



**III CONGRESSO BRASILEIRO
DE IMUNOLOGIA
ON-LINE**

ANAIS DO EVENTO

ORGANIZAÇÃO

Instituto Multiprofissional de Ensino - IME
CNPJ 36.773.074/0001-08

PARCEIROS

Editora Integrar
Associação Brasileira de Educação a Distância - ABED

COMISSÃO CIENTÍFICA

Allyne Cristina Grando
Ana Alice de Aquino
Angélica Rodrigues de Souza Costa
Bruna Karoline Lima Piazero
Camila Medeiros Costa
Carlos Emanuel Vieira Flores Soares
Cristhianne Molinero Andrade Ratkevicius
Danilo Paschoal Ferrarezi
Dhyanine Moraes de Lima Raimundo
Diego Rodney Rodrigues de Assis
Fábio Magalhães da Gama
Higor Braga Cartaxo
Jessica Corrêa Bezerra Bellei
Joelma Maria dos Santos da Silva Apolinário
Lana Márcia Ferreira Lopes
Larissa Teodoro Rabi
Linda Karolayne Tenorio dos Santos
Luzia Almeida Couto
Maria Aurea Soares de Oliveira
Mário César de Oliveira
Michele das Neves Pinto
Nívia Nonato Silva
Pâmela Guimarães Reis
Rubens Barbosa Rezende
Vania Regina Martins



A Editora Integrar é a editora vinculada ao **III Congresso Brasileiro de Imunologia On-line - CONBRAI**, atuando na publicação dos anais do respectivo evento. A Editora Integrar tem como objetivo difundir de forma democrática o conhecimento científico, portanto, promovemos a publicação de artigos científicos, anais de congressos, simpósios e encontros de pesquisa, livros e capítulos de livros, em diversas áreas do conhecimento.

Os anais do **III CONBRAI** estão publicados na **Revista Multidisciplinar de Saúde** (ISSN: 2675-813x), correspondente ao volume 4, número 2, do ano de 2023.

APRESENTAÇÃO

O **III Congresso Brasileiro de Imunologia On-line - III CONBRAI**, ocorreu entre os dias **17 a 20 de abril de 2023**, considerado como um evento de caráter técnico-científico destinado a acadêmicos, profissionais e curiosos na área da imunologia.

Com objetivo central de difundir o conhecimento e estimular o pensamento científico, discutiu-se temas de grandes relevâncias na área da imunologia, com o intuito de atingir o maior número de pessoas possíveis. O III CONBRAI também contou com um espaço para apresentação de trabalhos científicos e publicações de resumos nos anais do evento.

PROGRAMAÇÃO

Dia 17 de abril de 2023

Palestras

- 08:00 - Abertura do Evento - Comissão Organizadora
- 09:00 - Variantes genéticas do exoma humano e o desfecho clínico da COVID-19 - Pablo Cantalice Santos Farias
- 10:00 - Modulação do sistema imune como estratégia de tratamento contra doenças infecto-parasitárias - Diego Rodney Rodrigues de Assis
- 12:00 - Interação de CD80/CD86 com CD28/CTLA-4 na modulação da atividade das células T reguladoras na doença de Chagas - Bruna Fernandes Pinto
- 13:00 - O papel dos imunobiológicos na Medicina atual - Marcos Reis Gonçalves
- 14:00 - Sistema Imunológico versus hialuronidase - Djuli Milene Hermes
- 15:00 - Mecanismos Imunometabólicos do sono - Ivan Brito Feitosa

Dia 18 de abril de 2023

Palestras:

- 08:00 - Impacto da pandemia do COVID-19 na cobertura vacinal nacional - Keila Zaniboni Siqueira Batista
- 09:00 - A imunologia no seu cotidiano, ela está presente o tempo todo - Barbara Lucia Morais de Oliveira Vieira
- 10:00 - Resposta Imune em doenças infecciosas e assintomáticas - Loren Queli Pereira
- 12:00 - Tecidos linfoides e maturação dos linfócitos - Raphael Patrício da Silva Quintiliano
- 13:00 - A via de sinalização celular NFkB como ativadora do processo inflamatório - Filipe Nogueira Franco
- 14:00 - Evasão da resposta imunológica realizada por diferentes microrganismos- Flávia Alessandra de Souza Quadros
- 15:00 - Causas da Tosse - Ana Carolina da Matta Ain

Dia 19 de abril de 2023

Palestras:

- 08:00 - O uso indiscriminado da (re)testagem imunológica (rápida) para detecção do COVID-19 - Richardson Lemos de Oliveira
- 09:00 - Papel imunomodulador dos polissacarídeos (Glicosaminoglicanos) da cartilagem na artrose - Rodolfo de Melo Nunes
- 10:00 - Vacinação contra COVID-19 em portadores de doenças autoimunes - Camila Medeiros Costa
- 13:00 - Ciência de dados na imunoterapia contra o câncer e infecções virais - Matheus Vitor Ferreira Ferraz
- 14:00 - O papel do sistema imunológico na estética injetável - Cristiane Aline Gavião Machado
- 15:00 - Dieta e aspectos nutricionais em doenças autoimunes - Bianca Depieri Balmant

Dia 20 de abril de 2023**Palestras:**

- 08:00 - Como a imunologia está presente na Odontologia? - Sâmmea Martins Vieira
- 09:00 - Introdução básica ao sistema imune e suas células imunológicas - Caroline Brandão Monteiro
- 10:00 - Imunoprofilaxia: vacinação e soroterapia - Camila Fernandes
- 13:00 - Você pode realmente aumentar a sua imunidade? - Adriana Hanai Cieslinski Tavares
- 14:00 - Erros Inatos da Imunidade – Rhaianny Gomes de Souza Mariano
- 15:00 - encerramento do evento - AO VIVO



O PROCESSO DE IMUNOPROFILAXIA DO COVID-19 EM PACIENTES IMUNOCOMPROMETIDOS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DE LITERATURA

ISABELLA MUNIZ BIANCARDI; HENRIQUE TEIXEIRA COELHO; MATHEUS MELO DA SILVA; ROSENILDO MAUÉS SARDINHA; THALITA DE CÁSSIA SILVA DE OLIVEIRA

RESUMO

Introdução: A doença de coronavírus (COVID-19), foi identificada pela primeira vez em dezembro de 2019, e é causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) e transmitida de pessoa para pessoa por meio de gotículas respiratórias. O processo patológico ainda é, de certa forma, obscuro e seus impactos ainda são estudados; no entanto, de acordo com estudos a patogênese pode ser mais grave em pacientes imunocomprometidos acometidos por doenças como HIV, Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES), Doença reumática sistêmica, câncer e pacientes transplantados. É necessário compreender como deve-se realizar a profilaxia desses pacientes e se tal ação pode mitigar o processo patológico da doença já existente. **Objetivos:** Elucidar os efeitos relacionados a imunoprofilaxia do COVID-19 em pacientes imunocomprometidos. Compreender a importância da vacinação aliada a terapia imunossupressora. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão bibliográfica de literatura, construída por meio do levantamento de artigos e estudos publicados nas bases de dados: Scielo, Uptodate, Medline e PubMed Central, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): "Hospedeiro Imunocomprometido" OR "Imunossupressores" OR "Pneumonia Viral" OR COVID-19". Foram selecionados 8 artigos de 2020 a 2022 que abrangessem a temática. Foram excluídos os artigos que não apresentassem nenhum dos descritores. **Resultados:** A profilaxia do Covid-19 pode ser complexa quando comparada a outras patologias, tendo em vista a sua descoberta recente e seus efeitos ainda desconhecidos. No que se refere aos pacientes imunocomprometidos, vê-se a importância tanto da vacinação quanto da associação desta com a terapia imunossupressora que possui papel fundamental na manutenção da doença e consequentemente na qualidade de vida dos pacientes, é importante, nesses casos, o detalhamento das terapias usais e se pode haver algum tipo de interferência no processo saúde doença já existente; haja vista que o sistema imunológico desses pacientes já é debilitado o que pode gerar novos desafios para a imunoprofilaxia eficaz.

Palavras-chave: Covid-19; Imunocomprometidos; Profilaxia; Terapia imunossupressora; Tratamento;

1 INTRODUÇÃO

A doença de coronavírus (COVID-19), identificada pela primeira vez em dezembro de 2019, é causada pelo coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) e transmitida de pessoa para pessoa por meio de gotículas respiratórias. A maioria dos casos é autolimitada, com uma ampla gama de sintomas como febre, calafrios, tosse, falta de ar, dor de cabeça, fadiga, dores no corpo, nova perda de olfato ou paladar, náuseas, vômitos e diarreia. O vírus mudou o panorama global nos quesitos relacionados ao processo saúde, tendo em

vista os seus impactos e patogênese ainda, de certa forma, obscuras. Cerca de 14,9 milhões de pessoas em todo o mundo morreram como resultado direto ou indireto da Covid-19. (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE 2020), logo, vê-se como importante o conhecimento sobre as consequências que a doença pode gerar, principalmente, quando relacionadas aos grupos de riscos como a população idosa, gestantes/lactentes e pessoas imunocomprometidas. A imunossupressão deve ser vista como um espectro contínuo de diferentes condições em que a função imunológica pode estar comprometida em diferentes níveis. Nesse contexto, ressalta-se que, embora, o benefício-risco da imunização seja amplamente favorável a população geral, em pacientes imunocomprometidos esse cenário ainda pode ser desfavorável.

Assim, destaca-se a necessidade de compreender os impactos relacionados a imunoprofilaxia do Covid-19 em pacientes comprometidos, visto que os efeitos de associação entre o vírus e a imunização ainda são turvos e podem agir de maneiras diferenciadas dependendo da doença em ativa. Por exemplo, a Doença reumática sistêmica associada com o vírus SARS-CoV-2, pode causar resultados ainda mais alarmantes, haja vista, que o processo fisiopatológico do vírus pode mitigar a doença reumática, causando piora no estado clínico do paciente e agravando os sintomas.

Logo, percebe-se a importância da imunização e de outras medidas de profilaxia para o vírus do Covid-19, principalmente, em pacientes imunocomprometidos, já que os efeitos podem ser diferenciados quando comparados com outros grupos de indivíduos. A terapia imunossupressora também é um ponto importante, pois interfere nas medidas vacinais.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão bibliográfica de literatura, construída por meio do levantamento de artigos e estudos publicados nas bases de dados: Scielo, Uptodate, Medline e PubMed Central, foram utilizados os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS):” Hospedeiro Imunocomprometido" OR "Imunossupressores" OR "Pneumonia Viral") OR COVID-19),. Foram selecionados 8 artigos de 2020 a 2022 que abrangessem a temática e que possuíam os descritores em saúde. Foram excluídos os artigos que não apresentassem nenhum dos descritores.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O SARS-CoV-2 é o sétimo membro dos coronavírus que infecta humanos, acomete as células epiteliais alveolares pulmonares usando endocitose mediada por receptor através da enzima conversora de angiotensina II como receptor de entrada. A transmissão mais provável ocorre por contato e gotículas respiratórias, e também por fômites contaminados por secreções respiratórias, o contato prolongado com casos de COVID-19 apresenta maior risco de contágio, a mesma também pode ocorrer a partir de pacientes assintomáticos.

As infecções por Coronavirus geralmente apresentam sintomas leves, limitados ou inexistentes e, portanto, não são reconhecidas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020). Em consequência, a depender de sua contagiosidade e número, podem expor uma parcela muito maior da população ao vírus, principalmente as pessoas do grupo de risco, integrado por pessoas idosas e de qualquer idade que sejam imunodeprimidas, cardiopatas, diabéticas, hipertensas, ou que tenham doenças pré-existentes crônicas respiratórias, nas quais as taxas de letalidade são bem maiores (PETRILLI CM, et al., 2020).

Nesse sentido, a imunossupressão deve ser vista como um espectro contínuo de diferentes condições, com pacientes totalmente imunocompetentes em um extremo e pacientes com função imunológica completamente prejudicada no outro, intercalados com vários graus

de imunossupressão que podem estar associados a um ou mais fatores exacerbantes (por exemplo, idade avançada, doenças crônicas e imunodeficiências congênitas).

Os pacientes imunocomprometidos constituem uma proporção significativa da população; assim, pretende-se revisar as evidências e recomendações atuais das vacinas COVID-19 nas populações de pacientes com distúrbios ou condições imunocomprometidas infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), transplante de órgãos sólidos, artrite reumatóide, doença inflamatória intestinal e Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). A presença de comorbidades aumenta o risco de óbito em 9,44 vezes em comparação aos indivíduos sem comorbidades, mostrando assim, que é um fator com maior efeito para a ocorrência de óbitos por Covid-19. (LI et al.,2020).

Diante disso, vale ressaltar que pacientes com lúpus eritematoso sistêmico (LES) compreendem uma população única em relação ao risco de infecção e resultados associados à SARS-CoV-2, dados demográficos subjacentes, danos aos órgãos associados e comorbidades. Além disso, os medicamentos comumente usados para tratar o LES foram associados a um risco aumentado de morte por COVID-19 ; portanto deve-se destacar os efeitos que podem ser gerados por meio da associação do vírus e da doença ativa, tendo em vista que as consequências podem diferenciadas e específicas de cada paciente imunocomprometido, como no caso do LES. Sendo assim, os caminhos relacionados a imunocomprometidos são expostos e discutidos a seguir:

Profilaxia farmacológica:

A Anvisa indica o Evusheld para pessoas que estejam tratando um tumor sólido ou malignidades hematológicas; que estejam em tratamento pós transplante de órgãos ou em terapia imunossupressora; com imunodeficiência primária moderada ou grave (por exemplo, as síndromes de DiGeorge ou de Wiskott-Aldrich); que tenham recebido, nos últimos dois anos, um transplante de células-tronco hematopoiéticas ou que estejam recebendo terapia de imunossupressão.

De acordo com a ANVISA, o remédio Evusheld, não é um substitutivo à vacinação da população em geral, sendo recomendado apenas para pessoas não infectadas pelo novo coronavírus, cujas defesas imunológicas estejam comprometidas por outras doenças ou que não possam ser vacinadas contra a Covid-19. O medicamento é profilático e composto por dois anticorpos monoclonais IgG1, o cilgavimabe e o tixagevimabe, que serão injetados por via intramuscular, sucessivamente e, a princípio, uma única vez. pode ser usado por pessoas a partir dos 12 anos de idade ou com pelo menos 40 kg, que não tenham tido contato recente com pessoas com Covid-19.

O medicamento também pode ser aplicado, de forma profilática, em pacientes com infecção por HIV avançada ou não tratada; que estejam fazendo tratamento ativo com altas doses de corticoides, agentes alquilantes, antimetabólitos, medicamentos imunossupressores relacionados ao transplante ou agentes quimioterápicos do câncer classificados como gravemente imunossupressores.

Imunização:

A ANVISA sugere que indivíduos elegíveis que tenham uma condição imunocomprometida ou estejam tomando agentes imunossupressores sejam vacinados contra a COVID-19. A imunogenicidade e eficácia das vacinas COVID-19 parecem menores nesses indivíduos em comparação com a população em geral; no entanto, o potencial para COVID-19 grave nessa população supera as incertezas.

Compreender a composição e a duração das respostas imunes à vacinação contra o

coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV-2) é fundamental para a prevenção da infecção. Os elementos mais críticos da imunidade ao SARS-CoV-2 são os anticorpos neutralizantes e a imunidade das células T. As avaliações atuais de imunidade e risco de infecções dependeram amplamente da detecção de anticorpos para SARS-CoV-2.

Os indivíduos com condições imunocomprometidas de moderada a grave têm maior risco de resposta abaixo do ideal à vacinação contra COVID-19. Assim, uma dose adicional da série primária é uma estratégia para melhorar a eficácia da vacina nessa população. Esses pacientes também são elegíveis para profilaxia pré-exposição.

Nesse contexto, as recomendações do Comitê Consultivo em Práticas de Imunização (ACIP) é de que indivíduos com certas condições imunocomprometidas que receberam uma série de vacina de mRNA de duas doses recebam uma terceira dose (se possível, a mesma formulação de vacina deve ser usada) como parte da série de vacina primária, administrado pelo menos 28 dias após a segunda dose; para aqueles que receberam Ad26.COV2.S, uma dose de uma vacina de mRNA é recomendada pelo menos 28 dias depois. A dosagem da vacina deve ser a mesma usada para todas as doses da série primária.

As condições imunocomprometidas que justificam uma dose primária adicional incluem o uso ativo de quimioterapia para câncer, malignidades hematológicas, transplante de células-tronco hematopoiéticas ou órgãos sólidos, infecção avançada ou não tratada pelo HIV com contagem de células CD4 <200 células/microL, distúrbio de imunodeficiência primária moderado ou grave, e uso de medicamentos imunossupressores (por exemplo, micofenolato de mofetil, rituximabe, prednisona >20 mg/dia por >14 dias).

Além disso, verificou-se que a vacinação contra COVID-19 tem eficácia abaixo do ideal em pacientes imunocomprometidos, deixando assim uma parcela não negligenciável desses pacientes em risco de infecção. Em particular, os pacientes em tratamento com rituximabe correm alto risco de não desenvolver uma resposta sorológica à vacinação contra COVID. Para os pacientes recebendo rituximabe, o American College of Rheumatology sugere agendar a vacinação para que a série seja iniciada aproximadamente quatro semanas antes da próxima dose programada de rituximabe e atrasar a administração de rituximabe até duas a quatro semanas após o término da vacinação, se a doença em atividade permitir.

Para aqueles que receberam a vacinação contra COVID-19 antes do transplante de células hematopoiéticas (HCT) ou terapia com células T do receptor de antígeno quimérico (CAR), o CDC recomenda a repetição da vacinação com uma série primária completa pelo menos três meses após a transplante ou administração de CAR-T.

4 CONCLUSÃO

Diante do exposto, é notório que a profilaxia do Covid-19 relacionada aos indivíduos imunocomprometidos ainda é um desafio a ser cumprido, visto que os impactos e consequências que o vírus pode causar em pessoas com o sistema imunológico debilitado podem ser mais alarmantes quando comparados com a população geral. A imunização requer uma sondagem e esquema de vacinação diferenciado, tendo em vista a associação com a terapia imunossupressora já realizada por esses pacientes. Logo, a necessidade de compreender os efeitos específicos que podem acometer os imunocomprometidos e quais são os caminhos mais benéficos para a profilaxia relacionada ao processo saúde doença do Covid-19 é essencial.

REFERÊNCIAS

Izmirly PM, Kim MY, Samanovic M, Fernandez-Ruiz R, Ohana S, Deonaraine KK, Engel AJ, Masson M, Xie X, Cornelius AR, Herati RS, Haberman RH. Evaluation of Immune Response and Disease Status in Systemic Lupus Erythematosus Patients Following SARS-

CoV-2 Vaccination. **Arthritis Rheumatol.** 2022 Feb;74(2):284-294. doi: 10.1002/art.41937. Epub 2021 Dec 28. PMID: 34347939; PMCID: PMC8426963.

Duly K, Farraye FA, Bhat S. COVID-19 vaccine use in immunocompromised patients: A commentary on evidence and recommendations. **Am J Health Syst Pharm.** 2022 Jan 5;79(2):63-71. doi: 10.1093/ajhp/zxab344. PMID: 34455440; PMCID: PMC8499782.

Gentile I, Schiano Moriello N. COVID-19 prophylaxis in immunosuppressed patients: Beyond vaccination. **PLoS Med.** 2022 Jan 28;19(1):e1003917. doi: 10.1371/journal.pmed.1003917. PMID: 35089920; PMCID: PMC8836303.

Luxi N, Giovanazzi A, Capuano A Vaccination in Pregnancy, Paediatrics, Immunocompromised Patients, and Persons with History of Allergy or Prior SARS-CoV-2 Infection: Overview of Current Recommendations and Pre- and Post-Marketing Evidence for **Vaccine Efficacy and Safety.** **Drug Saf.** 2021 Dec;44(12):1247-1269. doi: 10.1007/s40264-021-01131-6. Epub 2021 Nov 5. PMID: 34739716; PMCID: PMC8569292.

EDWARDS M.K, ORENSTEIN A.W, **Uptodate.** Vacina para o Covid-19, novembro de 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-vaccines>. Acesso em: 20/12/2022 às 12:43.

KELLER MICHAEL, MD, **Uptodate,** Imunodeficiência primária: Tratamento geral, março de 2022. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/primary-immunodeficiency-overview-of-management>. Acesso em: 20/12/2022 às 13:20.

SANTANA, R. VANESSA. Revisão Integrativa de literatura: Fatores de risco para o agravamento do Covid-19 em indivíduos jovens. **Revista Enfermagem em Foco** 2020; 11 (Esp. 2): 37-45. ISSN:23-57-707X.

NASCIMENTO, SILVANA, LACERDA JOSÉ CARLOS. Análise dos fatores de risco e comorbidades associados a mortalidade de pacientes hospitalizados com Covid-19 no Alto sertão da Paraíba. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 6, e45011629380, 2022 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v11i6.29380>



AValiação de anticorpo irregular anti-eritrocitário em pacientes atendidos na Agência Transfusional do Hospital de Clínicas de Uberlândia

MÁRIO CÉZAR DE OLIVEIRA; ALINE AKEMI SEGATTI IDO

INTRODUÇÃO: A transfusão sanguínea é um procedimento terapêutico que tem a finalidade de reparar as necessidades fisiológicas de componentes do sangue no organismo. Apesar de ter finalidades terapêuticas, a transfusão de hemocomponente é considerada um risco para o receptor, pois, além de se tratar de um material biológico, pode ocasionar reações transfusionais. Um tipo de reação transfusional é a formação de anticorpos irregulares (aloimunização) nos paciente que recebem múltiplas transfusões. **OBJETIVO:** avaliar a frequência de aloimunização em pacientes que receberam transfusão de hemácias na Agência Transfusional do Hospital de Clínicas de Uberlândia. **MATERIAIS E MÉTODO:** Foi realizada uma análise retrospectiva de corte observacional entre o período de 2014 à 2019 dos pacientes aloimunizados, sendo avaliado a frequência de sexo, faixa etária, tipo sanguíneo, anticorpos irregulares identificados, número de transfusões e doença de base. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (3.575.951). **RESULTADOS:** Um total de 480 pacientes apresentou anticorpos irregulares, com taxa de aloimunização de 5,19%. Pacientes do sexo feminino tiveram maior frequência (67,3%), sendo os grupos sanguíneos Rh e Kell os mais imunogênicos, com taxas de 51,7% e 12%, respectivamente. Múltiplos anticorpos foram encontrados em 47% dos pacientes. Pacientes em tratamento oncológico foram o grupo com maior frequência de aloimunização (27,68%). **CONCLUSÃO:** Em conclusão, os pacientes transfundidos provavelmente formarão aloanticorpos em cada transfusão. A implementação da técnica de identificação irregular de anticorpos em testes pré-transfusionais e imunofenotipagem de hemácias em receptores evitam a ocorrência de aloimunização de hemácias e reações hemolíticas.

Palavras-chave: Anticorpo irregular, Sistema sanguíneo, Transfusão sanguínea, Medicina transfusional, Reação transfusional.



ALÉM DA COVID-19: POTENCIAL APLICAÇÃO DE VACINAS MRNA PARA TERAPIA DE CÂNCER

LUCAS OLIVEIRA CESCUN; LAURA APARECIDA POLONI SCHULZ

INTRODUÇÃO: A utilização de vacinas mRNA para prevenção de doenças infecciosas tornou-se conhecida mundialmente quando foi utilizada como imunização contra a Síndrome respiratória aguda grave (SARS-coV-2), popularmente chamada de COVID-19. Entretanto, além desta tecnologia estar sendo estudada e desenvolvida como forma profilática para doenças infecciosas há décadas, o seu estudo também possui outra vertente: sua utilização terapêutica contra o câncer. **OBJETIVO:** A presente pesquisa possui a finalidade de discutir a potencial aplicação de vacinas mRNA para utilização terapêutica de câncer. **METODOLOGIA:** Este resumo é baseado na revisão bibliográfica de artigos científicos indexados nas plataformas Scielo e Google Acadêmico. **RESULTADOS:** As vacinas mRNA utilizadas para profilaxia da COVID-19 é produzida a partir de um RNA mensageiro (mRNA) sintético que corresponde a uma determinada proteína do agente infeccioso, fazendo com que o organismo desenvolva uma resposta imunológica contra essa proteína específica, protegendo o organismo contra futuras infecções deste mesmo agente. Já para produção a vacina contra o câncer, é necessário primeiramente realizar histopatologia do tumor do paciente e em seguida, realizar o sequenciamento de genoma. Então, é desenvolvida uma molécula de RNA para codificar as proteínas que respondem pelas mutações de células normais, que se tornam cancerosas. Desta forma, o organismo aprende a reconhecer uma determinada proteína nas células cancerígenas, tornando-o capaz de combatê-las. Em ensaios clínicos, pacientes com diagnóstico de câncer de mama em estágio avançado, nos 15 anos seguintes, obteve-se uma taxa de recorrência de 12,5% em pacientes vacinados contra 60% em pacientes que receberam tratamento convencional. Além disto, outro estudo indicou que as pacientes imunizadas tiveram uma sobrevida livre da doença de 14 pontos percentuais maior em comparação com indivíduos que receberam placebo. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que com o sucesso das vacinas mRNA para profilaxia de doenças infecciosas verificado durante a pandemia de COVID-19, e com resultados satisfatórios de ensaios clínicos realizados em pacientes com câncer, as vacinas de mRNA para terapia desta doença, constituem uma das mais promissoras alternativas para seu tratamento no futuro, sendo necessário dar continuidade às pesquisas para tornar-se uma possibilidade concreta.

Palavras-chave: Vacina mrna, Covid-19, Terapia, Câncer, Potencial.



VYVGART: IMUNOTERAPIA PARA A MIASTENIA GRAVIS

GUSTAVO HENRIQUE DA SILVA; ALEXANDRE MULLER ZIGYMUNTH DA SILVA LEITE

INTRODUÇÃO: A Miastenia Gravis (MG) é uma doença autoimune das junções neuromusculares, caracterizada pela fraqueza muscular localizada — ou generalizada — e queda das pálpebras superiores, podendo também causar visão dupla, dificuldade para engolir, falar e até mesmo respirar. Onde, na maioria dos casos, os sintomas se apresentam, principalmente, em situações de fadiga, sendo reduzidos após um momento de descanso. A doença é causada devido à produção de anticorpos pelo sistema imunológico, contra os receptores de acetilcolina (AChRs), gerando, assim, um ataque autoimune contra os AChRs e levando a uma sensibilização da membrana pós-sináptica das junções neuromusculares. Entretanto, nos últimos anos, após promissores resultados, a *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o efgartigimod alfa-fcab (Vyvgart), tratamento que utiliza fragmentos de anticorpo para reduzir os índices gerais de imunoglobulinas G (IgG), assim podendo tratar a Miastenia Gravis. **OBJETIVO:** Revisar a eficácia do medicamento Vyvgart no tratamento da Miastenia Gravis. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão bibliográfica por meio da plataforma Academia.edu e BVS – Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando os descritores: “Miastenia Gravis”, “Imunoterapia” e “Receptores Colinérgicos”. Os filtros empregados como critério de seleção foram: (I) base de dados: LILACS e MEDLINE; (II) assuntos principais: miastenia gravis e tratamento; (III) idioma: português e inglês. **RESULTADOS:** De acordo com os artigos, o medicamento deve ser administrado com uma dosagem de 10 mg/Kg, através de uma aplicação intravenosa com uma solução diluída em 0,9% de cloreto de sódio, uma vez por semana durante quatro semanas. Onde, por ser composto de fragmentos de um anticorpo, no organismo, ele se ligará ao receptor Fc neonatal (FcRn) inibindo sua interação com IgG, desse modo, reduzindo a reciclagem e aumentando a degradação de IgG e dos anticorpos AChR anormais. Efeitos colaterais foram observados, sendo eles relacionados a dores de cabeça e infecções no trato respiratório e urinário. Porém, os estudos mostram que 68% dos pacientes tiveram melhora com o fármaco. **CONCLUSÃO:** Vyvgart parece ser uma ótima forma de tratamento para pacientes que sofrem de Miastenia Gravis, ainda que haja alguns possíveis efeitos colaterais. Ademais, outros estudos estão sendo conduzidos para ver a ação do efgartigimod no tratamento de outras doenças autoimunes.

Palavras-chave: Miastenia gravis, Imunoterapia, Receptores colinérgicos, Vyvgart, Efgartigimod alfa-fcab.



PERCEPÇÕES ACERCA DA RESISTÊNCIA AOS ANTIMICROBIANOS NO PERÍODO PÓS COVID-19

LAURA APARECIDA POLONI SCHULZ; LUCAS OLIVEIRA CESCION

INTRODUÇÃO: A comunidade médico-científica mundial ainda está conhecendo e aprendendo a lidar com os danos e consequências da pandemia de COVID-19. A preocupação com a Resistência a Antimicrobianos (RAM) após o SARS CoV-2 se intensificou. **OBJETIVO:** Este trabalho tem como finalidade discutir a Resistência aos Antimicrobianos (RAM) no contexto pós COVID-19. **METODOLOGIA:** Este resumo é baseado na revisão bibliográfica de artigos científicos indexados nas plataformas: Elsevier®, PubMed® e Scielo®. **RESULTADOS:** O uso de antimicrobianos sofreu um substancial aumento durante a pandemia, devido a muitos pacientes com quadros graves de infecção pelo coronavírus, necessitarem de hospitalizações por longos períodos, especialmente aqueles, em algum momento, foram submetidos a ventilação assistida em Unidade de Terapia Intensiva (UTI), cujo o ambiente, por si só, provoca um grande desafio imunológico, requerendo a administração antimicrobianos para tratar e prevenir infecções secundárias ao Coronavírus e nosocomiais. Ainda pensando no ambiente hospitalar, sobretudo nos países em desenvolvimento, como o Brasil, os recursos limitados de equipamentos laboratoriais, insumos de profissionais capacitados, foram direcionados ao diagnóstico e atendimento dos pacientes com a COVID-19, sendo que, as medidas de vigilância e detecção de microrganismos multirresistentes foram colocadas em segundo plano, ou até mesmo interrompidas. As infecções fúngicas, também consistem em uma preocupação emergente pós COVID-19, pois a administração de medicações imunossupressoras para tratar a “*cytokine storm syndrome*”, tornou os pacientes mais suscetíveis a estes patógenos, e conseqüentemente, fez-se necessário adicionar antifúngicos de amplo espectro ao protocolo terapêutico. Sem contar, com a utilização indiscriminada de antimicrobianos pela população leiga, desprovida de qualquer orientação ou acompanhamento médico. **CONCLUSÃO:** É evidente que todos estes fatos mencionados, possam ter contribuído para aumentar a pressão de seleção sobre os microrganismos, porém mais estudos devem ser realizados para estabelecer como isso impactará, de maneira prática o tratamento das doenças infecciosas, de imediato, é preciso adotar medidas para o uso racional desses fármacos, como reservar os agentes de amplo espectro para infecções mais disseminadas e escolher o medicamento mais adequado com base na cultura e no antibiograma.

Palavras-chave: Antibióticos, Antifúngicos, Pandemia, Sars cov-2, Superbactérias.



A IMPORTÂNCIA DA VACINAÇÃO CONTRA PAPILOMAVÍRUS HUMANO

ADRIANO DE LUCENA JAMBO CANTARELLI; JÚLIA MACHADO BARROS; GUSTAVO JAMBO CANTARELLI

INTRODUÇÃO: A infecção pelo papilomavírus humano (HPV) pode se dar por vários subtipos, dentre os quais encontram-se os subtipos 16 e 18, sendo os principais responsáveis por 70% das neoplasias cervicais. A imunoprofilaxia do HPV se dá pela aplicação de vacinas, que consistem em estimular as defesas naturais do organismo para combater doenças de maneira eficaz. **OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho é descrever a importância da vacinação contra o papilomavírus humano. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão integrativa de literatura em que a questão de pesquisa é: qual a importância da vacinação contra o papilomavírus humano? Os descritores utilizados foram: “vacinação”, “papilomavírus humano” e “vacina contra papilomavírus”. As buscas foram realizadas na plataforma BVS, onde foram encontrados 9 artigos nessa busca. Dentre os critérios de inclusão, foram selecionados artigos em português, inglês e espanhol, dos últimos cinco anos. **RESULTADOS:** Os estudos indicaram que a vacina contra o HPV está consolidada nas redes de saúde e vem se tornando prioridade, condicionando a redução das complicações da infecção pelo HPV. Ademais, a vacina HPV Quadrivalente é apropriada para o sexo masculino de 9 a 26 anos de idade e para o sexo feminino de 9 a 45 anos de idade, mas sendo seu público alvo jovens e crianças que não iniciaram a vida sexual. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que existem evidências da ação protetora da vacina contra o HPV. Outrossim, a resposta anticorpo-induzida e seu efeito protetor são maiores em menores de 15 anos. Os efeitos da imunidade de ambos os sexos, denominada de imunidade coletiva, vem sugerindo a ampliação dos programas de vacinação, a fim de que a dinâmica da transmissão por via sexual seja interrompida e o HPV com subtipos de alto risco seja erradicado.

Palavras-chave: Vacinação, Papilomavírus humano, Vacina contra papilomavírus, Vírus, Imunização.



SUPLEMENTOS PROBIÓTICOS E SUA INFLUÊNCIA NO SISTEMA IMUNE

IVÂNIA THAUANY RIBEIRO FONTINELE; FRANCINEURA PAULA CAMPELO

RESUMO

Introdução: Os probióticos podem ter relação direta ao papel essencial no estímulo do sistema imunológico. Eles são a parte mais importante da microflora intestinal. É fato que os probióticos são necessários para a regulação do metabolismo, estimulam o sistema imune contra possíveis infecções e previnem doenças crônicas. **Objetivo:** relacionar o uso de suplementos contendo probióticos e os ganhos para o sistema imune por meio de uma revisão bibliográfica. **Método:** Estudo de revisão integrativa, com abordagem qualitativa. Utilizou-se para elaboração da questão de pesquisa de revisão integrativa, a estratégia PICO. A seleção dos artigos e coleta de dados foi analisado de outubro a dezembro de 2022, dos anos de 2021 e 2022, utilizando os descritores MeSH: *in vivo*, Probióticos (Probiotics) e Imunidade (Immunity) totalizando 6 artigos ao final da triagem. **Resultados:** Todos os estudos investigados trouxeram determinado ganho relacionado ao uso de probiótico enquanto suplemento alimentar, desde a cavidade oral até o final do cólon. Cada tipo de cepa usada demonstrou um particular efeito em células imunes específicas, com respostas imunológicas a curto e longo prazo. **Conclusão:** É possível verificar por meio de estudos muito recentes que os probióticos exercem não somente um, mas vários efeitos nas células constituintes do sistema imune. Cada tipo de cepa usada em suplementos dietéticos produz uma resposta diferente, ativando assim diferentes células que integram o sistema imune humano e isso pode conferir resistência à doenças crônicas e agudas. Não houve efeitos adversos observados em nenhum dos estudos correlacionados. Em contrapartida, os ganhos bioquímicos foram inúmeros.

Palavras-chave: *In vivo*. Probióticos. Imunidade. Sistema imune.

1 INTRODUÇÃO

Os probióticos podem ter relação direta ao papel essencial no estímulo do sistema imunológico. Eles são a parte mais importante da microflora intestinal. Ao serem administrados em quantidade suficiente, os probióticos colonizam diferentes posições no intestino, sintetizando diversos nutrientes e substrato energético pela fermentação de elementos dietéticos resistentes à digestão e atribuindo muitas vantagens à saúde do hospedeiro, contribuindo para da microflora intestinal. Bem como já é fato, os probióticos são necessários para a regulação do metabolismo, estimulam o sistema imune contra possíveis infecções e previnem doenças crônicas. Porém muitos fatores podem interferir na quantidade e qualidade dessas colônias de bactérias, fatores como idade, estilo de vida, dieta, doenças, medicamentos e antibióticos levam à disbiose intestinal (SAAD, 2006).

Outro estudo mostra como a ingestão regular de *Bifidobacterium lactis* HN019 promove a capacidade NK e PMN em idosos. Duas novas cepas de *Lactobacillus* (s193 e s292) isoladas de *Funazushi* (um tradicional alimento fermentado japonês) aumentam a beta-

8-integrina em DCs mesenquimais, que são células T CD4+ totalmente ativadas que se tornam células Treg. Além disso, os pós-bióticos derivados dos probióticos contribuem para melhorar o sistema imunológico (YOUSSEF et al., 2021).

Ensaio clínico retrataram que o uso de probióticos modifica a composição da microbiota do cólon e incentiva a modulação imunológica. Os benefícios dos probióticos são específicos da cepa e dependem da competência imunológica basal do hospedeiro. E ainda, é possível verificar que os compostos bioativos de amplo espectro, sintetizados pelos probióticos, estão envolvidos com possíveis mecanismos que desencadeiam o sistema imunológico. Bons exemplos de probióticos amplamente investigados em humanos e animais são: *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* e *Saccharomyces*. Diversos estudos pré-clínicos e clínicos apontaram a tremenda capacidade de cepas probióticas selecionadas como estimuladores do sistema imune, podendo atuar até no alívio dos sintomas de várias doenças (VARSHA, MAHESHWARI, NAMPOOTHIRI, 2021).

Assim podemos inferir que as bactérias probióticas trazem resultados benéficos à saúde humana, ativando o sistema imune e repelindo patógenos. Por meio dos múltiplos benefícios para a saúde observados, tem havido uma atenção relevante direcionada a probióticos e prebióticos no formato de produtos de consumo. Porém, uma extensa gama de estudos está restrita a determinados probióticos e prebióticos. Bastantes estudos clínicos embasam a função dos probióticos e prebióticos sozinhos ou combinados (simbióticos) como auxiliar no tratamento e prevenção de significativo número de doenças, como câncer, infecção por HIV, doenças intestinais entre outras. Há evidências fortes de que os probióticos e seus derivados produzem efeito significativamente positivo no manejo do COVID-19. Por isso, uma necessidade urgente é obter validade clínica para mais alguns probióticos, prebióticos e simbióticos para a saúde humana e a determinação de suas respectivas aplicações terapêuticas. (YADAV et al., 2022). Dessa maneira o objetivo deste estudo é relacionar o uso de suplementos contendo probióticos e os ganhos para o sistema imune por meio de uma revisão bibliográfica.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo trata de um estudo de revisão integrativa, com abordagem qualitativa, que tem como objetivo buscar e observar o conhecimento específico já realizado sobre o tema proposto. Esta abordagem busca informações de diversos estudos científicos para promover maior conhecimento sobre o tema em questão.

Utilizou-se para elaboração da questão de pesquisa de revisão integrativa, a estratégia PICO. Possuindo acrônimos, onde o P- população ou paciente; I- interesse e Co- contexto. Todavia, iniciou-se com o (P) *in vivo* (I) Probióticos e (Co) O estímulo do sistema imune, de acordo quadro 1. Seguindo com a pergunta norteadora: Qual a relevância dos probióticos na regulação do sistema imune?

Quadro 1 – Elementos da estratégia de PICo ou PICO, descritores e palavras-chave utilizadas.

ELEMENTOS		MeSH	DECs
P	<i>in vivo</i>	<i>in vivo</i>	<i>in vivo</i>

I	Probióticos	Probiotics	Probióticos
C	-	-	-
O	O estímulo do sistema imune	Immunity	Imunidade

Fonte: Do autor, 2022.

No critério de inclusão foram utilizados artigos e revistas publicadas nos últimos 2 anos, a partir do ano de 2021, escrito nos idiomas inglês e português e que abordam a temática do projeto, optou-se pela busca de artigos nas bases de dados PubMed, Medline, SciELO (Scientific Electronic Library Online) e LILACS (Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde), e como critérios de exclusão foram artigos fora do período estabelecido, artigos de revisão, artigos que não abordem o tema proposto, artigos incompletos e que não correspondem ao objetivo do estudo presente.

A seleção dos artigos e coleta de dados foi analisado de outubro a dezembro de 2022, dos anos de 2021 e 2022, utilizando os descritores empregados enquadraram-se nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), *in vivo*, Probióticos (Probiotics) e Imunidade (Immunity) conforme mostra a Tabela 1.

Tabela 1 - Processo de seleção de artigos

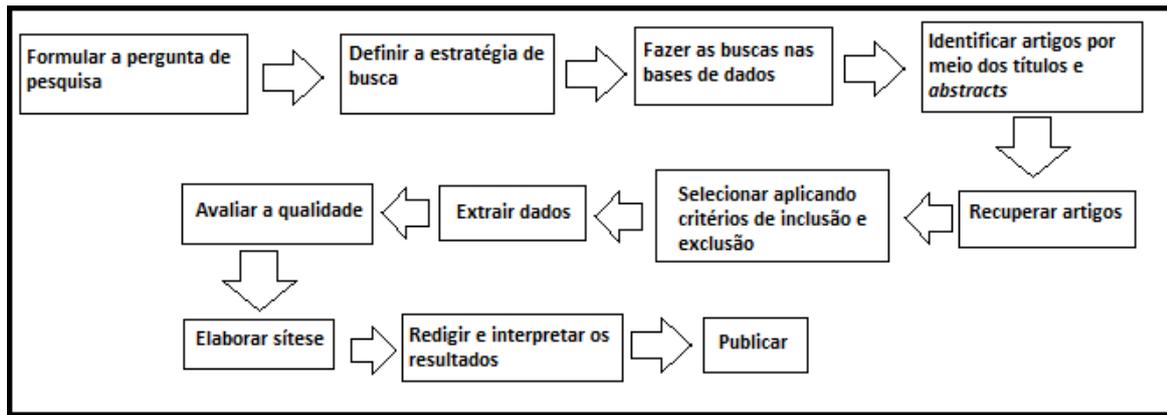
TOTAL DE ARTIGOS ENCONTRADOS	
Uso dos MeSH “immunity”AND “probiotics” AND “humans”	605
Uso do filtro Ensaio Clínico Controlado	52
Uso do filtro 2021 - 2022	14
Artigos que atenderam ao tema	6

Fonte: Do autor, 2022.

Dessa forma utilizou-se um roteiro de coleta de dados, criado pelos autores do estudo, objetivando extrair informações de identificação do periódico, objetivos, aspectos metodológicos, principais resultados e conclusões. Depois desta etapa, procede-se uma análise profunda dos artigos, utilizando de metodologia puramente qualitativa, visando a identificação e, posteriormente, agrupar tais ideias em núcleos ou categorias de significado.

Para melhor ilustrar, foram listados abaixo na figura 1, de forma mais detalhada os passos da revisão integrativa:

Figura 1. Processo de revisão integrativa



Fonte: Autor da Pesquisa (2022)

Conforme os fatores mencionados, houve a etapa da estratégia de busca, no qual foi analisada com base em artigos, caracterizando, portanto, a pesquisa metodológica integrativa. Posteriormente, foram buscados artigos que adentrassem na temática abordada de maneira integrativa, no qual se realizaram a procura dos assuntos conforme os títulos e resumos dos estudos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Nesta revisão 6 artigos foram obtidos ao final do estudo, objetivando demonstrar a relação existente entre probióticos e o sistema imunológico. No quadro 2, foram elencadas as ideias e abordagens sobre o tema escolhido na pesquisa em questão:

Quadro 2: Artigos que relacionam probióticos e imunidade em humanos adultos e idosos.

AUTOR	OBJETIVO	MÉTODO	CONCLUSÃO
CHIAO-WEN <i>et al.</i> , 2022	Fazer a triagem <i>in vitro</i> de potenciais cepas probióticas protetoras orais e, por fim, verificar a atuação clínica das cepas triadas para manutenção da saúde bucal.	Uma população de cinquenta indivíduos saudáveis foram distribuídos de maneira aleatória nos grupos placebo e probióticos (três cepas de probióticos: <i>Lactobacillus salivarius subs. salicinius AP-32</i> , <i>Lactobacillus paracasei ET-66</i> e <i>Lactobacillus plantarum LPL28</i>). Cada grupo recebeu placebo ou probióticos às cegas por quatro semanas.	No geral, nosso estudo clínico sugere que pastilhas probióticas orais podem aumentar a imunidade oral, modular a microbiota oral e melhorar a saúde bucal.

LIU ZHUANG, 2022	E Observar se a suplementação probiótica após o exercício tende a melhorar do funcionamento do sistema imune.	Estudo quantitativo com análise distributiva para avaliar como os probióticos podem ampliar a resposta imunológica após o exercício em atletas.	Probióticos orais de longo prazo para atletas podem efetivamente reduzir a inflamação no corpo, reduzir os danos corporais durante o exercício e efetivamente melhorar a função imunológica do trato gastrointestinal. Nível de evidência II; Estudos terapêuticos –
			investigação dos resultados do tratamento.
CADORE SCAINI, 2021	E Fornecer um tratamento alternativo por meio do uso de probióticos, que, neste caso, têm mostrado potencialmente relevante para controle da toxocaríase visceral murina.	Quatro grupos de seis camundongos cada BALB/c foram selecionados: suplementação de G1 - <i>L. acidophilus</i> e infecção por <i>T. canis</i> ; G2 - Infecção por <i>T. canis</i> ; G3 - Suplementação de <i>L. acidophilus</i> ; e G4 - Administração de PBS. Os camundongos receberam intragastricamente probióticos por um período de 15 dias antes da inoculação de infecção e 48 h após a inoculação com 100 ovos de <i>T. canis</i> . A inoculação de <i>T. canis</i> também foi realizada intragástricamente. A recuperação das larvas aconteceu por meio da digestão dos tecidos hepáticos e pulmonares; a verificação da transcrição gênica do IFN- γ em leucócitos foi realizada por qPCR.	O probiótico <i>L. acidophilus</i> ATCC 4356 diminuiu significativamente a intensidade da infecção por <i>T. canis</i> em camundongos, porém, o probiótico não teve efeito eficaz sobre as larvas, demonstrando assim a necessidade de simbiose com o hospedeiro para que seja alcançado o efeito benéfico do probiótico. Porém, a citocina pró-inflamatória IFN- γ aparentemente não mostrou contribuição para o efeito benéfico observado dos probióticos.

CASTRO-HERRERA, 2021	Avaliar o potencial efeito da combinação de dois probióticos [<i>Lactocaseibacillus rhamnosus GG (LGG)</i> e <i>Bifidobacterium animalis subsp. lactis, BB-12 (BB-12)</i>] a partir da verificação de biomarcadores imunológicos sanguíneos idosos moradores de casas de repouso no Reino Unido.	Estudo controlado randomizado, em população idosa [67-97 anos] encontrados em casas de repouso receberam a combinação de LGG+BB-12 ou placebo por um ano. As análises foram feitas por meio de hemograma completo, avaliação dos fenótipos de células imunológicas sanguíneas, concentrações plasmáticas de mediadores imunológicos, taxa de fagocitose e respostas de hemoculturas à estimulação imunológica. Amostras analisadas antes e depois da intervenção estavam disponíveis para 30 participantes por grupo.	Existiu uma indicação de que os probióticos melhoraram a resposta à vacinação contra influenza sazonal com soroconversão significativamente maior para a cepa vacinal A/Michigan/2015 no grupo probiótico do que no grupo placebo.
FERREIRA <i>et al.</i> , 2021	Verificar a modulação da produção de citocinas pelos probióticos <i>Bifidobacterium animalis</i> and <i>Lactobacillus casei</i> em células intestinais humanas Caco-2.	Células Caco-2 foram incubadas juntamente com as cepas de EAEC na presença e ausência dos probióticos. Foi avaliada a produção das citocinas IL-8, TNF- α , IL-1 β e IL-10 nos sobrenadantes por ELISA sanduíche.	Nossos resultados reforçam a atividade imunomodulatória sinérgica dos probióticos durante a infecção de EAEC.
LAWS, HALE, KEMP, 2021	Aquilatar respostas imunes sistêmicas agudas ao probiótico <i>S. salivarius BLIS K12</i> .	Ensaio clínico humano duplo-cego, controlado por placebo. Inferiu-se que o consumo de <i>S. salivarius BLIS K12</i> levou a uma reação anti-inflamatória e uma redução das citocinas pró-inflamatórias. Antes de uma dose única de <i>S. salivarius BLIS K12</i> ou um placebo foram coletadas as amostras de sangue dos participantes e, depois, amostras foram coletadas após 24 horas e 1 semana do consumo. As amostras foram avaliadas por meio de testes de citometria de fluxo multiparamétrica, para quantificar as variações na frequência das células do sistema imunológico, e por um ensaio de citocinas inflamatórias humanas.	Coletivamente, esta pesquisa demonstra que a ingestão do probiótico <i>S. salivarius K12</i> pode induzir alterações na resposta imune sistêmica. As implicações da geração e do tipo de resposta imune garantem um estudo mais aprofundado para determinar os benefícios potenciais à saúde.

Fonte: Do autor, 2022.

4 CONCLUSÃO

É possível verificar por meio de estudos muito recentes que os probióticos exercem não somente um, mas vários efeitos nas células constituintes do sistema imune. Cada tipo de cepa usada em suplementos dietéticos produz uma resposta diferente, ativando assim diferentes células que integram o sistema imune humano e isso pode conferir resistência à doenças crônicas e agudas. Não houve efeitos adversos observados em nenhum dos estudos correlacionados. Em contrapartida, os ganhos bioquímicos foram inúmeros.

REFERÊNCIAS

SAAD, S.M.I. Probióticos e prebióticos: o estado da arte. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, 42, 1, p.1-16, Julho, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000100002>. Acesso em: 18 Dez. 2022.

VARSHA, K.K.; MAHESHWARI, A.P.; NAMPOOTHIRI, K.M. Accomplishment of probiotics in human health pertaining to immunoregulation and disease control. *Clinical Nutrition ESPEN*, 44, p.26-37, Agosto, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.06.020>. Acesso em 18 Dez. 2022.

YADAV, M.K.; KUMARI, I.; SINGH, B.; SHARMA, K.K.; TIWARI, S.K. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 106, p.505–521, Janeiro, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11646-8>. Acesso em: 18 Dez. 2022.

YOUSSEF, M.; AHMED, H.Y.; ZONGO, A.; KORIN, A.; ZHAN, F.; HADY, E.; UMAIR, M.; RAJOKA, M.S.R.; XIONG, Y.; LI, B. Probiotic Supplements: Their Strategies in the Therapeutic and Prophylactic of Human Life-Threatening Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 20, p.11290, Outubro, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/ijms222011290>. Acesso em: 18 Dez. 2022.



RELATO DE EXPERIÊNCIA EM APLICAÇÃO DE ALIMENTOS IMUNOMODULADORES NA PRÁTICA CLÍNICA HOSPITALAR NUTRICIONAL

IVÂNIA THAUANY RIBEIRO FONTINELE

INTRODUÇÃO: Muito têm se falado sobre uma alimentação capaz de estimular o sistema imune, principalmente após a pandemia do COVID-19. Assim, uma medicação específica para o combate do vírus ainda é desconhecida, e, uma alternativa para alcançar a saúde seria fortalecer o organismo para que as próprias células brancas pudessem fagocitar o patógeno. Desta maneira a alimentação interfere diretamente na síntese e qualidade de leucócitos no organismo, sendo determinante positivo ou negativo na saúde humana. **OBJETIVOS:** Apresentar um relato de experiência, com vistas a relevância da prescrição dietética objetivando influenciar positivamente o sistema imune ao combater infecções diversas. **RELATO D EXPERIÊNCIA:** Foram coletadas as informações à partir da observação da equipe de nutricionistas clínicas hospitalares atuante em um hospital de alta complexidade na cidade de Teresina - PI, por um período de 3 meses (julho/2022 até setembro/2022). O observador era nutricionista. Ao momento do acompanhamento de cada nutricionista eram registradas as informações em um diário de campo no celular do observador, através do aplicativo bloco de notas. Ao efetuar a observação dos prontuários e a corrida de leitos o observador pontuava quando havia prescrição de dieta hiperproteica, frutas ricas em vitamina C, alimentos funcionais, bem como uso de suplementos; ao identificar isso, o observador perguntava qual o objetivo da conduta e se a resposta fosse modulação imunológica seria pontuado também. Era desconhecido à equipe a finalidade da pesquisa para que isso não influenciasse nos resultados. **DISCUSSÃO:** Foi possível verificar que todas essas estratégias nutricionais eram usadas dentro do hospital, porém, geralmente não havia a finalidade de imunomodulação. Apenas 2 entre as 11 nutricionistas da equipe observavam os exames bioquímicos a fim de avaliar a melhor conduta dietética e que relataram finalidade de estimular o sistema imune na sua prática clínica. **CONCLUSÃO:** Já é possível identificar algumas medidas na prática clínica nutricional que estimulam o sistema imunológico, entretanto, muito ainda precisa ser feito para que isso se torne uma rotina dentro dos hospitais e possam de fato refletir resultados positivos no cotidiano do paciente, como, por exemplo, uma menor permanência hospitalar.

Palavras-chave: Imunidade, Alimentação, Alimentos funcionais, Prática clínica, Células brancas.



ESTRESSE E ADOECIMENTO: REFLEXÕES SOBRE ESTRATÉGIAS DE ENFRENTAMENTO

MARLI APARECIDA REIS COIMBRA; ANA PAULA ALVES ARAÚJO; LEINER RESENDE RODRIGUES; LÚCIA APARECIDA FERREIRA

INTRODUÇÃO: O estresse é definido como um conjunto de reações fisiológicas em resposta a uma demanda externa. Esse processo é natural e inerente à sobrevivência humana, porém quando há um desajuste das atividades metabólicas, pode afetar a imunidade e gerar prejuízos ao organismo. O estresse apresenta-se na literatura científica associado a manifestações como transtornos de humor devido ao sofrimento psíquico, às erupções cutâneas, infecções e problemas gastrointestinais. Os estudos tem apontado a necessidade de controlar o estresse por sua relação com os sistemas nervoso, imunológico e endócrino, que por sua vez, quando desregulados, estimulam o aumento de alergias e processos inflamatórios. **OBJETIVO:** discutir sobre as estratégias de enfrentamento ao estresse baseadas no guia da *World Health Organization (WHO)*. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo reflexivo fundamentado no *Doing what matters in times of stress: an illustrated guide* da WHO, e a percepção dos autores sobre o assunto abordado. **RESULTADOS:** Segundo o guia é preciso parar e respirar, se desconectar e reconectar ao mundo, perceber os sentimentos positivos e negativos, prestar a atenção no que pode ser visto, tocado, ouvir ou sentir o cheiro, além de buscar desenvolver novas habilidades. Todas essas estratégias trazidas no guia proporcionam a desaceleração do organismo, desviando as atividades para outros sistemas do corpo e favorecendo a homeostase por reduzir a ação do sistema nervoso central. Assim reduzem a resposta emocional do indivíduo. **CONCLUSÃO:** O controle do estresse é importante para o ser humano sob pena de sofrer as consequências negativas de seu dano, como o adoecimento por afetar o sistema imune. As estratégias de enfrentamento desaceleram o organismo e favorecem o bem-estar, além de contribuir para a saúde como um todo.

Palavras-chave: Estresse psicológico, Adaptação, Enfrentamento, Adoecimento, Imunidade.



