329-330
na infecção por vírus da dengue, 307-308
na infecção por vírus da hepatite A, 295-296
na infecção por vírus da hepatite B, 297-299
na infecção por vírus da hepatite C, 300-302
na infecção por vírus sincicial respiratório, 278-279
- Imunosupressão
anticorpos monoclonais para, 437-438, 437-438t
infecção por *Vibrio* e, 151-152
infecções oportunistas e, 437-438
na artrite reumatoide, 471-472
na prevenção da rejeição de enxertos, **437-438**
para doenças autoimunes, 471-473
tolerância e, 466-467
- Imunoterapia para câncer, 474-475
- Inalação de aerossóis, transmissão de *Coxiella burnetii* por, 190-191
- Inclusão(s)
na infecção por citomegalovírus, 260-261
na infecção por vírus da raiva, 283-284
na infecção por vírus do herpes simples, 258-259
na infecção por vírus varicela-zoster, 259-260
viral, 225-226
- Inclusões citoplasmáticas na infecção por clamídia, 172-173
- Incompatibilidade de Rh, 456-457
teste de antiglobulina (Coombs) para, 453-455
- Indinavir, 241-242t, **244-245**, 246t
mecanismo de ação, 241-242t, 244-245
para HIV, 332-333
para quimioprofilaxia, 332-333
- Infecção adquirida na comunidade, 94-95
infecção do trato urinário, 145-146
pneumonia, 86-87, 123-124
resistência a antibióticos e, 94-95
- Infecção associada a cateteres, 63t, 67-68, 67-68t, 351-352
Candida albicans, 536t, 351-352
Staphylococcus epidermidis, 115-116t, 115-117
- Infecção associada a enxerto vascular, 67-68t, 115-117
- Infecção associada a lentes de contato
Acanthamoeba, 372-373
Pseudomonas aeruginosa, 155-156
- Infecção de córnea, 155-156
- Infecção de ferimentos
Aeromonas, 192-193
Bacillus anthracis, 131-132
cirúrgica, 115-116t, 115-117
Clostridium botulinum, 134-135, 525-526
Clostridium perfringens, 134-135
Clostridium tetani, 133-134
cultura, 75-76
Erysipelothrix, 194-195
gangrena gasosa, 134-135
Pasteurella multocida, 163-164t, 166, 516-517
prevenção, 117-118
Pseudomonas aeruginosa, 155-157, 535t
histórico de caso de, 529-530
Sporothrix schenckii, 343
Staphylococcus aureus, 75-76, 113-118, 115-116t, 535t
Vibrio vulnificus, 150-151
- Infecção de herpes genital, 258-259
herpes simples, 253, 256-259
tratamento, 244-245, 258-259
- Infecção de mama, 115-116
- Infecção do trato respiratório, 141t *Ver também*
Bronquite; Resfriado comum; Faringite; Pneumonia,
bacilos gram-negativos associados a, 158-159-162
bacteriana, 158-162
Achromobacter, 192-193
Acinetobacter, 192-193
Actinobacillus, 192-193
Bordetella pertussis, 159-161, 159t
Chryseobacterium, 194-195
complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*, 172-173, 172-173t
Haemophilus influenzae, 158-159, 159t
Legionella pneumoniae, 161
Moraxella, 196
Mycobacterium tuberculosis, 167-172
Mycoplasma pneumoniae, 177-178
Nocardia asteroides, 175-176, 176t
Rhodococcus, 196
Bordetella pertussis, 141t, 159-161, 159t
fúngica
aspergilose, 354
blastomicose, 349-350
coccidioidomicose, 346-348
criptococose, 352-354
histoplasmose, 347-349
paracoccidioidomicose, 349-350
Penicillium marneffei, 355
Haemophilus, 141t, 158-159, 159t
helmintos
Paragonimus westermani, 382-383

- Legionella*, 141*t*, 159*t*, 161-162
pneumocócica, 120-121*t*, 150-151
por protozoários
 Pneumocystis carinii, 366-368
superior, 290-291
 adenovírus, 267-268
 coronavírus, 280-281
 rinovírus, 291-292
 vírus coxsackie, 290-291
 vírus da parainfluenza, 278-279
 vírus sincicial respiratório, 278-279
viral
 adenovírus, 267-268
 coronavírus, 280-281
 gripe, 271-273
 hantavírus, 334-335
 vírus coxsackie, 290-291
 vírus da caxumba, 277-279
 vírus da parainfluenza, 278-279
 vírus da rubéola, 281-282
 vírus do herpes simples 1, 272-274*t*
 vírus do sarampo, 277-278
 vírus Epstein-Barr, 272-274*t*
 vírus sincicial respiratório, 278-279,
 477-479
 vírus varicela-zoster, 259-260
Infecção do trato respiratório inferior. *Ver* Pneu-
monia
Infecção do trato respiratório superior,
290-291
 adenovírus, 267-268
 coronavírus, 280-281
 rinovírus, 291-292
 vírus coxsackie, 290-291
 vírus da parainfluenza, 278-279
 vírus sincicial respiratório, 278-279
Infecção endêmica, definição, 42-43
Infecção genital por clamídia, incidência de,
110-111*t*
Infecção gonocócica disseminada, 129-130
Infecção hospitalar, 94-95
 em bebês, vírus sincicial respiratório,
 278-279
 Escherichia coli, 145-146
 Klebsiella-Enterobacter-Serratia, 153-154
 Proteus-Providencia-Morganella, 154-155
 Pseudomonas aeruginosa, 155-156
 resistente a antibióticos, 94-95
 Staphylococcus aureus, 113-114
Infecção latente, 225-226
 citomegalovírus, 260-261
 herpesvírus, 256-257
 vírus do herpes simples, 256-257
 vírus Epstein-Barr, 261-262
 vírus varicela-zoster, 259-260
Infecção pelo verme da Guiné, 385-386, 386*t*,
393-394
Infecção pneumocócica. *Ver* *Streptococcus pneu-*
moniae
Infecção por carrapato *Dermacentor* transmitida
por
 erlichiose, 194-195
 febre do carrapato do Colorado, 306-307
 febre maculosa das Montanhas Rochosas,
 189-190
Infecção por verme parasita hepático da Ásia,
382-383
Infecção por vírus da imunodeficiência humana/
AIDS, 324, **325-333**, 480-481
 abscesso cerebral na, 331-332*t*
 achados clínicos, 329-332
 aciclovir na, 241-243
 angiomatose bacilar na, 193-194
 carga viral na, 330-332
 células T auxiliares e, 325-326
 células T CD8 na, 328-330
 coinfecção com hepatite C, 302-303
 coinfecção com hepatite G, 303-304
 como superantígeno, 328-329
 complexo associado a AIDS (ARC) na,
 241-243
 comprometimento neurológico na, 330-332
 diagnóstico, 330-332
 dificuldade no estágio adulto, 330-332
 ensaio de *Western blot* para, 330-332,
 454-455, 454-455*f*
 diagnóstico laboratorial, 330-332
 diarreia na, 331-332*t*
 ensaio de *Western blot*, 330-332, 454-455,
 454-455*f*
 epidemiologia, 327-329
 esplenomegalia, 331-332*t*
 foscarnet para, 243-244
 ganciclovir na, 241-243
 genes, 327*t*
 genes regulatórios, 325-326
 genoma, 327-328*f*
 genoma diploide, 325-326
 hepatite C e, 302-303
 hepatite G e, 303-304
 imunidade, 328-330
 imunidade mediada por células e, 325-326,
 328-329
 imunologia, 329-330
 incidência, 254-255, 254-255*t*, 328-329
 infecção oportunista na, 325-326, 328-332,
 331-332*t*, **352-354**, 480-481
 candidíase, 325-326, 330-333, 331-332*t*,
 480-481
 citomegalovírus, 241-243, 261-262,
 330-332, 331-332*t*
 criptococose, 352-354
 criptosporidiose, 330-332
 ensofagite, 331-332*t*
 estrongiloidíase, 391-392
 fúngica, **352-355**
 herpes zoster, 330-332, 331-332*t*
 herpesvírus, 331-332*t*, 480-481
 histoplasmose, 330-332
 histórico de caso de, 525-526
 isoporose, 373
 leucoencefalopatia multifocal progressiva,
 331-332*t*
 leucoplaquia pilosa (vírus Epstein-Barr),
 262-263, 331-332*t*
 meningite, 331-332*t*
 microsporidiose, 373
 Mycobacterium avium-intracellulare,
 330-332, 480-481
 Mycobacterium tuberculosis, 330-332
 parvovírus B19, 270
 Penicillium marnieffei, 355
 pneumonia por *Pneumocystis carinii*,
 330-332, 331-332*t*, **363-365**, 480-481
 prevenção, 332-333
 retinite, 331-332*t*
 Salmonella, 331-332*t*
 sarampo, 276-277
 sarcoma de Kaposi, **262-264**, 330-332,
 331-332*t*
 toxoplasmose, 330-332
 tuberculose, 330-332, 331-332*t*
infecções perinatais, 227*t*
inibidores de protease, 244-245, 327-328*f*,
331-333
Mycobacterium avium-intracellulare na,
330-332
Mycobacterium tuberculosis na, 330-332
 nódulos subcutâneos na, 331-332*t*
 patogênese, 328-330
 pneumonia por *Pneumocystis carinii* na,
 330-332, 364-365
 porta de entrada, 226-227*t*
 prevenção, 332-333
 progressão da infecção, 329-330*f*
 proporção CD4:CD8 na, 417-418, 438,
 454-455
 proteínas, 327*t*
 proteínas estruturais, 325-326
 quimioprofilaxia contra, 246*t*, 332-333
 resposta imune a, 329-330
 set point viral na, 330-332
 terapia antirretroviral, **244-245**, 331-332
 transmissão, 43-44, 44-45*t*, 327-329
 tratamento, 243-245, 331-333
 uso de drogas IV e, 328-329
Infecção por vírus lentos, 229-230
Infecção(s), 41-42
 agentes, 13, 13-14*t*
 anaeróbia, 111-112
 anaeróbia mista, 119-121
 assintomática, 41-42, 59-60
 associada a lentes de contato, 155-156,
 368-369
 bacteriana
 aguda, estágios da, 57-59
 assintomática, 41-42, 58-60
 causa de, postulados de Koch para, 58-60
 diagnóstico de (*Ver* diagnóstico laborato-
 rial *sobre* doenças de *patógenos específicos*)
 estágios de, 42-43
 latente, 57-61
 patogênese, 41-60
 período de incubação de, 57-61
 período de recuperação de, 63
 período específico de doença, 60-61
 período prodromico de, 60-61
 subclínica, 42-44
 bacteriana mais comum, 110-111*t*
 condições predisponentes, 63*t*, 67-68*t*
 de ferida aberta, 75-76
 definição, 42-43, 59-60
 endêmica, 42-43, 58-60
 epidêmica, 42-43, 58-60 *Ver também*
 Epidemia(s)
 estágios da doença, 57-59
 ferida cirúrgica, 75-76
 inaparente, definição, 42-43, 59-60
 oportunistas, **347-352**
 pandêmica, 42-43, 58-60
 período de incubação, 57-59
 próteses e, 44-45, 114-116*t*, 115-117,
 172-173
 recorrente, 478-480
 sistêmica, 53*t*
 transmissível, 42-43, 59-60
 viral
 período específico de doença, 225-226
Infecção(s) bacteriana(s)
 anaeróbia, **111-112**
 diagnóstico laboratorial de, 112
 mista, 119-120
 tratamento de, 112

- associada ao câncer, 57-59
 diagnóstico, 71-77
 abordagem geral para, 71-73t
 quando a cultura é negativa, 71-73t
 doenças autoimunes e, 468-469, 468-469t
 mais comuns nos EUA, notificáveis, 110, 111-112t
 mecanismos de defesa do hospedeiro contra, essenciais, 67-68, 67-68t
 resposta granulomatosa a, 62-63
 resposta inflamatória a, 63-67, 63-64f
 resposta piogênica a, 60-61
 resposta precoce a, 62-63, 63f
- Infecções anorretais, gonocócicas, 129-130
- Infecções articulares
 articulações naturais,
 Borrelia burgdorferi, 182-183
 Neisseria gonorrhoeae, 129-130
 Staphylococcus aureus, 115-116
 articulações prostéticas,
 complexo *Mycobacterium fortuitum-chelonae*, 172-173
 Staphylococcus epidermidis, 115-117
- Infecções assintomáticas, 42-43, 59-60
- Infecções associadas a dispositivos prostéticos
 Mycobacterium fortuitum-chelonae, 172-173
 Staphylococcus epidermidis, 115-117
- Infecções associadas a trauma mandibular, *Actinomyces israelii*, 63t
- Infecções bacterianas, piogênicas
 estreptocócicas, 119-120, 120-121t
 mecanismos de defesa do hospedeiro contra, 67-68, 67-68t
 recorrentes na imunodeficiência, 476-477
 resposta inflamatória a, 63-64, 63-64f
- Infecções cutâneas, 115-116t *Ver também* Celulite
 dermatófito *Ver* Dermatofitoses
 diabetes melito e, 66-67
 estreptocócicas, 119-120
 mupirocina para, 117-118
Staphylococcus aureus, 115-117
 mupirocina para, 117-118
- Infecções de feridas cirúrgicas, 115-116t, 115-117
- Infecções do trato urinário, 63t, 74-75, 121-122, 141t
 ácido nalidíxico para, 87-88
 adenovírus, 267-268
 bacilo gram-negativo, 140-141, 142t
Candida albicans, 66-67
 cultura de urina em, 74-75
Enterobacter, 142-143t
Enterobacter cloacae, 142t
Enterobacter faecalis, 38-39, 120-121t, 535t
 enterocócicas, 121-122
Escherichia, 142-143t
Escherichia coli, 38-40, 58-60t, 66-67, 74-75, 140-141, 142t, 145-146, 145-147, 535t
Klebsiella pneumoniae, 142t, 163-164
Proteus, 74-75, 142-143t
Proteus mirabilis, 142t
Pseudomonas aeruginosa, 142t, 155-156
 quimioprofilaxia contra, 90-91t, 146-147
 recorrentes, 39-40
Serratia, 142-143t
Serratia marcescens, 142t
Staphylococcus saprophyticus, 114-116t, 118-119
- tratamento
 norfloxacina para, 117-118
 trimetoprim-sulfametoxazol para, 87-88, 117-118
 trimetoprim-sulfametoxazol para, 87-88
- Infecções dos pés, 66-67
- Infecções epidêmicas
 recorrentes, 217-218
- Infecções nas unhas, dermatófito, 89-90, 344-345
- Infecções oculares, 125 *Ver também* conjuntivite; ceratite; ceratoconjuntivite
- Infecções pandêmicas, 42-43
 cólera, 150-151
 gripe, 271-275
- Infecções perinatais, 227t
- Infecções periodontais, *Porphyromonas*, 196
- Infecções vasculares, 68-69
- Infertilidade
 caxumba e, 277-278
Chlamydia trachomatis e, 186-187
Neisseria gonorrhoeae e, 129-130
- Infliximab
 ativação de tuberculose latente, 170-171
 para doenças autoimunes, 437-438t
- Influenzavírus, 271-276, 494-495s
 alterações antigênicas, 270, 273-275f
 antigenicidade, 270
 antígenos grupos-específicos, 270
 antígenos tipo-específicos, 270
 características, 223t, 494-495s
 complementaridade na replicação do genoma viral, 210-212t
 de animais, 272-274
 derivas antigênicas, 270
 envelope de RNA, 253t
 epidemias em escala mundial, 270
 espícula de hemaglutinina, 270
 genoma de polaridade negativa, 270
 inibidores para, 273-275
 neuraminidase, 270
 nomenclatura, 271-273
 porta de entrada, 45t, 226-227t
 propriedades clínicas, 272-274t
 replicação, 272-274
 RNA polimerase, 270
 vacina, 273-275
- Influenzavírus A, 271-273, 272-274t
 epidemias/pandemias, 246t, 272-274
 fármacos antivirais para, 273-275
 quimioprofilaxia contra, 246t
- Influenzavírus B
 epidemias/pandemias, 272-274
 fármacos antivirais para, 273-275
 síndrome de Reye e, 273-275
- Inibição da acetilcolina pela toxina botulínica, 51-53, 53t, 132-133t, 133-134
- Inibição por contato, perda, na transformação maligna, 310
- Inibidores de fusão para HIV, 335-336
- Inibidores de protease, 209-210
 deposição anormal de gordura com, 244-245, 332-333
 efeitos colaterais, 244-245, 332-333
 para infecção por HIV, 243-245, 327-328f, 331-333
 para quimioprofilaxia, 332-333
 resistência de HIV a, 331-333
- Inibidores dos receptores de leucotrienos para asma, 461-462
- Inibidores não nucleosídicos de transcriptase reversa
 mecanismo de ação, 243-244
 para infecção por HIV, 243-244, 331-332
- Inibidores nucleosídicos,
 para doenças autoimunes, 472-473
 para hepatite, 300
 para herpesvírus, 240-244
 para HIV, 243-244, 331-332
 para retrovírus, 240-244
- Injectossomo, 50-51
- Inositol trifosfato, 409
- Inseto reduvídeo, tripanossomíase transmitida por, 358-359t, 367-368, 368-369f, 534t
- Insetos, doenças bacterianas transmitidas por, 48-49t, 524-525t
 doenças virais transmitidas por, 226-227
- Insônia familiar fatal, 321-322t, 323
- Integrase
 de HIV, 324
 HTLV, 291-292
- Integrinas
 ativação de quimiocinas na, 424-425
 na fagocitose, 64-66, 69-70
- Intensificação pelo frio do crescimento de *Listeria monocytogenes*, 137-138
- Interação antagonista de antibióticos, 99-100
- Interação sinérgica de antibióticos, 99-100
- Interferon alfa, 232-234, 424-425
 para condiloma acuminado, 233-234, 269-270
 para hepatite B, 245, 298-301
 para hepatite C, 233-234, 245
 para hepatite D, 302-303
 para infecção por herpesvírus 8 humano, 257t, 264
 para infecção por papilomavírus humano, 269-270
 para sarcoma de Kaposi, 233-234
 recombinante, 245
- Interferon alfa recombinante, 245
- Interferon beta, 232-233, 423-424
- Interferon gama, 423-424t, 426-427
 atividades de macrófagos e, 409-410t, 419-420
 deficiência na síndrome de Jó, 479-480
 em reações de hipersensibilidade tardia, 415-416
 funções, 409-410, 409-410t
 para doença granulomatosa crônica, 233-234, 479-480
 produção, 408t, 409
- Interferon peguilado (Peg-intron), 245
- Interferon(s), 232-234, 245, 396t, 424-425
 ação, 233-234f
 alfa, 232-234, 424-425
 para condilomas acuminados, 233-234, 268-269
 para hepatite B, 297-299
 para hepatite C, 301-302
 para hepatite D, 301-302
 para infecção por herpesvírus 8 humano, 256-257t, 262-263
 para infecção por papilomavírus humano, 268-269
 para sarcoma de Kaposi, 233-234
 recombinante, 245
 atividade de macrófagos e, 404-405t, 419-420

- beta, 232-234
 para esclerose múltipla, 469-470
 deficiência do receptor, 480-481
 efeito antiviral, **232-234**
 em reações de hipersensibilidade tardia, 416-417
 funções, 404-405, 404-405t
 gama, 423-424t, 424-425
 indução, 233-234f
 mecanismo de ação, 232-233, 241-242t
 na doença granulomatosa crônica, 233-234, 479-480
 na imunoterapia contra câncer, 474-475
 para hepatite C, 300-301
 para leucemia de células pilosas, 233-234
 para sarcoma de Kaposi, 233-234
 peguado, 245
 produção de, 402-403t, 404-405
 terapia, 232-234
 terapia combinada com ribavirin e,
- Interleucina(s), 393-394
 indução, receptores de reconhecimento de padrão e, 396-397
 na imunidade mediada por células, 393-394
 na imunoterapia contra câncer, 474-475
 na mudança de classe de imunoglobulinas, 434
- Interleucina-1, 55-56t, 422-423, 423-424t
 como pirogênio endógeno, 422-423, 423-424t
 efeito de superantígenos na, 415-416
 indução, receptores de reconhecimento de padrão e, 396-397
 na anergia clonal, 466-467
 na ativação de células T, **422-423**, 423-424t
 na fagocitose, 64-66
 na imunidade mediada por células, 393-394, 395f
 na resposta de fase aguda, 396-397
 na resposta imune à infecção bacteriana, 63f
 no choque séptico, 55-56
 produção de macrófagos, 419-420, 419-420t
- Interleucina-2, **422-423**, 423-424t
 ativação, 409
 efeito de superantígenos na, 415-416
 HTLV e, 283-285
 na anergia clonal, 466-467
 na ativação de células B, 416-419, 422-423, 423-424t
 na ativação de células T, 402-403, 404-405t, 406-408f, 408-409, 416-417, 422-423, 423-424t
 na imunidade mediada por anticorpos, 393-394
 na imunidade mediada por células, 393-394, 394-395f
 na reação de hipersensibilidade tardia, 416-417
 receptor
 anticorpos monoclonais contra, 477-478t
 defeito na imunodeficiência combinada severa, 477-478t
- Interleucina-3, células tronco e, 424-425
- Interleucina-4, 422-424, 423-424t
 em infecções por nematoides, 381
 mudança de classe de imunoglobulinas e, 434
 na ativação de células B, 402-405, 404-405t, 416-419, 416-417f, 422-423, 423-424t
 na imunidade mediada por anticorpos, 393-394, 394-395f
- Interleucina-5, 422-424, 423-424t
 em infecções por nematoides, 381
 mudança de classe de imunoglobulinas e, 434
 na ativação de células B, 393-394, 416-419, 416-417f
 na imunidade mediada por anticorpos, 393-394, 394-395f
 no crescimento e diferenciação de eosinófilos, 422-423
- Interleucina-6, 423-424
 indução, receptores de reconhecimento de padrão e, 396-397
 na resposta de fase aguda, 63f, 63-64, 396-397
- Interleucina-8, 68-69, 424-425t
 efeito em leucócitos polimorfonucleares, 424-425
 efeito em macrófagos e monócitos, 424-425
 indução, receptores de reconhecimento de padrão e, 396-397
 na artrite reumatoide, 471-472
 na fagocitose, 64-66
 na resposta de fase aguda, 63-64
 na resposta precoce à infecção bacteriana, 63f, 396-397
 produção de macrófagos, 419-420, 419-420t
- Interleucina-10, 423-424
- Interleucina-12, 423-424
 células Th-1 e, 423-424
 deficiência de receptor, 477-478
 eixo interferon gama, 423-424
 na resposta de hipersensibilidade tardia, 416-417
 vírus do sarampo e, 427
- Interleucina-13, 423-424
- Intermediário reativo do nitrogênio, 64-66
- Intermediário reativo do oxigênio, 64-66
- Intoxicação alimentar (gastrenterite), 51-52t, 115-117
Bacillus cereus, 132t
 causas bacterianas, 46-47t, 51-54
Clostridium perfringens, 132-133t
 induzida por exotoxina, 51-52t, 51-54
Listeria monocytogenes, 138-139
 prevenção, 132-133t
Staphylococcus aureus, 58-60t, 114-116t, 115-117
- Intumescimento capsular (teste de Quellung), **75-76**
- Invasinas, 46-49
- Invírase. Ver Saquinavir
- Iodo para esterilização/desinfecção, 107-108
- Iododeoxiuridina, 241-242t, **243-244**
 estrutura, 241-242f
 mecanismo de ação, 241-242t, 243-244
 replicação de vírus tumorais induzida por, 314
- Iodóforos para esterilização/desinfecção, 107-108
- Iodoquinol para amebíase, 356-357
- Íon hipoclorito na fagocitose, 64-66, 69-70
- Íons metálicos, resistência a, 96
- IPV (vacina inativada contra pólio), 289
- Isoniazida, 170-171
 atividade antibacteriana, 89-90
 doença autoimune e, 470-471
 eficácia, 170-171
 estrutura, 89-90f
 hepatotoxicidade, 89-90, 170-171
 mecanismo de ação, 80-81t
 neurotoxicidade, 89-90
 para quimioprofilaxia, 170-171
 para tuberculose, 170-171
 piridoxina e, 89-90
 resistência, 171-172
 resistência a, 94-96t, 96-97
 mecanismos de, 94-96t
 organismos que possuem, 94-96t
Isospora belli, 354t, 369-370, 507-508s
 Isosporose, 354t
- Isotipos de imunoglobulinas, 429-432
- Itraconazol, 88-89
 mecanismo de ação, 88-89
 para blastomicose, 89-90
 para esporo tricoce, 342-343
 para histoplasmose, 89-90, 345
 para infecção por *Pseudallescheria boydii*, 351-352
 para infecção por *Penicillium marneffei*, 351-352
 para paracoccidiodomicose, 347-348
- IUDR. Ver Iododeoxiuridina
- Ivermectina, infecções por nematoides, 381-382t, 387
- Ixodes dammini* (*Ixodes scapularis*)
 babesiose transmitida por, 368-369
 doença de Lyme transmitida por, 182-183
 erlichiose transmitida por, 194-195
Ixodes spp. Ver Carrapatos
- J**
- Janus quinase 3, na imunodeficiência combinada severa, 478-479
- K**
- Kaletra. Ver Lopinavir
- Kingella*, 140-141n, 193-194t
- Kingella kingae*, 195
- Klebsiella ozaenae*, 153-154
- Klebsiella pneumoniae*, 490-491s
 características, 490-491s
 cultura de escarro, 73-74, 153-154
 diagnóstico laboratorial, 72-74, 142t, 153-154
 doenças, 153-154
 fator de virulência, 49-50t
 fermentação de lactose, 142t
 hábitat, 490-491s
 hemocultura, 71-72
 infecção do trato urinário, 142t, 153-154
 motilidade como critério diagnóstico para, 142
 reações de ágar ureia, 143-144b
 transmissão, 490-491s
- Klebsiella rhinoscleromatis*, 153-154
- Klebsiella* spp., 36t, 153-155
 antígeno K, 141
 antígenos, 141
 coloração de Gram, 110-111t
 contaminação de suprimentos de água por, 142-143, 153-154
 doenças, 153-154
 fermentação de lactose, 142-143t
 infecção do trato urinário, 142-143t
 pneumonia, 142-143t
 reações de ágar triplice açúcar-ferro, 143-144t
 resistência a antibióticos, 142-143
 saúde pública e, 129-130
- Kuru, 322-323

L

- Lactobacillus rhamnosus* para diarreia hospitalar em crianças pequenas, 90-92
- Lactobacillus* spp., 193-194t, 195
como membros da microbiota normal, 38-39t, 39-40
- Lactoferrina, 398-401t
na fagocitose, 64-66
- Lagartixas como reservatórios de *Salmonella*, 147-148
- Lamivudina, 241-242t, 244-245, 246t
efeitos colaterais, 243-244
mecanismo de ação, 241-242t, 243-244
para hepatite B, 300
para infecção por HIV, 331-332
para quimioprofilaxia, 246t, 332-333
- Laringite, vírus da parainfluenza, 253-254, 272-274t, 278-279
- Laringotraqueobronquite aguda (crupe), por vírus da parainfluenza, 253-254, 272-274t, 280-281
- Larva migrans
cutânea, 385-386t, 394, 534t
visceral, 385-386t, 394, 533t
- Larva migrans visceral, 381-382, 382-383t, 390-392, 533t
achados clínicos, 394-395
cegueira e, 394-395
eosinofilia na, 394-395-395
granuloma na, 394-395
hipergamaglobulinemia na, 394-395
tratamento, 394-395
- Larvas
doenças causadas por, 393-395
filariformes, 385-386, 387t, 388f, 389-391
rabitiformes, 385-386, 387t, 388f
- Larvas espargano, 377
- Larvas filariformes, 386t, 388f, 391-392
- Larvas rabditiformes, 385-386, 387t, 388f
- Lecitinasase, 132-133t
como exotoxina, 51-53t, 51-54
- Lectina de ligação à manana (MBL), 400-402, 446f
- Legionella bozemanii*, 161
- Legionella micdadei*, 161
- Legionella pneumoniae*, 19-20t
- Legionella pneumophila*, 159t, 161-162, 492-493s, 534t
características, 492-493s
cultura, 73-74t, 162
doença Ver Doença dos legionários
identificação, 19-20t
imunidade mediada por células contra, 67-68t, 161
pneumonia, 159t
transmissão, 45-46t
- Legionella* spp., 161-162
coloração de Gram, 110-111t
cultura de escarro, 73-74
em fontes ambientais de água, 161
enzimas degradativas, 46-49
sobrevivência intracelular, 46-47
- Legionelose. Ver Doenças dos legionários
- Leishmania* (spp.), 357, 357-359t, 370-371
amastigotas em, 370-371, 371
- Leishmania braziliensis*, 357-359t, 371, 517-518s
- Leishmania donovani*, 357-359t, 371, 517-518s, 534s
amastigotas, 368-369f, 370-371
- características, 517-518s
doença Ver Calazar (leishmaniose visceral)
mosquito-pólvora como vetor de, 370-371
transmissão, 370-371
- Leishmania mexicana*, 357-359t, 371, 517-518s
- Leishmania tropica*, 357-359t, 371, 517-518s
- Leishmaniose, 357-358t, 370-371, 534t
cutânea, 357-358t, 371
mucocutânea, 357-358t, 371
subcutânea, 357-358t
visceral Ver Calazar (leishmaniose visceral)
- Leite
contaminação bacteriana, 46-47t, 168-169t
Brucella, 163-164
Campylobacter, 151-152
Coxiella, 190-191
Listeria monocytogenes, 137-138
Mycobacterium bovis, 168-169
pasteurização, 171-172
- Leite materno
anticorpos no colostro, 66-67, 402-405
citomegalovírus no, 44-45t
HIV no, 327-328
IgA transmitida no, 66-67, 402-405
Staphylococcus aureus no, 44-45t
vírus tumorais no, 315-316
- Lentivírus, 222-224
- Lepra tuberculóide, 173-174, 173-174t
- Leptospira interrogans*, 183-184, 500-501s, 535t
características, 500-501s
doença, 180-181t Ver também Leptospirose
morfologia, 180-181t
testes sorológicos, 180-181t
transmissão, 45-46t, 180-181t
- Leptospira* spp., 183-184
coloração de Gram, 110, 110-111t
- Leptospirose, 36t, 45-46t, 533t, 533t, 535t
diagnóstico laboratorial, 76-77
patogênese, 500-501s
penicilina G para, 180-181t, 500-501s
prevenção, 500-501s
tratamento, 180-181t, 500-501s
- Lesão por agulha
profilaxia contra HIV após, 246t, 332-333
vacina contra hepatite B após, 249-250, 300-301
- Lesão por queimadura, infecção, *Pseudomonas aeruginosa* em, 67-68t
- Lesões
exsudativas, 168-169
granulomatosas, 168-169
- Lesões genitais, 257-258t
- Lesões por compressão, crescimento de anaeróbios e, 111-112
- Lesões por socos, 38-39
- Leucemia
HLTV e, 253-254, 284-287, 315-316
neutropenia com, 480-481
- Leucemia/linfoma de células T, adultos, HTLV e, 253-254, 286-287, 315-316
- Leucocidina P-V, 115-116
- Leucocidinas na patogenidade bacteriana, 45-46, 115-116
- Leucócitos nas fezes, 142t
- Leucócitos polimorfonucleares, 424-425
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva, 321-322
na AIDS, 331-332t
na infecção por vírus JC, 317-318
- Leucopenia
na febre tifoide, 64-66, 147-148
na infecção por HIV, 329-330
no calazar, 370-371
- Leucoplaquia pilosa
na infecção por HIV, 330-332, 331-332t
vírus Epstein-Barr e, 262-263
- Leucotrieno(s), 421-422
em reações de hipersensibilidade imediata (anafilática), 459-460
na resposta inflamatória, 63-64, 68-69
- Levedura(s), 339. Ver também Fungos
como membros da microbiota normal, 37-38t
em macrófagos, na histoplasmose, 347-349, 347-349f
em micoses oportunistas, 351-352-354
em micoses sistêmicas, 351-354
tamanho, 17f
- LFA-1
na ativação de células B, 420-421
na ativação de células T, 411-413
na fagocitose, 64-66
- Liberação de antígenos sequestrados, doenças autoimunes e, 469-470
- Ligante de CD40
na anergia clonal, 466-467
na ativação de células B, 416-417, 417-418f
na mudança de classe de imunoglobulinas, 434
na síndrome de hiper-IgM, 476-478
- Ligante Fas-Fas, 416-417
- Linezolid, 86-87
atividade de utilidade clínica, 84-85t
inibição da síntese proteica, 83-85t
mecanismo de ação, 80-81t, 83-85t
para infecção enterocócica resistente à vancomicina, 123-124
- Linfadenopatia
na brucelose, 163-164
na doença de Chagas, 368-369
na doença do sono, 369-370
na doença do soro, 462-463
na faringite estreptocócica, 121-122
na febre da arranhadura do gato, 193-194
na filariose, 391-393
na infecção por HIV, 331-332t
na mononucleose infecciosa, 262-263
na peste, 165
na sífilis, 179-180
na tularemia, 163-164
no cancroide, 195
- Linfangite estreptocócica, 121-122
- Linfócito(s). Ver também Células B (linfócitos B); Células T (linfócitos T)
citocinas que afetam, 422-424
derivado do timo, 406-407
infiltrantes de tumores na imunoterapia contra câncer, 474-475
intraepitelial, 406-407
- Linfócitos infiltrantes de tumores, na imunoterapia contra câncer, 474-475
- Linfócitos intraepiteliais, 398-401
- Linfócitos T citotóxicos, 235-236, 397-398
- Linfocitose
na coqueluche, 54-55, 159-160
na mononucleose infecciosa, 262-263
- Linfogranuloma venéreo, clamidial, 186t, 186-187
- Linfoma
anticorpos monoclonais para, 443t
de Burkitt, 256-257, 261-263, 316-317