O CÁLCIO E A SUA FUNÇÃO RELACIONADA À PROGRESSÃO DE NEOPLASIAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

ANA LUIZA FRANÇA NURMBERGER NUNES; ANA CLARA AZEVEDO RODRIGUES; ANA LETÍCIA DE ARAÚJO AZEVEDO; MICHELLE SALES BARROS DE AGUIAR

INTRODUÇÃO: O cálcio atua como um mediador de funções celulares, controlando o metabolismo das células em diversos aspectos, como a regulação da produção de ATP, processos energéticos, apoptose, proliferação, migração e diferenciação celular. Estudos propõem a relação do uso de canais bloqueadores de cálcio como um fator de interferência na apoptose e, conseqüentemente, no aumento da proliferação de células defeituosas e aumento da ocorrência de tumores. **OBJETIVO:** descrever como o desequilíbrio do cálcio intracelular desempenha um papel crucial na progressão de neoplasias. **MATERIAIS E MÉTODOS:** o presente estudo é uma revisão de literatura nas bases de dados LILACS, PUBMED e COCHRANE, em que foram identificados 15 artigos, dos quais, 6 artigos foram aplicados para o estudo final. De acordo com os critérios de inclusão por meio dos descritores “cancer”, “neoplasia”, “tumor”, “calcium” e “calcium channel blockers”, separados por indicadores booleanos “AND” e “OR”. Outro critério utilizado foram artigos na língua inglesa publicados entre os anos de 2004 à 2023. Após a verificação dos critérios de elegibilidade, 9 artigos foram excluídos, dentre eles revisões de literatura e estudos através da leitura qualitativa. **RESULTADOS:** Os artigos apontaram a diminuição de canais de cálcio e redução do influxo celular do íon, como um dos indicadores de células tumorais em diferentes tipos de câncer, como o câncer do endométrio, de mama, de pulmão, de pele e câncer no trato gastrointestinal. Foi reportada que a desregulação da homeostase por intermédio da diminuição dos níveis de cálcio intracelular pode estar intimamente ligada à progressão de neoplasias. **CONCLUSÃO:** Este estudo mostra o essencial papel do cálcio na sinalização de muitos eventos importantes no microambiente celular que evitam e combatem a proliferação de células tumorais. Por fim, observa-se a relevância dessa pesquisa para que estudos científicos possam se aprofundar cada vez mais sobre a relação do fluxo do cálcio no organismo e a incidência de câncer.

Palavras-chave: Cancer, Neoplasia, Tumor, Calcium, Calcium channel blockers.



A ATUAÇÃO DAS CÉLULAS DENDRÍTICAS NA MANUTENÇÃO DA IMUNIDADE

BRUNA DOMINGUES

INTRODUÇÃO: As células dendríticas são as principais componentes do grupo de células apresentadoras de antígenos, em razão da sua elevada eficiência em conectar a imunidade inata e adaptativa. A imunidade inata utiliza citocinas, prostaglandinas, interferons e interleucinas dos seus componentes para ativar a ação dessas células que, por sua vez, vão capturar os antígenos no local da infecção e levá-los até os linfonodos para apresentá-los para os linfócitos. **OBJETIVO:** Como principal finalidade, esse projeto busca apresentar o protagonismo desse gênero de células na defesa imunológica humana, evidenciando a sua ação dentro desse sistema. **METODOLOGIA:** Para retratar a temática foi feita uma revisão bibliográfica integrativa com artigos nacionais publicados na revista Scielo que abrangiam a ação das células dendríticas na imunidade humana. **RESULTADOS:** A quimiotaxia realizada pelas quimiocinas orientam as células dendríticas com antígenos capturados até a região paracortical dos linfonodos. A sua localização nos tecidos periféricos como pele, fígado e intestino facilita a captura de patógenos e a migração para os linfonodos. Durante esse caminho, essas células passarão por um processo de maturação que as tornará células apresentadoras de antígenos, responsáveis por ativar a resposta adaptativa. Nesse processo, ocorrerá a síntese e expressão da molécula de histocompatibilidade (MHC), essencial para ativar as células B ou T. Além disso, as células dendríticas podem liberar substâncias que ativam outras células imunes presentes nos linfonodos, complementando a defesa. Sem essas células, a conexão entre a imunidade inata e adaptativa seria prejudicada e a resposta específica se tornaria mais tardia. Isso pode agravar o estado do paciente e dificultar seu tratamento, já que a infecção pode avançar nesse tempo. Além disso, a memória imunológica criada pela imunidade adaptativa estaria comprometida. **CONCLUSÃO:** Embora as células dendríticas não sejam as únicas células apresentadoras de antígeno, elas são as principais atuantes. A sua localização e a sua sensibilidade à quimiotaxia facilitam a apresentação de antígenos para os linfócitos rapidamente. Dada a sua ação e a sua rápida maturação, ela executa um papel de grande importância na manutenção da imunidade, já que sem ela tanto a resposta específica quanto a formação da memória imunológica seriam prejudicadas.

Palavras-chave: Células, Linfócitos, Imunidade inata, Imunidade adaptativa, Antígeno.



ASPECTOS INFLAMATÓRIOS PULMONARES ASSOCIADOS AO USO DE DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS PARA FUMAR

LUCAS MORAIS RODRIGUES DE OLIVEIRA; LUCAS SILVEIRA AMORIM; VINICIUS SANTOS ALMEIDA; MACELLO CAPUCIO

INTRODUÇÃO: A partir de 2003 deu-se início ao uso dos dispositivos eletrônicos para Fumar (DEFs) -sendo estes carreadores de nicotina por meio de vaporização associados à flavorizantes e outras substâncias antigênicas, como compostos lipídicos e metais pesados- tendo seu uso aumentado exponencialmente no Brasil após 2019. **OBJETIVO:** Avaliar respostas inflamatórias no pulmão em indivíduos usuários de DEFs. **METODOLOGIA:** Foram realizadas pesquisas na plataforma MEDLINE a partir dos descritores "E-cigarette" or "Vaping" and "immunological effects" not "COVID-19", sendo encontrado 42 artigos, que foram submetidos aos critérios de seleção. Os critérios de inclusão foram artigos nos idiomas Português, Inglês e Espanhol, sendo selecionados ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados e revisões disponibilizados na íntegra publicados nos últimos 5 anos, restando então 12 artigos que foram submetidos aos critérios de exclusão. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo, que não abordavam diretamente a proposta estudada. **RESULTADOS:** O uso de DEFs está associado ao aumento de parâmetros inflamatórios no pulmão, principalmente em reações de fase aguda, mediada por citocinas pró-inflamatórias como IL6 e IL8, esse aumento de IL-6 pode, através da cascata de sinalização STAT3 promover o crescimento de células cancerígenas do pulmão. Por outro lado, em relação aos compostos lipídicos inalados, como o acetato de vitamina E e a glicerina, podem levar a formação de macrófagos xantomatosos que por si provocam uma tempestade de citocinas no pulmão, confluindo em uma pneumonite gordurosa, associada também a uma reação de hipersensibilidade do tipo I, cujo, ao que parece, o principal desencadeante é o flavorizante presente no fluido do DEF, que está representada pela presença de eosinófilos no parênquima pulmonar de pacientes internados com EVALI (Doença Pulmonar Associada ao Uso de Vape). **CONCLUSÃO:** É tido que as substâncias inaladas à partir da vaporização dos fluidos ao uso de DEFs provocam reações imunológicas importantes que podem levar à afecções pulmonares como, bronquites alérgicas, pneumonias e câncer, todavia, essas alterações e suas interação com as respostas imunológicas devem ser melhor estudadas e elucidadas de maneira a embasar melhor a prática médica.

Palavras-chave: Imunologia, Cigarros eletrônicos, Vaping, Reação de fase aguda, Pulmão.



IMUNIDADE INATA, UM REFLEXO DA INFLAMAÇÃO AGUDA

JOSÉ KILDERLAN NASCIMENTO DE SOUSA FILHO

RESUMO

A presente pesquisa apresenta como tipo de estudo uma revisão bibliográfica sobre o eixo temático dos mecanismos naturais de defesa, com destaque para a imunidade inata e o processo de inflamação aguda. Dessa forma, o estudo se justifica pela proposta de revisão de consensos e pelo diálogo discursivo de fontes referenciais compostas por perspectivas de entendimento variado sobre a complexidade dos mencionados temas. Nesse cenário, o objetivo de revisão dos aspectos literários e a reflexão de conceitos já estabelecidos exibem a intenção metodológica de se gerar uma análise crítica e descritiva sobre o assunto, em um nível de consistência capaz de proporcionar entendimento e interesse aos possíveis leitores através da apreciação diversificada de trabalhos científicos. Em atuação multifatorial, a defesa inata e o mecanismo de ativação da inflamação aguda se complementam, na medida em que ocorre a estimulação dos macrófagos e mastócitos teciduais, os quais produzem um amplo conjunto interativo de citocinas e quimiocinas sinalizadoras do sistema imune por meio da atração de leucócitos circulantes na corrente sanguínea em direção ao tecido lesado. As etapas de marginalização, rolamento, adesão e diapedese demonstram, em parte, a importância das citocinas pró-inflamatórias liberadas pelos macrófagos na estimulação endotelial de selectinas e integrinas, as quais estruturam uma complexa rede de receptores que viabilizam a passagem de granulócitos, principalmente neutrófilos, para a área afetada. Por fim, a compreensão do sistema inato como um importante mecanismo de proteção do organismo vivo contra patologias múltiplas se concretiza em suas capacidades de rápida resposta e contenção de danos para além da possibilidade de gestão eficaz do tempo de preparo de uma resposta imune de caráter adaptativo mediada pelos linfócitos T e B, em caso de progressão para uma infecção crônica.

Palavras-chave: defesa inespecífica; citocinas; quimiocinas; granulócitos; macrófagos.

1 INTRODUÇÃO

A imunidade inata independe de uma exposição prévia aos antígenos (HALL; HALL, 2021), caracteriza-se por sua rapidez inespecífica contra micro-organismos através do reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) e dos padrões moleculares associados a danos (DAMPs). Nesse sentido, não há formação de memória imunológica (ABBAS, 2019), o que reflete na invariabilidade da intensidade de resposta, em caso de reexposição ao patógeno, assim se fundamentam os alicerces de uma imunidade inespecífica ou inata. Desse modo, o presente trabalho se propõe a promover uma breve revisão literária sobre as principais células de defesa que envolvem a imunidade inata e o processo de inflamação aguda que a acompanha. Em sentido prático, a pesquisa se justifica pela necessidade de constante revisão dos conceitos e consensos que envolvem a referida temática.

Os objetivos do trabalho são os seguintes: a) revisar os principais aspectos literários que compreendem a temática da imunidade inata; b) propor um ambiente de diálogo entre

múltiplas fontes referenciais de natureza científica; c) refletir sobre os consensos pré-estabelecidos que abordam o processo de inflamação aguda.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Os materiais aplicados compreendem as próprias fontes bibliográficas referenciadas na parte final do referido estudo. A fundamentação científica metodológica organiza-se por intermédio de uma divisão literária em três fontes bibliográficas apresentadas na modalidade de *e-book*, as quais eram consultadas com a finalidade de se desenvolver um maior aprofundamento teórico dos conteúdos analisados e revisados durante a pesquisa. Em sentido complementar, foram escolhidos dois periódicos para auxiliar, em conjunto, a consulta das temáticas evidenciadas pelos *e-books* supracitados. Dessa forma, a organização das etapas estruturou-se a partir da seguinte ordem:

- a) escolha de três *e-books* referenciais sobre as temáticas abordadas, acessados pela plataforma digital da Universidade de Fortaleza (Unifor) e de dois periódicos sobre os conteúdos contemplados, disponibilizados pela plataforma Scielo;
- b) revisão e análise dos fundamentos e conceitos relativos, predominantemente, à imunidade inata e ao processo de inflamação aguda;
- c) busca pelas contra-argumentações científicas entre as fontes referenciadas;
- d) reflexão crítica e síntese descritiva de uma revisão bibliográfica em formato de resumo expandido por intermédio da apuração e discussão dos aspectos de destaque da pesquisa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A defesa inata se estrutura tanto por mecanismos físico-químicos, a citar as barreiras de natureza física e química, como também pelas próprias células do sistema imune em si (SILVA; SILVA, 2021). Nesse tópico, serão apresentados alguns exemplos e considerações dos componentes responsáveis pelo funcionamento e pela manutenção bioquímica da comentada defesa.

3.1 Barreiras físicas

Composta pela pele, a qual recobre a superfície externa dos mamíferos, e pelas mucosas, responsáveis por recobrir as superfícies internas, a citar os tratos respiratório, digestivo e geniturinário. Desse modo, pode-se considerar que “As superfícies epiteliais intactas formam barreiras físicas entre os microrganismos presentes no meio externo e o tecido do hospedeiro” (ABBAS, 2019, p. 190).

3.2 Barreiras químicas

As glândulas sudoríparas secretam ácido láctico, o qual é capaz de proporcionar a lise dos microrganismos por sua ação microbicida (SILVA; SILVA, 2021).

As defensinas, produzidas por células epiteliais e alguns leucócitos, exibem toxicidade direta aos microrganismos, a exemplo das bactérias, fungos e vírus envelopados, além de estimular a ativação de células responsáveis pela resposta inflamatória. Em contexto, possuem a habilidade de desorganizar as funções das membranas microbianas (ABBAS, 2019).

As catelicidinas, lisozimas, criptocidinas e o próprio ácido clorídrico, dentre outras muitas substâncias químicas, auxiliam na construção de um sistema de defesa inata eficaz direcionada à proteção contra múltiplos patógenos.

3.3 Classificações

- a) **Célula Hematopoiética Pluripotente** – caracteriza uma linhagem específica de célula-tronco, logo é capaz de se diferenciar em células de linhagem linfóide e mieloide;
- b) **Precursor Mieloide** – origina granulócitos, monócitos, células dendríticas, hemácias e plaquetas;
- c) **Precursor Linfóide** – origina os linfócitos T e B, células linfóides inatas (ILCs) e células *natural killer* (NKs).

As células que participam diretamente da imunidade inata são os granulócitos, agranulócitos, células dendríticas, ILCs, NKs e os mastócitos (SILVA; SILVA, 2021).

3.4 Granulócitos

- a) **Neutrófilos** – principais leucócitos responsáveis pela resposta inflamatória aguda (HALL; HALL, 2021), possuem a capacidade de fagocitar microrganismos, principalmente bactérias; em destaque, seus grânulos comportam variadas enzimas e substâncias de ação microbicida, a citar: lisozima, elastase, defensina, dentre outras. Em consideração, sua produção é acelerada na medula óssea (SILVA; SILVA, 2021) por intermédio da liberação do fator estimulador de colônia de granulócitos (G-CSF) e pelo fator estimulador de colônia de granulócito-macrófago (GM-CSF);
- b) **Eosinófilos** – são agentes responsáveis pelo combate aos variados tipos de helmintos, atuando, também, em processos alérgicos. Em cenário, seus grânulos possuem proteína básica principal e peroxidase eosinofílica, as quais oferecem letalidade aos potenciais parasitas invasores. Em questão, “[...] as citocinas GM-CSF, IL-3 e IL-5 promovem a maturação rápida dos eosinófilos a partir dos precursores da linhagem mieloide presentes na medula óssea” (SILVA; SILVA, 2021, p. 22);
- c) **Basófilos** – granulócitos com abundância de histamina (HALL; HALL, 2021), substância vasodilatadora, e heparina, componente anticoagulante, geralmente presente em quadros alérgicos.

3.5 Monócitos (agranulócitos)

Possuem a capacidade de fagocitose; quando migram para os tecidos, tornam-se células maduras denominadas macrófagos, em geral são capazes de secretar as citocinas IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 e TNF-alfa (ABBAS, 2019), as quais influenciam na migração dos neutrófilos para zonas de inflamação aguda. Dentre outros pontos, os macrófagos possuem, também, a capacidade de apresentar antígenos aos linfócitos T e são subdivididos em macrófagos fagocitários (M1) e macrófagos de reparo tecidual (M2).

3.6 Células dendríticas

Principais células apresentadoras de antígenos (APCs), logo são capazes de fagocitar microrganismos e apresentar seus fragmentos para os linfócitos TCD4+.

3.7 Células linfóides inatas (ILCs)

São subdivididas em três diferentes tipos, a citar o ILC-1, ILC-2 e ILC-3, os quais são encontrados, principalmente, nos pulmões, no intestino delgado e no intestino grosso (SILVA; SILVA, 2021). Em contraposição aos linfócitos T, não estão tão presentes na corrente sanguínea, além de não expressarem, em suas membranas, o receptor de células T (TCR).

- a) **ILC-1** – secreta interferon gama (IFN-gama), substância importante no combate aos microrganismos intracelulares; assemelha-se parcialmente em função aos linfócitos Th1;
- b) **ILC-2** – secreta as citocinas IL-9 e IL-13; estão presentes em quadros alérgicos e nas infecções por helmintos, logo sua forma de atuação se assemelha aos linfócitos Th2;
- c) **ILC-3** – secreta as citocinas IL-17 e IL-22; atua no combate aos fungos e bactérias extracelulares e assemelha-se aos linfócitos Th17.

3.8 Células *natural killer* (NKCs)

Participam da defesa contra tipologias virais e na eliminação de células tumorais. Possuem citoplasma rico em grânulos compostos por perforinas e granzimas, os quais oferecem potente ação citotóxica. Nesse sentido, secretam IFN-gama, citocina ativadora de macrófago (ABBAS, 2019).

3.9 Mastócitos

Variedade celular presente no ambiente tecidual. Em destaque, seu citoplasma possui grânulos ricos em histamina, além de mediadores bioquímicos, a exemplo das prostaglandinas ativadas em processos alérgicos. Em cenário, possuem a habilidade de secretar IL-1, como também IL-4, o qual participa da diferenciação do linfócito Th2, estimulando a liberação de IgE, e IL-5, citocina responsável por parte do mecanismo de ativação dos eosinófilos. Nessa perspectiva, “[...] o tipo de anticorpo que causa as reações alérgicas, a imunoglobulina E (IgE), tem uma propensão especial para se ligar aos mastócitos e aos basófilos” (HALL; HALL, 2021, p. 452).

3.10 Inflamação aguda

O processo de inflamação aguda é mediado principalmente pelos macrófagos e mastócitos, residentes teciduais. A princípio, os macrófagos são produtores das citocinas pró-inflamatórias TNF-alfa, IL-1, IL-6 e quimiocinas, enquanto os mastócitos liberam histamina e heparina (SILVA; SILVA, 2021), importantes fatores de dilatação e permeabilidade dos vasos presentes na corrente sanguínea. Em consideração, torna-se importante comentar que a atuação clássica do macrófago fagocitário, M1, é estimulada pelo IFN-gama, em contraposição à influência das citocinas IL-4 e IL-13, que ativam a via de remodelação tecidual pelos macrófagos alternativos, tipo M2.

3.11 Citocinas pró-inflamatórias

- a) **TNF-alfa** – citocina responsável por estimular a expressão de E-selectina e dos linfócitos de integrinas no endotélio (ABBAS, 2019), também influencia na geração de quimiocinas responsáveis pela quimiotaxia dos leucócitos, em destaque algumas medidas terapêuticas se utilizam de bloqueadores de TNF-alfa para controlar processos inflamatórios (FARIA, 2021);
- b) **IL-1** – estimula as células-tronco da medula óssea a aumentar a produção de neutrófilos; atua, em conjunto, na síntese hepática de proteínas da fase aguda, a exemplo da proteína C reativa, a qual é capaz de sinalizar prognósticos de processos inflamatórios (SOUSA *et al.*, 2021);
- c) **IL-6** – atua sob estímulo dos PAMPs e dos DAMPs, além de sofrer influência das citocinas TNF-alfa e IL-1 (SILVA; SILVA, 2021). Em destaque, participa da diferenciação dos linfócitos TCD4⁺ em Th17, também auxilia no mecanismo de aumento da produção de

neutrófilos.

3.12 Mecanismo simples

Em cenário prático, primeiramente, ocorre o processo de **marginalização** dos neutrófilos atraídos pelas quimiocinas e citocinas liberadas pelos macrófagos (ABBAS, 2019). Em segundo momento, o processo de **rolamento** dos neutrófilos caracteriza-se pela influência de ligações fracas protagonizadas pelas selectinas ativadas (HALL; HALL, 2021) por meio do TNF-alfa. Na terceira etapa, a **adesão** dos neutrófilos torna-se possível pelo encaixe dos receptores ligantes de integrinas presentes no endotélio (ABBAS, 2019) aos neutrófilos, cujas porções de membrana estão compostas, em parte, pela própria integrina. Por fim, ocorre o processo de **diapedese**, no qual acontece a passagem do neutrófilo pelas células endoteliais do tecido-alvo, também, o que é facilitado pela histamina liberada através dos mastócitos (SILVA; SILVA, 2021), que são responsáveis pela ampliação da vasodilatação e da permeabilidade da área que circunscreve a região inflamada.

4 CONCLUSÃO

A defesa inata representa uma importante via de defesa natural do corpo humano. Na prática, sua rapidez inespecífica configura uma medida de eficaz contenção de danos relacionados aos potenciais destrutivos de um possível quadro patológico através da manifestação de uma inflamação de natureza aguda. Nessa perspectiva, a variabilidade de células que compõem a defesa inata evidencia, em grande parte, um complexo sistema com múltiplas associações interativas, de ordem bioquímica, capazes de, em conjunto com as barreiras físicas e químicas, proteger o organismo vivo de infecções, as quais se caracterizam pela composição de um amplo conjunto de seres vivos, a exemplo das bactérias, protozoários, fungos e vírus. Desse modo, a defesa inata gera, em última instância, a gestão eficaz do tempo para que, em caso de necessidade, ocorra um preparo adequado do sistema imune adaptativo em relação à produção de células de defesa mais específicas às particularidades do antígeno a ser analisado, mediante ação dos denominados linfócitos T e B, presentes, principalmente, em quadros de infecção crônica.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K. **Imunologia celular e molecular**. São Paulo: Grupo GEN, 2019. *E-book*. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595150355/>. Acesso em: 16 jan. 2023.

FARIA, Ana Paula de *et al.* Efeitos da terapia com anti-TNF alfa na pressão arterial em pacientes com hipertensão resistente: um estudo-piloto randomizado, duplo-cego e controlado por placebo. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, p. 443-451, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/XdvxtwbRW6LDfCGfJR6b6qz/abstract/?lang=pt> Acesso em: 17 jan. 2023.

HALL, John E.; HALL, Michael E. **Guyton & Hall: tratado de fisiologia médica**. São Paulo: Grupo GEN, 2021. *E-book*. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788595158696/>. Acesso em: 17 jan. 2023.

SILVA, S. L.; SILVA, S. F. R. **Imunologia básica: parte 1**. Fortaleza: [s. n.], 2021. *E-book*. Disponível em: <https://www.unifor.br/documents/392160/407703/Ebook+1+->

+Imunologia+basica.pdf/25d7a669-3550-2de8-ab39-0f93aff5d4f5?t=1662125388210 Acesso em: 16 jan. 2023.

SOUSA, André Luiz Silveira *et al.* Proteína C-reativa como marcador prognóstico de mortalidade no primeiro ano após implante de válvula aórtica transcater em estenose aórtica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 117, p. 1018-1027, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/DGMq5qYQhh5M5rZbyJZ4kKx/abstract/?lang=pt>. Acesso em: 17 jan. 2023.



DIAGNÓSTICO PRECOCE DA HEPATITE AUTOIMUNE

BRUNA GUIMARÃES FEITOSA; LAURA PEREIRA DE MELO ARAÚJO

INTRODUÇÃO: A Hepatite Autoimune (HAI) é uma doença hepática inflamatória crônica mediada pelas células T de pacientes geneticamente predispostos que foram submetidos a certos fatores externos. Progressivamente, a HAI destrói o parênquima do fígado, sendo fatal caso não haja diagnóstico precoce. Todavia, o caráter flutuante da doença, as manifestações clínicas inespecíficas e o desconhecimento da comunidade médica sobre a questão são alguns dos fatores que prejudicam a agilidade do diagnóstico e, conseqüentemente, atrasam o tratamento. **OBJETIVOS:** Identificar os parâmetros diagnósticos da HAI e ratificar a importância de sua inclusão como diagnóstico diferencial diante de anomalias hepáticas. **MÉTODOS:** Foi realizada uma pesquisa da literatura nas bases de dados Pubmed, Scielo e Google Acadêmico, incluindo artigos publicados entre 2019 e 2022 nos idiomas português e inglês. **RESULTADOS:** Para o diagnóstico de HAI, é necessário excluir as outras doenças hepáticas, como hepatite viral, alcoólica e medicamentosa. Como não há sinal patognomônico de HAI, nem sintomas específicos, avalia-se a combinação de achados clínicos, biológicos, imunológicos e histológicos. O primeiro indicador da doença costuma ser a elevação das aminotransferases séricas, presente na maioria dos casos de HAI. Além deste, outros parâmetros auxiliam na identificação da doença, como a hipergamaglobulinemia e a presença de autoanticorpos específicos (antinucleares, contra músculo liso, contra microssomos do fígado e rim, entre outros). Por fim, a biópsia hepática é obrigatória para confirmar o diagnóstico ao identificar características histológicas típicas de HAI. **CONCLUSÃO:** A HAI é uma doença potencialmente fatal, uma vez que a ausência de seu tratamento imunossupressor acarreta em cirrose e insuficiência hepática. Por conta de seu curso flutuante e de suas apresentações clínicas inespecíficas, conclui-se que é necessário incluir os parâmetros diagnósticos da HAI diante de quaisquer anomalias hepáticas.

Palavras-chave: Hepatite autoimune, Hepatite, Doença autoimune, Diagnóstico precoce, Doenças hepáticas.



PADRÃO TEMPORAL DA MORTALIDADE POR LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO NO NORDESTE BRASILEIRO NO PERÍODO DE 2011-2020

HANNAH SOPHIA VASCONCELOS BEZERRA SILVA; HANIEL SAUL VASCONCELOS BEZERRA SILVA

INTRODUÇÃO: O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune que pode afetar diversos órgãos e sistemas do corpo. O LES pode ser dividido em vários tipos, cada um com sintomas e gravidade diferentes. Os sintomas mais comuns incluem fadiga, dor nas articulações, erupções cutâneas, febre, anemia e problemas nos rins, coração, pulmões e sistema nervoso. A causa exata do LES é desconhecida, mas fatores genéticos, hormonais e ambientais podem contribuir para o seu desenvolvimento e morte. **OBJETIVO:** Estimar a tendência temporal da mortalidade por lúpus eritematoso sistêmico no Nordeste brasileiro no período de 2011 a 2020. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo ecológico de série temporal sobre óbitos por lúpus eritematoso sistêmico (CID-10=M32). Os dados foram levantados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM/DATASUS), utilizando as variáveis de interesse: ano do óbito (2011-2020), sexo (masculino e feminino) e região do país (Nordeste). Utilizou-se das ocorrências brutas e da população residente no Nordeste para calcular a taxa de mortalidade (TM) para cada 100 mil homens ou mulheres. Além disso, foi calculado a média e desvio padrão (DP) das taxas anuais. A tendência temporal foi calculada pela regressão de Prais-Winsten que gera a Variação Percentual Anual (VPA). **RESULTADOS:** Ao longo dos 10 anos analisados ocorreram um total de 2.272 óbitos por LES no Nordeste em ambos os sexos, no qual 89,5% (N=2.033) foram no sexo feminino e 10,5% (N=239) no masculino. A taxa de mortalidade média foi de 0,71 mortes para cada 100 mil mulheres (DP=0,05) e 0,09 óbitos para cada 100 mil homens (DP=0,02). No masculino, o ano com maior TM foi 2019 com 0,13/100 mil, enquanto no feminino foi 2016 com 0,77/100 mil. No tocante a tendência temporal houve padrão de crescimento em ambos os sexos, entretanto, apesar da predominância de mortes no feminino, seu aumento foi de 1,17% ao ano (IC95%=0,24; 2,12), enquanto o masculino foi de 6,38% ao ano (IC95%=2,53; 10,39). **CONCLUSÃO:** Foi possível observar que o sexo feminino é predominante na mortalidade por LES, entretanto, o crescimento da mortalidade ao longo dos anos analisados é menor quando comparado ao masculino.

Palavras-chave: Estudos de séries temporais, Lúpus eritematoso sistêmico, Epidemiologia, Mortalidade, Doenças autoimunes.



EFEITOS ANTAGÔNICOS DO NOROVÍRUS SOBRE A RESPOSTA IMUNOLÓGICA DO HOSPEDEIRO

GERMANO FREIRE BEZERRA FILHO; FERNANDA MACHADO FARIA; GUSTAVO CAMPOS DE ARAÚJO; SILVIA FERNANDES RIBEIRO DA SILVA

INTRODUÇÃO: O norovírus, família *Caliciviridae*, são pequenos vírus de RNA de fita simples que ataca o TGI, causando gastroenterite aguda em todo o mundo, sendo responsável por cerca de 70.000 a 200.000 mortes por ano. Nas populações vulneráveis (crianças desnutridas, idosos ou pacientes imunocomprometidos) observa-se aumento da duração e da gravidade da doença. **OBJETIVO:** Avaliar os efeitos antagônicos do norovírus sobre a resposta imunológica do hospedeiro. **METODOLOGIA:** O resumo foi elaborado a partir de uma revisão bibliográfica realizada nas bases de dados Pubmed e SciELO. Foram usadas as palavras-chave *acute gastroenteritis*, *viral gastroenteritis*, *norovirus* e selecionados 7 artigos que abrangiam informações atualizadas e de relevância sobre o tema. **RESULTADOS:** O norovírus infecta enterócitos e células enteroendócrinas, alterando a maquinaria celular, estimulando o extravasamento do conteúdo intracelular e o desenvolvimento de gastroenterite aguda. Indivíduos imunocompetentes promovem uma resposta imune eficaz com a cura da gastroenterite em 24 a 48 horas e eliminação do vírus entre 2 e 8 semanas nas fezes. Porém, em alguns indivíduos vulneráveis, o norovírus muda geneticamente a célula infectada, codificando múltiplas funções imunoreguladoras. Estudos têm mostrado que a sua proteína VF1 é uma antagonista do IFN-alfa, citocina crítica para a defesa antiviral inicial. Por outro lado, a proteína VP2 suprime a apresentação dos peptídeos virais e ativação dos linfócitos TCD4+ e TCD8+ por regular negativamente a expressão do MHC I e II, como também de moléculas coestimulatórias (CD40 e B7) nas células apresentadoras de antígenos, com conseqüente bloqueio da indução de citocinas, o que gera uma resposta imune abaixo do ideal, acarretando a persistência do vírus e o agravamento da gastroenterite. A atividade dessas proteínas contribui para a virulência e a regulação negativa da resposta imunológica durante a infecção. Há relatos que a diversidade das cepas do vírus dificulta que a resposta imune gerada seja resistente a uma reinfecção. **CONCLUSÃO:** A resposta imune exerce eficientemente seu papel na defesa contra o norovírus. Porém, não protege alguns indivíduos dos efeitos antagônicos causados pelo vírus. Faz-se necessário novos estudos que possam melhorar a compreensão dos mecanismos antagônicos do norovírus ao sistema imune.

Palavras-chave: Gastroenterite aguda, Gastroenterite viral, Norovírus, Imunoregulação, Citocinas.



DIVULGAÇÃO DA IMPORTÂNCIA DA ALIMENTAÇÃO SAUDÁVEL NO ÂMBITO DA IMUNIDADE ATRAVÉS DE MATERIAL LÚDICO

JAMILLE DE ARAUJO MATOS; FRANCISCO ACÁCIO ALVES; DANDARA TAINÁ MARTINS PORTO

INTRODUÇÃO: O sistema imune é formado por um conjunto de órgãos, células e moléculas que atuam em sintonia para a obtenção da homeostasia. Para alcançar o equilíbrio desejado, o sistema imune é constantemente estimulado pela microbiota e pelos alimentos ingeridos. No entanto, o entendimento em relação à função e ao funcionamento do sistema imune não é de fácil compreensão, principalmente, para as pessoas que não são da área acadêmica. Para melhorar esse entendimento é necessário criar alternativas de divulgação científica que estejam fora dos paradigmas científicos. **OBJETIVO:** O presente trabalho tem o objetivo de criar uma e-cartilha de divulgação sobre a fisiologia do sistema imune e sua intrínseca relação com os alimentos ingeridos. **METODOLOGIA:** Para a realização da pesquisa foram selecionados 10 artigos que falassem da importância dos micros e macronutrientes para a manutenção do sistema imune. Para a escrita da e-cartilha, foi necessário a construção de uma introdução, desenvolvimento e conclusão. No caso da introdução, fez-se um breve resumo do tipo de abordagem e da importância da alimentação saudável no âmbito do sistema imune. Logo, no desenvolvimento foram selecionadas 6 vitaminas e 5 minerais sendo elas, respectivamente: A, C, D, E, B6, B9 e ferro (Fe), zinco (Zn), selênio (Se), cobre (Co) e ômega 3 (W3) de biodisponibilidade, deficiências, fontes e a relação com o sistema imune. Equivalentemente, a conclusão, ao final de cada nutriente abordado, propunha-se um resumo em mapa mental. **RESULTADOS:** A e-cartilha baseou-se na metodologia empregada, portanto apresenta capa, editores e colaboradores, sumário, introdução, desenvolvimento contendo tópicos sobre a importância das vitaminas e minerais para o sistema imune. Além disso, apresenta 32 páginas contendo mapas mentais e ilustrações. **CONCLUSÃO:** A confecção de materiais lúdicos tem como finalidade esclarecer de forma direta e clara sobre determinado assunto. Nesse caso a importância da alimentação saudável para o bom funcionamento do sistema imunológico, no qual foi produzido uma e-cartilha, que aborda a importância do consumo de vitaminas e minerais no fortalecimento do sistema imune, evitando assim, doenças oportunistas e infecções.

Palavras-chave: Sistema imunitário, Dieta saudável, Nutriente, Processo saúde-doença, Formato de publicação.



MECANISMOS DE TOLERÂNCIA E CONTROLE ASSOCIADOS A RESPOSTAS CONTRA OS TUMORES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

YURI CAMILO DE CARVALHO; MARIA ELIZA DE ARAÚJO REMÍGIO GALDINO; MARIA EDUARDA LIMA ALVES; MOISÉS GALDINO BARROS; MICHELLE SALES BARROS DE AGUIAR

INTRODUÇÃO: A imunoeedição tumoral compreende o processo imune de seleção que uma célula carcinogênica pode passar. As três fases (eliminação, equilíbrio e evasão) incluem desde a resposta imunológica inata e adaptativa inicial (eliminação), até a seleção de subclones cada vez menos imunogênicos (equilíbrio) e finalmente o desenvolvimento de mecanismos de resistência imunológica (evasão). Os mecanismos imunológicos que ocorrem nos estágios da imunoeedição são a base da imunoterapia e sua realização efetiva pode fazer um tumor retroceder para a fase de eliminação. O contrário também sendo verdadeiro, uma imunoterapia falha pode levar o tumor a prosseguir para uma fase de evasão. **OBJETIVOS:** Descrever os mecanismos de tolerância e controle associados a respostas contra tumores. **METODOLOGIA:** Revisão literária utilizando a plataforma de dados em saúde PUBMED, aplicando os seguintes descritores: “cancer“ AND “escape“ AND “immune“. Os trabalhos publicados no espaço de tempo compreendido entre 2019 a 2021 foram selecionados como critério de inclusão, totalizando 4 artigos. **RESULTADOS:** Os mecanismos imunes de controle atuam no início do desenvolvimento tumoral restringindo seu crescimento através, principalmente, da citotoxicidade e da indução de apoptose pela atuação das células NK, dendríticas, T CD8+ e T CD4+, além de macrófagos polarizados, em resposta ao antígeno cancerígeno. A tolerância, no entanto, é promovida inicialmente por células T reguladoras (Tregs) e por células supressoras de derivação mielóide (MDSCs), compreendendo respectivamente a supressão da resposta imune das células de controle e aumento da angiogênese tumoral. As células B, no entanto, possuem papel controverso e apresentam subtipos envolvidos tanto no controle como na tolerância, além de serem os principais componentes a sofrerem imunoeedição, deslocando a resposta imune para fases de equilíbrio e posterior evasão dos mecanismos de controle. **CONCLUSÃO:** As células do sistema imunológico do microambiente tumoral apresentam uma importante função nos mecanismos de controle e tolerância, logo, o processo atual de imunoeedição do câncer aponta para a prevenção de resistência adquirida a imunoterapias através da rápida eliminação dos tumores, tendo em vista que as propostas terapêuticas necessitam ser desenvolvidas para viabilizar a ativação imune, manter a presença das células T nos tecidos tumorais e coibir as vias do microambiente tumoral imunossupressoras.

Palavras-chave: Imunoeedição tumoral, Sistema imune, Câncer, Tolerância imunológica, Escape imunológico.



AUTOIMUNIDADE: UM PANORAMA ACERCA DAS CAUSAS E TRATAMENTOS

BRUNA GIACOMIN DÖRING; GABRIELA FRANCO FURRER; ISADORA LUISA DUARTE; LUIZ GUSTAVO GONZALES; MICHEL BAQUINI MENNA

RESUMO

Outrora, os mecanismos que levavam ao desenvolvimento de doenças imunomediadas eram pouco conhecidos e, portanto, o tratamento dessas condições não era sequer algo a ser imaginado, levando os acometidos, muitas vezes, à incapacidade física. Todavia, no decorrer das últimas décadas, esses complexos distúrbios passaram a ser desvendados e, na atualidade, os aprendizados obtidos no decorrer dos últimos anos permitiram que tecnológicos fármacos capazes de impedir a progressão dessas enfermidades a um nível celular se tornassem uma realidade, contribuindo para a manutenção da funcionalidade e da qualidade de vida dos pacientes - hoje menos afetados pelos efeitos colaterais graves trazidos pelos tratamentos graças ao surgimento de drogas cada vez mais direcionadas aos componentes defeituosos do organismo, como é o caso das terapias-alvo imunobiológicas. Além disso, a busca pela prevenção do desenvolvimento dessas condições por meio da redução da exposição a fatores exógenos que predispõe à autoimunidade também se tornou possível, virando um grande objetivo da comunidade científica, que passou a atuar com a finalidade de conscientizar a população a fim de evitar quadros imunomediados. Nesse viés, o objetivo do presente trabalho é reunir as evidências sobre esse assunto com a finalidade de melhor compreender esses processos, de maneira a os impedir ou, ao menos, deter a sua progressão da forma mais segura possível através de um tratamento direcionado capaz de impedir as consequências sistêmicas da doença de base sem que um ataque generalizado seja necessário. Para isso, foi realizada uma revisão da bibliografia disponível nas plataformas Google Acadêmico e Pubmed entre os anos de 1979 e 2020 visando à coleta de dados das melhores fontes acerca do assunto.

Palavras-chave: autoimunidade; causas exógenas e endógenas; terapias imunobiológicas

1. INTRODUÇÃO

Doenças autoimunes costumam se caracterizar pela perda de uma capacidade primordial para o organismo: a autotolerância, a habilidade de diferenciar o que é intrínseco do que é extrínseco.

O dano a essa competência pode ser acarretado por fatores decorrentes do funcionamento do corpo do próprio indivíduo, dos quais destacam-se os polimorfismos de moléculas de histocompatibilidade e distúrbios envolvendo componentes da imunidade inata como o sistema Complemento e os receptores Toll-like. Assim como anomalias em integrantes da imunidade adquirida como os linfócitos com função regulatória, falhas nos processos de apoptose, citocinas inflamatórias e os fatores hormonais, regulados genicamente. (Silva de Souza A. W., et al.2010).

Outrossim, pode ser provocado por causas exógenas químicas e físicas como exposições a agentes como raios UV, pesticidas e drogas (Silva de Souza A. W., et al. 2010) e

também por infecções bacterianas e virais - que podem gerar dano tecidual e necrose celular por meio de inúmeros processos como o mimetismo molecular, a exposição de epítomos crípticos presentes nos autoantígenos e o desbloqueio de antígenos outrora inacessíveis para as células imunocompetentes. (Ercolini AM, Miller SD. 2009).

Tendo em vista os fatores que tendem a ocasionar tais defeitos imunes, o presente trabalho busca compreender melhor as origens dessas falhas, assim como entender maneiras de atenuar os sintomas trazidos pelas condições oriundas delas por meio de tratamentos envolvendo glicocorticóides e os grandes destaques das últimas décadas: as medicações imunobiológicas. Sob essa perspectiva, essa revisão bibliográfica visa ao desbravamento desse tão complexo sistema, capaz de salvar e de destruir um organismo com as exatas mesmas armas.

Compreender as possíveis origens das doenças imunomediadas por meio da revisão sistemática de artigos sobre o assunto; identificar meios de evitar o desenvolvimento dessas condições por meio do afastamento de fatores exógenos que podem predispor ao desenvolvimento de disfunções do sistema imune e entender o mecanismo de ação de diferentes tipos de fármacos imunossupressores no controle dessa classe de doenças e os seus riscos e benefícios.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

No presente trabalho foi realizada uma revisão da literatura descritiva e documental acerca do tema proposto. A identificação das fontes bibliográficas foi feita por meio de uma detalhada pesquisa nas plataformas Google Acadêmico e Pubmed, seguida por uma leitura analítica do material lá disponibilizado e da seleção dos principais pontos trazidos por cada uma das fontes, publicadas entre os anos de 1997 e 2020. Por fim, foram unificadas as informações para que conclusões pudessem ser tomadas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Causas endógenas:

Por meio da imunidade inata, componentes do próprio organismo podem acabar desencadeando uma resposta errônea direcionada contra si mesmos. É o caso dos processos inflamatórios, que podem gerar um estímulo imunológico denominado efeito adjuvante. Esse efeito, mediado por moléculas inflamatórias, pode ser explicado pela indução da expressão de moléculas HLA de classe I e II pelas células do tecido danificado, que passam a funcionar como apresentadoras de antígenos (APC). Nessa conjuntura, podem surgir autoantígenos, resultando em um possível quadro de autoimunidade (Silva de Souza A. W., et al. 2010).

Outrossim, erros no processo de morte celular programada que manejam a gestão de resíduos como antígenos nucleares e ácidos nucleicos podem causar a ativação de uma resposta imune inflamatória por meio do estímulo de receptores de ácidos nucleicos - como os receptores do tipo Toll. (Fujito et al, 2019). Processos químicos como a metilação do genoma das células apoptóticas e a acetilação e a desacetilação de resíduos de aminoácidos dentro de histonas - que têm papel estrutural nas moléculas de cromatina e na modulação da transcrição gênica - mostram-se, também, extremamente ligados ao desenvolvimento de doenças imunomediadas como o Lúpus. (Grammer et al., 2018).

O comprometimento de mecanismos que previnem a autoimunidade como a deleção (a remoção, por meio da apoptose, de linfócitos T auto-reativos durante o seu processo de maturação no timo), a anergia (a ausência de uma resposta humoral devido a não responsividade do sistema imune às células apresentadoras de autoantígenos) e a supressão

(contenção dos linfócitos auto-reativos pela ação de citocinas produzidas por outros linfócitos) também podem contribuir para o surgimento da autoimunidade. Isso ocorre principalmente em casos onde, devido à leucopenia, a frequência do processo de supressão e de anergia é reduzida e a produção de auto-linfócitos não é checada e combatida por células imunológicas não defeituosas, aumentando, então, as chances de distúrbios imunomediados. (Bolon B,2012).

Nesse cenário, sabe-se que doenças autoimunes são mais prevalentes em indivíduos do sexo feminino. Acredita-se que a maior propensão a essa classes de doenças se dá devido às diferenças entre os hormônios sexuais de homens e mulheres, que podem ser ainda mais significativas após intervenções contraceptivas e reposições hormonais terapêuticas que induzem a expressão e a regulação de receptores de estrógenos em macrófagos e linfócitos T e B que, ao serem ativados, atuam diretamente na sensibilização de células apoptóticas e na expressão de moléculas de adesão e de citocinas. Sabe-se, também, que o estresse, por ter a capacidade de alterar o quadro hormonal do paciente, possui relação direta com a autoimunidade, visto que seus hormônios possuem ação supressora e, como citado anteriormente, a leucopenia comumente é associada ao desenvolvimento de condições imunomediadas. Assim como o processo natural do envelhecimento, que dá origem a um aumento das espécies reativas a oxigênio no organismo e origina modificações nos telômeros de todas as células, causando alterações cromossômicas que podem atuar diretamente na modificação dos genes MHC, que podem passar a expressar epítomos desconhecidos ao sistema imune, gerando um ataque às células do próprio organismo. (Bolon B,2012).

Mutações em pontos inespecíficos dos genes das proteínas das superfícies celulares como o MHC e o HLA também são relacionados às doenças autoimunes; contudo, não parece haver uma causa meramente genética para a autoimunidade, que se apresenta, até o momento, como uma condição cujo desenvolvimento é multifatorial. (Ceccareli et al, 2016).

Causas exógenas:

O sistema imune também pode ser afetado por componentes exteriores como infecções bacterianas e virais, que podem gerar dano tecidual e necrose celular por meio de inúmeros processos como o mimetismo molecular, que ocorre quando epítomos dos patógenos apresentam uma reação cruzada com epítomos auto-derivados. Então, os epítomos derivados dos patógenos são carregados por uma célula apresentadora de antígenos (APC) e apresentados a linfócitos T citolíticos por meio do complexo de histocompatibilidade (MHC) I ou por linfócitos T auxiliares via MHC classe II. As células T ativadas pelos epítomos patogênicos que fazem reação cruzada com epítomos autólogos conseguem, enfim, danificar o tecido do próprio organismo por meio da lise celular ou da liberação de citotoxinas. As citocinas liberadas são capazes de ativar macrófagos por prover auxílio para os linfócitos B. Em seguida, a superfície dos antígenos derivados de patógenos é reconhecida pelos linfócitos B, servindo de gatilho para a secreção de anticorpos. Os anticorpos podem, então, causar perda da função do tecido ou se ligar a macrófagos, incentivando a produção de mais citotoxinas prejudiciais ao tecido. O dano tecidual por si só irá iniciar uma massiva liberação antígenos de reação cruzada e eles serão captados pelas células apresentadoras de antígenos causando ainda mais estrago, em um verdadeiro ciclo de auto destruição causada “por engano”. (Ercolini AM, Miller SD).

Ademais, quimioterápicos, corticoesteroides, hidrocarbonetos policíclicos, imunotóxicos, hidrocarbonetos polihalogenados e outras substâncias químicas de origem exógena com atividade agonista ou antagonista de fatores de transcrição, além de indutores ou inibidores de enzimas envolvidas na transcrição gênica, podem, também, favorecer distúrbios autoimunes por transformarem os meios de sinalização celular e hormonal dos

tecidos e do próprio sistema imunológico. Isso tem potencial de transformar células saudáveis em imunogênicas, uma vez que gera uma quebra da homeostase entre substâncias pró e anti-inflamatórias e dá origem a espécies reativas de oxigênio, capazes de causar danos às membranas plasmáticas. (Bolon, 2012).

Tratamentos:

Levando em consideração o enorme potencial de dano físico trazido pelas enfermidades imunomediadas, especialmente as reumatológicas tratadas com mais enfoque na presente revisão bibliográfica, pode-se dizer que a expansão da gama de medicamentos usados no tratamento dessas condições deve ser considerada uma verdadeira revolução, uma vez que o surgimento de novas drogas imunossupressoras e imunomoduladoras possibilitou que a progressão desses males fosse impedida, de modo a trazer qualidade de vida para os pacientes e reduzir os seus riscos sistêmicos relacionados aos próprios processos inflamatórios das doenças de base. (Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, et al. 2018).

Glucocorticoides, uma terapia não específica que afeta a imunidade inata e adquirida e que têm como principal efeito colateral o aumento da predisposição a infecções, são uma das classe de fármacos amplamente usadas no tratamento das patologias inflamatórias, alérgicas, imunológicas e malignas. Esses medicamentos atravessam a membrana plasmática e ligam-se aos receptores intracelulares para translocação para o núcleo, onde eles interagem com o DNA e geram uma transcrição diferenciada de alguns genes. Esse processo resulta num bloqueio de determinados genes pró-inflamatórios, no recrutamento de fatores de transcrição para a codificação de moléculas anti-inflamatórias, no bloqueio da maioria das citocinas inflamatórias - por meio do impedimento da atuação de fatores de transcrição atuantes na síntese da enzima conversora de angiotensina e das enzimas que degradam a bradicinina (Borson DB, et al. 1991) -, na supressão de eicosanóides inflamatórios nas células fagocíticas por meio da inibição da liberação do ácido araquidônico dos fosfolípidios da membrana (Flower RJ, et al. 1979) e na supressão da síntese de ciclo-oxigenase-2 (COX-2) - responsável pela produção de prostaglandinas nos locais de lesão e inflamação tecidual (Chen CC et al, 2000). Além das funções pós transcricionais como a inibição da secreção de citocinas. (Rhen T, Cidlowski JA, 2005). Como resultado disso, os glucocorticoides afetam profundamente a função dos leucócitos e das células endoteliais, resultando num aumento da dificuldade das células de defesa em aderirem ao endotélio vascular e sair da circulação. Nesse cenário, a entrada deles em lesões teciduais ou em locais infeccionados é prejudicada. (Chatham WW, et al. 2020).

Entretanto, nos últimos anos uma outra classe de fármacos assumiu um grande destaque na área da imunologia e da reumatologia: as terapias imunobiológicas, que podem ser categorizadas em três grupos: os modificadores de resposta biológica, as terapias genéticas e as terapias-alvo. Elas ganharam tamanha ênfase nos últimos anos por atuarem mais localmente nas áreas do sistema imunológico que apresentam falhas, de maneira a gerar menos efeitos colaterais sistêmicos e promover mais segurança para os seus utilizadores.

As terapias modificadoras de resposta biológica abrangem interferons, exógenos, interleucinas, fatores estimuladores de colônias e agentes imunomoduladores específicos e tem como principal meta a estimulação do sistema imune com o objetivo de combater as células autólogas defeituosas. (Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, et al. 2018).

Enquanto isso, as terapias genéticas operam genes de modo a simular a resposta imune contra células cancerígenas, substituir genes defeituosos, sensibilizar tecidos cancerígenos a tratamentos como a quimioterapia e a radioterapia e o bloquear ferramentas antiapoptóticas. (Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, et al. 2018).

Já as terapêuticas-alvo, as mais comumente usadas na hodiernidade, atuam tanto nas

neoplasias malignas quanto nas patologias inflamatórias autoimunes, visto que podem direcionar o tratamento para as células envolvidas na fisiopatologia da doença, diminuindo os efeitos colaterais, uma vez que poupam tecidos normais do ataque químico e biológico. Elas podem agir em inúmeros alvos simultaneamente, dentre os quais destacam-se os receptores da superfície celular, as citocinas, as imunoglobulinas, as enzimas intracelulares e, até mesmo, as toxinas oriundas de bactérias. As citocinas, os mediadores imunossolúveis, as moléculas ou receptores de superfície celular e os componentes da cascata de sinalização intracelular envolvida na fisiopatologia da doença de base são os elementos-chave no controle do ciclo celular e, consequentemente, na estabilização da homeostase do sistema imunológico. O bloqueio dessas vias de controle de respostas imunes inflamatórias, apesar de favorecer o controle da doença inflamatória de base, influencia na resposta à infecção aguda e, por isso, aumenta a susceptibilidade do paciente à infecções. Sabendo disso, mostra-se imprescindível que o indivíduo em uso de terapia imunobiológica esteja vacinado de acordo com o Programa Nacional de Vacinação e que a situação de cada pessoa seja avaliada individualmente por sua equipe médica a fim de minimizar esses riscos. (Fernández-Ruiz M, Meije Y, Manuel O, et al. 2018).

Apesar de toda a evolução farmacêutica ocorrida na área associada às doenças imunomediadas nas últimas décadas, não apenas em métodos farmacológicos está baseado o tratamento dos pacientes autoimunes. Isso se dá em decorrência dos benefícios sistêmicos e da ação anti-inflamatória de uma medida terapêutica isenta de efeitos colaterais graves diretamente associados: os exercícios físicos, dos quais destacam-se os exercícios aeróbicos que vem demonstrando o seu crescente potencial no combate a inflamação sistêmica, especialmente em pacientes portadores de doenças imunomediadas. (Petersen e Pedersen, 2005; Mathur e Pedersen, 2008; Gleeson et al., 2011). Isso ocorre pois nesses pacientes o exercício parece promover um aumento agudo das citocinas anti-inflamatórias e uma redução das citocinas pró-inflamatórias, do TNF- α e do IFN- γ . (Nader et al. 2010; Alexanderson e Lundberg, 2012; Shehata et al, 2006; Castellano et al 2008). Além de exercer um efeito prolongado no organismo por meio da somatória de sessões individuais de treinamento. Mostrando-se, portanto, ainda mais benéfico para o organismo devido aos seus efeitos crônicos de modulação do sistema imune. (Pedersen, 2013).

4. CONCLUSÃO

As doenças imunomediadas, especialmente as reumatológicas, são conhecidas pelo seu grande potencial de gerar incapacidade devido aos seus múltiplos sintomas sistêmicos. Por esse motivo, a descoberta de fatores causais para essa classe de distúrbios se mostrou primordial para o desenvolvimento de drogas modificadoras da progressão da doença - uma verdadeira revolução farmacêutica a nível celular - dado que possibilitou que os portadores dessas condições tivessem a oportunidade de viver uma vida funcional após o início do tratamento e do estabelecimento da remissão. Isso foi possível devido ao desenvolvimento de drogas mais específicas, como as imunobiológicas, que possibilitaram uma maior efetividade do tratamento com um menor número de efeitos colaterais sistêmicos graves. Outrossim, o conhecimento dos mecanismos inflamatórios que alimentam as doenças também foi imprescindível, posto que indicou a comunidade científica e, consequentemente, aos pacientes, medidas não farmacológicas, como a prática de atividade física, que podem ser tomadas para auxiliar na busca pela remissão e que ajudam na prevenção do surgimento de novas disfunções imunes.

REFERÊNCIAS

BOLON B. **Cellular and Molecular Mechanisms of Autoimmune Diseases**. Journal of Toxicologic Pathology, 2012

BORSON DB, GRUENERT DC. **Glucocorticoids induce neutral endopeptidase in transformed human tracheal epithelial cells**. Am J Physiol 1991;260:L83-9.

CASTELLANO V, WHITE JL, PATEL ID. **Cytokine responses to acute and chronic exercise in multiple sclerosis**. Journal of applied physiology, 2008

CECCARELI F, AGMON-LEVIN N, PERRICONE C. **Genetic Factors of Autoimmune Diseases**, Journal of Immunology Research, 2016

CHATHAM WW. **Glucocorticoid effects on the immune system**. Waltham: UpToDate; 2020

CHEN CC, SUN YT, CHEN JJ, CHIU KT. **TNF-alpha-induced cyclooxygenase-2 expression in human lung epithelial cells: involvement of the phospholipase C-gamma 2, protein kinase C-alpha, tyrosine kinase, NF-kappa Binding kinase, and I-kappa B kinase 1/2 pathway**. J Immunol 2000;165:2719-28.

ERCOLINI AM, MILLER SD. **The role of infections in autoimmune disease**. Clin Exp Immunol 2009; 155:1-15.

FERNÁNDEZ-RUIZ M, MEIJE Y, MANUEL O, et al. **ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Introduction)**. Clin Microbiol Infect 2018

FLOWER RJ, BLACKWELL GJ. **Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A2 inhibitor which prevents prostaglandin generation**. Nature 1979;278:456-9.

FUJIO K., NAGAFUCHI ., SHODA H. **“Immune Profiling and Precision Medicine in Systemic Lupus Erythematosus”**. Cells, volume 8, 2019.

GRAMMER A., LIAO X, LIPSKYP P, PANTHER E, REILLY C, REN J. **“The Impact Of Protein Acetylation/Deacetylation on Systemic Lupus Erythematosus”**. International Journal of Molecular Sciences, publicação online, 2018.

PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. **The anti-inflammatory effect of exercise**. J Appl Physiol, v. 98, 2005.

RHEN T, CIDLOWSKI JA. **Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs**. N Engl J Med 2005;353:1711-23.

SILVA DE SOUZA A. W., et al. **Sistema imunitário: parte III. O delicado equilíbrio do sistema imunológico entre os pólos de tolerância e autoimunidade**. Rev. Bras. Reumatol. 50, dezembro, 2010.



OS EFEITOS DO ESTRESSE NO SISTEMA IMUNE: UMA REVISÃO DE LITERATURA

LETÍCIA VIEIRA PAZ SAMPAIO; AMANDA TOMAZ RODRIGUES; VITÓRIA GOMES ANDRADE; SILVIA FERNANDES RIBEIRO DA SILVA

INTRODUÇÃO: O estresse atinge mais de 90% da população mundial. Níveis elevados de estresse foram observados durante a pandemia da COVID-19, afetando a saúde mental da população, como também o sistema imunológico. **OBJETIVO:** Avaliar os efeitos do estresse no sistema imunológico. **METODOLOGIA:** O estudo foi realizado a partir de uma revisão de literatura incluindo artigos das bases de dados do PubMed. Foram selecionados artigos entre os anos 2017 e 2022, com as seguintes palavras-chave: estresse, imunidade, sistema imune. **RESULTADOS:** O estresse altera o eixo hipotálamo-pituitário-adrenal e o sistema nervoso autônomo, causando a liberação exacerbada de cortisol e de outros glicocorticóides, que inibem a transcrição de citocinas e a quimiotaxia de neutrófilos e eosinófilos, enfraquecendo a imunidade do organismo. O estresse psicológico agudo promove rápida mobilização de neutrófilos para a circulação, devido à sinalização noradrenérgica. Entretanto, quando o sistema imune é desafiado por um vírus, os resultados são diferentes. Indivíduos estressados expostos ao SARS-CoV-2 apresentam títulos virais mais altos, efeitos dependentes de corticosterona, mostrando que o estresse agudo durante a fase inicial da exposição viral prejudica a imunidade adaptativa. O estresse pode também alterar a composição da microbiota, prejudicando o seu papel na modulação das respostas imunes. Já no estresse crônico e no início da vida desregula as respostas imunes inatas e adaptativas, alterando o equilíbrio das citocinas em direção a um ambiente inflamatório. Outro fator importante é o aumento da resposta humoral em contrapartida à diminuição da imunidade celular, causando suscetibilidade às doenças autoimunes e alergias, associado ao aumento da produção e da circulação de radicais livres. Enfim, há diferenças entre as respostas ao estresse agudo e crônico, pois o agudo, por meio da epinefrina e dos corticosteróides, induz o recrutamento das células de defesa presente na circulação e, através do interferon-gama, aumenta a função das células natural killer, enquanto o crônico suprime esta resposta. **CONCLUSÃO:** O estresse prejudica a resposta imune por aumentar a atividade das glândulas adrenais, com liberação exacerbada de cortisol. É imperativo a compreensão desse fato, uma vez que o estresse em excesso desestabiliza o sistema imune, predispondo o organismo a infecções e a doenças.

Palavras-chave: Estresse, Imunidade, Sistema imune, Imunidade, Sistema imunológico.



AS EXACERBAÇÕES DOS PROCESSOS ALÉRGICOS NO PERÍODO GESTACIONAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

YURI CAMILO DE CARVALHO; STEFANY GOMES MACHADO; VICTORIA RODRIGUES
DURAND; RAWLLAN WESLLEY ALVES FELIPE

INTRODUÇÃO: Na gestação a cascata hormonal modula o metabolismo feminino para além do que envolve a manutenção do embrião/feto. As elevações de estrogênio, progesterona, prolactina e outros compostos passam a interagir com morbidades maternas preexistentes, como é o caso da alergia. Essa imunomodulação foi observada mais ativa no sistema respiratório e suas respectivas hipersensibilidades. Logo, os cuidados relacionados a gravidez em paciente atópica são importantes para o bem-estar materno-infantil, sendo a investigação sobre o resultado das mudanças hormonais imprescindíveis para reduzir danos. **OBJETIVOS:** Descrever a resposta fisiológica da exacerbação alérgica durante a floração hormonal gestacional. **METODOLOGIA:** Este estudo trata-se de uma revisão bibliográfica em que a pesquisa realizada utilizou as bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) a partir dos descritores “allergy”, “pregnancy” e “attenuation”, em uso do operador booleano “AND”. Os critérios de qualidade foram artigos que abordam as variáveis em estudo de amostragem com viés reduzido, além de randomização adequada. **RESULTADOS:** As elevações hormonais na gestação mostraram exercer efeitos para além da manutenção da prole. Estudos em animais demonstraram que o grupo tratado com deleções genéticas de receptores de estrogênio induziram inflamação das vias aéreas mediadas por linfócitos T CD4+ do subgrupo Th2, enquanto o grupo tratado com receptores de andrógeno atenuaram essa inflamação. Dessa forma, descreveu-se que os hormônios ovarianos estimulam os processos inflamatórios mediados por IL-17, citocina relacionada aos eventos ocorrentes em mucosas. Nos achados clínicos em humanos, observou-se piora no quadro clínico de gestantes asmáticas. Além disso, relatou-se aumento do fluxo sanguíneo nasal induzido por hormônio ovariano como fator desencadeador da rinite alérgica, tornando-se somativo à exacerbação da hipersensibilidade, uma vez que 80% dos casos de asma cursa com rinite alérgica. **CONCLUSÃO:** A bibliografia revisada mostrou relação entre a gestação e a exacerbação de alergias. As comparações dos processos inflamatórios entre grupos vivos de animais sob efeito hormonal feminino e masculino indicaram que houve imunomodulação do processo alérgico; no entanto, não foram suficientes para apontar mecanismos efetivos para desenvolver estratégias que minimizem danos e melhore a qualidade de vida das pacientes, sendo fundamental estudos prospectivos aprofundados sobre essa temática.

Palavras-chave: Alergia, Imunidade, Gravidez, Hormônios, Imunomodulação.



AS CONSEQUÊNCIAS DA BAIXA TAXA DE COBERTURA VACINAL CONTRA A POLIOMIELITE: REVISÃO DE LITERATURA

LUIZA CIOTTO VIANA; BRUNA FERREIRA ALKMIM; GIULIA COSTA VAL CAMARANO

INTRODUÇÃO: A poliomielite é uma doença com transmissibilidade elevada, causada pelo *Poliovírus*, com capacidade de invasão do sistema nervoso, causando paralisia total em poucas horas. A doença não possui tratamento específico e deve ser prevenida pela vacinação. **OBJETIVO:** Avaliar por meio de revisão de literatura o impacto causado pela redução da adesão à vacinação da poliomielite e suas consequências. **METODOLOGIA:** Foi adotado como método a revisão narrativa de literatura. As pesquisas foram realizadas nas bases de dados: MEDLINE/PubMed, LILACS e SciELO. Os termos usados para busca foram: “vacinação”, “poliomielite” e “endemia”, utilizando o operador lógico de pesquisa “AND”. Foram selecionados artigos em inglês e português com recorte temporal a partir do ano de 2020 a 2022. **RESULTADOS:** Após décadas de programas de vacinação a poliomielite foi eliminada em praticamente todo o mundo, porém, em fevereiro de 2022, na África, foi relatado um caso importado do Paquistão, e desde então a doença permanece endêmica nestes locais. Isso reflete em um sinal de alerta para avaliação da cobertura vacinal e para sua ampliação, pois somente a vacina evita a doença. No Brasil, o Programa Nacional de Imunização é referência pela sua abrangência e pelo pioneirismo na introdução de várias vacinas no calendário vacinal. Todavia, mesmo com a oferta universal de vacinas, o país está perdendo as altas taxas de cobertura vacinal desde 2015, atingindo os piores marcadores no período pandêmico. Além disso, desde 2019 nenhuma vacina do calendário infantil atingiu a meta estabelecida. Em 2020, o grupo alvo para poliomielite apresentou cobertura vacinal de 75,88%. Sendo assim, foi adotada a estratégia de multivacinação em 2022, que se justifica durante cenários de baixas coberturas vacinais e de reintrodução de doenças com objetivo de reduzir o número de não vacinados. **CONCLUSÃO:** A Sociedade Brasileira de Pediatria ressalta a importância da manutenção das elevadas taxas de cobertura vacinal e alerta para as autoridades implementarem estratégias para o aumento da cobertura. Além disso, deve-se restabelecer a confiança nas vacinas, para que haja menor chance de hesitação dos pais.

Palavras-chave: Cobertura vacinal, Endemia, Paralisia, Poliomielite, Vacinação.



RESPOSTA IMUNOLÓGICA À BACTÉRIA NEISSERIA GONORRHOEAE

VICTÓRIA MARIA RABELO LOPES; THAIRON GUILHERME DE SANTANA

INTRODUÇÃO: A *Neisseria gonorrhoeae*, gonococo, é uma bactéria diplococo gram-negativa responsável por causar a infecção sexualmente transmissível (IST) Gonorréia. Esse patógeno é restrito aos seres humanos, o qual consegue provocar infecções do trato urogenital, faringe e reto. Embora os indivíduos infectados produzam resposta imune antigonocócicas, constata-se que a maioria dessas respostas não confere imunidade protetora, logo o mesmo indivíduo apresenta-se suscetível a futuras infecções pela *Neisseria gonorrhoeae*. **OBJETIVOS:** Descrever os mecanismos de imunidade inata e adaptativa da bactéria *Neisseria gonorrhoeae* no ser humano. **METODOLOGIA:** Foi utilizada a base de dados MEDLINE (Via PubMed), para identificar quaisquer estudos sobre a resposta imunológica contra a bactéria *Neisseria gonorrhoeae* publicados entre 2013 e 2023. Os descritores utilizados foram escolhidos conforme a terminologia MESH: “gonorrhea” AND “immune response”, totalizando 172 artigos, dos quais 20 se enquadram no tema do presente artigo. **RESULTADOS:** Nos artigos selecionados foram mencionados os dois tipos de respostas imunológicas no organismo humano, a inata e a adaptativa. As células fagocíticas, macrófago e neutrófilos, são as protagonistas na primeira linha de defesa na imunidade inata contra bactérias invasoras. Essas células realizam internalização do patógeno em fagossomo e liberam espécies reativas de oxigênio e nitrogênio e enzimas proteolíticas, que podem resultar na eliminação da bactéria. Entretanto, estudos mostraram que essas células não são efetivas para eliminar a *N. gonorrhoeae*, sendo que o gonococo consegue sobreviver e suprimir a explosão oxidativa. No mecanismo de defesa adaptativo a resposta celular é mediada por linfócito T helper 17, que provoca inflamação localizada e recrutamento de neutrófilos. A humoral consegue produzir anticorpos contra os 6 principais antígenos da membrana externa (LOS; Proteínas I, II, III; Pili e Lip). Entretanto, apesar da existência desses mecanismos de defesa, muitos indivíduos são capazes de se reinfectar devido a capacidade da bactéria escapar das defesas imunes do hospedeiro, incluindo mudanças contínuas em sua estrutura antigênica de superfície. **CONCLUSÃO:** Fica evidente, portanto, que os mecanismos de defesa do organismo não são efetivos na promoção de resposta protetora e logo, contribui para a prevalência contínua dessa IST, bem como dificulta o desenvolvimento de uma vacina contra a bactéria.

Palavras-chave: Gonorrhea, Immune response, Bacterium, Immunology, Neisseria gonorrhoeae.



HANSENÍASE: CONTROLE E PREVENÇÃO NAS UNIDADES DE SAÚDE DE TEIXEIRA DE FREITAS - BA

ASLAN LIMA DA SILVA; SLOVIC RODRIGUES MELO

INTRODUÇÃO: Os sinais manifestados tipicamente em indivíduos infectados pelo bacilo de Hansen, são caracterizados como aspectos clínicos da hanseníase. Nesse caso, muitos processos estão relacionados a diferentes manifestações clínicas, desde manchas na epiderme a lesões neurológicas. O desconhecimento desses aspectos pode levar a um diagnóstico tardio, gerando mais complicações ao paciente além de aumentar a relação custo-efetividade no tratamento da enfermidade. Com a evolução da doença e devido ao tratamento o indivíduo pode ser acometido por reações hansenicas nas quais o acometimento depende do tipo de ataque imunológico e da doença. **OBJETIVO:** Este estudo teve como objetivo a análise do atendimento e compreensão de como são os tratamentos e informações para os indivíduos visando o controle e prevenção. o município de Teixeira de Freitas, que é leito do centro de especialidades na região do extremo sul baiano. **MATERIAIS E MÉTODOS:** As análises foram realizadas através de questionários aplicados de forma espontânea de junho a setembro de 2022, que tiveram em seu conteúdo indagações sobre o serviço de atendimento do SUS que é ofertado através dos ESF's e no Centro de tratamento da Hanseníase que é responsável pela continuidade do tratamento. O diagnóstico pode ser realizado nas unidades de saúde básica, porém, em caso de dúvida, são encaminhados ao Centro Especializado em Tratamento de Hanseníase que podem ser oriundos de encaminhamentos das ESF's ou de pacientes que procuram o centro espontaneamente. foram aplicados 100 questionários, desses, 72 pessoas são usuárias do serviço, 20 profissionais e 8 acompanhantes. **RESULTADOS :** No município existem profissionais capacitados para lidarem com os casos de hanseníase e verificação dos aspectos clínicos dos casos que estão em tratamento ou que possam surgir na região. **CONCLUSÃO:** que há necessidade de reciclagem através de treinamentos dirigidos a esses profissionais para receberem os indivíduos afetados e orientarem a população de forma satisfatória, que recebe os medicamentos para tratar a hanseníase e que um programa de acompanhamento durante as reações hansenicas é de extrema importância para a continuidade do tratamento.

Palavras-chave: Informacao, Hanseníase, Reacoes hansenicas, Educacao em saude, Tratamento.



PREVENÇÃO DO CÂNCER DE COLO DE ÚTERO A PARTIR DA VACINAÇÃO CONTRA HPV

SARA MARIA MAIA DANTAS

INTRODUÇÃO: O câncer de colo de útero é uma neoplasia maligna, que acomete a cervix uterina, sendo a quarta doença neoplásica mais prevalente no Brasil. A doença acomete mulheres, com idade entre 25 e 60 anos, sendo mais frequente em indivíduos com idade entre 30 e 39 anos e está relacionada a diversos fatores de risco, como tabagismo, início precoce da vida sexual, parceiros sexuais múltiplos e sexo sem preservativo, entretanto, o principal fator de risco envolvido no desenvolvimento do câncer de colo de útero, é a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV). A prevalência da infecção por HPV é alta, tanto a nível nacional, quanto mundial, levando a uma alta prevalência do câncer de colo de útero e dos óbitos em decorrência deste. **OBJETIVO:** Demonstrar a importância da vacina contra o HPV como forma de prevenção do câncer de colo uterino. **METODOLOGIA:** Esta é uma revisão bibliográfica, feita a partir da busca de literatura científica nas principais bases de dados, como PubMed, SciELO, BVS e Google Acadêmico, utilizando trabalhos científicos publicados a partir de 2019, incluindo estudos de caso e revisões bibliográficas, bem como livros de referência na área. **RESULTADOS:** A vacinação é o método mais eficiente de prevenção de doenças infectocontagiosas, como a infecção pelo HPV e no caso desta há vacinas profiláticas e terapêuticas. A inclusão da vacina contra HPV no calendário vacinal, administrada tanto nos homens quanto nas mulheres apresenta bons resultados, diminuindo em até 90% a incidência do HPV, principal agente envolvido no desenvolvimento da neoplasia, sendo uma medida eficaz para o controle do câncer de colo de útero **CONCLUSÃO:** O câncer de colo de útero é uma neoplasia altamente prevalente na população feminina Brasileira e o controle da infecção pelo HPV a partir da vacinação se mostra uma medida eficaz de prevenção da neoplasia.

Palavras-chave: Câncer, Colo de útero, Hpv, Vacinação, Neoplasia.



SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ, UM ERRO IMUNOLÓGICO E SUA CORRELAÇÃO COM A DENGUE

JOÃO PEDRO GUEDES CASTOR; ANTONIO VITOR BARBOSA MACÊDO; BEATRIZ CAMPELO MENDES; BEATRIZ MARTINS DE ALMEIDA; MILLENA RODRIGUES DE OLIVEIRA

INTRODUÇÃO: A Síndrome de Guillain-Barré (SGB), neuropatia parálitica grave, é uma possível complicação neurológica das arbovirose, como a dengue, que surge após uma falha no sistema imunológico padrão, danificando os nervos periféricos. A prevalência da dengue no Brasil é alta, sendo necessário uma maior análise da ocorrência de SGB decorrente do acometimento dessa virose. **OBJETIVOS:** Verificar, na literatura, a existência de correlação entre as respostas imunológicas exacerbadas decorrentes da SGB e as infecções pelo vírus da dengue (DENV). **METODOLOGIA:** Desenvolveu-se uma revisão bibliográfica narrativa, utilizando os descritores “Síndrome”, “Guillain-Barré”, “Dengue” e “Aedes aegypti”, nas plataformas PubMed e SciELO. Posteriormente, foram selecionados 12 artigos, nos idiomas inglês e português e destes foram utilizados os 7 mais relevantes à revisão. **RESULTADOS:** Observou-se a interação da SGB com infecções por dengue, devido à frequente manifestação da doença após seu contágio. Nesse contexto, apesar de não estar plenamente esclarecido, estudos indicam que as prováveis explicações bioquímicas para a correlação entre essas doenças são: o mimetismo molecular do DENV que promove o ataque autoimune sobre a mielina e axônios, além da alta liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral- α (TNF). Dessa forma, a SGB promove a desmielinização dos nervos periféricos, resultado do processo autoimune, apresentando-se como uma paralisia ascendente comumente simétrica e arreflexia, podendo, também, acarretar em problemas respiratórios e fraqueza muscular. Entretanto, o advento das terapias imunomoduladoras, a exemplo das imunoglobulinas intravenosas e do Plasma Exchange, auxiliou o prognóstico da SGB. **CONCLUSÃO:** Há fortes indícios que sustentam a SGB como uma das possíveis complicações de casos de dengue, devendo ser minuciosamente analisada, principalmente em países com incidência endêmica da arbovirose, como o Brasil. Ademais, a profilaxia ideal é o controle de casos de patologias que possam estimular o seu surgimento, a exemplo do combate ao vetor *Aedes aegypti*. Por fim, a correlação entre o desenvolvimento da SGB e um caso prévio de dengue permite um diagnóstico mais rápido e, como consequência, o início mais precoce do tratamento, evitando, assim, a ocorrência de um agravamento e sequelas futuras.

Palavras-chave: Dengue, Guillain-barré, Autoimune, Mimetismo, Mielina.



REVISÃO SOBRE O EFEITO ANTI-INFLAMATÓRIO E IMUNOMODULATÓRIO DOS MACROLÍDEOS EM DOENÇAS RESPIRATÓRIAS CRÔNICAS

LÍVIA TURCHETTI CHARTONE; LAURA COSTA ZAMPIER GONÇALVES E CASTRO;
LAYZA DE FARIA OLIVEIRA; TÁRSILA FERREIRA GUIMARÃES GOYATÁ

INTRODUÇÃO: Os macrolídeos são uma classe de antibióticos, que caracterizam-se por possuir um grande anel de lactona macrocíclica ao qual se liga um ou mais açúcares desoxi. Os antibióticos macrolídeos são capazes de estimular a morte bacteriana, por meio da inibição da biossíntese de proteínas das bactérias, bem como, promover a resolução da inflamação local. Recentemente, estudos evidenciaram os efeitos anti-inflamatórios dos macrolídeos, e sua propriedade imunomoduladora. **OBJETIVO:** Revisar dados que comprovem o efeito anti-inflamatório e imunomodulatório dos macrolídeos. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão bibliográfica direcionada a propriedade imunomoduladora dos macrolídeos nas doenças respiratórias. Assim, foram selecionados estudos nacionais e internacionais que contivessem os seguintes descritores em português: "antibióticos macrolídeos", "efeito anti-inflamatório dos macrolídeos", "macrolídeos em doenças respiratórias", e os descritores em inglês: "anti-inflammatory effects of macrolides", "antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections" e "macrolide antibiotics". Foram selecionados 11 artigos dos anos de 2001 a 2021. **RESULTADOS:** Evidencia-se que esses fármacos são capazes de inibir a produção e secreção de citocinas pró-inflamatórias e aumentar a secreção de citocinas anti-inflamatórias, melhorando a função dos macrófagos, além de reduzir a inflamação neutrofílica pulmonar. Além desses efeitos, os macrolídeos podem estimular a inativação do sistema imunológico, regular negativamente a inflamação, purificar o muco e impedir a formação do biofilme bacteriano. Diante disso, os macrolídeos têm sido vistos como considerável opção terapêutica contra doenças respiratórias crônicas, uma vez que, a maior parte dessas doenças cruzam com um quadro de exacerbação do processo inflamatório. Doenças como, asma, bronquiolite viral, fibrose cística, bronquiolite obliterante e a bronquiectasias, possuem entre si a característica de estimular, no organismo, um processo inflamatório crônico, e são as principais doenças respiratórias estudadas para a terapia a base de antibióticos macrolídeos. Portanto, a maioria dos estudos demonstram efeitos positivos, embora existam riscos para o desenvolvimento de resistência bacteriana, o que exige avaliação médica específica de cada caso, para que esse método se torne uma opção eficaz. **CONCLUSÃO:** Diante disso, com o crescente número de estudos acerca da classe dos macrolídeos, ratificou-se o efeito anti-inflamatório desse fármaco em doenças respiratórias crônicas, porém a indicação deve ponderar as individualidades de cada indivíduo.

Palavras-chave: Macrolídeos, Efeito anti-inflamatório, Doenças respiratórias crônicas, Propriedade imunomoduladora, Antibióticos.



ALTERAÇÃO DOS NÍVEIS DA PROTEÍNA C REATIVA NA INFLAMAÇÃO AGUDA E NO CÂNCER

GABRIELLA GOTARDO AGUIAR GURGEL; SAMIRA BELISÁRIO PAIXÃO; REBECA SOARES MACEDO; JOÃO PEDRO MAGALHÃES SARAIVA; SILVIA FERNANDES RIBEIRO DA SILVA

INTRODUÇÃO: A Proteína C- Reativa (PCR) é uma proteína pentamérica (pPCR) de fase aguda, cujos níveis sanguíneos se alteram no dano tecidual e na resposta inflamatória. **OBJETIVO:** Analisar o papel das isoformas da PCR na inflamação aguda e no câncer. **METODOLOGIA:** Estudo exploratório e transversal, cujos dados foram obtidos a partir da revisão de artigos das bases de dados Pubmed e SciELO entre 1999 e 2022. Foram usadas as palavras-chave: C-reactive protein, acute inflammation, isoforms. **RESULTADO:** A PCR funciona como receptor de reconhecimento de padrão. A ligação das subunidades da pPCR à fosfocolina ativam as células endoteliais, as plaquetas, os leucócitos e a via clássica do complemento (C1q), intensificando a resposta inflamatória aguda, com consequente aumento dos seus níveis plasmáticos. A indução da transcrição do gene da PCR ocorre principalmente nos hepatócitos em resposta a citocinas pró-inflamatórias, especialmente a IL-6. A PCR estimula a produção de citocinas pró-apoptóticas e mediadores inflamatórios, incluindo a IL-1 β , TNF α e espécies reativas de oxigênio. Altas concentrações plasmáticas de PCR são encontradas em algumas infecções bacterianas, com aumento de até 1.000 vezes, e após dano tecidual grave, como no trauma e no câncer progressivo, com aumento de cerca de 1 μ g/mL para mais de 500 μ g/mL dentro de 24 a 72 horas. Porém, quando o estímulo termina, os valores de PCR normalizam. Os níveis de PCR em pacientes com tumores malignos são mais elevados do que nos tumores benignos, podendo estar associado a um pior prognóstico. Estudos têm mostrado que a PCR monomérica (mPCR), derivada da forma pPCR, possui bioatividade anti-inflamatória superior à da pPCR, funcionando como reagente chave na inflamação aguda e na prevenção do crescimento tumoral. Assim, a pPCR elicit uma forte resposta anti-inflamatória somente após a sua mudança conformacional, no qual a mPCR torna-se biologicamente ativa *in vivo* como agente anti-inflamatório e anticâncer. **CONCLUSÃO:** Os níveis de PCR aumentam durante infecções, doenças inflamatórias e câncer. Porém, o papel preciso das suas isoformas permanece desconhecido. Investigações são necessárias para se determinar os efeitos de cada isoforma em distintos processos celulares durante o desenvolvimento da doença.

Palavras-chave: C-reactive protein, Acute inflammation, Isoforms, Il-6, Tnf.



CORRELAÇÃO ENTRE VITILIGO E ESCLERODERMIA E A DIFICULDADE DO DIAGNÓSTICO: RELATO DE CASO

ROSEMEIRE BUENO; ISABELA FERREIRA MONTEIRO; LETÍCIA CORDEIRO MARTINS;
ELIANE APARECIDA OLIVEIRA CALEGARE DE ALMEIDA

INTRODUÇÃO: O vitiligo é caracterizado pela presença de máculas esbranquiçadas na pele, resultado de uma despigmentação resultante de uma desordem melanocítica da epiderme. Os melanócitos diminuem consideravelmente ou perdem sua função, provocando lesões hipocrômicas ou acrômicas que evoluem progressivamente. Já a esclerodermia é uma patologia autoimune, com evolução crônica na qual ocorre esclerose progressiva do tecido conjuntivo e alterações na microcirculação, podendo apresentar acometimento localizado ou sistêmico. **OBJETIVO:** Relatar um caso de vitiligo em concomitância a esclerodermia em uma paciente do sexo feminino de 29 anos, demonstrando a dificuldade do diagnóstico. **RELATO DE CASO:** Aos 24 anos de idade, a paciente foi diagnosticada com vitiligo e no mesmo período foram identificadas alterações nos níveis de TSH, indicando o diagnóstico de hipotireoidismo. Aos 27 anos, apresentou agravamento do quadro clínico, com sintomas característicos da esclerodermia, tais como espessamento de pele nos dedos, com esclerodactilia, microstomia, rigidez nas articulações metacarpofalangeanas e o Fenômeno de Raynaud, sendo a patologia confirmada pelo reumatologista. **DISCUSSÃO:** O diagnóstico destas patologias expôs dificuldade, devido aos níveis de auto anticorpos sem alterações expressivas e a necessidade de realizar um diagnóstico diferencial, com auxílio da biópsia. A esclerodermia não possui um marcador específico que comprove a patologia, sendo necessário exame físico assertivo e biópsia. A biópsia realizada na paciente descreveu a ectasia capilar na derme superior, uma anormalidade que também é frequentemente observada nas análises da capilaroscopia de outros pacientes portadores da doença, sendo um fator importante para o diagnóstico final. Esses procedimentos acarretaram o atraso do diagnóstico, sendo um período de dois anos para o vitiligo e de cinco anos para a esclerodermia, o que ocasionou à paciente sentimentos de angústia e frustração, devido à espera de tratamento ideal que amparasse o seu quadro clínico e permitisse o decréscimo dos sintomas. Por se tratar de uma associação rara, há escassez de literatura sobre a presença simultânea de vitiligo e esclerodermia em um único paciente. **CONCLUSÃO:** Dessa forma, é de suma importância o desenvolvimento de métodos para o diagnóstico precoce de patologias autoimunes, a fim de reduzir a morbimortalidade associada às doenças.

Palavras-chave: Vitiligo, Esclerodermia, Autoimune, Diagnóstico, Relato de caso.



CÉLULA NK: COMO ELA SABE QUANDO DEVE OU NÃO ATACAR UMA CÉLULA DO ORGANISMO

LIGIA CRESTON ALDIGUERI ARRUDA; LEONARDO BRITO DE SOUZA; EMÍLIA NOGUEIRA MENDES; ANA LÍVIA FELIPE DIAS; SILVIA FERNANDES RIBEIRO DA SILVA

INTRODUÇÃO: As células Natural Killer (NK) desempenham importante papel na defesa inicial contra patógenos. Estudos mostram que a diminuição destas células na infecção pelo SARS-CoV-2 predispõe o paciente a desfechos graves. **OBJETIVO:** Compreender como a célula NK diferencia uma célula saudável de uma célula infectada por vírus. **METODOLOGIA:** Estudo exploratório e transversal, com dados obtidos a partir da revisão de artigos das bases de dados Pubmed e SciELO entre 1999 e 2022, usando as seguintes palavras-chave: natural killer, SARS-CoV-2, immune response, viral infection. Cinco artigos foram selecionados. **RESULTADOS:** Diferentemente dos linfócitos da imunidade adaptativa, as células NK interagem com uma célula por meio da ligação de seus receptores de ativação e inibição presentes na superfície, com os respectivos ligantes expressos na célula-alvo. Se a célula estiver saudável, os sinais oriundos dos dois receptores (ativador e inibidor) da célula NK encontram-se em equilíbrio ou predomina o da inibição, inativando-a e evitando o ataque à célula saudável. Em geral, a ligação do receptor ativador (NKp46, NKp30 ou NKp44) estimula a função citotóxica da célula NK. Porém, quando o receptor inibidor (KIR) interage com o ligante na célula saudável (MHC I), a ação citotóxica da célula NK é inibida. Quando a célula está infectada pelo SARS-CoV-2 ou HIV, a expressão do MHC I pode não ocorrer, os sinais inibitórios não são acionados e a célula NK que se encontra ativada destrói a célula infectada pela liberação de perforinas e granzimas B. No contexto de um transplante alogênico, quando o receptor inibidor da célula NK interage com o MHC I do doador, não há inibição e a célula NK ativada medeia a rejeição do órgão transplantado. As células NK expressam também receptores Toll like que, após interagir com produtos bacterianos ou virais na presença de citocinas inflamatórias, induzem potente ativação da célula NK. **CONCLUSÃO:** A eficácia da atividade da célula NK no combate ao SARS-CoV-2 foi bem documentada. Porém, faz-se necessário uma melhor compreensão do funcionamento dos receptores ativadores e inibidores para possibilitar a investigação de novos imunoterápicos que possam melhorar a ativação das células NK durante as infecções virais graves.

Palavras-chave: Natural killer, Sars-cov-2, Immune response, Viral infection, Mhc i.



CONSEQUÊNCIAS DO DIAGNÓSTICO TARDIO DE IMUNODEFICIÊNCIA COMUM VARIÁVEL: RELATO DE CASO

BEATRIZ CAMPELO MENDES; JOÃO PEDRO GUEDES CASTOR; MILLENA RODRIGUES DE OLIVEIRA; ANTONIO VITOR BARBOSA MACÊDO; BEATRIZ MARTINS DE ALMEIDA

INTRODUÇÃO: A Imunodeficiência Comum Variável (ICV) é uma doença congênita definida por um quadro de hipogamaglobulinemia, caracterizada por baixos níveis séricos de anticorpos, gerando quadros recorrentes de infecção no trato respiratório, doença inflamatória crônica do trato intestinal, neoplasias e doenças autoimunes. **OBJETIVO:** Apresentar repercussões da ICV e as consequências de um diagnóstico tardio. **RELATO DE CASO:** G.V.N.M, feminino, 52 anos, recebeu diagnóstico de ICV após a detecção de infecções recorrentes, destacando-se a herpes, a qual teve como complicação uma encefalite herpética, resultando na internação da paciente em uma unidade de tratamento intensivo. Ademais, apresentou, também, um caso de pneumonia grave, condição clínica característica de pacientes portadores de ICV. Nesse sentido, observa-se os seguintes exames: Tipagem de subpopulações de linfócitos (L): LT citotóxicos/supressores - CD8 - percentual 37% e absoluto 322,6/mm³; Relação de CD4/CD8 percentual 1,1%; LT Ativador- CD3 percentual 77,6% e absoluto 676,7 mm³; LT auxiliares - CD4 percentual 39,8% e absoluto 347,1/ mm³; LB-CD19 percentual 9% e absoluto 78,5 mm³. Além das imunoglobulinas IgA < 15 mg/dl; IgM 17 mg/dl; IgG 337 mg/dl e Complemento C3- 131 mg/dl. Logo, ela se enquadra no tratamento via administração de imunoglobulinas e recebe 500 mg/kg/dia, sem complicações após acompanhamento especializado. **DISCUSSÃO:** A paciente apresenta critérios que sugerem ICV, como infecções virais de repetição, a exemplo da herpes, bem como uma pneumonia por ano. As células B de memória IgM+IgD+CD27+ são críticas na defesa contra bactérias encapsuladas, posto que pacientes com baixa contagem deste tipo celular apresentam um aumento na incidência de infecções por *Streptococcus pneumoniae*, como neste caso, além de uma resposta reduzida a imunização contra pneumococos e dano pulmonar progressivo. Outrossim, destaca-se que a paciente recebeu o diagnóstico de ICV tardiamente, resultando na sua internação em estado grave, além de uma demora na obtenção do tratamento, acarretando impactos a sua qualidade de vida. **CONCLUSÃO:** Portanto, há necessidade de mais integração entre os serviços de saúde, a fim de possibilitar um maior intercâmbio de informações, um diagnóstico precoce em casos de doenças que requerem evidências a longo prazo para confirmação do quadro, como a ICV, e um tratamento que forneça uma melhor qualidade de vida.

Palavras-chave: Imunodeficiência comum variável, Encefalite herpética, Pneumonia, Imunoglobulinas, Linfócitos.



TOXOPLASMOSE: UMA DOENÇA DE DIFÍCIL DIAGNÓSTICO

DAVI PONTES GURGEL; GUSTAVO CAMPOS DE ARAÚJO; AMANDA SANTIAGO MOURA; AMANDA VIANA FERREIRA; SILVIA FERNANDES RIBEIRO DA SILVA

RESUMO

O presente artigo descreve uma revisão bibliográfica acerca da temática *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*), mostrando seu ciclo de vida, seus hospedeiros, sintomatologia, consequências da infecção por esse protozoário em pacientes imunocomprometidos e gestantes, além de contemplar os testes sorológicos e moleculares para identificar a infecção. **Objetivo:** conhecer os testes diagnósticos e como interpretá-los nas diferentes fases da infecção pelo *T. gondii*. **Materiais e Métodos:** foi realizada uma revisão bibliográfica de 25 artigos publicados nas plataformas PubMed e Scielo. **Resultados:** há vários testes laboratoriais utilizados para a identificação da infecção pelo *T. gondii*, como os testes sorológicos que detectam anticorpos IgM, IgG, IgA e IgE, e os moleculares que detectam os antígenos. Além disso, o presente resumo expandido também menciona estudos que realizaram testes em grupos específicos, como em pacientes com diferentes tipos de neoplasias hematológicas e em mulheres gestantes. **Conclusão:** todos os testes abordados estão suscetíveis a falhas. Em função disso, faz-se necessário da combinação testes para que o diagnóstico da doença seja feito com eficiência e precisão. Há evidências das consequências negativas da infecção pelo *T. Gondii* em pessoas imunocomprometidas e em gestantes, reforçando, nesses contextos, que a utilização de um único teste pode ser insuficiente para o diagnóstico.

Palavras-chave: *Toxoplasma gondii*; Infecção; Teste sorológico; Hospedeiro, Parasita

1 INTRODUÇÃO

A toxoplasmose é uma doença zoonótica de distribuição mundial, causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, que é intracelular obrigatório e apresenta ciclos de vida em diferentes organismos. A fase sexuada do seu ciclo ocorre nos seus hospedeiros definitivos da família *Felidae* (felinos domésticos e selvagens). Porém, a fase assexuada ocorre em vários vertebrados (aves e mamíferos) considerados os hospedeiros intermediários. A infecção do homem pode ocorrer pela ingestão de oocistos presentes em alimentos mal higienizados e pelo consumo de carne crua ou mal passada contendo cistos. A infecção pode ocorrer também por via congênita ou por transplante de órgãos.

A prevalência da infecção varia entre as regiões, sendo os países tropicais os mais afetados. Em escala mundial, estima-se que nasçam de 1 a 10 crianças infectadas pelo *T. gondii* para cada 10.000 nascidos. No Brasil, uma em cada três pessoas tem a doença e nas gestantes foi determinado uma soropositividade de 59,8%, com aumento da soropositividade com aumento da idade da mãe. No entanto, esses dados epidemiológicos, particularmente no Brasil, são escassos.

Na maioria das vezes, a infecção primária pode ser assintomática em pacientes saudáveis, podendo ser grave em pacientes imunocomprometidos e em gestantes, porque o *T.*

gondii tem a capacidade de atravessar a barreira placentária e causar doenças ao concepto, como a coriorretinite, hidrocefalia e microcefalia. Em geral, os sintomas incluem dor de cabeça e garganta, manchas avermelhadas espalhadas pelo corpo, febre, confusão mental, esplenomegalia, hepatomegalia, linfonomegalia, convulsões, perda da coordenação motora, problemas de audição e retina. A infecção aguda se dá pela invasão das células do hospedeiro pelos taquizoítos. Porém, a infecção crônica ocorre em decorrência da reativação de cistos presentes nos tecidos que liberam bradizoítos, causando inflamação e destruição tecidual. Muitas vezes, tanto na infecção aguda como na crônica, as consequências podem ser graves, devido ao alojamento de cistos dormentes durante toda a vida do indivíduo em regiões como o cérebro, retina, músculos e pulmão.

A detecção do protozoário pode ser feita pelo isolamento do parasita ou pelo exame histológico, mas são exames de longa duração. Atualmente, o diagnóstico mais eficiente é feito pela detecção de anticorpos IgM e IgG específicos contra o protozoário pelos testes sorológicos. Porém, há vários tipos de testes sorológicos disponíveis e muitos deles apresentam diferentes especificidades e sensibilidades, resultando em exames falso-positivos. Como consequência, a realização de um único teste sorológico não é suficiente para um diagnóstico preciso. Diante desses fatos, a presente revisão bibliográfica objetiva conhecer os testes diagnósticos e como interpretá-los nas diferentes fases da infecção pelo *T. gondii*.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica, seguindo os seguintes passos: 1) Definição do tema abordado; 2) Pesquisa e seleção de artigos científicos; 3) Análise das informações coletadas; e 4) Apresentação das conclusões obtidas. Inicialmente foi estabelecido o objetivo principal da pesquisa para em seguida se iniciar a busca por textos científicos que explorem as nuances do assunto selecionado. Para isso, foi utilizada as plataformas PubMed e Scielo, utilizando os termos “*Toxoplasma gondii* IgG and IgM”, “*Toxoplasma gondii*”, “*Toxoplasmosis and diagnosis*”, sem restrição de idiomas. Foram selecionadas 25 referências para nosso estudo. Após uma leitura individual, os dados analisados foram compartilhados entre os integrantes do presente estudo no Google Docs, buscando informações sobre como se faz o diagnóstico e a interpretação sorológica da infecção pelo parasita *T. gondii*.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O diagnóstico clínico da toxoplasmose é de difícil pois exige que o examinador esteja atento aos possíveis sinais e sintomas que podem ser associados a doença. A infecção aguda em pacientes imunocompetentes pode se manifestar com febre, calafrios, dores de cabeça, faringite, mialgias, erupção cutânea ou hepatoesplenomegalia. Essa busca não é suficiente se for restrita ao quadro clínico, pois a maioria desses pacientes infectados são assintomáticos, necessitando a realização de testes laboratoriais que garantam a detecção do patógeno.

Atualmente não há consenso acerca de qual método é mais eficaz para identificar a infecção pelo *T. gondii*. Com isso, utiliza-se a combinação de métodos com alta sensibilidade e especificidade, que ofereçam uma detecção mais precisa e possibilite um diagnóstico dos diferentes tipos de infecção. Um estudo realizado em São Paulo analisou os métodos para diagnóstico laboratorial de toxoplasmose e comparou os testes sorológicos (ELISA e o ELFA) e os moleculares (cPCR, Nested PCR e qPCR). Os autores mostraram que o ELISA apresentava maior sensibilidade e o ELFA melhor especificidade. Para os testes moleculares, a PCR em tempo real, utilizando o gene 16S rRNA, foi a mais sensível, porém menos específica do que o JW62/63 e nested-PCR, utilizando o primer B22/23.

A interpretação dos resultados dos testes sorológicos ocorre da seguinte forma: (não reagente

(-); reagente (+).

IgG (-) e IgM (-)	Ausência de infecção ou Infecção muito recente.
IgG (-) e IgM (+)	Infecção Aguda, mas geralmente significa um falso positivo. Sendo necessário a realização de um novo teste com 2 semanas para a comprovação
IgG (+) e IgM (-)	Infecção Crônica, geralmente maior que 1 ano
IgG (+) e IgM (+)	Sugestivo de Infecção recente, a confirmação é feita com o teste de avidéz

Shawa e colaboradores (2022) analisaram os testes sorológicos e moleculares de pacientes com neoplasias hematológicas, como leucemia mieloide aguda e crônica, e leucemia linfóide aguda e crônica, sendo que a maioria dos pacientes (75%) estavam em quimioterapia citotóxica. Os autores mostraram que, como os marcadores utilizados nos testes sorológicos são anticorpos IgG e IgM anti-*T. Gondii*, nesses pacientes imunocomprometidos a detecção desses anticorpos não tem uma boa aplicação, uma vez que a produção de anticorpos nesses indivíduos é reduzida, ou pode ainda se tratar de uma infecção aguda precoce. Em comparação ao grupo controle, esses pacientes hematológicos apresentaram uma menor concentração de IgG. Entretanto, em 32,5% dos casos, o DNA do parasita foi identificado pelo PCR. Já entre os saudáveis esse número foi de 2%.

A detecção direta do *T. gondii* pode ser feita no início da parasitemia, durante a sua reativação ou em imunocomprometidos sem sintomas, porém não é possível diferenciar se o parasita já foi combatido pelo sistema imune ou se ainda está vivo. Na pesquisa em questão, 94% das pessoas saudáveis eram soropositivas, mas em 63,3% pacientes a PCR deu negativa. Assim, vale ressaltar que a negatividade da PCR não necessariamente exclui a doença em sua forma ativa, como também uma PCR positiva pode ocorrer em um indivíduo soronegativo, como foi evidenciado em dois pacientes imunocomprometidos do estudo. Diante desses achados, torna-se evidente que o melhor diagnóstico deve ser composto pela combinação de testes sorológico e moleculares, uma vez que a imunodeficiência limita a detecção de anticorpos pelos métodos sorológicos.

Outra população de grande importância para se avaliar é a de gestantes, uma vez que o feto é gravemente afetado pela infecção materna. O acometimento neonatal é diagnosticado através da constatação da presença de anticorpos IgG, IgA, IgM, IgE ou ainda pela presença do próprio parasita. Sabe-se que o anticorpo IgM pode ser detectado em duas semanas após a infecção e tem seu pico de produção por volta de um mês de infecção. Em seguida, ocorre uma diminuição da sua taxa de produção até se tornar zerada dentro de 6 a 9 meses. Vale ressaltar que anticorpo IgM não atravessa a placenta e, portanto, é considerado um importante marcador de infecção fetal. Já o anticorpo IgG, apresenta pico de detecção dentro de uma a duas semanas, mas continuam sendo detectados por toda a vida, podendo ser transferidos via placenta. Souza e colaboradores (2022) levaram em consideração esses detalhes e avaliaram o uso do teste de avidéz de anticorpos IgG em recém-nascidos. Esse estudo constatou que dos 177 pares de amostras coletadas (sangue periférico e do teste do pezinho), todas as amostras foram negativas para IgM e em 94,4% dos casos os resultados do sangue periférico e do sangue do teste do pezinho foram concordantes. Em relação a IgG, em 167 pares de amostras foram detectados anticorpos IgG específicos contra o *T. gondii*, e, em 163 casos os anticorpos apresentaram alta avidéz (indicando uma infecção congênita) e, em 4 casos baixa avidéz (indicativo de infecção recente). Posteriormente, foram confirmadas duas amostras de baixa avidéz como resultantes de infecção congênita, por meio de outra técnica, a de Western Blot. Por fim, os autores concluíram que o teste de avidéz de IgG contribui de forma eficiente para a identificação

precoce da infecção congênita, pois em 50% das amostras de gestantes que apresentavam anticorpos de baixa avidéz foi possível a detecção de transmissão de mãe para filho durante a gravidez. Essa constatação é de suma importância, uma vez que 70% dos casos de toxoplasmose congênita são assintomáticos no recém-nascido e as possíveis complicações apresentadas no conceito são a coriorretinite, hidrocefalia, calcificações intracranianas e proteinorraquia. Além disso, sabe-se que as amostras do recém-nascido podem ser coletadas durante o teste do pezinho, amplamente disponibilizado pelo SUS.

A cinética dos anticorpos utilizados para o diagnóstico da toxoplasmose gestacional e da toxoplasmose congênita é mostrada abaixo.

TIPO VIRAGEM SOROLÓGICA CARACTERÍSTICAS

Gestacional	IgM - positiva 5 a 14 dias após infecção	IgM - pode permanecer 18 meses ou mais. Não deve ser usado como único marcador de infecção aguda. Em geral, não está presente na fase crônica, mas pode ser detectado com títulos baixos (IgM residual).
Gestacional	IgA - positiva após 14 dias da infecção	IgA - detectável em cerca de 80% dos casos de toxoplasmose, e permanece reagente entre três e seis meses, apoiando o diagnóstico da infecção aguda.
Gestacional	IgG - aparece entre 7 e 14 dias; seu pico máximo ocorre em aproximadamente 2 meses após a infecção.	IgG - declina entre cinco e seis meses, podendo permanecer em títulos baixos por toda a vida. A presença da IgG indica que a infecção ocorreu.
Congênita	IgM ou IgA maternos não atravessam barreira transplacentária	IgM ou IgA - a presença confirma o caso, mas a ausência não descarta. IgA - útil para identificar infecções congênicas.
Congênita	IgG materno atravessa a barreira transplacentária	IgG - deve-se acompanhar a evolução dos títulos de IgG no primeiro ano de vida.

Fonte: BRASIL, 2014; MITSUKA-BREGANÓ, 2010.

Ainda sobre a detecção da infecção fetal pelo *T. gondii*, mesmo nos indivíduos imunocompetentes, como a infecção é autolimitada e assintomática, ainda é possível ocorrer a transmissão vertical. Um estudo realizado com 1317 mulheres mostrou que 607 (46,1%) participantes apresentavam anticorpos IgG anti-*T. gondii*. Nesse grupo, foram realizados testes para detectar anticorpos IgM e IgA. Na maioria (n=549/607) das mulheres testadas os resultados foram negativos para ambos os anticorpos, concluindo que 90,4% desse grupo teve o diagnóstico de infecção crônica. Porém, em 6 (0,99%) casos foram positivos para ambos os anticorpos, mas em 4 (0,66%) a IgM deu negativa e a IgA positiva (Mihu *et al.*, 2022). Esse estudo mostrou que o rastreamento mediante a detecção somente de IgG e IgM pode ser insuficiente no caso de evidente positividade para ambos os testes, pois a IgM detectada pode persistir por longo prazo, o que prioriza a realização do teste IgA anti-*T. gondii* para aprimorar a taxa de detecção de uma toxoplasmose adquirida, apesar deste teste não ser realizado frequentemente com finalidade de triagem.

4 CONCLUSÃO

A infecção pelo *T. gondii* pode trazer consequências negativas para os indivíduos, principalmente, para os imunocomprometidos ou gestantes, após uma infecção aguda ou a partir da reativação de uma infecção passada. Vários testes sorológicos e moleculares foram desenvolvidos a fim de promover a detecção precoce do parasita e o combate a infecção de forma mais eficiente possível. Contudo, a utilização de apenas um único tipo de teste laboratorial não é o suficiente para validar a infecção pelo parasita, haja vista que pode se tratar de uma infecção passada ou recente. Assim, faz-se necessário a combinação de testes sorológicos que possam garantir um diagnóstico eficaz da infecção pelo *T. gondii*.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de notificação e investigação: Toxoplasmose gestacional e congênita. 2018.

CIENTÍFICO, C., MIRALHA, A. L. Toxoplasmose congênita. Sociedade Brasileira de Pediatria. 2020.

COOK, A. J. C. et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control studyCommentary: Congenital toxoplasmosis—further thought for food. *Bmj*, v. 321, n. 7254, p. 142-147, 2000.

CHUANG, Y.C. et al. Congenital toxoplasmosis in a neonate with significant neurologic manifestations. *Journal of the Formosan Medical Association*, v. 4, n. 111, p. 232-233, 2012.

DRAPAŁA, D.; HOLEC-GĄSIOR, L. ; KUR, J. New recombinant chimeric antigens, P35-MAG1, MIC1-ROP1, and MAG1-ROP1, for the serodiagnosis of human toxoplasmosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 82, n. 1, p. 34-39, 2015.

FATOOHI, A. F. et al. Heterogeneity in cellular and humoral immune responses against *Toxoplasma gondii* antigen in humans. ***Clinical & Experimental Immunology***, v. 136, n. 3, p. 535-541, 2004.

GAY-ANDRIEU, F. et al. Comparative evaluation of the ARCHITECT Toxo IgG, IgM, and IgG Avidity assays for anti-*Toxoplasma* antibodies detection in pregnant women sera. *Diagnostic microbiology and infectious disease*, v. 65, n. 3, p. 279-287, 2009.

GAZZONIS, A.L. et al. *Toxoplasma gondii* infection in raptors from Italy: Seroepidemiology and risk factors analysis. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, v. 60, p. 42-45, 2018.

GREIGERT, V. et al. When biology supports clinical diagnosis: review of techniques to diagnose ocular toxoplasmosis. ***British Journal of Ophthalmology***, v. 103, n. 7, p. 1008-1012, 2019.

MARICONDI, W. Testes sorológicos - considerações para a correta interpretação. In: Testes sorológicos – considerações para a correta interpretação. [S. l.]. Disponível em:

<https://www.labmaricondi.com.br/blog/testes-sorologicos-consideracoes-para-a-correta-interpretacao/>. Acesso em: 22 jan. 2023.

MYJAK, P. Efficient production of the *Toxoplasma gondii* GRA6, p35 and SAG2 recombinant antigens and their applications in the serodiagnosis of toxoplasmosis. *Acta Parasitol*, v. 50, n. 3, p. 249-54, 2005.

KHURANA, S; BATRA, N. Toxoplasmosis in organ transplant recipients: Evaluation, implication, and prevention. *Tropical Parasitology*, v. 6, n. 2, p. 123, 2016.

LAFORET, C. K. et al. *Toxoplasma gondii* seroprevalence in extensively farmed wild boars (*Sus scrofa*) in Denmark. *Acta Veterinaria Scandinavica*, v. 61, n. 1, p. 1-4, 2019.

MADIREDDY, S. ; CHACON, E D. R; MANGAT, R. Continuing Education Activity.

MENG, Q.F. et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection and variables associated with seropositivity in donkeys in eastern China. *Parasite*, v. 25, 2018.

MIHU, A. G. Screening for the Detection of *Toxoplasma gondii* IgG, IgM and IgA in Females of Reproductive Age from Western Romania. *Life*, v. 12, n. 11, p. 1771, 2022.

MOLAN, A. et al. Global status of *Toxoplasma gondii* infection: systematic review and prevalence snapshots. *Trop Biomed*, v. 36, n. 4, p. 898-925, 2019.

MURATA, F.H.A. et al. Evaluation of serological and molecular tests used to identify *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women attended in a public health service in São Paulo state, Brazil. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, v. 89, n. 1, p. 13-19, 2017.

SHAWA, T.M. et al. Serological and molecular detection of *Toxoplasma gondii* infection in patients with hematological malignancies. 2022.

SIMON, L. et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii*: analysis of false-positive IgG results and implications. *Parasite*, v. 27, 2020.

SOUZA, J.Y. de et al. IgG Avidity in Samples Collected on Filter Paper: Importance of The Early Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 43, p. 887-893, 2022.

TSIROUKI, T. et al. A focus on the epidemiology of uveitis. *Ocular immunology and inflammation*, v. 26, n. 1, p. 2-16, 2018.

VILLAGRA-BLANCO, R. et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* infections and associated factors in sheep from Costa Rica. *Parasite Epidemiology and Control*, v. 4, p. e00085, 2019.

WANG, X et al. Seroprevalence and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection in domestic raccoon dogs in four provinces in northern China. *Microbial pathogenesis*, v. 128, p. 136-138, 2019.

ZHANG, X.X et al. Seroprevalence and related factors of *Toxoplasma gondii* in pigeons intended for human consumption in Northern China. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, v. 19, n. 4, p. 302-305, 2019.



IMUNOPROTEÇÃO CONFERIDA POR VACINAÇÃO DA HEPATITE B PARA BIOSSEGURANÇA DA EQUIPE DE ENFERMAGEM DA ATENÇÃO BÁSICA E HOSPITALAR

ANTONIO SILVA NETO; DIEGO AUGUSTO LOPES OLIVEIRA

INTRODUÇÃO: A hepatite B é uma doença infectocontagiosa, sexualmente transmissível, viral e imunoprevenível, de importância mundial devido a sua prevalência e complicações. A transmissão parenteral é a de maior risco para profissionais de saúde e especialmente os da enfermagem, expostos constantemente, seja nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) ou nos hospitais. A vacina de combate a Hepatite B compõe uma importante estratégia de prevenção à infecção e suas repercussões. **OBJETIVOS:** Apontar a proteção garantida mediante a vacinação contra a hepatite B para profissionais de enfermagem da atenção primária e secundária à saúde. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão integrativa, realizada por meio de artigos e monografias disponíveis na íntegra, como base de dados a BVS e LILACS, no idioma português, inglês e espanhol, tendo 6 estudos como amostra final, entre os períodos de 2018 a 2022, através dos descritores: Imunidade, Vacinação, Hepatite B, Enfermagem. **RESULTADOS:** A infecção pela hepatite B apresenta diversas formas de transmissão (sexual, parenteral e vertical) do vírus da Hepatite B (HBV), de forma sintomática ou assintomática, podendo evoluir para danos severos ao fígado como cirrose ou neoplasia hepática. Normas de biossegurança visam garantir prevenção ocupacional aos trabalhadores que atuam direta ou indiretamente com riscos relacionados ao trabalho, para os profissionais da enfermagem (enfermeiros, técnicos e auxiliares), a transmissão parenteral representa uma ameaça a quem manipula e descarta objetos perfurocortantes em contato com pacientes, que ocorre tanto na atenção básica como na hospitalar por meio de: agulhas para vacinação e administração de medicamentos, contato com fluidos e líquidos corporais e realização de procedimentos invasivos. A vacina para hepatite B (anti-HBs) é disponibilizada pelo Programa Nacional de Imunização (PNI) em doses de 0, 6 e 12 meses, profissionais de enfermagem com o esquema vacinal completo podem adquirir imunidade ao vírus, sendo essencial teste pós-vacinação anti-HBs para confirmação da imunoproteção pela vacina, e assim, reduzir a suscetibilidade de risco biológico nos setores de atenção à saúde. **CONCLUSÃO:** A vacina anti-HBs pode ser adquirida pelo PNI e se caracteriza como principal forma de prevenir a infecção do vírus HBV nos profissionais de enfermagem na atenção primária e secundária à saúde.

Palavras-chave: Imunidade, Vacinação, Hepatite b, Enfermagem, Atenção à saúde.