- herpesvírus e, 317-318
 HIV/AIDS e, 480-481
 HTLV e, 284-285, 315-316
 tecido linfóide associado à mucosa (MALT), 57-59
 vírus Epstein-Barr e, 256-257, 261-263, 316-317
- Linfoma de Burkitt, 254-255, 262-263, 316-317
- Linfoma de tecido linfóide associado à mucosa (MALT), 152-153
- Linfoma MALT (tecido linfóide associado à mucosa), 152-153
- Linfoma não Hodgkin, anticorpos monoclonais para, 443t
- Linfoma/leucemia de células T de adultos, vírus linfotrópico de células T humanas em, 253-254, 253-254t, 284-287, 314-316
- Linfopenia, 478-479
- Linfotóxina (fator β de necrose tumoral), 426-427
 genes codificadores, 439-440, 440-441f
- Linhagens de HIV com tropismo por células T, 327
- Linhagens de HIV com tropismo por macrófagos, 327
- Linhagens de *Neisseria gonorrhoeae* produtoras de penicilinase, 129-130
- Lipase
 na fagocitose, 64-66
 produção por *Staphylococcus aureus*, 115-116
- Lípido A, 20-22, 25, 55-56, 60-61
- Lipodistrofia, inibidores de protease e, 244-245, 332-333
- Lipooligossacarídeo, *Neisseria gonorrhoeae*, 126-129
- Lipopolissacarídeo(s), 20-22, 25, 55-56
 ativação do complemento e, 445-446, 446f
 estrutura, 20-22, 20-22f
 na ativação de macrófagos, 419-420
Neisseria meningitidis, 126-128
 no choque séptico, resposta imune e, 400-402
 purificado, reprodução dos efeitos de endotoxinas com, 56-57
- Líquido amniótico
 parvovírus B19 no, 270
 vírus da rubéola no, 282-283
- Lise
 complemento e, 445-447
 na hipersensibilidade citotóxica, 461-463, 462-463f
- Lisogenia
 como modelo da integração de vírus tumorais, 314-315, 314-315t
 viral, 212-215, 213, 215f, 214f, 215f
- Lisossomo, 13-14t, 14-15, 46-47
 na fagocitose, 65-66, 69-70
- Lisozima, 19-20, 25-26, 398-401t
 na doença de Chédiak-Higashi, 482
 na fagocitose, 64-66
- Listeria monocytogenes*, 137-139, 486s, 533t
 arranjo em forma de L, 137-138
 arranjo em forma de V, 137-138
 características, 486s
 como patógeno intracelular, 63-64, 138-139
 crescimento, intensificação pelo frio, 137-138
 diarréia, 46-47t, 138-139
 doenças, 136-137t, 137-138
 tratamento de, 138-139
- foguetes de actina, 46-49
 hábitat, 486s
 imunidade mediada por células contra, 67-68t
 invasão de células, 46-49, 138-139
 listeriolisina O, 44-45t, 138-139
 movimentação em cambalhota, 137-138
 patogênese, 136-137t
 resistente a antibióticos, 138-139
 sépsis causada por, 48-49t
 transferência placentária, 44-45t, 137-138, 227n
 transmissão, 44-45t, 46-47t, 486s
 transplacentária, 137-138, 227n
 vertical, 44-45t
- Listeria* spp., 36t, 132t
 coloração de Gram, 110-111t
 sobrevivência intracelular, 46-47
- Listeriolisina O, 44-45t, 138-139
- Listeriose, 44-45t, 137-139, 227n
- LMP. Ver Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- Loa loa*, 391-394, 522-523s
 características, 522-523s
 doença Ver Loíase
 microfilárias, 391-392f, 393-394
 transmissão, 522-523s
- Loa* spp., 385-386, 386t, 387t
- Loíase, 386t, 391-394
 diagnóstico laboratorial, 393-394
 epidemiologia, 393-394
 patogênese, 393-394
- Loperamida para diarréia por *Escherichia*, 145-146
- Lopinavir para infecção por HIV, 332-333
- LPS. Ver Lipopolissacarídeo(s)
- LSD (dietilamida do ácido lisérgico), 341-342
- Lúpus eritematoso sistêmico, 463-464, 468t, 470-472
 complemento no, 470-471
 complexos imunes e, 471-472
 induzido por fármacos, 470-471
 radiação ultravioleta e, 469-470
- ## M
- Má absorção na giardíase, 360-361
- Má nutrição, 480-481
 deficiência de células B e, 480-481
 deficiência do complemento e, 480-481
 infecção viral e, 234-235
- Macaco(s), 227t
 febre silvestre em, 307-308t, 308-309
 herpesvírus de símios em, 317-318
 vírus B do macaco em, 335-336
 vírus da dengue, 308-309
 vírus da imunodeficiência de símios em, 327
 vírus da varíola do macaco em, 335-336t, 407-408
 vírus Marburg em, 336-337
 vírus SV40 em, 290-291, 314, 317-318
 vírus tumoral de Yaba em, 318-319
- Macrocinias, 419-420
- Macroconídios, 340-341f
 de *Histoplasma*, 347-348f, 347-349
- Macroconídios tuberculados, *Histoplasma capsulatum*, 347-348, 347-349f
- Macrófago(s), 62-63, 396-397t, 397-398, 398-401t, 402-403f, 418-420, 437-438
 alveolar, 62-63, 68-69
 ativação, 419-420
- citocinas produzidas por, 409-410, 419-420, 419-420t, 424-425, 437-438
 como células apresentadoras de antígeno, 64-66, 396, 398-400f, 398-402, 402-403f, 419-420, 419-420t
 de superfície, 398-401t
 em doenças autoimunes, 468t
 em reações de hipersensibilidade tardia, 415-416
 esporos englobados por, 347-349
 formas em levedura de *Histoplasma capsulatum* no interior de, 347-349f
 funções, 63-64
 levedura oval com brotamento no interior de, 347-349
 leveduras no interior, na histoplasmose, 347-349, 347-349f
 mediadores que afetam, 246
 na fagocitose, 63-66, 400-402, 402-403f, 418-419, 419-420t
 na imunidade mediada por anticorpos, 397-398
 na imunidade mediada por células, 397-398
 na imunidade tumoral, 474-475
 na rejeição de aloenxertos, 440-442
 na resposta imune à infecção bacteriana, 62-63, 63f
 na resposta inflamatória, 63-64, 68-69, 418-420
 origem e desenvolvimento, 408
 proteínas da superfície celular, 408, 409-410t
 proteínas de superfície, resposta imune e, 409-410t
 proteínas MHC de classe II, 408, 409-410t
- Macrófagos alveolares, 62-63, 68-69
- Macrólídeos, 85-86
- Madurella* spp., 345
- Mal da vaca louca, 320-321, 323-324
- Malária, 45t, 357-358t, 363-367, 534t, 534t
 destruição de hemácias na, 363
 ovale, 363
Plasmodium falciparum, 363-364, 534t
 histórico de caso, 528-529
 quartã, 363-364
 quimioprofilaxia, 365-366
 terçã, 363-364
 vivax, 363
- Malária maligna, 363-364
- Malária quartã, 363-364
- Malária terçã, 363-364
- Malassezia furfur*, 344-345, 345t
- Maltose, fermentação de, 28
- Manchas de Koplik no sarampo, 277-278
- Manchas rosas na febre tifoide, 147-148
- Mariscos, 151-152
 contaminados
 hepatite A transmitida por, 295-296
Paragonimus transmitido por, 382-383
Vibrio cholerae transmitido por, 150-151
Vibrio parahaemolyticus transmitido por, 151-152
Vibrio vulnificus transmitido por, 151-152
- Mastigofora, 356-357, 356-357f
- Mastite estafilocócica, 115-116
- Mastócitos, 422-423
 em reações de hipersensibilidade imediata (anafilática), 459-460, 459-460f
 na resposta inflamatória (inflamação), 422-423
 receptores de Fc em, 422-423

- Mastomys* spp., vírus da febre de Lassa transmitido por, 336-337
- Maturação de afinidade, 420-421, 435-436
- Maturidade imunológica e indução da tolerância, 436
- MBC (concentração mínima bactericida), 99-100, 99-100f
- MBL (lectina de ligação à manana). *Ver* Lectina de ligação à manana,
- MCAF (fator ativador e quimioatratador de macrófagos), 423-424, 423-424t
- Mebendazol
para ancilóstomos, 386t
para ascariase, 386t
para oxiúros, 386t
para *Toxocara*, 386t
para verme chicote, 386t
- Mediador inflamatório, 424-425
- Mediastinite hemorrágica, *Bacillus anthracis*, 131-132
- Medula óssea
células-tronco, 407-408, 407-409f
cultura de *Salmonella*, 142-143
desenvolvimento de células B, 407-408, 407-408f
macrófagos, 419-420
na imunodeficiência combinada severa, 478-479
toxicidade do cloranfenicol, 85-86
transplante, reação enxerto-*vs*-hospedeiro após, 442-443
- Mefloquina, 358-359t
- Megacólon
tóxico na colite pseudomembranosa, 135-136
Trypanosoma cruzi e, 368-369
- Megaesôfago, *Trypanosoma cruzi* e, 368-369
- Meio de Loëffler, 137-138
- Meios de cultura, 71-72
- Melanoma, vacina BCG para, 474-475
- Melarsoprol, 358-359t
- Melioidose, 154-155
- Membrana citoplasmática, 17f, 18t, 20-22
- Membrana plasmática, 17f
- Membrana(s) celular(es)
alteração por antifúngicos, 80-81t
alteração por antimicrobianos em bactérias, 88-90
função, alteração da, 80-81t
ruptura de esterilização/desinfecção, 106-108
- Membranas mucosas, 62-63
como barreira física na imunidade inata, 62-63
danos, infecção bacteriana e, 62-63, 63t
- Memória imunológica, 396, 398-402
- Meningismo, vírus Norwalk, 292-293
- Meningite, 36t, 45t, 127-128, 158-159, 159t, 272-274, 533t, 534t
Acanthamoeba, 357-358t, 372-373
Angiostrongylus, 394-395
asséptica, 290-292
echovírus, 291-292
enterovírus, 291-292
Leptospira, 183-184
na doença de Lyme, 182-183
poliovírus, 289
vírus coxsackie, 253-254, 290-291
vírus da caxumba, 278-279
vírus da coreomeningite linfocítica, 336-337
vírus do herpes simples 2, 256-259
bacteriana aguda, 73-74
Bayliascaris, 394-395
cloranfenicol para, 84-85
Coccidioides, 346-347
Cryptococcus, 88-89, 352-354
na AIDS, 331-332t, 330-332, 354
Cryptococcus neoformans, histórico de caso, 524-525
diagnóstico
cultura de liquor para, 73-74
hemocultura para, 71-72
eosinofílica, *Angiostrongylus*, 394-395
epidemia, 126-127
Escherichia, 142-143t, 145-146
estreptococos do grupo B, 121-122, 140-141
Flavobacterium, 194-195
Haemophilus influenzae, 88-89, 158-159
hemorrágica, *Bacillus anthracis*, 132
Histoplasma, 347-349
Listeria monocytogenes, 136-137t, 137-138
meningocócica, 126-127, 534t
Mycobacterium tuberculosis, 168-170
na infecção por HIV, 331-332t, 330-332
Naegleria, 357-358t
Neisseria meningitidis, 88-89
neonatal, 119-122, 142-143t, 145-146
Escherichia coli, 58-60t, 142-143, 142-143t, 145-146
Listeria monocytogenes, 138-139
Streptococcus agalactiae, 118-121, 120-121t
penicilina G, 127-128t
profilaxia, 88-89
Salmonella, 147-148
Streptococcus agalactiae, 118-121, 120-121t
Streptococcus pneumoniae, 73-74, 123-124
histórico de caso de, 526-528
subaguda, 74-75
vacina, 103t
vírus da caxumba, 277-278
vírus do herpes simples tipo 2 e, 257-258t
- Meningite asséptica
echovírus e, 253
enterovírus, 81-82, 291-292
herpes simples-2, 256-259
na doença de Lyme, 182-183
na leptospirose, 183-184
poliovírus e, 289
vírus coxsackie e, 253, 290-291
histórico de caso de, 524-526
vírus da caxumba e, 278-279
vírus da coriomeningite linfocítica, 336-337
- Meningite eosinofílica
Angiostrongylus, 394-395
Bayliascaris, 394-395
Gnathostoma, 394-395
- Meningite hemorrágica, *Bacillus anthracis*, 132
- Meningite viral. *Ver* Meningite asséptica,
- Meningococcemia, 50-51t, 127-128
penicilina G para, 127-128t
- Meningococo. *Ver* *Neisseria meningitidis*
- Meningoencefalite, 45-46t, 534t
Acanthamoeba, 372-373
Naegleria, 372-373, 534t
pólio, 289
- Mensageiros secundários, oncogenes virais e, 312-313
- Merbromina (Mercurocromo), 107-108
- Mercúrio
atividade antibacteriana, 107-108
doença autoimune e, 468-469
Meropenem, 82
- Merozoítos
Cryptosporidium, 360-361
Plasmodium, 363, 364-365f
- Merthiolate. *Ver* Timerosal
- Mesossomo, 18t
- Metais pesados para esterilização/desinfecção, 107-108
- Metal(s) pesado para esterilização, 107-108
- Metapneumovírus humano, 335-336, 335-336t
- Metazoários, 356-357f
- Meticilina, 81-82
resistência bacteriana, 117-118
- Metilfenol (cresol), 107-108
N-metilisatin- β -tiosemicarbazona. *Ver* Metisazona
- Metisazona, 241-242t, 245
mecanismo de ação, 245
para efeitos colaterais da vacina contra varíola, 265
- Método de diagnóstico bacteriológico, 72-77
- Método de difusão em disco, em testes de sensibilidade a antibióticos, 97-99, 99-100f
- Método do β -lactâmico cromogênico para testes de sensibilidade a antibióticos, 99-100
- Métodos de diagnóstico baseados em ácidos nucleicos, 76-77
- Métodos imunológicos (sorológicos) de diagnóstico, 75-77
- Metotrexato
para doença autoimune, 471-472
para esclerose múltipla, 469-470
- Metronidazol
como depósito de elétrons, 89-90
contra *Entamoeba*, 358-359t
contra *Giardia*, 89-90, 358-359t
contra *Trichomonas*, 89-90, 358-359t
estrutura, 89-90f
mecanismo de ação, 80-81t, 89-90
para amebíase, 359-360
para colite pseudomembranosa (infecção por *Clostridium difficile*), 135-136
para dracunculíase, 393-394
para giardiase, 89-90
para infecção anaeróbica, 112
para infecção por *Bacteroides fragilis*, 157
para infecção por *Prevotella melaninogenica*, 157
para tétano, 133-134
para tricomoníase, 89-90, 369-370
para úlceras por *Helicobacter pylori*, 153-154
- MHA-TP, teste para sífilis, 181-182
- Mialgia
na erlichiose, 194-195
na gripe, 273-275
na malária, 364-365
na peste, 165
na triquinose, 390-391
pleurodinia epidêmica, 290-291
- Miastenia de Lambert-Eaton, 468t, 470-471
- Miastenia grave, 468t, 470-471
- MIC (concentração mínima inibitória), 99-100, 99-100f
- Micafungina, 82-83, 352-354
- Micélio, 339-340
- Micetoma, 345, 345t
- Micobactérias, 19-20t, 36t, 167-174, 493-494s, 498-499s
atípicas, 168-169t, 171-174, 498-499s, 534t
classificação de Runyon, 172-173t

- grupo I (fotocromogênicos), 171-173, 172-173t
 grupo II (escotocromogênicos), 171-173, 172-173t
 grupo III (acromogênicos), 171-173, 172-173t
 grupo IV (de crescimento rápido), 171-173, 172-173t
 imunidade mediada por células contra, 67-68t
 prevalência, 171-172
 de importância médica, 168-169t
 enzimas degradativas, 46-49
 identificação, 19-20t
 parede celular, 18-19
 resistência à coloração de Gram, 110, 110-111t
 sobrevivência intracelular, 46-47
 zoonoses, 48-49t
- Micofenolato mofetil, 443
- Micologia. *Ver* Fungos
- Miconazol, 88-89
 para dermatofitose, 344-345
- Micoplasmas, 499-500t
- Micoses. *Ver também* Fungos
 cutâneas, **344, 512**
 oportunistas, **351, 513**
 sistêmicas, **346, 512**
 teste cutâneo para, 464-465, 464-465t
 subcutâneas, **344-345, 512**
- Micotóxicos, **341-343**
- Microbiota normal, 37-40, 42-43
 em indivíduos debilitados, 37-38
 em indivíduos imunocomprometidos, 37-38
 garganta, 398-401t
 localizações anatômicas, 37-38t
 na cavidade oral de gatos, 526-527
 na doença, 37-38
 na orofaringe, 37-38t, 37-40
 na pele, 37-38t, 37-40
 no cólon, 37-39t, 37-40, 134-135, 398-401t
 no trato genitourinário, 39-40
 resistência à colonização, 37-40, 68-69
Staphylococcus epidermidis na, 114-115t
 supressão, 38-39, 68-69
 supressão por clindamicina, 38-39
 trato respiratório, 38-39
 vagina, 37-38t, 37-40, 134-135, 398-401t
- Micrococcus*, 193-194t, 195
- Microconídios, 340-341f
 de *Blastomyces dermatitidis*, 349-350f
 de *Histoplasma capsulatum*, 347-348, 347-349f
- Microfilárias, 391-392
Loa loa, 391-393
Onchocerca, 391-392f, 391-393
Wuchereria, 391-392, 391-392f
- Microscopia, **180-181**
 de campo escuro, 180-181
 eletrônica, 238-239
 ultravioleta, 76-77, 238-239
- Microscopia imunoeletrônica na identificação de vírus, 238-239
- Microsporídios, **373, 518-519t**
- Microsporidiose, 357-358t, **373**
- Microsporium canis*, 512-513t
Microsporium spp., 340-341f, 344-345, 512-513t
- Mieloma múltiplo, 427n
- Mielopatia associada a HTLV (paraparesia espástica tropical), 253-254, **223-287**, 315-316, 468-469t
- Mielopatia progressiva crônica (associada a HTLV), 253-254, 284-286, 315-316, 468-469t
- Mieloperoxidase, 64-66
 deficiência, 480-481
- Migração na fagocitose, 64-66
- Mima*, 192-193
- Mimetismo molecular, **468-470**
- Minociclina, 84-85
- Miocardite, 290-291
Corynebacterium responsável por, 51-52
 difteria e, 137-138
 na doença de Chagas, 368-369
 na doença de Lyme, 182-183
 na febre reumática, 122-123
 vírus coxsackie B3 e, 468-469t
 vírus coxsackie e, 253-254, 272-274t, 290-291
- Mionecrose (gangrena gasosa), 36t, 51-52t, 132-133t, 134-135
 histórico do caso, 530-531
- Miosite focal, 290-291
- Miracídios, *Schistosoma*, 380-381, 381t
- Mistura fenotípica viral, 218-219, 219f
- Mitocôndrias, 13-14t
- Mitose, 13-14t
- Mixovírus, 271-273
- Mobiluncus* spp., 193-194t
- Modificação de proteínas, esterilização/desinfecção e, 107-108
- Modificação pós-traducional, 202-203
- Moléculas de adesão intercelular (ICAM), 407-408, 416-417
- Monilíase
Candida albicans, 330-332, 476-477
 cultura de garganta, 72-73
 histórico do caso, 530-531
 na infecção por HIV, 330-333, 331-332t
 prevenção, 332-333
- Monobactâmicos, **82-83**
- Monocinas, 419-420
- Monócito(s)
 citocinas que afetam, 423-424, 423-424t
 mediadores que afetam, 423-424
- Mononucleose infecciosa
 vírus Epstein-Barr, 45t, 251-252, 257t, **261-262**, 262-263, 272-274t
 citomegalovírus, 260-261
 heterófilo-negativo, histórico de caso de, 524
Toxoplasma, 366-367
- Mononucleose heterófilo-negativa
 citomegalovírus, 260-261
Toxoplasma e, 363-364
- Mononucleose infecciosa, 45t, 251-252, 257t, **261-262**, 262-263, 272-274t
- Montelucaste para prevenção de asma, 461-462
- Moraxella catarrhalis*, 196, 502-503t
Moraxella nonliquefaciens, 196
Moraxella spp., 140-141n, 193-194t, 196
- Morbilivírus equino, 335-336
- Morcegos
 como hospedeiros do vírus Ebola, 334-335
 como hospedeiros do vírus Hendra, 335-336
 transmissão da histoplasmose por, 347-349
 transmissão da raiva por, 253, 283-284
- Mordedura(s)/Picada(s)
 cão, 48-49t, 75-76, 163-164t
 carrapatos, 48-49t, 180-181t
 gato, 48-49t, 75-76, 163-164t
 humana, 75-76, 194-195
- infecções por, 48-49t
 doença de Lyme, 48-49t, 181-184
 erlichiose, 48-49t
 febre maculosa das Montanhas Rochosas, 48-49t
 febre recorrente, 180-181t
 filariose, 386t
 herpesvírus B, 335-336
 loíase, 386t
 oncocercose, 386t
Pasteurella multocida, 75-76
 raiva, 253-254, 283-284
 tularemia, 48-49t
- insetos, 48-49t
 mosca do cervo, 386t
 mosca-negra, 386t, 387t
 mosquitos, 386t
 piolhos, 180-181t
 pulga, 48-49t, 163-164t, 165
- Morfologia alterada na transformação maligna, 310, 310-311t
- Morganella morganii* (*Proteus morganii*), **154-155**, 490-492t
- Morganella* spp., 142-143t, **153-155**
 coloração de Gram, 110-111t
- Morte de micro-organismos, 106-107
 esterilização/desinfecção e, **106-109**
- Mórula/mórulas, 194-195
- Mosca *Chrysops*, loíase transmitida por, 393-394
- Mosca *Simulium*, oncocercose transmitida por, 391-393
- Mosca tsé-tsé, 358-359t, 369-370
- Mosca-da-manga, loíase transmitida por, 391-393
- Mosca-do-cervo (mosca-da-manga), 386t, 387t, 389-390
- Mosca-negra, fêmea, 393-394
- Mosca-negra, oncocercose transmitida por, 386t, 393-394
- Moscas
 infecção transmitida por
 leishmaniose, 370-371
 loíase, 391-393
 oncocercose, 391-393
 tripanossomiase, 369-370
- Mosquito *Aedes*, na transmissão de dengue, 307-308t, 308-309
 encefalite da Califórnia, 306t, 306-307
 encefalite equina do leste, 306t, 306-307
 febre amarela, 307-308t, 308-309
 vírus do Vale Cache, 334-335
- Mosquito *Anopheles*, 357-358t
 filariose transmitida via, 391-393
 malária transmitida via, 363
 vírus do Vale Cache transmitido via, 334-335
- Mosquito *Culex*
 infecções transmitidas por
 encefalite do Nilo Ocidental, 307-308
 encefalite equina ocidental, 306t, 306-307
 filariose, 391-393
 vírus da encefalite de St. Louis, 306t, 306-307
 vírus da encefalite japonesa, 335-336
- Mosquito *Culiseta*
 vírus da encefalite equina do leste transmitido por, 306-307
 vírus do Vale Cache transmitido por, 334-335
- Mosquito *Haemagogus*, febre amarela transmitida por, 307-308t, 308-309

- Mosquito-pólvora como vetor para *Leishmania*, 358-359t, 370-371
- Mosquitos
fêmeas, 391-392
infecção transmitida por
arbovírus, 305-306, 306t
dengue, 308-309, 534t
encefalite do Nilo Ocidental, 307-308, 534t
encefalite equina do leste, 306-307
encefalite equina ocidental, 306-307
febre amarela, 307-308t, 308-309, 534t
filariose, 386t, 391-392, 534t
malária, 364-365, 534t
vírus da encefalite de St. Louis, 306-307
vírus da encefalite da Califórnia, 306-307
vírus da encefalite japonesa, 335-337
vírus do Vale Cache, 334-335
- Motilidade
microbiana, 13-14t, 14-15, **22-24**
de Enterobacteriaceae, 142
de *Escherichia coli*, 23-24, 143-145
de *Proteus*, 23-24, 142
- MOTTS, 498-499s
- mRNA
inibição, 80-81t, **88-89**
síntese, 207-208
tradução em polipeptídeos, 209-210, 232-233
- MRSA, Ver *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina,
- Mucicarmina para visualização de *Cryptococcus*, 354
- Mucor* spp., 345t, **354-355**, 514-516s
características, 514-515s
cultura, 355f
doença Ver Mucormicose
em diabetes melito, 66-67
esporangiósporos, 339-340, 340-341f
hifas não septadas, 354f, 355, 524
- Mucormicose, 66-67, 345t, 354-355
cetoacidose e, 355, 524
histórico de caso, 524
otite externa e, 66-67
- Mucosite oral secundária à quimioterapia para câncer, 63t
- Mudança de classe, imunoglobulina, **433-434**
- Mudança de isotipo, 433-434
- Mulheres, doença autoimune em, 468-469
- Mupirocina para infecções estafilocócicas, 117-118
- Mureína. Ver Peptideoglicano
- Mureína hidrolases, penicilina e, 79-81
- Muromonab contra CD3, 443, 443t
- Músculo cardíaco, *Trypanosoma cruzi*, 368-369
- Músculo(s)
dor na triquinose, 390-391
estriado, *Trichinella spiralis* no, 390-392
exotoxinas que atuam sobre, 53t
- Mutação(s), **29-31**, **217-218**, 312-313
a partir de alterações moleculares, 29-30
alteração de fase, 29-30
causas, 29-31
condicional letal, 30-31, 217-218
oncogenes e, 313
partículas defectivas interferentes e, 217-218
por luz ultravioleta, 29-31
por radiação, 29-30
por raios-X, 29-30
por substituição de bases, 29-30
por transposons, 29-30
sem sentido, 29-30
sentido trocado, 29-30
termossensível, 30-31
viral, 217-218
- Mycobacterium abscessus*, 172-173
Mycobacterium avium-intracellulare, 498-499s, 534t
Mycobacterium bovis, 533t
crescimento, 168-169t
transmissão, 46-47t
vacina, 103, 103t
Mycobacterium fortuitum-chelonae, 498-499s, 535t
Mycobacterium kansasii, 168-169t, 172-173t, 498-499s
Mycobacterium leprae, **172-174**, 498-499s
características, 498-499
crescimento, 168-169t
cultura, 172-173
propriedades clínicas, 168-169t
Mycobacterium marinum, 168-169t, 172-173t, 498-499s, 534t
Mycobacterium scrofulaceum, 172-173, 172-173t, 498-499s
Mycobacterium smegmatis, 172-173
no trato urinário, 39-40
Mycobacterium tuberculosis, 19-20t, 63-64f, **167-172**, 168-170, 493-499s
ácidos micólicos, 167-168
características, 493-494s
células gigantes de Langhans, 168-170
como patógeno intracelular, 62-63
complexo de Ghon, 168-170
crescimento, 27-28, 167-168, 168-169t
cultura, 73-74t, 74-75
cultura de escarro, 73-74
cultura de líquido para, 74-75
doença, 167-168 Ver também Tuberculose, etambutol contra, 90-91
fagossomo, 168-170
gene *Nramp*, 168-170
hábitat, 493-494s
hipersensibilidade, 168-170
imunidade mediada por células contra, 67-68t
isoniazida contra, 89-90
lesões, 168-170
lesões exsudativas, 168-169
lesões granulomatosas, 168-170
lipídeos, parede celular, 18-19, 19-20t, 25-26
na AIDS, 170-172
na infecção por HIV/AIDS, 331-332t
necessidade de oxigênio, 167-168
osteomielite, 168-171
parede celular, 18-19
lipídeos na, 18-19, 19-20t, 25-26
porta de entrada, 45t
propriedades clínicas, 168-169t
quimioprofilaxia contra, 90-91t, 170-171
resistência,
à esterilização/desinfecção, 107-108
fármacos, 168-170
resistência a álcalis, 107-108
resistente a antibióticos, 94-96t
resistente a múltiplos fármacos, 167-168, 171-172
resposta imune a, 168-170
teste cutâneo, 168-170
vírus do sarampo e, 168-170, 437-438
teste cutâneo positivo, significado de, 168-170
teste de PPD, 167-168
transmissão, 493-494
vacina, 103t, 171-172
- Mycoplasma pneumoniae*, 19-20t, **177-178**, 499-500s
características, 499-500s
cultura de escarro para, 73-74
detecção, 76-77
doenças
anticorpos autoimunes e, 76-77, 462-463
diagnóstico laboratorial de, 76-77, 177-178
hipersensibilidade citotóxica em, 462-463
histórico de caso de, 526-527
patogênese de, 177-178
tratamento de, 178
hábitat, 499-500s
identificação, 19-20t, 177-178
teste da aglutinina fria para, 65-66, 526-527
- Mycoplasma* spp., **177-178**
cultura, 73-74
estrutura, 16-17, 20-22
material genético, 29-30
resistência à coloração de Gram, 110, 110-111t
tamanho, 16-17, 17f, 177-178
- N**
- NAD (fator V) na cultura de *Haemophilus influenzae*, 74-75, 159
- NADPH oxidase na doença granulomatosa crônica, 482
- Naegleria fowleri*, 45-46t, 517-519s, 534t
- Naegleria* spp., 357-358t, **372-373**
- Nafcilina, 81-82
estafilocócica, 117-118
estrutura, 81-82f
para síndrome do choque tóxico, 117-118
resistência a, 94-96t, 117-118
- Nariz
colonização persistente de *Staphylococcus aureus*, 117-118
como porta de entrada bacteriana, 45-46t
microbiota normal, 37-38t, 39-40
- Nasofaringe, microbiota normal, 37-38t, 38-39
- Natação, foliculite e, 156-157
- Natação, infecção por *Naegleria* e, 372-373
- Natalizumab, 443
- Natureza exógena, imunogenicidade e, 404-405
- Necator americanus*, **389-391**, 520-521s, 534t.
Ver também Ancilóstomos,
cabeça com lâminas cortantes, 388f
características, 520-521s
ovo, 386, 389
- Necator* spp., 386t
ciclo de vida, 387t
- Nefropatia por imunoglobulina A, 470-471
- Neisseria gonorrhoeae*, 128-130, 484-485s
acentuada variação antigênica, 126-127
adesão, 44-45
características, 484-485s
cultura, 71-72
cultura do trato genital, 73-74t, 75-76
doenças
achados clínicos, 128-130
artrite, 525-526
diagnóstico laboratorial de, 76-77, 129-130
disseminadas, 128-130