ARTRITE ENTEROPÁTICA: MANIFESTAÇÃO EXTRAINTestinal MUSCULOESQUELÉTICA DAS DOENÇAS INFLAMATÓRIAS INTESTINAIS

JANAYRA ALVES BRITO; MARIA RITA XIMENES CORDEIRO; YNGRID RIBEIRO
BERTOLDO

RESUMO

Introdução: As doenças inflamatórias intestinais(DIIs) são representadas pela Doença de Crohn(DC) e pela Retocolite Ulcerativa (RCU), são disfunções de caráter remitente crônico e ainda com etiopatogenia desconhecida. Os aspectos da DC e RCU são diferentes, uma vez que podem comprometer todo o trato gastrointestinal ou apenas parte restrita do intestino, respectivamente. O aparecimento de DIIs vem acompanhado de manifestações extraintestinais, sendo as musculoesqueléticas em maior proporção em detrimento de outras. O mecanismo patogênico da artrite enteropática envolve a resposta imunológica do indivíduo, ao induzir uma resposta inflamatória na mucosa intestinal. **Objetivo:** Analisar os aspectos específicos da artrite quanto manifestação extraintestinal mais recorrente associada a doenças inflamatórias intestinais. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura de caráter exploratório constituída por 10 artigos publicados nas plataformas Scielo, PubMed, BVS e Google Acadêmico e selecionados de acordo com os descritores estabelecidos. **Resultados:** Evidencia-se, que no período estudado, a artrite consequente de DIIs é uma doença imunológica remitente crônica de caráter autoimune, e, de etiologia ainda pouco estudada. Essa manifestação extraintestinal (MEI) pode comprometer o esqueleto axial ou apendicular, mas por se tratar de uma artrite não erosiva afeta principalmente as grandes articulações, sendo a incidência independente do sexo e o início com o indivíduo ainda jovem. Fazendo parte do grupo de patologias inflamatórias denominadas espondiloartrites, os fatores de risco envolvem o uso de cigarro e a ingestão de bebida alcoólica. Em um quarto dos casos, as MEI precedem o diagnóstico da DII e a prevalência de manifestações articulares foi maior na DC do que na RU. **Conclusão:** Fica claro a necessidade de um diagnóstico preciso e coerente, para uma intervenção médica correta perante os achados clínicos e uma maior malha literária sobre o assunto, para que a vida do paciente não seja seriamente afetada com a gravidade da doença em sua fase mais tardia.

Palavras-chaves: Citocinas; Imunologia; Articulações; Doença de Crohn; Retocolite Ulcerativa.

1 INTRODUÇÃO

A Retocolite Ulcerativa Inespecífica (RCUI) e Doença de Crohn (DC) são conhecidas como as Doenças Inflamatórias do Intestino (DII) de caráter crônico com etiologia idiopática, todavia levam a uma reação inflamatória na mucosa digestiva de natureza imunológica (DARBIERI, et., 2020). As duas enfermidades apesar de estarem associadas no mesmo grupo, diferenciam-se por distinções clínicas, histológicas, endoscópicas e etiopatogênicas. A DC possui um caráter crônico com uma inflamação segmentar, onde ocorre uma descontinuidade

no local da lesão, entretanto, se estende por todas as camadas do intestino causando espessamento e estreitamento intestinal. Pode afetar qualquer parte do TGI, porém apresenta uma maior disposição no íleo terminal e cólon com potencial de atingir outros segmentos. Detém, uma tendência em causar possíveis erosões, edemas e microperfurações com a formação de fístulas. A RCU é uma doença inflamatória intestinal onde se nota a lesão tecidual e a ulceração sucessiva da mucosa do cólon, reto e anus. Ademais, a transição entre a área afetada por lesões e a área normal é bem demarcada e visível, tendo como fatores de risco para o câncer colorretal a extensão e a duração da inflamação. Corriqueiramente é agrupada, quanto a gravidade e a extensão do acometimento da zona afetada, sendo rotulada como leve quando somente o reto ou o retossigmoide é lesionado, tendo a denominação de proctite ou proctossigmoidite, além disso, quando o cólon descendente é comprometido a nomenclatura é colite esquerda sendo de classificação moderada, já no fichamento grave ocorre uma lesão no ceco, a pancolite (Oliveira et al., 2021). A Doença de Crohn e Retocolite Ulcerativa podem levar a ocorrência de sintomas extraintestinais em um quarto dos pacientes, sendo a mais notável a Artrite Enteropática. Pode preexistir a manifestação intestinal, expondo-se por anos como quadro articular indistinto. Pacientes com DC e com o gene associado com o desenvolvimento de espondiloartrites HLA-B27 positivo têm maior chance de evoluir com quadro axial, semelhante à Espondilite Anquilosante (EA) (Comissão de Espondiloartrite.,2019).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado sob a forma de revisão de literatura de caráter exploratório, com intenção de descrever a relação Artrite Enteropática e Doenças Inflamatórias Intestinais.

A pesquisa ocorreu através da leitura de artigos científicos, tese e conclusões de cursos disponibilizados nos bancos de dados da biblioteca virtual Scielo (<http://www.scielo.com.br>), PubMed (<http://www.pubmedcentral.nih.gov>), Biblioteca Virtual de Saúde (<http://www.bvsalud.org>) e Google Acadêmico (Google Acadêmico), assim como artigos que possuem bases de dados, que tivessem relação direta ou indireta com o argumento que foi discutido. Os critérios de inclusão envolveram artigos escritos em português e a seleção de publicações seguindo os períodos de 2015 a 2022, utilizando os descritores estabelecidos para o presente trabalho: Citocinas; Imunologia; Articulações; Doença de Crohn; Retocolite Ulcerativa. Com isso, foram selecionados os 10 artigos com maior relevância perante o tema proposto e colocados em discussão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para a revisão de literatura a discussão foi dividida em três categorias. A primeira categoria buscou entender a artrite como doença dissociada de outra patologia, com o intuito de entender as manifestações específicas da doença.

A segunda categoria refere-se a patogênese das doenças inflamatórias intestinais e os diversos fatores imunológicos associados com a gravidade dessas doenças.

Já a terceira categoria aborda a associação entre as doenças inflamatórias intestinais com a manifestação musculoesquelética desse desequilíbrio entérico, bem como especifica os locais mais comuns da ocorrência de artrite nesses quadros.

3.1 Artrite Enteropática

O organismo humano detém um complexo sistema imunológico, sendo responsável

pelo mecanismo de identificação contra agentes estranhos do corpo, tratando-se de fontes externas ou internas. Tal maquinaria, detém de um tipo específico de patologia denominada autoimune, cuja desordem é ocasionada pelo próprio sistema imune do paciente, levando a uma busca por esclarecimento perante tal etiologia desconhecida (Lucas, D. L et al., 2016). Dentre o agrupamento de doenças, a Artrite é associada concomitantemente com as Doenças Inflamatórias Intestinais afetando de forma acentuada a vida do paciente.

A Artrite Enteropática é uma doença inflamatória crônica que afeta principalmente a coluna vertebral ou os membros inferiores, mas pode afetar qualquer articulação, geralmente começa na idade jovem, atingindo ambos os sexos igualmente e contribui para um comprometimento físico importante com uma significativa redução na qualidade de vida dos pacientes (Ribeiro et al., 2016). Tal patologia faz parte de um grupo específico de doenças denominado como espondiloartrites soronegativas, tendo como alguns dos fatores de risco conhecidos o tabagismo e o alcoolismo. A sintomatologia desta doença geralmente se apresenta na forma de dores pelo corpo e artralgia, sendo associada com Retocolite Ulcerativa e Doença de Crohn.

O mecanismo de patogenia se desenvolve devido a membrana sinovial ser a principal fonte de citocinas pró-inflamatórias e proteases, com a presença de osteoclastos e condrócitos que são células naturais dos ossos e das cartilagens, promovendo uma destruição da articulação das extremidades, pois potencializa o processo de defesa do organismo. Como ocorre uma projeção do tecido proliferativo, há a proliferação de macrófagos e fibroblastos na membrana sinovial após estímulo autoimune e infeccioso suscitando em uma doença inflamatória com caráter crônico e destrutivo levando a uma limitação funcional (Silva et al., 2019). O processo inflamatório é mediado pela presença de citocinas, interleucinas IL-1 e IL-6 juntamente com o fator de necrose tumoral TNF-alfa, com a apresentação do antígeno pelo MHC (Complexo de Histocompatibilidade) ao linfócito TCD4 estimulando um aumento da síntese de linfócito T, ocorrendo uma diferenciação do linfócito B que promove a constante ativação de macrófagos, que por sua vez inicia o ciclo de produção de citocinas tornando a inflamação crônica.

3.2 Doença inflamatória intestinal(DII)

A inflamação do intestino se manifesta como DC e RCU. Ambas de origem idiopática e caracterizadas por inflamação remittente crônica. Na DC todo o segmento do trato gastrointestinal pode ser acometido, já na RCU ocorre a inflamação restrita ao intestino. Essas doenças são de caráter inflamatório crônico devido a fatores como: anormalidade na imunidade inata pela falha na produção de defensas responsáveis por controlar a infecção, respostas Th1 e Th17 anormais uma vez que o perfil intestinal normal de células predominantes deve ser o Th2, bem como uma função defeituosa de linfócitos T regulatórios comprometendo o freio da inflamação e, por fim, ao polimorfismo genético (ABBAS, Abul K.; PILLAI, Shiv; LICHTMAN, Andrew H. 2019).

Mesmo que as DIIs possuam etiopatogenia ainda desconhecidas, é incontestável que existe uma associação entre a resposta imunológica anormal com a microbiota bacteriana da luz intestinal. Tal alteração da flora intestinal se deve, pela falha da barreira física realizada pelo epitélio intestinal que possui capacidade em distinguir bactérias invasoras e comensais (Maranhão et al., 2015). Em relação ao desenvolvimento da doença, há fatores genéticos socioambientais e imunológicos em especial os linfócitos CD4 e TH-2 na Retocolite Ulcerativa e o TH-1 e TH-17 na Doença de Crohn, cujo objetivo é conhecido como HELPER, no fito de secretar citocinas a fim de defrontar o invasor do organismo.

3.3 Artrite associada a doença inflamatória intestinal

As DIIs podem ser consideradas doenças sistêmicas, uma vez que a reatividade inflamatória aumentada de seus portadores pode ir além do trato gastrointestinal, originando manifestações extraintestinais (MEI). Aproximadamente 50% dos pacientes com DII podem apresentar MEI até 30 anos após o diagnóstico da inflamação intestinal. Em um quarto dos casos, as MEI precedem o diagnóstico da DII. As MEI mais prevalentes nos pacientes com DII são as manifestações articulares. Existem relatos de que 35% a 50% dos pacientes com DII possuem MEI reumatológicas. Segundo Mendes(2019), trata-se de uma artrite tipicamente não erosiva que afeta grandes articulações. A prevalência das manifestações articulares foi maior na DC do que na RU. Dentre as hipóteses que tentam explicar essa associação de artrite com DIIs se deve a migração de linfócitos T ativados do trato gastrointestinal para as articulações, com produção de fator de necrose tumoral (TNF) e outras citocinas nas artrites reativas (Cyrila Zaltman et.,2018).

Os achados divergentes nas manifestações radiológicas e endoscópicas entre a Doença de Crohn (DC) e a Retocolite Ulcerativa (RU) estão intimamente relacionados à manifestação clínica e dor referida pelo paciente, possibilitando o diagnóstico correto da patologia. Na Retocolite Ulcerativa é característico uma depleção do muco, presença de linfócitos, eosinófilos, plasmócitos e macrófagos caracterizando uma resposta crônica. Em contrapartida, a Doença de Crohn compromete todas as camadas do intestino delgado até o cólon, sendo comum a apresentação de fístulas e úlceras aftóides. Em suma, é comum a concomitância da artropatia periférica que vai seguir o padrão tipo 1 que é caracterizado como uma oligoartrite assimétrica, de acometimento agudo e auto-limitado sendo mais frequente em grandes articulações (Maranhão et.,2015).

4 CONCLUSÃO

No estudo realizado, concluiu-se que ocorre a prevalência de MEI nas DIIs, sendo a Artrite Enteropática a de maior percentual. Com o aumento do número de pacientes acometidos por quadros reumatológicos, evidencia-se a necessidade do preparo profissional em analisar a associação dessas doenças com desequilíbrios intestinais.

Ao analisar e refletir sobre a literatura, ficou bem identificado a necessidade de desenvolver estudos mais explícitos acerca da origem das doenças inflamatórias intestinais e os mecanismos presentes na expressão imunológica que acarreta sucessões sistêmicas.

Portanto, há a necessidade de saber os principais fatores relacionados ao aparecimento da Artrite Enteropática, de modo a pensar na formação competente de profissionais que sejam capazes de reconhecer a base do adoecimento e atuar ativamente com uso das ferramentas disponíveis pelo sistema de saúde.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K.; PILLAI, Shiv; LICHTMAN, Andrew H.. *Imunologia: Celular e Molecular*. 9 ed. Rio De Janeiro: Editora Elsevier Ltda, 2019. Cap. 14: p.299-322. Disponível em :*Imunologia celular e molecular 9. ed. - www.meu livro.biz.pdf*. Acesso em: 10/01/2023.

ESPONDILOARTRITES, Comissão de. ESPONDILOARTRITES. Disponível em: <https://www.ufpb.br/cras/contents/documentos/cartilha-espondiloartrites-completa.pdf>. Acesso em: 10 jan. 2023.

Lima MM, Sousa MGB, Arcoverde JC, Parente JML. Associação entre doenças inflamatórias intestinais e artrite reumatóide: relato de uma série de casos. *J. Ciênc. Saúde [internet]*. 2018
LUCAS, Diego et al. UMA ABORDAGEM SOBRE A INTER-RELAÇÃO DE CITOCINAS

NA ARTRITE REUMATÓIDE. Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente, v. 7, n. 1, p. 93-102, 2016.

MARANHÃO, Débora Davalos de Albuquerque; VIEIRA, Andrea; CAMPOS, Tércio de. Características e diagnóstico diferencial das doenças inflamatórias intestinais. J. bras. med, 2015.

MARQUES, Mara Larissa Alves; PATRÍCIO, Marcos Paulo Fernandes. Manifestações extra intestinais de espectros da doença inflamatória intestinal em crianças e adolescentes: artigo de revisão. 2019.

RIBEIRO, Sandra LE et al. Qualidade de vida nas espondiloartrites: análise de uma grande coorte brasileira. Revista Brasileira de Reumatologia, v. 56, p. 22-27, 2016.

SILVA, Luanna Hendrika Sousa. Artrite reumatoide: revisão integrativa da literatura. 2019. 39F. Trabalho de conclusão de curso (Graduação em Biomedicina) Fundação Educacional Vale do São Francisco – FEVASF-MG. Iguatama, 2019.

Wynni Gabrielly Pereira de OLIVEIRA; Luma Lainny Pereira de OLIVEIRA; Hotair Phellipe Martins FERNANDES; Guilherme Ferreira Fernandes AMARAL; Rosângela do Socorro Pereira RIBEIRO. Doença Inflamatória Intestinal: Aspectos Clínicos e Diagnósticos. JNT-Facit Business and Technology Journal. QUALIS B1. 2021. Junho. Ed. 27. V. 1. Págs. 323-338. ISSN: 2526-4281 <http://revistas.faculdadefacit.edu.br>.

ZALTMAN, Cyrla. As Doenças Inflamatorias Intestinais na Atualidade Brasileira: curso de atualizacao do gediib na sbad 2018. Curso de atualizacao do GEDIIB na SBAD 2018. 2018. Disponível em: [file:///C:/Users/ynгри/Downloads/Livro_As-Doencas-Inflamatorias-Intestinais-na-Atualidade- Brasileria-GEDIIB-2018.pdf](file:///C:/Users/ynгри/Downloads/Livro_As-Doencas-Inflamatorias-Intestinais-na-Atualidade-Brasileria-GEDIIB-2018.pdf). Acesso em: 10 jan. 2023.



VULVOVAGINITES: A RELAÇÃO ENTRE A CLÍNICA E A IMUNOLOGIA

LARISSA CRUZ DE SOUZA; FELIPE TEIXEIRA COSTA; JOÃO FILIPE CAVALCANTE UCHÔA FURTADO; NICOLE OLIVEIRA DE ARAÚJO; SILVIA FERNANDES RIBEIRO DA SILVA

RESUMO

As vulvovaginites são doenças, geralmente inflamatórias, decorrentes ou não de infecção externa, que se relacionam diretamente com a microbiota do muco vaginal. Essas doenças têm significativa prevalência nas mulheres em idade fértil podendo ter diversas causas, sejam elas comportamentais ou relacionadas ao estado de saúde geral da paciente. O objetivo da presente revisão foi avaliar a prevalência, a fisiopatologia, os principais microorganismos envolvidos, o papel do sistema imune e da microbiota natural, e os tratamentos para as vulvovaginites mais comuns: Candidíase e Vaginose Bacteriana. Para isso, foram feitas buscas em artigos e revisões de literatura utilizando os termos norteadores “vaginose bacteriana”, “candidíase” e “imunidade”, para entender os processos de infecção, desenvolvimento e tratamento das doenças, assim como sua incidência nos últimos anos. Foram coletadas informações de 11 artigos e revisões dos anos de 2016 a 2022. Observou-se, assim, que a candidíase e a vaginose bacteriana têm grande prevalência no Brasil e afetam mulheres de variados perfis, estando intimamente relacionadas com mudanças no pH da mucosa vaginal, que mantém a microbiota estável. Uma vez em desequilíbrio, a presença de bactérias no trato vaginal pode causar inflamação, com consequente desenvolvimento de mecanismos imunológicos contra a invasão bacteriana e fúngica. Os sintomas inflamatórios estão frequentemente presentes, principalmente o prurido e o edema, acompanhados de odor incômodo e corrimento não fisiológico. Os tratamentos, no geral, envolvem o combate à espécie que está gerando o desequilíbrio, restabelecendo a microbiota em condições saudáveis.

Palavras-Chave: Vaginose Bacteriana; Candidíase; Imunidade

1. INTRODUÇÃO

O termo vulvovaginite é utilizado para indicar um tipo de inflamação ou infecção que afeta, ao mesmo tempo, a vagina e a vulva, ambas pertencentes ao trato genital feminino inferior e que, normalmente, se apresentam com sintomas de corrimento, odor, desconforto e irritação local. Segundo dados da FEBRASGO (Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia) representam as queixas mais frequentes nos consultórios de ginecologia, sendo responsáveis por aproximadamente 40% dos motivos de consulta (FEBRASGO, 2018).

As vulvovaginites possuem etiologias e prevalências variáveis, podendo ter causas infecciosas ou não infecciosas. Dentre as infecciosas, a principal é a vaginose bacteriana (VB) que corresponde a maioria dos casos (40 a 50%), seguida pela candidíase (20 a 25%). Porém, a etiologia pode ser múltipla, incluindo desde variações fisiológicas até irritativas (PASSOS, 2017).

A VB, normalmente, apresenta-se com corrimento vaginal de odor fétido e está associada à redução de lactobacilos e ao crescimento de inúmeras bactérias anaeróbias e facultativas, tendo como principal agente etiológico o gênero *Gardnerella* (CARVALHO *et al.*, 2020). Em relação à candidíase, 80% a 92% dos casos é provocado pelo fungo *Candida albicans*. As espécies não *albicans*, como a *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. parapsilosis*, podem também ocorrer, porém de forma menos prevalente. Estima-se que 10% a 20% das mulheres serão colonizadas por *Candida sp.*, de forma assintomática, durante sua vida reprodutiva (CARVALHO *et al.*, 2020).

As causas não infecciosas de vulvovaginites podem ser de origem química, irritativa ou alérgica, em decorrência do uso de agentes como espermicidas, desodorantes e duchas vaginais; pela presença de deficiência hormonal, como é o caso da vaginite atrófica; e, em alguns casos, por doenças sistêmicas. A vaginite atrófica surge em consequência da deficiência de estrogênio, ocorrendo frequentemente após o parto e na menopausa, e geralmente melhora com a reposição estrogênica local e/ou sistêmica (PASSOS, 2017).

Do ponto de vista fisiopatológico, faz-se necessário conhecer as diferenças entre o corrimento vaginal fisiológico e o patológico para que não discorra em erros diagnósticos. O corrimento fisiológico é homogêneo e ocorre em pequena quantidade como fluido esbranquiçado e eventualmente amarelado. O seu pH é levemente ácido (3,8-4,5), o odor é ausente, assim como o prurido e os sinais inflamatórios. Por outro lado, a secreção patológica pode ser derivada da infecção causada por agentes infecciosos (CARVALHO *et al.*, 2020).

O objetivo da presente revisão literária foi relacionar e entender as diferentes formas de transmissão e manifestações das principais vulvovaginites, assim como a atuação do sistema imunológico do organismo feminino contra essas patologias.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização deste estudo, foi necessário, primeiramente, buscar informações acerca de aspectos gerais do comportamento fisiológico da microbiota vaginal, assim como as patologias que compreendem a vulva e a vagina, partes do trato genital feminino inferior, e conhecidas como vulvovaginites, averiguando, assim, a sua definição, as diferentes formas de transmissibilidade, os sintomas mais frequentes e os testes de compatibilidade e microscópicos com as doenças, bem como o seu devido tratamento. Para isso, foram utilizados artigos científicos encontrados através da busca ativa de pesquisas publicadas nas plataformas Scielo e PubMed, utilizando “vaginose bacteriana”, “candidíase” e “imunidade” como termos norteadores. Ademais, foram selecionadas apenas publicações datadas entre 2016 e 2022, sem restrição de idioma, resultando em uma seleção de 11 artigos dentre todos os artigos obtidos, assim como um livro compreendendo os assuntos de ginecologia e obstetrícia. Por fim, a partir das informações coletadas, foi realizada uma análise de uma discussão das informações pelos integrantes do grupo, a partir da plataforma Google Docs, resultando na formação do respectivo resumo.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Caracterizando as vulvovaginites

As vulvovaginites fazem parte de um conjunto de doenças infecciosas ou não que afetam a vulva e o canal vaginal. Essas doenças, apesar de variadas, possuem traços comuns em relação aos fatores de risco, fisiopatologia e tratamento (GOJE; MUNOZ, 2017). Elas se desenvolvem a partir de desequilíbrios na mucosa vaginal, com consequente perda da sua integridade, como também da própria flora bacteriana natural. Estudos mostram alguns fatores

de risco associados divididos em: "behavioural factors", relacionados à comportamentos e os "host factors", relacionados ao estado de saúde do paciente. Práticas sexuais, hábitos de higiene e uso de contraceptivos são alguns exemplos comportamentais envolvidos no desenvolvimento da doença. Por outro lado, o uso de antibióticos, imunossupressão e diabetes descompensada são exemplos inerentes do paciente (BALAKRISHNAN *et al.*, 2022).

Tipos de vulvovaginites e as manifestações clínicas

A VB, como já citado, é a mais comum dessas infecções, que podem ocorrer em decorrência do desequilíbrio da microbiota vaginal, com consequente aumento das bactérias anaeróbias obrigatórias ou facultativas, resultando em mau cheiro, sem necessariamente ocorrer uma inflamação. A principal bactéria envolvida é a *Gardnerella vaginalis*, que faz parte da flora vaginal normal, mas que em certas condições, como o Ph mais básico, podem se proliferar exageradamente, causando odor incômodo. Assim, o Ph elevado pode estar associado à morte das bactérias, que mantêm o equilíbrio, produzindo peróxido de hidrogênio, como no caso dos lactobacilos de Doderlein, assim como pelo uso de antibióticos ou por infecção por bactérias exógenas competitivas. Além disso, mudanças das condições ambientais devido a diminuição de estrogênio, distúrbios emocionais ou outras alterações sistêmicas podem estar envolvidos. O diagnóstico da VB ocorre pelo método de coloração de Gram ou pela análise de amostras com "clue cells" no esfregaço de papanicolau para a espécie indicada. O tratamento é feito com uso de antifúngicos específicos (DUARTE *et al.*, 2019).

Por outro lado, a Candidíase, que é uma a infecção da vulva e do canal vaginal, se desenvolve devido ao crescimento excessivo da espécie fúngica Cândia. Esse fungo habita normalmente a mucosa vaginal, mas em determinadas condições que alteram o ambiente, como a imunossupressão e o desequilíbrio de outras espécies da flora bacteriana, multiplicam-se em quantidades patológicas. Diferentemente da maioria das infecções bacterianas, a proliferação da Cândia ocorre em ambiente ácido e em temperaturas elevadas entre 39°C a 42°C (SOARES *et al.*, 2018). A colonização da Cândia tem início com a sua alta adesão ao epitélio, que ocorre por proteínas de superfície, chamadas adesinas, que promovem alterações físico-químicas com formação de biofilmes, que aumentam a resistência aos antifúngicos e dificultam o tratamento (BALAKRISHNAN *et al.*, 2022). As manifestações clínicas mais comuns são o corrimento esbranquiçado, edema, eritema, prurido e sinais de inflamação com sensação de queimação. Apesar dos sintomas característicos e da visualização de pontos esbranquiçados no canal vaginal ao examinar, a forma de diagnóstico é pela análise laboratorial do material coletado da secreção vaginal, que deve identificar a presença aumentada da espécie (SOARES *et al.*, 2018).

Resposta imunológica

A resposta imune contra as infecções da vagina se inicia com as barreiras físicas, representadas pelo epitélio vaginal composto por diversas camadas e pelo muco vaginal secretado pelas criptas cervicais, que funciona como barreira química. Esse muco é composto por proteínas glicosiladas, em especial a mucina, que é responsável pela textura viscosa da secreção e pela aderência dos microrganismos, além de conter imunoglobulinas IgA, que neutralizam o microrganismo (HICKEY *et al.*, 2011). A principal característica do muco é a sua natureza ácida, proveniente da quebra de glicogênio e sua consequente conversão, pelo processo da fermentação, em ácido láctico por parte das espécies de *Lactobacillus*, espécie pertencente à microbiota vaginal, a partir da ocorrência da menarca (ONDERDONK, 2016).

De acordo com Balakrishnan e colaboradores (2022), o microambiente da vagina é formado por bactérias anaeróbicas facultativas, Gram-positivas e na forma de bastonetes,

tendo como principal componente o gênero *Lactobacillus*. Na fase reprodutiva da mulher, no qual os níveis de estrogênio estão altos, pode haver cerca de 10 espécies de lactobacilos, como o *L. gasseri*, *L. jensenii*, *L. crispatus* e *L. delbrueckii*, pois o estrógeno intensifica a concentração de glicogênio, estimulando a proliferação da microbiota (AMABEBE; O. C. ANUMBA, 2018).

Os lactobacilos são os responsáveis pelo pH próximo de 4. Além disso, desempenham um grande papel no combate a patógenos causadores de infecções genitais, devido à competição com o microbioma vaginal e pelos seus recursos disponíveis no local, como espaço e alimento. Esse fato pode ser observado, por exemplo, com a *Cândida albicans*, no qual está presente de forma assintomática no aparelho urogenital de mulheres saudáveis, mas devido à acidez e à presença dos lactobacilos, esse fungo fica impossibilitado de penetrar no epitélio vaginal e sofrer sua transformação de levedura para hifa, principal responsável pela ocorrência de infecções (ARDIZZONI *et al.*, 2021).

Além das barreiras físicas e químicas, há os processos fisiológicos que são comuns para todas as doenças observadas e que se iniciam com o reconhecimento dos PAMPs dos patógenos (padrões moleculares associados ao patógeno) ou dos DAMPs (padrões moleculares associados ao dano) liberados com o dano do tecido, que são reconhecidos pelos receptores de reconhecimento de padrão (PRRs), localizados na superfície apical das células do epitélio estratificado vaginal. Os principais receptores são do tipo Toll-Like (TLRs), de lectina tipo C (CLRs), NOD-Like e entre outros, os quais cada um tem a sua própria função (BALAKRISHNAN *et al.*, 2022).

Com o reconhecimento dos PAMPs pelos PRRs da célula epitelial, ocorre a liberação de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β , IL-6), que influenciam a quimiotaxia de fagócitos componentes da resposta inata, como os neutrófilos e macrófagos (BALAKRISHNAN *et al.*, 2022). Essas células, ditas fagocíticas, exercem a fagocitose de patógenos que se encontram no tecido da vagina. De acordo com Kalia e colaboradores (2019), os neutrófilos estão concentrados, principalmente nas trompas de falópio e o seu número reduz à medida que migram para a vagina. Entretanto, após o reconhecimento de um patógeno, ocorre também a liberação da citocina IL-8, que é uma substância quimiotática, que estimula a migração de neutrófilos do epitélio para o lúmen vaginal (KALIA *et al.*, 2019).

Juntamente com as citocinas pró-inflamatórias, ocorre a liberação de peptídeos antimicrobianos, tais como as defensinas e catelicidinas, que são antibióticos naturais produzidos pelo epitélio em resposta a infecção, que degradam a estrutura da parede celular, além de inibir a secreção de substâncias e a divisão celular do patógeno, causando sua lise ou a interrupção de sua proliferação. A produção desses peptídeos aumenta sob a influência das citocinas TNF- α e IL-1 β (BECHINGER; GORR, 2016).

Além dos neutrófilos e dos macrófagos, ocorre a ativação das células dendríticas que são as principais células apresentadoras de antígenos, que apresentam os peptídeos do patógeno que está causando a infecção para os linfócitos T da imunidade adaptativa, causando a ativação dos linfócitos T auxiliares, os T helper CD4+, e diferenciação em linfócitos Th1, que participam da ativação de macrófagos pela secreção de interferon gama (IFN-gama) e dos linfócitos T citotóxicos, os linfócitos T CD8+, que matam as células infectadas. Além disso, ocorre a ativação dos linfócitos B, da imunidade humoral, que após a sua diferenciação em plasmócitos, secretam os anticorpos IgG e IgA. Vale ressaltar que a principal imunoglobulina encontrada nas secreções cervicais e vaginais é a IgG, em contraste com a IgA (HICKEY *et al.*, 2011).

Tratamento

Em relação ao tratamento dessas enfermidades, para a VB é recomendado o uso oral de metronidazol, tinidazol ou clindamicina. Podem também ser utilizados cremes intravaginais de metronidazol ou de clindamicina. No que se refere à candidíase, utiliza-se o fluconazol ou ácido bórico e flucitosina, sendo esses dois utilizados quando o paciente apresenta resistência para o fluconazol (GOJE; MUNOZ, 2017).

4. CONCLUSÃO

Os resultados da presente revisão mostram que as vulvovaginites são infecções acompanhadas, na maioria das vezes, por inflamações da vulva e do canal vaginal, resultantes de fatores comportamentais ou do estado de saúde da paciente afetada. Neste estudo foram destacadas a vaginose bacteriana e a candidíase, as quais são causas infecciosas de vulvovaginite contraídas a partir de modificações da microbiota, composta principalmente pelos lactobacilos que competem pelo espaço e alimento, e do pH vaginal, resultando na formação de um ambiente mais propício para os agentes patogênicos causadores dessas infecções. Com essas alterações, o patógeno invasor passa a ser identificado e combatido pelos componentes do sistema imune, com o consequente desenvolvimento da resposta inflamatória característica das manifestações clínicas de cada doença analisada.

REFERÊNCIAS

AMABEBE, Emmanuel; O. C. ANUMBA, Dilly. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. **Front Med (Lausanne)**, [s. l.], 13 jun. 2018. DOI: 10.3389/fmed.2018.00181. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6008313/>. Acesso em: 18 jan. 2023.

ARDIZZONI, Andrea; T. WHEELER, Robert; PERICOLINI, Eva. It Takes Two to Tango: How a Dysregulation of the Innate Immunity, Coupled With Candida Virulence, Triggers VVC Onset. **Front Microbiol**, [s. l.], 7 jun. 2021. DOI: 10.3389/fmicb.2021.692491. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8215348/>. Acesso em: 18 jan. 2023

BALAKRISHNAN, Subattra Nair *et al.* Role of Vaginal Mucosa, Host Immunity and Microbiota in Vulvovaginal Candidiasis. **Pathogens**, [s. l.], 25 maio 2022. DOI:10.3390/pathogens11060618. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9230866/>. Acesso em: 18 jan. 2023

BECHINGER, B.; GORR, S.-U. Antimicrobial Peptides: Mechanisms of Action and Resistance. **J Dent Res**, [s. l.], 21 nov. 2016. DOI: 10.1177/0022034516679973. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5298395/>. Acesso em: 18 jan. 2023.

CARVALHO, Newton Sergio de et al . Protocolo Brasileiro para Infecções Sexualmente Transmissíveis 2020: infecções que causam corrimento vaginal. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília ,v. 30, n. esp1, e2020593,2021 . Disponível em<http://scielo.iec.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1679-49742021000500007&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 18 jan. 2023.Epub 28-Fev-2021. <http://dx.doi.org/10.1590/s1679-4974202100007.esp1>.

DUARTE, S. M. da S., FARIA, F. V., LIMA R. M. de S., SAMPAIO, J. S., MAIA, T. M. B., GUIMARAES, G. R., MARTINS, M. de O., & DEPRA, L. B. B. (2019). Fisiopatologia,

diagnóstico e tratamento da vaginose bacteriana/ Physiopathology, diagnosis and treatment of bacterial vaginosis. **Brazilian Journal of Development**, 5(10), 21467–21475.
<https://doi.org/10.34117/bjdv5n10-300>

GOJE, Oluwatosin; MUNOZ, Jessian L. Vulvovaginitis: Find the cause to treat it. **Cleve Clin J Med**, [s. l.], Março 2017. DOI: 10.3949/ccjm.84a.15163. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28322677/>. Acesso em: 18 jan. 2023.

HICKEY, DK; PATEL, MV; FAHEY, JV; WIRA, CR. Innate and adaptive immunity at mucosal surfaces of the female reproductive tract: stratification and integration of immune protection against the transmission of sexually transmitted infections. **Journal of reproductive immunology**, [s. l.], 26 fev. 2011. DOI 10.1016/j.jri.2011.01.005. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3094911/>. Acesso em: 18 jan. 2023.

KALIA, Namarta *et al.* Immunopathology of Recurrent Vulvovaginal Infections: New Aspects and Research Directions. **Front Immunol**, [s. l.], 28 ago. 2019. DOI 10.3389/fimmu.2019.02034. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6722227/>. Acesso em: 18 jan. 2023.

ONDERDONK, Andrew B.; DELANEY, Mary L.; FICHOROVA, Raina N. The Human Microbiome during Bacterial Vaginosis. **Clin Microbiol Rev**, [s. l.], 10 fev. 2016. DOI 10.1128/CMR.00075-15. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4786887/>. Acesso em: 18 jan. 2023

PASSOS, Eduardo P. **Rotinas em Ginecologia**. Grupo A. *E-book*. ISBN 9788582714089. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788582714089/>. Acesso em: 18 jan. 2023..

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA (FEBRASGO) - Vaginites e vaginoses, número 24, 2018

SOARES, Dagmar Mercado *et al.* Candidíase vulvovaginal: uma revisão de literatura com abordagem para *Candida albicans*. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, [s. l.], 26 out. 2018. Disponível em: <http://www.mastereditora.com.br/bjscr>. Acesso em: 17 jan. 2023.



A PRODUÇÃO DE VACINAS PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER DE MAMA

PAULA SANTOS; KAMILA SANTOS NASCIMENTO; MORGANA KELLY BORGES PRADO;
NATÁLIA LEITE NASCIMENTO

INTRODUÇÃO: O câncer de mama é um dos tumores malignos mais incidentes no Brasil e afeta principalmente mulheres com idade superior a 40 anos. A imunoterapia, tratamento que tem como objetivo aumentar a resposta imune antitumoral, é uma das opções de tratamento contra este tipo de câncer. As vacinas antitumorais são tipos de imunoterapias que estimulam o sistema imunológico a combater o tumor de maneira específica e estão sendo consideradas, ferramentas promissoras no tratamento de cânceres. **OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho foi reportar as pesquisas clínicas mais recentes envolvendo o desenvolvimento de vacinas contra o câncer de mama. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão narrativa de literatura através de pesquisa bibliográfica na base de dados do Pubmed, para artigos publicados no ano de 2022 e 2023. Utilizou-se os descritores “vaccine” e “breast cancer”, com o operador booleano “AND”. Foram aplicados filtros para seleção exclusiva de artigos originais em fase de ensaio clínico. **RESULTADOS:** Foram encontrados 3 artigos que atenderam aos critérios de inclusão. Dentre eles, dois utilizaram uma composição vacinal baseada em tumores irradiados secretores de GM-CSF. Em um dos artigos, as células utilizadas foram células tumorais autólogas, enquanto o segundo artigo utilizou células da linhagem SV-BR-1. Ambos os tipos celulares foram submetidos a transfecção para expressão de GM-CSF e em seguida, irradiadas. Em ambos os ensaios clínicos as preparações vacinais demonstraram aumento no tempo de sobrevida e remissão da metástase em parte da amostra. O outro artigo incluído nesta pesquisa utilizou uma composição vacinal denominada adagloxad simolenin/OBI-821, produzida contra um glicosfingolípido – Globo H (GH), que é expresso em vários tipos de tumores, incluindo tumores de mama. Os autores demonstraram que a administração desta composição vacinal induziu a produção de anticorpos da classe IgM e IgG específicos contra GH. Além disso, os pacientes que receberam esta composição vacinal apresentaram maior tempo de sobrevida. **CONCLUSÃO:** Os resultados obtidos a partir dos ensaios clínicos supracitados demonstram ser estratégias promissoras para o tratamento contra o câncer de mama em casos de tumores avançados e metastáticos.

Palavras-chave: Câncer, Vacina, Imunoterapia, Metástase, Tratamento.



INOVAÇÕES NO TRATAMENTO DO MELANOMA AVANÇADO, REFRACTÁRIO E METASTÁTICO

NATÁLIA LEITE NASCIMENTO; MORGANA KELLY BORGES PRADO; KAMILA SANTOS NASCIMENTO; PAULA SANTOS

INTRODUÇÃO: O melanoma é uma lesão maligna originária dos melanócitos ocasionando manchas na pele e/ou mucosas. Dentre os tratamentos farmacológicos utilizados atualmente, podemos citar a administração de inibidores de PD-1 (Proteína de morte programada-1), de CTLA-4 (Proteína tipo 4 associada ao linfócito T citotóxico) e IL-2 (interleucina-2). De forma simplificada, o tratamento da classe dos imunoterápicos atua aumentando a imunogenicidade tumoral e a disponibilidade de linfócitos T no sítio afetado. Entretanto, a taxa relativa de sobrevida em 5 anos varia de 25 a 99% a depender do estágio da doença, e por isso, a descoberta de novas terapias faz-se necessário especialmente nos casos de melanoma avançado, refratário e metastático. **OBJETIVO:** O objetivo deste trabalho foi reportar as pesquisas clínicas mais recentes envolvendo a terapia celular no tratamento do melanoma. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão narrativa da literatura através de pesquisa bibliográfica na base de dados do Pubmed no ano de 2022. Utilizou-se os descritores “melanoma” e “terapia celular”, com o operador booleano “AND”. Foram aplicados filtros para seleção exclusiva de artigos originais em fase de ensaio clínico. **RESULTADOS:** Foram encontrados 2 artigos que atenderam aos critérios de seleção. O primeiro, avaliou a eficácia da transferência adotiva de linfócitos T infiltrantes no tumor (TILs) em comparação com o tratamento padrão, ipilimumab (anti-CTLA-4) em pacientes refratários a administração de anti-PD-1. Observou-se que pacientes submetidos ao tratamento com transferência adotiva de TILs apresentaram maior taxa de sobrevida em comparação aos pacientes tratados com ipilimumab. Por outro lado, o tratamento com TILs induziu maisefeitos adversos, em sua maioria relacionado a imunossupressão. O segundo artigo, avaliou em pacientes com melanoma metastático, o efeito da terapia combinada com transferência adotiva de TILs associado ao tratamento com anti-PD-1. Os autores observaram que esta associação terapêutica é segura e viável no tratamento do melanoma metastático com uma taxa de sucesso superior a 36%. **CONCLUSÃO:** Com base nos resultados obtidos, é possível concluir que a transferência adotiva de TILs parece ser uma ferramenta promissora para o tratamento do melanoma avançado, refratário e metastático tanto se administrada de maneira isolada, quanto em associação com outras terapias.

Palavras-chave: Melanócitos, Imunoterapia, Tils, Ipilimumab, Anti-pd-1.



INFLAMAÇÃO NA RESPOSTA À ASPECTOS EMOCIONAIS - ESTRESSE E ANSIEDADE: REVISÃO DE LITERATURA

ANNE BEATRIZ FERREIRA MORAES; VICTHORYA KAROLINE SILVA DE SOUSA;
FRANCIELLE BONET FERRAZ.

RESUMO

Introdução: O estresse e ansiedade, são aspectos emocionais, capazes de causar um desequilíbrio na homeostase do organismo. Condições estressoras como, fatores ambientais ou individuais, são responsáveis por desencadear uma condição de desgaste físico e emocional, que geram estresse ou ansiedade, capazes de induzir uma resposta do organismo. Essa resposta é decorrente de mudanças fisiológicas no indivíduo mediante à percepção do estímulo estressor. Entre essas mudanças fisiológicas incluem as neurológicas, endócrinas e imunológicas, que trabalham justam para garantir o equilíbrio do organismo. **Objetivo:** O estudo busca elucidar a relação do desequilíbrio da homeostase do organismo, e surgimento de patologias, com a ansiedade e estresse. **Materiais e Métodos:** O estudo trata-se de uma pesquisa de literatura de publicações entre o ano de 2010 e 2022, para obter uma maior extensão de análise, além de entender as mudanças a respeito da relação entre transtornos mentais e o sistema imunológico, com outras patologias. **Resultados:** A exposição frequente de fatores estressores, pode desencadear o surgimento de patologias, através da imunossupressão. Isso ocorre pois, após a percepção do agente estressor, o Sistema Nervoso Autônomo Simpático (SNAS) e Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA), liberam glicocorticóides como por exemplo, o cortisol, responsável por diminuir a atividade do sistema imunológico. A alta concentração de glicocorticóides no organismo, facilitam o surgimento ou reativação de infecções prejudiciais à saúde. **Conclusão:** Na análise dos resultados, conclui-se que, os sistemas nervosos, endócrinos e imunológicos estão conectados, na qual, mediante a uma ameaça, o organismo gera mecanismos de autopreservação, através da ativação do SNAS e HHA, para liberar substâncias anti-inflamatórias, porém a constante exposição do agente estressor, pode levar à agravos na saúde, através da inibição da produção da interleucina 2 (IL-2), acarretando na imunossupressão.

Palavras-chave: estressor; patologia; desequilíbrio; endócrino; neurofisiologia.

1. INTRODUÇÃO:

Estresse é uma condição emocional, que recebeu diversos conceitos ao longo dos tempos, a palavra “estresse” surgiu do latim “*stringere*”, e surgiu no século XVII como sinônimo de fadiga e cansaço. Nos séculos XVIII e XIX significava força, esforço e tensão. Nos tempos modernos, acredita-se que estresse é uma condição de desgaste físico e emocional, gerado por estímulos estressores no ambiente, que geram reações físicas, químicas, neurológicas e imunológicas, no organismo (NODARI et al., 2014). A ansiedade é um estado emocional causado por um potencial dano, deixando o indivíduo em um quadro de hipervigilância e de evitação de situações perigosas, sendo um comportamento evolutivo de proteção. No entanto, a diferenciação de níveis normais e patológicos de ansiedade, é quando o estado é desencadeado por estímulos não ameaçadores (DAVIU et al., 2019). A etiologia

dessa doença apresenta tanto fatores comportamentais, biológicos, ambientais quanto genéticos (SHRI, 2010).

Na clínica, o estresse não é considerado uma doença, mas sim uma adaptação ou proteção, do organismo, contra estresse externos e internos, capaz de desencadear uma resposta fisiológica. A ansiedade, por outro lado, é uma doença e pode ser classificada em: transtorno do pânico, agorafobia, transtorno de ansiedade generalizada, fobia específica, fobia social, transtorno obsessivo-compulsivo e transtorno de estresse pós-traumático (LAHOUSEN et al., 2018). Hoje, sabe-se que o estresse e ansiedade, possuem um papel importante na alteração do equilíbrio interno do organismo, e é um fator para o surgimento ou agravamento de diversas patologias, pois o mesmo possui a capacidade de enfraquecer o sistema imunológico. Isso ocorre, pois, o desequilíbrio neurofisiológico e endócrino, pode tanto estimular quanto inibir o funcionamento adequado da resposta imunitária (ANTUNES, 2019).

Quando o organismo é exposto ao estresse e ansiedade, o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal é ativado e gera uma cascata de reações, o hipotálamo é o responsável por gerenciar o acionamento das respostas fisiológicas, após a exposição aos desequilíbrios emocionais. Após a exposição inicia-se as etapas da Síndrome de Adaptação Geral (SAG), que refletem desde a percepção do agente estressor até as etapas secundárias e terciárias, com liberação de hormônios, até a diminuição do crescimento, reprodução e resistência imunológica. O que define um estresse agudo ou crônico de um animal, é a intensidade e duração do estímulo estressor. (MELLO, 2020).

A presente pesquisa visa o aprofundamento da relação entre estados emocionais e a homeostasia do organismo, analisando a atividade imunoinflamatória no organismo humano, em resposta a aspectos emocionais como, estresse e ansiedade, e sua relação no surgimento ou piora de quadros patológicos. Através disso, será possível o aprofundamento dessa linha de pesquisa, e o levantamento de novas hipóteses sobre a fisiopatologia do estresse e ansiedade, e as consequências à saúde.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo trata-se de uma revisão de literatura, na qual o método utilizado foi levantamento de dados secundários, a respeito da influência dos fatores emocionais, como estresse e ansiedade, no sistema imunológico. Foi realizado um levantamento de publicações, em plataformas online como, Scientific Electronic Library Online (Scielo), Periódicos Capes, Google Acadêmico, BVS (Biblioteca Virtual em Saúde) e MEDLINE (PubMed). Foram utilizados os seguintes descritores, em português, na busca pelos artigos, “estresse”, “ansiedade”, “estresse, ansiedade e sistema imune”, “emocional” e “sistema imunológico”.

Foram consideradas, publicações datadas de 2010 a 2022, sem restrição de idioma, para analisar o avanço das observações e estudos sobre influência de aspectos emocionais, no sistema imunológico. Os critérios de exclusão basearam-se em artigos datados fora do período estipulado, publicações que não relacionam aspectos emocionais ao sistema imunológico e publicações que não se relacionam com o assunto estudado. O estudo faz uma análise dos efeitos do estresse e ansiedade na saúde humana, a partir de mudanças no equilíbrio da homeostase do organismo, através de um estímulo estressor extrínseco ou intrínseco, que gera diminuição da atividade fisiológica, e leva a uma diminuição da atividade imunológica. Além disso, analisou-se a relação dos fatores emocionais com as funções neurofisiológicas e endócrinas, no desequilíbrio fisiológico e surgimento, ou piora, de doenças.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O impacto de eventos estressores, tanto em humano quanto em animais, produzem um

efeito estimulante às respostas comportamentais e fisiológicas. Esse feito estimulante garante que o indivíduo possa se defender, lutar ou fugir da situação estressora, ou seja, as respostas fisiológicas e comportamentais, são o enfrentamento, ou a forma de lidar, com alguma situação estressora (NODARI et al., 2014). Há uma relação entre estresse e ansiedade, à medida que a presença de eventos estressores, extrínsecos ou intrínsecos ao indivíduo, desencadeiam ou agravam os sintomas do transtorno da ansiedade (GUIMARÃES, 2018).

São considerados estímulos estressores, estímulos sensoriais ou físicos estimulados por fatores internos ou externos ao indivíduo como, temperatura do ambiente ou falar em público. Fatores estes, capazes de gerar uma resposta comportamental, neurológica, endócrina e imunológica, como danos aos órgãos, tecidos, metabolismo e sistema imunológico, do organismo. O estresse e ansiedade, estão intimamente ligados a resposta neurofisiológica, através do Sistema Nervoso Autônomo Simpático (SNAS) e eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA), pois são eles que preparam o organismo para reagir à situações desconfortáveis ao indivíduo (ANTUNES, 2019). Essas reações fisiológicas do organismo frente ao estresse, foi denominado em 1983 por Salye, como Síndrome da Adaptação Geral (SAG). Essa síndrome consiste em três estágios: alarme, resistência e exaustão (NODARI et al., 2014).

No estágio de alarme, ocorre a exposição ao agente estressor, ativando o Sistema Nervoso Autônomo Simpático (SNAS) ocorrendo a liberação de catecolaminas e epinefrina, responsáveis pelo aumento da frequência cardíaca, frequência respiratória e pressão arterial. O estágio de adaptação, consiste na reação do organismo a fase alarme, na qual o objetivo é a liberação de hormônios do estresse, adrenocorticóides e glicocorticóides, responsáveis por reduzir a atividade imunológica. Contudo, se ainda houver o estímulo estressante, prolongado ou frequente, ocorre o estágio de exaustão, podendo causar o surgimento de processos patológicos no indivíduo, pois os desequilíbrios de glicocorticóides afetam negativamente o sistema imunológico, tornando o indivíduo vulnerável a infecções, entre outras patologias (MELLO, 2020).

Anteriormente, achava-se que o Sistema Nervoso Central (SNC) era um tecido imunoprivilegiado. Contudo, hoje se sabe, que o mesmo pode ser afetado pelo sistema imunológico, assim como o sistema imunológico pode ser afetado pelo SNC. O eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal (HHA) e o Sistema Nervoso Autônomo Simpático (SNAS), são capazes de modificar o sistema imunológico, por meio da intensificação de suas atividades. Através de estudos realizados *in vivo*, foi comprovado que a partir de estímulos estressores, os hormônios glicocorticóides como catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) e corticóides (cortisol), na qual o cortisol causa a imunossupressão, por inibir a quimiotaxia de leucócitos e a transcrição de citocinas. A relação desses dois sistemas, foi comprovada pela capacidade de secreção de imunopeptídeos por neurônios, e neurotransmissores por células imunes, permitindo assim uma via de comunicação entre o sistema imune e nervoso (PEIXOTO et al., 2020).

A fisiopatologia explica que, o estresse ativa o SNAS, e essa ativação produz uma elevação no número de leucócitos, e conseqüentemente ocorre uma resposta inflamatória. Alguns estudos consideram que a inflamação é estresse à nível celular. Dentre os leucócitos estão os neutrófilos, linfócitos T CD4+ e CD8+, e células Natural Killer (NK). Os linfócitos secretam citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias, mas a partir da exposição ao estresse há secreção de IL-1, IL-2, IL-4, TNF- α , IFN- α e IFN- γ , que podem alterar a função do HHA, induzindo liberação de catecolaminas e proteínas da inflamação aguda, para que ocorra uma proliferação linfocitária (FACCINI et al., 2020).

Esse evento acontece quando os níveis de cortisol ainda estão baixos e indicam uma resposta de inflamação aguda ao estresse, pelo sistema imune inato, contudo, quando o eixo HHA libera o hormônio adenocorticotrófico (ACTH), pela hipófise, há um aumento na liberação do cortisol que se liga nos receptores dos leucócitos, gerando a imunossupressão e

regulação da migração dos leucócitos para os tecidos do corpo. Caso a exposição continuada ao agente estressor não seja suspensa, pode ocorrer um estresse crônico com altos níveis de cortisol, e redução da resistência a infecções pelo sistema imunológico (FACCINI et al., 2020). As citocinas podem ser influenciadas positivamente ou negativamente pelos glicocorticoides para produção de interleucinas. O cortisol possui um efeito anti-inflamatório, pois inibe a produção da interleucina-2 (IL-2), que consequentemente afeta a proliferação de linfócitos T, histaminas e serotonina séricas, atuantes na inflamação (ASSIS; PORFÍRIO, 2021).

Como o estresse e a ansiedade, afetam o sistema imunológico, as pessoas que sofrem esse estímulo podem apresentar déficits de imunidade. Por conta disso, algumas patologias podem se fazer presentes, como nos casos de microrganismos latentes. Um exemplo, é a reativação e proliferação do vírus *Herpes simplex*, que é desencadeado pela ação do cortisol e da adrenalina nos receptores de neurônios periféricos infectados, reativando a infecção. Outro exemplo, é a Síndrome do Intestino Irritável (SII), decorrente de fatores emocionais. Através da relação eixo intestino-cérebro, quando um indivíduo sofre de transtorno mental, o sistema imunológico inato é ativo, e reconhece substâncias como lipopolissacarídeo e peptidoglicano da microbiota intestinal, através do receptor Toll-like-4 (TLR4), e causando alterações da colonização intestinal, levando à SII. Um estudo apontou que a SII é encontrada em 50% das pessoas com transtornos mentais, como estresse crônico e ansiedade, contribuindo para a percepção da influência do estado mental sobre o sistema imune (NASCIMENTO et al., 2022).

4. CONCLUSÃO

O estresse se caracteriza como uma defesa fisiológica, para garantia da sobrevivência, mediante a fatores extrínsecos e intrínsecos ao indivíduo. Os fatores emocionais estão interligados com o sistema nervoso, na qual este ativa o sistema endócrino, e a liberação de hormônios regulam ou suprimem a atividade imunológica. As citocinas pró-inflamatórias, também possuem a capacidade de interagir com o sistema nervoso e incentivar a atividade inflamatória no corpo, em resposta ao estresse ou ansiedade aguda. Contudo, é função do corpo garantir a homeostase, para garantir o equilíbrio fisiológico, com a liberação de hormônios glicocorticóides, para diminuir a atividade inflamatória, a partir da inibição da produção da interleucina-2 (IL-2). Entretanto, a constante exposição ao estresse e ansiedade, facilita o desenvolvimento de doenças infecciosas, entre outras patologias, como doenças metabólicas, devido a imunossupressão, gerando agravos à saúde.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

ANTUNES, José. Estresse e Doença: O que diz a evidência?. Sociedade Portuguesa de Psicologia da Saúde. **Psicologia, Saúde & Doenças**, 2019. Acesso em: 12 jan. 2023.

ASSIS, Ana Elisa Silva; PORFÍRIO, Maria Luiza. **Efeitos da ansiedade sobre o sistema imunológico**. Pontifícia Universidade Católica de Goiás, 2021. Disponível em: <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/handle/123456789/1807>. Acesso em: 14 jan. 2023.

DAVIU, Nu ria; BRUCHAS, Michael R.; MOGHADDAM, Bitá; SANDI, Carmen; BEYELER, Anna. Neurobiological links between stress and anxiety. **Journal Neurobiology of Stress** 11, 2019. Acesso em: 13 jan. 2023.

FACCINI, Amanda Magnago; SILVEIRA, Bianca Motta da; RANGEL, Rylari Tavares; SILVA, Valmir Laurentino. Influência do Estresse na Imunidade. **Revista Científica da**

FMC. vol. 15, nº3, 2020. Acesso em: 12 jan. 2023.

LAHOUSEN, Theresa; KAPFFHAMMER, Hans-Peter. **Anxiety disorders – clinical and neurobiological aspects**. Psychiatria Danubina, 2018; Vol. 30, No. 4, pp 479-490 <https://doi.org/10.24869/psyd.2018.479>. Disponível em: https://www.psychiatria-danubina.com/UserDocsImages/pdf/dnb_vol30_no4/dnb_vol30_no4_479.pdf. Acesso em 15 de nov. 2022.

GUIMARÃES, Maria Constança Mendes de Vasconcelos Carvalho. **Psiconeuroimunologia da Ansiedade**. Universidade do Porto, 2018. Disponível em: <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/115435/2/283743.pdf>. Acesso em: 19 jan. 2023.

MELLO, Mariana Maluli Marinho. **Estresse, imunidade, sistema antioxidante e metabolismo em peixes em condições simuladas comuns da criação**. Universidade Estadual Paulista -UNESP. Jaboticabaí, São Paulo, 2020. Acesso em: 14 jan. 2023.

NODARI, Natália Lenzi; FLOR, Sthefany Ramayane de Araújo; RIBEIRO, Alessandro Sampaio; HAYASIDA, Nazaré Maria de Albuquerque; GUTEMBERG, Jailson Rocha de Carvalho. Estresse, conceitos, manifestações e avaliação em saúde: revisão de literatura. **Saúde e Desenvolvimento Humano**, 2014. Acesso em: 12 jan. 2023.

NASCIMENTO, Antonio Gustavo; SOARES, Kaio César Maciel; SOUZA, Letícia Santana de; JARDIM, Marco Túlio Silva; CHAVES, Rebeca Ribeiro; SOUZA, Clarissa Leal Silva e. Os impactos do estresse e ansiedade na imunidade: uma revisão narrativa. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, vol. 15(12), 2022. Acesso em: 13 jan. 2023.

PEIXOTO, Laura Cabral; BRITO, Vanessa de Albuquerque; GALVÃO, Rhaldney Kaio Silva; ROSA, Michelle Melgarejo da. Comunicação neuroimunológica no desenvolvimento de doenças mentais. **Neurocienc**, 2020. Acesso em: 13 jan. 2023.

SHRI, Richa. Anxiety: Causes and Management. **The Journal of Behavioral Science**, vol. 5, No.1, 100-118. 2010. Acesso em: 14 jan. 2023.



EFICÁCIA DE NANOMEDICAMENTOS EM DISTÚRBIOS DO SNC

VICTHORYA KAROLINE SILVA DE SOUSA; ANNE BEATRIZ FERREIRA MORAES;
FRANCIELLE BONET FERRAZ;

RESUMO

Introdução: A nanotecnologia tem sofrido grandes avanços em suas diversas áreas de atuação, como na nanomedicina, que é o campo que utiliza essa ciência em prol do retorno à saúde do ser humano, como no caso de tratamento. **Objetivo:** Desse modo, buscou-se o aprofundamento e exposição de pesquisas desenvolvidas com nanomedicamentos, tendo em foco o tratamento de distúrbios do sistema Nervoso Central. **Materiais e métodos:** Para tal, houve um levantamento bibliográfico para busca de dados secundários sobre os últimos dez anos de pesquisa envolvendo a nanotecnologia no tratamento de doenças do SNC. **Resultados:** A pesquisa possibilitou o aprofundamento em pesquisas que buscavam tratar sob diversas linhas, doenças que acometem o tecido nervoso, como as neurodegenerativas e psiquiátricas. Além de ter evidenciado os benefícios dessas estruturas no transporte de fármacos pela barreira hematoencefálica. **Conclusão:** mostrando significativos avanços em estudos *in vitro* com o uso de diversas nanopartículas, como também a necessidade do avanço dessas pesquisas.

Palavras-chave: nanotecnologia; Sistema Nervoso Central; nanomedicamentos; terapia; pesquisa;

1. INTRODUÇÃO

O termo nanotecnologia vem do grego nanno- anão, e é uma ciência que atua no desenvolvimento de sistemas e dispositivos em escala nanométrica, além de possuir propriedades físico-químicas distintas. Essa ciência está presente em várias áreas do conhecimento, como na medicina, onde recebe o nome de nanomedicina. Nesse campo de atuação, essa tecnologia é utilizada tanto para o diagnóstico, tratamento e profilaxia de doenças. Como exemplo, há o desenvolvimento de medicamentos com essa tecnologia, os chamados nanomedicamentos (PRIMO, 2021).

Os nanomedicamentos ou nanofármacos são partículas biocompatíveis, biodegradáveis e inertes, compostos ou envoltos por Insumos Farmacêuticos Ativos (IFA), na qual estes transportam e direcionam e liberam IFA para um alvo específico no organismo. O uso de nanotecnologia está revolucionando a ciência, no ponto de vista farmacológico, pela melhoria da biodisponibilidade, liberação controlada de fármacos e direcionamento correto para o local de ação. Os nanofármacos, ou nanopartículas, possuem composições química, forma, estrutura e tamanho diferentes, e são produzidos de acordo com o sítio-alvo, penetração de barreiras celulares, taxa de liberação do fármaco, e características do fármaco, como características físico-químicas do fármaco, rota de administração, dose e toxicidade. Dentre as nanopartículas mais utilizadas como nanomedicamentos, estão: Nanopartícula lipídica sólida, dendrímeros, nanotubos de carbono, nanopartículas de ouro, micela, nanocápsula,

nanoemulsão e lipossoma.

Por suas características, os dispositivos produzidos com nanotecnologia possuem a capacidade de adentrar a barreira hematoencefálica, tanto na forma de fármacos, como na forma de carreadores (DIMITRIJEVIC; PANTIC, 2014). A barreira hematoencefálica é uma estrutura fundamental para o controle do tráfico de substâncias que chegam da circulação ao Sistema Nervoso Central, assim protegendo esse tecido. Pois, essa barreira apresenta grande grau de permeabilidade, que é influenciada por exemplo pelas células endoteliais, que por conta de suas ligações entre células (zonula occludens), impedem a passagem de moléculas grandes, hidrofílicas e microorganismos (DIMITRIJEVIC; PANTIC, 2014). Os meios pelos quais as nanopartículas adentram essa barreira são por difusão causada por estímulo, adsorção das células endoteliais e pelo processo de endocitose e exocitose (ZORKINA et al, 2020). Sendo assim, uma potencial forma de tratamento de doenças do sistema nervoso central, como em quadros de câncer e transtornos psiquiátricos, vem sendo desenvolvida (DIMITRIJEVIC; PANTIC, 2014).

Na Europa, a regulamentação e orientações acerca da definição, produção e desenvolvimento de produtos nanotecnológicos propostos pelo EMA visa que os fabricantes realizem estudos de qualidade, eficácia e segurança desses produtos, bem como caracterize detalhadamente as propriedades dos medicamentos e da fabricação. Além disso, em 2007 a European Chemicals Agency (ECHA), colocou em vigor o Regulamento REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals), que visava auxiliar na melhoria da proteção ambiental e humano desses produtos. Em 2013, com a participação de 16 países, incluindo o Brasil, houve a tentativa de regulamentar internacionalmente a nanotecnologia, com a criação do Projeto intitulado NANoREG, o que fomentou vários dados importantes para as agências regulamentadoras. Posteriormente, houve a criação do H2020 (Ensuring the safe and sustainable development and application of nanotechnologies), ProSafe initiative e dos projetos NanoReg2, NanoRoadMap e GoNanoBioMat, que tinham como objetivo o incentivo de pesquisa nessa área (PRIMO, 2021).

No Brasil, em 2012, foi criado o comitê interministerial de nanotecnologia e o sistema de laboratório em nanotecnologia (SisNANO) para o incentivo nessa área. Contudo, a ANVISA não possui protocolos de avaliação de segurança desses fármacos especificamente, utilizando regras para fármacos em geral (FERREIRA; FERREIRA, 2022). Porém, a ANVISA instituiu o Comitê Interno de Nanotecnologia (CIN), disponibilizando o documento “Diagnóstico Institucional de Nanotecnologia da Agência Nacional de Vigilância Sanitária” (BARATA-SILVA et al., 2021).

Portanto, o presente estudo busca analisar o possível uso de nanomedicamentos no tratamento de distúrbios do sistema nervoso central (SNC). Além disso, compreender a evolução das nanotecnologia na saúde. Para tanto, busca-se analisar a eficácia terapêutica do uso de nanomedicamentos, tendo enfoque na capacidade de penetração da barreira hematoencefálica e as vias de tratamento de distúrbios do sistema nervoso central.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica de dados secundários, de modalidade exploratória e com abordagem qualitativa. A pesquisa exploratória é empregada quando se busca um aprofundamento no fenômeno, possibilitando a análise de vários aspectos do objeto de estudo, bem como auxilia no desenvolvimento de novos problemas e hipóteses. Além disso, a abordagem qualitativa contribui na compreensão das relações do fenômeno estudado por meio do levantamento de dados predominantemente descritivos (OLIVEIRA, 2011).

Na busca de artigos, foram utilizadas plataformas online de bases de dados, como

SciTech Central, National Library of Medicine, science direct, scielo e journal Research. A busca foi realizada durante o mês de Janeiro de 2023. Os critérios de inclusão para aceitação dos artigos foram aqueles que abordaram a utilização de nanotecnologia no tratamento de distúrbios no Sistema Nervoso Central, publicados na língua portuguesa, inglesa e espanhola. Como critérios de exclusão, não foram utilizados artigos publicados a mais de 10 anos, bem como aqueles que fugissem do objetivo da pesquisa. Após a seleção dos artigos, houve o aprofundamento na leitura dos dados para classificá-los e explorá-los de forma estruturada.

3. RESULTADOS

Doença de Alzheimer

No desenvolvimento de terapia contra a doença de Alzheimer, utilizando-se da nanotecnologia, o desenvolvimento de lipossomas e PEG-PLA tem sido utilizado para evitar a formação e agregação de A β no meio extracelular, um produto da proteólise da proteína amilóide, que causa neurotoxicidade e neurodegeneração. O intuito do uso dessa nova modalidade de terapia é por conta de sua baixa toxicidade, baixa imunogenicidade e total biodegradabilidade. Bem como, com o intuito de inibir agregação de A β e progressão da doença, estudos em animais transgênicos provaram que o uso de curcumina foi eficaz na diminuição da agregação de A β , neuroinflamação e comprometimento cognitivo. Para tanto, os estudos usaram como carregadores, nanocápsulas lipídicas e nanoesferas de selênio-PLGA (ácido láctico-co-glicólico). Outro estudo, também utilizando curcumina, mostrou atividade de 69% na inibição da agregação A β , mas nesse caso, foi utilizado nanogéis auto-organizados (NGs) como carregadores. Outro mecanismo estudado, utilizou-se componente orgânico fator de crescimento vascular endotelial (VEGF-NS) com o transportado PLGA, que mostrou, em estudo *in vitro*, a capacidade de diminuição da deposição de peptídeo β -amilóide, neurodegeneração e distúrbios vasculares (CRUZ-LOPES1 et al, 2022). Já em estudos *in vitro* com lipossoma PE-PEG conjugado com Ácido Fosfatídico e Anticorpo Monoclonal Ri7217, mostrou-se eficaz tanto no transporte para o cérebro- pela afinidade do anticorpo aos receptores transferrina, como na diminuição de toxicidade por meio da afinidade do Ácido Fosfatídico a agregados de proteína β -amilóide (MIRANDA, 2014). Outro estudo, utilizando nanopartículas de hidreto de Pd (PdH) em camundongos transgênicos triplos com a doença, mostrou a capacidade dessa terapia em inibir o estresse oxidativo, diminuição de agregados A β e recuperação da atividade mitocondrial (NGUYEN et al., 2021).

Também como forma de tratamento para a doença de Alzheimer, emprega-se a inibição do acúmulo de neurofibrinas intracelulares de proteína tau, uma das causas da neurodegeneração. No desenvolvimento de tratamento seguindo essa linha, o uso de curcumina também mostrou benefícios na inibição da agregação da proteína tau. No desenvolvimento de nanopartículas para essa forma de terapia, há o uso de FA-AuNPs e AuFeNPs, que apresentaram grande afinidade para a proteína de interesse (NGUYEN et al, 2021). Outra linha de tratamento para o Alzheimer, é por meio da manutenção do teor de colina e acetilcolina, através de inibidores da acetilcolinesterase (AChE), para o melhoramento da memória e déficits cognitivos. Para isso, tem sido utilizado em modelos animais, a ação de HDL reconstituída com apolipoproteína A-I carregada com donepezila (rHDL/Do). Nesse tratamento, além da inibição da atividade do sistema colinérgico, houve maior degradação dos agregados A β (NGUYEN et al, 2021). Outro tipo de tratamento utilizado para este mal, é com nanopartícula de PBCA revestida com Polissorbato 80 (Tween 80®) no transporte da Rivastigmina, que também atua na inibição reversível de colinesterases. Quando administrado, esse fármaco se liga a Apolipoproteína E no plasma, auxiliando na ligação do nanofármaco a barreira hematoencefálica, pois a mesma contém

receptores específicos para este tipo de LDL (CRUZ-LOPES et al, 2022).

Doença de Parkinson

A doença de Parkinson é uma neurodegeneração que ocorre na substância negra no corpo estriado e na área tegmental ventral (VTA) no córtex pré-frontal, que afeta as células dopaminérgicas, ocasionando a diminuição dos teores de dopamina e o aparecimento de corpos de Lewy (acúmulo citoplasmático da proteína α -sinucleína). Na busca do tratamento utilizando a nanotecnologia, o desenvolvimento e aplicação de nanotubo de carbono carboxilado biocompatível para a reposição de dopamina em ratos mostrou uma melhoria na chegada desse agonista ao tecido de interesse, bem como a diminuição de efeitos colaterais. Na mesma linha, tem-se pesquisado, utilizando-se modelos de camundongo, um potente inibidor seletivo da monoamina oxidase B com nanopartículas de PLGA PEGiladas, onde foi possível solucionar a problemática da biodisponibilidade no tecido, através da capacidade de ultrapassar a barreira intestinais e cerebrais e a modulação de dopamina (NGUYEN et al, 2021). Como o acúmulo de α -sinucleína é umas das características presentes da doença de Parkinson, pois dificulta as atividades sinápticas e da dopamina, houveram estudos para controlar a deposição dessa proteína. Nesse sentido, desenvolveu-se nanotubos de carbono de parede simples (SWCNTs), que junto com a vitamina K1, onde diminui o acúmulo da α -sinucleína e de sua toxicidade, como também atenuou o processo inflamatório em estudos *in vitro*, pela diminuição de secreção de citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6, óxido nítrico e espécies reativas de oxigênio (NGUYEN et al, 2021).

Nanopartículas no tratamento de tumores cerebrais

No tratamento de neoplasia cerebrais, como o glioblastoma multiforme (GBM) o uso de nanopartículas tem sido estudado. O glioblastoma multiforme (GBM) é um astrocitoma primário. Como por exemplo, o uso das nanopartículas de poli(láctido-co-glicólido) mostrou sobrevida maior, quando administradas usando a entrega aumentada por convecção (CED) em um modelo de rato intracraniano com xenógrafo U87MG. Como também, em estudos, a morte do tumor induzida pela ligação ao receptor de IL-4 pode ser causada utilizando nanopartículas lipossomais como um transportador para DOX que é conjugado ao peptídeo específico da placa aterosclerótica-1 (AP-1) ou lipossomas conjugados com interleucina (IL)-13 e doxorrubicina lipossomal. Outro mecanismo de tratamento estudado utiliza a supressão de oncogenes por meio de nanopartículas de ouro presas em dendrímeros que compactam duas siRNA para o silenciamento, e é revestido com beta-ciclodextrina (β -CD) (NGUYEN et al., 2021).

Depressão

A depressão é uma doença que vem acometendo cada vez mais pessoas no mundo, comprometendo vários sistemas, como o eixo HPA, o sistema de monoaminas e neurogênese, neuroinflamação. Apesar de haver várias linhas de tratamento para essa patologia, a recuperação do indivíduo dos sintomas depressivos ainda é um desafio. Por conta disso, vem havendo a pesquisa em busca do emprego de nanotecnologia nesse segmento, ainda mais na forma de administração intranasal, para tornar o seu efeito mais rápido e prolongado. Na classe de antidepressivos tricíclicos, o uso doxepina na forma de biogel termorreversível ou quitosana e glicerofosfato ou polietilenoglicol tem sido estudada em testes com peixes, e mostrou ter eficácia significativa. Outra linha de pesquisa, utilizou-se um fármaco da classe MAOIs, a selegilina, junto ao carreador quitosana tiolada em ratos, resultando em melhor

entrada na forma de administração nasal. Outra classe de fármacos, a SSRIs, foi também estudando quanto a construção de nanopreparações. Nesse quesito, a citalopram conjugado a complexos de polieletrólitos interpenetrantes, evidenciou em ratos o prolongado de liberação de drogas, nível cerebral de serotonina mais alto em até 24 h, e efeitos comportamentais mais prolongados.

4. DISCUSSÃO

A partir dos dados levantados averiguou-se a ampla atuação na nanotecnologia no tratamento de doenças de cunho neural, atuando tanto em doenças neurodegenerativas como em transtornos mentais. Essa atuação se dá graças às suas características dimensionais, físicas e químicas, pois assim, possibilitou o desenvolvimento de terapia com fármacos que antes não apresentavam efetividade na travessia pela barreira biológica do cérebro e bem como na biodisponibilidade. Como também possibilitou novas vias de administração de fármacos, como a via intranasal nos casos de doenças psiquiátricas. Desse modo, os bons resultados *in vitro* da atividade de nanomedicamentos incentiva o aprofundamento dessa área de pesquisa, com o intuito do melhoramento ou erradicação de doenças (ZORKINA et al., 2022).

5. CONCLUSÃO

Através do presente trabalho foi possível visualizar um pouco dos avanços e da ampla área que é a nanomedicina, bem como a nanotecnologia. Bem como os incentivos que vem ocorrendo para a pesquisa nesse campo, o que possibilitou grandes avanços e resultados em estudos *in vitro*. Contudo, apesar de um campo com muitos incentivos, ainda se faz necessário o aprofundamento na área, bem como mais estudos *in vivo*, para assim possibilitar a melhor percepção das vantagens e desvantagens do nanotratamento, bem como de suas consequências no organismo. Além também de haver a necessidade de um sistema regulatório específico que acompanhe os avanços nessa área.

REFERÊNCIAS

BARATA-SILVA, Cristiane; SANTOS, Lisia Maria Gobbo dos; NETO, Santos Alves Vicentini; MAGALHÃES, Carolina Duque; JACOB, Silvana do Couto; MOREIRA, Josino Costa. Nanomedicamentos: regulamentação e controle de qualidade, Rev. Visa em debate: sociedade, ciência e tecnologia, 9, 2021.

CRUZ-LOPES, Luísa; LOPES, Ana; ESCUDEIRO, Maria; DUARTE, Cláudia; FERREIRA, Rafaela; GRAÇA, Francisco; SILVA, Isaura; ESTEVES, Bruno. Nanopartículas no tratamento da doença de alzheimer: artigo de revisão. Millenium - Revista de Educação, Tecnologias e Saúde, 2 (ed especial nº10), 77-92.

FERREIRA, Versalhes Enos Nunes; FERREIRA, Vanessa Rocha. Nanotecnologia e medicamentos: a necessidade de uma regulamentação jurídica brasileira para a proteção do direito fundamental à saúde, Revista Thesis Juris – RTJ, São Paulo, v. 11, n. 2, p. 297-324, jul./dez. 2022.

MIRANDA, Ana Alexandra de Azevedo. Aplicações da Nanotecnologia em Doenças do Foro Neurológico: Vantagens e Desafios. Monografia (Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2014

NGUYEN, Thuy Trang; NGUYEN, Thi Thuy Dung; VO, Tuong Kha; TRAN, Nguyen-Minh-An; NGUYEN, Minh Kim; VO, Toi Van; VO, Giau Van. Nanotechnology-based drug delivery for central nervous system disorders. *Journal Biomedicine & Pharmacotherapy*, 143, 2021

OLIVEIRA, Maxwell Ferreira de. metodologia científica: um manual para a realização de pesquisas em administração. Manual (pós-graduação) – Universidade Federal de Goiás, 2011. Disponível em:

https://files.cercomp.ufg.br/weby/up/567/o/Manual_de_metodologia_cientifica_-_Prof_Maxwell.pdf. Acesso em: 17 jan 2023.

PRIMO, Fabian Teixeira. Farmacovigilância de Nanomedicamentos: Desafios na inexistência de marco regulatório em nanossegrurança. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Rio Grande, Rio Grande, 2021.

ZORKINA, Yana; ABRAMOVA, Olga; USHAKOVA, Valeriya; MOROZOVA, Anna; ZUBKOV, Eugene; VALIKHOV, Marat; MELNIKOV, Pavel; MAJOUGA, Alexander; CHEKHONIN, Vladimir. Nano Carrier Drug Delivery Systems for the Treatment of Neuropsychiatric Disorders: Advantages and Limitations, *Rev. Molecules*, 25, 5294; doi:10.3390. 2022



MECANISMOS IMUNOLÓGICOS DO ALEITAMENTO MATERNO

NATHALI DE OLIVEIRA ORTOLAN; BRUNA CRISTINA SILVA MARTINS

INTRODUÇÃO: A amamentação fornece todos os componentes adequados às exigências metabólicas, fisiológicas e nutricionais do lactente até os 6 meses de idade. O leite materno tem uma composição específica que, além de sua importância nutricional, contém propriedades imunológicas que conferem imunidade passiva ao bebê contra doenças comuns da infância por meio de anticorpos adquiridos pela mãe ao longo da vida. Nesse sentido, a amamentação é de extrema importância para a proteção do recém-nascido, devido à imaturidade do seu sistema imunológico. **OBJETIVOS:** Apresentar a organização imunológica do processo de aleitamento materno. **METODOLOGIA:** Buscaram-se trabalhos publicados nos últimos 5 anos, por meio das palavras-chave “Breast Feeding”, “Immunity” e “Immunoglobulins” nas bases de dados BVS, PubMed e UpToDate. Obtiveram-se 35 resultados, dos quais analisaram-se aqueles cujos títulos e resumos eram mais compatíveis com a abordagem deste trabalho. Utilizaram-se, ainda, materiais selecionados pelas autoras. **RESULTADOS:** A estrutura imunológica do leite materno pode ser dividida entre constituintes solúveis e celulares. Os componentes solúveis incluem imunoglobulinas, lactoferrina, fator bífido, entre outros. Já os celulares englobam macrófagos, linfócitos, granulócitos, neutrófilos e células epiteliais. Tais elementos, cuja concentração diminui gradualmente de acordo com a maturação imunológica do bebê, são absorvidos pelo intestino do lactente e participam da linha de defesa do epitélio das mucosas. Entre as imunoglobulinas presentes, a IgA é dominante; ela impede a aderência de patógenos nas mucosas, evitando, principalmente, infecções respiratórias e intestinais. A IgA também neutraliza toxinas patogênicas, evitando respostas inflamatórias exacerbadas. Já a lactoferrina, peptídeo que presta papel anti-inflamatório e antimicrobiano, além de auxiliar na proliferação da flora bífida, processo estimulado pelo fator bífido, participa, também, da proteção gastrointestinal do RN. Juntamente com a lactoferrina, a lisozima tem papel antimicrobiano, pois conta com ação bactericida por meio da degradação enzimática da parede celular das bactérias. Dentre os componentes celulares, destacam-se os macrófagos, importantes principalmente pela participação direta na produção de proteínas do sistema complemento e pelo processo de fagocitose, do qual diversos outros componentes celulares também fazem parte. **CONCLUSÃO:** Dada a imaturidade do sistema imune neonatal, a transmissão passiva de anticorpos maternos é de suma importância para a defesa contra possíveis patógenos.

Palavras-chave: Aleitamento materno, Imunidade, Lactente, Recém-nascido, Imunoglobulinas.



OS EVENTOS CELULARES NA DOENÇA AUTOIMUNE: VITILIGO

PÂMELA DAIANA CANCIAN; JOSÉ HENRIQUE CANCIAN; LUIZ RICARDO CANCIAN.

RESUMO

O vitiligo é caracterizado por ser uma onde ocorre a perda da coloração da pele, sendo que as lesões formam-se devido à diminuição ou ausência de melanócitos, que são as células responsáveis pela formação da melanina nos locais afetados, além disso, pode desencadear grande impacto psicossocial, impactando diretamente na qualidade de vida do indivíduo, já que as áreas mais comuns a serem atingidas são a face e pescoço. Assim o trabalho tem como objetivo a realização de uma revisão de literatura sobre os principais eventos celulares na doença autoimune a exemplo do vitiligo, mostrando de que forma ocorre sua patogênese, os genes envolvidos em sua mutação, bem como os seus principais tratamentos. A metodologia usada teve com caráter de Revisão Integrativa da Literatura (RIL), sendo realizado por meio de levantamento bibliográfico em bases de dados de artigos científicos. Os resultados da pesquisa demonstraram que é preciso compreender que a partir do momento que se realiza o controle epigenético da expressão de genes ligados a esses fenômenos o mesmo pode ser uma espécie de elo desses processos, já que fatores ambientais, dietéticos e dentre outros ligados ao estresse, por exemplo, estão presentes na sociedade, como no caso da poluição do ar e compostos aromáticos. Como conclusão foi possível observar que o vitiligo é uma desordem dermatológica complexa, sendo que a patogênese ainda não possui um consenso, no entanto, estudos recentes têm evidenciado o envolvimento do sistema imunológico e estresse oxidativo como etiologias da doença. Além disso, pode-se observar também que apesar de várias terapias sejam.

Palavras Chave: Autoimune; Vitiligo; Patogênese; Genes.

1. INTRODUÇÃO

O vitiligo é caracterizado como uma dermatose adquirida apresentando máculas ou manchas discrômicas e/ou acrômicas, desencadeadas pela destruição dos melanócitos epidérmicos. É uma patologia que atinge aproximadamente 1% a 4% da população mundial em qualquer etnia, além disso, não existe consenso ainda sobre a sua patogênese, porém o que se sabe que é um tipo de doença autoimune associada à formação de anticorpos contra melanócitos (WHITTON *et al.*, 2018).

Neste sentido, umas das principais características do vitiligo é apesar de não possui complicações funcionais no organismo dos pacientes acometidos, tal doença poderá com o passar do tempo desencadear em um grande impacto psicossocial, impactando diretamente na qualidade de vida do indivíduo, já que as áreas mais comuns a serem atingidas são a face e pescoço (DI NARDO *et al.*, 2019).

Desse modo, pessoas que possuem vitiligo precisam também de acompanhamento psicológico, até porque, o tratamento da doença é considerado como de extrema importância para obter resultados satisfatórios na qualidade de vida dessas pessoas. No entanto, vale

salientar que a terapia a ser usada varia entre países e possui variáveis, como o tipo de pele e a facilidade de acesso às terapias disponíveis (WHITTON *et al.*, 2018; DI NARDO *et al.*, 2019).

Portanto, o trabalho tem como objetivo a realização de uma revisão de literatura sobre os principais eventos celulares na doença autoimune a exemplo do vitiligo, mostrando de que forma ocorre sua patogênese, os genes envolvidos em sua mutação, bem como os seus principais tratamentos.

2. METODOLOGIA

É uma pesquisa com caráter de Revisão Integrativa da Literatura (RIL), que segundo Minayo (2010) tem sua importância já que avalia estudos primários, como também revisões teóricas, relatos de experiências e reflexões publicadas em periódicos que abordou a temática sobre os eventos celulares na doença autoimune relacionadas a vitiligo sendo realizado por meio de levantamento bibliográfico em bases de dados de artigos científicos.

Foram utilizadas as bases de dados SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Base Latino Americana), BVS – BIREME (Biblioteca Virtual de Saúde – Biblioteca Regional de Medicina) como um motor de busca para a base MEDLINE (Sistema Online de Busca e Análise de Literatura Médica).

Os artigos selecionados foram artigos publicados em revistas nacionais ou internacionais nos últimos 5 anos, que foi conseguido utilizando os seguintes descritores “Vitiligo; Autoimunidade; Terapêutica; Pigmentação; Estresse oxidativo; Autoimunidade”, por meio do operador booleano “AND” e “OR”.

Destarte, assim, sendo incluídos artigos de revisão, caso controle, epidemiologia, social e saúde. Sobre os critérios de inclusão e exclusão foram incluídos artigos de revisão, caso controle, epidemiologia, social e saúde. Nesse sentido, ao encontrar os dados, foram avaliados os artigos que foram publicados em revistas nacionais ou internacionais nos últimos 5 anos (a fim de desenvolver uma pesquisa atual) e questão encontrados nos periódicos de acesso livre e direto, sem custos para obter o artigo.

Foram excluídos da amostra outras revisões e estudos que não mencionaram os eventos celulares na doença autoimune a exemplo do vitiligo.

Assim, inicialmente obteve-se 45 artigos, os quais foram selecionados de acordo com o conteúdo abrangido, resultando em 6 artigos utilizados para essa revisão de literatura do trabalho.

3. RESULTADOS

O vitiligo possui uma prevalência bastante variável ao redor do mundo, sendo mais frequente em locais como a África, Europa e Oceania quando comparado a América do Norte e Ásia onde suas taxas mal chegam a 1% (CASTRO; MIOT, 2018).

Em se tratando especificamente do Brasil, sua prevalência varia entre 0,46 a 0,68% da população, independente do sexo e de grupos raciais, a idade média desses indivíduos acometidos por vitiligo varia entre 20 e 30 anos, apesar de existem casos de crianças e idosos com tal patologia (CASTRO; MIOT, 2018).

De acordo com Dellatorre *et al.* (2020) o vitiligo é visto como uma doença complexa, já que em decorrência do componente da herança genética é estimado em 75 a 83%, sendo que os fatores ambientais estão baseados em 20%.

Ainda de acordo com o autor acima, a literatura científica aponta que estudos de agrupamento familiar, em gêmeos, e de análises de segregação enfatizam que o vitiligo é uma doença multifatorial que possui um padrão de herança poligênica, em detrimento disso, a contribuição individual de cada variante genética para a suscetibilidade é bem baixa

(DELLATORRE *et al.*, 2020).

Em pesquisa realizada por Roberts *et al.* (2019) evidencia que além da redução da melanina e dos melanócitos, a pessoa acometida como vitiligo possui também alterações morfológicas tanto no epitélio quanto na derme superior, o que faz com que se pressupõem a existência de outros elementos que possam estar ligados diretamente com o desenvolvimento da doença, além da suscetibilidade dos melanócitos.

Ao se fazer uma análise histologicamente, Yang *et al.* (2018) descreve que em 80% dos casos existe uma menor pigmentação na camada basal das epidermes com vitiligo, enquanto que algum “infiltrado” inflamatório é identificado em até 48% dos casos. Em casos onde o vitiligo com doença ativa, a histopatologia pode apresentar um padrão de dermatite liquenoide de interface, o que reforça o foco da autoagressão na camada basal.

Diante disso, a pele perilesional é considerada a área com maior atividade inflamatória no vitiligo. Na figura 1 é possível observar a periferia da lesão apresenta faixa de leucomelanodermia, com variospontos de repigmentação folicular

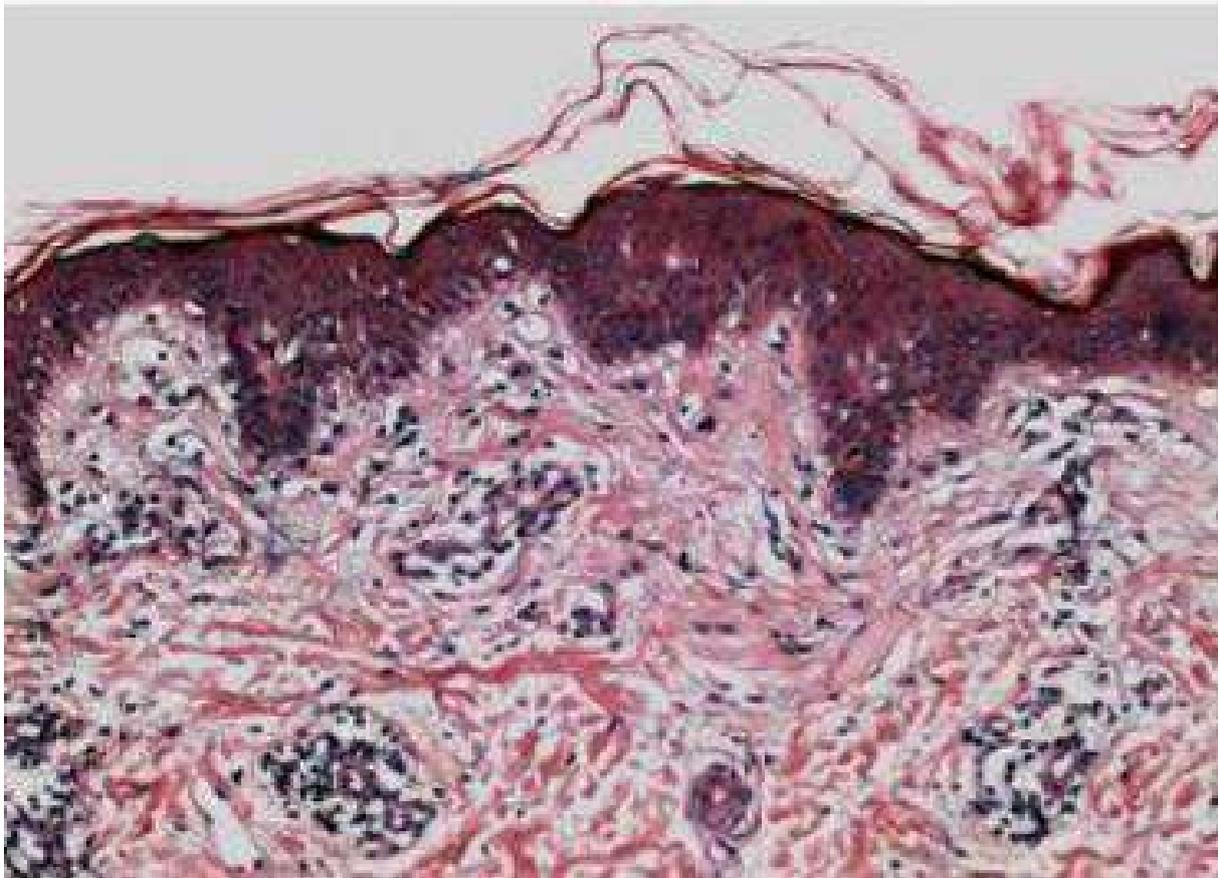
Figura 1 - Vitiligo segmentar no flanco de paciente melanodérmico.



Fonte: Marchioro *et al.* (2022)

Enquanto que na figura 2 é demonstrado a realização do Exame histopatológico, no qual é possível identificar o infiltrado linfocitário perivascular com agressão epidérmica e focos de degeneração vacuolar da camada basal.

Figura 2 - Vitiligo em atividade.



Fonte: Marchioroa et al. (2022)

Neste tocante, Yang *et al.* (2018) explica que a existência da participação do sistema imune inato na patogênese do vitiligo, visto que, o vitiligo possui associação entre estresse oxidativo e a resposta imune adaptativa, até porque, pessoas com vitiligo as células dendríticas, macrófagos e células *natural* são encontradas na pele lesional e perilesional o que demonstra a ativação da resposta imune inata.

Diante disso, estudos tem mostrado que o conhecimento sobre a patogênese do vitiligo evolui em paralelo a identificação da regulação genética dos fenômenos ligados ao estresse oxidativo bem como a resposta imune cutânea do paciente (DELLATORRE *et al.*, 2020).

Portanto, é preciso compreender que a partir do momento que se realiza o controle epigenético da expressão de genes ligados a esses fenômenos o mesmo pode ser uma espécie de elo desses processos, já que fatores ambientais, dietéticos e dentre outros ligados ao estresse, por exemplo, estão presentes na sociedade, como no caso da poluição do ar e compostos aromáticos.

4. CONCLUSÃO

Ao longo do trabalho foi possível observar que o vitiligo é uma desordem dermatológica complexa, sendo que a patogênese ainda não possui um consenso, no entanto, estudos recentes têm evidenciado o envolvimento do sistema imunológico e estresse oxidativo como etiologias da doença. Além disso, pode-se observar também que apesar de varias terapias sejam utilizadas para o manejo da doença, nenhuma é específica ou totalmente eficaz.

Diante disso é de suma importância que o médico em conjunto com o paciente façam a escolha sobre a melhor terapia de acordo com critérios clínicos, ou seja, classificação da

doença, o tipo de pele e a progressão da doença. Vale frisar também, que pessoas que possuem vitiligo devem ser abordadas por uma equipe multiprofissional, para que assim possa ser possível diminuir os efeitos negativos do estresse, contribuindo com qualidade de vida do paciente ao longo do tempo.

REFERÊNCIAS

CASTRO, C.C.S.; MIOT, H.A. Prevalence of vitiligo in Brazil-A population survey. **Pigment Cell Melanoma Res.**, 2018; 31 (4), pp. 448-450.

DELLATORRE, G.D.A.P. ANTELO, R.B. BEDRIKOW, T.F. CESTARI, I. FOLLADOR, D.G. RAMOS. Consensus on the treatment of vitiligo - Brazilian Society of Dermatology. **An Bras Dermatol.**, 2020; 95 (7), pp. 70-82.

DI NARDO V, BARYGINA V, FRANÇA K, TIRANT M, VALLE Y, LOTTI T. Functional nutrition as integrated approach in vitiligo management. **Dermatol Ther.** 2019;32(4):e12625. doi: <https://doi.org/10.1111/dth.12625>

GOLDSTEIN, N.B; KOSTER, JONES, M.I. GAO, B. HOAGLIN, L.G S.E. ROBINSON. Repigmentation of Human Vitiligo Skin by NBUVB Is Controlled by Transcription of *GLI1* and Activation of the beta-Catenin Pathway in the Hair Follicle Bulge Stem Cells. **J Invest Dermatol.**, 2018; 138 (9): pp. 657-668

MINAYO, M.C.S. Técnicas de pesquisa: entrevista como técnica privilegiada de comunicação. In: **O desafio do conhecimento: pesquisa qualitativa em saúde**. 12. ed. São Paulo: Hucitec, 261-297, 2010.

ROBERTS, G.H.L. S. PAUL, D. YORGOV, S.A. SANTORICO, R.A. SPRITZ. Family Clustering of Autoimmune Vitiligo Results Principally from Polygenic Inheritance of Common Risk Alleles. **Am J Hum Genet.**, 2019; 105 (35), pp. 364-372.

YANG, C.J. WU, X. ZHANG, L. WEN, J. SUN, Y. CHENG. Fine-mapping analysis of the MHC region for vitiligo based on a new Han-MHC reference panel. **Gene.**, 2018; 648(9): pp. 76-81.

WHITTON M, PINART M, BATCHELOR JM, LEONARDI-BEE J, GONZALEZ U, JIYAD Z. Evidence-based management of vitiligo: summary of a Cochrane systematic review. **Br J Dermatol.** 2018;174(5):962-9. doi: <https://doi.org/10.1111/bjd.14356>



O COVID-19 ASSOCIADO ÀS MANIFESTAÇÕES CUTÂNEAS

BEATRIZ YURI HORIUCHI

RESUMO

As principais manifestações clínicas do vírus SARS-CoV-2 estão relacionados com a febre, o aparelho respiratório, aparelho gastrointestinal, cefaleia e fadiga. No entanto, algumas lesões dermatológicas têm sido descritas como possíveis manifestações do vírus. O objetivo deste presente artigo é avaliar as manifestações cutâneas da doença do Coronavírus 2019 (COVID 19) descritos nos pacientes. E o método utilizado foi uma revisão bibliográfica, a qual foram selecionados artigos envolvendo à COVID-19 e as manifestações dermatológicas associadas nas bases de dados PubMed, The New England Journal of Medicine, The British Medical Journal, The Lancet e pela Sociedade Brasileira de Dermatologia. Os estudos apontam que o SARS-CoV-2 pode ocasionar lesões cutâneas como máculas, pápulas, rash, urticárias, eritema que surgem nos primeiros dias podendo coçar e descamar, além disso também pode apresentar mucosite oral. O acometimento da pele COVID-19 pode estar associado à síndrome inflamatória multissistêmica, principalmente em crianças, em que a resposta imunológica anormal associada à liberação de citocinas e ativação de macrófagos podem justificar as alterações dermatológicas. Mesmo que as manifestações cutâneas sejam inespecíficas, elas são importantes para a identificação da doença e para o melhor controle da propagação da infecção para a população, assim, possibilitando a adoção de cuidados para que interrompa as cadeias de transmissão do coronavírus. E com esse estudo mostra que não somente alterações associadas ao sistema respiratório e gastrointestinais estão relacionados ao covid-19, como também a manifestações dermatológicas também podem estar associadas devido à síndrome inflamatória multissistêmica.

Palavras-chave: Covid-19, diagnóstico precoce, manifestação cutânea, receptor ECA2, resposta inflamatória.

1 INTRODUÇÃO

O novo Coronavírus é chamando cientificamente de SARS-CoV-2, na qual o SARS é uma abreviação de uma síndrome chamada de Severe Acute Respiratory (Síndrome Respiratória Aguda Grave), sendo essa uma das formas mais graves de muitas doenças respiratórias possuindo como principal sintoma a dificuldade respiratória. O CoV é uma abreviação do coronavírus, ou seja, a família do vírus que ele pertence e o número 2 é por conta de ele ser muito parecido com outra espécie de coronavírus que quase virou uma pandemia em 2002 (SARS-CoV).

O Covid-19 foi inicialmente identificado em dezembro de 2019 na cidade de Wuhan, China. O SARS-CoV-2 é um vírus RNA fita simples positiva encapsulado, sendo membro do gênero Betacoronavírus.

O mecanismo fisiopatológico do patógeno tem relação com a Enzima Conversora de Angiotensina 2 (ACE2), essa proteína funciona o único receptor usado pelo vírus para invadir

as células e causar infecção em seres humanos.

Apesar de o trato respiratório ser a porta de entrada e o local de maior acometimento pelo SARS-CoV-2, diversos outros órgãos e sistemas apresentam a expressão de ACE2. A manifestação cutânea tem sido cada vez mais relatada em associação com o Covid-19, sendo o tipo celular com maior expressão de ACE2 na pele é o queratinócito, correspondendo por 97,37% das células com sequenciamento positivo para o RNA da enzima seguido pelas células epiteliais.

Independente da frequência que as lesões cutâneas secundárias à infecção pelo SARS-CoV-2 são apresentadas pelos pacientes, essas manifestações dermatológicas vêm sendo cada vez mais reportadas em todos os grupos etários, incluindo as crianças que no início foram consideradas assintomáticas. As manifestações cutâneas do Covid-19 são variadas, podendo ocasionar lesões cutâneas como máculas, pápulas, rash, urticárias, eritema, os quais surgem nos primeiros dias podendo coçar e descamar, além disso também pode apresentar mucosite oral. Assim, acredita-se que a identificação desse tipo de manifestação é capaz de auxiliar no diagnóstico precoce da infecção, permitindo um melhor prognóstico para os pacientes.

A presente revisão sistemática tem como objetivo avaliar as manifestações cutâneas do Covid-19 e sua relevância para o diagnóstico precoce.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão bibliográfica por meio de artigos publicados em 2020 nas bases de dados: PubMed, The New England Journal Of Medicine, The British Medical Journal, The Lancet e pela Sociedade Brasileira de Dermatologia, utilizando os descritores: “Infecção por Coronavírus”, “Manifestações Cutâneas”.

Foram extraídas do texto as descrições das lesões, frequência de manifestação, faixa etária mais acometida e sintomas associados.

Os critérios de inclusão foram os artigos de revisão na língua portuguesa, sendo todos avaliados. Foram pré-selecionados 59 (cinquenta e nove) artigos e a escolha dos artigos foi dividida em duas fases: leitura dos resumos de todos os trabalhos encontrados com exclusão daqueles que não se tratava sobre o tema de interesse e/ou não seguiam os critérios de inclusão. Assim, foram usados 10 (dez) artigos para elaboração dessa pesquisa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ligação do SARS-CoV-2 ao receptor da enzima da conversora de angiotensina 2 (ECA 2) facilita a entrada do vírus pelas células epiteliais, principalmente pela mucosa respiratória superior. Além disso, esse vírus pode induzir manifestações cutâneas através de ligação viral direta ou secundariamente por meio de vários mecanismos mediados por imunologia alérgica. Assim, o receptor ECA2 também é expresso nos tecidos cutâneo, subcutâneo e vascular, podendo contribuir para as alterações dermatológicas.

As manifestações cutâneas do COVID-19 podem ser por exantemas virais como resposta imune aos nucleotídeos virais ou consequências imunológicas sistêmicas do SARS-CoV-2, como a vasculopatia ou lesões cutâneas micro trombóticas.

As evidências sugerirem que a liberação de citocinas, o desarranjo da via de coagulação e a lesão microvascular mediada pelo complemento possuem um papel importante na fisiopatologia. Os exantemas e as petéquias de hipersensibilidade induzida por medicamentos no contexto de trombocitopenia representam outros achados cutâneos.

O Covid-19 pode estar relacionado com a Síndrome Inflamatória Multissistêmica (MIS), principalmente em crianças, porém, o conhecimento sobre os fatores de risco, a patogênese, curso clínico e tratamento dessa síndrome ainda são limitados. A MIS pode ser

resultante de uma resposta anormal ao vírus, possuindo algumas semelhanças com a síndrome de liberação de citocinas, doença de Kawasaki e síndrome de ativação dos macrófagos. É um achado que contribui para a hipótese de que a síndrome esteja relacionada à desregulação imunológica que ocorre após a infecção aguda, é que muitos dos pacientes afetados apresentam testes de PCR negativos para SARS-CoV-2, mas com sorologia positiva.

No presente estudo, foram descritas muitas manifestações cutâneas inespecíficas como máculas, pápulas, rash, urticárias e eritemas, tanto em adultos quanto em crianças, acometendo principalmente as regiões dos pés e mãos em pacientes assintomáticas ou com poucos sintomas de Covid-19.

O Rash Eritematoso, placas vermelhas sem relevo acometendo pele e mucosas e exantema maculopapular são as manifestações cutâneas mais comuns associadas à infecção pelo SARS-CoV-2 ocorrendo com cerca de 22 a 47% dos casos de Covid-19 com acometimento dermatológico. E essas lesões foram observadas em pacientes de meia-idade ou idosos, tendo as regiões do corpo mais acometidas como tronco e os membros. Na maioria dos casos, essas lesões aparecem concomitantemente que os sintomas respiratórios característicos, podendo também se manifestar alguns dias depois. Os estudos sugerem que uma resposta inflamatória robusta ao SARS-CoV-2 possa causar reativação viral endógena levando à pitiríase rósea.

Em relação à Urticária associada ao Covid-19, no estudo foi relatado que 19% dos 375 pacientes apresentaram erupção urticariforme distribuída principalmente no tronco. As lesões urticariformes podem ser maculopapular eritematosas ou em placas. Essas lesões apareceram mais na fase ativa da doença, associada a sintomas de febre e tosse, porém, a urticária aguda pode ocorrer na infecção assintomática ou subclínica por SARS-CoV-2. Apesar de as lesões estarem associadas a pior prognóstico em alguns pacientes, esta é uma erupção cutânea inespecífica e foi relatada em pacientes com evolução clínica favorável e aqueles com sintomas limitados. A urticária no cenário de infecção viral pode ser atribuída à degranulação direta dos mastócitos, níveis aumentados de citocina IL-6 estimulam mastócitos, resultando em ativação e degranulação. Outra forma inclui a deposição do complexo antígeno-anticorpo com ativação do complemento e subsequente degranulação dos mastócitos.

As Erupções vesiculares foram observadas no início do curso da doença, em alguns casos como primeiro sintoma, mas, em alguns estudos relataram as lesões vesiculadas após o estabelecimento dos sintomas sistêmicos.

As lesões purpuráceas são manchas vermelhas causadas por extravasamento de hemácias na derme e diferente das manchas vasculares, como eritema e exantema, não desaparecem pela digito pressão. Rash petequial semelhante ao da dengue também pode ser considerado um sinal de Covid-19. As petéquias e púrpuras são mais comuns em pacientes de meia-idade e foram associadas a uma maior gravidade da infecção por COVID-19. Erupções purpúricas relacionadas à infecção podem ocorrer devido à invasão vascular do agente infeccioso ou coagulação intravascular disseminada causada por efeitos vasculares tóxicos da infecção

As apresentações livedoides estão ligadas a casos mais severos^{12,13}. São encontradas em 5,1% dos pacientes geralmente como lesões assintomáticas. São mais comuns em idosos com comorbidades prévias e com formas graves de infecção por Covid-19 e estão associadas a sintomas extracutâneos. São consideradas secundárias à micro oclusão vascular e isquemia acral devido à deterioração geral do estado do paciente e/ou distúrbios de coagulação atribuídos à Covid-19.

As lesões de extremidades Chilblain-like podem ser pápulas ou máculas eritemato-violáceas e podem apresentar crosta, afetam principalmente pés e mãos e caracterizam o chamado “dedo de Covid”, que é associado a dor e prurido. Esses achados ocorrem mais comumente em fases tardias da doença, após o estabelecimento dos sintomas extracutâneos de COVID-19.

4 CONCLUSÃO

Neste estudo foram descritas diferentes formas de lesões cutâneas em pacientes infectados pelo vírus SARS-CoV-2, podendo estar relacionadas a resposta imune a citocinas inflamatórias, como também a uma consequência sistêmica de um exacerbado estado inflamatório.

Rash eritematoso e Exantema maculopapular são as manifestações cutâneas mais comuns associadas à infecção pelo SARS CoV-2, mas podem não ser muito úteis para o diagnóstico de COVID-19, por serem comuns e possuírem diversas causas. Outras lesões como as acrais, também chamadas de “dedos de COVID” são mais úteis para o diagnóstico da doença. Dentre as diversas etiologias das afecções dermatológicas descritas neste estudo, a infecção por SARS-CoV-2 deve ser atualmente considerada na prática clínica como uma possível etiologia. A identificação dessas manifestações pode auxiliar no diagnóstico precoce da infecção, permitindo um melhor prognóstico para esses pacientes.

REFERÊNCIAS

- Daneshgaran G, Dubin DP, Gould DJ. Cutaneous manifestations of covid-19: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol.* 2020; 21(5):627-39.
- Guarnieri C, Rullo EV, Pavone P, Berretta M, Ceccarelli M, Natale A, et al. Silent COVID-19: what your skin can reveal. *Lancet Infect Dis.* 2020 Mai 18; [Epub ahead of print]. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30402-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30402-3).
- Guo YR, Cao QD, Hong ZS, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak-an update on the status. *Mil Med Res.* 2020; 7:11.
- Jamshidi P, Hajikhani B, Mirsaeidi M, Vahidnezhad H, Dadashi M, Nasiri MJ. Skin manifestations in COVID-19 patients: are they indicators for disease severity? A systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2021; 8:634208.
- Lana RM, Coelho FC, Gomes MFC, Cruz OG, Bastos LS, Villela DAM, et al. Emergência do novo coronavírus (SARS-CoV-2) e o papel de uma vigilância nacional em saúde oportuna e efetiva. *Cad Saúde Pública.* 2020 Mar;36(3):e00019620.
- Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020; 9:45.
- Marzano AV, Cassano N, Genovese G, Moltrasio C, Vena GA. Cutaneous manifestations in patients with COVID-19: a preliminary review of an emerging issue. *Br J Dermatol.* 2020; 183(3):431-42.
- Mawhirt SL, Frankel D, Diaz AM. Cutaneous manifestations in adult patients with COVID-19 and dermatologic conditions related to the COVID-19 pandemic in health care workers. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020; 20(12):75.
- Son MBF, Friedman K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): multisystem inflammatory syndrome in children. *UpToDate [Internet].* 2020 Mai; [acesso em 2020 Jun 02]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-multisystem->

inflammatory- -syndrome-in-children



POTENCIAL ANTI-INFLAMATÓRIO DOS AGONISTAS PPAR- α IN VITRO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

RODOLFO DE MELO NUNES

RESUMO

Introdução: Agonistas dos receptores ativados por proliferadores peroxissomais do tipo alfa (PPAR- α) podem prevenir dislipidemia e reduzir eventos inflamatórios em doenças reumáticas. Apesar dessas evidências, poucos trabalhos têm investigado quais seriam as células articulares alvo desses agonistas. **Objetivo:** O objetivo do estudo foi revisar os efeitos dos ligantes PPAR α em fibroblastos, principais células envolvidas nas condições reumáticas. **Materiais e Métodos:** Trata-se de uma revisão da literatura, conduzida no período de 2010 a 2020, da língua inglesa, a partir da busca de publicações na base de dados eletrônicas National Library of Medicine (PubMed). A seleção dos artigos foi iniciada pela leitura do título, resumo e leitura na íntegra, sendo observados. Das 516 publicações, 288 foram excluídas por duplicidade e 195 por estarem em desacordo com o tema investigado. Dos 33 trabalhos remanescentes lidos integralmente, 11 foram eliminados por não preencherem todos os critérios de inclusão, 18 artigos foram eliminados por não preencherem parcialmente os critérios de inclusão, permanecendo apenas 4 artigos na revisão. **Resultados:** Os estudos revelaram que a adição de WY-14643 e fibrato em meio de cultura contendo fibroblastos inibiu a produção de mediadores pró-inflamatórios e citocinas tais como NO e PGE2 e a ativação de NF- κ B, que são considerados mediadores centrais na iniciação e manutenção da inflamação. Além disso, em meio de cultura contendo fibroblastos e IL-1, uma citocina classicamente pró-inflamatória, a adição de WY-14643 causou uma diminuição da expressão de TNF- α , IL-6, IL-10, e factor de crescimento endotelial vascular (VEGF). Também a adição de FN a um meio contendo fibroblastos e TNF- α reduziu a expressão de IL-6, IL-8, e MCP-1. **Conclusão:** Elas mostraram que os agonistas inibem a ativação dos macrófagos e fibroblastos in vitro mediada por IL-1, TNF e LPS. Portanto, agonistas PPAR-alpha têm potencial anti-inflamatório in vitro, sugerindo um possível potencial in vivo em artrites.

Palavras-chave: agonistas PPAR- α ; macrófagos; fibroblastos; citocinas; in vitro.

1 INTRODUÇÃO

Artrites são doenças crônico-degenerativa associadas ao edema, sinovite, danos à cartilagem e alterações ósseas, além de dores articulares, e incapacidades físicas (KOLASINSKI, et al., 2019). Neste contexto, pesquisadores têm sugerido o uso de agentes hipolipemiantes ou anti-hiperlipidêmicos no tratamento de doenças reumáticas, visando a redução da hiperlipidemia e o risco de doenças cardiovasculares. Além do que, esses medicamentos poderiam atuar no curso dessas doenças, diminuindo a gravidade das doenças reumáticas (LIU et al., 2020).

Estudos mostraram que os genes e receptores PPAR- α estão expressos em diferentes tipos celulares envolvidos no desenvolvimento e manutenção da osteoartrite e artrite, como

macrófagos, sinoviócitos, condrócitos e osteócitos (DEL REY et al., 2019). Entretanto, apesar dessas evidências, poucos trabalhos científicos têm abordado de forma sistemática os efeitos dos ligantes PPAR- α nestas células. Assim sendo, o objetivo desse trabalho foi revisar os efeitos dos ligantes PPAR α macrófagos e fibroblastos in vitro estimulados por moléculas pró-inflamatórias.