- histórico de caso de, 525-526
 mistas com infecção clamidial, 129-130
 patogênese de, 128-129
 prevenção de, 129-130
 suscetibilidade, deficiência do complemento e, 447
 tratamento, 129-130
 endotoxinas, 126-127
 epidemiologia, 128-129
 fermentação de açúcares, 28, 127-128, 525-526
 identificação, 28
 IgA protease, 45-46, 128-129
 linhagens produtoras de penicilinase, 129-130
 LOS, 128-129
 mutantes, 23-24, 30-32
Neisseria meningitidis vs., 127-128
 no canal de parto, 44-45t
 oxidase-positiva, 126-127
 penicilina G contra, 82t
 porta de entrada, 45t, 127-128t
 propriedades, 126-127
 proteínas da membrana externa, 126-127
 resistência à penicilina, 96-97
 resistente a antibióticos, 94-96t
 transferência de DNA por rearranjos programados, 33-34
 transmissão, 44-45t, 128-129
 perinatal, 227n
 transmissão sexual, 128-129
Neisseria meningitidis, **126-129**, 483-485s, 534t, 536t
 achados clínicos, 127-128
 antissoros contra, 75-76
 cápsula, efeito antifagocitário, 45-46
 cápsula polissacarídica, 126-127, 127-129t
 características, 484-485s
 como membro da microbiota normal, 65-66
 cultura, 63t
 cultura de liquor, 73-74
 defeito de fagocitose e, 63t, 66-67
 diagnóstico laboratorial, 127-129
 doenças, 126-127
 achados clínicos, 127-128
 diagnóstico laboratorial, 127-129
 tratamento de, 128-129, 484-485s
 endotoxina, 127-128
 epidemiologia, 126-128
 fator de virulência, 49-50t
 fermentação de açúcares, 28, 127-128
 fermentação de maltose, 127-128t
 identificação, 28
 imunidade mediada por anticorpos contra, 67-68t
 meningite, 73-74, 88-89
 meningococcemia
 histórico de caso de, 528-529
Neisseria gonorrhoeae vs., 127-128
 patogênese, 197-129
 porta de entrada, 45t, 127-128t
 prevenção, 128-129
 quimioprofilaxia contra, 128-129, 484-485s
 teste de aglutinação do látex para, 76-77, 127-129
 teste de contraímunoelctroforese, 76-77
 teste imunológico, 74-75
 testes sorológicos, 75-77
 vacina, 102-103, 103t, 127-128t, 484-485s
- Neisseria* spp., 36t, **126-130**, 484-485s
 características, 126-127
 coloração de Gram, 110-111t
 como membros da microbiota normal, 37-38t, 38-39
 de importância médica, 126-127, 127-128t
 doenças, 126-127 (*Ver também Neisseria gonorrhoeae; Neisseria meningitidis*)
 morfologia, 16-17f
 Nelfinavir, 241-242t, 343
 mecanismo de ação, 241-242t, 244-245
 para infecção por HIV, 331-332
 Nematelmintos, 356-357f
 Nematódeos de tecidos, 391-394
 Nematoides, **385-395**, 520-523s
 eosinofilia e, 385-386
 infecção intestinal, 520-522s
 infecção tissular, 521-523s
 intestinais, **385-391**, 386t
 larvas que causam doença, **393-395**, 522-523s
 maior, 389-390
 tecido, 386t, **391-394**
 Nematoides intestinais, **381-390**, 381-382t
 Neoantígeno, 470-471
 Neomicina, atividade de utilidade clínica, 84-85t
 Neonatos
 bronquiolite, 278-279
 conjuntivite
 clamidial, 186-187
 gonocócica, 126-127, 127-128t, 129-130
 diarreia, 143-145
 doença de inclusão citomegálica, 260-261
 doença hemolítica em, 456-457, 456-457t
 teste de antiglobulina (Coombs) para, 453-457
 IgG em, 428
 infecção estafilocócica em, 38-39
 infecção por HIV, quimioprofilaxia contra, 246t, 332-333
 infecção por vírus do herpes simples 2 em, 256-259, 257-258t
 histórico de caso de, 531
 infecções congênitas
 citomegalovírus, 253-254, 260-261, 525-527
 histórico de caso de, 525-527
 rubéola, 281-282
 sífilis, 180-181
 toxoplasmose, 366-367
 lesões cutâneas, vírus do herpes simples tipo 2 e, 257-258t
 meningite, 121-122, 142-143t, 145-146
 Escherichia coli, 58-60t, 142-143, 142-143t, 145-146
 Listeria monocytogenes, 138-139
 Streptococcus agalactiae, 120-121
 pneumonia
 Chlamydia trachomatis, 186-187
 vírus sincial respiratório, 278-279
 reações às diferenças de grupos sanguíneos ABO, 456-457
 Rh, 456-457, 456-457t
 resposta imune, 428
 sépsis, 121-122, 145-146
 Listeria monocytogenes, 138-139
 prevenção de, 186-187
 Streptococcus agalactiae, 118-121, 120-121t
 histórico de caso de, 527-528
- Streptococcus agalactiae*, 120-121t, 121-122
 tétano, 133-134
 vírus sincial respiratório em, 278-279
 Neoplasia intraepitelial, papilomavírus humano e, 268-269
 Neuralgia, pós-herpética, 259-260
 Neuralgia pós-zoster, 259-260
 Neuraminidase
 de influenzavírus, 271-273
 do vírus da parainfluenza, 276-277t, 376
 do vírus do sarampo, 276-277t, 277-278
 inibidores para gripe, 275-276
 Neurônios motores, replicação de poliovírus em, 289
 Neuropatia
 na difteria, 137-138
 na doença de Lyme, 182-183
 Neuropatia periférica
 na difteria, 137-138
 na doença de Lyme, 182-183
 Neurotoxina, 51-53
 Neutrófilo(s), 63-64, 396-397f, 396-401t, **421-423**
 atividade bactericida, 421-422
 citocinas que afetam, 423-424, 423-424t
 complemento e, 420-421, 445-447
 deficiência, 65-66t, 66-69, 67-68t
 diabetes melito e, 66-67
 diplococos gram-negativos no interior, 75-76, 129-130
 em criptas intestinais, 62-63
 em reações de hipersensibilidade imediata (anafilática), 458-459
 lisossomos na síndrome de Chédiak-Higashi, 482
 na doença granulomatosa crônica, 482
 na fagocitose, 63-64
 na resposta imune à infecção bacteriana, 62-63, 63f
 na resposta inflamatória, 63-64, 68-69
 na síndrome de Chédiak-Higashi, 482
 na síndrome de Goodpasture, 462-463
 Neutrófilos polimorfonucleares, **421-422**
 citocinas que afetam, 423-424, 423-424t
 deficiência, 66-67
 na fagocitose, 64-66
 Neutropenia
 cíclica, **482-481**
 predisposição a infecções oportunistas, 66-67
 Neutropenia cíclica, **479-481**
 Nevirapina, 241-242t, **244-245**, 246t
 mecanismo de ação, 241-242t
 na gravidez, 332-333
 para infecção por HIV, 331-332
 para quimioprofilaxia, 246t
 Niacina, produção por *Mycobacterium tuberculosis*, 170-171
 Niclosamida para infecção por *Dipylidium caninum*, 378-379
 Nicotinamida adenina dinucleotídeo na cultura de *H. influenzae*, 74-75
 Nifurtimox para tripanossomíase, 358-359t, 368-369
 Nistatina
 candidíase, 88-89, 352-354
 mecanismo de ação, 80-81t, 88-89
 toxicidade, 88-89
 Nitazoxanida para diarreia, *Cryptosporidium parvum*, 362-363

- Nitrato de prata para prevenção de conjuntivite gonocócica, 129-130
- Nitrofurantóina para quimioprofilaxia de infecções do trato urinário, 146-147
- Nitrogênio líquido para verrugas cutâneas, 269-270
- NNRTIs. *Ver* Inibidores não nucleosídicos de transcriptase reversa
- Nocardia asteroides*, **175-176**, 499-500s, 534t
abscesso cerebral, 176t
 histórico de caso de, 524-525
acidorresistente, 175-176
características, 499-500s
crescimento, 176t
hábitat, 175-176
- Nocardia brasiliensis*, 175-176
- Nocardia* spp., 36t
 coloração de Gram, 110-111t
- Nocardiose, 36t, 176t, 534t
 achados clínicos, 175-176
 diagnóstico laboratorial, 175-176
 patogênese, 175-176
 sulfonamidas para, 86-87, 176t
 tratamento, 176
- Nódulos dérmicos na oncercose, 393-394
- Nódulos subcutâneos na AIDS, 331-332t
- Norfloxacina, 87-88
 para infecção do trato urinário, 117-118
- Norovírus. *Ver* Vírus Norwalk
- Norvir. *Ver* Ritonavir
- Nova Guiné, tribos Fore da, kuru nas, 322-323
- Nuclease(s)
 na fagocitose, 65-66
 produção por *Staphylococcus aureus*, 115-117
- Núcleo, células eucarióticas, 13-14
- Nucleocapsídeo, 199-201
 helicoidal, 199-201
 icosaedrico, 199-201
- Nucleoide de células procarióticas, 13-14, 17f, 18t, **20-22**
- Nucleotídeos cíclicos em reações de hipersensibilidade imediata (anafilática), 458-459
- O**
- Obstrução de via aérea na difteria, 137-138
- Ofloxacina, 87-88
- Oftalmia neonatal, 127-128t, 129-130
- OKT3, 443t
- Óleo do veneno do carvalho, como hapteno, 402-403
- Olho, verme atravessando a conjuntiva ocular, 393-394
- Omalizumab para asma, 461-462
- Onchocerca* spp., 386t
 ciclo de vida, 387t
- Onchocerca volvulus*, 391-393, 522-523s, 534t
 características, 522-523s
 doença *Ver* Oncocercose
 microfilárias, 391-392f
- Oncocercose (cegueira dos rios), **391-393**, 534t
 tratamento, 386t, 391-393
- Oncogene *c-myc*, 313, 431-432
- Oncogene(s), **312-313**, 313t
 amplificação e, 313
 câncer e, **312-313**
 celular, 312-313
 fator de crescimento, 312-313
 identificação, 312-313
 inserção de cópia de DNA próximo, 313
- mensageiros secundários, 312-313
- proteínas citoplasmáticas, 312-313
- proteínas G, 312-313
- superexpressão, 312-313
- tirosina quinase, 312-313
- transformação, 313
- viral, 312-313, 314t
- Oncogenes virais, 312-313, 314t
- Oncosferas
 de *Echinococcus*, 377-378
 de *Taenia saginata*, 376
 de *Taenia solium*, 374-375
- Oncovírus, 222-224
- Opérculo
 Clonorchis, 381-382f
 Diphyllorhynchium latum, 376f, 377
 Paragonimus, 383-384
- Opistótonos, 133-134
- Opsoninas, 64-66, 69-70
- Opsonização, 45-46, 64-66, 65-66f, 427
 anticorpos na, 396, 427, 428, 428t
 complemento na, 445-447
 definição, 25-26
 IgG e, 428, 428t, 427-429
 macrófagos na, 419-420
- Optoquina, 124-125
- OPV (vacina oral contra pólio), 428
- Orbivirus*, 306t
- Organelas de células eucarióticas, 14-15
- Organismos aerotolerantes, 111-112, 111-112t
- Organismos halófilos, 150-151
- Organismos microaerofílicos, 110-111, 111-112t
- Orofaringe
 estreptococos viridantes na, 119-120, 120-121t
 microbiota normal da, 37-38t, 37-40
 Streptococcus pneumoniae na, 119-120, 120-121t
- Orquite, vírus da caxumba e, 278-279
- Ortomixovírus, 222-224, **271-276**, 272-274t
 Ver também Gripe
 características, 223t
 morfologia, 200f
 paramixovírus vs., 271-273
 síntese de mRNA por, 208f
 tamanho, 200f
- Oseltamivir, 241-242t, 246, 272-274t
- Osteocondrite, *Pseudomonas aeruginosa*, 155-156
- Osteomielite, 146-148
 anemia falciforme e, 68-69, 146-147
 histórico de caso de, 527-528
 Brucella, 163-164
 Coccidioides, 346-347
 diabetes melito e, 66-67
 em crianças, 147-148, 524-525
 hemocultura na, 71-72
 histórico de caso, 524-525
 Mycobacterium fortuitum-chelonei, 172-173, 535t
 Mycobacterium tuberculosis, 168-170
 Pasteurella multocida, 166
 Pseudomonas aeruginosa, 155-156
 Salmonella, 68-69, 146-148
 Staphylococcus aureus, 58-60t, 115-117, 524-525
 Staphylococcus epidermidis, 115-117, 535t
 tuberculosa, 168-171
 vertebral, 170-171
- Osteomielite vertebral, 170-171
- Ostras contaminadas
 Vibrio cholerae transmitido por, 150-151
 Vibrio parahaemolyticus transmitido por, 151-152
 vírus da hepatite A transmitido por, 295-296
- Otite externa
 maligna, 66-67, 156-157
 mucormicose e, 66-67
 no diabetes, 66-67
 Pseudomonas aeruginosa, 66-67
- Otite externa maligna, *Pseudomonas aeruginosa*, 66-67, 155-156
- Otite média, 158-159, 159t
 Haemophilus influenzae, 86-87, 158-159
 Moraxella, 196
 sarampo e, 277-278
 Streptococcus pneumoniae, 86-87, 120-121t, 123-124, 528-529
 Streptococcus pyogenes, 121-122
 sulfonamidas para, 86-87
 vacina contra, 125
 vírus da parainfluenza, 280-281
 vírus sincicial respiratório, 278-279
- Ouro, doença autoimune e, 468-469
- Ovelhas
 como hospedeiros para
 Brucella, 163-164t
 Coxiella, 189-190, 533t
 Echinococcus granulosus, 375-376t, 377-378
 como reservatórios de doenças, 48-49t
 riquettsias, 189-190t
 scrapie em, **323-324**
 vermes parasitas do fígado em, 383-384
 visna em, **323-324**
- Ovo(s)
 como fonte de *Salmonella*, 147-148
 reação anafilática a, 249-250
- Oxacilina, 81-82
- Oxidase-positivo
 Neisseria, 126-127
 Pseudomonas, 155-156
- Óxido de etileno para esterilização/desinfecção, 107-108
- Óxido nítrico, 56-57t, **426-427**
 como agente microbicida, 64-66
- Óxido nítrico sintase, 64-66
- Oxitetraciclina, 84-85
- Oxiúros, **385-386**, **389**
 histórico de caso, 526-527
 tratamento, 386t
- Ozônio, atividade microbicida, 434
- P**
- PABA (ácido *p*-aminobenzoico), competição com sulfonamidas, 86-87, 87-88f
- Palivizumab para prevenção de pneumonia neonatal, 278-279, 443t
- Pamoato de pirantel
 para ancilóstomos, 386t
 para ascariase, 386t
 para oxiúros, 386t
- Pancitopenia na brucelose, 163-164
- Panencefalite esclerosante subaguda, 277-278, **321-322**, 321-322t
- Papilomavírus, 251-252, **268-270**
 características, 222t, 365-366
 doença *Ver* Papilomavírus humano nucleocapsídeo de DNA, 253-254t

- Papilomavírus humano, **268-270**, 268-269t, **315-317**, 504-505s
 câncer e, 268-269, 316-317
 características, 504-505s
 doenças, 268-269
 inativação de genes supressores de tumores por, 268-269
 infecções perinatais, 227t
 porta de entrada, 45t, 226-227t
 replicação, 268-269
 replicação do genoma, origem de genes que codificam polimerases para, 211t
 tipos, 268-269
 transmissão, 268-269
- Papovavírus, 221, 317-318
 câncer e, 317-318
 características, 222t
 complementaridade na replicação do genoma viral, 210-212t
 morfologia, 200f
 replicação, 210-212t
 síntese de mRNA por, 208f
 tamanho, 200f
- Paracoccidioides brasiliensis*, 513-514s
 características, 222t, 513-514s
- Paracoccidioides* spp., 345t
Blastomyces vs., 350f
 hábitat, 341-342t
 porta de entrada, 341-342t
- Paracoccidioidomicose, 349-350
- Paragonimíase, pneumonia e recorrente, 382-384
- Paragonimus* spp.
 ciclo de vida, 381t
- Paragonimus westermani*, 381t, 381-382f, 520-521s
 características, 520-521s
- Paralisia
 enterovírus 71 e, 291-292
 espástica, 133-134
 flácida, 133-134, 289
 na difteria, 137-138
 na poliomielite paralisante, 289
 na síndrome de Guillain-Barré, 270
 no botulismo, 134-135
 no tétano, 133-134
- Paralisia de Bell na doença de Lyme, 182-183
- Paralisia espástica no tétano, 133-134
- Paralisia flácida
 na infecção por vírus coxsackie, 290-291
 na poliomielite, 289
 no botulismo, 133-134
- Paralisia imune, 467
- Paramixovírus, 222-224, 272-274t, **276-281**
 características, 223t
 células gigantes multinucleadas em, 225-226
 espículas do envelope, 276-277t
 genoma de polaridade negativa, 275-276
 genomas, 275-276
 genomas não segmentados, 275-276
 morfologia, 200f
 ortomixovírus vs., 271-273
 proteína de fusão, 276-277
 RNA polimerase, 275-276
 síntese de mRNA por, 208f
 tamanho, 200f
- Paramomicina, 358-359t
 para amebíase, 359-360
 para criptosporidiose, 358-359t, 362-363
- Paraparesia espástica tropical (mielopatia associada a HTLV), 253-254, 284-287, 315-316, 468-469t
- Parasitas, 41-42, 356-357f. *Ver também Trypanosoma*, etc.; *parasita específico*, e.g., *Toxoplasma*
 bacterianos, 41-42
 de importância médica, 358-359t, 515-516s
 definição, 41-42
 detrimenais, 41-42
 eosinofilia e, **421-423**
 facultativos, 41-42
- Parasitas intracelulares obrigatórios, 35, 36t, 41, 46, 61, 198
 bacterianos, 41-42
 clamídias, 185-186
 riquetsias, 188-189
 vírus, 198
- Pardais, 227t
- Parede celular
 antígenos, 113-114, 141
 bacteriana, 16-22, 17f, 18t, 18-19f, 18-19t, 18-19f, 18-19t, 19-20b
 de bactérias gram-negativas, 16-19, 18-19f, 18-19t, 19-20b
 de bactérias gram-positivas, 16-19, 18-19f, 18-19t, 19-20b
 de organismos acidorresistentes, 18-19
 síntese, inibição por antimicrobianos da, **79-83**, **80-81t**
 fúngica, 339, 342-343
 lipídeos de micobactérias como adjuvantes, 438
 proteínas, 45-46
 síntese, inibição por antimicrobianos da, 80-81t, 82-83
- Paroníquia, 115-116
- Paroníquia herpética, 258-259
- Parotite, 272-274t
- Partículas defectivas interferentes, mutações e, 217-218
- Parvovírus, 221, **269-270**
 características, 222t
 classificação, 222t
 morfologia, 200f
 replicação, 221, 222t
 síntese de mRNA por, 208f
 tamanho, 200f
- Parvovírus B19, 221, 251-252, 268-269t, **269-270**, 504-505s
 anemia falciforme e, 221, 269-270
 características, 504-505s
 complementaridade na replicação do genoma viral, 210-212t
 doenças, 221, 269-270
 eritema infeccioso e, 270
 eritroblasto e, 269-270
 genoma de DNA de fita simples, 269-270
 infecção crônica, 270
 infecções fetais e, 270
 no líquido amniótico, 270
 nucleocapsídeo de DNA, 253-254
 replicação, 269-270
 replicação do genoma, origem de genes que codificam polimerases para, 211t
 transferência placentária, 44-45t
 transmissão, 44-45t
 transplacentária, 227t
 vertical, 44-45t
- Pasteurella multocida*, **166**, 493-494s
 animais de estimação como hospedeiros de, 75-76, 163-164t, 166, 526-527
 características, 493-494s
 celulite, 48-49t, 163-164t, 166, 526-527
 cultura de feridas e abscessos, 166
 doença, 166, 493-494s
- hábitat, 493-494s
 transmissão, 493-494s
- Pasteurella* spp., 36t, 166
 coloração de Gram, 110-111t
 fontes animais, 141t
- Pasteurização, 108-109
 para prevenção de
 brucelose, 163-164
 listeriose, 138-139
 tuberculose, 171-172
- Pasteurização "rápida", 108-109
- Patogênese. *Ver também doenças específicas*
 determinantes da, **42-59**
 enzimas na, 45
 estágios, **42-43**
- Patógeno(s)
 definição, 41-42, 59-60
 externo ao trato intestinal, **153-157**
 interno e externo ao trato intestinal, **142-149**
 oportunista, 41-42, 58-60
 papel causal, postulados de Koch para, 58-60
 portas de entrada, 43-44, 45t
 sobrevivência intracelular, 45-46
 transmissão vertical, 44-45t
 transmitido pela água, 45-46t
 transmitido pelo sangue, 43-44, 43-44t
 trato intestinal, **148-154**
 varredura para, 43-44
- Patógenos intracelulares, 60-61
Brucella, 46-47, 163-164
Histoplasma, 46-47, 345, 345f
Legionella, 46-47
Listeria, 138-139
 mecanismos de defesa do hospedeiro contra, 67-68, 67-68t
Mycobacterium, 45-46, 154-155
 obrigatórios
Chlamydia, 185-186
Rickettsia, 46-47, 188-189
 vírus, 198
Plasmodium, 358-359
 resposta inflamatória contra, 63-64, 62-63f
Toxoplasma, 362-363
- Patógenos oportunistas, 41-42, 59-60
 fúngicos, **352-355**
 imunidade mediada por células e, 437-438
 imunossupressão e, 443
 na doença granulomatosa crônica, 482
 na infecção por HIV, 325-326, 328-332, 331-332t, 480-481
- Patógenos transmitidos pela água, 45-46t
- PBPs (proteínas de ligação à penicilina), 79-80
 na resistência à penicilina, 96-97, 124-125
- PCR. *Ver* Reação de polimerização em cadeia
- Pé de atleta (tinea pedis), 344-345
- Pecado antigênico original, 234-235
- Pediculus*. *Ver* Piolho corporal humano
- Peixes
 como hospedeiros de, 48-49t
Anisakis, 394-395
Clonorchis sinensis, 380-381t
Clostridium botulinum, 133-134
Diphyllobothrium latum, 375-376t, 376f, **377**
Gnathostoma spingenerum, 394-395
Heterophyes, 383-384
Paragonimus, 382-383
Vibrio parahaemolyticus, 151-152
- crus, 383-384
 defumados como hospedeiros de *Clostridium botulinum*, 133-134

- malcozidos
 como hospedeiros de
Gnathostoma spinegerum transmitido por, 394-395
Heterophyes transmitido por, 383-384
Paragonimus transmitido por, 382-383
Vibrio cholerae transmitido por, 151-152
Vibrio parahaemolyticus transmitido por, 151-152
Vibrio vulnificus transmitido por, 151-152
 manipulador, erisipeloide em, 194-195
 Peixes defumados como hospedeiros para *Clostridium botulinum*, 133-134
- Pele
 ácidos graxos, 398-401*t*
 antissépticos, 106-107
 camada de queratina, 398-401
 como barreira física na imunidade inata, 62-63
 como porta de entrada
 bacteriana, 43-44, 45-46*t*, 58-60
 viral, 226-227*t*
 danos, infecção bacteriana e, 62-63, 63*t*
 exotoxinas na, 53*t*
 infecções (Ver Infecções cutâneas)
 intacta, 62-63
 microbiota normal da, 37-38*t*, 37-39, 37-38*t*, 39-40
 nódulos
 na doença de Chagas, 368-369
 na esporotricose, 345
 na hanseníase, 173-174
 na leishmaniose mucocutânea, 371
 na oncocercose, 391-393
 no eritema nodoso, 173-174, 346-349
 penetração de ancilóstomos, 389-390
 penetração de *Schistosoma*, 380-381
 penetração de *Strongyloides*, 390-391
 úlceras
 na difteria cutânea, 137-138
 na dracunculíase, 393-394
 na esporotricose, 345
 na leishmaniose (úlceras dos chicleros), 371
 na sífilis, 179-180
 na tripanossomiase africana, 369-370
 no antraz, 132
 no cancroide, 195
 no granuloma inguinal, 193-194
 verrugas, papiloma vírus humano, 268-270
- Pele de lagartixa na oncocercose, 391-393
 Peliose bacilar, 193-194
 Penciclovir, 241-242*t*, 241-243
 Pênfigo, 468*t*, 470-471
 Pênfigo foliáceo, 470-471
 Penicilina G (benzilpenicilina), 80-81
 aquosa, 80-81
 atividade, 82*t*
 eficácia limitada contra bacilos gram-negati-
 vos, 81-82
 estrutura, 81-82*f*
 formação, 81-82*f*
 formas, 80-81
 gentamicina e, 83-85
 hidrólise por ácidos gástricos, 80-81, 80-81*f*
 hipersensibilidade a, 81-82
 inativação por β -lactamases, 80-81, 80-81*f*
 interação antagonista com tetraciclina, 99-100
 mecanismo de ação, 80-82
 para actinomicose, 175-176, 176*t*
 para difteria, 137-138
 para doença de Lyme, 180-181*t*, 183-184
 para gangrena gasosa, 134-135
 para infecção estreptocócica, 123-124
 para infecção pneumocócica, 124-125
 para infecções anaeróbias, 112
 para leptospirose, 180-181*t*, 183-184
 para meningite, 99-100, 127-128*t*
 para meningococemia, 127-128*t*
 para sífilis, 180-181*t*, 181-182
 para tétano, 133-134
 resistência a, 94-96*t*
 tetraciclina e, 99-100
 Penicilina G benzatina, 80-81
 Penicilina G procaína, 80-81
 Penicilina V, 81-82
 Penicilina(s), 79-82
 aminoglicosídeos e, 83-85, 99-100
 anemia e, 470-471
 atividade, 82*t*
 como hapteno, 402-403
 contra bacilos gram-negativos, 81-82
 degradação, 18
 doença autoimune e, 470-471
 estrutura, 81-82*f*
 inativação por beta-lactamases, 81-82, 81-82*f*,
 94-97, 94-95*t*, 113-114, 117-118, 157
 mecanismo de ação, 19-20, 79-82, 80-81*t*
 para difteria, 137-138
 para gangrena gasosa, 134-135
 para infecção anaeróbia, 112
 para infecção estreptocócica, 161-124
 para infecção gonocócica, 129-130
 para infecção pneumocócica, 183-184
 para infecção por Enterobacteriaceae, 142-143
 para infecção por *Escherichia coli*, 145-146
 para infecção por *Neisseria meningitidis*,
 129-130
 para infecção por *Pseudomonas*, 156-157
 para quimioprofilaxia, 90-91*t*
 para tétano, 133-134
 peptídeo glicano como alvo para, 19-20
 reações de hipersensibilidade a, 81-82, 461-463
 resistência a, 94-95*t*, 94-96*t*, 96*f*, 113-114,
 117-118, 157
 base genética da, 94-96
 base não genética da, 97-99
 mecanismos, 94-95*t*, 96-97
 mediada pelo plasma, 94-96, 96*f*
 mediada por plasmídeo, 96*t*
 organismos que possuem, 94-96*t*
 resistência de *Bacteroides fragilis* a, 112
 tolerância a, 80-81
 Penicilinaase, 129-130
Penicillium marneffei, 355
 Peniciloil polilisina, 403-404
 Pentamidina, 358-359*t*
 mecanismo de ação, 80-81*t*
 para infecção por *Acanthamoeba*, 372-373
 para pneumonia por *Pneumocystis*, 367-368
 para quimioprofilaxia, 90-91*t*
 para tripanossomiase, 369-370
 Peptídeo glicano, 13-14*t*, 14-17, 18*t*, 18-21, 20,
 20-22*f*, 25
 ativação de macrófagos e, 419-420
 como alvo de fagocitose, 65-66
 como alvo de fármacos antimicrobianos,
 79-83, 80-81*t*
 de *Staphylococcus aureus*, 20-22*f*
 estrutura, 18-22, 20-22*f*
 Peptidiltransferase, inibição por cloranfenicol,
 84-85
- Pepto-Bismol. Ver Sais de bismuto
Peptococcus spp., 193-194*t*, 196
 como membros da microbiota normal, 38-39
Peptostreptococcus anaerobius, 119-120
Peptostreptococcus magnus, 119-120
Peptostreptococcus spp., 193-194*t*, 196
 como membros da microbiota normal,
 38-39, 119-120
 Peptostreptococos, 119-120
 como membros da microbiota normal,
 119-120
 infecção anaeróbia mista, 119-120
 Perda sanguínea, gastrintestinal, em infecções
 por ancilóstomos, 390-391
 Perforinas, 409-410
 efeitos antivirais, 235-236
 Periarterite nodosa, 468*t*, 471-472
 Pericardite
 Streptococcus pneumoniae, 124-125
 vírus coxsackie, 290-291
 Período de eclipse na replicação viral, 205-206
 Período de incubação da infecção bacteriana,
 57-59
 Período de incubação extrínseco de arbovírus,
 305-306
 Período de recuperação da infecção bacteriana,
 57-59, 61
 Período específico de doença
 da doença bacteriana, 57-61
 da doença viral, 225-226
 Período latente, replicação viral, 205-206
 Período prodromico da infecção bacteriana,
 57-59
 Periplasma bacteriano, 18, 18*t*, 25
 Peritonite, 36*t*
 B. fragilis como causa, 38-39
 Escherichia coli, 145-146
Peromyscus, hantavírus transmitido por, 334-335
 Peroxidase de rábano, 454-455
 Peroxidases, 422-423
 Peróxido de hidrogênio
 como produto da explosão respiratória,
 65-66
 para esterilização/desinfecção, 107-108
 Pertussis. Ver Coqueluche (pertussis)
 Peste, 36*t*, 46-49, 142-143*t*, 163-164*t*,
 165-166, 493-494*s*, 533*t*, 534*t*
 achados clínicos, 165-166
 bubônica, 165-166, 497
 diagnóstico laboratorial, 76-77, 166
 pneumônica, 165
 quimioprofilaxia, 90-91*t*
 transmissão, 165
 tratamento, 166
 vacina contra, 103*t*, 166
 Peste negra, 165
Petriellidium, 345
 pH, 398-401*t*
Phialophora, 345
 Picadas de pulgas, 48-49*t*, 163-164*t*, 165
 Picornavírus, 222, 288-293
 características, 223*t*
 morfologia, 200*f*
 proteases codificadas por vírus, 210-212*t*
 síntese de mRNA por, 208*f*
 tamanho, 200*f*
 Pielonefrite, 74-75 Ver também Infecção do
 trato urinário
 cultura de urina na, 74-75
 Escherichia coli, 145-146