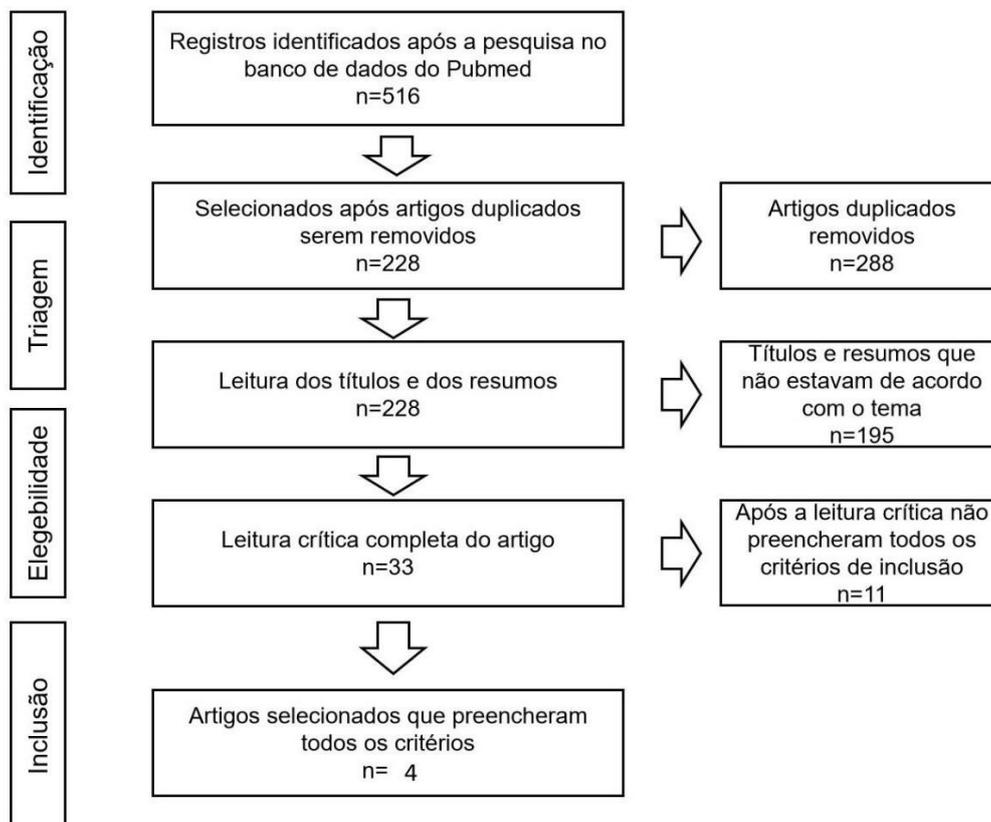
2 MATERIAIS E MÉTODOS

Trata-se de uma revisão da literatura conduzida pela Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (MOHER et al., 2009). O estudo foi realizado a partir da busca de publicações na base de dados eletrônicas National Library of Medicine (PubMed), utilizando as seguintes combinações entre as palavras-chave e o operador booleano: “agonist PPAR α and arthritis”, “agonist PPAR α and rheumatoid arthritis” e “agonist PPAR α and osteoarthritis”.

Foram incluídos os artigos publicados nos últimos dez anos (2010 a 2020) e escritos em língua inglesa que abordassem o uso de agonistas PPAR α em macrófagos e fibroblastos in vitro estimulados por moléculas pró-inflamatórias.

A seleção dos artigos foi iniciada pela leitura do título, resumo e leitura na íntegra, sendo observados. Das 516 publicações, 288 foram excluídas por duplicidade e 195 por estarem em desacordo com o tema investigado. Dos 33 trabalhos remanescentes lidos integralmente, 11 foram eliminados por não preencherem todos os critérios de inclusão, 18 artigos foram eliminados por não preencherem parcialmente os critérios de inclusão, permanecendo apenas 4 artigos na revisão (Figura 1).

Figura 1-Fluxograma da revisão bibliográfica



3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Tabela 1 -Efeitos dos agonistas PPAR- α em células conjuntas e macrófagos IL, interleucina; LPS, lipopolissacarídeo; TNF- α , factor de necrose tumoral alfa

Drogas	Concepção do estudo	Concentração	Efeitos	Referências
	(Experimental)			
Fenofibrado	Macrófagos murinos activados por LPS	(10-100) μ M	Anti-inflamatório	PAUKKERI et al., 2013
Fenofibrado	Fibroblastos sinoviais estimulados por TNF- α	25 μ M (Para 72 h)	Anti-inflamatório	DEL REY et al., 2019
WY-14643	Fibroblastos sinoviais activados por LPS	(0, 10, e 100 μ M) (Por 24h)	Anti-inflamatório	HUANG et al., 2016
	Fibroblastos sinoviais activados por IL-1	10^{-4} M (Por 48h)	Anti-inflamatório	CLOCKAERTS et al., 2012

Fonte: Autoria própria

Os fibroblastos sinoviais semelhantes a macrófagos estão associados à iniciação, progressão, e perpetuação da artrite. Estas células libertam moléculas que contribuem para o influxo de células inflamatórias, dor, danos na cartilagem e stress oxidativo na articulação.

Estudo in vitro demonstrou que quando activados por LPS, os fibroblastos sinoviais aumentam a produção de NO e prostaglandina E2 (PGE2) e activam a NF- κ B (Tabela 1). Para além destes mediadores inflamatórios, o LPS estimula a expressão do mRNA para a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1), endotelina-1 (ET-1), e factor de tecido (TF) nos fibroblastos (HUANG et al., 2016). Estas moléculas estão directamente envolvidas na migração de neutrófilos dos vasos para os tecidos durante o processo inflamatório através de papéis na rolagem, activação de integrinas por quimiocinas, adesão estável, e diapedese.

Neste contexto, o LPS pode estimular a secreção de IL-6, IL-1, TNF- α , e a proteína quimiotrática monocitária 1 (MCP-1) nos fibroblastos (HUANG et al., 2016), bem como substâncias responsáveis pela quimiotaxia e pela produção de um gradiente químico que orienta e orienta as células sanguíneas a migrar dos vasos para o tecido.

Na presença de FN (10-100 μ M), os macrófagos reduzem a produção de IL-6 e NO, e a expressão de iNOS, sem interferir na activação de NF- κ B (PAUKKERI et al., 2013). Estes resultados sugerem que os agonistas exógenos PPAR- α podem inibir a actividade inflamatória dos macrófagos através das vias dependentes de iNOS e independentes da NF- κ B.

Um estudo de HUANG et al. (2016) revelou que a adição de WY-14643 (0, 10, e 100 μ M durante 24h) em meio de cultura contendo fibroblastos inibiu a produção de NO e PGE2 e a activação de NF- κ B, que são considerados mediadores centrais na iniciação e manutenção da inflamação. A inibição da expressão de moléculas relacionadas com a migração de leucócitos, para além da secreção de IL-6, IL-1, TNF- α , e MCP-1, também foi observada (HUANG et al., 2016).

Corroborando estas descobertas, em meio de cultura contendo fibroblastos e IL-1, uma citocina classicamente pró-inflamatória, a adição de WY-14643 (10^{-4} M por 48h) causou uma diminuição da expressão de TNF- α , IL-6, IL-10, e factor de crescimento endotelial vascular (VEGF) (CLOCKAERTS et al., 2012). Além disso, a adição de FN (25 μ M para 72 h) a um meio contendo fibroblastos e TNF- α reduziu a expressão de IL-6, IL-8, e MCP-1 (DEL REY et al., 2019).

4 CONCLUSÃO

Em conjunto, esta revisão contribui para a hipótese de que a ativação do receptor PPAR- α por agonistas exógenos promove a inibição dos efeitos pró-inflamatórios desencadeado por citocinas e moléculas inflamatórias em fibroblastos e macrófagos.

REFERÊNCIAS

BASTIAANSEN-JENNISKENS, Y.M.; CLOCKAERTS, S.; FEIJT, C.; ZUURMOND, A.M.; STOJANOVIC-SUSULIC, V.; BRIDTS, C.; DE CLERCK, L.; DEGROOT, J.; VERHAAR, JA.; KLOPPENBURG, M.; VAN OSCH, G.J. Infrapatellar fat pad of patients with end-stage osteoarthritis inhibits catabolic mediators in cartilage. **Ann Rheum Dis**, v. 71, n. 6, p. 1012-1018, 2012.

DEL REY, M.J.; VALÍN, Á.; USATEGUI, A.; ERGUETA, S.; MARTÍN, E.; MUNICIO, C.; CAÑETE, J.D.; BLANCO, F.J.; CRIADO, G.; PABLOS, J.L. Senescent synovial fibroblasts accumulate prematurely in rheumatoid arthritis tissues and display an enhanced inflammatory phenotype. **Immunity & Ageing**, v. 16, n. 1, p. 29, 2019.

HUANG, D.; ZHAO, Q.; LIU, H.; GUO, Y.; XU, H. PPAR- α Agonist WY-14643 Inhibits LPS-Induced Inflammation in Synovial Fibroblasts via NF- κ B Pathway. **J Mol Neurosci**, v. 59, n. 4, p. 544-53, 2016.

KOLASINSKI, S. L. et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. **Arthritis Care & Research**, v. 72, n. 2, p. 149–162, 2020.

LIU, Y.; WANG, J.; LUO, S.; ZHAN, Y.; LU, Q. The roles of PPAR γ and its agonists in autoimmune diseases: A comprehensive review. **Journal of Autoimmunity**, v. 113, n. 3, p. 102510, 2020.

MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, ALTMAN DG; Grupo PRISMA. Itens preferidos para revisão sistemáticas e meta-análises: A declaração PRISMA. **PLoS Medicine**, v. 6, n. 7, p.e1000097, 2009.

PAUKKERI, E.L.; LEPPÄNEN, T.; LINDHOLM, M.; YAM, M.F.; ASMAWI, M.Z.; KOLMONEN, A.; AULASKARI, P.H.; MOILANEN, E. Anti-inflammatory properties of a dual PPAR γ /alpha agonist muraglitazar in in vitro and in vivo models. **Arthritis Res Ther**, v. 15, n.2, p. R51, 2013.



ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA ANAFILAXIA INDUZIDA POR EXERCÍCIO

YASMIN PRADO MESSIAS; JULIANNE ALVES MACHADO

INTRODUÇÃO: A anafilaxia induzida por exercício (AIE) é uma reação de hipersensibilidade sistêmica rara e potencialmente fatal. Além disso, é uma das síndromes mais graves associadas ao exercício, cujas manifestações clínicas são: urticária, angioedema, broncoespasmo, dispneia, sintomas gastrointestinais, choque circulatório e edema de laringe. Para um manejo adequado dessa patologia é imprescindível conhecer os seus mecanismos imunológicos. **OBJETIVO:** Identificar os principais mecanismos imunológicos envolvidos na anafilaxia induzida por exercício. **METODOLOGIA:** Foi efetuada uma revisão de literatura de carácter qualitativo nas seguintes bases de dados: BVS e Google acadêmico, utilizando os descritores: “anafilaxia”, “imunologia”, “exercício”, “mastócitos” combinados com o operador booleano AND. Foram incluídos 5 artigos em português e espanhol e excluídos trabalhos que não estão diretamente relacionados ao tema. **RESULTADOS:** De modo geral, a anafilaxia acontece horas após a ingestão de alimentos ou fármacos associada à prática de exercício. Esta patologia é um distúrbio mediado por mastócitos, nela ocorre a desgranulação maciça de substâncias vasoativas, como a histamina, leucotrienos, prostaglandinas (PGD₂), citocinas e proteases. Constatou-se que o exercício reduz o limiar de liberação de mediadores vasoativos. Por consequência, gera uma maior resposta de mastócitos. Ademais, nota-se um aumento da permeabilidade intestinal durante o exercício, o que intensifica a absorção de alérgenos alimentares e o seu contato com as células do sistema imune desencadeando os sintomas. **CONCLUSÃO:** Portanto, conclui-se que a degranulação mastocitária é o principal mecanismo imunológico envolvido na AIE. No entanto, percebe-se que novos estudos ainda são necessários para elucidar profundamente a fisiopatologia e os fatores desencadeantes desta reação imunológica.

Palavras-chave: Anafilaxia, Exercício físico, Hipersensibilidade, Imunologia, Mastócitos.



IMUNIDADE INATA: ALTERNATIVAS TERAPÊUTICAS USADAS NA COVID-19 APÓS A COMPREENSÃO DE SEUS MECANISMOS EFETORES

GABRIEL FONTENELE XIMENES; GABRIELLA GOTARDO AGUIAR GURGEL; LIGIA CRESTON ALDIGUERI ARRUDA; FELIPE DA COSTA OLIVEIRA; SILVIA FERNANDES RIBEIRO DA SILVA

INTRODUÇÃO: Discussões exaustivas foram realizadas com foco na imunidade adquirida e na fisiopatologia da COVID-19, mas a compreensão de como a imunidade inata poderia ser afetada e contribuir para a gravidade da doença foi compreendida mais tardiamente. **OBJETIVO:** Analisar alguns mecanismos da imunidade inata gerados na infecção pelo SARS-CoV-2 que possibilitaram alternativas terapêuticas para o tratamento da COVID. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo exploratório, com artigos obtidos das bases de dados LILACS e SciELO entre 2020 e 2022. O uso de palavras-chave (COVID-19, SARS-CoV-2, *immune response*, *viral infection*) possibilitou a seleção de seis artigos, preenchendo os critérios de inclusão. **RESULTADO:** O sistema imune inato é uma faca de dois gumes. No início da infecção limita a carga viral, mas se essa resposta for tardia ou exacerbada é prejudicial. Desequilíbrios na ativação do complemento e na tempestade de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL-6) foram associados a COVID-grave. Neutrófilos induzidos a Netose liberam NETs e os macrófagos e células dendríticas ativados ampliam ainda mais a resposta inflamatória, com exacerbção da tempestade de citocinas. A importância da resposta de IFN-alfa, observada dentro de um dia após a infecção, foi bem documentada, levando a compreensão da gravidade da doença em indivíduos com autoanticorpos contra essa citocina, que inibe a replicação viral, no qual a terapia com essa citocina nesses indivíduos foi ineficaz. Alguns autores relataram que a desregulação da proteína C3 do complemento está no centro da fisiopatologia da COVID grave, com geração de opsoninas (C3b), substâncias quimiotáticas (C5a) e lesão celular. Esse relato possibilitou o uso de anticorpos contra o C3 (AMY101), C5 (Eculizumab) e C5a (Vilobelimab). Além disso, a associação da elevada concentração de IL-6 com COVID grave levou a qualificação de imunoterápicos que inibissem o receptor de IL-6 (Tocilizumab) e a própria IL-6 (Clazakizumab). Antagonistas da IL-1 β (Anakinra) e anticorpos anti-GM-CSF foram também ventilados como possíveis alternativas terapêuticas para uso em pacientes com COVID grave. **CONCLUSÃO:** A compreensão de alguns mecanismos efetores da imunidade inata gerados na infecção pelo SARS-CoV-2 qualificou o uso de anticorpos monoclonais e imunomoduladores como possíveis alternativas terapêuticas da COVID.

Palavras-chave: Covid-19, Sars-cov-2, Resposta imune, Imunomoduladores, Imunidade inata.



DOSAGEM DE ANTICORPOS COMO INDICADOR DE PROGNÓSTICO DA INFECÇÃO POR COVID-19

YASMIN PRADO MESSIAS; JULIANNE ALVES MACHADO

INTRODUÇÃO: A pandemia de covid-19 causou impacto na saúde pública. Parte disso se deve ao curso clínico variável que esta infecção pode causar nos indivíduos. Portanto, é necessário conhecer formas de avaliar precocemente o prognóstico dessa infecção e evitar o agravamento. **OBJETIVO:** Compreender o prognóstico dos pacientes de acordo com os níveis plasmáticos de anticorpos no contexto da infecção por COVID-19. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados BVS e PubMed, utilizou-se os descritores: “COVID-19”, “anticorpos”, “infecção” e “prognóstico”. Foram incluídos artigos escritos em inglês, entre 2021 e 2022 e excluídos trabalhos que não estão relacionados ao tema. **REVISÃO DE LITERATURA:** Nos artigos foi encontrada associação entre a gravidade da doença e títulos de anticorpos IgG. Os pacientes com doença grave tem um índice de IgG mais alto e baixa carga viral na fase inicial da doença. Sendo assim, a análise das dosagens de IgG sugere que uma resposta imune potente e precoce está associada à sobrevida em pacientes hospitalizados. Além disso, uma forte resposta humoral em pacientes com COVID-19 grave foi relatada em sobreviventes, enquanto uma resposta humoral fraca foi preditiva de um desfecho de morte. **CONCLUSÃO:** Diante da pandemia de COVID-19, é de suma importância buscar métodos para melhor atender os afetados por essa infecção. A partir dos resultados encontrados nota-se que há uma relação entre a dosagem de anticorpos e a gravidade da infecção. No entanto, não há certeza quanto ao uso da dosagem dos anticorpos para mensurar o prognóstico dessa doença. Como, também, fica evidente a necessidade de novos estudos para compreender a evolução da doença e a resposta humoral presente em cada uma das fases.

Palavras-chave: Anticorpos, Covid-19, Imunologia, Infecção, Prognóstico.



A RELAÇÃO ENTRE A INFECÇÃO POR SARS-COV-2 E O SURGIMENTO DE DOENÇAS AUTOIMUNE

GUSTAVO HENRIQUE DA SILVA; ALEXANDRE MULLER ZIGYMUNTH DA SILVA LEITE

INTRODUÇÃO: A epidemia de Coronavírus 2019 (COVID-19) começou no final do ano de 2019 e se espalhou pelo mundo infectando milhões de pessoas. Tendo como responsável um novo vírus da família Coronaviridae, o qual pode se apresentar de várias formas, desde assintomática a leve, moderada ou grave. Além, de poder trazer complicações durante a infecção ou deixar sequelas, podendo essa última se apresentar na forma de uma doença autoimune. Sendo essa uma condição na qual o sistema imunológico ataca erroneamente os tecidos do próprio corpo, gerando problemas para o indivíduo. **OBJETIVO:** Discorrer acerca da relação existente entre os casos de infecção por SARS-Cov-2 e o surgimento de doenças autoimunes durante ou após essa infecção. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão bibliográfica por meio da plataforma BVS – Biblioteca Virtual em Saúde, utilizando os descritores “SARS-CoV-2”, “Doenças Autoimunes” e “Infecção”, juntamente do operador booleano AND. Os filtros empregados como critério de seleção foram: (I) base de dados: MEDLINE e LILACS; (II) tipo de estudo: estudos observacionais e relato de caso; (III) idioma: português e inglês. **RESULTADOS:** Muitos pacientes de Covid-19 experimentaram a chamada “tempestade de citocinas”, esse é um momento no qual o corpo fica repleto de várias proteínas diferentes, as quais foram produzidas pelas células imunológicas para enviar mensagens e/ou regular o ataque contra o patógeno. O problema é que essas mesmas citocinas podem gerar um ataque contra as próprias células corporais, criando uma autoreatividade similar a uma doença autoimune. Vários casos foram observados de pessoas infectadas pelo Covid-19 que desenvolveram doenças autoimunes como a Síndrome de Guillain Barré, a Púrpura Trombocitopênica Imunológica, a Anemia Hemolítica Autoimune, a Hepatite Autoimune e outras. Porém, claro, não são todos suscetíveis a esse agravamento, pessoas com histórico familiar de doença autoimune ou pré-disposição genética são mais propensas. **CONCLUSÃO:** Acredita-se, portanto, que o Covid-19 realmente possa criar situações bem semelhantes à de uma doença autoimune, logo há essa alteração da autotolerância, influenciando, assim, certo nível de autorreatividade imune. Entretanto, mante-se a necessidade da comunidade científica investigar mais a fundo essa situação, para que assim sejam propostas melhores formas de tratamento no futuro.

Palavras-chave: Sars-cov-2, Doenças autoimunes, Infecção, Autorreatividade, Imunologia.



AÇÕES IMUNOLÓGICAS INDUZIDAS PELO PAPILOMAVIRUS HUMANO

MARIANE ZIMMERLE SANTANA DA SILVA

RESUMO

O HPV é, atualmente, a infecção sexualmente transmissível (IST) mais comum no mundo, estando presente em aproximadamente 11,7% da população mundial. O mesmo pertence à família *Papovaviridae*, e tem como característica marcante a sua transmissão pela via sexual. Ademais, o vírus é o principal causador dos cânceres cervicais, como os de colo de útero, de vulva, vaginal, de pênis e anal, porém também pode levar ao câncer de orofaringe, dependendo de onde estão as células infectadas. Pensando nisso, este resumo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca do aspecto patogênico e das ações imunológicas do organismo contra o Papilomavírus humano, além dos tratamentos necessários. Para a construção do presente resumo foram realizadas leituras de diversos artigos que abordam a imunologia da infecção pelo HPV, e cartilhas instrutivas disponibilizadas pelos órgãos de saúde. Após isso, observou-se que o organismo humano atua de duas formas contra a infecção pelo HPV, a primeira é pela imunidade inata que atua a partir dos queratinócitos no vírus utilizando o receptor TLR9, que é ativado e estimula a liberação de citocinas pró-inflamatórias e ativação de complexos proteicos que estimulam o estresse celular causado por agentes oxidantes. Já a resposta imune adaptativa tem como principais unidades celulares os linfócitos T e B. Os linfócitos B geram IgA e IgG que atuam a partir de anticorpos específicos para o vírus, sendo estimulados pelas células dendríticas do tipo Langerhans, que levam partículas virais para a rede linfática e de gânglios. As células TCD4+ também atuam na eliminação do vírus, enquanto as TCD8 atuam na imunidade contra os cânceres provenientes do mesmo, tendo auxílio das TCD4 também. Apesar de todas as estratégias para cura da infecção, a maioria das mulheres não têm a resposta imunológica adequada, uma vez que o papilomavirus regula negativamente as vias dos queratinócitos, que são os principais responsáveis pela detecção e início da eliminação viral. Com isso, vê-se que o sistema imunológico sozinho pode falhar no processo de defesa do organismo, uma vez que nem sempre o corpo humano encontra-se em perfeito estado para iniciar um processo de resposta à infecção.

Palavras-chave: HPV; Câncer; Imunidade; IST; Profilaxia.

1 INTRODUÇÃO

O Papilomavirus Humano (HPV) é um vírus de DNA dupla-fita circular, que contém simetria ocaédrica entre 55 e 60 nanômetros, formado por um capsídeo com cerca de 72 capsômeros. É um vírus mencionado desde a antiguidade por conta das suas verrugas trato-genitais bem características (CÔRA, et al., 2022). O mesmo pertence à família *Papovaviridae*, e tem como característica marcante a sua transmissão pela via sexual, que ocorre pelo contato com a pele ou mucosa infectada, ou seja, mesmo que o contato se dê por via oral-genital ou pelo contato das mãos com o local infectado, ainda assim irá transmitir o

vírus. (Galvão e Silva, 2022). Tal vírus também pode ser denominado como condiloma, contendo presença de verrugas que se assemelham a cristas de galo, e são o principal ponto infeccioso.

O HPV é, atualmente, a infecção sexualmente transmissível (IST) mais comum no mundo, estando presente em aproximadamente 11,7% da população mundial (Galvão e Silva, 2022). Tal vírus apresenta vários tipos, identificados como os de alto risco e os de baixo risco. Os de alto risco são os mais propensos a desenvolverem câncer nos indivíduos infectados e compreendem os tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 e 59 (Ministério da Saúde, 2014). É importante ressaltar que o vírus é o principal causador dos cânceres cervicais, como o de colo de útero (mais comum), o de vulva, o vaginal, de pênis e o anal, porém também pode levar ao câncer de orofaringe, dependendo de onde estão as células infectadas.

A maneira mais eficaz de prevenir seu contágio é a vacina, que está disponível em duas opções, a bivalente (que atua contra o HPV 16 e 18) e a quadrivalente (que protege contra o HPV 6,11,16 e 18). Além disso, associada a vacinação também é indicado o exame colpocitopatológico, realizado de forma anual pelas mulheres após a primeira relação sexual, para acompanhar o aparecimento de feridas e lesões na área vaginal (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER apud CÔRA et al, 2022).

A infecção pelo Papilomavírus ocorre pela ligação do mesmo com sulfato de heparina na camada basal do tecido, que altera sua estrutura devido a mudança da conformação das proteínas no seu capsídeo, e assim, o mesmo consegue adentrar a célula. (Sapp; Bienkowska-Haba apud Côra et al, 2022). Ademais, o vírus só consegue adentrar a camada basal a partir de algum micro trauma já existente, o que justifica o acompanhamento anual da área genital, principalmente feminina. Ainda sobre sua forma de infecção, o HPV é facilitado pela mitose, uma vez que a proteína menor do capsídeo L2 prende o DNA viral aos cromossomos mitóticos (Rizzato et al, 2023), fazendo com que seus genes se propaguem rapidamente, agravando a infecção.

Apesar de todos os artifícios usados pelo vírus para transmissão e infecção, o corpo humano contém maneiras de se defender e atacar o vírus através do sistema imunológico, composto de células e moléculas capazes de perceber um invasor e criar mecanismos de defesa tanto gerais quanto para agentes específicos. Pensando nisso, este resumo tem como objetivo realizar uma revisão bibliográfica acerca do aspecto patogênico e das ações imunológicas do organismo contra o Papilomavírus humano, discutindo suas manifestações e tratamentos necessários.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a construção do presente resumo foram realizadas leituras de diversos artigos que abordam a imunologia da infecção pelo HPV, estudos de caso, relatos de experiência e revisões de literatura acerca da doença, além de cartilhas instrutivas disponibilizadas por órgãos de saúde. Os artigos foram pesquisados nos bancos de dados Google Acadêmico, CaFe CAPES, Elsevier e sites governamentais. As palavras chave utilizadas para a busca foram “HPV” “imunidade”, “resposta imunológica” e “Papilomavírus humano”. Após isso, foi feito um apanhado das informações mais relevantes, que foram utilizadas para a confecção do resumo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Patogênese *in situ*

O papilomavirus é transmitido por contato sexual direto ou indireto, e tem um período

de incubação de cerca de oito meses. A infecção é concluída quando o vírus adentra a camada basal das células, mantendo seu genoma (Galvão e Silva, 2022). O vírus depende da evolução dos queratinócitos locais para se replicar, se organizando num epissoma (DNA livre) no núcleo da célula. Durante a primeira fase, o vírus se replica com baixa velocidade, entre 50 e 100 cópias com baixa presença de proteínas, justificando a não formação do vírus (Côra, et al., 2022).

Após isso, as células infectadas atingem a parte superior da camada basal, ocorrendo a replicação do epissoma, o que gera cerca de 1000 cópias por replicação, por ação de proteínas específicas presentes no capsídeo do vírus. Algumas proteínas presentes na superfície das células (L1 e L2) também permitem a replicação do vírus em células maduras, mas sua formação ocorre majoritariamente nas células mais jovens, presentes na camada superficial do epitélio (Côra, et al, apud Doorbar et al., 2015).

3.2 Sistema imune e HPV

A imunidade inata começa a atuar quando os queratinócitos entram em contato com o vírus, pois estes são responsáveis pelo reconhecimento de patógenos utilizando o receptor TLR9 que se liga ao DNA viral e o receptor TLR3, que reconhece o RNA simples e de fita dupla, no caso do HPV, o receptor usado é o TLR9, já que trata-se de um vírus de DNA circular. (Galvão e Silva, 2022). Tais receptores pertencem ao tipo Toll (TLR), que contém variações específicas para DNA e RNA, promovendo a ativação de células e a potencialização da resposta imune. Após a ativação do respectivo receptor, a célula começará a liberar citocinas pró-inflamatórias e ativação de NFK- β , um complexo proteico envolvido nos processos de estresse celular e fundamental para a resposta imunológica, que ativará os genes do interferon I, responsável pela inibição da infecção.

Em relação à resposta imune adaptativa, atuam principalmente pelos linfócitos B e T, coordenando uma resposta mais potente e específica para determinado antígeno, neste caso o HPV. Para esse tipo de resposta, também é observada a presença de células dendríticas do tipo Langerhans, que capturam partículas virais, e as levam para a rede linfática e os gânglios, que tem por função apresentar os antígenos da infecção para a produção de linfócitos T específicos para o papilomavirus. Tal resposta imunológica é dividida em humoral e celular. Para a humoral, observa-se principalmente a presença de imunoglobulinas do tipo A e G (IgA e IgG), onde a primeira é presente nas mucosas e secreções e a segunda é a imunoglobulina específica para a infecção apresentada e está presente apenas na fase crônica da doença. Já na resposta celular, há a presença de células T do tipo TCD4+, onde foi observada que sua atuação no antígeno E2, presente no vírus, leva à sua eliminação (Galvão e Silva apud Abrantes, 2016).

Foi observado também que, quando o vírus leva à formação de câncer, existe a imunidade tumoral a partir das células TCD8, que farão a eliminação das células infectadas, enquanto as células TCD4 auxiliam na resposta imunológica celular e na maior sobrevivência e ação das TCD8 pela liberação de citocinas (Galvão e Silva apud Achraf, et al, 2021).

Apesar das ações citadas acima, foi observado que na maioria das mulheres não ocorre a resposta humoral e expressão adequada de anticorpos neutralizantes. Isso ocorre porque o HPV regula negativamente as vias de sinalização e detecção de queratinócitos, além de citocinas pró-inflamatórias e genes interferon tipo I não serem liberados, aumentando o estágio de infecção e, conseqüentemente, facilitando o surgimento de alguma neoplasia (Côra, et al, 2022). Dessa forma, observa-se que existe um componente carcinogênico no vírus que induz a persistência da infecção. A regulação negativa da sinalização IFN e das moléculas do complexo de histocompatibilidade (MHC) prejudicam ambas as imunidades de atuarem levando, assim, a uma persistência do HPV.

4 CONCLUSÃO

O HPV é, atualmente, a IST mais comum no mundo, e principalmente no Brasil, onde é estimado cerca de 9 a 10 milhões de infectados e que, a cada ano, surjam 700 mil novos casos (Abreu, et al, 2018) demonstrando a urgente necessidade de abordagem desse assunto.

Com isso, vê-se que o sistema imunológico sozinho pode falhar no processo de defesa do organismo, uma vez que nem sempre o corpo humano encontra-se em perfeito estado para iniciar um processo de resposta à infecção. Dessa forma, as pessoas e, principalmente, as mulheres ficam expostas a contração de tal vírus, que pode levar ao desenvolvimento de vários tipos de câncer.

A disseminação do conhecimento acerca de tais informações e mecanismos de patogênese do vírus são de extrema importância para a procura de medidas profiláticas, como a vacina, disponibilizada pelo Governo Federal à população, além do acompanhamento médico após o início da vida sexual. Por fim, o presente resumo elucidou, através de uma revisão de literatura, como a imunidade responde ao papilomavirus humano e a necessidade da profilaxia para a diminuição dos casos de câncer estimulado por ele.

REFERÊNCIAS

Abreu, M., Filho, G., Motta, P., et al. Conhecimento e percepção sobre o HPV na população com mais de 18 anos da cidade de Ipatinga, MG, Brasil. Scielo, mar.,2018.

<https://doi.org/10.1590/1413-81232018233.00102016>.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância epidemiológica em doenças transmissíveis. Guia prático sobre o HPV – Cartilha profissionais de saúde. Brasília, Ministério da Saúde, 2014.

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/guia-pratico-hpv-2013.pdf>.

Côra, G., Marinelli, N., Ross, J., et al. Respostas imunológicas relacionadas a infecção do papilomavirus humano no trato genital feminino. Editora Científica Digital, Vol. 2 (2022).

<https://downloads.editoracientifica.com.br/articles/220809647.pdf>.

Galvão, T., Silva, D. Uma revisão sobre a patogenia, aspectos imunológicos e tratamentos do HPV. Brazilian Journal of Health Review, Curitiba, v. 5, n.5, p. 21688-21701, set/out., 2022.

<https://doi.org/10.34119/bjhrv5n5-306>.

Rizzato, M., Mao, F., Chardon, F. et al. As quinases mitóticas mestras regulam a entrega do genoma viral durante a entrada nas células do papilomavírus. Nat Commun 14, 355 (2023).

<https://doi.org/10.1038/s41467-023-35874-w>.



MODULAÇÃO DAS DEFESAS ANTIVIRAIS DA IMUNIDADE INATA PELO SARS-COV-2

SAMIRA BELISÁRIO PAIXÃO; REBECA SOARES MACEDO; JOÃO PEDRO MAGALHÃES SARAIVA; GABRIEL FONTENELE XIMENES; SILVIA FERNANDES RIBEIRO DA SILVA

INTRODUÇÃO: As manifestações e gravidade da COVID-19 estão associadas com interferências do SARS-CoV-2 nas defesas antivirais da imunidade inata. **OBJETIVOS:** Avaliar como o SARS-CoV-2 modula a resposta imune inata para se evadir das defesas antivirais. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo exploratório de artigos obtidas nas bases de dados LILACS e SciELO entre 2020-2022. Palavras-chave (SARS-CoV-2, *innate immunity*, *viral evasion*) possibilitou a seleção de cinco artigos, preenchendo os critérios de inclusão. **RESULTADOS:** A tradução inicial do RNA viral deve obedecer às regras de tradução da célula. Porém, o SARS-CoV-2 modifica o 5'-trifosfato de seu RNA genômico e produz proteínas virais que burlam a sua detecção: a) a proteína N que se liga ao RNA-viral e evita a sua detecção inicial pelos RRP's citoplasmáticos da célula, atrasando a resposta inata e fornecendo tempo hábil para o SARS-CoV-2 se replicar e se espalhar em um ambiente celular ideal, e b) o ORF8 interfere na cascata dos IFN/tipo I quando o vírus ainda se encontra vulnerável, bloqueando a translocação nuclear de fatores de transcrição e impedindo que os mRNAs, que codificam esses interferons, entrem no citoplasma para tradução. Além disso, o vírus acarreta a degradação acelerada do mRNA citosólico, incluindo genes importantes na defesa antiviral, como o gene do IFN/tipo I, interferindo na produção desses interferons pela célula dendrítica plasmocitóide. Há relatos de que a proteína não estrutural 1 interfere na tradução proteica do hospedeiro ao bloquear o canal de entrada do mRNA para o ribossomo, com consequente inibição das funções imunológicas. A proteína NSP14 viral, com atividade de exoribonuclease 3'-5' e de guanina-N7-metiltransferase, possui também atividade de inibição da tradução proteica. A influência do SARS-CoV-2 na redução significativa da função da célula NK foi relatada em pacientes graves, no qual o vírus regula positivamente o nível de NKG2A nessas células, levando à falha da sua resposta antiviral. Diante disso, foi aventado o uso de inibidores de NKG2A para restaurar a resposta antiviral inata na COVID-19. **CONCLUSÃO:** A compreensão das proteínas antagônicas do SARS-CoV-2 diante da defesa inata antiviral qualificou o uso de anticorpos monoclonais e imunomoduladores como possíveis alternativas terapêuticas da COVID.

Palavras-chave: Sars-cov-2, Innate immunity, Viral evasion, Imunomoduladores, Covid-19.



MECANISMOS NATURAIS DE DEFESA DO ORGANISMO CONTRA A COVID-19

HÉRCULES KANAAN PEREIRA SOUSA; ESTER LAIGNIER BARROSO; NAYTALLA NANCY CARVALHO MARTINS; BRUNNA LAVÔR MARTINS; VÍTOR MANOEL MOREIRA DE ARAÚJO

INTRODUÇÃO: A Covid-19 é uma doença infectocontagiosa causada pelo vírus SARS-CoV-2 (coronavírus 2 da síndrome respiratória aguda grave), que foi descoberto em 2019, na China. Sabendo disso, esse patógeno ataca os pulmões, chegando a partir do sistema respiratório superior, atravessando a barreira mecânica, que são os cílios presentes nas narinas e a capacidade de bloqueio da glote, além da capacidade de tossir e espirrar, que são reflexos que podem limpar as vias aéreas inferiores. Ademais, a barreira imunológica dos pulmões também age atacando o vírus, sendo composto de um sistema de imunidade natural, mais brando e conservador ao organismo, presentes os fagócitos (macrófagos e neutrófilos), as células natural killers e as células dendríticas, e um sistema de imunidade adaptativo, mais danoso ao organismo por atingir estruturas importantes do pulmão enquanto ataca o patógeno, sendo composto por linfócitos T, na imunidade celular, e por imunoglobulinas (IgA e IgG), na imunidade humoral. **OBJETIVO:** Compreender quais os mecanismos de defesa do organismo contra o vírus SARS-CoV-2. **METODOLOGIA:** Foram realizadas pesquisas nas bases de dados SciELO, BVS e UpToDate, utilizando as palavras-chaves covid-19, mecanismos de defesa e virologia, no período de 2019 a 2023. **RESULTADOS:** Através da análise dos artigos entende-se que os mecanismos mecânico e imunológico são duas barreiras naturais contra a infecção do SARS-CoV-2, existindo fases até que o vírus se instale e cause consequências para o indivíduo, que é quando ocorre a fase de imunidade adaptativa por meio de linfócitos e de imunoglobulinas. **CONCLUSÃO:** Os mecanismos de defesa mecânico e imunológico do pulmão contra a Covid-19 são muito importantes e agem como bloqueios em etapas para que esse vírus não possa ser letal ao organismo, sendo que quanto mais ao início da infecção, menos efeitos colaterais o sistema imune adaptativo pode causar ao próprio corpo, esse que possui pouca auto-tolerância imunológica.

Palavras-chave: Covid-19, Mecanismos de defesa, Virologia, Imunidade, Sistema imune.



RESPOSTA IMUNE INATA CONTRA O SARS-COV-2 EM PACIENTES COM COVID LEVE E MODERADA

FELIPE DA COSTA OLIVEIRA; EMÍLIA NOGUEIRA MENDES; ANA LÍVIA FELIPE DIAS;
LEONARDO BRITO DE SOUZA; SILVIA FERNANDES RIBEIRO DA SILVA

INTRODUÇÃO: O SARS-CoV-2 é um vírus de RNA, cuja resposta imune inicial inata e o tropismo celular são os principais determinantes que influenciam o destino da infecção. **OBJETIVOS:** Analisar a resposta imune inata contra o SARS-CoV-2 em indivíduos com resposta imune inicial bem-sucedida evidenciada na COVID leve/moderada. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo exploratório de artigos das bases de dados LILACS e SciELO (2020-2022). As palavras-chave, SARS-CoV-2, innate immunity, NK cell, possibilitaram a seleção de cinco artigos. **RESULTADOS:** O genoma do SARS-CoV-2 quando detectado pelos Toll-like-TLRs endossômicos/lisossômicos promovem a ativação e transcrição do fator regulador de interferon-IFN- α . A principal célula produtora dessa citocina antiviral é a dendrítica plasmocitoide-pCD, que expressa TLR-3,7,8,9 e reconhece o RNA viral. Em indivíduos com COVID leve/moderada, o IFN-C inibe eficientemente a replicação viral e torna as células vizinhas resistentes à infecção. Além disso, fortalece a ação citotóxica das células NK. Estudos mostram que pacientes com COVID/grave apresentam baixo número das células pCD, que são cruciais na defesa inicial. Outra defesa antiviral importante é a célula NK, que matam as células infectadas, eliminando, assim, os reservatórios da infecção. Essas células controlam a infecção viral por meio da secreção de perforinas, que induzem a lise osmótica, e granzimas B, que induzem a apoptose da célula infectada. Há evidências que o SARS-CoV-2 reduz significativamente a função das células NK em indivíduos com COVID/grave ao regular positivamente o seu nível de receptor inibitório, com consequente falha na sua resposta antiviral. Além disso, as células NK são produtoras de IFN-gama, importante ativadora de macrófagos, que secretam citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , IL1- β , IL-6), que em indivíduos com COVID leve/moderada auxiliam na resposta inflamatória, com recrutamento de neutrófilos. Porém, em indivíduos com COVID/grave, há uma produção exacerbada dessas citocinas (tempestade de citocinas), agravando o quadro do paciente, no qual os neutrófilos participam das manifestações patológicas da COVID através da formação de NETs. **CONCLUSÃO:** O entendimento das principais defesas inatas atuantes contra o SARS-CoV-2 em indivíduos com COVID leve/moderada possibilitou a busca de alternativas terapêuticas que fortalecessem essas defesas antivirais em indivíduos considerados de risco (idosos, diabéticos, hipertensos, imunodeficientes e imunossuprimidos) para desenvolver COVID/grave.

Palavras-chave: Interferon, Nk cell, Sars-cov-2, Viral evasion, Innate immunity.



O ORGANISMO DE DEFESA FRENTE A TUBERCULOSE

DANIELA ALVES MESSAC; ANA PAULA FREITAS OLIVEIRA; SHARA RIBEIRO NASCIMENTO; GABRIELLY DE SOUZA CORREIA; ARISTOTELES MESQUITA DE LIMA NETTO

INTRODUÇÃO: A tuberculose configura-se cientificamente como uma infecção crônica causada pelo *Mycobacterium Tuberculosis*, tal quadro clínico é internacionalmente considerado problema de saúde pública, pois possui taxas significativas de morbimortalidade. Quando o hospedeiro é acometido, há o desencadeamento da imunidade inata e adaptativa. **OBJETIVOS:** Analisar e discutir sobre mecanismo de defesa perante a bactéria *Mycobacterium Tuberculosis*. **METODOLOGIA:** Neste trabalho foi utilizado a plataforma PubMed com os descritores “mycobacterium tuberculosis” e “immune response”. **RESULTADOS:** A resposta imune inata é a primeira defesa a ter contato com o agente infeccioso, determinando assim o curso da infecção, visto que é uma doença que pode se encontrar de forma latente. A bactéria quando acessa os endossomos dos macrófagos inibe as respostas microbicida, inibindo então a formação dos fagossomos, permitindo assim a proliferação não controlada do patógeno. A apoptose está relacionada a contenção da bactéria afim de controlar esse processo de replicação, entretanto, a morte dos macrófagos permite que os bacilos se disseminem. Dessa forma a infecção resulta em lesões granulomatosas, e, pelos macrófagos necróticos, recrutando mais células inflamatórias. A resposta adaptativa possui uma variedade de células de defesa, dentre elas vale destacar as células TCD4, sendo a responsável pela contenção da tuberculose, com a resposta TH1 capaz de secretar IFN- γ gerados sob influência da IL-12, além da atuação do sistema complemento nas três vias. Há estudos que demonstram citocinas como a IL-17 produzida em conjunto com as células TCD4 que podem ser identificadas nos indivíduos imunizados com BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), sendo encontrada quase ausente nos indivíduos infectados. **CONCLUSÃO:** A partir dos dados levantado se fez notório a importância de ações de cunho preventivo, visto que a tuberculose compete doença de alto nível de gravidade, ser crônica, e que é fundamental estabelecer mecanismos de prevenção no âmbito da saúde pública internacional, pois o impacto no sistema imune é um desafio diário, sendo crucial cada passo de cada célula imune em sua defesa em busca de conter a replicação desse patógeno.

Palavras-chave: Infecção, Tuberculose, Mecanismo de defesa, Resposta imune, *Mycobacterium tuberculosis*.



CRIANÇAS INTERNADAS EM UM SETOR HOSPITALAR PEDIÁTRICO: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO

LARISSA LEMOS GONÇALVES DO AMARAL

INTRODUÇÃO: A variante do perfil epidemiológico em lugares hospitalares, quando conhecidos, tornam decisões gerenciais no processo do cuidar. A saúde da criança traz indicadores de morbimortalidade. Essa é uma ferramenta, para cuidar da saúde da mesma, que permite a formulação de ações de profilaxia às patologias e diminuição do índice de morbidade e mortalidade infantil. **OBJETIVOS:** Averiguar o perfil epidemiológico em crianças de um determinado hospital, ao longo de dois anos. Comparando o perfil epidemiológico mediante as estações do ano, crianças internadas, sexo e idade. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo descritivo transversal quantitativo, executados por documentos de registros estatísticos do hospital de estudo, definindo a faixa etária de hospitalização de 0 a 12 anos. **RESULTADOS:** Os dados evidenciam que nos meses de inverno ocorre o aumento de internações por patologias respiratórias, coincidindo com a permanência hospitalar. Os principais motivos de internações foram respiratórios, neurológicos e cirúrgicos. Em patologias respiratórias prevalece os meses de maio a outubro, em oito dos vinte e quatro meses analisados prevalecem crianças do sexo feminino, com faixa etária até um ano de idade, de um a quatro anos e de cinco anos a sete anos. **CONCLUSÃO:** Os altos índices de internações ocorreram nos meses de inverno de acordo com a sazonalidade e as patologias que atingem crianças em menor faixa etárias. Os dados epidemiológicos são úteis nas decisões ao cuidado hospitalar e para medidas preventivas ao cuidado pediátrico. Existem medidas de profilaxia a essas intercorrências que cabe o profissional de saúde se atentar, pois a criança apresenta alterações nos sinais vitais, sendo o monitoramento desses indispensáveis.

Palavras-chave: Epidemiologia, Crianças, Internações, Sazonalidade, Pediatria.



IMUNOTERAPIA NO CÂNCER DE MAMA TRIPLO NEGATIVO UMA REVISÃO

LÍVIA CHRISTINE SANTANA E SILVA DE CARVALHO; DIEGO CAMIM FERNANDES;
GERLAINE CASTRO DA CONCEIÇÃO SILVEIRA; TALITA CARNEIRO GAMA

INTRODUÇÃO: O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente em mulheres em todo o mundo. O subtipo triplo negativo é caracterizado pela falta de expressão de receptores de estrogênio, progesterona e do receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano. Essa neoplasia possui estratégias terapêuticas limitadas, além de estar associada a um alto potencial metastático e um mau prognóstico. **OBJETIVO:** Revisar o uso da imunoterapia no câncer de mama triplo negativo. **METODOLOGIA:** Realizou-se uma revisão de literatura na Pubmed com descritores: "Immunotherapy", "Triple negative breast cancer". Selecionou-se artigos em inglês, publicados entre os anos de 2022 e 2023, dos quais 13 atenderam aos critérios da pesquisa. **RESULTADOS:** O câncer de mama triplo negativo está mais preparado para responder à imunoterapia devido à presença de mais linfócitos infiltrados no tumor, maior expressão da proteína PD-L1 e maior carga de mutação tumoral em relação aos outros subtipos de câncer de mama. Dessa forma, a imunoterapia usando anticorpos monoclonais direcionados contra checkpoints imunossupressores - como atezolizumabe, avelumabe, durvalumabe, pembrolizumabe, nivolumabe, cemiplimabe, tremelimumabe, ipilimumabe – apresenta um enorme potencial na luta contra esse subtipo de câncer, difícil de tratar como monoterapia. Recentemente tem-se destacado também o uso da vacina contra o câncer de mama. Esta induzir uma resposta imune a um antígeno específico do tumor (neoantígeno) e levar à geração e expansão de linfócitos T que reconhecem esses antígenos e restringem o seu crescimento. **CONCLUSÃO:** A imunoterapia é uma conquista inovadora com grande impacto na melhoria das condições clínicas e pode ser uma oportunidade de mudança de vida para pacientes que lutam contra esse tipo altamente agressivo de câncer de mama. Essa terapêutica surgiu como uma alternativa importante no manejo dessa malignidade, mostrando impacto na sobrevida livre de progressão da doença e na sobrevida global em populações selecionadas. No entanto, os estudos atuais indicam claramente a necessidade de combinar a imunoterapia com vários regimes terapêuticos para aumentar sua eficácia e benefícios clínicos.

Palavras-chave: Câncer, Neoplasia maligna, Mama, Imunoterapia, Triplo negativo.



ALERGIA AO LEITE DA VACA IgE-MEDIADA

RAFAELA SOUSA MENDES; ANA KAROLINY MARTINS PONCEANO; THAIS GOMES DE MATOS AZEVEDO; REBEKA DUARTE MARTINS; SILVIA FERNANDES RIBEIRO DA SILVA

RESUMO

O presente artigo retrata uma revisão da literatura a respeito do tema alergia ao leite da vaca (APLV) IgE-mediada, que é uma reação de hipersensibilidade tipo I às proteínas presentes no leite da vaca, com definição, mecanismo imunológico, epidemiologia, fisiopatologia, sintomas e tratamento. **Material e métodos:** realizou-se uma reavaliação bibliográfica de 16 artigos publicados na plataforma PubMed, objetivando trazer estudos mais relevantes sobre o assunto. **Resultados e discussão:** Há dois principais tipos de APLV, sendo a IgE-mediada uma alergia alimentar prevalente em crianças até dois anos. O alérgeno em questão é a proteína do leite de vaca, que é identificada como prejudicial pelo sistema imunológico da criança, que, como consequência, produz uma resposta imune inadequada com participação de linfócitos Th2 e anticorpos IgE. Essa reação leva a desagradáveis sinais e sintomas associados com alergia que podem ser fatais. Como reação imunológica observada na APLV é imediata é também chamada de reação de hipersensibilidade tipo I.

Palavras-chave: Linfócito Th2; Hipersensibilidade alimentar; Reação alérgica; Epidemiologia; Sintomas

1. INTRODUÇÃO

A prevalência de doenças alérgicas tem aumentado nos últimos tempos, com prevalência maior nas alergias alimentares. Entre essas alergias, destaca-se a APLV (Alergia às Proteínas de Leite de Vaca), que é uma reação de hipersensibilidade às proteínas presentes no leite de vaca imunologicamente mediada, que ocorre, predominantemente, nos primeiros três anos de vida, com prevalência estimada em 2 a 3% das crianças. Os mecanismos imunológicos envolvidos na APLV podem ser mediados pela imunoglobulina E (IgE) ou não, como também podem ser de natureza mista. Porém, a grande maioria das APLVs são IgE-mediada.

As APLVs IgE-mediadas, ou seja, aquelas que a resposta imunológica está associada à produção de IgE específica para as proteínas do leite (alérgeno), caracterizam-se por possuírem uma reação de hipersensibilidade tipo I, cujas reações são imediatas ou ocorrem em média dentro de duas horas após o contato com o alérgeno. Sabe-se que o leite de vaca inclui cerca de 25 proteínas diferentes, e todas elas podem atuar como antígenos, sendo a caseína, responsável por 80% da composição proteica do leite e a α -lactoalbumina e a β -lactoglobulina, proteínas do soro, correspondem aos 20% restantes.

Após o primeiro contato com o alérgeno ou fase de sensibilização, às IgE alérgeno-específicas se ligam a receptores de IgE de alta afinidade expressos na membrana dos mastócitos, sensibilizando-os. Em contatos posteriores, o alérgeno liga-se às IgE alérgeno-específica presentes nos mastócitos sensibilizados, com consequente degranulação seus

mediadores vasoativos, tais como histamina, prostaglandinas e leucotrienos.

A APLV IgE-mediada apresenta sinais e sintomas clínicos característicos das reações de hipersensibilidade tipo I, com reações cutâneas, tais quais a dermatite atópica, urticária, angioedema, gastrintestinais, como edema e prurido de lábios, língua ou palato, vômito e disenteria; respiratórias, como asma e rinite, podendo até apresentar-se de forma sistêmicas, como anafilaxia com hipotensão e choque. Ademais, faz-se necessário uma história clínica detalhada para se obter o diagnóstico definitivo da APLV. Porém, no caso de suspeita de um mecanismo IgE-mediada, é importante a realização de testes imunológicos, como teste cutâneo (TCP) e a dosagem de IgE específica sérica (sIgE), seguidos de prova de provocação oral (PPO).

Na maioria das vezes, o tratamento adotado é a exclusão total do leite de vaca da dieta. Porém, esse procedimento não impede o aparecimento de reações graves quando há contato, ainda que acidental, com o alimento. Por outro lado, existem vertentes que utilizam imunoterapias, como a dessensibilização oral. Porém, como a APLV IgE-mediada, o tratamento deve ser individual e acompanhado por uma equipe multidisciplinar. Assim, faz-se necessário salientar a importância de se estabelecer um diagnóstico precoce de APLV, para que se possa dar início ao tratamento. Vale ressaltar, que o diagnóstico possui inúmeros fatores limitantes, tais como a dosagem das IgE específicas para as principais proteínas do leite da vaca. Esse teste possui alta sensibilidade, mas baixa especificidade, de modo a permitir apenas detectar a sensibilização nas alergias IgE-mediadas, dificultando o estudo epidemiológico da doença. Diante dos fatos descritos, a presente revisão bibliográfica objetiva conhecer alguns conceitos inerentes a APLV IgE-mediada, o seu mecanismo imunológico, como também a epidemiologia e os testes diagnósticos.

2. MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de uma pesquisa exploratória de caráter descritiva que foi realizada a partir da busca ativa de artigos na base de dados da plataforma PubMed, utilizando os termos: “Cow’s Milk Protein Allergy”, “Cow’s Milk Protein e Health”, “Cow’s Milk Protein Allergy and IgE”, “IgE-mediated reaction” sem restrição de idiomas. Foram obtidos cerca de 7,174 resultados. Porém, após a inclusão de critérios de exclusão, como ano da publicação, APLC IgE-não mediada, APLC mista, pode-se chegar a 18 artigos. Nesses artigos buscou-se obter as seguintes informações: a) definição de APLC e alérgenos envolvidos; b) APLC IgE-mediada; c) mecanismo imunológico envolvido; d) epidemiologia; e e) diagnóstico e tratamento. Após uma leitura individual dos artigos inicialmente selecionados, a literatura foi analisada e compartilhada entre os integrantes do presente estudo via plataforma “Google Docs”, buscando compilar informações sobre as informações citadas acima.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A alergia à proteína do leite de vaca-APLV (do inglês, Cow’s Milk Protein Allergy-CMPA) divide-se em dois tipos: IgE-mediada e IgE não mediada, sendo o primeiro mais prevalente na população. A IgE-mediada consiste em uma reação de hipersensibilidade tipo I, sendo chamada também de hipersensibilidade imediata porque começa rapidamente, em poucos minutos do contato do indivíduo sensibilizado com o alérgeno específico, e tem grandes consequências patológicas. Na medicina clínica, essas reações são chamadas de alergias ou atopias, e as doenças associadas a ela são chamadas de hipersensibilidade imediata.

Todas as reações de hipersensibilidade tipo I têm características comuns, envolvendo a participação de linfócitos Th2 e a produção de IgE. Porém, o antígeno ou alérgeno

envolvido é diferente. A APLC é mais comum nas crianças de até dois anos e trata-se de uma alergia alimentar, no qual o sistema imunológico da criança desenvolve uma reação anormal contra as proteínas presente no leite de vaca. A APLV tem início quando o alérgeno penetra no epitélio e é capturado pelas células dendríticas, que processa e o apresenta os seus peptídeos ao linfócito T CD4⁺ virgem. Em seguida, esses linfócitos T diferenciam-se em células Th2 ou em linfócitos T foliculares (Thf), que secretam citocinas Th2. Os principais fatores que estimulam o desenvolvimento do subtipo Th2 são as citocinas, em particular a IL-4 secretada, principalmente, por mastócitos. Os linfócitos Th2 efetores migram para os locais de exposição aos alérgenos e contribuem para a fase efetora inflamatória da alergia, enquanto os linfócitos Thf, permanecem nos órgãos linfoides, e auxiliam os linfócitos B alérgeno-específicas a se ativarem e se diferenciarem em plasmócitos secretores de IgE alérgeno-específico.

Em resposta a interação do CD40L do linfócito Thf com o CD40 do linfócito B, como também sob a influência de citocinas, principalmente IL-4 e possivelmente IL-13, os linfócitos B se diferenciam em plasmócitos responsáveis por produzir a IgE alérgeno-específico. Logo após a sua secreção, a IgE alérgeno-específica entra na circulação se liga aos receptores FcεRI dos mastócitos do tecido, de modo que estas células se tornam sensibilizadas e preparadas para reagir a um encontro subsequente com o alérgeno. Quando o paciente entra em contato em um segundo momento com o alérgeno, ocorre a ligação do alérgeno às IgEs que encontram-se no mastócito sensibilizado. O alérgeno, que é um antígeno multivalente, liga-se a várias IgEs, gerando uma ligação cruzada de moléculas FcεRI em mastócitos e basófilos, o que induz a liberação dos mediadores que causam a reação de hipersensibilidade. Essa ativação de mastócitos e basófilos induz à liberação de mediadores ou aminas biogênicas, como a histamina; mediadores lipídicos, tais como as prostaglandinas, os leucotrienos e PAF (fator ativador de plaqueta) e as citocinas, tais como TNF-alfa, IL-4, IL-13 e IL-5.