- Pili, 17f, 22-23, **23-24**, 43-45, 58-60
 como fatores de virulência, 49-50t
Escherichia coli, 44-45
 funções, 23-24
Neisseria gonorrhoeae, 44-45, 128-129
- Pilina, 30-32
- Pilus sexual, 30-34
- Piocianina, 155-156
- Pioderma, 121-122
- Piogênicos
 capsulados, 22-23, 45-46
Haemophilus influenzae, 158-159
Neisseria meningitidis, 126-127
Streptococcus pneumoniae, 124-125
- Piolhos
 doenças bacterianas transmitidas por, 46-49t
 febre das trincheiras transmitida por, 193-194
 febre recorrente transmitida por, 180-181t, 183-184
 tifo transmitido por, 188-191, 534t
- Pioverdina, 155-156
- Piperacilina, 82t
 para infecção por *Pseudomonas*, 156-157
- Pirazinamida, 90-92
 mecanismo de ação, 80-81t
 resistência a, 96-97
- Piridoxina, isoniazida e, 89-90
- Pirimetanina para toxoplasmose, 358-359t
- Pirogênio endógeno, 66-67, 422-423
- Pitíriase versicolor, 344-345
- Placa cribriforme, fratura da, extravasamento de líquido na, 524
- Placa dental, bactérias na, 23-24, 111-112, 119-120
- Placas de Peyer, 146-147, 417-418
- Placenta como porta de entrada viral, 226-227t
- Plasmáfere para doença autoimune, 472-473
- Plasmídeo F (fertilidade), 30-32, 32f
- Plasmídeo F, 30-32, 32f
- Plasmídeo R, 94-96, 96f
- Plasmídeo(s), 17f, 18t, **20-23**, 25-26
 fertilidade, 30-32, 32f
 não transmissível, 20-22
 produtos gênicos codificados por, 20-23
 transmissível, 20-22
- Plasmídeos de resistência (fatores de resistência), 20-22, 94-96
- Plasmína, 65-66
- Plasmócitos, 396-397f, 396-397t, 418-419
- Plasmodium falciparum*, 358-359t, **363**, 516-517s, 534t
 doenças Ver Malária
 esfregaços espessos e delgados corados por Giemsa, 365-366
 gametócito, 364-365f, 365-366
- Plasmodium malariae*, 358-359t, 516-517s, 534t
- Plasmodium ovale*, 358-359t, 516-517s, 534t
- Plasmodium* spp., 357-359t, **363-367**, 516-517s, 534t
 características, 516-517s
 ciclo de vida, 363
 ciclo sexual, 363
 esporogonia, 363
 esquizogonia, 363
 hipnozoíto, 363
- Plasmodium vivax*, 358-359t, **363**, 516-517s, 534t
 macrogametócito, 364-365f
 microgametócito, 364-365f
 porta de entrada, 45t
- trofozoítos
 ameboides, 364-365f
 anel-sinete, 364-365f
 em hemácias, 364-365f
- Platelmintos, 356-357f
- Plesiomonas*, 193-194f
- Plesiomonas shigelloides*, 196
- Pleurodinia, vírus coxsackie e, 253-254, 272-274t, 290-291
- Pneumococo. Ver *Streptococcus pneumoniae*
- Pneumocystis carinii*, 355, 357-358t, **366-368**, 515-517s
 características, 516-517s
 cistos, 364-365f
 classificação como fungo, 363, 366-367
 na imunodeficiência combinada severa, 477-478
 na infecção por HIV, 330-333, 331-332t, 367-368
 na síndrome de DiGeorge, 476-477
 pentamidina para, 90-92
 pneumonia, 357-358t, 367-368
 quimioprofilaxia contra, 90-91t
 transmissão por inalação, 367-368
- Pneumocystis jiroveci*, 355
- Pneumocystis* spp., 358-359t
- Pneumolisina, patogênese de *Streptococcus pneumoniae* e, 124-125
- Pneumonia, 45t, 158-159, 159t, 533t, 534t. Ver também Doença dos legionários
 adenovírus e, 267-268, 272-274t
 adquirida na comunidade, 66-67, 72-73, 86-87
 após infecção respiratória viral, 115-117
Ascaris, 292-293
 aspiração, 73-74
 atípica, **177-178**
 adenovírus e, 267-268
Chlamydia pneumoniae e, 185-186
 influenzavírus e, 273-275
Legionella e, 161
Mycoplasma na, 177-178
 na febre Q, 189-190
 na psitacose, 185-186
- Bacillus anthracis*, 132
- catapora, 259-260
- citomegalovírus, 260-261
- clamidial, 186t
- coccidiodomicose, 346-347
- cultura de escarro para, 72-73
- diabetes melito e suscetibilidade a, 66-67
- Enterobacter*, 142-143t
- Haemophilus influenzae*, 158-159
- hemocultura na, 71-72
- hipersensibilidade, 462-463
- hospitalar, 73-74
- infecção por ancilóstomos e, 389-390
- influenzavírus, 273-275
- Klebsiella*, 36t, 142-143t
- Klebsiella pneumoniae*, 153-154
- Legionella*, 36t, 45-46t
- metapneumovírus humano, 335-336
- Moraxella*, 196
- Mycoplasma*, 36t
- Mycoplasma pneumoniae*,
 histórico de caso de, 526-527
 na AIDS, 331-332t
 na febre Q, 189-190
 na histoplasmose, 347-349
 na psitacose, 185-186
- na síndrome pulmonar por hantavírus, 334-335
- neonatal, anticorpos monoclonais para prevenção de, 443t
- Pneumocystis*
 sulfonamidas para, 86-87
 trimetoprim-sulfametoxazol para, 87-88
- Pneumocystis carinii*, 90-92, 357-358t, 367-368
- pós-operatória, 115-117
- Pseudomonas*, 36t
- Pseudomonas aeruginosa*, 155-156
- recorrente, paragonimíase e, 382-384
- resistente a macrolídeos, 86-87
- Salmonella*, 146-147
- Serratia*, 36t, 142-143t
- Staphylococcus aureus*, 115-117
- Streptococcus*, 36t
- Streptococcus pneumoniae*, 66-67, 120-121t
 vacinas contra, 124-125
- Strongyloides*, 390-391
- vacina, 103t
- vírus da parainfluenza, 280-281
- vírus do herpes simples 1, 258-259
- vírus do sarampo, 277-278
- vírus sincicial respiratório, 278-279
 histórico de caso de, 527-528
- Yersinia pestis*, 165
- Pneumonia associada à ventilação, *Staphylococcus aureus*, 115-117
- Pneumonite por hipersensibilidade, 462-463
- Podofilina para verrugas genitais, 269-270
- Polimiosite-dermatomiosite, 472-473
- Polimixina E (colistina), 88-89
- Polimixina(s), 88-89
 mecanismo de ação, 80-81t
- Poliomavírus, 221, 317-318
- Poliomielite, 45t, 289, 507-508s
 abortiva, 289
 achados clínicos, 289
 bulbar, 289
 diagnóstico, 289-290
 epidemiologia, 288-289
 imunidade coletiva, 235-236
 não parálitica, 289
 parálitica, 227-228f, 289
 patogênese, 289
 prevenção, 289-291
 resposta imune, 289
 tratamento, 289-290
- Poliovírus, **288-291**
 características, 223t, 507-508s
 complementaridade na replicação do genoma viral, 210-212t
 efeito citopático, 289-290
 infecção, 288-291 Ver também Poliomielite
 infecção sistêmica por, 227-228f
 linhagens atenuadas, 289-290
 no trato intestinal, 289t
 nucleocapsídeo de RNA, 253-254t
 porta de entrada, 45t, 226-227t, 288-289
 proteases codificadas por vírus, 210-212t
 replicação, 288-289
 síntese de polipeptídeos virais precursores, 211f
 tamanho, 17f
 tipos antigênicos, 288-289
 tipos sorológicos, 288-289
 transmissão, 288-289
 vacina, 250t, 288-289, 289-290t
 vírions, 288-289

- Polipeptídeo(s)
antígenos, reconhecimento por células T, 412-413
precursor, 209-210
tradução de mRNA em, 209-210
único, 209-210
- Polipeptídeos precursores virais
inibição da clivagem, 241-242t, **244-245**
síntese, 209-210, 211f
- Polissacarídeo(s)
bacterianos, 18, 18t, 20-23, 20-22f
como fatores de virulência, 49-50t
- Pombos, criptococose transmitida por, 352-354
- Pontes de hidrogênio, antígeno-anticorpo, 398-401, 426-427
- Pontes hidrofóbicas, antígeno-anticorpo, 426-427
- Porcos
como hospedeiros de
Brucella, 163-164t
Fasciolopsis buski, 383-384
influenzavírus, 272-274
Schistosoma, 381
Taenia solium, 374-376, 375-376t
Trichinella spiralis, 390-391, 533t
vírus Nipah, 336-337
- Porina, 18
- Porphyromonas*, 193-194
- Porphyromonas endodontalis*, 196
- Porphyromonas gingivalis*, 37-38t, 196
- Postulados de Koch, 58-60
- Potencial de oxidação-redução, crescimento anaeróbio e, 111-112
- Poxvírus, 222, 251-252, **264-265**, 318-319
características, 222t
complementaridade na replicação do genoma viral, 210-212t
de origem animal, 335-336t, 337-338
morfologia, 170-171f
replicação, 210-212t
síntese de mRNA por, 208f
síntese proteica, inibição por metisazona, 245
tamanho, 17f, 200f
tumores associados a, 318-319
- Prata para esterilização/desinfecção, 107-108
- Praziquantel
para esquistossomose, 382-383
para infecções por cestódeos, 375-376, 375-376t, 377-378
para infecções por trematódeos, 381t
- Precursores de hemácias, infecção por parvovírus B19, 269-270
- Predisposição genética
para doenças autoimunes, 468-469
para doenças de hipersensibilidade, 457
para encefalopatias espongiiformes, 323-324
- Prednisona,
para asma, 461-462
para doença autoimune, 472-473
para esclerose múltipla, 469-470
para granulomatose de Wegener, 472-473
para hemoglobinúria paroxística noturna, 482
- Pré-munição, 364-365
- Prevotella intermedia* como membro da microbiota normal, 37-38t
- Prevotella melaninogenica*, 156-157, 491-492t
- Prevotella* spp., **156-157**
- Primaquina para malária, 358-359t
- Príon(s), **202-203**, 229-230, **320-324**, 510-512s, 533t
classificação, 320-321
doenças, **321-324**
classificação de, 320-321
doença de Creutzfeldt-Jakob, 322-324
esporádicas, 320-321
hereditariedade, 320-321
infecciosas, 320-321
kuru, 322-323
propriedades importantes, 322-323t
transmissíveis, 320-321
proteína, 202-203, 320-321
vírus vs., 202-203t
- Probióticos, **90-92**
- Procainamida, lúpus eritematoso sistêmico e, 470-471
- Procarioto(s), 13, 13t
células, características de, 13-14, 13-14t, 14-15
- Proctite
Chlamydia trachomatis, 186-187
Neisseria gonorrhoeae, 129-130
- Profago, 212-215
genes integrados, 212-214
- Proglotes
de *Diphyllobothrium latum*, 377
de *Dipylidium caninum*, 378-379
de *Hymenolepis nana*, 378-379
de *Taenia saginata*, 377
de *Taenia solium*, 375-376, 375-376t
- Proguanil para malária, 365-366
- Promastigotas, *Leishmania*, 370-371
- Propionibacterium acnes*, 196
como membro da microbiota normal, 37-38t, 38-39
- Propionibacterium* spp., 193-194t, 196
como membros da microbiota normal, 37-38t, 38-39
- Proporção CD4:CD8, 423-424, 445-446
na infecção por HIV, 423-424, 445-446, 459-460
- Propriedades bioquímicas, alteração de, transformação maligna, 310-311
- Prostaglandinas
hipersensibilidade imediata (anafilática), 460
na fagocitose, 64-66
na resposta inflamatória, 63-64, 68-69
- Prostatite
Chlamydia trachomatis, 186-187
Neisseria gonorrhoeae, 129-130
- Protease(s), 51-53t
antraz, 131-132
de HIV, 325-326, 326-327f, 327t
de HTLV, 284-285
de *Neisseria gonorrhoeae*, 128-129
de *Neisseria meningitidis*, 127-128
de *Staphylococcus aureus*, 115-116
exotoxina como, 51-54
inibidores
deposição anormal de gordura com, 244-245, 331-333
efeitos colaterais, 244-245, 332-333
para infecção por HIV, **243-245**, 327-328f, 331-333
para quimioprofilaxia, 332-333
resistência de HIV a, 331-333
na fagocitose, 64-66
na hipersensibilidade citotóxica, 462-463
na regulação do complemento, 446f, 447
- Streptococcus pneumoniae*, 124-125
toxina botulínica e, 51-54, 133-134
toxina tetânica e, 133-134
viral, 209-210, 211f, 210-212, 210-212t
- Proteassomo, 412-413
- Proteína A, 113-114
como fator antifagocitário, 45-46
em *Staphylococcus aureus*, 113-114
- Proteína B7, 409-410t, 411-412, 418-419
na anergia clonal, 466-467, 467f
na ativação de células B, 416-420
na ativação de células T, 411-412f, 412-413
- Proteína C, tratamento adjuvante para choque séptico, 57-59
- Proteína carreadora
haptens ligados a, 399, 399f, 412-413
na vacina de *Haemophilus influenzae*, 102-103, 159
na vacina meningocócica, 128-129
na vacina pneumocócica, 102-103, 125
- Proteína CD3, 408, 408t
anticorpos monoclonais contra, 443, 443t
na ativação de células T, 413-414
- Proteína CD4, 408, 409-410t
ligação à proteína MHC de classe II, 411-413, 411-412f
na ativação de células T, 407-408, 407-408f
- Proteína CD28, 404-405t
na anergia clonal, 466-467, 467f
na ativação de células B, 410-412, 411-412f
na ativação de células T, 411-412f, 412-413
- Proteína CD8, 402-403, 404-405t
- Proteína CD40,
na anergia clonal, 466-467
na ativação de células B, 416-417, 417-418f
na mudança de classe de imunoglobulinas, 434
- Proteína C-reativa, 63-64, 123-124
- Proteína da matriz, viral, 201-202
- Proteína de Bence Jones, 426-427n
- Proteína de ligação à endotoxina, 63-64
- Proteína de ligação à manose, 63-64
- Proteína de ligação ao lipopolissacarídeo, 63-64
- Proteína FAS, 235-236
- Proteína Gs, 51-54
- Proteína M
como fator antifagocitário, 45-46
Streptococcus pyogenes, 45-46, 58-60t, 119-120
- Proteína M2 de influençavírus como canal iônico, 240-241, 272-274
- Proteína MICA, 420-421
- Proteína Nef, HIV, 325-326, 326-327f
- Proteína quinase de oncogenes, 312-313
- Proteína Rex, 284-285, 315-316
- Proteína Tat, HIV, 325-326, 326-327f
- Proteína Tax, 284-285, 315-316
de HIV, 325-326, 326-327f, 327t
- Proteína V, 49-50t
- Proteína viral 00 não capsidial, 288-289
- Proteína W, 49-50t
- Proteína(s),
alteração da normal, 469-470
matriz, 201-202
modificação, **107-108**
príons, 202-203, 320-321
síntese, inibição da, 80-81t, 183-85t
viral, 199-202
- Proteína(s) ICAM,
ICAM-1
na ativação de células B, 468-469

- na ativação de células T, 411-412
reação
- Proteínas catiônicas, fagocitose como alvo, 65-66
- Proteínas cerne, HIV, 325-326
- Proteínas citoplasmáticas, 20-23, 312-313
- Proteínas da superfície celular na resposta imune, 408, 409-410*t*
- Proteínas de fusão
paramixovírus, 275-276
vírus da caxumba, 276-277*t*
vírus da parainfluenza, 276-277*t*, 279-280
vírus do sarampo, 276-277*t*
vírus sincicial respiratório, 276-277*t*, 278-279
- Proteínas de ligação à penicilina, 79-80
- Proteínas do complexo principal de histocompatibilidade, **439-440**, 440-441*f*, 440-441*t*
classe I, 439-440
antígenos leucocitários humanos e, 439-440, 440-441*f*
antígenos sintetizados endogenamente apresentados por, 412-413
células T CD8 e, 410-411, 411-412*f*
em doenças autoimunes, 468-469
genes codificadores de, 439-440, 440-441*f*, 440-441*t*
HIV e, 325-326, 328-329
na ativação por células T, 412-413
na imunidade mediada por células, 397-398
na síndrome do linfócito nu, 478-479
no desenvolvimento de células T, 406-407
no reconhecimento do próprio e não próprio, 439-440
polimorfismo e, 439-440
proteínas MHC de classe II *vs.*, 440-441*t*
receptores, 409-410*t*
reconhecimento de antígenos por células T citotóxicas e, 412-413
supressão, 417-418
- classe II, **439-440**
antígenos extracelulares apresentados por, 412-413
antígenos leucocitários humanos e, 439-440, 440-441*f*
apresentação de antígenos e, 402-403*f*, 411-412*f*
células T CD4 e, 410-411, 411-412*f*
conjugado hapteno-carreador e, 402-403
em doenças autoimunes, 468-469
em macrófagos, 408, 409-410*t*
gene codificador, 439-440, 440-441*f*, 440-441*t*
na ativação de células B, 418-419
na ativação de células T, 397-398, 411-412*f*, 412-413
na imunidade mediada por anticorpos, 397-398, 398-400*f*
na imunidade mediada por células, 396-397
na síndrome do linfócito nu, 478-479
no desenvolvimento de células T, 406-407
proteínas MHC de classe I *vs.*, 440-441*t*
reconhecimento de antígenos de células T auxiliares e, 412-413
supressão, 417-418
- classe III, 439-440, 440-441*f*
feto e, 442-443
na resposta imune, 406-407, 406-407*f*
no desenvolvimento de células T, 406-407, 406-407*f*
transplantes e, **440-443**
- Proteínas do complexo principal de histocompatibilidade de classe I, **439-440**
antígenos leucocitários humanos e, 439-440, 440-441*f*
antígenos sintetizados endogenamente apresentados por, 412-413
células T CD4 e, 410-411, 411-412*f*
em doenças autoimunes, 468-468-469
gene codificador, 410-414, 439-440, 440-441*f*
HIV e, 325-326, 328-329
na ativação de células T, 412-413
na imunidade mediada por células, 397-398
na síndrome do linfócito nu, 478-479
no desenvolvimento de células T, 406-407
no reconhecimento do próprio e não próprio, 439-440
polimorfismo e, 439-440
proteínas MHC de classe II *vs.*, 440-441*t*
receptores, em células *natural killer*, 409-410*t*
reconhecimento de antígenos por células T citotóxicas e, 412-413
supressão, 417-418
- Proteínas do complexo principal de histocompatibilidade de classe II, **439-440**
antígenos extracelulares apresentados por, 412-413
antígenos leucocitários humanos e, 439-440
apresentação de antígenos e, 402-403*f*, 411-412*f*
células T CD8 e, 410-411, 411-412*f*
conjugado hapteno-carreador e, 402-403
em doenças autoimunes, 468-469
em macrófagos, 408, 409-410*t*
gene codificador, 409-411, 413-414, 439-440, 440-441*f*
na ativação de células B, 418-419
na ativação de células T, 397-398, 409-414, 411-412*f*
na imunidade mediada por anticorpos, 397-398, 398-400*f*
na imunidade mediada por células, 396-397
na síndrome do linfócito nu, 478-479
no desenvolvimento de células T, 406-407
proteínas MHC de classe I *vs.*, 440-441*t*
reconhecimento de antígenos por células T auxiliares e, 412-413
supressão, 416-418
- Proteínas do complexo principal de histocompatibilidade de classe III, 439-440
genes codificadores de, 439-440, 440-441*f*
- Proteínas G, 314
- Proteínas LFA
- Proteínas precoces na replicação viral, 205-206, 209-210
citomegalovírus, 260-261
imediatas, 257, 260-262
vírus do herpes simples, 257
vírus Epstein-Barr, 261-262
vírus SV40, 313
- Proteínas precoces imediatas na replicação viral, 257
citomegalovírus, 260-261
vírus do herpes simples, 257
- Proteínas Yops (proteínas externas de *Yersinia*), 46-49, 165
- Proteus mirabilis*, 490-491*s*
infecção do trato urinário, 142*t*
- Proteus morgani* (*Morganella morgani*), 154-155
- Proteus rettgeri* (*Providencia rettgeri*), 154-155, 491-492*s*
- Proteus* spp., 36*t*, **154-156**, 490-491*s*
amoxicilina contra, 82*t*
ampicilina contra, 82*t*
antígenos OX, reação cruzada com *Rickettsia rickettsii*, 154-155, 188-189
características, 490-491
coloração de Gram, 110-111*t*
cultura de urina, 74-75
doenças, 159
achados clínicos, 154-155
diagnóstico laboratorial de, 154-155
epidemiologia, 154-155
frequência de, 141*t*
patogênese, 154-155
tratamento, 154-156
expansão, 142, 154-155
hábitat, 490-491*s*
infecção do trato urinário causada por, 74-75, 142-143*t*
motilidade, 23-24, 142
reações de ágar triplice açúcar ferro, 143-144*t*
reações de ágar ureia, 143-144*b*
resistentes a antibióticos, 154-156
teste de Weil-Felix, 154-155, 188-191
transmissão, 490-491*s*
- Proteus vulgaris*, 490-491*s*
- Protistas, 13
- Proto-oncogene, ativação de, 313
- Protoplastos, 97-99
- Protozoários, 13, 356-357, 356-357*f*, 515-519*s*
ácido nucleico, 13-14*t*
de importância médica, características de, 358-359*t*
diâmetro, 13-14*t*
do sangue e tecidos, 357*t*, **363-371**
intestinais, **357-363**
motilidade, 13-14*t*, 22-24
patogênicos, principais e de menor importância, 357-358*t*
patógenos de menor importância, **372-373**, 517-519*s*
replicação, 13, 13-14*t*
superfície externa, 13-14*t*
tamanho, 17*f*
urogenitais, **362-363**
- Prova cruzada, 442-443
- Providencia rettgeri* (*Proteus rettgeri*), 154-155, 491-492*s*
- Providencia* spp., 142-143*t*, **154-156**
coloração de Gram, 110-111*t*
- Provírus, **312-313**
- “Prurido do nadador”, 381-382
- Prurido perianal, na infecção por *Enterobius*, 385-386, 526-527
- Pruridos, 393-394
em dermatofitoses, 344-345
na candidíase vulvovaginal, 352-353
na dracunculíase, 393-394
na esquistossomose, 381
na estrogiloidíase, 390-391
na hipersensibilidade por contato, 463-464
na infecção de varicela (catapora), 259-260
na infecção por ancilóstomos, 389-390
na larva migrans cutânea, 394-395

- na reação de hipersensibilidade tardia, 464-465t
 perianal, na infecção por *Enterobius*, 385-386, 526-527
Pseudallescheria boydii, 355
 Pseudo-hifas, 339-341, 340-341f
Candida albicans, 352-353, 352-354f
 Pseudomembranas, 48-49
 em *Corynebacterium diphtheriae*, 136-137
 na infecção por *Candida albicans*, 352-353
 na infecção por *Clostridium difficile*, 135-136
Pseudomonas aeruginosa, 491-492s, 534t, 535t, 536t
 ampicilina e aminoglicosídeos contra, 82t
 características, 491-492s
 como membro da microbiota normal, 37-38t, 38-39
 cultura de escarro para, 73-74
 defeito da fagocitose e, 65-66t
 desaminação de aminoácidos, 28
 Enterobacteriaceae vs., 140-141, 155-156
 hemocultura, 71-72
 imunidade mediada por anticorpos contra, 67-68t
 infecção de ferimentos, 155-156
 histórico de caso de, 529-530
 infecção do trato urinário, 142t
 na infecção de queimaduras, 63t
 necessidade de oxigênio, 110-111, 111-112t
 no diabetes melito, 66-67
 otite externa no diabetes, 66-67
 pigmentos produzidos por, 155-156
 piperacilina contra, 82t
 polimixinas contra, 88-89
 resistente a antibióticos, 94-96t
 sistema de secreção tipo III de, 50-51, 155-156
 transmissão, 45-46t
Pseudomonas cepacia. Ver *Burkholderia cepacia*
Pseudomonas maltophilia (*Xanthomonas maltophilia*, *Stenotrophomonas maltophilia*), 154-156
Pseudomonas pseudomallei, 193-194t, 1196
Pseudomonas spp., 36t, 141t, 155-157
 coloração das colônias, 155-156
 coloração de Gram, 110-111t
 como não fermentadores, 156-157s
 doenças, 155-156
 diagnóstico laboratorial de, 156-157
 frequência de, 141t
 tratamento de, 156-157
 Enterobacteriaceae vs., 140-141, 155-156
 enzimas degradativas, 22-23
 exotoxina A, mecanismo de ação, 49-50
 fatores de virulência, 155-156
 genoma, ilhas de patogenicidade no, 46-49
 ilhas de patogenicidade, 46-49
 oxidases-positivas, 155-156
 pigmentos, 155-156
 reações de ágar tríplice açúcar ferro, 143-144t
 tipagem do fago ou da plicina, 155-156
 Pseudópodos, 14-15
 Pseudotipos de vírus, 218-219
 Pseudovirions, 202-203
 Psitacose, 185-186, 186t, 533t
 Pulmão, “dos lavadores de queijo”, 462-463
 “Pulmão do fazendeiro”, 462-463
 “Pulmão dos carpinteiros”, 462-463
 “Pulmão dos moedores de trigo”, 462-463
 Púrpura
 endotoxina e, 56-57
 na CID, 56-57
 na meningococcemia, 127-128
 na púrpura trombocitopênica idiopática, 468t, 470-471
 Pústula maligna no antraz, 132
- Q**
 Queijo contaminado, 137-138
 Quimiocina(s), 63-64, 68-69, 423-425, 423-424t
 receptores na infecção por HIV, 327
 α -quimiocinas, 424-425
 β -quimiocinas, 424-425
 Quimioprofilaxia, 90-92
 antibacterianos para, 90-91t
 antivirais para, 522-523t, 246
 contra doenças específicas, antraz, 132-133
 coqueluche, 161
 definição, 90-92
 diarreia, 146-147
 endocardite, 90-91t, 123-124
 infecção do trato urinário, 90-91t, 146-147
 infecção por *Bacteroides/Prevotella*, 157
 infecção por HIV, 332-333
 infecção por *Pneumocystis carinii*, 90-91t, 366-367
 infecção por vírus varicela-zoster, 259-261
 malária, 364-365
 meningite, 159
 para procedimentos odontológicos, 123-124
 Quimiostato, 27-28
 Quimiotaxia, 22-23
 complemento na, 445-447
 Quinidina, hipersensibilidade a, 462-463
 Quinino, doxiciclina e, 358-359t
 Quinolona(s), 87-89, 87-89
 mecanismo de ação, 80-81t
 mecanismos de, 94-95t
 para infecção por Enterobacteriaceae, 142-143
 resistência a, 96-97
 Quinta doença, 270
 Quinupristina-dalfopristina
 para infecção enterocócica resistente à vancomicina, 123-124
 para *Staphylococcus aureus*, 117-118
 Quitina, 13-14t, 14-15
- R**
 Radiação, 29-30
 para esterilização/desinfecção, 108-109
 para prevenção da rejeição de enxertos, 443
 Radiação ultravioleta
 lúpus eritematoso sistêmico, 469-470
 mutações resultantes da, 29-31
 para esterilização/desinfecção, 108-109
 Radical superóxido, na explosão respiratória, 64-66, 69-70
 Radioimunoensaio, 238-239, 451
 Raios-X
 mutações causadas por, 29-30
 para esterilização/desinfecção, 108-109
 Raiva, 45t, 227t, 273-275t, 533t, 533t, 535t
 vacina, 250t
 RANTES, 63-64, 423-424, 423-424n, 423-424t
 Rapamicina, 443
 Raposas
 como hospedeiro de *Echinococcus multilocularis*, 377-378
 como hospedeiro de *Leishmania*, 370-371
 como reservatório da raiva, 253-254
 RAST (teste de radioalergosorvente), 422-423, 461-462
 Rato. Ver Roedor,
 Reação cutânea de “urticária e ardor”, 403-404
 Reação de “enxerto branco”, 440-442
 Reação de ágar tríplice açúcar ferro, 73-74t, 74-75, 143-144
 de Enterobacteriaceae, 142
 Reação de ágar ureia, 141-142, 143-144b
 Reação de Arthus, 462-463
 Reação de polimerização em cadeia (PCR)
 para identificação viral
 citomegalovírus, 261-262
 hantavírus, 334-335
 hepatite C, 301-302
 HIV, 330-332
 HTLV, 285-286
 influenzavírus, 273-275
 parvovírus B19, 270
 SARS, 281-282
 vírus do herpes simples, 258-259
 Reação de Prausnitz-Küstner, 461-462
 Reação de Quellung, 22-23, 75-76, 159
 Reação enxerto-versus-hospedeiro, 442-443
 Reação falso-positiva em testes sorológicos, 180-181
 Reação mista de linfócitos, 442-443
 Reações alérgicas, 458-465, 459-460t
 a fármacos, 461-462
 a fungos, 343
 à penicilina, 81-82, 461-463
 IgE em, 460
 teste radioalergoabsorvente para, 461-462
 testes cutâneos em, 461-462
 Reações anafiláticas (Anafilaxia), 458-462, 459-460t
 a fármacos, 461-462
 a ovos, evitar o uso de vacinas em indivíduos com, 249-250
 à penicilina, 81-82
 à ruptura de cistos de *Echinococcus granulosus*, 377-378
 alérgenos envolvidos em, 458-459, 460t
 atopia e, 460-462
 basófilos em, 422-423
 citocinas em, 420-421
 cutâneas passivas, 461-462
 dessensibilização e, 461-462
 eosinófilos em, 421-422, 459-460
 genética, 460-462
 haptenos e, 403-404
 IgE em, 429-432
 induzidas pelo complemento, 447
 manifestações clínicas, 458-459, 460t
 mastócitos em, 459-460, 459-460f, 460
 mediadores de, 458-460
 predisposição familiar a, 460
 prevenção de, 461-462
 prostaglandinas em, 460
 serotonina em, 460
 sistêmicas, 458-459
 tratamento, 461-462
 tromboxanos em, 460
 Reações anafilatóides, 460
 Reações antígeno-anticorpo, 449-457
 antígenos de hemácias, 449-457
 especificidade, 403-404