As aminas biogênicas e os mediadores lipídicos provocam reações vasculares rápidas e as reações de músculo liso de hipersensibilidade imediata, tais como vasodilatação, o derrame vascular e edema, broncoconstrição e hipermobilidade intestinal. Por fim, as citocinas liberadas pelos mastócitos e os linfócitos Th2 medeiam a reação de fase tardia, que é uma reação inflamatória envolvendo, principalmente, a infiltração de eosinófilos.

As reações não IgE-mediadas são mediadas por outros processos celulares que podem envolver eosinófilos e linfócitos T. Apresentam uma resposta sintomática de início tardio, ocorrendo de 30-48 horas após a ingestão do alimento suspeito e podem ocasionar uma variedade de sintomas gastrintestinais e manifestações sistêmicas.

Os sintomas da reação alérgica IgE-mediada aparecem instantaneamente, entre um intervalo de minutos até duas horas após a ingestão do leite de vaca. Em geral, os sintomas apresentados são urticária, angioedema, eczema atópico, sintomas respiratórios, incluindo dificuldade para respirar, asma, rinite, tosse e chiado no peito. Podem apresentar sintomas gastrointestinais como náuseas, cólicas, dor abdominal e diarreia. Já os sintomas cardiovasculares incluem tontura, confusão, hipotensão e, no extremo grave do espectro, anafilaxia. Importante ressaltar que leite de vaca é uma das causas mais comuns de anafilaxia induzida por comida, junto com amendoim e outras oleaginosas.

É notória a necessidade de se estabelecer um diagnóstico precoce da APLV para que se possa iniciar uma dieta especial ou para se evitar restrições desnecessárias quando não é APLV. Contudo, os métodos disponíveis para diagnóstico possuem fatores limitantes, como a falta de uniformização de procedimentos, o que afeta a capacidade de esclarecer tanto o diagnóstico quanto a epidemiologia. Assim, diagnosticar uma reação IgE-mediada é mais simples devido à clara relação temporal entre a ingestão do alimento e o surgimento dos sintomas. Ademais, existem testes mais específicos, como testes cutâneos, dosagem de IgE

específica e o teste de provocação oral com o alimento suspeito em casos nos quais o diagnóstico não seja claro com a história clínica, contudo é necessário que os fatores favoráveis de indicação deste último teste superem o risco da sua realização, visto que pode ocasionar uma reação anafilática.

Rona e colaboradores (2007), após analisaram publicações entre 1990 a 2005, relataram que a prevalência de alergias alimentares autorreferida era mais alta em comparação com a obtida por meio de medidas objetivas. A prevalência autorreferida de APLV variou de 1,2% a 17%. A prevalência de APLV, usando TCP sozinho e sIgE sozinho, em vez disso, foi de 0,2% a 2,5% e de 2% a 9%, respectivamente. Estudos usando sintomas e sensibilização (TCP > 0,35 kU/L), variaram de 0% a 2% de prevalência, e aqueles que dependem do PPO de 0% a 3%. Essa meta-análise mostrou que as estimativas de prevalência podem ser influenciadas por muitos fatores, como região geográfica, população de origem (alto risco de viés de encaminhamento *versus* população em geral), idade e taxas de participação e limitações de diagnóstico. Em outro estudo, foram incluídas 12.049 crianças de nove países diferentes e 9.336 (77,5%) foram acompanhadas até os 2 anos de idade. Os autores calcularam uma incidência geral de APLV comprovada por desafio de 0,54% (95% CI 0,41–0,70) e mostraram diferenças nas incidências nacionais variando de 1% (Holanda e Reino Unido) a <0,3% (Lituânia, Alemanha e Grécia). Neste estudo de coorte único, os autores também mostraram que bebês afetados, sem anticorpos específicos detectáveis para leite da vaca, eram muito propensos a tolerar o leite 1 ano após o diagnóstico, enquanto apenas metade daqueles com anticorpos específicos no soro superaram sua doença no mesmo período de tempo.

Há vários fatores de riscos associados ao desenvolvimento de APLV, tais como crianças do sexo masculino, crianças asiáticas e negras, apresentam uma predominância quando comparadas com crianças brancas, e histórico de familiares que apresentam reações alérgicas. Por outro lado, Sardecka e colaboradores (2018) mostraram que a incidência de APLV era três vezes maior em crianças com história familiar de alergia.

Existem diversos relatos acerca do melhor tratamento para essa alergia alimentar, no passado era preconizada somente a dieta restritiva, porém, atualmente, observam-se bons resultados com a imunoterapia oral. A exclusão do leite é um método, comprovadamente, seguro, contudo a retirada do leite pode acarretar problemas nutricionais, principalmente em crianças na fase de desenvolvimento, além da convivência com essa restrição impactar na qualidade de vida. Embora a alergia ao leite de vaca seja superada pela maioria das crianças até os 5 anos, uma proporção significativa permanecerá alérgica. Com base nisso, uma opção é a imunoterapia oral, que é realizada mediante administração de doses crescentes do alérgeno alimentar até atingir a dose certa, visando a uma proteção contra o quadro clínico. Uma vez atingida, o paciente deve manter uma ingestão regular do alérgeno para preservar o estado de dessensibilização. Contudo, esse tratamento ainda está sendo estudado visto que possui uma relação de benefícios e malefícios, uma vez que a tolerância é desenvolvida mais rápida, porém, podendo desencadear sintomas alérgicos sistêmicos.

4. CONCLUSÃO

A hipersensibilidade ao leite da vaca é dividida em IgE-mediada e não mediada, sendo predominantemente IgE-mediada, diferindo em sintomatologia e tempo para o aparecimento dos sintomas. O tratamento é individual e é necessário um diagnóstico precoce, que pode ser realizado por meio de testes cutâneos, dosagem de IgE e teste de provocamento com o leite de vaca. Ademais, devido ao aumento da prevalência de casos faz-se necessário maior atenção aos sintomas de forma prévia a fim de estabelecer medidas terapêuticas eficientes para se evitar reações patológicas, como o choque anafilático.

REFERÊNCIAS

ABBAS, Abul K; LICHTMAN, Andrew H; PILLAI, Shiv. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Elsevier, 2015.

BRANUM, Amy M; LUKACS, Susan L. Food allergy among children in the United States. **Food allergy among children in the United States**, Estados Unidos, v. 1246, 16 nov. 2009. DOI: 10.1542/peds.2009-1210. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19917585/>. Acesso em: 14 fev. 2023.

BRILL, H. **Approach to milk protein allergy in infants**. Canadian Family Physician. v. 54, n. 9, p. 1258-1264, 2008.

BURRIS, Amy D. *et al.* **Cow's Milk Protein Allergy in Term and Preterm Infants: Clinical Manifestations, Immunologic Pathophysiology, and Management Strategies**. Neoreviews. v. 21, n. 12, 2020.

GIANNETTI, Arianna; VESPASIANI, Gaia; RICCI, Giampaolo; MINIACI, Angela; PALMO, Emanuela; PESSION, Andrea. **Cow 's Milk Protein Allergy as a Model of Food Allergies**, [s. l.], v. 13,5, 30/04/2021. DOI 10.3390/nu13051525. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33946553/>. Acesso em: 14 fev. 2023.

JULIE, Flom; SICHERER, Scott. Epidemiology of Cow's Milk Allergy. **Epidemiology of Cow 's Milk Allergy**, [s. l.], v. 11,5, 10 maio 2019. DOI 10.3390/nu11051051. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31083388/>. Acesso em: 14 fev. 2023.

KNEEPKENS, C. M. Frank; MEIJER, Yolanda. **Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy**. European Journal of Pediatrics. v. 168, n.8, p. 891-896, 2009.

MANUYAKORN, Wiparat; TANPOWPONG, Pornthep. **Cow milk protein allergy and other common food allergies and intolerances**. Paediatrics and International Child Health , [s. l.], ano 2019, v. 39, ed. 1, p. :1243-1256, 17 jul. 2018. DOI 10.1080/20469047.2018.1490099 .Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30014782/>. Acesso em: 14 fev. 2023.

PENSABENE, Licia. *et al.* **Cow's Milk Protein Allergy in Infancy: A Risk Factor for Functional Gastrointestinal Disorders in Children?**. Nutrients. v. 10, n. 11, p. 1716, 2018.

RONA, Roberto J. *et al.* **The prevalence of food allergy: A meta-analysis**. The Journal of allergy and clinical immunology. v. 120, n. 3, p. 638–646, 2007

SALVATORE, Silvia. *et al.* **Cow's Milk Allergy or Gastroesophageal Reflux Disease-Can We Solve the Dilemma in Infants?** Nutrients. v. 13, n. 2, p. 297, 2021

SARDECKA, Izabela; RYCHARSKA , Ewa; LUDWIG, Hanna; GAWRYJOLEK, Julia; KROGULSKA, Aneta. Early risk factors for cow's milk allergy in children in the first year of life. **Early risk factors for cow's milk allergy in children in the first year of life**, [s. l.], v. 39,6, 14 fev. 2023. DOI 10.2500/aap.2018.39.4159. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30401328/>. Acesso em: 14 fev. 2023.

SCHOEMAKER , A. A. *et al.* **Incidence and Natural History of Challenge-proven Cow's Milk Allergy in European Children--EuroPrevall Birth Cohort**, [s. l.], maio 2015. DOI 10.1111/all.12630. Disponível em: PubMed. Acesso em: 15 fev. 2023.

SHEK, L. P. C.; BARDINA, L.; CASTRO, R.; SAMPSON, H. A.; BEYER, K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. **Humoral and Cellular Responses to Cow Milk Proteins in Patients with Milk-induced IgE-mediated and Non-IgE-mediated Disorders**, [s. l.], julho 2005. DOI 10.1111/j.1398-9995.2005.00705.x. Disponível em: PubMed. Acesso em: 15 fev. 2023.

SICHERE, Scott H; SAMPSON, Hugh A. **Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management**. Journal of Allergy and Clinical Immunology, New York, NY, ano 2018, v. 141, ed. 1, p. 41-58, 21 nov. 2017. DOI 10.1016/j.jaci.2017.11.003. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29157945/>. Acesso em: 14 fev. 2023.

VANDENPLAS, Yvan *et al.* **Current Guidelines and Future Strategies for the Management of Cow's Milk Allergy**. Journal of Asthma and Allergy, [s. l.], ano 2021, v. 14, p. 1243-1256, 21 out. 2021. DOI 10.2147/JAA.S276992. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34712052/>. Acesso em: 14 fev. 2023.



IMUNIZAÇÃO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS PORTADORES DE HIV/AIDS

THALINE TIEMI NAKANO; CAMILA VITORIA SOUZA MARCOS; NICOLLE NASCIMENTO ANSAY

INTRODUÇÃO: A OMS estima que, em 2021 cerca de 650 mil pessoas vieram a óbito em decorrência do vírus da imunodeficiência humana. No mundo estima-se que 1,7 milhão de crianças e adolescentes com menos de 15 anos de idade tenham AIDS. O HIV corresponde significativamente aos determinantes de morbi-mortalidade nos países em desenvolvimento, como o Brasil. De acordo com a SBP, a vacinação de imunossuprimidos está indicada considerando a situação clínico-imunológica do paciente através da avaliação do controle da replicação viral os valores de LT-CD4+ antes da imunização, determinando, também, os imunobiológicos indicados e esquemas a serem utilizados. **OBJETIVO:** Evidenciar e analisar a imunização em pacientes pediátricos portadores de HIV/AIDS **METODO:** Trata-se de uma revisão sistemática, realizada nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e PubMed, nos quais foram considerados artigos publicados nos últimos 5 anos. Utilizaram-se os termos “immunossupressed”, “transverse transmission”, “HIV” e o descritor “AND”. Para realização da seleção dos trabalhos foi utilizado o protocolo Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). **DISCUSSÃO:** A administração de vacinas inativadas se mostra segura mesmo aos imunocomprometidos. O uso de vacinas atenuadas contra febre amarela, varicela e a tripla viral, devem respeitar os valores de LT-CD4+ indicados nos 6 meses anteriores à imunização, a fim de evitar formas graves das doenças. A vacina BCG pode ser aplicada em crianças com exposição perinatal ao HIV, desde que assintomáticas, bem como a vacina oral contra rotavírus. Orienta-se a substituição da vacina oral viva contra poliomielite (VOP) pela inativada, intramuscular. A vacina menACWY-TT está licenciada a partir de 1 ano com intervalo de 8 semanas entre elas, além do reforço aos 5 anos e na adolescência. Já a Pneumo 23 (VPP23) está indicada para crianças a partir de 2 anos. **CONCLUSÃO:** Considerando o número crescente de HIV+ e o retorno endêmico de doenças infectocontagiosas, cujas taxas de mortalidade são muito altas, é imprescindível a atualização para clínicos e especialistas acerca da imunização do paciente portador de HIV por via transversal, segundo a sociedade brasileira de pediatria em 2020.

Palavras-chave: Imunização em imunossuprimidos, Hiv/aids, Vacinação, Imunização, Imunossuprimido.



DOENÇA HEMOLÍTICA DO RECÉM-NASCIDO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

CAMILA ALVES ROCHA; GISELLE FERREIRA DE SOUZA; MARIA EDUARDA PONCHET REBOUÇAS; MARIA YZADORA MOURA MARTINS; SILVIA FERNANDES RIBEIRO DA SILVA

RESUMO

A Doença Hemolítica do Recém-nascido (DHRN), é uma doença complexa que ocorre em decorrência da incompatibilidade materno-fetal, principalmente devido ao sistema Rh. Se a mãe for Rh-negativa (dd) e o feto Rh-positivo (DD ou Dd), a mãe tem probabilidade de até 9% de ser estimulada a produzir anticorpos anti-D. A aloimunização materna é evitada com o uso de imunidade passiva, no qual se administra na mãe imunoglobulina anti-D para eliminar as hemácias fetais que passaram para a sua corrente sanguínea após o parto. Em geral, é comum que o primeiro bebê Rh-positivo de mãe Rh-negativa não seja afetado, porque a mãe ainda não foi imunizada. Porém, se após esse primeiro filho, a mãe não receba a profilaxia, as hemácias do feto, que transportam o antígeno D do pai, imunizam a mãe e estimulam a produção de anticorpos IgG, que é o responsável pela DHRN, pois é o único que atravessa a barreira placentária. Diante do exposto, o principal objetivo desse artigo de revisão foi discorrer sobre a fisiopatologia da DHRN, dando ênfase em dois pontos principais: como ocorre a aloimunização Rh materna e como pode ser evitada. Além disso, serão abordados os métodos de diagnóstico utilizados no pré-natal. Para tanto, foi feita uma busca ativa de informações nas plataformas Scielo e PubMed, que resultaram na seleção de 9 artigos publicados entre 2012 e 2022. Por meio dessa revisão, foi possível compreender como ocorre a aloimunização materna e a doença, além de possibilitar informações sobre os testes utilizados no pré-natal e da profilaxia com administração de imunoglobulina anti-D em mães Rh-negativas que deram à luz a bebês Rh-positivos. Apesar da eficácia da profilaxia, casos de DHRN ainda ocorrem. Diante disso, faz-se necessário estabelecer políticas públicas que visem esclarecer a população jovem acerca das consequências da doença para o feto e recém-nascido.

Palavras-chave: Eritroblastose Fetal; Sistema do grupo sanguíneo Rh-Hr; Gestantes; Isoimunização Rh; Imunoglobulina rho(D).

1 INTRODUÇÃO

O sistema de grupo sanguíneo humano pode ser classificado em vários sistemas. Entretanto, o sistema ABO e o Rh são os mais conhecidos, principalmente, por ter um papel crucial na medicina transfusional, o que os tornam muito utilizados nas seleções de doadores de sangue. Porém, na seleção de doadores para transplante de órgãos sólidos, somente considera-se a compatibilidade ABO, uma vez que, diferentemente dos antígenos ABO, os antígenos Rh são expressos exclusivamente nas hemácias. Por outro lado, nas transfusões de sangue é imperativo a utilização das classificações ABO e Rh dos doadores de sangue para se evitar reações transfusionais graves em decorrência de incompatibilidade sanguínea e a

imunização de indivíduos Rh-negativos com doadores Rh-positivos.

O sistema Rh é o mais complexo e polimórfico já conhecido em humanos, no qual mais de 50 antígenos foram identificados. Além de ser polimórfico, o sistema Rh é também considerado o mais imunogênico de todos os sistemas de grupos sanguíneos, sendo os antígenos D, C, c, E e e os mais prevalentes na população. Entre esses cinco antígenos, o antígeno D é considerado o mais imunogênico e o principal antígeno responsável pela DHRN devido à sua alta imunogenicidade em provocar uma resposta imune, como o desenvolvimento de anticorpos.

O sistema Rh é determinado por dois alelos, um dominante (D) e um recessivo (d). As pessoas que têm o alelo dominante possuem o antígeno D (fator Rh) nas suas hemácias e são classificadas como Rh-positivas (Rh+). A maioria da população (75%) apresenta o antígeno D dominante, podendo ser homozigoto (DD) ou heterozigoto (Dd). Entretanto, nessas duas condições o indivíduo é classificado como Rh-positivo. Por outro lado, os indivíduos que possuem os dois alelos recessivos (dd) não expressam o antígeno D e são classificados como Rh-negativos (Rh-). Assim, a ausência do antígeno D, classifica-o como Rh-negativo, sendo, nesse caso, homozigoto para o antígeno recessivo (dd). O fenótipo dd é encontrado em torno de 15-17% da população de descendência europeia e norte americana, 3-8% nas regiões da África e Índia e 0,1-0,3% na Ásia. No Brasil, a prevalência do fator Rh negativo apresenta variação entre as regiões, sendo em média 10%.

Indivíduos Rh-negativos podem ser imunizados quando entram em contato com hemácias de indivíduos Rh positivos (DD ou Dd) que expressam o antígeno D. Como já citado, esse antígeno é imunogênico, ou seja, é indutor de uma resposta imune que acarreta a produção de anticorpos anti-D em situação de incompatibilidade Rh. Essa aloimunização pode ocorrer em situações de transfusões incompatíveis ou em decorrência da incompatibilidade materno-fetal. Nesses casos, se o indivíduo aloimunizado entrar em contato uma segunda vez com as hemácias Rh-positivas, os seus anticorpos anti-D pré-formados ligam-se as hemácias Rh-positivas e possibilitam a sua destruição em decorrência da ativação da via clássica do sistema complemento, com consequente lise celular. Além disso, essas hemácias Rh-positivas recobertas por anticorpos anti-D, ou seja, opsonizadas, ao passarem pela polpa vermelha do baço, podem ser capturadas por macrófagos ali presentes pelo mecanismo da fagocitose mediada por anticorpos.

Na DHRN, é comum que o primeiro filho Rh-positivo de uma mãe Rh-negativa não seja afetado, porque a mãe, como ainda não entrou em contato com o antígeno D, não tem anticorpos anti-D. Sabe-se que é durante a gestação, e particularmente por ocasião do parto, quando a placenta se separa do útero, que há possibilidade de quantidades variáveis de hemácias fetais invadirem a circulação materna. São essas hemácias fetais, que expressam o antígeno D herdado do pai, que imunizam a mãe e estimulam a produção de anticorpos anti-D. Como consequência, todos os filhos subsequentes que herdarem o antígeno D poderão ser afetados.

Diante do exposto, o principal objetivo desse artigo de revisão foi discorrer sobre a DHRN, dando ênfase em como ocorre a aloimunização Rh materna e como pode ser evitada.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo em questão trata-se de uma revisão de literatura, que consiste em um resumo de análises e discussões de outros autores sobre o tema em questão. Para concretização deste estudo foi realizado uma busca completa sobre o tema Eritroblastose Fetal como um todo, abordando definição, prevalência, como se desenvolve a sensibilização da mãe, principais antígenos eritrocitários envolvidos, fisiopatologia, profilaxia e tratamento. Para tais fins, foram utilizados artigos científicos encontrados nas plataformas Scielo e PubMed, utilizando

“Eritroblastose fetal”, “Sistema ABO” e “Sistema Rh” como termos norteadores. Outrossim, as publicações selecionadas foram publicadas nos períodos entre 2012 e 2022.

Para finalizar, foi feita uma integração de todo o conhecimento adquirido pelo grupo de pesquisadores, os quais, por meio da plataforma Google Docs, analisaram e resumiram o conteúdo adquirido dos artigos que foram utilizados como fonte de estudo, para que dessa forma, a revisão pudesse ter maior abrangência de conhecimento sobre o tema principal.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A membrana das hemácias sanguíneas possui diversos antígenos eritrocitários, chamados de aglutinogênios, que são glicoproteínas que podem induzir, em caráter de incompatibilidade, a produção de uma resposta imune com produção de aloanticorpos contra esses aglutinogênios, chamados de aglutininas. Utiliza-se o termo aloimunização quando o organismo reage a antígenos que não são seus (aloantígenos) e formam aloanticorpos contra esses antígenos.

O sistema ABO, diferentemente do sistema Rh, os anticorpos contra os seus aglutinogênios A e B, ditos naturais, são produzidos somente após o nascimento, quando o sistema imune dos recém-nascidos entra em contato com bactérias da microbiota ou como a alimentação. Diante disso, os recém-nascidos que não expressam em suas hemácias esses aglutinogênios A e B produzem anticorpos anti-A e anti-B, sendo classificado como do grupo O. Vale ressaltar que esses aglutinogênios A e B induzem a produção de anticorpos da classe IgM, que é um pentâmero e não atravessa a barreira placentária. Porém, estudos têm mostrado que alguns indivíduos do grupo O, conhecidos como “O perigoso”, como também do grupo A podem ter esses anticorpos, ditos imunes, mas da classe IgG. Nesses casos, se a mãe for do grupo O e apresentar em seu plasma anticorpos IgG anti-A e o feto for do grupo A, esses anticorpos IgGs maternos atravessam a barreira placentária e causam hemólise das hemácias fetais e, como consequência, o recém-nascido pode nascer com anemia hemolítica em decorrência da DHRN, mas devido a incompatibilidade materno-fetal no sistema ABO. Entretanto, apesar desses casos, o sistema Rh é, sem dúvida, o principal sistema de grupo sanguíneo envolvido no desenvolvimento da DHRN, sendo o aglutinogênio D, o mais imunogênico entre os antígenos Rh e com potencial de induzir, na mãe Rh-negativa, a produção de anticorpos anti-D em caráter de incompatibilidade materno-fetal (mãe Rh-negativa e filho Rh-positivo).

Definição

Em geral, a DHRN, também conhecida como eritroblastose fetal, ocorre, frequentemente, em situações em que há incompatibilidade materna-fetal em relação ao sistema Rh, no qual a mãe é Rh-negativa (dd) e o recém-nascido tem o fenótipo Rh-positivo, herdado do pai. A probabilidade de a criança ser Rh-positiva depende do fenótipo do pai, ou seja, se o pai for homocigoto (DD), 100% dos seus filhos serão Rh-positivos (Dd). Por outro lado, se o pai for heterocigoto (Dd), essa probabilidade cai para 50%, uma vez que poderão nascer dois filhos heterocigotos (Dd), classificados como Rh-positivos e dois filhos homocigotos (dd), Rh-negativos como a mãe.

Sensibilização materna

Para que a DHRN ocorra, faz-se necessário que as hemácias do feto Rh-positivo entrem na corrente sanguínea da mãe Rh-negativa e a torne sensibilizada, ou seja, que ela produza anticorpos anti-D. Vale reforçar, que apesar dos indivíduos Rh-negativos não

expressarem o antígeno D em suas hemácias, eles não têm anticorpos anti-D na sua circulação. Esses anticorpos, diferentemente dos anticorpos naturais do sistema ABO, são ditos imunes, ou seja, somente são produzidos se indivíduos Rh-negativo entrarem em contato com hemácias de indivíduos Rh-positivos (DD ou Dd), após transfusões sanguíneas de um doador Rh-positivo ou após a gestação de uma criança Rh-positiva.

Nesse caso, se a mãe, após a primeira gestação de uma criança Rh-positiva (DD ou Dd), não fizer a profilaxia necessária para evitar a sua sensibilização, produzirá anticorpos anti-D. Como esses anticorpos são da classe IgG, único que atravessa a barreira placentária, em uma segunda gestação de um feto Rh-positivo, esses anticorpos entram na corrente sanguínea do feto e se ligam aos aloantígenos D de suas hemácias. Como consequência, essas hemácias fetais, recobertas de aloanticorpos maternos, serão destruídas em decorrência da hemólise mediada pela ativação do sistema complemento e pela fagocitose por macrófagos presentes na polpa vermelha do baço e no fígado, que compõem o sistema fagocítico mononuclear.

Em geral, quanto maior a passagem de sangue fetal para a corrente sanguínea materna, maior a chance de a mãe produzir anticorpos IgGs anti-D e, quanto maior a concentração desses anticorpos produzidos após a primeira gestação, em mães que não fizeram uso da profilaxia preconizada que será discutida adiante, maior a chance de a criança nascer com DHRN.

Consequências da ação dos aloanticorpos maternos

Após o primeiro instante de ataque imunológico as hemácias fetais, o feto busca suprir a destruição das suas hemácias com aumento da eritropoiese medular e, mais tardiamente, pelo aparecimento de focos extracelulares de eritropoiese no fígado, baço, rins e placenta. Posteriormente, ocorre a hepatoesplenomegalia e o aparecimento de hemácias imaturas, principalmente reticulócitos e eritroblastos, circulando no sangue periférico do feto, justificando o nome da doença, como eritroblastose.

O processo anêmico do feto se inicia quando a velocidade de hemólise se torna maior do que a formação de novas hemácias, e com isso, pode-se observar alterações como hepatomegalia crescente, com consequente alteração na circulação hepática com hipertensão portal, e hipoalbuminemia podem ocorrer. Em casos mais avançados, a hipoproteïnemia grave com anasarca, caracterizando hidropisia, pode ser justificada pela junção de uma difusão dificultada de aminoácidos e da síntese de proteínas diminuída pelo hepatócito. Complicações no período neonatal, como danos ao sistema nervoso central, levando a morte celular e nervosa, normalmente são provocados pelo aumento da bilirrubina devido à intensa hemólise dos eritrócitos fetais, uma vez que no período fetal essas taxas nocivas são controladas pela circulação da mãe e no líquido amniótico.

Tratamento

Entre as opções de tratamento mais utilizadas no recém-nascido com anemia hemolítica grave estão a fototerapia e a exsanguinotransfusão. Essa última é, ainda, a única modalidade terapêutica capaz de remover os anticorpos anti-D maternos e as hemácias sensibilizadas com esses anticorpos. Mesmo sabendo de todas as vantagens da exsanguinotransfusão, os riscos ainda são elevados, com taxas de mortalidade em torno de 2%, tornando assim indispensável a avaliação da condição clínica de cada paciente e a realização do procedimento em locais onde existam equipes preparadas para identificar e tratar seus possíveis eventos adversos.

Prevalência

Um estudo realizado em uma maternidade pública da cidade de Manaus a partir da busca ativa de 39.724 prontuários de gestantes entre 2018 e 2020 foi determina uma prevalência da sensibilização ao Rh (D) de 1,5%. Quanto à tipagem sanguínea, 61,2% das mulheres tinham sangue O Rh-negativo, 26,3% com sangue A Rh-negativo, 10,2% com sangue B Rh-negativo e apenas 2,3% com sangue AB Rh-negativo. Em contrapartida, os recém-nascidos apresentaram quanto à sua tipagem sanguínea 4,35% com sangue A negativo, 16,6% com sangue A positivo, 0,37% com sangue AB negativo, 2,64% com sangue AB positivo, 1,13% com sangue B negativo, 5,7% com sangue B positivo, 11,7% com sangue O negativo e 41,5% com sangue O positivo. Em relação a administração da imunoglobulina durante o pré-natal, 58,8% das gestantes receberam a profilaxia e em 41,2% dos casos o protocolo profilático não foi realizado.

Na população brasileira especificamente, a frequência de Rh-negativos é estimada em 10-11% e no que tange a população afrodescendente, a frequência corresponde a 92% e em algumas populações do extremo oriente chega a 99%. Por outro lado, a porcentagem de pessoas com sangue Rh-negativo na América do Norte e na Europa é de aproximadamente 15%, afro-americanos de 8%, ascendentes chineses 0,3% e indígenas 5%.

Profilaxia e exames realizados no pré-natal

É imprescindível que as gestantes Rh-negativas sejam informadas no pré-natal sobre o risco de aloimunização Rh e a patogênese da DHRN, visto que, se a profilaxia for realizada devidamente, evitasse a progressão da doença e o consequente agravamento da condição da paciente e do feto. Para tanto, durante o pré-natal determina-se o grupo sanguíneo da mãe (ABO e Rh) e realiza-se o teste de Coombs indireto para se avaliar o risco de aloimunização.

O teste de Coombs indireto objetiva detectar a presença de anticorpos irregulares no plasma da mãe. Como já discutido anteriormente, os anticorpos anti-A e anti-B do sistema ABO são ditos naturais, já os anticorpos anti-D como são de natureza imune, somente são produzidos após exposição com o antígeno D. Por isso, utiliza-se o termo de anticorpos irregulares, pois não são detectados se não houve aloimunização.

Outros sistemas de grupo sanguíneo, como o sistema Kell, Duffy e MNS, também não são detectados anticorpos irregulares em indivíduos, cuja hemácias não expressam os antígenos desses sistemas. Entretanto, semelhante ao Rh, se indivíduos Kell-negativo, por exemplo, receberem transfusões de um doador Kell-positivo, ele vai produzir anticorpos irregulares anti-Kell. Assim, gestantes Rh-negativas que nunca entraram em contato com os antígenos D por transfusão Rh incompatível ou gestações anteriores, cujo pai era Rh-positivo, não é para se detectar esses anticorpos irregulares anti-D no seu plasma. Diante disso, o Coombs indireto que objetiva detectar esses anticorpos vai dar negativo. Vale ressaltar que se o Coombs indireto der negativo no pré-natal recomenda-se que seja repetido entre a 20^a e a 24^a semanas de gestação, e novamente por ocasião do parto.

A aloimunização ativa pode ser prevenida na mãe Rh-negativa por imunidade passiva, no qual administra-se soro contendo imunoglobulina anti-D após o parto de recém-nascidos Rh positivos. A imunoglobulina anti-D se liga às hemácias fetais, que passaram para a circulação materna, levando-as à morte pela fagocitose por macrófagos antes que o sistema imunológico da mãe entre em contato com elas, ou seja, antes que ocorra a ativação de linfócitos B e a produção de anticorpos IgG anti-D. A administração da imunoglobulina anti-D é feita por volta da 28^a semana de gestação. Se o bebê for Rh-positivo, é indicada uma segunda dose depois do parto. possibilitou a diminuição de muitas ocorrências de aloimunização materna.

4 CONCLUSÃO

A aloimunização materna que acarreta a DHRN é complexa, pois envolve outros sistemas de grupo sanguíneos, além do sistema Rh. Porém, a aloimunização Rh é a mais comum, podendo ocasionar a morte do bebê durante a gestação, como também após o parto ou causar lesões no sistema nervoso, como paralisia e surdez. A gravidade da hemólise fetal depende diretamente do título de anticorpos IgG anti-D presentes na circulação materna durante a gestação. A aloimunização Rh pode ser evitada pela administração de duas doses de imunoglobulina anti-D, preferencialmente, na 28ª semana de gestação e após o parto. Porém, o maior risco de imunização contra o Rh ocorre durante o parto, no qual apenas 1 mL de eritrócitos fetais é suficiente para promover uma resposta imune humoral na mãe com produção de anticorpos anti-D. Apesar da eficácia da profilaxia, casos de aloimunização Rh ainda ocorrem. Assim, faz-se necessário um maior esforço da sociedade médica para implantar políticas de saúde que fomentem o tema abordado, com campanhas de esclarecimentos e palestras acessíveis para a população em idade fértil realizadas por ligas de obstetria.

REFERÊNCIAS

FERNANDES, A. P., de OLIVEIRA SOEIRO, C. M., RIBEIRO, F. A., da SILVA REBELO, K., & de OLIVEIRA G. P. (2021). Prevalência de isoimunização Rh materna em maternidade pública do Amazonas entre 2018 e 2020. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, 13(9), e8802-e8802.

IZETBEGOVIC S. Occurrence of ABO and RhD incompatibility with Rh negative mothers. Vol. 25, **Mater Sociomed**. 2013. p. 255–8.

JULIÃO, A. V. B., OLIVEIRA, A. H. P., & SOUSA JÚNIOR, E. M. D. (2020). Prevalência e fatores associados aos anticorpos irregulares em gestantes RHD positivas no agreste de Pernambuco.

JUSTINO, R. G. N., MIGUEL, T. P., dos SANTOS, L. U., & RAMALHO, V. D. (2021). Conhecimento sobre a eritroblastose fetal em grupo de gestantes. **Revista Multidisciplinar da Saúde**, 3(2), 16-23.

MACEDO, E. E., LIMA, C. B., COELHO, A. V. D., de SOUSA CARMO, R. R., da CRUZ NASCIMENTO, C. L., AMARAL, A. B., & OLIVEIRA, A. T. (2021). Internações hospitalares por doença hemolítica do recém-nascido no estado do Piauí, entre 2014 e 2019. **Research, Society and Development**, 10(17), e45101724240- e45101724240

MOISES, K. J., Jr, & ARGOTI, P. (2012). Management and prevention of red cell alloimmunization in pregnancy: A Systematic Review. **Obstet Gynecol.**, 120(5), 1132–1139. doi: 10.1097/aog.0b013e31826d7dc1

NARDOZZA LM. Doença hemolítica perinatal. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetria (Febrasgo); 2018. (Protocolo Febrasgo de Obstetria nº 36/Comissão Nacional Especializada em Medicina Fetal) NASSAR GN, WEHBE C. (2022). Erythroblastosis Fetalis. **StatPearls**. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK513292/>

SILVA FILHO, P. S. da P.; LEMOS, A. S.; SANTOS, R. L. dos.; SAMPAIO, Y. R. de P. .; SILVA, C. P. S.; SILVA, F. M. .; PENHA, A. A. G. da .; VIEIRA, L. R.; BASTOS, M. F. L.; TEIXEIRA, L. S. de C.; MARQUES, . L. L. B. L.; SEZERDO, M. C. C.; VASCONCELOS, B. S. V.; CHAGAS, D. B. das; SILVA, T. A. R. P. da .; RIBEIRO, M. G. S.; FARIAS, M. D. dos S. B.; COSTA, T. R. M. .; TERTO, W. D. da S. Hemolytic disease of the newborn (erythroblastosis fetalis): From diagnosis to treatment. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 4, p. e25911427377, 2022. DOI: 10.33448/rsd-v11i4.27377.



IMUNIDADE CRUZADA ENTRE TUBERCULOSE E HANSENÍASE UMA REVISÃO DOS ÚLTIMOS 10 ANOS

LÍVIA CHRISTINE SANTANA E SILVA DE CARVALHO; DIEGO CAMIM FERNANDES;
GERLAINE CASTRO DA CONCEIÇÃO SILVEIRA; TALITA CARNEIRO GAMA

INTRODUÇÃO: A hanseníase (HS) e a tuberculose (TB) são doenças infecciosas que apresentam semelhanças etiopatogênicas e epidemiológicas. Essas patologias compartilham características importantes, incluindo o papel da imunidade do hospedeiro na sua proteção. Além disso, ambas as doenças exibem um amplo espectro imunopatológico que frequentemente resultam em doença crônica e requerem tratamento prolongado com múltiplas drogas. **OBJETIVOS:** Estudar a imunidade cruzada entre Tuberculose e Hanseníase nos últimos 10 anos. **METODOLOGIA:** Realizou-se uma revisão de literatura na Pubmed com descritores: "Imunidade Cruzada", "Tuberculose" e "Hanseníase". Selecionou-se artigos publicados entre os anos de 2013 a 2023, nos idiomas português, espanhol e inglês. Selecionou-se 7 artigos por atenderem aos critérios da pesquisa. **RESULTADOS:** A resposta inata é essencial para conter as infecções por TB e por HS. O IFN γ e o TNF α são duas das citocinas mais importantes envolvidas na resposta inflamatória dessas comorbidades. Essas agem nas fases iniciais da infecção para conduzir a resposta inata e na fase posterior para sustentá-la e regulá-la. A literatura sugere que o aparente declínio na infecção concomitante pode ser devido aos efeitos protetores da imunidade cruzada, enquanto outros questionam se é uma relação mais prejudicial, predispondo ao aumento da mortalidade. Existem evidências de que a imunidade cruzada decore da não exposição ao patógeno da hanseníase, mas da infecção pelo *M. tuberculosis*, ou pela vacinação com a BCG, seguidos por uma reação positiva posterior. Dessa forma, as reações cruzadas poderiam ser explicadas pela exposição imunológica precoce a um patógeno, facilitando o reconhecimento imunológico de uma infecção secundária causada por um patógeno antígenicamente relacionado ao primeiro. A BCG oferece proteção insuficiente e inconsistente contra a TB pulmonar em adultos, no entanto, o seu impacto na hanseníase é significativo, e a introdução de novas vacinas contra a TB podem ter um forte impacto também na hanseníase. **CONCLUSÃO:** Dessarte, a capacidade de um indivíduo desenvolver imunidade cruzada é baseada em fatores biológicos, ecológicos e sociais que atuam sinergicamente. Vale ressaltar a relevância da resistência medicamentosa no tratamento dessas patologias. Assim, o desenvolvimento de novas vacinas, que estimulem a imunidade cruzada, faz-se benéfico principalmente nas áreas endêmicas.

Palavras-chave: Hanseníase, Tuberculose, Imunidade, Imunidade cruzada, Vacina.



IMUNIDADE NA VACINA CONTRA DENGUE UMA REVISÃO

LÍVIA CHRISTINE SANTANA E SILVA DE CARVALHO; DIEGO CAMIM FERNANDES;
GERLAINE CASTRO DA CONCEIÇÃO SILVEIRA; TALITA CARNEIRO GAMA

INTRODUÇÃO: A dengue é a arbovirose mais comum do mundo, causada por 4 vírus distintos pertencem ao gênero Flavivirus da família Flaviviridae. Esses, por sua vez, são transmitidos pela picada da fêmea infectada do mosquito *Aedes aegypti*. Como existem 4 sorotipos, reconhece-se a possibilidade de infecção até 4 vezes na vida. **OBJETIVOS:** Entender a importância da imunidade na vacina contra a dengue. **METODOLOGIA:** Realizou-se uma revisão de literatura na Pubmed com descritores: "Imunidade", "Vacina", "Dengue". Selecionou-se artigos nos idiomas português, espanhol e inglês, publicados entre os anos de 2022 e 2023, dos quais 11 atenderam aos critérios da pesquisa. **RESULTADOS:** Inúmeros medicamentos estão sendo utilizados no manejo da dengue, entretanto nenhum demonstrou redução na viremia, manifestações clínicas ou complicações. Essa realidade motivou o desenvolvimento de vacinas contra a dengue, o que tem sido desafiador devido à complexidade de formular uma vacina contra 4 sorotipos. A proteção contra todos esses sorotipos é essencial para evitar a indução de imunidade parcial. A Dengvaxia foi a primeira vacina a ser desenvolvida. No entanto, foi associada a um risco aumentado de doença grave em pacientes virgens da doença, possibilitando a vacinação apenas para aqueles com evidência de infecção passada. Enquanto isso, outra vacina, a TAK-003 demonstrou benefícios na redução da dengue independentemente do status sorológico basal até 2 anos após a conclusão da vacinação, com algum declínio na eficácia após esse período, e proteção contra a dengue em pacientes hospitalizados. Esses resultados devem-se a produção de anticorpos após vacinação, levando a ativação do sistema complemento e neutralização da infecção viral por todos os sorotipos. Apesar do avanço da produção de vacinas contra dengue é importante ressaltar que essas não estão isentas de efeitos colaterais, dentre esses encontra-se por exemplo: cefaleia (40%), dor no local da injeção (32%), mal-estar (25%), astenia (25%) e mialgia (29%). **CONCLUSÃO:** A vacinação constitui-se um recurso valioso no arsenal contra a dengue. No entanto, para um melhor manejo da doença faz-se necessário também o controle de vetores e o tratamento precoce, pois apesar dos estudos apresentarem resultados cada vez mais eficazes nenhuma vacina é isenta de efeitos colaterais.

Palavras-chave: Dengue, Vacina, Arbovirose, Vacinação, Imunidade.



APLICABILIDADE DA TERAPIA COM CÉLULAS CAR-T EM LINFOMA DIFUSO DE GRANDES CÉLULAS B

MARCELA CAMPOS GNOCCHI MAFFEI

INTRODUÇÃO: É uma revisão integrativa sobre um tipo de linfoma não-Hodgkin que acomete o sistema linfático e se origina a partir de linfócitos B, T ou células NK. O LNH se classifica entre alguns subtipos, o mais comum é o linfoma difuso de grandes células B, que representa até 40% dos casos dentro deste grupo. O tratamento dessas neoplasias é através de quimioterapia, radioterapia, terapia molecular e transplante de células tronco hematopoiéticas. Novas imunoterapias estão sendo estudadas como forma promissora para os tipos de tumores hematológicos, como por exemplo, a terapia com células CAR-T que são linfócitos T modificados por um receptor de antígeno quimérico (CAR). Essa terapia utiliza células T do próprio paciente para reconhecer e atacar células tumorais. **OBJETIVO:** Esta revisão tem como objetivo fazer um levantamento bibliográfico sobre a aplicação da terapia com células CAR-T nos linfomas difusos de grandes células B. **METODOLOGIA:** É uma abordagem metodológica mais ampliada, onde permite a inclusão de dados da literatura teórica e experimental a fim de proporcionar um conhecimento mais consistente e fundamental na aplicação da terapia com células CAR-T. **RESULTADOS:** Para o tratamento da terapia com células CAR-T, o sangue do paciente passa por algumas etapas, como a coleta de linfócitos T por leucaférese, envio dos linfócitos T para local de manufatura, modificação dos linfócitos T através de vetores virais em laboratório, células T cultivadas, expandidas e purificadas. Depois de passar pelo processo de controle da qualidade, elas são enviadas para o local de origem do indivíduo para serem infundidas de volta ao paciente. Assim, as células CAR-T já modificadas começarão a realizar o reconhecimento e destruição das células tumorais. **CONCLUSÃO:** Essa imunoterapia vem apresentando resultados promissores em pacientes com linfoma difuso de grandes células B, com diagnóstico de recidiva da doença em até 90% dos casos.

Palavras-chave: Células car-t, Imunoterapia, Linfomas, Linfoma difuso de grandes células b, Linfócito t.



ATIVIDADE ANTIVIRAL DA MONOLAURINA NA TERAPÊUTICA DO HIV/AIDS: REVISÃO DA LITERATURA

GERLAINE CASTRO DA CONCEIÇÃO SILVEIRA; DIEGO CAMIM FERNANDES; LIVIA
CHRISTINE SANTANA E SILVA DE CARVALHO; TALITA CARNEIRO GAMA

INTRODUÇÃO: Recentemente o relatório da Organização Mundial da Saúde (OMS), denotou uma situação preocupante sobre a terapêutica para HIV, advertindo que, numericamente vários países estão atingindo o limite de resistência medicamentosa para HIV, especialmente à classe dos inibidores de transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN). Estudos apontaram que quase metade das crianças africanas, recém-diagnosticadas com HIV apresentam resistência ao pré-tratamento. Essas descobertas destacam a necessidade de novas terapias antirretrovirais. Pesquisadores têm sugerido que a monolaurina parece ser potente agente antiviral, devido a capacidade em se ligar às membranas fosfolipídicas virais e causar a desestabilização desta. **OBJETIVO:** Buscar na literatura dados sobre a atividade imunorreguladora da monolaurina como terapia antiviral do HIV/AIDS. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão da literatura nas seguintes bases de dados: Medline, PubMed e Scielo. Usou-se como filtro textos completos em português, e inglês publicado há 10 anos. **RESULTADOS:** A monolaurina, um monoglicerídeo derivado do ácido láurico, presente naturalmente no óleo de coco e leite materno, se mostrou altamente eficaz para a inibição da replicação viral, redução de citocinas inflamatórias e liberação de interferon- γ , em alguns vírus envelopados, como o HSV, o vírus influenza, o herpes, e o vírus PRRS, induzindo assim um efeito viricida. Esses dados indicam que a monolaurina atua através da adesão à *bicamada* fosfolipídica do microrganismo e conseqüentemente interrompe a atividade viral, danificando a integridade do vírus, bem como a infectividade deste. Acredita-se que a monolaurina seria responsável pelo aumento de células CD4 e a redução da carga viral. Essas células, são a primeira linha de defesa do organismo frente a infecções e patógenos, e no HIV, elas são as primeiras a serem agredidas. **CONCLUSÃO:** Os achados sugerem efeito positivo da monolaurina no controle da replicação viral, redução da infectiosidade e da resposta inflamatória sistêmica, por meio desintegração do envelope viral. No entanto, mesmo diante de evidências substanciais de ação antiviral, não foram identificadas evidências científicas que confirmem o uso da monolaurina na prevenção ou tratamento do HIV, necessitando da continuidade de estudos e comprovação científica, que inclua essa finalidade de uso.

Palavras-chave: Monolaurina, Antiviral, Hiv, Imunidade, Infecção.



ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS INDUZIDA POR INFECÇÕES HELMÍNTICAS-ASCARIDÍASE: UMA REVISÃO A LITERATURA

GERLAINE CASTRO DA CONCEIÇÃO SILVEIRA; DIEGO CAMIM FERNANDES; LIVIA CHRISTINE SANTANA E SILVA DE CARVALHO; LUIZ ANGELO DA COSTA ANTUNES; TALITA CARNEIRO GAMA

INTRODUÇÃO: No Brasil, assim como em outros países em desenvolvimento, as doenças parasitárias, compõem sério problema de saúde pública, devido a sua ampla distribuição geográfica, alta morbidade e difícil controle. A ascaridíase, causada pelo parasita *Ascaris lumbricoides*, representa uma infecção helmíntica persistente, transmitida pelo solo, sendo a segunda parasitose mais comum em todo o mundo. Essa infecção, modifica uma infinidade de estruturas celulares e moleculares através de processos mediados entre o parasita e o hospedeiro, produzindo respostas imunoprotetora e antiparasitárias, limitando a reatividade imune anormal e os danos ao hospedeiro. Esse mecanismo de resposta, advém da síntese aumentada de imunoglobulina (Ig)E, como fator principal dessa ativação celular. **OBJETIVO:** Este estudo teve como objetivo identificar na literatura os principais mediadores celulares resultantes da interação parasitária-humana por ascaridíase. **METODOLOGIA:** Revisão sistemática nas bases de dados PubMed, Medline e Scielo, utilizando os seguintes descritores: ascaridíase, imunidade, IgE e helmintíase. Usou-se como filtro textos completos em português, espanhol e inglês publicado entre 2013 e 2022. Ao todo foram pesquisados 21 artigos, porém apenas 7 atenderam aos critérios da pesquisa. **RESULTADOS:** A resposta imunológica da ascaridíase apoia-se a modificações no sistema imune do hospedeiro, pela centralização de células T CD4⁺ para um fenótipo Th2, associado à produção de interleucinas (IL-)4, 5, 9, 10 e 13, secreção de IgE e IgG4 e ativação de células efetoras, como eosinófilos. A Redução da inflamação, por Imunossupressão de respostas imunes específicas para vermes, por meio da secreção de citocinas supressoras, (Th1-IFN- γ), IL-10 e de células reguladoras. Indica-se, que ambos os recursos cumpram um papel imunológico, funcional e regulador nas helmintíases, porém, como se dá o equilíbrio entre estas respostas, ainda é incerto, mas acredita-se que o agente principal consista da genética do hospedeiro. Conhecer esses processos, e seus elementos envolvidos, é crucial para o entendimento imunopatológico das doenças infecto-parasitárias. **CONCLUSÃO:** Os resultados deste estudo evidenciaram que a resposta imunológica em ascaridíases envolve níveis elevados de IgE anti- *A. lumbricoides*, e regulação de respostas efetoras. Portanto, destaca-se a necessidade de futuras pesquisas, e a promoção de estratégias para o controle e a prevenção dessa parasitose tão negligenciada.

Palavras-chave: Ascaridíase, Imunidade, Ige, Ascarhelmintíase, Infecções parasitárias.



ATIVIDADE IMUNOMODULADORA DE ECHINACEA PURPUREA SOBRE A PREVENÇÃO OU TRATAMENTO DE COVID-19: UMA REVISÃO DA LITERATURA

GERLAINE CASTRO DA CONCEIÇÃO SILVEIRA; DIEGO CAMIM FERNANDES; LIVIA CHRISTINE SANTANA E SILVA DE CARVALHO; LUIZ ANGELO DA COSTA ANTUNES; TALITA CARNEIRO GAMA

INTRODUÇÃO: Novas abordagens terapêuticas em infecções virais, são de amplo interesse para a área médica, pois diversos vírus associados a doenças respiratórias, demonstram incitar a interação da infecção e do eixo imune-inflamatório, resultando em Síndrome Inflamatória Aguda Grave (SARS). O novo coronavírus, causador da Covid-19, identificado como SARS CoV-2, representa uma infecção respiratória grave, de alta letalidade, caracterizando uma emergência de saúde pública. Diante disso, o fitoterápico *Echinacea purpúrea*, tem sido amplamente indicado para uso preventivo e terapêutico no COVID-19, por apresentar-se como potente imunomodulador e agente antiviral, capaz de reduzir os níveis de citocinas responsáveis pelas complicações respiratórias. **OBJETIVO:** identificar na literatura, os efeitos imunomoduladores de *Echinacea purpurea*, como possível terapêutica da Covid-19. **METODOLOGIA:** Estudo do tipo exploratório de caráter qualitativo, com uma revisão de literatura nas seguintes bases de dados: PubMed, Scielo e Scopus, utilizando os seguintes descritores: *Echinacea purpurea*, fitomedicamentos, imunomodulador e COVID-19. Usou-se como filtro textos completos em português, e inglês publicado entre 2018 e 2023. **RESULTADOS:** O estudo demonstrou que a *Echinacea purpurea* é um fitomedicamento popularmente utilizado na prevenção e tratamento de infecções respiratórias virais. Seus múltiplos compostos bioativos, estão associados a atividades antimicrobianas, antivirais, antifúngicas e imunomoduladoras. Esses fito-constituintes, podem induzir efeitos imunossupressores restaurando a atividade das células NK e de macrófagos fagocitários, aprimorando os níveis sanguíneos de T CD4+ e CD8+ e à diminuição das citocinas pró-inflamatórias IL-6, IL-8 e (TNF- α), assim como, ao aumento da citocina anti-inflamatória IL-10. Esses achados, afirmam, que o efeito antiviral observado da *Echinacea purpurea* não se restringiu apenas aos coronavírus do resfriado comum, pois o agente causador do COVID-19, SARS-CoV-2, também foi inativado após uso do fitofármaco **CONCLUSÃO:** Embora, não tenha atualmente dados substanciais a respeito dos efeitos imunomoduladores da *Echinacea purpúrea* no tratamento da COVID-19, as evidências atuais indicam que a mesma, exibe potencial redutor para o risco das complicações respiratórias, devido às suas potentes atividades antivirais e imunomoduladoras. Contudo, ainda se faz necessária a realização de pesquisas mais detalhadas acerca deste fitofármaco, visto que não são conhecidos todos os seus constituintes e sua efetividade terapêutica.

Palavras-chave: Echinacea purpúrea, Fitomedicamento, Imunomodulador, Antiviral, Covid-19.



OLIGOSSACARÍDEOS DO LEITE MATERNO COMO MODULADORES DA IMUNIDADE SISTÊMICA E PROTEÇÃO CONTRA AGENTES PATOGÊNICOS: REVISÃO DA LITERATURA

GERLAINE CASTRO DA CONCEIÇÃO SILVEIRA; DIEGO CAMIM FERNANDES; TALITA CARNEIRO GAMA; LIVIA CHRISTINE SANTANA E SILVA DE CARVALHO; LUIZ ANGELO DA COSTA ANTUNES

INTRODUÇÃO: O sistema imune dos neonatos e lactentes é ativamente imaturo e complexo, tornando-os mais vulneráveis aos agentes infecciosos e parasitários, presentes neste período. O leite materno contém propriedades imunorreguladoras que intervêm no desenvolvimento imune inato e adaptativo do lactente. Denominados oligossacarídeos do leite humano (HMOs), sintetizados através de lactose da glândula mamária. Considerados elementos-chave, na modulação da microbiota e da atuação inibitória de patógenos à mucosa intestinal do lactente. **OBJETIVO:** Revisar sobre os polissacarídeos do leite materno e seus efeitos no desenvolvimento do sistema imune contra microrganismos patogênicos em neonatos. **METODOLOGIA:** Estudo do tipo exploratório de caráter qualitativo, com uma revisão sistemática da literatura nas seguintes bases de dados: Medline, PubMed e Scielo. Usou-se como filtro textos completos em português, inglês e espanhol publicado entre 2018 e 2023. Foram pesquisados ao todo, 121 artigos, porém apenas 11 atenderam aos critérios da pesquisa. **RESULTADOS:** Os HMOs são uma mistura de carboidratos não digeríveis, identificado no plasma de lactentes em concentrações de 1 a 133 mg/L e representam um dos maiores grupos de componentes bioativos e imunomoduladores do leite humano. Estudos revelam que as funções específicas, do HMOs, incluem proteção do lactente a infecções patogênicas, promoção da microbiota e do desenvolvimento intestinal, e estimulação da maturação imunológica, por meio da interação das células epiteliais intestinais ou indiretamente pela estimulação das bifidobactérias. Estes oligossacarídeos possuem conexão direta com a superfície dos microrganismos patogênicos, impossibilitando a ligação destes e de toxinas aos receptores das células hospedeiras. A literatura aponta os HMOs 2'-Fucosilactose (2'-FL), 6-sialilactose (6'-SL) e Lacto-N-Neotetraose (LNnT) com atividades inibitórias comprovadas para cepas de *Enterobacteriaceae* e de *Escherichia coli*. **CONCLUSÃO:** Portanto, pode se concluir que os HMOs atuam como componentes-chave, inibindo a ligação de patógenos, promovendo funções antimicrobianas, anti-inflamatórias e imunorreguladoras, prevenindo assim, a propagação de doenças infecciosas. Campanhas e ações em Saúde Pública que estimulam o aleitamento materno devem ser continuamente desenvolvidas e incentivadas, considerando todos os seus benefícios na progressão da imunidade sistêmica do lactente.

Palavras-chave: Oligossacarídeos do leite humano, Aleitamento materno, Lactente, Imunidade, Infecção.



NOVAS DESCOBERTAS A CERCA DOS ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DO VITILIGO E SUA RELAÇÃO COM O BIOPISICOSSOCIAL DE MULHERES ACOMETIDAS

BRUNNA ROMANELLI AMORIM DE SOUZA; JADE PAPIN FERREIRA; JEAN CARLOS FERNANDO BESSON.