- Reações de hipersensibilidade, 422-423, 459-460*t*
 a *Coccidioides*, 415-416
 a fármacos, 460
 cefalosporinas, 82
 penicilina, 81-82, 461-463
 a *Histoplasma*, 415-416
 células T em, **416-418**, 463-464
 citocinas em, 415-416
 citotóxicas, 461-463, 462-463*f*
 em idosos, 404-405
 imediata, 458-460, 459-460*f*, 459-460*t*
 severa, 422-423
 interferon gama em, 416-417
 mediação, 415-416
 mediadas por anticorpos, 451-457, 452-454*t*, 455-456*f*
 mediadas por células, 458-459, 463-465, 463-464*f*, 463-464*t*
Mycobacterium tuberculosis, 168-170
 na hanseníase, 464-465
 na infecção fúngica, 429-430
 na tuberculose, 463-464
 por complexo imune, 462-463, 462-463*f*
 por contato, 463-464
 reduzida em idosos, 404-405
 tardia, 458-459, 459-460*t*, 461-463, 461-462*f*, 462-463*t* (*Ver também* Reações de hipersensibilidade tardia (reações de hipersensibilidade de tipo IV))
 teste cutâneo, 342-343, 437-438, 461-462
 tipo I (imediate/anafilática), **458-462**, 459-460*f*, 459-460*t*
 a fármacos, 461-462
 a ovos, evitar vacinas em indivíduos com, 249-250
 à penicilina, 81-82
 à ruptura de cistos de *Echinococcus granulosus*, 377-378
 alérgenos envolvidos em, 458-459, 460*t*
 atopia e, 460-462
 basófilos em, 422-423, 460
 citocinas em, 421-422
 cutâneas passivas, 461-462
 dessensibilização e, 461-462
 eosinófilos em, 421-422, 459-460
 genética, 460-462
 haptenos e, 403-404
 IgE em, 429-432
 induzidas pelo complemento, 447
 manifestações clínicas, 458-459, 460*t*
 mastócitos em, 459-460, 459-460*f*
 mediadores de, 460-460
 predisposição familiar a, 460
 prevenção de, 461-462
 prostaglandinas em, 460
 serotonina em, 460
 sistêmicas, 458-459
 tratamento, 461-462
 tromboxanos em, 460
 tipo II (citotóxica), 459-460*t*, 460-463, 462-463*f*
 tipo III (por complexo imune), 458-459, 459-460*t*, **462-464**, 462-463*f*
 tipo IV (tardia), 397-398, 458-459, 459-460*t*, **461-463**, 461-462*f*, 462-463*t*
 aspectos clínicos, 461-462, 462-463*t*
 tipo tuberculina, 461-463
 Reações de hipersensibilidade citotóxica (reações de hipersensibilidade do tipo II), **461-463**
 Reações de hipersensibilidade imediata (reações de hipersensibilidade anafilática/tipo I), **458-462**, 459-460*t*
 a fármacos, 80-81, **461-462**
 a ovos, evitar vacinas em indivíduos com, 347-348
 à penicilina, **81-82**
 à ruptura de cistos de *Echinococcus granulosus*, 377-378
 alérgenos envolvidos em, 458-459, 459-460*t*
 atopia e, 461-463
 basófilos em, 422-423, 460
 citocinas em, 421-422
 cutâneas passivas, 461-462
 dessensibilização e, 461-462
 eosinófilos em, 421-422, 459-460
 genética, 460-462
 haptenos e, 403-404
 IgE em, 429-432
 induzidas pelo complemento, 447
 manifestações clínicas, 458-459, 460*t*
 mastócitos em, 459-460, 459-460*f*
 mediadores de, 459-462
 predisposição familiar a, 460
 prevenção de, 461-462
 prostaglandinas em, 460
 serotonina em, 460
 sistêmicas, 458-459
 tratamento, 461-462
 tromboxanos em, 460
 Reações de hipersensibilidade mediada por células, 458-459, 459-460*t*, **463-465**, 464-465*t*. *Ver também* Reações de hipersensibilidade tardia (reações de hipersensibilidade tipo IV)
 Reações de hipersensibilidade tardia (reações de hipersensibilidade do tipo IV), 397-398, 478-479, 459-460*t*, **463-465**, 463-464*f*, 464-465*t*
 aspectos clínicos de, 463-464, 464-465*t*
 células T em, 463-464
 citocinas em, 415-416
 contra *Coccidioides*, 415-416
 contra *Histoplasma*, 415-416
 em idosos, 404-405
 interferon gama em, 416-417
 mediação, 415-416
 na hanseníase, 464-465
 na infecção fúngica, 342-343
 na tuberculose, 463-464
 teste cutâneo, 340-341, 437-438, 463-464
 Reações de transfusão
 complemento em, 456-457, 462-463
 grupos sanguíneos ABO e, 454-457
 Reações id (dermatofitides), 314-315
 Reagente universal, 451-453
 Reagína, sífilítica, 179-180
 Rearranjo de genes virais, 217-218
 Rearranjos programados, por transferência de DNA, 30-32, 30-31*f*, 33-34
 Recém-nascidos. *Ver* Neonatos
 Receptor 2 do tipo toll (TLR2), 400-402
 Receptor 4 do tipo toll (TLR4), 400-402
 Receptor CD46, vírus do sarampo, 277-278
 Receptor universal, 456-457
 Receptor(s) tipo Toll, 409-410, 419-420
 na ativação de células T, 412-413
 Receptores de Fc
 em basófilos e mastócitos, 422-423
 em células dendríticas foliculares, 419-420
 em eosinófilos, 422-423
 em macrófagos, 418-420
 Receptores de reconhecimento de padrão, na imunidade inata (natural), 398-402
 Recombinação, 32-33
 alta frequência, 30-32, 32*f*, 217-218
 homóloga, 30-32
 não homóloga, 30-32
 viral, 217-218
 Recombinação de alta frequência, 30-32, 32*f*
 Recombinação homóloga, 32-33
 Recombinação não homóloga, 32-33
 Recombinase de mudança, 433-434
 Recombinases, mudanças, 433-434
 Reconstituição imune, 298-299, 302-303, **332-333**
 Rédeas, *Paragonimus*, 382-383
 Redução de nitrato, por Enterobacteriaceae, 140-141
 Reflexo de tosse, 62-63
 Regiões constantes, imunoglobulina, 426-427, 427-429*f*
 Regiões hipervariáveis
 de imunoglobulinas, 426-427, 429-430*f*, 429-432*f*
 de proteínas MHC de classe II, 439-440
 Regiões urbanas
 febre amarela em, 308-309
 vírus da encefalite de St. Louis em, 306-307
 Regiões variáveis, imunoglobulinas, 239*t*, 272-274*t*
 Regressão, tumor, 474-475
 Rejeição de enxerto, **440-443**
 aguda, 440-442
 células T em, 416-417, 440-442
 crônica, 440-442
 hiperaguda, 440-442
 imunossupressão e, **443**
 Relenza. *Ver* Zanamivir
 Reovírus, 253-254, **293-294**
 características, 223*t*
 infectividade, mecanismos moleculares da, 227
 morfologia, 200*f*
 síntese de mRNA por, 208*f*
 tamanho, 200*f*
 Repetições invertidas, de transposons, 22-23, 22-23*f*
 Replicase, viral, 209-210
 Reposição de eletrólitos, para infecção por *Shigella*, 149-150
 Repressor, 212-214
 antagonista, 212-214
 Rescriptor. *Ver* Delaviridina
 Resfriado. *Ver* Resfriado comum,
 Resfriado comum, 45*t*
 diagnóstico, 292-293
 induzido por adenovírus, 267-268, 292-293
 induzido por coronavírus, 272-274*t*, 280-281
 induzido por influenzavírus, 292-293
 induzido por rinovírus, 272-274*t*, 291-293
 induzido por vírus coxsackie, 292-293
 patogênese, 291-292
 prevenção, 292-293
 resposta imune, 291-292
 tratamento, 292-293
 vacina, 292-293
 vírus da parainfluenza, 279-280
 Resistência
 a fármacos antimicrobianos, **94-101**
 base genética, **94-96**

- base não genética, **97-99**
bomba de resistência a múltiplos fármacos, 94-95, 94-95t
exportação do fármaco por bactérias, 94-95, 94-95t
inativação do fármaco e, 94-95
mecanismo da, 94-95t, **96-97**
mediada por cromossomos, **94-95**
mediada por plasmídeos, 20-22, **94-96**
mediada por transposons, 96
modificação do alvo do fármaco, 94-95, 94-95t
permeabilidade e, 94-95, 94-95t, 96-97
uso do fármaco e, **97-99**
- Resistência a múltiplos fármacos, 94-95, 94-95t, 167-168, 171-172
Mycobacterium tuberculosis e, 167-168, 171-172
- Resistência à penicilina e, 96-97, 124-125
Resistência mediada por cromossomo, **94-95**
Resistência mediada por plasmídeo, 20-22, **94-96, 96f, 96t**
Resistência mediada por transposons, 94-95, **96**
- Resposta anamnésica, 65-66
Resposta de fase aguda, 63-64, 68-69, 400-402
Resposta granulomatosa, 62-63
Resposta inflamatória (inflamação), 58-60, **63-69**, 391-392, 396t
bactérias e, 44-49
bactérias intracelulares e, 63-64, 63-64f
bactérias piogênicas e, 63-64, 63-64f, 120-121, 120-121t
basófilos na, **422-423**, 460
células apresentadoras de antígenos e, 396-397, 397-398f
complemento na, 64-66, 65-66f, 438
em reações de hipersensibilidade imediata (anafilática), 458-462
endotoxina e, 56-57t
enzimas, 119-121
fagocitose na, 63-67
fator β de necrose tumoral, 424-425
granulomatosa, 45-46, 58-60
imunológica, 119-120
macrófagos na, 418-420
mastócitos na, 422-423
na hipersensibilidade por complexo imune, 462-463, 462-463f
piogênica, 45-46, 58-60, 120-121
produção de exotoxinas, 119-120
- Resposta piogênica, **60-61**
Resposta secundária, 66-67, 428, 431-432t, 435-436
Restrição de MHC, 411-412
- Retinite
citomegalovírus, 260-262
ganciclovir para, 241-243
na AIDS, 331-332t
quimioprolifaxia contra, 246t
cidofovir, 241-243
fomivirsên para, 245
foscarnet, 243-244
ganciclovir, 246t
valganciclovir para, 241-243
na toxoplasmose, 366-367
- Retrovir. Ver Azidotimidina
- Retrovírus, 222-224, **284-287**
atividade de transcriptase reversa, 209-210t
câncer e, 285-286
características, 223t
como agentes de transdução, 312-313
complementaridade na replicação do genoma viral, 210-212t
endógeno, 314
fármacos antivirais que inibem, **243-245**
genes estruturais, 327t
hepadnavírus vs., 209-210t
HIV como, 284-285
morfologia, 200f
proteases codificadas por vírus, 210-212t
replicação, 285-286
síntese de mRNA por, 208f
síntese de polipeptídeos precursores virais, 211f
tamanho, 200f
“Reumatismo do deserto”, 346-347
- Reversão, com vacinas virais vivas, 248-249
- Rhabdovírus, 222-224, **282-285**
características, 223t
morfologia, 200f
síntese de mRNA por, 208f
tamanho, 200f
- Rhizobium*
enzimas de fixação de nitrogênio, 22-23
- Rhizopus*, 345t, 354-355
mucormicose, 66-67, 354-355
no diabetes melito, 66-67
- Rhizopus oryzae*, 355
- Rhizopus* spp., 514-516s
características, 514-515s
- Rhodococcus equi*, 196
- Rhodococcus* spp., 193-194t, 196
- RIBA (ensaio de *immunoblot* recombinante), para hepatite C, 301-302
- Ribavirina, 244-245
esteróide e, para SARS, 281-282
estrutura, 241-242f
mecanismo de ação, 276-277t
para bronquiólite, 272-274t
para hepatite C, 301-302
para infecção por vírus da febre de Lassa, 336-337
para infecção por vírus Sabiá, 337-338
para influenzavírus B, 244-245
para SARS, 281-282
para vírus sincicial respiratório, 244-245, 272-274t
terapia combinada com interferon e, para hepatite C, 301-302
- Ribonuclease, 232-233
- Ribossomo(s), 17f, 18t, **20-22**
bacteriano, 17f, 18t, **20-22**
fármacos antimicrobianos que afetam subunidades de, 79-80, 80-81t, 83-87
eucariótico, 20-22
- Ricina, mecanismo de ação, 54-55
- Rickettsia akari*, 188-189
- Rickettsia prowazekii*, 46-49t, 501-502s, 534t
características, 501-502s
vacina, 103t
- Rickettsia rickettsii*, 501-502s, 534t, 534t
características, 501-502s
doença, 188-190 (Ver também Febre maculosa das Montanhas Rochosas)
hábitat, 501-502s
porta de entrada, 45t
reação cruzada com antígenos OX de *Proteus*, 154-155, 188-189
transmissão, 501-502s
vacina, 103-104
- Rickettsia* spp., 36t
resistência à coloração de Gram, 110, 110-111t
sobrevivência intracelular, 45-46
- Rickettsia tsutsugamushi*, 188-190
- Rickettsia typhi*, 189-190
- Rifampina, 88-89, 159t
concentração na saliva, 88-89, 159
doença autoimune e, 470-471
Haemophilus influenzae, 159
mecanismo de ação, 80-81t, 88-89
Neisseria meningitidis, 128-129
para hanseníase, 174
para infecção por *Staphylococcus epidermidis*, 117-118
para meningite por *H. influenzae*, 159, 159t
para quimioprolifaxia, 88-89, 159
para tratamento da tuberculose, 170-171
resistência a, 96-97
mecanismo da, 94-95t, 94-96t
organismos que exibem, 94-96t
vancomicina e, 117-118
- RIG (imunoglobulina contra raiva), 284-285
- Rimantadina
mecanismo de ação, 241-242t
para influenza A, 272-274t, 275-276
resistência a, 275-276
sítio de ação, 241-242t
- Rinite
alérgica, 459-460
coronavírus, 280-281
Klebsiella ozaenae, 153-154
rinovírus, 291-292
- Rinite alérgica, 459-462
- Rinite atrófica, *Klebsiella ozaenae* e, 153-154
- Rinovírus, 253-254, 272-274t, 508-509s
características, 223t, 508-509s
doenças, 291-292 (Ver também Resfriado comum)
nucleocapsídeo de RNA, 253-254t
porta de entrada, 45t, 226-227t
proteases codificadas por vírus, 210-212t
replicação, 291-292
transmissão, 291-292
- Rins
abscesso, 176t
câncer, herpesvírus e, 317-318
insuficiência na síndrome hemolítica-urêmica, 145-146
transplante, resultados, 442-443
- Riquétsias, 19-20t, **188-191**, 501-502s
doenças
achados clínicos, 188-190
artrópodes vetores de, 189-190t
diagnóstico, 76-77
diagnóstico laboratorial de, 190-191
reservatórios mamíferos de, 189-190t
tratamento de, 190-191
identificação, 19-20t
resistência à coloração de Gram, 110, 110-111t
transmissão, 46-49t, 189-190t
zoonoses, 48-49t
- Riso sardônico, 133-134
- Ritonavir, 241-242t, 244-245
mecanismo de ação, 241-242t, **244-245**
para infecção por HIV, 331-332
- Rituximab, para linfoma não Hodgkins, 443t
- RNA
ambissenso, 208-209, 214

- de fita dupla, 208-209
 mensageiro (*Ver* mRNA)
 de fita simples, 222, 222-224
 síntese de, 207-208
 inibição por fármacos, **88-89**
 rhabdovírus, 208*f*
 tradução em polipeptídeos, 209-210, 232-233
 polimerase, RNA-dependente, 208-209
splicing, imunoglobulina, 208-209
 RNA ambissenso, 208-209, 222-224
 RNA mensageiro (mRNA)
 síntese, fármacos antimicrobianos que inibem, 80-81*t*, 88-89
 viral, 208
 síntese, 208*f*, 208*n*
- Robovírus, 334-335
Rochalimaea. *Ver* *Bartonella* spp.
 Rodamina, 451-453
 Roedores
 como hospedeiros de doenças
 para *Babesia*, 372-373
 para *Borrelia*, 182-183
 para *Echinococcus multilocularis*, 377-378
 para *Francisella*, 163-164
 para *Leishmania*, 371
 para *Leptospira*, 183-184
 para *Trichinella*, 390-391
 para *Trypanosoma*, 367-368
 para *Yersinia pestis*, 163-164, 165*t*
 como reservatórios de doenças, 48-49*t*
 por riquetsias, 189-190*t*
 infecção transmitida por
 complexo Tacaribe de vírus, 337-338
 encefalite da Califórnia, 306-307
 febre do carrapato do Colorado, 306-307
 hantavírus, 334-335
 Penicillium marneffei, 355
 robovírus, 334-335
 vírus da coriomeningite linfocítica, 336-337
 vírus da febre de Lassa, 336-337
 vírus Whitewater Arroyo, 337-338
 sarcoma em adenovírus, 267-268
- Roséola infantil, herpesvírus 6 humano e, 335-336
- Rotavírus, 253-254, **293-294**, 508-509*s*
 características, 223*t*, 508-509*s*
 complementaridade na replicação do genoma viral, 210-212*t*
 doença, 293-294
 achados clínicos na, 293-294
 diagnóstico laboratorial de, 293-294
 diarreia, bebês, histórico de caso de, 525-526
 patogênese de, 293-294
 tratamento de, 293-294
 nas fezes, detecção de, 293-294
 no trato intestinal, 289*t*
 nucleocapsídeo de RNA, 253-254*t*
 porta de entrada, 226-227*t*
 replicação, 208-210*t*, 210-212*t*, 293-294
 replicação do genoma, origem dos genes que codificam polimerases para, 211*t*
 vacina, retirada de uso, 293-294
- RSV. *Ver* Vírus sincicial respiratório,
 Rubéola, 226-227*t*, 272-274*t*, 281-282
 características clínicas, 281-283
 diagnóstico laboratorial, 282-283
 fetal, 281-283
 incidência, 254-255*t*
 patogênese, 281-282
 prevenção, 282-283
- Rubivírus, 222-224, 305-306
- S**
- Sais de bismuto
 para quimioprofilaxia, 146-147
 para úlceras por *Helicobacter pylori*, 153-154
- Saliva
 cultura
 para vírus da caxumba, 278-279
 para vírus da raiva, 283-284
 infecção transmitida
 herpes simples, 257-258
 vírus Epstein-Barr, 261-262
 transmissão de vírus do herpes simples, 257-258
- Salmonella choleraesuis*, 146-147
Salmonella dublin, 146-147
Salmonella enterica. *Ver* *Salmonella enteritidis*
Salmonella enteritidis, 146-147, 488-489*s*, 533*t*
 características, 488-489*s*
 doenças, 488-489*s*
 hábitat, 488-489*s*
 transmissão, 46-47*t*
Salmonella birchfeldii, 147-148
Salmonella paratyphi, 146-147
Salmonella schottmuelleri, 147-148
Salmonella spp., 36*t*, **146-149**
 adesão, 44-45
 amoxicilina contra, 82*t*
 ampicilina contra, 82*t*
 antígenos, 146-147
 coloração de Gram, 110-111*t*
 como membros da microbiota normal, 37-38*t*, 37-39, 37-38*t*
 coprocultura, 148-149
 diarreia, 41-42, 46-47*t*, 74-75, 142*t*, 146-149
 doenças, 142-143*t*, 146-149
 diagnóstico laboratorial, 74-75, 148-149
 diarreia, 41-42, 46-47*t*, 74-75, 142*t*, 146-149
 frequência, 140-141, 141*t*
 na AIDS, 147-148
 na anemia falciforme, 68-69, 146-148
 dose infectante, 41-42, 142*t*, 147-148*t*
 entéricas, 141*t*
 enterocolite, 74-75, 142-143*t*
 fermentação de açúcares, 28
 flagelos, 23-24
 fonte animal, 147-148
 genoma, ilhas de patogenicidade no, 46-49
 identificação, 28
 infecções vasculares, 68-69
 morfologia, 16-17*f*
 na AIDS, 331-332*t*
 na superfície da pele, 71-72
 nomenclatura, 146-147
 osteomielite, 68-69, 146-148
 histórico de caso de, 527-528
 portadores crônicos, 148-149
 produção de sulfeto de hidrogênio, 147-148*t*
 reações de ágar tríplice açúcar ferro, 143-144*t*
 resistentes a antibióticos, 148-149
 septicemia, 146-147
 Shigella vs., 147-148*t*
 síndrome de Reiter e, 470-471
 sorotipagem, 141, 146-147, 149-150
- testes de aglutinação em lâmina, 75-76
 testes sorológicos, 148-149
 transmissão, 45-46*t*
 vacinas, 148-149
- Salmonella typhi*, 146-147, 480-481*s*
 características, 480-481*s*
 diarreia, 142*t*
 doença, 142-143*t* *Ver também* Febre tifoide
 dose infectiva, 142*t*
 fator de virulência, 49-50*t*
 hábitat, 488-489*s*
 porta de entrada, 45*t*
 portadores crônicos, 148-149
 produção de sulfeto de hidrogênio, 147-148*t*
 vacina, 102-103, 103*y*, 147-148*t*
Salmonella typhimurium, 147-148
- Salmonelose, 110
 incidência, 110-111*t*
- Salpingite
 Chlamydia trachomatis, 186-187
 Neisseria gonorrhoeae, 129-130
- Sangue como porta de entrada viral, 226-227*t*
- Sapo, carcinoma renal em, 317-318
- Saquinavir, 241-242*t*
 estrutura, 245*f*
 mecanismo de ação, 245*f*
 para infecção por HIV, 331-332
- Sarampo, 253-254, 272-274*t*, **276-278**, 480-481
 incidência, 254-255*t*
 manchas de Koplik no, 277-278
 patogênese, 276-278
 vacina, 250, 250*t*, 277-278
 vacina da caxumba, rubéola, 278-279
- Sarampo alemão. *Ver* Vírus da rubéola
- Sarcina* sp., 193-194*t*, 196
- Sarcodina, 356-357*f*
- Sarcoma
 adenovírus e, 267-268
 de Kaposi, 193-194
 vírus do sarcoma de Rous, 284-285
 vírus SV40 e, 317-318
 Sarcoma de Kaposi, 193-194, 233-234
 herpesvírus 8 humano, 245, 256-257, 257*t*, **262-264**, 316-317
 interferon alfa para, 245
 na AIDS, 330-332, 331-332*t*
- Sargramostim, 424-425
- SARS. *Ver* Coronavírus; Síndrome respiratória aguda severa (SARS)
- Schistosoma haematobium*, 381*t*, 519-520*s*, 529-530, 534*t*
Schistosoma japonicum, 381*t*, 519-520*s*
Schistosoma mansoni, 519-520*s*, 534*t*
 adultos, macho e fêmea, 381-382*f*
 cercárias, 381-382*f*
 ciclo de vida, 381*t*
 transmissão, 45-46*t*
- Schistosoma* spp., 380-383
 características, 510-511*s*
 doença (*Ver* Esquistossomose)
 evasão das defesas do hospedeiro por, 381
- SCID (imunodeficiência combinada severa), **477-479**, 477-478*t*
 associada ao X, 478-479
Candida albicans na, 477-478
 citomegalovírus na, 477-478
 deficiência de adenosina desaminase na, 477-478*t*, 478-479
 medula óssea na, 478-479

- vírus sincicial respiratório na, 477-479
 vírus varicela-zoster na, 477-478
 ZAP-70 na, 478-479
- Scrapie**, 323-324
- Seleção clonal, **418-419**
- Seleção negativa, 406-407, 409f
- Seleção positiva, 406-407, 409f
- Selectina na fagocitose, 64-66, 68-69
- Seletivos, meios de cultura diferenciais, 71-72
- Separador celular ativado por fluorescência (FACS), 438, 453-454, 454-455f
- Sépsis (septicemia), 46-47t, 48-49t, 115-116t, 146-147
- Aeromonas*, 192-193
- Bacteroides*, 156-157
- Capnocytophaga*, 193-194
- causas bacterianas, 49-50t
- Citrobacter*, 194-195
- Eikenella*, 194-195
- Enterobacter*, 159
- Escherichia coli*, 142-143
- esplenectomia e predisposição a, 66-67
- estreptococos do grupo B, 119-120
- Haemophilus influenzae*, 158-159
- hemocultura na, 71-72
- Klebsiella pneumoniae*, 153-154
- Listeria monocytogenes*, 136-137t
- Neisseria meningitidis*, 127-128
- neonatal, 118-124, 120-121t, 145-146, 533t
- causas bacterianas, 43-44t, 44-45t
- Listeria monocytogenes*, 44-45t, 138-139
- prevenção de, 123-124
- Streptococcus agalactiae*, 118-119, 120-121t, 121-124
- Proteus*, 154-155
- Pseudomonas aeruginosa*, 156-157
- Salmonella*, 146-147
- Serratia*, 153-154
- Staphylococcus aureus*, 115-116
- Streptococcus agalactiae*, 119-120, 527-528
- Streptococcus pneumoniae*, 124-125
- Streptococcus pyogenes*, 120-121t
- Vibrio vulnificus*, 151-152
- Yersinia pestis*, 165-166
- Septata intestinalis*, 357-358t
- Septicemia. *Ver* Sépsis
- Sequenciamento de DNA, **440-442**
- Sequências de inserção, 22-23, 29-30
- Serotonina, em reações de hipersensibilidade imediata (anafilática), 460
- Serratia marcescens*, 142t, 153-154, 490-491t
- Serratia* spp., 36t, 153-155
- coloração de Gram, 110-111t
- doenças, 142-143t, 153-154
- fermentação de lactose, 142-143t
- infecção do trato urinário, 142-143t
- pneumonia, 142-143t
- reações de ágar triplice açúcar ferro, 143-144t
- Set point*, viral, na infecção por HIV, 330-332
- Set point* viral, na infecção por HIV, 330-332
- Sexos distintos, 380-381
- Shigella dysenteriae*, 489-490t
- diarreia, 142t
- porta de entrada, 45t
- Shigella sonnei*, 489-490t
- Shigella* spp., **148-150**, 489-490t
- amoxicilina contra, 82t
- ampicilina contra, 82t
- características, 480-481
- coloração de Gram, 110-111t
- coprocultura, 149-150
- diarreia, 41-42, 46-47t, 74-75, 142t
- disenteria, 142-143t
- doença, 148-150 (*Ver também* Enterocolite)
- frequência, 140-141, 141t
- dose infectiva, 41-42, 147-148t
- entéricas, 141t
- enterotoxina, mecanismo de ação, 54-55
- fermentação de açúcares, 28
- genoma, ilhas de patogenicidade no, 46-49
- identificação, 28
- ilhas de patogenicidade, 46-49
- na AIDS, 331-332t
- reações em ágar triplice açúcar ferro, 143-144t
- Salmonella* vs., 147-148t
- síndrome de Reiter e, 468-469t
- testes de aglutinação em lâmina, 75-76
- transmissão, 45-46t, 46-47t
- Shigelose, 110
- incidência, 110-111t
- sulfonamidas para, 87-88
- trimetoprim-sulfametoxazol para, 87-88
- Sífilis, 110, **179-182**
- achados clínicos, 179-181
- condilomas, 179-180
- congenita, 43-44t, 180-181
- diagnóstico, 180-182
- diagnóstico laboratorial, 180-182
- por microscopia, 180-181
- por testes sorológicos específicos, 181-182
- por testes sorológicos inespecíficos, 180-182
- estágio latente, 180-181
- estágio precoce, 179-180
- estágio tardio, 180-181
- incidência, 110-111t
- nas regiões plantares, 179-180
- patogênese, 179-181
- penicilina G para, 180-181t
- prevenção, 181-182
- primária, 179-180
- quimioprofilaxia, 181-182
- regiões palmares, 179-180
- resposta imune na, 180-181
- secundária, 45t, **179-182**
- histórico de caso de, 528-529
- terciária, 179-180
- testes sorológicos, **76-77**, **180-182**
- transmissão, 43-44t, 179-180
- tratamento, 181-182
- Sinal coestimulatório para ativação de células T, 412-413
- Sincícios. *Ver* Células gigantes multinucleadas
- Síndrome da bochecha esbofetada, 221, 270
- Síndrome da fadiga crônica (disfunção imune da fadiga crônica), 481
- Síndrome da imunodeficiência adquirida. *Ver* Infecção pelo vírus da imunodeficiência humana/AIDS
- Síndrome da insuficiência respiratória, 305-306
- Síndrome da pele escaldada, 51-52t, 51-54
- esfoliativa e, 115-116
- sintomas, 115-117
- Staphylococcus aureus*, 58-60t, 115-117
- Síndrome da rubéola congênita, 282-284
- Síndrome de Chédiak-Higashi, **479-480**
- defeito de fagocitose na, 65-66
- lisozima na, 479-480
- Síndrome de DiGeorge, 406-407, **476-477**, 477-478t, 536t
- Síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, 322-323t
- Síndrome de Goodpasture, 461-462t, **471-472**
- hipersensibilidade citotóxica na, 462-463
- Síndrome de Guillain-Barré, 177-178, 468t, **469-470**, 470-471
- Síndrome de hiper-IgE, **479-480**
- Síndrome de hiper-IgM, 434, **476-478**
- Síndrome de Jó, **482**
- Síndrome de Kawasaki, 113-114, **115-117**
- Síndrome de Reiter, 471-472
- bacilos gram-negativos e, 140-141
- Chlamydia trachomatis* e, 186-187, 468-469t
- Yersinia* e, 197
- Síndrome de Reye, 273-275
- VZV e, 259-260
- Síndrome de Sjögren, 472-473
- Síndrome de Stevens-Johnson, 177-178, 244-245
- Síndrome de Waterhouse-Friderichsen, 127-128
- Síndrome de Wiskott-Aldrich, 478-479
- Síndrome do choque hemorrágico na dengue, 308-309
- Síndrome do choque tóxico, 51-52t, 53t, 51-54, 58-60t
- diagnóstico, 117-118
- efeitos em células T, 414-415
- histórico de caso, 528
- sintomas, 115-117
- Staphylococcus aureus*, 58-60t, 114-116t, 115-117
- histórico de caso de, 528
- Streptococcus pyogenes*, 58-60t, 120-121t
- toxina, 114-116
- tratamento, 117-118
- Síndrome do choque tóxico estreptocócico, 121-122
- Síndrome do linfócito nu, 478-479
- Síndrome hemolítica-urêmica, *Escherichia coli*, 43-44t, 143-146, 533t
- Síndrome linfoproliferativa associada ao X, 262-263
- Síndrome pós-poliomielite, 289
- Síndrome pulmonar, 533t
- Síndrome pulmonar por hantavírus, 227t, 334-335
- Síndrome respiratória aguda severa (SARS), 222-224, 227t, 272-274t, 280-282
- Síntese de precursores, inibição da, **86-88**
- Síntese proteica
- bacteriana, inibição da, 79-80, 80-81t, **82-87**, **83-85t**
- viral, inibição da, **244-245**
- Sinusite, 158-159, 159t
- Haemophilus influenzae*, 158-159
- Moraxella*, 196
- na deficiência de IgA, 476-477
- Streptococcus pneumoniae*, 124-125
- tratamento, 86-87
- Sirolimus para prevenção da rejeição de enxertos, 443
- Sistema de secreção tipo III, 50-51
- Sistema nervoso central
- doenças
- exotoxinas em, 53t
- por vírus lentos, 320-321, 321-323t
- efeitos do vírus Norwalk, 292-293
- infecções (*Ver* encefalite, meningite, ou abscesso cerebral)
- transporte axonal do vírus da raiva, 283-284

- Sistema reticuloendotelial
Brucella no, 163-164
Francisella no, 163-164
Leishmania no, 370-371
Mycobacterium tuberculosis no, 168-169
Salmonella typhi no, 146-147
- Sistemas de secreção tipo III, 50-51
- Sítio de ligação ao antígeno, 426-427, 429-430f
- Sítios de ligação ao complemento imunoglobulina, 429-430f
- Sítios imunologicamente privilegiados, 469-470
doenças e, 469-470
liberação de antígenos sequestrados a partir de, autoimune,
- SIV (vírus da imunodeficiência de símios), 327, 332-333
- “Skin-popping”
Clostridium botulinum, 134-135
histórico de caso de, 525-526
Clostridium tetani, 133-134
- SOD (superóxido dismutase) em bactérias anaeróbias, 27-28, 110-111
- Sudoku, 196
- Solo
ancilóstomos no, 389-390
como reservatório para
Bacillus, 46-47t
Clostridium, 46-47t
Mycobacterium, 46-47t
esporos de *Blastomyces* no, 349-350
esporos de *Coccidioides* no, 346-347
esporos de *Histoplasma* no, 347-348
fezes de pombo no, *Cryptococcus neoformans* transmitido por, 352-354
Strongyloides no, 390-391
Toxocara no, 393-394
- Soluções livres de pirogênio, filtração para, 108-109
- Soro
hipersensibilidade atópica transferida no, 461-462
título de anticorpos no, 449-450
- Soroconversão, 238-239, 289-290
- Sorotipo Hikojima, *Vibrio*, 149-150
- Sorotipo Inaba, de *Vibrio*, 149-150
- Sorotipo Ogawa, de *Vibrio*, 149-150
- Sorotipo(s)
bacteriano, 102-103
substituição, 102-103
- Spirillum*, 193-194t
- Spirillum minor*, 183-184, 196
- Sporothrix schenckii*, 512-513s, 534t
características, 512-513s
- Sporothrix* spp., 345t
- Sporozoa, 356-357f
- SRS-A, 459-460
- Staphylococcus aureus*, 57-59, **114-117**, 482s, 535t, 536t
abscesso, 58-60t, 75-76, 114-115
características, 482s
coagulase, 45, 113-114
colonização nasal persistente, 117-118
como membro da microbiota normal, 37-38t, 37-39
como patógeno extracelular, 60-61
composição da parede celular, 19-20
cultura de feridas e abscessos para, 75-76
de resistência intermediária à vancomicina, 117-118
defeito de fagocitose e, 65-66t
diabetes melito e, 63t, 66-69, 114-115
diagnóstico laboratorial, 115-118
dicloxacilina contra, 82t
doenças (Ver também *Staphylococcus aureus*, infecções)
celulite, 115-116
diagnóstico laboratorial de, 115-118
endocardite, 58-60t
gastrenterite, 58-60t, 115-117
inflamatórias, 63-64f
mediadas por toxinas, **115-117**
neutropenia associada, 480-481
osteomielite, 58-60t, 115-117, 517-518
piogênicas, 57-59, **115-117**
pneumonia, 115-117
prevenção de, 115-116t, **117-118**
recorrentes na imunodeficiência, 476-479
síndrome da pele escaldada, 58-60t, 115-117
síndrome de Kawasaki, 113-117
síndrome do choque tóxico, 57-59, 115-117
tratamento de, **117-118**
doenças mediadas por toxinas, 115-117
doenças piogênicas, 57-59, 58-60t, **115-117**
em infecções associadas a cateteres, 63t
enterotoxinas, 51-54
exotoxinas, 51-52t, 53t, 51-54
fator de virulência, 49-50t
hábitat, 482s
hemocultura, 71-72
imunidade mediada por anticorpos contra, 67-68t
infecções (Ver também *Staphylococcus aureus*, doenças)
abscesso, 75-76, 114-115
diabetes melito e, 114-115
ferida cirúrgica, 115-116t, 115-118
pele, 115-116
síndrome do choque tóxico, 57-59, 58-60t, 114-117
uso de drogas injetáveis e, 114-117, 527-528
intoxicação alimentar causada por, 58-60t, 115-117
linhagens de resistência intermediária, 117-118
na doença granulomatosa crônica, 482
nafcilina contra, 82t
no leite materno, 44-45t
osteomielite, 58-60t, 113-117
histórico de caso de, 517-518
patogênese, 114-116
peptidoglicano, 20-22f, 114-115
plasmídeos codificadores de β -lactamases em, 113-114, 117-118
pneumonia, 113-117
prevenção, 117-118
produção de esfoliatina, 51-54, 115-116
proteína A, 45-46, 114-115t
proteína A na superfície, 45-46, 114-115t
resistência, 117-118
resistência à nafcilina, 96-97, 113-114
resistente a antibióticos, 86-87, 94-96t
resistente à metilicina, 86-87, 113-114, 117-118
sensível à metilicina, 86-87
sêpsis, 115-116
síndrome da pele escaldada, 58-60t, 115-117
síndrome do choque tóxico, 57-59, 58-60t, 115-117
tolerância, 96-97, 117-118
toxina alfa, 114-115
toxina da síndrome do choque tóxico, 58-60t, 114-116
transmissão, 44-45t, 46-47t, 482s
Staphylococcus aureus com resistência intermediária à vancomicina, 113-114, 117-118
Staphylococcus aureus resistentes à metilicina, 86-87, 113-114, 117-118
Staphylococcus epidermidis, **115-117**, 482s-483s, 535t
características, 482s
como membro da microbiota normal, 39-40, 71-72, 114-115t, 115-117
contaminação de hemoculturas, prevenção de, 71-72
diagnóstico laboratorial, 115-118
doenças, 113-116
endocardite, 115-117
glicocálix, 44-45, 115-117
hábitat, 482s
infecção de próteses, 114-115t, 115-117, 115-116t
infecções
associadas a cateteres, 63, 67-68t, 115-117, 115-116t
em implantes protéticos, 114-117, 115-116t
resistente a antibióticos, 117-118
resistente à metilicina, 86-87
sensibilidade à novobiocina, 114-115t
transmissão, 482s
vancomicina contra, 82-83, 117-118
Staphylococcus saprophyticus, **115-117**, 483s
infecção do trato urinário, 39-40, 114-115t
resistência à novobiocina, 114-115t
Staphylococcus spp., 36t, 63-64f, **113-118**
catalase, 113-114, 114-115n
coagulase-negativos, 113-117
coagulase-positivos, 117-118
coloração de Gram, 110-111t
de importância médica, 114-115t
doenças, 113-114
abscesso “frio”, na síndrome de Jó, 482
achados clínicos, 115-117
diagnóstico laboratorial de, 115-118
patogênese, 114-116
prevenção de, 117-118
tratamento de, 117-118
efeitos em células T, 414-415
infecções recorrentes, 117-118
morfologia, 16-17f
patogênese, 114-116
características da, 115-116t
produção de coagulante, 113-114
propriedades importantes, 113-115
tipagem fágica, 114-115
tolerância, 117-118
tolerantes a antibióticos, 117-118
transmissão, 114-115
Stenotrophomonas maltophilia (*Pseudomonas maltophilia*), 417-418, 491-492s
Sireptobacillus, 193-194t
Streptobacillus moniliformis, 183-184, 196
Streptococcus agalactiae, 120-121t, 483s
características, 483s
colonização do trato genital, 119-120
doenças, 120-121t

- no canal de parto, 44-45t
 patogênese, 120-121t
 propriedades diagnósticas, 118-119t
 resistência à bacitracina, 119-120
 transmissão, 44-45t, 483s
- Streptococcus* alfa-hemolíticos, **118-119**, 124-125
- Streptococcus anginosus*, 119-120
- Streptococcus anginosus-milleri*, 119-120
- Streptococcus* beta-hemolíticos, 118-120
- Streptococcus bovis*, 119-120
 câncer de cólon e, 121-122
- Streptococcus intermedius*, 121-122
- Streptococcus milleri*, 121-122
- Streptococcus mitis*, 119-120
- Streptococcus mutans*
 como membro da microbiota normal, 37-38t, 38-39
 na placa dental, 38-39, 119-120
- Streptococcus pneumoniae*, **123-125**, 483-484s, 535t
 antissoro contra, 75-76
 cápsula, efeito antifagocitário, 45-46
 cápsula polissacarídica, 22-23
 características, 483-484s
 como membro da microbiota normal, 37-38t
 cultura de escarro, 124-125
 cultura de líquido, 124-125
 defeito de fagocitose e, 65-66t, 66-67
 diagnóstico laboratorial, 124-125
 doenças, 123-124
 achados clínicos, 124-125
 bacteriemia, 123-124
 fatores predisponentes, 124-125
 meningite, 123-124
 neutropenia associada, 480-481
 otite média, 86-87, 120-121t, 123-124, 528-529
 pneumonia, 45t, 123-125
 prevenção de, 124-125
 sinusite, 123-124
 tratamento de, 124-125
 fator de virulência, 49-50t
 genoma, ilhas de patogenicidade no, 46-49
 hemocultura, 71-72, 124-125
 IgA protease, 45-46
 ilhas de patogenicidade, 46-49
 imunidade mediada por anticorpos contra, 67-68t
 ligação de proteína C-reativa, 123-124
 meningite, 73-74, 120-121t
 histórico de caso de, 526-528
 morfologia, 16-17f
 na orofaringe, 119-120, 120-121t
 no diabetes melito, 66-67
 otite média, 86-87, 120-121t, 123-124
 histórico de caso de, 528-529
 patogênese, 124-125
 pneumonia adquirida na comunidade, 66-67
 porta de entrada, 45t
 propriedades diagnósticas, 118-119t
 propriedades importantes, 123-125
 resistência à penicilina G, 96-97
 resistente a antibióticos, 94-96t
 sorotipos, 22-23
 teste de contraímunoeletroforese para, 76-77
 teste imunológico, 74-75, 76-77
 testes sorológicos, 124-125
 transmissão, 124-125
 vacina, 102-103, 103t
- Streptococcus pyogenes*, 483s
 características, 483s
 classificação, 119-120
 como membro da microbiota normal, 38-39, 37-38t
 como patógeno extracelular, 60-61
 cultura de feridas e abscessos, 122-123
 cultura de garganta, 122-123
 diagnóstico, 118-119t
 doenças, 120-121t
 achados clínicos, 120-122
 celulite, 45, 58-60t, 120-121t, 526-527
 diagnóstico laboratorial de, 72-73, 75-76, 122-123
 doenças pós-estreptocócicas (não supurativas) após, 121-123
 escarlatina, 58-60t
 faringite, 58-60t
 fasciite necrotizante, 58-60t
 febre reumática, 58-60t
 glomerulonefrite aguda, 58-60t, 118-119, 120-121t, **121-123**, 123-124, 462-463, 526-527
 patogênese, 119-121
 piogênicas, 58-60t, 119-122, 120-121t
 prevenção de, 123-124
 principais sítios, 119-120, 120-121t
 produção de exotoxinas, 120-121, 120-121t
 reações imunológicas, 120-121, 120-121t
 toxigênicas, 121-122
 tratamento, 86-87, 122-124
 enzimas associadas à inflamação, 119-121
 exotoxina, mecanismo de ação, 51-52t, 53t, 51-54, 58-60t
 fator de virulência, 49-50t
 hábitat, 483s
 imunidade mediada por anticorpos contra, 67-68t
 inibição por bacitracina, 119-120, 526-527
 nefritogênico, 118-119
 proteína M, 45-46, 118-119
 reumatogênico, 118-119, 120-121t, 468-469t
 síndrome do choque tóxico, 58-60t, 120-122, 120-121t
 teste de aglutinação do látex para, 122-123
 testes sorológicos, 122-123
 toxinas, 37-38t, 38-39, 53t, 51-54
 toxinas e hemolisinas, 120-121
 transmissão, 483s
- Streptococcus pyogenes*, 58-60t, 120-121t, 121-122
- Streptococcus pyogenes* nefritogênico, 118-119
- Streptococcus salivarius*, 121-122
- Streptococcus sanguis*, 121-122. *Ver também* *Streptococcus* spp., grupo viridans
- Streptococcus* spp. *Ver* *Streptococcus* spp.)
- Streptococcus suis*, 121-122
- Streptomyces*, antibióticos produzidos por, 22-23
- Strongyloides* spp., 387t
- Strongyloides stercoralis*, **390-391**, 521-522s, 534t
 características, 521-522s
 doença *Ver* *Estrongiloidíase*
 fêmea adulta, 388f
 larva filariforme, 388f
 larva rabditiforme, 388f
- Substância C, 123-124
- Substância de reação lenta da anafilaxia (SRS-A), 459-460
- Subunidade ribossomal 30S, fármacos antimicrobianos que afetam, 83-85, 84-85t
- Suco de *cranberry*, infecção do trato urinário por *Escherichia coli*, 145-146
- Suínos. *Ver* Porcos
- Sulbactam, 81-82, 96-97
- Sulco gengival
 infecção por *Actinomyces israelii*, 63t
 microbiota normal, 37-38t
- Sulfadiazina, para toxoplasmose, 366-367
- Sulfametoxazol, 87-88
- Sulfanilamida, 86-87
- Sulfeto de hidrogênio, produção por *Salmonella*, 148-149
- Sulfonamida(s), 86-87
 doença autoimune e, 470-471
 mecanismo de ação, 80-81t
 para infecção do trato urinário, 86-87
 para infecção por Enterobacteriaceae, 142-143
 para micetoma, 345
 para toxoplasmose, 86-87, 366-367
 resistência a, 86-87, 96-97
 mecanismos da, 94-95t
 mediada por fator R, 96t
- Superantígeno, 51-52t, 51-53t, 53t, 51-54, 132-133t, 414-415, 414-415f
 efeitos em células T, 414-415
 enterotoxina estafilocócica como, 51-54
 exotoxina A pirogênica como, 120-121
 exotoxina como, 51-52t, 51-53t, 53t, 51-54, 60-61
 HIV como, 328-329
 toxina da síndrome do choque tóxico como, 51-54
 toxina eritrogênica como, 51-54
- Superóxido dismutase, 27-28
 em bactérias anaeróbias, 27-28, 28, 110-111
- Supressão de medula óssea induzida por sulfonamidas, 87-88
- Suprimento de água, contaminação fecal, **142-143**, 149-152
- Suramin, 358-359t
 para oncocercose, 391-393
 para tripanossomíase, 358-359t, 369-370
- Sustiva. *Ver* Efavirenz
- Symmetrel. *Ver* Amantadina
- Synagis. *Ver* Palivizumab
- Synercid. *Ver* Quinupristina-dalfopristina
- ## T
- Tacrolimus
 para prevenção da rejeição de enxertos, 443
- Taenia saginata*, **375-376**, 375-376t, 376f, 519-520s, 533t
 características, 519-520s
 diagnóstico laboratorial, 377
 doenças *Ver* *Cisticercose*; *Teniasse*
 epidemiologia, 376-377
 escólex, 376f
 estágios de vida, 377t
 ovos, 375-376, 376f
 patogênese, 376-377
 proglote, 376f
 proglote grávida, 376, 376f
 transmissão, 519-520s
- Taenia solium*, **374-376**, 375-376t
 características, 519-520s

- cisticercos, 374-375
 escólex, 374-375, 376f
 estágios de vida, 377t
 ovos, 374-375, 376f
 proglote grávida, 376f
Taenia spp., 374-376, 376t, 519-520s
 Talassemia, infecção por parvovírus B19 e, 269-270
 Talidomida para eritema nodoso, Dapsona na hanseníase, 174
 Tamanho molecular, imunogenicidade e, 404-405
 Tamiflu. *Ver* Oseltamivir
 Taquizoitos, *Toxoplasma*, 365-366
 Tartarugas como reservatório para *Salmonella*, 147-148
 3TC. *Ver* Lamivudina
 Tecidos moles, exotoxinas em, 53t
 Técnica da fita adesiva na identificação de *Enterobius*, 386, 389, 526-527
 Tegumento, 201-202, 256-257
 Teicoplanina, 96-97
 Telitromicina, 83-85t, 84-85t, 86-87
 Tempo de duplicação (de geração) de bactérias, 27-28
 Tênia anã (*Hymenolepis nana*), 377-378, 508-509s
 Tênia da carne bovina, 375-376
 Tênia do peixe (*Diphyllobothrium*), 377
 Tênia do porco (*Taenia solium*), 374-376
 Têniás (céstodas), 356-357, 356-357f, 374-379, 375-377t, 518-520s
 Teníase, 374-375, 533f
 histórico de caso, 374-375
 Tenofovir, 244-245
 Tenossinovite gonocócica, 129-130
 Terapia antifúngica, 339, 342-343
 agentes, 80-81t
 na AIDS, 332-333
 para dermatofitoses, 344-345
 Terapia antirretroviral, 243-245
 para coinfeção por hepatite C-HIV, 302-303
 para infecção por HIV, 243-245
 Terapia antirretroviral altamente ativa (HA-ART), 302-303, 331-332
 Terapia com fluidos para infecção por *Shigella*, 149-150
 Terapia gênica, 218-219
 Teratogênic(s)
 citomegalovírus como, 260-261
 vírus da rubéola como, 281-282
 Terminação de cadeia
 por aciclovir, 240-241
 por inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa, 243-245
 Teste CAMP, 122-123
 Teste cutâneo de derivado proteico purificado (PPD), 167-168
 sarampo e perda da reatividade ao, 437-438
 Teste cutâneo de histoplasmina, 349-350
 Teste cutâneo de PPD (derivado proteico purificado), 167-168
 perda da reatividade, sarampo e, 437-438
 Teste cutâneo de tuberculina, 167-170
 Teste da aglutinina fria, 76-77, 526-527
 Teste das aminas (teste *whiff*), 195, 501-502s
 Teste de aglutinação do látex, 75-77, 449-450
 para criptococose, 76-77, 354
 para *Haemophilus influenzae*, 158-159
 para *Streptococcus pyogenes*, 122-123
 Teste de aglutinação em lâmina, 76-77
 para *Salmonella*, 148-149
 para *Shigella*, 149-150
 Teste de aglutinação em tubo, 76-77 *Ver também* Teste de aglutinação em lâmina
 Teste de aglutinina heterofílica, 524
 Teste de anticorpos EBV-específicos, 261-262
 Teste de anticorpos heterófilos para mononucleose, 262-263
 Teste de antiglobulina (Coombs), 453-455, 456-457
 na hipersensibilidade citotóxica, 462-463
 Teste de contraímunoelctroforese, 74-75, 76-77
 Teste de Dick, 120-121
 Teste de diclorofluoresceína, para doença granulomatosa crônica, 479-480
 Teste de floculação, 180-181
 Teste de floculação de bentonita, 391-393
 Teste de imunodifusão
 para histoplasmosse, 347-349
 radial, 436, 450
 Teste de inibição da hemaglutinação na identificação de vírus, 237-238
 para gripe, 275-276
 para infecção por adenovírus, 268-269
 para vírus da caxumba, 278-279
 para vírus da rubéola, 282-283
 Teste de lepromina, 173-174, 173-174t, 464-465
 Teste de precipitação, 449-450
 difusão dupla, 450, 451-453f
 difusão simples, 450
 para *Streptococcus*, 118-119
 Teste de precipitina de Ouchterlony, 450, 451-453f
 Teste de proteção em camundongos no botulismo, 134-135, 525-526
 Teste de radioalergosorvente, 451, 461-462
 Teste de reagina plasmática rápida (RPR), 75-76
 Teste de redução do corante tetrazólio de nitroazul para doença granulomatosa crônica, 482
 Teste de Schick para difteria, 137-138
 Teste de tinta nanquim para *Cryptococcus neoformans*, 250-251, 513-514
 Teste de Weil-Felix, 154-155, 188-191
 Teste de Widal para infecção por *Salmonella*, 148-149
 Teste direto com anticorpos fluorescentes, 180-181
 Teste direto de antiglobulina (Coombs), 460-462, 462-464
 Teste do "hálito de ureia", 152-153
 Teste do cordão, para giardíase, 360-361
 Teste do *Venereal Disease Research Laboratory* (VDRL), 75-76
 Teste FLU OIA para influenza, 273-275
 Teste Monospot, 262-263, 524
 Teste OraQuick para anticorpos contra HIV, 330-332
 Teste QUICKVUE de Influenza, 273-275
 Teste ZSTATFLU para gripe, 273-275
 Testes cutâneos
 Candida, 352-353
 para alergia à penicilina, 461-462
 para capacidade de desenvolvimento de reação de hipersensibilidade tardia, 437-438
 para caxumba, 278-279, 437-438
 para coccidioidomicose, 346-347
 para competência de células linfoides, 437-438
 para dermatofitoses, 344-345
 para hanseníase, 173-174, 173-174t
 para hipersensibilidade do tipo tuberculínica, 463-465
 para hipersensibilidade por contato, 463-464
 para histoplasmosse, 347-349
 para identificação de alérgenos, 461-462
 para imunidade mediada por células, 437-438
 para infecções fúngicas, 464-465, 464-465t
 para leishmaniose, 370-371, 371
 para micoses sistêmicas, 464-465, 464-465t
 para presença de reação de hipersensibilidade tardia, 437-438
 para toxina eritrogênica, 120-121
 para tuberculose, 168-170
 sarampo e, 168-170, 437-438
 Testes de aglutinação, 449-450
 em lâmina, 75-76
 para *Salmonella*, 75-76
 para *Shigella*, 75-76
 látex, 74-75, 75-77
 criptococose, 76-77, 354
 para meningite meningocócica, 127-129
 para *Streptococcus pyogenes*, 122-123
 para determinação do grupo sanguíneo ABO, 450f
 para infecção por Enterobacteriaceae, 142-143
 Testes de anticorpos fluorescentes, 76-77, 451, 451-453f
 na identificação de vírus, 237-239
 para *Chlamydia*, 186-187
 para citomegalovírus, 261-262
 para influenzavírus, 273-275
 para leishmaniose visceral, 370-371
 para lúpus eritematoso sistêmico, 468-469
 para raiva, 283-284
 para sífilis, 180-181
 para síndrome de Goodpasture, 471-472
 para tripanossomíase americana, 367-368
 para vírus do herpes simples, 258-259
 Testes de fixação do complemento, 451-453, 453-454f
 para identificação fúngica
 coccidioidomicose, 347-348
 histoplasmosse, 347-349
 para identificação viral, 237-238
 adenovírus, 268-269
 caxumba, 279-280
 gripe, 275-276
 para tripanossomíase americana, 367-369
 Testes de hemaglutinação, 444
 para amebíase, 358-359
 Testes de hibridização de DNA para papilomavírus humano, 269-270
 Testes de imunocompetência,
 imunidade humoral, 436
 imunidade mediada por células, 437-438
 Testes de neutralização, 453-454
 vírus do herpes simples, 258-259
 Testes de precipitina por dupla difusão, 450, 451-453f
 Testes de sensibilidade, antibióticos, 97-100, 99-100f
 Testes diagnósticos, 71-77, 449-455. *Ver também testes específicos*
 Testes rápidos para gripe, 273-275
 Testes sorológicos, 450t
 falso-negativo, 329-330
 identificação de anticorpos séricos com antígenos conhecidos, 76-77

- identificação de organismos com antissoro conhecido, 75-77
 para amebíase, 359-360
 para coccidiodomicose, 347-348
 para cólera, 151-152
 para criptococose, 354
 para febre tifoide, 148-149
 para gripe, 273-276
 para hepatite A, 295-296, 295-296t
 para hepatite B, 295-296t, 298-299, 300t
 para hepatite C, 301-302
 para hepatite D, 295-296t, 302-303
 para histoplasmose, 347-349
 para HIV, 330-332
 para infecção fúngica, 342-343
 para infecção por adenovírus, 268-269
 para infecção por *Streptococcus*, 122-123
 para leishmaniose visceral, 370-371
 para mononucleose infecciosa, 262-263
 para *Mycoplasma pneumoniae*, 177-178
 para paracoccidiodomicose, 350
 para psitacose, 186-187
 para sífilis, 180-182
 para tipagem de HLA, 440-442
 para toxoplasmose, 366-367
 para tripanossomíase africana, 369-370
 para tripanossomíase americana, 368-369
 para triquinose, 391-392
 para vírus da caxumba, 278-279
 para vírus da rubéola, 282-283
 para vírus do herpes simples, 258-259
 para vírus do sarampo, 277-278
 reação falso-positivo em, 181-182
- Tetania na síndrome de DiGeorge, 476-477
- Tétano, 36t, 45t, **133-134**, 534t
 achados clínicos, 133-134
 antitoxina, 103-104
 imunoglobulina, 133-134
 paralisia, 133-134
 prevenção, 132-133t
 toxoide, 133-134
 transmissão, 43-44t
 tratamento, 133-134
 vacina, 103t, 132-133t, 133-134
 reação de Arthus no sítio da, 462-463
- Tetanospasmina, 51-53
- Tetraciclina(s), **83-85**
 atividade de utilidade clínica, 84-85t
 como quelantes de cálcio, 84-85
 doença autoimune induzida por, 470-471
 estrutura, 85-86f
 inibição da síntese proteica, 83-85t
 interação antagonista com penicilina G, 99-100
 mecanismo de ação, 80-81t, 83-85t
 para *Balantidium*, 372-373
 para *Chlamydia*, 186t
 para cólera, 151-152
 para doença de Lyme aguda, 180-181t
 para Enterobacteriaceae, 142-143
 para febre recorrente, 180-181
 para *Helicobacter pylori*, 153-154
 para quimioprofilaxia, 90-91t
 penicilina G e, 99-100
 resistência a
 mecanismo, 94-95t, 96f, 96-97
 mediada pelo fator R, 96t
- Tetraidrofolato, inibição por fármacos antimicrobianos, 87-88, 87-88f
- Tiabendazol
 dracunculíase, 393-394
 para cromomicose, 345
 para estrombolídiase, 390-391
 para triquinose, 386t
 para verme da Guiné, 386t
- Ticarcilina
 aminoglicosídeos e, 82t
 para infecção por *Pseudomonas*, 156-157
- Tifo, **190-191**, 534t
 endêmico, 189-190, 189-190t
 epidêmico, 46-49t, 189-190, 189-190t
 rural, 189-190, 189-190t
 vacina, 103t
- Tifo endêmico, 189-190t, 190-191
- Tifo epidêmico, 46-49t, 190-191
- Tifo rural, 192-193t, 190-191
- Timerosal (Merthiolate), 107-108
- Timidina quinase, 240-241, 241-243f
 codificada por vírus, fosforilação de aciclovir por, 240-241, 241-243f
 na replicação do vírus do herpes simples, 257
- Timo
 desenvolvimento da tolerância de células T no, 466-467, 467t
 desenvolvimento e maturação de células T no, 406-408, 407-408f, 409f
- Timopoeínas, desenvolvimento de células T e, 408
- Timosinas, desenvolvimento de células T e, 408
- Tinea, 62-63, 344-345, 345t
 Tinea capitis, 344-345
 Tinea cruris (tinea inguinal), 344-345n
 Tinea negra, 344-345
 Tinea pedis (pé de atleta), 45t, 344-345n
 Tinea versicolor, 344-345, 345t
 Tinha inguinal (tinea cruris), **482**
- Tinidazol para amebíase, 359-360
- Tintura de iodo para esterilização/desinfecção, 107-108
- Tipagem de fagos, *Staphylococcus*, 114-115
- Tipagem de tecidos, **440-442**
- Tireiodite crônica, 54-55
- Tireoidite de Hashimoto, 468t, 469-470
- Tireoidite, 468t, 469-470
- Tirosina quinase, 312-313
 hipogamaglobulinemia associada ao X, 476-477, 477-478t
 na SCID, 478-479
 oncogenes virais e, 312-313
 proteínas CD3, CD4 e CD8 e, 408
- Título, 238-239, 238-239n, 449-450
- Título de anticorpos, 449-450
- Títulos de ASO elevados, 122-123
- TNF. Ver Fator de necrose tumoral
- Tobramicina, atividade de utilidade clínica, 84-85t
- Togavírus, 222-224, **282-283**, 305-306
 características, 223t
 morfologia, 200f
 proteases codificadas por vírus, 210-212t
 síntese de mRNA por, 208f
 tamanho, 200f
- Tolerância (imunológica), 96-97, 117-118, **466-468**
 a antígenos virais, 235-236
 célula T, 466-467, 467t
 central, 435-436
 desenvolvimento, 406-408, 409f, 466-467
 estrutura do antígeno/dose, 436
 indução de, 467-468
 maturidade imunológica, 436
 perda de, na doença autoimune, 468 Ver também Doença autoimune periférica, 466-467
- Tolerância ao próprio, 466-467
 desenvolvimento, 406-407, 409f
- Tolerância central, 466-467
- Tolerância periférica, 466-467
- Tolnaftato para dermatofitoses, 344-345
- Tomografia computadorizada na cisticercose, 375-376
- Topoisomerase, inibição da, 87-88
- Torcicolo, 134-135
- Toxicidade seletiva de fármacos antimicrobianos, 79-80, 90-92
- Toxina alfa
Clostridium perfringens (lecitinase), 53t, 51-54, 134-135
Staphylococcus aureus, 115-116
- Toxina botulínica, 30-32, 49-50t, 50-51
 estrutura, 51-53
 mecanismo de ação, 51-52t
 síntese, 212-214
 sorotipos, 51-54
- Toxina colérica, 30-32, 49-54, 51-53t
- Toxina da síndrome do choque tóxico (TSST)
 mecanismo de ação, 50-51, 51-53t, 51-54
 produção por *Staphylococcus aureus*, 114-116
- Toxina diftérica e fago beta, 30-32, 50-51t, 51-53, 214f
 mecanismo de ação, 50-51, 50-51f, 51-52t, 51-53t, 53f, 53t
 síntese, 212-214
- Toxina epidermolítica, 51-54
- Toxina eritrogênica, 120-121
 síntese, 212-214
- Toxina pertussis, 159-160
 mecanismo de ação, 51-52t, 51-53t, 54-55
- Toxina termoestável, 54-55
- Toxina termolábil, de *Escherichia coli*, 143-145
 mecanismo de ação, 51-52t, 51-53t, 51-54, 54-55f
- Toxina tetânica (tetanospasmina), 49-50t, 51-52t, 51-53, 53t
- Toxina(s)
 bacteriana, 42-43, **48-59** Ver também Endotoxina(s); Exotoxina(s)
 fúngica, **341-343**
 neutralização, 396
 neutralização por anticorpos, 396, 396-397f, 435-436
 produção, 48-59 Ver também Endotoxina(s); Exotoxina(s)
- Toxinas de cogumelos, 341-342
- Toxinas do tipo Shiga, 54-55, 143-145
- Toxinas Shiga, 54-55, 149-150
- Toxocara canis, **393-395**, 522-523s
 características, 522-523s
Toxocara canis, ciclo de vida, 387t
Toxocara spp.
 tratamento, 386t
- Toxoide diftérico, 136-137t, 137-138
 vacina de *H. influenzae* e, 159
- Toxoide(s), 49-50, 60-61, **102-103**
 botulínico, 103t, **103-104**
 diftérico, 137-138, 159
 pertussis, 161
 tetânico, 133-134
- Toxoplasma gondii*, 357-358t, **366-368**, 516-517s, 533t
 características, 516-517s
 doença Ver Toxoplasmose

- imunidade mediada por células, 366-367
 na AIDS, 331-332t
 transferência placentária, 44-45t, 366-367
 transmissão, 44-45t, 366-367
 transplacentária, 227n
 vertical, 44-45t
 trofozoítos, 364-365f
Toxoplasma spp., 358-359t, **366-368**
 Toxoplasmose, 357-358t, **366-368**, 533t
 anticorpo IgM no diagnóstico de, 366-367
 calcificações intracranianas na, 366-367
 em pacientes imunocomprometidos, 358-359t
 infecções congênicas, 358-359t, 366-367
 ingestão de cistos na, 366-367
 na gravidez, 366-367
 histórico de caso de, 531
 sulfonamidas para, 86-87, 366-367
 Toxoplasmose congênita, 366-367
 Tracoma, 186t
 epidemiologia, 185-186
 Transcriptase reversa, 208-209
 de HTLV, 284-285, 318-319
 de retrovírus, 284-285
 inibidores, 243-245, 331-333
 para infecção por HIV, 243-244, 331-332
 resistência de HIV, 331-332
 Transdução
 bacteriana, 30-32, 30-32t, 32-33f, 33-34
 generalizada *vs.* especializada, 32-33
 retrovírus como agentes de, 312-313
 Transfecção, 32-33
 Transferência de DNA, **30-34**
 entre células bacterianas, **30-34**, 30-32t, 32f
 no interior de células bacterianas, **30-32**, 30-31f
 por conjugação, **30-32**, 30-32t, 32f
 por rearranjos programados, 30-32, 30-31f, 33-34
 por transdução, 30-32, 30-32t, 32-33f, 33-34
 por transformação, 30-32, 30-32t, 32-34
 por transposons, 30-31
 Transferência transplacentária
 de anticorpos contra Rh, 456-457
 de citomegalovírus, 260-261
 de HIV, 328-329
 de IgG, 428, 428t
 de *Listeria*, 137-138
 de *Plasmodium*, 364-365
 de *Toxoplasma*, 366-367
 de *Treponema*, 180-181
 de vírus da rubéola, 281-282
 parvovírus B19, 269-270
 Transferrina, 398-401t
 Transformação blástica de linfócitos, 437-438
 Transformação maligna
 características, 310-311t
 definição, 310
 herpesvírus 8 humano e, 264
 HTLV e, 285-286
 provírus e oncogenes, 312-313
 vírus tumorais na, 310-313
 Transfusão
 doadores/receptores universais, 456-457
 infecção transmitida por, *Ver* Contaminação sanguínea
 transfusão de sangue
 infecções transmitidas por, *Ver* Contaminação sanguínea
 reações, 454-457, 456-457t
 complemento em, 456-457, 462-463
 complexo de ataque à membrana em, 456-457
 Translocações, oncogenes e, 313
 Transmissão
 de não humano para humano, 43-44t, 58-60
 de patógenos, 42-44
 entre humanos, 43-44t, 58-60
 horizontal, 43-44
 vertical, 43-44, 44-45t
 de vírus tumorais, 314-316
 Transmissão horizontal,
 de vírus, 226-227
 de vírus tumorais, 314-315
 Transmissão vertical
 de bactérias, 43-44, 44-45t
 de vírus tumorais, 314-316
 Transpeptidação, 82-83
 Transpeptidase, 19-20, 79-80
 inibição da
 penicilina, 19-20, 79-80
 vancomicina, 19-20, 82-83
 Transplante cardíaco, resultados de, 442-443
 Transplante de córnea, 442-443
 Transplante de órgãos. *Ver* Transplantes
 Transplantes, **440-443**
 HLA e, 439-442
 tipagem de, 439-442
 proteínas MHC e, 439-442
 prova cruzada para, 442-443
 reação de enxerto-*versus*-hospedeiro após, **442-443**
 rejeição de aloenxerto após, 440-442
 aguda, 440-442
 células T em, 415-416, 440-442
 crônica, 440-442
 hiperaguda,
 imunossupressão e, 440-442, 443
 resultados, 442-443
 transportador TAP, 412-413
 transporte axonal do vírus da raiva, 283-284
 transposon(s), **22-23**, 22-23f, 29-30
 genes, 22-23, 22-23f
 repetições invertidas, 22-23
 sequências de inserção, 22-23
 transferência de DNA por, 30-31, 33-34
 Traqueobronquite
 Bordetella pertussis, 159-160
 vírus da parainfluenza, 278-279
 Trastuzumab para câncer de mama, 443t
 Trato gastrointestinal
 bacilos gram-negativos que afetam, 150-151t
 como porta de entrada,
 bacteriana, 43-44, 45-46t, 58-60
 viral, 226-227t
 defesas do hospedeiro no, 62-63
 exotoxinas no, 53t
 infecção do *Ver também* Diarreia; Intoxicação alimentar
 adenovírus, 267-268
 Bacillus anthracis, 132
 bacilos gram-negativos, **140-157**
 Clostridium difficile, 133-135
 enterovírus, 288-289, 289t
 Escherichia coli, 142-147
 Mycobacterium tuberculosis, 168-171
 nematoides, 385-391
 protozoários, **356-361**
 rotavírus, 293-294
 Schistosoma, 378-381
 viral, 289t
 Trato genital
 colonização por *Streptococcus agalactiae* no, 119-120
 como porta de entrada
 bacteriana, 43-44, 45t, 58-60
 viral, 226-227t
 culturas, **74-76**, 77-78
 infecções assintomáticas, 185-186
 microbiota normal do, 39-40
 Neisseria gonorrhoeae, 128-129
 Treponema pallidum, 179-180
 Trato genitourinário, microbiota normal do, 39-40
 Trato intestinal
 esterilização pré-operatória, 39-40
 microbiota normal, 38-40, 38-39t
 protozoários, 354t
 vírus que infectam, 288-289t
 Trato intestinal, bacilos gram-negativos associados a infecções do, 110, 140-141, **140-153**, 141t
 Trato respiratório
 bacilos gram-negativos que afetam, **158-162**, 159t
 como porta de entrada
 bacteriana, 43-44, 45-46t, 58-60
 viral, 226-227t
 defesas do hospedeiro, 62-63
 exotoxinas no, 53t
 infecção *Ver* Infecção do trato respiratório
 microbiota normal, 38-39
 Trato urogenital
 protozoários, 357-358t
 Trauma, 38-39
 Trauma cefálico, meningite pneumocócica e, 124-125
 Trealose dimicolato, 167-168
 Trematoda, 356-357f
 Trematódeos (vermes parasitas), **380-384**, 381t, 519-521t
 de importância médica
 características de, 381t
 ciclo de vida de, 380-381
 do fígado
 da Ásia (*Clonorchis*), 382-383
 de ovelhas (*Fasciola*), 383-384
 do pulmão (*Paragonimus*), 382-384
 do sangue (*Schistosoma*), 380-383
Treponema carateum, 181-182
Treponema pallidum, 19-20t, **179-180**, 499-500s
 características, 499-500s
 deteção, 75-77
 doença, 179-180 *Ver também* Sífilis
 incidência, 110-111t
 identificação, 19-20t
 morfologia, 180-181t
 penicilina G contra, 82t
 porta de entrada, 45t
 quimioprofilaxia, 90-91t
 resposta imune, fetal, 404-405
 subespécie *pertenue*, 181-182
 testes sorológicos, **76-77**, 180-181t
 transferência placentária, 44-45t, 180-181t
 transmissão, 44-45t, 180-181t
 transplacentária, 227n
 varredura para, 43-44
Treponema spp., 36t, **179-182**
 características, 179-180

- morfologia, 16-17f
 não venéreas, 181-182
 resistência à coloração de Gram, 110-111t
 Treponematoses não venéreas, 181-182
Triatoma spp., tripanossomíase transmitida por, 358-359t, 367-368, 368-369f
 Tribos Fore, na Nova Guiné, Kuru em, 322-323
Trichinella spiralis, **390-392**, 521-522s, 535t
 características, 521-522s
 cisto contendo duas larvas, 388f
 porta de entrada, 45t
Trichomonas spp., 358-359t
 ciclo de vida, 360-361t
 metronidazol contra, 89-90
Trichomonas vaginalis, 357-358t, 362-363, 515-516s
 características, 515-516s
 ciclo de vida, 359-360f, 360-361t, 362-363
 doença Ver Tricomoniase
 transmissão, 515-516s
 trofozoito, 359-360f, 360-361
Trichomonas vaginalis, 362-363
Trichophyton rubrum, 45t
Trichophyton schoenleinii, 344-345
Trichophyton spp., 344-345, 512-513s
Trichophyton tonsurans, 344-345
Trichuris, 387t
Trichuris trichura, 388f, **386, 389**, 386, 389f, 521-522s
 características, 521-522s
 Tricomoniase, 357-358t, **362-363**
 Tricurirose, **291-292**
 Trifluorotimidina, 241-242t, **243-244**
 mecanismo de ação, 241-242t, 243-244
 para infecção por vírus do herpes simples, 258-259
 Trifluridina. Ver Trifluorotimidina
 Trimetoprim, **87-88**
 mecanismo de ação, 80-81t
 resistência a, 96-97
 sinergia com sulfametoxazol, 87-88
 Trimetoprim-sulfametoxazol, 87-88f, 358-359t
 para colonização estafilocócica, 117-118
 para infecção do trato urinário, 87-88
 quimioprofilaxia, 146-147
 para infecção por *Burkholderia cepacia*, 156-157
 para infecção por *Cyclospora*, 373
 para infecção por *Escherichia coli*, 145-146
 para infecção por *Proteus-Providencia-Morganella*, 154-155
 para infecção por *Shigella*, 87-88, 149-150
 para infecção por *Stenotrophomonas maltophilia*, 156-157
 para isosporose, 373
 para pneumonia por *Pneumocystis*, 367-368
 prevenção, 367-368
 para quimioprofilaxia, 87-88, 90-91t
 para quimioprofilaxia da diarreia, 146-147
 uso profilático
 para doença granulomatosa crônica, 482
 para infecção do trato urinário, 145-146
 para pneumonia por *Pneumocystis*, 367-368
 Tripanossomíase, 357-358t, **369-371**
 africana Ver Doença do sono (tripanossomíase africana)
 americana (doença de Chagas) Ver Doença de Chagas
 Tripomastigotas, *Trypanosoma*, 367-369, 368-369f
 Triquinose, 45t, **390-392**, 533t, 535t
 achados clínicos, 390-391
 diagnóstico laboratorial, 391-392
 dor muscular na, 390-391
 edema periorbital na, 390-391
 eosinofilia na, 390-391
 IgE na, 429-432
 tratamento, 386t, 391-392
 Trismo, 51-53, 133-134 Ver também Tétano,
 Trofozoitos
Acanthamoeba, 372-373
Babesia microti, 372-373
Balantidium, 372-373
Cryptosporidium, 360-361t
Entamoeba, 360-361t
Giardia lamblia, 360-361t, 524
Naegleria, 372-373
Plasmodium, 364-365f
Toxoplasma, 364-365f
 Trombocitopenia, 329-330, 470-471
 Ebola e, 334-335
 na púrpura trombocitopênica idiopática, 468t
 na síndrome de Wiskott-Aldrich, 478-479
 na síndrome hemolítica-urêmica, 145-146
 no calazar, 370-371
 no lúpus eritematoso sistêmico, 471-472
 parvovírus B19, 270
 Tromboxanos, reações de hipersensibilidade imediata (anafilática), 460
Tropheryma, 193-194t
Tropheryma whippelii, 197
 diagnóstico, 76-77
Trypanosoma brucei gambiense. Ver *Trypanosoma gambiense*
Trypanosoma brucei rhodesiense. Ver *Trypanosoma rhodesiense*
Trypanosoma cruzi, 357-359t, **367-370**, 517-518s, 534t, 534t
 amastigotas, 368-369
 características, 517-518s
 doença Ver Doença de Chagas
 epimastigota, 368-369f
 tripomastigota, 368-369, 368-369f
Trypanosoma gambiense, 357-358t, 358-359t, **369-371**, 517-518s
 características, 517-518s
 doença Ver Doença do sono (tripanossomíase africana)
 transferência de DNA por rearranjos programados, 33-34
 tripomastigota, 368-369f
 variação antigênica, 369-370
Trypanosoma rhodesiense, 357-359t, **369-371**, 517-518s
 características, 517-518s
 doença Ver Doença do sono (tripanossomíase africana)
 transferência de DNA, por rearranjos programados, 33-34
 tripomastigota, 369-370f
 variação antigênica, 369-370
Trypanosoma spp., 357-358, 358-359t, **367-371**, 534t
 variação antigênica, 369-370
 TSST. Ver Toxina da síndrome do choque tóxico
 TSTA (antígeno de transplante tumor-específico), 314
 Tuberculose, 19-20t, 36t, 45t, **167-172**. Ver também *Mycobacterium tuberculosis*
 achados clínicos, 168-171
 “bola fúngica” após, 525-526
 células gigantes multinucleadas na, 168-169
 culturas de escarro, 72-73, 170-171
 diagnóstico, 73-74
 diagnóstico laboratorial, 170-171
 epidemiologia, 168-170
 gastrointestinal, 46-47t, 170-171
 histórico de caso, 525-526
 incidência, 110-111t
 intestinal, 533t
 lesões exsudativas, 168-169
 lesões granulomatosas, 168-170
 linhagens MDR, 167-168, 171-172
 na AIDS, 331-332t
 orofaríngea, 170-171
 patogênese, 168-170
 prevenção, 171-172
 quimioprofilaxia, 90-91t, 170-172
 renal, 170-171
 resistente a antibióticos, 167-168, 170-171
 terapia com múltiplos fármacos, 170-171
 testes cutâneos, 168-170
 vírus do sarampo e, 168-170, 277-278
 tratamento, 89-90, 170-171
 não adesão, 171-172
 vacina, 103t, 171-172
 vacina BCG, 168-172
 Tubos germinativos de *Candida albicans*, 352-353
 Tularemia, 36t, 46-49t, **164**, 533t
 achados clínicos, 163-164
 diagnóstico laboratorial, 76-77, 163-164
 patogênese, 163-164
 transmissão, 46-49t
 tratamento, 163-164
 vacina, 103, 103t
 Tumefações de Calabar, 393-394
 Tumor(es)
 causado por *Agrobacterium*, 22-23
 células
 antígenos de superfície, 415-416
 células T citotóxicas e, 408
 imunidade mediada por células e, 396, 396-397f, 415-416
 lise de, complemento e, 463-464, 447
 vigilância imune para, 415-416, 474-475
 morte, 424-425
 necrose, 424-425
 regressão, 474-475
 vírus Ver Vírus tumorais
 Twinrix (vacina contra hepatite A-hepatite B), 295-296
 U
 Úlcera da baía, 371
 Úlcera dos chíclicos, 371
 Úlcera em “forma de frasco”, 356-357
 Úlcera oriental, 371
 Úlcera peptídica, 36t
 Ulcerações
 na AIDS, 331-332t
 Úlceras, 66-67
 cutâneas, 393-394
 na difteria cutânea, 137-138
 na dracunculíase, 393-394
 na esporotricose, 345
 na leishmaniose, 371
 na sífilis, 179-180
 na tripanossomíase africana, 369-370
 no antraz, 132

- no cancroide, 195
 no granuloma inguinal, 193-194
 dos chancros, 371
 em forma de frasco, 357
 pépticas, 367
- Ureaplasma urealyticum*, 178
- Urease
 produção por *Helicobacter*, 153-154
 produção por *Proteus*, 154-155
 produção por *Ureaplasma*, 178
- Uretra
 contaminação bacteriana, 39-40
 microbiota normal da, 37-38t, 37-38t
- Uretrite, 45t
 clamidial, 186t
 gonocócica, 127-128t, 129-130
 na síndrome de Reiter, 470-471
 não gonocócica, 75-76
Ureaplasma, 178
- Uretrite não gonocócica
Chlamydia trachomatis, 186-187
Ureaplasma, 178
- Uso de drogas
 botulismo de fermento e, 134-135, 525-526
 injetáveis, 43-44
 endocardite e, 115-117
 hepatite B e, 297-298
 hepatite C e, 300-301
 hepatite D e, 302-303
 HIV/AIDS e, 328-329
Staphylococcus aureus e, 114-117
- V**
- Vacas como reservatórios de doença, 48-49t
- Vacina BCG, 103, 171-172
 para melanoma, 474-475
- Vacina com Bacilo de Calmette-Guérin, 103, 171-172, 474-475
- Vacina com toxoide botulínico, mecanismo de ação, 103t, 103-104
- Vacina contra gripe suína, efeitos colaterais, 275-276
- Vacina de células diploides humanas contra a raiva, 284-285
- Vacina DTP, 102-103
- Vacina em embrião de pato, 284-285
- Vacina inativada contra pólio, 289-290
- Vacina MMR, 278-279, 282-283
- Vacina oral contra pólio (OPV), 289-290
- Vacina Sabin, 289-290, 289-290t
- Vacina(s)
 acelular, 161
 adenovírus, 268-269t, 268-269
 adjuvantes para, 404-405
 antraz, 103, 103t, 132-133
 bacteriana, **102-103**, 103t
 imunidade ativa e, **102-104**
 imunidade passiva e, **103-104**
 imunidade passiva-ativa e, 102-103
 morta, 103-104
 polissacarídeo capsular, 102-103, 125
 proteína purificada, 102-103
 toxoide, **102-103**
 viva atenuada, 103
 botulismo, 103-104, 134-135
 catapora, 250t
 caxumba, 249-250, 250t
 cólera, 103t, 151-152
 combinada, 435-436
 coqueluche, 102-103, 161
 difteria, 103t, 103-104, 137-138, 435-436
 difteria-coqueluche-tétano, 161
 doença de Lyme, 183-184
 excreção, 248-249
 fatores de virulência utilizados em, 49-50t
 febre amarela, 249-250, 250t, 308-309
 febre Q, 103t, 103-104
 febre tifoide, 103t, 148-149
 gripe, 249-250, 250t, 275-276
Haemophilus influenzae, 102-103, 103t, 159
 hepatite A, 250, 250t, 295-296
 hepatite B, 249-250, 250t, 295-296, 300-301
 mecanismo de ação, 45-46
 mutante condicional-letal em, 30-31
 peste, 166
 pneumocócica, 102-103, 103t, 124-125, 404-405
 poliomielite, 248-249, 250t, 289-291
 raiva, 249-250, 250t, 284-285
 recombinante, **218-219**
 rotavírus, 293-294
 rubéola, 250t
 sarampo, 248-250, 250t, 278-279
 sarampo, caxumba, rubéola, 278-279
 tétano, 103t, 103-104, 132-133t, 133-134
 tifo, 103, 103t, 190-191
 toxoide, **102-103**
 tuberculose, 103t, 132-133
 tularemia, 103
 vaccínia, 250, 265
 varicela-zoster, 250, 260-261
 varíola, 250t, 265
 viral, **248-251**, 249-250t, 293-294
 administração pós-exposição, 249-250
 administração pré-exposição, 249-250
 atual (2004), 103t
 clonagem e, 249-250
 DNA, 249-250
 imunidade ativa e, 234-236, 248-250
 imunidade coletiva e, 235-236, 250-251
 imunidade passiva e, 235-236, 249-250
 morta, 248-249, 249-250t
 vírus mortos vs. vivos para, 248-249, 249-250t
 viva atenuada, 248-249, 249-250t
 vírus da encefalite japonesa, 250t, 335-336
- Vacina(s) de toxoide, **45-46**
- Vacinas bacterianas, **102-104**
 atuais (2004), 103t
 imunidade ativa e, 102-104
 imunidade passiva e, 103-104
 imunidade passiva-ativa e, 102-103
 mortas, 103-104
 polissacarídeo capsular, 102-103
 proteína purificada, 102-103
 toxoide, 102-103
 vivas atenuadas, 103
- Vacinas de DNA, 249-250
- Vacinas de polissacarídeo capsular, 102-103, 125
- Vacinas de proteínas purificadas, 102-103
- Vacinas mortas
 bacterianas, 103-104
 virais, 227-250t
- Vacinas pneumocócicas, 102-103, 103t, 125, 404-405
 idade para administração, 404-405
- Vacinas recombinantes, **218-219**
- Vacinas virais, **248-251**
 administração pré-exposição, 249-250
 atual (2004), 250t
 clonagem e, 249-250
 DNA, 249-250
 imunidade ativa e, 234-235, 248-250
 imunidade coletiva e, 250-251
 imunidade passiva e, 249-250-250
 imunoglobulinas para, 250
 mortas, 248-249, 249-250t
 vantagens e desvantagens, 248-250
 vivas vs., 248-249, 249-250t
 vivas atenuadas, 248-249, 249-250t
 contaminação de, 248-249
 excreção de, 248-249
 mortas vs., 248-249, 249-250t
 reversão à virulência com, 248-249
 vantagens e desvantagens, 248-249
- Vacinas vivas atenuadas
 bacterianas, 103
 virais, 248-249, 249-250t
 contaminação de, 248-249
 excreção de, 248-249
 reversão à virulência com, 248-249
- Vagina
 microbiota normal, 37-40, 37-38t, 134-135, 398-401t
 pH, 398-401t
Streptococcus na, 119-120, 120-121t
- Vaginite, 45t, 62-63
 no diabetes melito, 66-67
 por cândidas, 39-40, 62-63, 352-353
Trichomonas, 362-363
 uso de antibióticos e, 300
- Vaginose bacteriana, 195
Gardnerella, 195
Mobiluncus, 195
- Valaciclovir, 241-242t, 241-243
 mecanismo de ação, 241-242t
 para infecção por vírus do herpes simples, 258-259
 para infecção por vírus varicela-zoster, 259-260
- Valganciclovir para retinite por CMV, 241-243
- Valium para tétano, 133-134
- Valtrex. Ver Valaciclovir
- Válvulas cardíacas na endocardite, 68-69, 115-116t, 115-117
- Válvulas cardíacas artificiais. Ver Válvulas cardíacas prostéticas
- Vancomicina, 82
 gentamicina e, 117-118
 mecanismo de ação, 80-81t, 82-83
 para colite pseudomembranosa, 135-136
 para infecção pneumocócica, 125
 para infecção por *Staphylococcus aureus*, 117-118
 para infecção por *Staphylococcus epidermidis*, 117-118
 peptidoglicano como alvo para, 19-20
 resistência a, 82, 94-95t, 94-96t
 mecanismos de, 94-95t, 96-97
 organismos que exibem, 94-96t
 resistência enterocócica a, 123-124
 rifampina e, 117-118
- Varição antigênica
 de *Borrelia*, 183-184
 de HIV, 326-327
 de influenza vírus, 271-273
 de *Neisseria gonorrhoeae*, 126-127
 de *Trypanosoma*, 369-370
- Variantes alélicas, 439-440

- Varicela (catapora), 239*t*, 272-274*t*
 incidência, 254-255*t*
 patogênese, 259-260
 síndrome de Reye e, 259-260
 vacina, 250*t*
- Variola bovina, 335-336*t*
 Variola do macaco, 335-336*t*
 Variola por riquetsia, 189-194*t*
- Vasculite na doença por riquetsias, 188-189
- VCA (antígeno do capsídeo viral) de vírus Epstein-Barr, 261-262
- Vegetação aquática
 contaminação por *Fasciola hepatica*, 383-384
 contaminação por *Fasciolopsis*, 383-384
- Veias mesentéricas, *Schistosoma* em, 380-381
- Veillonella*, 111-112*t*, 193-194*t*
Veillonella parvula, 197
- Veneno do carvalho, 402-403, 463-464
- Verde malaquita como antisséptico, 107-108
- Verme chicote, **386**, **389**
- Verme do fogo, 393-394
- Verme em fita, 355, 355*f*
- Vermelho de fenol, 143-144*b*
- Vermes. *Ver* Helmintos
- Vermes parasitas (trematódas), 352-353, 352-353*f*, 370-371, **380-384**
 do fígado
 da Ásia (*Clonorchis*), 380, 382-383, **383-384**
 de ovelha (*Fasciola*), 383-384, **385-386**
 do pulmão (*Paragonimus*), **382-384**, **383-386**
 do sangue (*Schistosoma*), **380-383**, **380-384**
- Vermes redondos, 356-357, 356-357*f*, **385-395**
 de importância médica,
 categorias, 386*t*
 propriedades de, 388*f*
 intestinais, 385-391
 tissulares, **391-395**
- Verotoxina
Escherichia coli, 58-60*t*, 143-145
 mecanismo de ação, 51-52*t*, 54-55
- Verruga peruana, 193-194
- Verrugas genitais, 45*t*
 interferon alfa para, 245
 papilomavírus humano, 268-270
- Verrugas plantares, papilomavírus humano, 269-270
- Vesículas cutâneas na infecção por herpesvírus, 256-257
- Vesículas febris, 254-255, 257-258
- Via da lectina da ativação do complemento, 445-446, 446*f*
- Via da proteína quinase ativada por mitógenos, antraz, 131-132
- Via do ácido fólico, inibição da, 86-87, 87-88*f*
- Vibrio cholerae*, **149-152**, 493-494*s*
 biotipos, 150-151
 características, 493-494*s*
 diarreia, 142*t*, 150-151*t*
 doença *Ver também* Cólera
 enterotoxina, 54-55, 54-55*f*, 150-151
 exotoxina, 150-151
 genoma, ilhas de patogenicidade, 46-49
 mecanismo de ação, 54-55, 54-55*f*
 porta de entrada, 46-49*t*
 sorotipos, 150-151
 toxina, 30-32, 50-54, 51-52*t*, 53*t*, 54-55*f*
 transmissão, 46-47*t*
 vacina, 103*t*
Vibrio parahaemolyticus vs., 151-152
Vibrio parahaemolyticus, 151-152, 493-494*s*
 coprocultura, 74-75
 diarreia, 46-47*t*, 74-75
 doença, 151-152
 transmissão, 46-47*t*, 151-152
Vibrio cholerae vs., 151-152
- Vibrio* spp., 36*t*, **149-152**
 antígenos, 149-150
 biotipo El Tor, 150-151
 coloração de Gram, 110-111*t*
 doenças, 149-150, 150-151*t*
 em forma de vírgula, 149-150
 entéricas, 141*t*
 fermentação de lactose, 142-143*t*
 frequência de, 140-141, 141*t*
 grupo não O1, 149-150
 grupo O1, 149-150
 morfologia, 16-17*f*
- Vibrio vulnificus*, 151-152, 493-494*s*, 534*t*
 doença, celulite, 151-152, 534*t*
 sépsis, 46-47*t*
 transmissão, 46-47*t*
- Vidarabina, 241-242*t*, **243-244**
 mecanismo de ação, 241-242*t*, 243-244
 para herpes simples, 243-244
- Videx. *Ver* Dideoxiinosina
- Vigilância imunológica, 415-416, 474-475
- Vigilância imune, 410-411, 467
- Vinblastina para infecção por herpesvírus 8 humano, 264
- Viracept. *Ver* Nelfinavir
- Viramune. *Ver* Nevirapina
- Virazol. *Ver* Ribavirina
- Viread (tenovir), **244-245**
- Virilha pendente na oncercose, 393-394
- Virocinas, 228-229
- Viroides, 202-203
- Viroptoc. *Ver* Trifluorotimidina
- Virulência, 41-42
 definição, 41-42, 59-60
- Vírus, 13 *Ver também* tipos específicos, p. ex., Rotavírus, etc.
 ácido nucleico, 13-14*t*, 199-201
 anticorpos contra, 235-236
 antígenos, 199-202
 detecção, 238-239
 tolerância a, 235-236
 auxiliar, 202-203
 bacterianos, 30-34 *Ver também* Bacteriófago
 mutações causadas por, 30-31
 brotamento nuclear, 212-214
 células gigantes multinucleadas, 225-226, 257-259, 278-279, 525-526
 células infectadas por, 225-226, 396
 apoptose, 235-236
 lise de, 235-236
 transformação maligna de, 225-226
 células vs., 13-14*t*, 198*t*
 ciclo de crescimento, 205-214, **205-214**, 206-207*t*
 desencapsidação, 206-207, 207-208*f*
 estágios do, 206-207, 206-207*t*, 207-208*f*
 expressão de genes, **207-208**
 liberação, 206-207, 207-208*f*, **212-214**
 ligação, 206-207
 montagem, 206-207, 207-208*f*, **212-214**
 penetração, 205-207, 207-208*f*
 período latente do, 205-206
 proteínas precoces do, 205-206, 209-210
 proteínas tardias do, 205-206, 209-210
 replicação do genoma, **208-214**, 211*t*, 210-212
 classificação de importância médica, **221-224**
 complementação, 217-219, 218-219*f*
 corpúsculo de Negri, 225-226
 curva de crescimento, 205-206, 205-206*f*
 de DNA, 207-208, **221-222**
 classificação, 222*t*
 envelopado, 221, 222*t*, 251-252, **256-266**, 335-336*t*, 502-505*s*
 não envelopado, 221, 222*t*, 251-252, **267-270**, 335-336*t*, 504-505*s*
 replicação, 207-208*f*
 simetria do capsídeo, 221
 trato respiratório, 272-274*t*
 tumorais, **317-319**, 317-318*t*
 resultado de infecções por, 313-315
 de importância médica, 502-513*s*
 classificação, **221-224**
 de RNA, **222-224**
 classificação, 208-209, 223*t*
 de fita dupla, 232-233
 de fita simples, de polaridade positiva, 208-209
 envelopado, 253-254, **271-287**, 273-275*t*, 335-336*t*, 505-508*s*
 fatores de virulência, 228-229
 genoma, 208-209, 211*t*
 complementaridade no, 210-212
 lento, 229-230, 230-231, **320-324**, 510-512*s*
 infecção por, 229-230
 morfologia, 199-201, 200*f*
 não envelopado, 253-254, **288-294**, 335-336*t*, 507-510*s*
 período específico de doença, 225-226
 propriedades importantes, 208-209*t*
 respiratório, 253-254
 sem alterações morfológicas, 225-226
 simetria, 199-201
 sorotipo, 201-202
 tamanho, 17*f*, 199-201, 200*f*
 transmissão, 44-45*t*, 225-227
 horizontal, 226-227
 no leite materno, 226-227, 227*t*
 perinatal, 226-227, 227*t*
 transplacentária, 226-227, 227*t*
 vertical, 226-227, 314-316
 trato respiratório, 272-274*t*
 tumor, 317-318*t*, **318-319**
 como resultado de infecções, 314-315
 tumoral, **310-319**
 vacinas *Ver* Vacinas virais
 virocinas, 228-229
 virulência, 228-229
 zoonótico, 226-227, 227*t*
- defectivo, 202-203
 defesas do hospedeiro contra, **232-233-236**
 evasão viral, 228-229
 diagnóstico laboratorial, **237-238**
 diâmetro, 13-14*t*
 do capsídeo, 199-201
 doença autoimune e, 468-469, 468-469*t*
 doenças
 amostra de soro da fase de convalescência, 238-239
 amostra de soro de fase aguda, 238-239
 disseminada (sistêmica), 227

- imunopatogênese de, 227-228
 infecções perinatais, 226-227, 227t
 latente, 228-230
 localizada, 227
 notificável, 253-254t
 patogênese, **225-231**
 período de incubação, 225-226
 período de recuperação, 225-226
 período prodromico, 225-226
 período prolongado, 229-230
 persistente, 228-231
 portador crônico, 228-229
 efeito citopático, 205-206, 237-238
 endógeno, 314
 envelopado, 201-202, 201-202f
 brotamento, 212-214, 212-214f
 DNA, 221, 222t, 251-252, **256-266**,
 335-336t, 502-505s
 RNA, 222, 223t, 251-253, **271-287**,
 273-275t, 335-336t, 505-506s-507-508s
 fármacos antivirais, **240-247**
 gama de hospedeiros, 206-207
 hepatite, **295-304**
 hipersensibilidade mediada por células e,
 464-465
 identificação de, **237-239**
 definitiva, 237-238
 em cultura celular, 237-239
 ensaio com anticorpos fluorescentes,
 237-239
 ensaio imunoabsorvente ligado a enzimas,
 238-239
 fixação do complemento, 237-238
 hemadsorção, 237-238
 inibição da hemaglutinação, 237-238
 interferência, 237-238
 microscopia imunoeletrônica, 238-239
 microscópica, 238-239-239
 neutralização, 237-238, 426-427
 presuntiva, 237-238
 radioimunoensaio, 238-239
 sorológica, 239
 identificação definitiva, 237-238
 imunidade contra
 ativa, 234-236, 248-250
 coletiva, 235-236, 250-251
 passiva, 235-236, 249-250
 imunopatogênese, 227-228
 indução de interferon, 44-45, 232-233
 infectividade
 mecanismos moleculares da, 227
 neutralização da mediada por anticorpos,
 235-236
 instabilidade, 201-202
 interações, **217-219**
 liberação, **212-214**
 liberação por brotamento, 212-214, 212-214f
 ligação, 206-207
 linhagens atenuadas, 227-228
 lipoproteína, 201-202
 lisogénia, **212-213**, **215**, 214f, 215f
 membrana nuclear, 212-214
 mistura fenotípica, 218-219, 219f
 montagem, 212-214
 não envelopado, 251-252, **266-270**,
 268-269t, 335-336t
 DNA, 221, 222t, 251-252, **267-270**,
 335-336t, 504-505s
 RNA, 253-255, **288-294**, 335-336t,
 504-505s
 nucleocapsídeo, 199-201, 201-202f
 patógenos de menor importância, 332-337,
 511-513s
 período prodromico, 225-226
 porta de entrada, 225-227, 226-227t
 prions *vs.*, 202-203t
 propriedades importantes, 208t
 proteínas, 199-201, 201-202
 estruturais, 209-210
 precoces, 205-206, 209-210
 tardias, 209-210
 pseudotipos, 218-219
 rearranjo, 217-218
 receptores, 206-207
 recombinação, 217-218
 replicação, 13, 13-14t, **205-216**, 225-226
 genoma, **208-214**
 resistente a fármacos, 240-241
 resposta imune a
 células *natural killer* na, 420-421
 células T citotóxicas na, 408, 415-416
 interferons na, 424-425
 mediada por anticorpos, 396, 396-397f,
 397-398, 399f
 mediada por células, 391-395, 393-395f
 subunidades repetitivas, 199-201
 superfície externa, 13-14t
 supressão imune por, 470-471
 transferência placentária, 44-45t, 137-138,
 281-282, 315-316
 transformação maligna, 225-226
 trato intestinal, 289t
 Vírus B do macaco, 335-336, 335-336t
 Vírus B19, características, 222t
 Vírus BK, 221
 Vírus Bunyamwera, 222-224
 Vírus coxsackie, **291-293**, 507-508s
 B4, 291-292
 características, 291-292
 diabetes melito e, 291-292, 464-465t
 doenças, 291-292
 cardite, 289t
 conjuntivite hemorrágica, 291-292
 diagnóstico de, 291-292
 erupções febris, 291-292
 grupo A-específicas, 291-292
 grupo B-específicas, 291-292
 herpangina, 291-292
 histórico de caso, 524-526
 imunidade após, 291-292
 infecção do trato respiratório superior,
 291-292
 mão-pé-boca, 291-292
 meningite asséptica, 291-292
 meningite asséptica, histórico de caso,
 524-526
 miocardite, 253-254, 272-274t,
 291-292
 no trato intestinal, 289-290t
 patogênese, 292-293
 pericardite, 291-292
 pleurodinia, 253-254, 272-274t
 resfriado comum, 291-292
 tratamento, 291-292
 epidemiologia, 291-292
 nucleocapsídeo de RNA, 253-254t
 porta de entrada, 291-292
 proteases codificadas pelo vírus, 206
 replicação, 291-292
 transmissão, 291-292
 vírus coxsackie B3
 miocardite e, 468-469t
 vírus coxsackie B4
 diabetes melito do tipo 1 e, 468-469t
 Vírus da caxumba, 272-274t, **277-279**,
 505-506s
 características, 223t, 505-506s
 doença, 253-254, 272-274t, 277-279,
 505-506s
 envelope de RNA, 253-254t
 espículas do envelope, 276-277t
 imunidade permanente, 278-279
 incidência, 254-255t
 porta de entrada, 226-227t
 proteínas de fusão, 276-277t
 replicação, 276-277
 teste cutâneo, 278-279, 437-438
 transmissão, 505-506s
 vacina, 278-279
 Vírus da coriomeningite linfocítica, 235-236,
 335-336t, 336-337
 características, 223t, 222-224
 como protótipo para ilustrar a imunopatogê-
 nese, 336-337
 doença, 227-228, 336-337
 Vírus da dengue, 227t, **308-309**, 510-511s, 534t
 características, 223t
 porta de entrada, 33-34t
 proteases codificadas pelo vírus, 210-212t
 Vírus da encefalite da Califórnia, **306-307**,
 510-511s
 características, 223t, 306t
 Vírus da encefalite de St. Louis, 306t, **306-307**
 Vírus da encefalite equina do leste, **306-307**,
 306t, 509-511s
 proteases codificadas pelo vírus, 210-212t
 Vírus da encefalite equina ocidental, 306t,
306-307, 510-511s
 replicação, 210-212t
 Vírus da encefalite japonesa, 335-337,
 335-336t, 512-513s
 vacina contra, 250t
 Vírus da encefalomiocardite, 335-336t
 Vírus da febre amarela
 incidência, 254-255t
 porta de entrada, 226-227t
 proteases codificadas por vírus, 210-212t
 replicação, 210-212t
 transmissão, 227t, 533t
 vacina, 250t, 308-309
 Vírus da febre amarela, 227t, **307-309**,
 510-511s, 534t
 características, 223t
 doença, 307-308
 reservatório animal, 307-308t, 533t
 Vírus da febre de Lassa, 222-224, 335-336t,
 336-337
 Vírus da febre do carrapato do Colorado, 306t,
306-307
 Vírus da gripe aviária (H5N1), 227t, 272-274
 Vírus da hepatite, **295-304**
 características, 296t
 glossário, 296t
 marcadores sorológicos, 296t
 propriedades clínicas, 295-296, 296-297t
 Vírus da hepatite A, 253, **295-296**, 508-509s
 características, 223t, 295-296, 296t,
 508-509s
 doença
 anticorpos IgM na, 295-296, 296t

- características clínicas da, 295-296, 296-297*t*
- diagnóstico laboratorial da, 295-296
- epidemiologia da, 295-296
- globulinas séricas para, 66-67
- idade e, 295-296
- incidência de, 254-255, 254-255*t*
- no trato intestinal, 289*t*
- patogênese da, 227-228, 295-296
- prevenção da, 296
- tratamento da, 296
- globulinas séricas, 66-67
- imunização ativa contra, 296
- imunização passiva contra, 296
- marcadores sorológicos, 294, 296*t*
- porta de entrada, 45*t*, 226-227*t*
- propriedades importantes, 295-296, 296*t*
- proteases codificadas por vírus, 210-212*t*
- replicação, 211*t*, 210-212*t*, 295-296
- transmissão, 295-296
- vacina, 250, 250*t*, 296
- Vírus da hepatite B**, 221, 222*t*, 253, 266, **296-301**, 508-510*s*, 535*t*
- anticorpo do cerne, 296-297*t*, 298-299, 300*t*
- antígeno do cerne, 297-298
- antígeno e, 296-297
- antígenos de superfície, 296-297*f*
- ataque imune contra antígenos, 297-298
- câncer associado ao, 297-299, 316-317
- características, 222*t*, 508-509*s*
- características importantes, 208*t*
- como vírion envelopado, 297-298
- como vírus auxiliar do vírus da hepatite D, 302-303, 302-303*f*
- complementaridade na replicação do genoma viral, 210-212*t*
- DNA polimerase, 296-297
- doença
- aguda, 300*t*
- atividade de enzimas hepáticas na, 300*f*
- características clínicas, 296-297*t*, 297-298
- carcinoma hepatocelular e, 297-299, 316-317
- diagnóstico laboratorial da, 298-301, 300*f*, 300*t*
- epidemiologia da, 297-298
- estágios da infecção, 300*t*
- fase de janela, 300-301*t*
- imunologia da, 297-299
- incidência da, 254-255, 254-255*t*
- interferon alfa para, 245, 298-299
- patogênese da, 227-228, 297-299
- perinatal, 227*t*
- tratamento da, 298-301
- uso de drogas e, 297-298
- envelope de DNA, 253*t*
- esclerose múltipla e, 468-469*t*
- esferas, 297-298
- especificidade por células hepáticas, 297-298
- filamentos, 297-298
- genoma de DNA de fita dupla parcial, 296-297
- marcadores sorológicos, 296*t*
- no canal de parto, 44-45*t*
- porta de entrada, 226-227*t*
- portador crônico, 298-299, 300*t*
- propriedades importantes, 296*t*, 296-297*f*
- recuperação completa, 300*t*
- replicação, 208*t*, 210-212*t*, 297-298
- síntese de DNA, 296-297
- supressão da resposta imune, 417-418
- tamanho, 17*f*
- testes sorológicos, 300*f*, 300*t*
- transmissão, 227*t*, 297-298
- transmissão sexual, 297-298
- vacina, 250, 250*t*, 296, 300-301
- idade na administração da, 404-405
- varredura, 43-44
- vertical, 44-45*t*
- Vírus da hepatite C**, 253-254, **300-303**, 509-510*s*, 535*t*
- câncer e, 301-302, 316-317
- características, 223*t*, 509-510*s*
- como patógeno transmitido pelo sangue, 300-301
- crioglobulinemia mista e, 468-469*t*
- doença
- características clínicas, 296-297*t*
- HIV e, 302-303
- incidência, 254-255*t*
- perinatal, 227*t*
- prevenção, 301-302
- tratamento, 301-302
- envelope de RNA, 253-254*t*
- marcadores sorológicos, 296*t*
- porta de entrada, 226-227*t*
- portadores crônicos, 300-301
- propriedades importantes, 296*t*
- proteases codificadas por vírus, 210-212*t*
- replicação, 211*t*, 300-301
- síntese de polipeptídeo, precursor, 209-210
- uso de drogas e, 300-301
- varredura, 43-44
- Vírus da hepatite D (delta)**. *Ver* **Vírus da hepatite D**
- Vírus da hepatite D**, 253-254, 295-296, **302-304**, 302-303*f*, 509-510*s*
- antígeno delta, 394-395*t*, 302-303
- características, 302-303, 302-303*f*
- doença, 296-297*t*, 302-303
- marcadores sorológicos, 296*t*
- porta de entrada, 226-227*t*
- propriedades importantes, 296*t*
- transmissão, 302-303
- Vírus da hepatite E**, **303-304**, 509-510*s*
- características, 223*t*
- doença, 296-297*t*, 303-304
- marcadores sorológicos, 296*t*
- propriedades importantes, 296*t*
- Vírus da hepatite G**, **303-304**
- Vírus da imunodeficiência de símios (SIV)**, 327, 332-333
- Vírus da imunodeficiência humana**, 210-212*t*, 226-227*t*, 253-254, 284-285, 318-319, **325-343**, 326-327*f*; 511-512*s*, 535*t*
- anticorpos contra, 329-330
- características, 223*t*, 222-224, 325-327
- clados, 226-227
- doença *Ver* Infecção por vírus da imunodeficiência humana /AIDS
- expressão de proteínas MHC de classe I e, 325-326, 328-330
- gama de hospedeiros naturais, 326-327
- HTLV *vs.*, 284-285
- linhagens com tropismo por macrófagos, 327 livre, 327-328
- mutantes resistentes a inibidores de protease, 331-333
- mutantes de escape, 329-330
- mutantes resistentes a fármacos, 332-333
- porta de entrada, 226-227*t*
- como superantígeno, 328-329
- envelope de RNA, 253-254*t*
- gene regulatórios, 325-326, 326-327*f*, 327*t*
- genes estruturais, 325-326, 326-327*f*, 327*t*
- glicoproteínas do envelope tipo-específicas, 326-327
- linhagens com tropismo por células T, 327
- replicação, 208-209, 209-210*t*, 211*t*, 327-328, 327-328*f*
- tamanho, 17*f*
- tipo 2 (HIV-2), 326-327
- transmissão, 327-329
- no leite materno, 44-45*t*, 227*n*
- perinatal, 227*t*
- transplacentária, 227*n*
- vertical, 44-45*t*
- vacinas, esforços para desenvolvimento, 332-333
- varredura por, 43-44
- vírus similares a, 326-327
- proteínas do envelope, 284-285
- variantes antigênicos, 326-327
- Vírus da leucemia de células T humanas**. *Ver também* **Vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV)**.
- amamentação e, 227*t*
- características, 223*t*
- mielopatia e, 468-469*t*
- no canal de parto, 44-45*t*
- porta de entrada, 226-227*t*
- proteases codificadas por vírus, 210-212*t*
- replicação, 44-45*t*, 211*t*, 210-212*t*
- transmissão, 44-45*t*
- transmissão vertical, 44-45*t*
- Vírus da parainfluenza**, **280-281**, 506-507*s*
- características, 506-507
- doenças, 278-279
- envelope de RNA, 253-254*t*
- espículas do envelope, 276-277*t*
- genoma, 278-279
- proteína de fusão, 276-277*t*, 278-279
- replicação, 276-277
- transmissão, 506-507*s*
- Vírus da pseudovaríola bovina**, 356-357
- Vírus da raiva**, 227*t*, 253-254, **282-285**, 506-508*s*, 533*t*, 535*t*
- capsídeo em forma de projétil, 282-283
- características, 223*t*, 506-507*s*
- complementaridade na replicação do genoma viral, 210-212*t*
- doença, 282-283
- histórico de caso de, 528-530
- envelope, 282-283
- envelope de RNA, 253-254*t*
- imunoglobulina, 284-285
- porta de entrada, 45*t*, 226-227*t*
- propriedades clínicas, 273-275*t*
- replicação, 211*t*, 282-283
- replicação do genoma, origem de genes que codificam polimerases para, 211*t*
- reservatórios animais, 227*t*, 283-284
- RNA de fita simples, 282-283
- RNA de polaridade negativa, 282-283
- RNA polimerase, 282-283
- transmissão, 506-507*s*
- transporte axonal, 283-284
- vacina, 250, 273-275*t*, 284-285
- célula diploide humana, 284-285

- para cães e gatos, 284-285
 pós-exposição, 283-285
 pré-exposição, 283-285
- Vírus da rubéola, 253-254, 272-274t, **281-283**, 505-507s
 características, 272-274t, 505-506s
 como agente teratogênico, 281-282
 doença, 281-282 *Ver também* Rubéola
 eliminadores congênitos, 282-283
 envelope, 281-282
 envelope de RNA, 253-254t
 excreção por crianças infectadas no útero, 282-283
 imunidade permanente, 281-282
 nucleocapsídeo icosaédrico, 281-282
 porta de entrada, 226-227t
 replicação, 281-282
 replicação do genoma, origem dos genes que codificam polimerases para, 211t
 RNA de fita positiva, 281-282
 síndrome congênita, **281-283**
 teratogenicidade, 281-282
 transferência placentária, 227t, 281-282
 transmissão, 506-507, 506-507s
 transplacentário, 227t, 281-282
 vacina, 250t, 282-283
- Vírus da vaccínia
 características, 222t
 na vacina contra varíola, 264
 síntese proteica, inibição por metiazona, 245
 vacina, 250, 265
- Vírus da varíola, 264-265, 503-505s
 características, 222t, 504-505s
 envelope de DNA, 253-254t
 erradicação, 264
 replicação, 264
 síntese proteica, inibição por metiazona, 245
 vacina, 250t, 265
 vírus da varíola do macaco *vs.*, 337-338
- Vírus da varíola bovina, 335-336t, 337-338
- Vírus de DNA. *Ver* Vírus, DNA
- Vírus de encefalite, 227t, **306-308**
 da Califórnia, 306t, **306-307**
 de St. Louis, 306t, **306-307**
 do Nilo Ocidental, 306t, **307-308**
 doenças, 227t
 equina do leste, **306-307**, 306t
 equina ocidental, 306t, **306-307**
 japonesa, 250t, 307-308, **335-337**, 335-336t
 reservatório animal, 227t, 533t
 transmissão, 227t, **305-306**, 533t
- Vírus de RNA, 207-208, **222-224**. *Ver também* Vírus
 classificação, 208-209, 223t
 de fita dupla, 232-233
 de fita simples de polaridade negativa, 208-209
 de fita simples de polaridade positiva, 208-209
 envelopado, 251-254, **271-287**, 273-275t, 335-336t
 genoma, 208-209
 não envelopado, 253-255, **288-294**, 335-336t, 504-505s
 propriedades importantes, 208-209t
 trato respiratório, 272-274t
- Vírus de RNA de fita simples, 208-209, 282-283
- Vírus do fibroma-mixoma, 318-319
- Vírus do herpes simples, **256-264**
 características, 222t
 células gigantes multinucleadas, 257-258
 em células de gânglios sensoriais, 257-258
 em gânglios lombares, 257-258
 em gânglios sacros, 257-258
 em gânglios trigeminiais, 257-258
 gengivostomatite, 257-258
 na pele, 257-258
 replicação do genoma, origem dos genes que codificam polimerases para, 208t
 replicação na pele, 257-258
 tipo 1, 256-257, 257, 257t, 257-258, 502-503s
 características, 502-503s
 ceratoconjuntivite, 256-257, 257-258t, 258-259
 disseminação para vísceras, 522-523t
 em pacientes imunocomprometidos, 257-258t
 encefalite, 257-258t
 envelope de DNA, 253-254t
 gengivostomatite, 257-258t
 lesões vesiculares acima da cintura, 257-258t
 na infecção por HIV/AIDS, 330-332, 331-332t
 porta de entrada, 226-227t
 tipo 2 *vs.*, 257-258t
 tipo 2, 256-257, 257t, 258-259, 502-503s
 características, 502-503s
 envelope de DNA, 253-254t
 infecções perinatais, 227t
 lesões cutâneas neonatais e, 257-258t
 lesões genitais, 257-258t
 lesões vesiculares abaixo da cintura, 257-258t
 meningite, 257-258t
 no canal de parto, 44-45t
 porta de entrada, 226-227t
 tipo 1 *vs.*, 257-258t
 transmissão, 44-45t
 transmissão, 257-258
 vesículas, 257-258
- Vírus do mixoma, 318-319
- Vírus do molusco contagioso, 265, 504-505s
- Vírus do Nilo Ocidental, **307-308**
 características, 223t
 varredura por, 43-44
- Vírus do sarampo, 253-254, 272-274t, 505-506s
 características, 223t, 505-506s
 complementaridade na replicação do genoma viral, 210-212t
 conjuntivite, 277-278
 doenças, 276-277 *Ver também* Sarampo; Pancefalite esclerosante subaguda
 encefalite alérgica e, 468-469t
 espículas do envelope, 276-277t
 imunidade permanente, 276-277
 imunossupressão por, 437-438
 perda da reatividade ao teste cutâneo de PPD e, 168-170, 437-438
 propriedades clínicas, 273-275t
 proteína de fusão, 276-277t
- Vírus do sarcoma de Rous, 284-285
- Vírus do tumor mamário de camundongo (MMTV), 318-319
 superantígenos de, 201-202
- Vírus do Vale Cache, 334-335, 335-336t
- Vírus Ebola, **334-335**, 335-336t, 511-512s, 534t
 características, 223t
 replicação do genoma, origem dos genes que codificam polimerases para, 211t
- Vírus endógeno, 314
- Vírus envelopados, 201-202, 201-202f
 brotamento de, 212-214, 212-214f
 de DNA, 221, 222t, 251-252, **256-266**, 334-335t, 502-505s
 de RNA, 222, 223t, 253-254, **271-287**, 273-275t, 335-336t, 516-519s
- Vírus Epstein-Barr, 256-257, **261-263**, 272-274t, **316-317**, 503-504s
 antígeno do capsídeo viral, 261-262
 antígenos, 261-262
 câncer e, 262-263, 316-317
 características, 222t, 503-504s
 doenças, 261-262 *Ver também* Linfoma de Burkitt; Mononucleose
 envelope de DNA, 253-254t
 imunidade permanente, 261-262
 latente, 261-262
 na AIDS, 331-332t
 porta de entrada, 45t, 226-227t
 replicação, 261-262
 replicação do genoma, origem dos genes que codificam polimerases para, 211t
 síndrome da fadiga crônica e, 461-462
 superantígenos, 201-202
 testes de anticorpos específicos, 45t
 transmissão, 503-504s
- Vírus Hantaan, 334-335
- Vírus Hendra, 335-336, 335-336t
- Vírus JC, 510-511s
 na AIDS, 331-332t
- Vírus junin, 335-336t
- Vírus Kern Canyon, 305-306n
- Vírus La Crosse, 306-307
- Vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV), 226-227t, 253-254, **284-287**, **315-316**, 327
 adquirido exogenamente, **315-316**
 doenças, 284-285
 ensaio de *Western blot*, 285-286
 envelope de RNA, 253-254, 253-254t
 genoma, 284-285
 HIV *vs.*, 284-285
 mielopatia e, 284-286, 315-316, 468-469t
 proteínas do envelope, 284-285
 replicação, 285-286
 varredura por, 43-44
- Vírus linfotrópico de células T humanas (HTLV)-4, 327
- Vírus Machupo, 335-336t
- Vírus Marburg, 335-336t, 336-337
 características, 223t
- Vírus não envelopados (nus)
 de DNA, 221, 222t, 251-252, **267-270**, 335-336t, 504-505s
 de RNA, 253-255, **288-294**, 335-336t
- Vírus Nipah, 335-336t, 336-338
- Vírus Norwalk (Norovírus), 254-255, **292-293**, 508-509s
 características, 223t, 508-509s
 no trato intestinal, 289t
 transmissão, 45-46t
- Vírus Orf, 337-338
- Vírus respiratórios, 251-254
- Vírus Sabiá, 337-338
- Vírus Sin Nombre, 303-304
- Vírus sincicial respiratório, 253-254, 253-254t, **278-279**, 506-507s, 535t
 características, 223t, 506-507s

- células gigantes multinucleadas, 278-279, 527-528
- doenças, 278-279
- bronquiolite, 278-279
 - infecção do trato respiratório superior, 278-279
 - otite média, 278-279
 - pneumonia, 278-279, 527-528
- em bebês hospitalizados, 278-279
- envolpe de RNA, 253-254t
- espículas do envolpe, 276-277t
- mecanismo imunopatogênico, 278-279
- na imunodeficiência combinada severa, 468-479
- porta de entrada, 226-227t
- propriedades clínicas, 273-275t
- proteína de fusão, 276-277t, 278-279
- replicação, 211t, 278-279
- replicação do genoma, origem dos genes que codificam polimerases para, 211t
- surtos, 278-279
- Vírus SV40 (vírus vacuolizante de símios 40), 314, 317-318
- inativação do gene de suscetibilidade ao retinoblastoma por, 313
 - vacina contra poliomielite contaminada por, 290-291
- Vírus tumorais, 310-319, 510-511t
- animais, 317-319
 - câncer humano por, 316-318
 - diversidade, 317-318t
 - DNA, **317-319**
 - DNA proviral integrado ao DNA celular, 314
 - humano, evidência, **315-318**
 - integração de lisogenia como modelo para, 314-315, 314-315t
 - na transformação maligna, **310-313**
 - replicação, 314-315
 - resultado da infecção, **313-315**
 - revisão, 310
 - RNA, **318-319**
 - transmissão, **314-316**
 - horizontal, 314-316
 - vertical, 314-316
- Vírus tumoral do macaco de Yaba, 318-319
- Vírus vacuolizante dos símios 40. *Ver* Vírus SV40
- Vírus varicela, 259-260
- Vírus varicela-zoster, 239t, **259-261**, 272-274t, 503-504s
- características, 222t, 253-254t
 - células gigantes multinucleadas, 259-260
 - células NK e, 51-53
 - doenças, 259-260 *Ver também* Varicela (catapora); Zoster (herpes)
 - disseminada, aciclovir para, 259-260
 - erupção vesicular, 259-260
 - na AIDS, 331-332t
 - em gânglios de raízes dorsais, 259-260
 - latente, 259-260
 - na SCID, 477-478
 - porta de entrada, 226-227t
 - replicação, 259-260
 - replicação do genoma, origem de genes que codificam polimerases para, 211t
 - síndrome de Reye e, 259-260
 - transmissão, 259-260
 - vacina, 250, 260-261
- Vírus Whitewater Arroyo, 305-306, 335-336t, 337-338
- Visna, 323-324
- Vistide. *Ver* Cidofovir
- Vitamina B, produção bacteriana, 37-38
- Vitamina K, produção bacteriana, 37-38
- Vitrovane. *Ver* Fomivirsin
- Volutina, 20-22
- Voriconazol, 88-89
- Vulvovaginite, *Candida albicans*, 66-67, 349-350
- VZIG (imunoglobulina contra varicela-zoster), 260-261
- X**
- Wolbachia*, **197**, 391-393
- Wuchereria bancroftii*, **391-394**, 522-523s, 534t
- características, 522-523s
 - doença *Ver* Filariose
- Wuchereria* spp., 381-382t
- ciclo de vida, 383-384t
- X**
- Xanthomonas maltophilia* (*Pseudomonas maltophilia*, *Stenotrophomonas maltophilia*), 155-157
- Xenodiagnóstico, de *Trypanosoma cruzi*, 357-358t, 367-368
- Xenoexerto, 440-442
- Y**
- Yersinia enterocolitica*, 193-194t, 197, 502-503s
- coprocultura, 74-75, 197
 - diarreia, 46-47t, 142t
 - doença de Graves e, 468-469t
 - dose infectiva, 142t
 - transmissão, 46-47t, 197
- Yersinia pestis*, 46-49t, 163-164t, **165-166**, 497-498s, 534t
- características, 497-498s
 - DI50, 59-60, 163-164t, 165
 - doença, 165
 - fator de virulência, 49-50t
 - hábitat, 497-498s
 - peste, 142-143t, 165-166, 497-498s
 - proteína da membrana externa, 165
 - quimioprofilaxia, 166
 - sintomas associados a endotoxinas, 165
 - transmissão, 163-164t, 205-206
 - vacina, 103t
 - virulência, 165
- Yersinia pseudotuberculosis*, 193-194t, 197
- Yersinia* spp., 36t, **165-166**
- adenite mesentérica, 142-143t
 - coloração de Gram, 110-111t
 - doenças, 165
 - fontes animais, 141t
 - frequência de, 140-141, 141t
 - proteínas da membrana externa, 46-49, 165
 - síndrome de Reiter e, 470-471
- Z**
- Zalcitabina. *Ver* Dideoxicitidina
- Zanamivir, 241-242t, 246, 272-274t
- mecanismo de ação, 241-242t, 245
 - para gripe, 275-276
- ZAP-70 na imunodeficiência combinada severa, 478-479
- Zerit. *Ver* Estavadina
- Ziagen. *Ver* Abacavir
- Zidovudina. *Ver também* Azidotimidina
- Zigomicose, 352-354
- Zigósporos, 339
- Zona de equivalência, 449-450, 451f
- Zona de excesso de anticorpos, 449-450, 451f
- Zona de excesso de antígenos, 449-450, 451f
- Zoonoses, **163-166**
- bacterianas, 44-45, 48-49t, 60-61
 - organismos gram-negativos que causam, **163-166**
 - virais, 227t
- Zoster (herpes), 259-260, 272-274t. *Ver também* Vírus varicela-zoster
- histórico de caso, 528
 - na AIDS, 331-332t
- Zovirax. *Ver também* Aciclovir
- mecanismo de ação, 240-241
 - para vírus do herpes simples, 258-259