RESUMO

O vitiligo é uma doença crônica caracterizada por uma despigmentação irregular da pele, devido a destruição progressiva dos melanócitos. Inicia-se normalmente em indivíduos mais jovens entre 10 a 30 anos. É considerado uma patologia multifatorial, visto que sofre influências genéticas, imunológicas e ambientais. Apesar da genética é irrefutável a contribuição de mais de 50 loci genéticos no desenvolvimento e progressão da doença. Já a imunologia, apesar de ainda questionada, tem ganhado grande notoriedade uma vez que em 2011, o vitiligo foi oficialmente classificado pelo consenso internacional como uma doença autoimune. Essa autoimunidade, está diretamente relacionada à relevância das células TCD8+ citotóxicas, que atuam, principalmente, na destruição dos melanócitos. Aliado a ela, há citocinas como interferon- γ , considerado o epicentro da autoimunidade na doença, e o fator de necrose tumoral que auxiliam nesse processo. Além disso, os fatores biopsicossociais também estão diretamente envolvidos, influenciando a qualidade de vida dos portadores com vitiligo. Dessa forma, o presente projeto, tem como objetivo identificar na literatura o que há de mais atualizado sobre a imunologia do vitiligo, além de relacionar com fatores biopsicossociais associados à doença. Trata-se de uma Revisão Narrativa da Literatura, a qual foi pautada em artigos retirados da PUBMED, LILACS e Google Acadêmico, limitados aos anos de 2018 a 2022, por meio da utilização de descritores DeCs/Mesh em língua inglesa, além da utilização de operadores booleanos. Almejou-se, pois, com esse trabalho defender a influência determinante da imunologia no curso da doença e analisar o impacto de fatores sociais e psicológicos na vida do paciente portador do vitiligo.

Palavras-chave: Autoimune; despigmentação; doença crônica; melanócitos; qualidade de vida

1 INTRODUÇÃO

O vitiligo é uma dermatose crônica multifatorial que devido a frequente perda de melanócitos causa o aparecimento de manchas brancas em diversas zonas do corpo. Pode se manifestar clinicamente de duas formas: segmentar (SV) e não segmentar (NSV). A SV apresenta-se, normalmente, em uma área do corpo de forma linear ou em blocos ao redor da linha média. Já a NSV inclui outras formas do vitiligo como focal, mucoso, acrofacial, generalizado, universal, misto e outras variantes raras da doença, que tem como características principais a presença de máculas ou manchas em uma área sem distribuição segmentar (ABDEL-MALEK, et al, 2020).

O início da despigmentação ocorre, geralmente, em indivíduos mais jovens entre 10 a 30 anos com prevalência mundial estimada de 0,5% a 2% de pessoas afetadas. Homens e

mulheres, bem como grupos étnicos e raças são igualmente acometidos, apesar de algumas literaturas relatarem que mulheres e meninas procuram por tratamento com maior frequência (RODRIGUES, et al, 2017). Ademais, a prevalência da forma segmentar varia em torno de 5% a 30%, sendo que 5% a 16% são dos casos gerais de vitiligo, com incidência de 41% antes dos 10 anos e 87% antes dos 30 anos (BERGQVIST e EZZEDINE, 2020).

A imunologia do vitiligo, tem se mostrado cada vez mais presente em estudos de revisão. Em 2011, o consenso internacional revisou a classificação, considerando o vitiligo como uma doença autoimune (BERGQVIST e EZZEDINE, 2020). Dessa forma, a presente revisão visa defender e afirmar a influência das bases imunológicas na autoimunidade do vitiligo. Uma vez que postula-se que as células TCD8+ citotóxicas são as principais responsáveis pela destruição dos melanócitos. Estas estão localizadas, preferencialmente, na derme e epiderme. Nesse processo, várias citocinas são produzidas por estas células, incluindo o interferon- γ (IFN- γ) e fator de necrose tumoral (TNF) (RODRIGUES, et al, 2017).

Com base nisso, investiga-se que o IFN- γ seja o centro da autoimunidade do vitiligo, pois promove o recrutamento das células TCD8+ auto reativas na pele, hipotetizando, portanto, que há uma regulação predominante de IFN- γ que inclui receptores de quimiocina e seus ligantes: CXCL9, CXCL10 e CXCL11, de acordo com estudos realizados em modelo de camundongo que confirmaram a necessidade dos ligantes na patogênese. Observou-se, ainda, que a neutralização do CXCL10 levaria a uma repigmentação, sugerindo um papel importante deste ligante para a manutenção da doença (RODRIGUES, et al, 2017).

Acredita-se que o vitiligo é uma doença multifatorial e dentre os fatores, a genética é um dos determinantes, o qual é desencadeado por oito famílias de genes, que possuem alta incidência na doença, uma vez que estudos de associação genômica ampla identificaram cerca de 50 loci genéticos que parecem contribuir com o risco para o desenvolvimento do vitiligo (FRISOLI, ESSIEN e HARRIS, 2020). Dentre esses, o polimorfismo HLA-A é o que confere um maior risco. Já o HLA-DRB1/DQA1, CPVL, relacionam-se ao segundo e terceiro fatores de risco mais significativos. Além disso, os alelos de risco estão envolvidos com a regulação imune. Por fim, estatísticas mostram que cerca de 80% dos riscos do vitiligo são atribuídos a fatores genéticos e o restante relaciona-se a fatores ambientais (BERGQVIST e EZZEDINE, 2020).

Além das condições imunes e genéticas associadas ao vitiligo, existem também fatores ambientais, dentre eles sociais e culturais, que podem ser considerados. O vitiligo tem um impacto psicológico que pode influenciar diretamente na qualidade de vida dos portadores, em especial o gênero feminino. As mulheres são mais afetadas quando comparadas aos homens, uma vez que a sociedade impõe um padrão de beleza e estética maior sobre elas. Nesse sentido, por o vitiligo ser uma doença em que as manchas ficam expostas e nem sempre há possibilidade de escondê-las, a autoestima e ou autovalor da mulher tornam-se comprometidos (SIMONS, ZEVY e JAFFERANY, 2020).

A baixa autoestima associada a diminuição da autoimagem por conta dos padrões de beleza acarreta no sentimento de estigmatização e no constrangimento pela aparência física, levando a danos psicológicos, o que pode provocar um isolamento social e assim desencadear uma futura depressão, sendo essa a morbidade psiquiátrica mais comum entre os pacientes com vitiligo. Segundo Simons et al (2020), há uma relação direta entre a duração e o quadro depressivo, uma vez que portadores com um maior tempo da doença apresentam um quadro mais extenso de depressão. Além disso, a relação entre manchas visíveis e não visíveis, também parecem se relacionar com a depressão, pois, portadores com manchas visíveis, apresentam sintomas mais expressivos em comparação com aqueles que possuem manchas que podem ser cobertas, por roupas, acessórios, adornos ou maquiagem no caso das mulheres (LAI, et al, 2017).

2 MATERIAL E MÉTODOS

O estudo é uma revisão bibliográfica narrativa, onde foram utilizados, os seguintes descritores DeCs/Mesh em língua inglesa: *Vitiligo*, *Immunology*, *Biopsychosocial*. Além disso, foram usados operadores Booleanos, a fim de facilitar e estratificar a busca. A avaliação dos artigos limitou-se aos anos de 2018 a 2022. Foram excluídas referências que não apresentaram conteúdos que contribuíram para a realização dos objetivos deste estudo. A pesquisa a ser realizada compreende uma revisão bibliográfica descritiva e qualitativa com natureza exploratória, que tem por objetivo de compilar e organizar as informações e resultados de outros trabalhos científicos, visando responder à questão: Quais são as bases imunopatológicas vinculadas ao estabelecimento do vitiligo, uma doença autoimune de grande relevância psicossocial.

A metodologia da revisão foi estruturada em etapas, sendo descritas a seguir. A primeira etapa consiste na escolha do tema da pesquisa, na proposição de hipóteses, no intuito de propor uma questão norteadora para o trabalho e selecionados os descritores DeCs/Mesh em língua inglesa: *Vitiligo*, *Immunology*, *Biopsychosocial*. Na segunda etapa, após estabelecidos os critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados artigos científicos publicados nas bases de bases de dados eletrônicas LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciência da Saúde), com período de publicação de 2012 a 2021, sendo excluídos artigos aqueles publicados antes de 2012.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Referência do artigo	Delineamento e métodos	Conclusão e resultados
(RODRIGUES, et al, 2017)	A revisão descreve as apresentações do vitiligo, tanto típicas quanto atípicas, e como elas refletem na atividade da doença, no tratamento e no prognóstico, além dos fatores de risco, da patogênese e associação com outras doenças.	Conclui-se que o vitiligo, uma doença que afeta a pele, tem grande relevância na qualidade de vida dos portadores, não sendo algo que afeta apenas na aparência. Além disso, há outras doenças, também, autoimunes, que podem ser associadas com o vitiligo e isso ajuda na investigação da doença. Ademais, conhecer os fatores de risco e a forma como a doença funciona ajudam a encontrar melhores formas de tratamento para os pacientes e formas de prevenção.
(LAI, et al, 2017)	Revisão sistemática e meta-análise. Foi realizado uma síntese sistemática e quantitativa de estudos avaliativos sobre a relação entre o vitiligo e a depressão.	Foi demonstrado que os portadores de vitiligo apresentam riscos maiores de terem depressão clínica ou os sintomas que esta apresenta, quando comparados com pacientes que não possuem a doença. Além disso, o estudo apresenta que cerca de um terço dos pacientes com vitiligo têm sintomas de depressão ou outros problemas que comprometam sua saúde geral e aproximadamente um quarto possui depressão clínica.
(ABDEL – MALEK, et al, 2020)	Revisão de literatura que descreve o vitiligo segmentar e não segmentar, bem como a relação dos marcadores clínicos com o prognóstico da doença, além de relacionar a autoimunidade com fatores estressores.	A revisão em questão traz informações a cerca das características clínicas do vitiligo como sua classificação em segmentar e não segmentar. Além disso, afirma que a geração de ROS, somada a síntese proteica aumenta o risco de desdobraimento o que compromete os melanócitos em uma pessoa portadora da doença. Por fim, conclui que o objetivo do tratamento é estabilizar a progressão da despigmentação e garantir a persistência da repigmentação
(BERGQVIST	Revisão de literatura acerca da patogênese do vitiligo e como sua descoberta implica no tratamento da doença.	A revisão em questão conclui que a patogênese do vitiligo é muito complexa e apesar disso algumas vias terapêuticas parecem ser bem promissoras.
(FRISOLI, et al, 2020)	Revisão de literatura que descreve a patogênese do vitiligo, com enfoque direcionado o recrutamento das células T,	A revisão conclui que apesar do vitiligo ser uma doença conhecida há anos, novas descobertas sobre a patogênese da doença, tem

	eixo IFN-y-quimiocina e tratamento clínico com inibidor de JAK. Além de explicar a cerca da regeneração de melanócitos para melhora da repigmentação.	acarretado em tratamentos mais direcionados, eficazes e seguros. Além disso ressalta que o eixo de sinalização IFN-y- quimiocina é o responsável pelo recrutamento de células T na progressão e manutenção do vitiligo e conclui afirmando resultados promissores em ensaio clínicos realizados com inibidores da JAK.
--	---	--

4 CONCLUSÃO

Ao observar a lacuna existente na imunologia do vitiligo, bem como na sua influência sob a autoimunidade da doença, averiguou-se a necessidade da elaboração de um projeto de pesquisa visando investigar a base imunológica e aprofundar a relação da autoimunidade com a presença de autoanticorpos que irão atuar na destruição dos melanócitos.

Ademais, há a motivação das presentes autoras como mulheres que vivem em uma sociedade estereotipada, estudar o impacto do vitiligo sob a mulher. E, além disso, analisar se a doença tem um impacto determinante na autoestima e autoimagem, o que pode corroborar a quadros de depressão e isolamento social.

O presente projeto, portanto, teve como foco disseminar conhecimentos acerca da imunologia do vitiligo, sobretudo o papel fundamental do IFN-Y como centro da imunidade e responsável por promover o recrutamento das células TCD8+ e em como os fatores genéticos, psicológicos e, principalmente, sociais podem impactar a vida e o bem-estar da mulher.

REFERÊNCIAS

ABDEL-MALEK, Zalfa A.; JORDAN, Christian; HO, Tina; UPADHYAY, Parth Rajendrakumar; FLEISCHER, Alan; HAMZAVI, Iltefat. The enigma and challenges of vitiligo pathophysiology and treatment. *Pigment Cell & Melanoma Research*, [S.L.], v. 33, n. 6, p. 778-787, 12 abr. 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/pcmr.12878>.

BERGQVIST, Christina; EZZEDINE, Khaled. Vitiligo: a focus on pathogenesis and its therapeutic implications. *The Journal Of Dermatology*, [S.L.], v. 48, n. 3, p. 252-270, 6 jan. 2020. <http://dx.doi.org/10.1111/1346-8138.15743>.

FRISOLI, Michael L.; ESSIEN, Kingsley; HARRIS, John E.. Vitiligo: Mechanisms of Pathogenesis and Treatment. *Annual Review Of Immunology*. Worcester, Massachusetts, v. 38, n. 1, p. 621-648. abr. 2020. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-100919-023531>
LAI, Y.C. et al. Vitiligo and depression: a systematic review and meta :analysis of observational studies. *British Journal Of Dermatology*, [S.L.], v. 177, n. 3, p. 708-718, 23 jul. 2017. <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.15199>.

RODRIGUES, Michelle et al. New discoveries in the pathogenesis and classification of vitiligo. *Journal Of The American Academy Of Dermatology*. [S.L.], v. 77, n. 1, p. 1- 13. jul. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.10.048>



O PAPEL DA IMUNIDADE NA TRANSMISSÃO MATERNO-INFANTIL DO HIV UMA REVISÃO

LÍVIA CHRISTINE SANTANA E SILVA DE CARVALHO; DIEGO CAMIM FERNANDES;
GERLAINE CASTRO DA CONCEIÇÃO SILVEIRA; TALITA CARNEIRO GAMA

INTRODUÇÃO: A Terapia Antirretroviral (TARV) para portadoras do vírus HIV possibilitou a redução da transmissão vertical da doença. Ressalta-se que, mesmo com ótima cobertura e adesão à TARV, existe um risco residual de transmissão vertical. No entanto, mesmo na ausência de TARV, essa transmissão é relativamente ineficiente, sendo em mulheres não tratadas: 5 a 10% intrauterina, 10 a 20% intraparto e 5 a 15% pós-parto. Sugerindo assim, a presença de fatores imunológicos com capacidade de impedir a transferência do vírus na maioria das crianças de mães infectadas. **OBJETIVOS:** Entender a importância da imunidade na transmissão materno-infantil do HIV. **METODOLOGIA:** Realizou-se uma revisão de literatura na Pubmed com descritores: "Imunidade", "Transmissão Vertical" e "HIV". Selecionou-se artigos nos idiomas português, espanhol e inglês, publicados entre os anos de 2018 à 2023. Foram encontrados 28 artigos, dos quais 9 atenderam aos critérios da pesquisa. **RESULTADOS:** Características clínicas, como momento da infecção e contagem de células T CD4+, influenciam a gravidade da infecção infantil pelo HIV, com infecções precoces tendendo a uma progressão pior e mais ameaçadora à vida. A gravidade da infecção pediátrica deve-se a um sistema imunológico ainda em desenvolvimento. Tal infecção causa anormalidades profundas nas células B circulantes, resultando em uma resposta sorológica primária insuficiente e deficiências na formação e manutenção de linfócitos B de memória. A vacinação de lactentes com HIV provoca respostas de anticorpos de menor magnitude em comparação com crianças saudáveis, resultando em grave vulnerabilidade a patógenos oportunistas evitáveis por vacinação. Portanto, em contraste com os adultos, crianças sem uma memória sorológica preexistente são afetadas desproporcionalmente por defeitos induzidos pelo HIV na função das células B. **CONCLUSÃO:** As consequências da infecção pediátrica pelo HIV são graves e duradoras e, embora o uso da TARV pareça bastante efetivo, o controle da carga viral por ela não constitui cura. Apesar dos esforços mundiais para expandir o acesso aos cuidados pré-natais, algumas mulheres são diagnosticadas tardiamente ou iniciam o tratamento no final da gravidez e dão à luz após nenhuma ou apenas algumas semanas da TARV. Em tais situações, as crianças correm alto risco de infecção perinatal por HIV.

Palavras-chave: Hiv, Transmissão vertical, Imunidade, Tarv, Materno-infantil.



COVID 19 E ARTRITE REUMATÓIDE: UMA ANÁLISE CLÍNICA E GENÉTICA

FERNANDA DE OLIVEIRA QUARESMA; MARIA LUISA REIS DE ARAÚJO; BEATRIZ DA SILVA MACEDO

INTRODUÇÃO: A Artrite Reumatóide (AR) é uma doença autoimune caracterizada por inflamação das articulações sinoviais e possui origem multifatorial. Já a COVID 19 é uma doença viral, pandêmica, com sintomas que variam desde sintomas de um resfriado até o desenvolvimento de uma síndrome aguda respiratória grave. Desde a pandemia da COVID 19, médicos relatam algumas semelhanças entre a AR e COVID 19, dentre elas está uma série de genes sequenciados de forma idêntica no mapeamento genético das doenças, apesar da grande diferença entre as duas evoluções clínicas. **OBJETIVO:** Este estudo tem como objetivo discutir as relações de similaridade genética entre as enfermidades e analisar os genes envolvidos, além de apontar e correlacionar esses genes à evolução clínica das doenças. **METODOLOGIA:** Foi usado o método de pesquisa descritiva com base em artigos científicos, selecionados do período de 2012 a 2022, usando como ferramentas online as plataformas *Pubmed*, *Scielo*, *JANE* e *BVS*. Alguns descritores para seleção dos artigos são: doenças autoimunes, COVID-19, artrite reumatóide, genética, doenças do sistema imunológico, artropatias e drogas imunossupressoras. O conteúdo dos artigos foi analisado através de uma leitura crítica, visando complementar e selecionar as informações mais relevantes. **RESULTADOS:** Como resultado, foram descritos os genes das duas doenças, discutidas as relações de expressão gênica e analisadas as consequências clínicas dos genes expressos de forma semelhante, levando em consideração sintomas relacionados a síndrome e a artropatia citadas na pesquisa. **CONCLUSÃO:** Portanto, compreende-se a importância da definição, deliberando a AR como uma doença que acomete a membrana sinovial das articulações, bem como a COVID-19 como uma doença causada pelo vírus SARS-CoV-2 altamente contagioso. Prontamente, discutiu-se a similaridade genética das doenças e a relação com a evolução clínica dos pacientes a partir da seleção de genes idênticos na manifestação das doenças nos pacientes, sendo fator determinante na evolução clínica desses indivíduos.

Palavras-chave: Artrite reumatóide, Covid 19, Doenças autoimune, Similaridade genética, Artropatias.



EFEITOS DO EXERCÍCIO FÍSICO NO SISTEMA IMUNE E SUA CONTRIBUIÇÃO PARA A PREVENÇÃO DE INFECÇÕES: UMA REVISÃO DE LITERATURA

FRANCISCO FELIPE CAMPELO BARROS; PEDRO FELIPE DE SOUSA PINHEIRO; HANIEL DOUGLAS BRITO

INTRODUÇÃO: no mundo atual, progressivamente o exercício físico ganha força na área da Medicina com o surgimento de estudos e práticas que descrevem seu efeito positivo sobre a saúde humana, capacidade de prevenir doenças crônicas e regulação benéfica sobre diversos sistemas do organismo. Nesse sentido, a atividade física gera um desvio da homeostase e a reorganização da resposta de diversos sistemas, dentre eles o sistema imune, que é o foco deste artigo. **OBJETIVOS:** revisar a literatura existente sobre como o exercício físico altera as funções e células do sistema imunológico, quais são as vias que integram essas respostas e como isso afeta a susceptibilidade humana a infecções. **METODOLOGIA:** trata-se de uma revisão narrativa de literatura produzida a partir da seleção de artigos considerados relevantes para uma atualização sobre como o sistema imune é afetado pelo exercício a partir de uma pesquisa nas bases de dados SciELO e PubMed com as seguintes palavras-chave: exercício físico; sistema imune; imunidade; atividade física; resposta ao exercício, além da utilização de um livro base para elucidação das respostas imunológicas básicas. **RESULTADOS:** a prática de atividade física tanto aguda, quanto crônica pode alterar de forma significativa os componentes do sistema imune inato e adaptativo para promover determinado estado inflamatório no organismo. De forma geral, apesar de existirem muitos pontos a serem elucidados, podemos afirmar que o exercício realizado em intensidade moderada estimula uma resposta pró-inflamatória, estimula a imunidade e diminui o risco de infecções, enquanto a atividade intensa promove uma resposta anti-inflamatória e provoca um estado temporário de imunodepressão, podendo aumentar o risco de infecções em certos grupos, como em atletas em overtraining. Além disso, estudar o tema pode ser um caminho para possibilitar a prescrição do exercício de forma segura e benéfica, de modo a aumentar a imunidade e proteger contra doenças infecciosas. **CONCLUSÃO:** uma integração entre sistema endócrino e sistema imunológico frente ao dano muscular causado pelo exercício permite uma sinalização complexa que gera adaptação do sistema imune, o que pode culminar em desfechos benéficos à saúde dos indivíduos.

Palavras-chave: Exercício físico, Sistema imune, Imunidade, Atividade física, Resposta ao exercício.



HANSENÍASE: TRATAMENTO COM USO DE TALIDOMIDA

ANA KARINE GIMENES COUTINHO

RESUMO

Introdução: Hanseníase é uma patologia que afeta os nervos periféricos e tecido cutâneo comprometendo a sensibilidade térmica, tátil e força muscular, é causada pelo *Mycobacterium leprae*, bactéria intracelular com período de incubação prolongado. O Brasil ocupa o segundo lugar com maior número de casos de hanseníase no mundo, ficando atrás apenas da Índia. No Brasil são mais de 22.872 pacientes acometidos por essa enfermidade. O tratamento é realizado por via oral constituído pela associação de até três medicamentos (poliquimioterapia), um deles é a talidomida, sendo muito temida em alguns casos devido seu efeito teratogênico comprovado (agentes que causam desenvolvimento anormal do feto ou embrião). **Objetivo:** O principal objetivo desta revisão bibliográfica é descrever de acordo com a literatura os benefícios e efeitos colaterais em relação a este fármaco e como se dá sua reação a nível celular. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados Google acadêmico, Scielo e Lilacs em inglês e português visando ideias de autores que discutiram sobre o tema. Inicialmente foram selecionados 10 artigos sendo excluídos 3 deles pois não condiziam com o tema proposto por essa revisão. **Resultados:** O fármaco traz muitos efeitos colaterais que podem interferir no cotidiano do paciente entre eles: alopecia, anorexia, alterações de funções hepáticas, redução de magnésio, edema e efeitos teratogênicos, porém foram comprovados seus efeitos benéficos para o tratamento. **Conclusão:** É necessário que os pacientes sejam orientados detalhadamente pelos profissionais de saúde a respeito do uso correto da talidomida e sobre interações medicamentosas, assim não causará dano à saúde do indivíduo.

Palavras-chave: Hanseníase; Talidomida; Farmacocinética; Farmacodinâmica; Poliquimioterapia.

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma patologia causada pelo *Mycobacterium leprae* (bactéria intracelular com período de incubação prolongado), com afinidade por células cutâneas e de nervos periféricos, o tempo de incubação pode durar de 11 a 16 dias, afeta principalmente pele e nervos das extremidades, atinge pessoas de ambos os sexos e faixas etárias. De acordo com a OMS (2021), o Brasil ocupa o segundo lugar com maior número de casos de hanseníase no mundo, ficando atrás apenas da Índia.

Uma pesquisa realizada pela FIOCRUZ (2017), constata que o *Mycobacterium leprae* pode inibir um mecanismo do sistema imune, a autofagia que é a capacidade de destruição de microrganismos patológicos que ocorre a nível intracelular nos macrófagos.

De acordo com a Secretaria de Vigilância em Saúde (2022), observou-se uma diminuição de novos casos no decorrer de dois anos, porém acredita-se que está relacionada à menor detecção de casos decorrente da COVID 19.

Ainda de acordo com a Secretaria de Vigilância em Saúde (2022), o número de pacientes em tratamento no ano de 2020 foi de 22.872 uma taxa de prevalência de 1,08 por 10.000 habitantes, contudo não houve mudança no parâmetro de endemicidade oficial que se manteve como médio.

A hanseníase possui reações imunológicas divididas em dois tipos: as reações do tipo 1 são causadas pelo próprio sistema imunológico do indivíduo, as manifestações clínicas são as infiltrações de lesões antigas e surgimento de novas lesões. As reações do tipo 2 são manifestadas apenas por pacientes multibacilares, é causada pela reação imunológica das proteínas provenientes dos bacilos mortos (SILVA, et al 2022).

Entre os fármacos utilizados no tratamento da hanseníase, destaca-se a talidomida derivada do ácido glutâmico, é utilizada nos casos de reações imunológicas do tipo 2. O exato mecanismo de ação do fármaco ainda é incerto, porém ensaios clínicos em processos inflamatórios demonstraram sua capacidade de inibir a produção do fator de necrose tumoral alfa em monócitos humanos.

O Ministério da Saúde recomenda que as doses utilizadas sejam de 100 mg a 400 mg, dependendo da complexidade do caso, os principais efeitos adversos observados são: sonolência, vertigem, cefaleia e constipação intestinal.

O presente estudo tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica a respeito da farmacocinética e farmacodinâmica da talidomida, reações a nível celular e como se dão os efeitos adversos em pacientes portadores de hanseníase.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica qualitativa, com o propósito de reunir conhecimento à respeito do uso da talidomida no tratamento da hanseníase. Foi realizada uma coleta de artigos em português e inglês nas bases de dados Scielo, Lilacs e Google Acadêmico, entre 2009 e 2023 utilizando as palavras chave: Hanseníase, Talidomida, Farmacocinética, selecionando artigos publicados em periódicos científicos.

Os critérios utilizados para a seleção foram artigos completos encontrados nas plataformas citadas que condiziam com o tema abordado, foram excluídos os artigos que não condiziam com o tema principal desta revisão, utilizando a extração de informações mais relevantes, avaliação comparativa das informações apresentadas e organização de dados coletados. Foram utilizados artigos de abordagem quantitativa e qualitativa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Valente e Vieira (2010), realizaram um estudo no ambulatório do núcleo de medicina tropical na universidade federal do Pará, selecionando 20 pacientes com hanseníase de ambos os sexos e idades variadas. A talidomida foi administrada em dose única de 100 mg, sendo excluídos os pacientes com problemas renais ou hepáticos ou com lesões graves que representassem risco à vida.

Os autores observaram que houve melhora no quadro clínico entre 1 a 7 dias após a instituição da terapia com talidomida. Um dos efeitos colaterais observados foram tonturas, o que caracteriza a importância da administração do fármaco em dose única antes de dormir.

Os níveis plasmáticos de talidomida apresentaram teor médio de $1.17 \pm 0.21 \mu\text{g/mL}$, não foi observada diferença nos teores de talidomida utilizadas pelos pacientes no estudo, tal fator pode estar relacionado ao metabolismo enzimático e excreção renal que desempenham importância secundária na eliminação do fármaco.

De acordo com Thangaraju, et al (2020), por ser um medicamento teratogênico (capaz de provocar dano no embrião ou feto durante a gestação), muitos países não aprovam seu uso

no tratamento de hanseníase, porém no Brasil existe uma dispensação restrita para o medicamento, sendo registrados casos recentes de embriopatia por uso de talidomida. Vários países além do Brasil como, EUA e países da Europa permitem o uso desse fármaco no tratamento de hanseníase, seguindo as recomendações as doses variam de 100 mg-300 mg, em casos mais graves o tratamento é feito com uso de 400 mg.

Ainda de acordo com os autores, os casos mais graves devem ser tratados com prednisolona, se o paciente não responder positivamente deve ser utilizada a clofazimina e em alguns casos a combinação das duas drogas. Caso não haja uma melhora do quadro clínico deve ser realizada a terapia com o uso de talidomida.

Drummond, et al (2018), relata em sua pesquisa que a talidomida foi prescrita em 1969 pela primeira vez como um sedativo para um paciente com hanseníase, observou-se uma rápida resposta e sua eficácia foi confirmada pela OMS. Porém um dos efeitos adversos observados com frequência a ocorrência de neuropatias periféricas, os principais eventos observados no uso da talidomida incluem parestesia, neuropatia periférica, trombose e edema.

Segundo Vascelos, et al (2017), os pacientes que possuem doenças crônicas tem o agravante da polifarmácia (uso diário de quatro ou mais medicamentos), que elevam o risco de interações medicamentosas. Os antiinflamatórios se destacam pois são comumente utilizados com a talidomida, aumentando os riscos de lesões gástricas.

Ainda segundo os autores, houveram indícios de interação medicamento-alimento visto que, a administração de talidomida junto a alimentos gordurosos pode aumentar o tempo requerido para atingir o pico de concentração plasmática, destacou-se a importância de acompanhamento profissional levando-se em conta que algo que acontece com frequência é a ingesta exacerbada de alimentos ricos em gordura.

De acordo com Júnior e Rodrigues (2009) O mecanismo de ação antiinflamatória da talidomida envolve a inibição da expressão gênica seletiva do TNF α e, de suas funções. O fator de necrose tumoral alfa – TNF α é uma citocina pró-inflamatória e imunoestimulatória com efeitos benéficos ou lesivos a depender da quantidade e do tempo de produção. Sofre rápida degradação em pH fisiológico e em soluções Alcalinas.

Segundo os autores, a talidomida possui efeito imunomodulador que altera a velocidade e intensidade da resposta imune, alguns adjuvantes são secretados por macrófagos e linfócitos que influenciam a dinâmica do sistema imune. A talidomida possui um alto poder inibidor sobre o fator de necrose tumoral que é uma citocina responsável por inflamações sistêmicas. O fator de necrose tumoral é responsável por causar apoptose das células, proliferação celular, inflamação, tumores e replicação viral.

Os autores relatam que os efeitos adversos causados pela talidomida são alopecia, anorexia, alterações de funções hepáticas, redução de magnésio, edema e efeitos teratogênicos.

4 CONCLUSÃO

Sabe-se que a hanseníase é uma patologia que afeta os nervos periféricos e tecido cutâneo, afetando diferentes sexos e idades. Atualmente o Brasil

Ocupa o segundo lugar com maior índice de casos de hanseníase, demonstrando que tal patologia é um problema de saúde pública.

Um dos fármacos utilizados no tratamento dos pacientes é a talidomida, sendo também muito temido visto os efeitos teratogênicos se for utilizado durante a gestação, no Brasil sua dispensação é realizada de forma restrita e fiscalizada para a segurança do paciente e profissional.

Através desse estudo foi possível observar que o fármaco possui efeitos benéficos em relação ao tratamento apesar de seus efeitos colaterais, porém, contraindicado para gestantes.

Faz-se necessário uma detalhada orientação aos pacientes para seu uso correto evitando interações medicamentosas e riscos à saúde.

REFERÊNCIAS

Boletim Epidemiológico. Hanseníase. Brasília. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-hanseniase-_25-01-2022.pdf. Acesso em: 21, fev, 2023.

DRUMMOND, P, L, M; SANTOS, R, M, M; CARVALHO, G, O; PÁDUA, C, A, M. Adverse events in patients with leprosy on treatment with thalidomide. Rev. Sociedade Baileira de Medicina Tropical. V. 52, n. 04, 2019.

JÚNIOR, N, M, S; RODRIGUES, R, J. Talidomida: ação sobre a hanseníase. Revista Infarma. V. 21 n. 03, 2009.

MENEZES, M. Bactéria da hanseníase pode inibir mecanismo de defesa das células. FIOCRUZ. 2017 Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/bacteria-da-hanseniase-pode-inibir-mecanismo-de-defesa-das-celulas#:~:text=Uma%20pesquisa%20liderada%20pelo%20Instituto,de%20defesa%20conhecidas%20como%20macr%C3%B3fagos>. Acesso em: 21, fev, 2023.

SILVA, P, A, et al. Farmacoterapia aplicada as reações imunológicas da hanseníase. Revista científica multidisciplinar. V. 03, n. 04, 2022.

THANGARAJU, P, et al. Rationale use of Thalidomide in erythema nodosum leprosum - A non-systematic critical analysis of published case reports. Rev. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. V. 53, n. 09. 2020.

VASCONCELOS, R, S, H, et al. Seguimento farmacoterapeutico de pacientes em tratamento de pacientes com talidomida em um centro especializado em hanseníase. Ver. Scientia Medica. V. 27, n. 04, 2017.



PAPEL DOS MASTÓCITOS NA ETIOPATOGENIA DOS SINTOMAS DA COVID-LONGA

ÍCARO ALCANFOR MARQUES; ISADORA FARIAS MARTINS ARAGÃO; LETÍCIA LIMA GURGEL DO AMARAL; SILVIA FERNANDES RIBEIRO DA SILVA

INTRODUÇÃO: Estima-se que pelo menos 65 milhões de pessoas em todo o mundo tenham COVID-longa e apresentam sintomas: dispneia, fadiga, dor no peito, mialgia e distúrbios neurocognitivos. A etiopatogenia da COVID-longa ainda não foi totalmente elucidada. Porém, a ativação persistente dos mastócitos foi aventada como uma das causas. **OBJETIVOS:** Analisar o papel dos mastócitos nos sintomas da COVID-longa. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo exploratório, com artigos obtidos das bases de dados LILACS/MEDLINE/EMBASE, 2020-2022. As palavras-chave (COVID-19, SARS-CoV-2, Post-Acute COVID-19-Syndromes, mast cell, long-COVID) possibilitaram a seleção de seis artigos, que preencheram os critérios de inclusão. **RESULTADOS:** Os mastócitos expressam o principal receptor do SARS-CoV-2 (ECA2), que interage com a sua proteína Spike e, por estarem estrategicamente localizados na mucosa, regulam as formas benéficas ou prejudiciais das inflamações imunes. Após a infecção, os mastócitos se ativam e pode ocorrer, em alguns indivíduos, a síndrome de ativação de mastócito (SAM), caracterizada pela hiperativação dos mastócitos com liberação excessiva de seus mediadores inflamatórios: fator ativador de plaquetas, histamina, heparina, triptase, prostaglandinas, leucotrienos e citocinas (IL-1beta/IL-6). A ocorrência da SAM, durante o curso da infecção, está associada a COVID-grave e aos sintomas da COVID-longa por contribuir com o desenvolvimento da tempestade de citocinas pulmonar. É prevalente em 17% da população, tem heterogeneidade clínica e por ter sido reconhecida recentemente, muitos indivíduos não são diagnosticados e não recebem o devido tratamento. A disfuncionalidade dos mastócitos gera a sua ativação persistente crônica, com maior risco de complicações de longo prazo e, segundo alguns autores, mialgia e fadiga, pós-infecção pelo SARS-CoV-2, podem estar relacionadas ao agravamento da SAM. Os mastócitos hiperativados podem também participar de condições fibróticas e da tempestade de citocinas, gerando dano pulmonar e acúmulo de fluido pulmonar. Níveis aumentados de triptase foram observados em pacientes com COVID-longa e há correlação entre seus níveis elevados e de IL-6 e CXCL1 em pacientes com COVID-longa, demonstrando uma ativação sistêmica de mastócitos. **CONCLUSÃO:** A SAM participa dos sintomas da COVID-longa. Assim, faz-se necessário a sua compreensão e diagnóstico para que pacientes sejam tratados precocemente com anti-histamínicos, inibidores da síntese/liberação de mediadores e supressão da degranulação de mastócitos.

Palavras-chave: Covid-19, Covid-longa, Sars-cov-2, Síndrome dos mastócitos ativados, Mastócitos.



AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA VACINA BCG NA PREVENÇÃO DA TUBERCULOSE PULMONAR

THIAGO VASCONCELOS DE CASTRO; NATAN ALBUQUERQUE ALVES; VICTOR FERNANDO LEAL LEOPOLDO; FRANCISCO MATHEUS CARVALHO NORONHA

INTRODUÇÃO: A tuberculose (TB) é uma das principais doenças infecciosas no mundo e afeta milhões de pessoas anualmente. A vacina BCG é a única vacina disponível para a prevenção da TB, porém sua eficácia é limitada e não oferece proteção total contra a doença. Estudos prévios mostraram que a vacina BCG é mais eficaz em prevenir formas graves da TB, como a meningite tuberculosa e a tuberculose miliar, do que a tuberculose pulmonar. **OBJETIVOS:** Avaliar a eficácia da vacina BCG em prevenir a TB pulmonar em indivíduos infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). **METODOLOGIA:** Realizamos uma pesquisa abrangente e aprofundada em artigos científicos publicados entre 2006 a 2020 nas plataformas Google Acadêmico, SciELO, PubMed, LILACS, páginas na Web, além de sites de organizações como OMS (Organização Mundial da Saúde) e Ministério da Saúde. **RESULTADOS:** Estudos evidenciaram que a vacina BCG apresentou uma eficácia moderada na prevenção da doença, especialmente em casos de formas graves da doença, como a meningite tuberculosa e a tuberculose miliar. Por outro lado, os tratamentos com medicamentos apresentaram maiores taxas de cura e diminuição da mortalidade. E que o uso indevido dos medicamentos pode levar a casos de resistência da bactéria, dificultando o tratamento da doença. Por isso, é importante seguir as orientações médicas e não interromper o tratamento. Sendo fundamental investir em novas pesquisas e desenvolver novas vacinas mais eficazes contra a tuberculose. **CONCLUSÃO:** Concluí-se que a vacina BCG ainda é uma opção importante na prevenção da tuberculose, especialmente em grupos de risco, todavia não deve ser a única estratégia utilizada. É necessário pesquisa e desenvolvimento de novas vacinas e tratamentos para a tuberculose, visando aumentar a eficácia e diminuir a morbidade e mortalidade associadas a essa doença. Acredita-se que o avanço das pesquisas e o desenvolvimento de novas vacinas e tratamentos mais eficazes, são cruciais para a redução da incidência de tuberculose em todo o mundo e alcançar a meta de eliminação da doença até 2035 estabelecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Palavras-chave: Tuberculose, Vacina bcg, Eficácia, Tratamentos, *Mycobacterium tuberculosis*.



ANÁLISE DA COBERTURA VACINAL CONTRA A COVID-19 NO BRASIL – DOSE ÚNICA E DOSE DUPLA

VITOR SILVA FERREIRA

INTRODUÇÃO: O agente etiológico da covid-19, SARS-CoV-2, gênero Betacoronavirus e família Coronaviridae, surgiu no final de 2019 na China – mais especificamente na província de Wuhan. O surto de síndrome respiratória aguda grave causada pelo patógeno, rapidamente espalhou-se pelo mundo, determinando um estado pandêmico. Em vista dos quadros graves e número absoluto de mortes elevado, diversas vacinas começaram a ser desenvolvidas, e a primeira ficou disponível em dezembro de 2020. Em de janeiro de 2021, iniciou-se a vacinação contra a covid-19 no Brasil e atualmente dispomos de quatro tipos de imunizantes aprovados e administrados em todo o país. **OBJETIVOS:** Este trabalho tem por objetivo analisar a cobertura vacinal, de dose única e dose dupla, contra covid-19 no Brasil por estado e por região. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo transversal descritivo, em que os dados foram obtidos de fontes governamentais públicas. A quantidade de doses administradas foi coletada no site do Ministério da Saúde (considerou-se a população com o esquema vacinal inicial completo - duas doses ou dose única) e o dado demográfico foi obtido do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas. Os dados foram manipulados em planilha do programa Excel e obteve-se a porcentagem da população vacinada com o cálculo: Número de indivíduos vacinados / População local x 100%. **RESULTADOS:** Até 16 de fevereiro de 2022, o Brasil possui 169.795.431 pessoas com esquema vacinal inicial completo, o que corresponde a 80% da população. A região com maior número de imunizados é a Sudeste (85%), seguida da região Sul (83%), Nordeste (76%), Centro-Oeste (75%) e Norte (63%). O estado que mais vacinou foi o de São Paulo com 90% de sua população vacinada, enquanto o estado que menos vacinou foi o Roraima, com apenas 56%. **CONCLUSÃO:** A vacinação contra a covid-19 no Brasil avançou bastante, contudo, de forma díspare entre as regiões. O esforço para vacinação nos estados deficitários é preciso, a fim de proporcionar maior segurança a todos os brasileiros. A análise de cobertura das doses de reforço faz-se necessária para melhor compreensão do estado atual de vacinação da população.

Palavras-chave: Covid-19, Pandemia, Vacinação, Dose única, Dose dupla.



SEGUNDA DOSE DE REFORÇO CONTRA A COVID-19 - ANÁLISE DE COBERTURA VACINAL

VITOR SILVA FERREIRA

INTRODUÇÃO: O agente etiológico da covid-19, SARS-CoV-2, gênero Betacoronavirus e família Coronaviridae, surgiu no final de 2019 na China. Em vista da evolução da doença para um estado de pandemia e do número absoluto de mortes elevado, diversas vacinas começaram a ser desenvolvidas. Em de janeiro de 2021, iniciou-se a vacinação contra a covid-19 no Brasil e em setembro deste mesmo ano o Ministério da Saúde passou a recomendar a administração de doses de reforço para a população. Atualmente o esquema vacinal inclui ao menos duas doses de reforço para indivíduos com mais de dezoito anos de idade e para aqueles entre 12 e 17 anos com comprometimento imunológico. **OBJETIVOS:** Este trabalho tem por objetivo analisar a cobertura vacinal da segunda dose de reforço contra covid-19 no Brasil, por estado e por região. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo transversal descritivo, em que os dados foram obtidos de fontes governamentais públicas. A quantidade de doses administradas foi coletada no site do Ministério da Saúde e o dado demográfico foi obtido do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatísticas. Os dados foram manipulados em planilha do programa Excel e obteve-se a porcentagem da população vacinada com o cálculo: $\text{Número de indivíduos vacinados} / \text{População local} \times 100\%$. **RESULTADOS:** Até 22 de fevereiro de 2023, o Brasil possui 40341071 pessoas com a segunda dose de reforço, o que corresponde a 19% da população. A região com maior número de imunizados é a Sudeste (25%), seguida da região Sul (17%), Nordeste (16%), Centro-Oeste (14%) e Norte (7%). O estado que mais vacinou foi o Piauí com 31% de sua população vacinada com a segunda dose de reforço, enquanto o estado que menos vacinou foi o Ceará, com apenas 03%. **CONCLUSÃO:** A vacinação de reforço contra a covid-19 no Brasil ainda encontra dificuldades, e avança de forma díspare entre as regiões e estados. O esforço para vacinação nos sítios deficitários é preciso, a fim de proporcionar maior segurança a todos os brasileiros.

Palavras-chave: Covid-19, Pandemia, Vacinação, Reforço, Segunda dose.



A IMPORTÂNCIA DA VACINAÇÃO PROFILÁTICA CONTRA PATÓGENOS EM PACIENTES SUBMETIDOS A ESPLENECTOMIA

SHARA RIBEIRO NASCIMENTO; ANA PAULA FREITAS DE OLIVEIRA; GABRIELLY DE SOUZA CORREIA; EDUARDA ALMAGRO RIBEIRO; DOUGLAS FERRARI DE OLIVEIRA FIGUEIREDO

INTRODUÇÃO: O baço é o maior órgão linfóide do corpo humano, com função hematológica e imunológica. Atualmente, sabe-se que a ausência desse órgão é relacionada com piores desfechos clínicos, já que, causam depressão no sistema imunológico, contribuindo com uma maior morbimortalidade do paciente. **OBJETIVOS:** Discutir a importância e evidenciar a eficácia da vacinação profilática contra patógenos em pacientes asplênicos; **METODOLOGIA:** Revisão bibliográfica de artigos publicados nas bases de dados, Pubmed, Scielo e na Biblioteca virtual em saúde, através dos descritores de saúde “esplenectomia”, “imunoprofilaxia” e “sepse”, sendo identificados 159 artigos, dos quais foram excluídos aqueles que não tiveram como foco o objetivo estabelecido neste estudo, sendo incluídos 8 artigos mais relevantes para o estudo. **RESULTADOS:** Os pacientes asplênicos possuem um risco aumentado para sepse, além de maior falha na antibioticoterapia, sendo relacionado com uma rápida evolução para óbito, uma vez que são suscetíveis a infecções causadas por germes encapsulados, sendo eles: *Haemophilus influenzae* tipo B, *Neisseria meningitidis* e *Streptococcus pneumoniae*. A vacinação contra esses patógenos estimula no sistema imunológico a formação de células de memória, prevenindo o risco de sepse e infecções pós esplenectomia. Estudos indicam que a ocorrência desse evento de infecção pode acometer de 50 a 70% dos casos. Portanto, é recomendada a vacinação com anti-pneumocócica, anti-meningocócica e anti-haemophilus tipo B, além da vacina anual contra influenza. É recomendada a vacinação em casos de cirurgias eletivas quatorze dias antes e em casos de urgência que seja feita até no décimo quarto dia de pós operatório. **CONCLUSÃO:** O baço é um importante órgão no sistema imunológico, sendo assim, sua ausência repercute com um pior prognóstico para o paciente, nesse sentido, destaca-se a necessidade de profilaxia através da vacinação.

Palavras-chave: Baço, Asplênicos, Vacina, Profilaxia, Sepse.



REVISÃO COMPARATIVA ENTRE ANTICORPOS MONOCLONAIS NO TRATAMENTO DE DOENÇAS ALÉRGICAS.

MAÍRA MACEDO DE GUSMÃO CANUTO; MYLENA MAYARA FONSECA VIEIRA;
SARA CAROLLINE GOMES DE ARAÚJO LIMA; BRUNA LINS CHIANCA;
CRISTIANE MONTEIRO DA CRUZ

RESUMO

Introdução: Os anticorpos monoclonais (mAbs), são imunoproteínas que mimetizam a ação de anticorpos biológicos do sistema imune, o qual têm a função de se ligar a antígenos, de maneira específica, com o intuito de combatê-los com maior eficácia. O uso dessas medicações para o tratamento de doenças alérgicas tem se mostrado eficaz, principalmente nos pacientes refratários às terapias convencionais. **Objetivos:** O estudo tem por objetivo caracterizar o perfil dos diferentes anticorpos monoclonais utilizados para o tratamento de doenças alérgicas, além de discutir seus mecanismos de ação e identificar suas especificidades e eficácia dentre as patologias citadas. **Métodos:** Trata-se de uma revisão de literatura integrativa na qual foi realizado um levantamento bibliográfico nas bases de dados: NCBI e PubMed. Foram utilizados os seguintes descritores: "alergia", "omalizumab", "dupilumab", "tocilizumab" e "mepolizumab" - onde foram encontrados 32 artigos, sendo 21 selecionados para a realização do estudo, conforme relevância para o tema proposto. **Resultados:** O omalizumabe, dupilumabe e o mepolizumabe são eficazes no tratamento da asma moderada a grave, rinosinusite crônica e de pólipos nasais. O omalizumabe e dupilumabe apresentam eficácia no tratamento da urticária crônica. O tocilizumabe, apesar bloquear a liberação de citocinas pro-inflamatórias IL-6, que desempenha um papel fundamental a nível pulmonar, ele é usado formalmente no tratamento de doenças reumáticas e pacientes críticos com Covid-19. **Conclusões:** O uso dos anticorpos monoclonais, com exceção do tocilizumab, oferece claros benefícios terapêuticos na abordagem de doenças alérgicas como a asma, dermatite atópica, rinosinusite e urticária crônica, pois age de forma direta no antígeno específico causador da patologia.

Palavras-chave: alergia; omalizumabe; dupilumabe; tocilizumabe; mepolizumabe.

1 INTRODUÇÃO

Os anticorpos monoclonais, são imunoproteínas que mimetizam a ação de anticorpos biológicos do sistema imune - os quais se ligam a antígenos específicos, objetivando combatê-los com mais especificidade e eficácia - de modo a restringir a ação de outras células. Esses anticorpos, apesar de pertencerem à mesma classe de medicamentos, se diferem em características moleculares, funcionais e estruturais. Diante disso, essas divergências podem alterar a farmacocinética destes ativos no corpo, bem como a eficácia na terapia de doenças distintas (DEBBIO, C. B. D.; TONON, L. M.; SECOLI, S. R., 2008).

O uso de anticorpos monoclonais para o tratamento de doenças alérgicas tem se

mostrado eficaz, principalmente nos pacientes refratários às terapias convencionais. Nesse contexto, faz-se necessário entender o mecanismo de ação destes fármacos, para o melhor entendimento das indicações de uso e para garantir a melhor terapia para cada perfil de paciente.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão de literatura a partir da análise de artigos que tratam sobre o uso de anticorpos monoclonais como recurso terapêutico em doenças alérgicas. O levantamento bibliográfico foi executado nas bases de dados UpToDate, PubMed e NCBI, no período de foram utilizadas as palavras-chave “alergia”, “omalizumabe”, “dupilumabe”, “tocilizumabe” e “mepolizumabe”, bem como “*allergy*”, “omalizumab”, “dupilumab”, “tocilizumab” e “mepolizumab” em inglês.

Os estudos foram pesquisados nas línguas portuguesa e inglesa, durante o período de 2014 a 2023. Como critérios de exclusão foram eleitos artigos que não tinham enfoque em tratamentos convencionais e não abordavam distúrbios alérgicos. Encontrou-se um total de 32 artigos com os descritores citados, sendo 3 descartados após a leitura do título e 8 excluídos após a leitura do resumo. Foram selecionados, então, os 21 restantes para a realização do trabalho.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Foram analisados e selecionados 21 artigos a respeito dos imunobiológicos: omalizumabe, dupilumabe, tocilizumabe e mepolizumabe. Esses, que foram criados para serem anticorpos contra antígenos específicos, impedindo a progressão de reações alérgicas e inflamatórias. O uso dos anticorpos monoclonais tem grande impacto no controle de doenças imunológicas, pois estes possuem mais especificidade e eficácia em doenças alérgicas não responsivas às terapias convencionais. Dado isso, ao serem comparados com a alopatia comum, os imunobiológicos ganham destaque. A seguir, detalha-se o mecanismo de ação e indicações de uso de cada um dos anticorpos citados.

3.1 Omalizumabe

O Omalizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 humanizado que se liga especificamente ao domínio Cε3 da região Fc da IgE humana no sangue e no fluido intersticial, ligando-se assim à IgE livre e também à forma ligada à membrana da IgE (mIgE; IgE-BCR) na superfície de linfócitos B que expressam mIgE. O omalizumabe, inibe a interação entre IgE e FcεRI e diminui acentuadamente os níveis de IgE livre na circulação, resultando em redução da expressão de FcεRI (OKAYAMA, Y., *et al*, 2020.).

A imunoglobulina E (IgE) desempenha um papel fundamental nas reações alérgicas tipo I, funcionando como um gatilho para a ativação de mastócitos (GON, Yasuhiro *et al*, 2022). Muitos pacientes com distúrbios alérgicos têm níveis elevados de IgE total. (STONE, K. D., *et al*, 2010). Nesse aspecto, a terapia anti-IgE com o omalizumabe é eficaz, pois o anticorpo liga-se aos receptores de IgE e forma complexos com a IgE livre, impedindo sua interação com esses receptores. Dessa forma, diminui a quantidade de IgE livre, impedindo que haja a continuidade e ativação da resposta alérgica. Assim como na asma, a IgE desempenha papel central na fisiopatologia de outras doenças, tais como: urticária crônica e rinosinusite crônica. Sendo assim, a terapia com o omalizumabe possui um papel vital no controle das doenças supracitadas (KUMAR, C; ZITO, P. M. 2022; GEVAERT, P. e C., 2020).

3.2 Dupilumabe

O Dupilumabe é um anticorpo humano monoclonal que age inibindo a sinalização da interleucina 4 (IL-4) e da interleucina 13 (IL-13) (RODRIGUES, R. Q.; ABREU, C.; SILVA, R., 2022). Por meio desse mecanismo, o fármaco diminui a reação inflamatória de células T helper tipo 2 em várias doenças alérgicas, entre elas: a dermatite atópica, a asma e a rinossinusite crônica com pólipos nasais (HARB, H. CHATILA, T., 2020).

A dermatite atópica é uma doença crônica inflamatória que tem como patogênese alterações da barreira cutânea, e uma super ativação da resposta imune de TH2. O dupilumabe atua nessa patologia diminuindo a resposta da IL-4 e IL-13, suprimindo assim a resposta exagerada de TH2 (BECK, L. A., *et al.*, 2014). Na asma, o medicamento age de forma similar, bloqueando a liberação da IL-4 e IL-13 (CASTRO, M.; *et al.* 2018).

Ademais, o Dupilumabe mostrou-se eficaz também no tratamento da urticária crônica refratária ao uso de omalizumabe, pois nessa doença os níveis de IL-4 e IL-13 encontram-se elevados (VIEIRA, G. H., *et al.* 2020).

3.3 Tocilizumabe

A interleucina 6 (IL-6) é um mediador pró-inflamatório potente que atua na defesa imunológica e na doença imunomediada, sendo fundamental para manter a homeostase (TANAKA, Toshio; *et al.* 2018). O tocilizumabe foi criado para inibir os receptores de IL-6 humana subclasse IgG1, levando a uma redução na produção de citocinas (PICARD, Matthieu; *et al.* 2017). Na prática, ficou consolidado como um antirreumático (TANAKA, Toshio; *et al.* 2016).

O Tocilizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que apresenta-se como uma estratégia terapêutica mais ampla para diversas doenças inflamatórias sistêmicas e crônicas agudas (PICARD, Matthieu; *et al.* 2017). Apesar da IL-6 ser conhecida por seus efeitos pró-inflamatórios dos pulmões e tecidos (fibrose), a sua administração deve ser minuciosamente recomendada em pacientes com provável tempestade de citocinas como pacientes asmáticos com Covid-19, necessitados de oxigenoterapia. (CAMPOCHIARO, Corrado; *et al.* 2021.)

3.4 Mepolizumabe

O Mepolizumabe é um antagonista da interleucina 5 (IL-5), o qual age de modo a impossibilitar a ligação entre os receptores de IL-5, presentes na membrana dos eosinófilos, com a interleucina 5 (WECHSLER, M. E., *et al.*, 2017). A IL-5 é um fator de crescimento que tem como função maturar, ativar e conceder sobrevivência aos eosinófilos, célula a qual desempenha resposta imune significativa em reações alérgicas (ROUFOSSE, F.; KLION, A. D.; WELLER, P. F., 2022). Desse modo, a inflamação mediada por eosinófilos é inibida de forma pré-determinada pelo Mepolizumabe. A intermissão da eosinofilia tem como objetivo diminuir a reação de alergia, bem como a necessidade do uso de glicocorticóides em patologias nas quais a liberação de eosinófilos tem destaque na fisiopatologia (ORTEGA, H. G., *et al.*, 2014).

Em relação ao uso rotulado do Mepolizumabe, foi visto que o mesmo teve eficácia no tratamento da asma eosinofílica grave, da granulomatose eosinofílica com poliangiite, da síndrome hipereosinofílica e da rinossinusite crônica com pólipos nasais (ROUFOSSE, F.; KLION, A. D.; WELLER, P. F., 2022). Foi observado uma melhora significativa do quadro clínico e qualidade de vida dos pacientes submetidos à estudos populacionais envolvendo estas patologias, além de diminuição de exacerbações e idas ao pronto-atendimento (HAN, J.

K.; *et al.*, 2021).

Tabela 1.

ANTICORPO	ALVO	MECANISMO DE AÇÃO	USO CLÍNICO	EFEITOS ADVERSOS
OMALIZUMABE	IgE livre.	Há ligação à IgE livre, reduzindo assim a IgE ligada à célula; redução dos receptores FcεRI de alta afinidade; redução na liberação de mediadores; e redução da inflamação alérgica.	- Asma grave não controlada; - Urticária crônica. ²	- Reações sistêmicas (anafilaxia); - Efeito potencial na malignidade; - Risco de doença parasitária; - Efeitos imunológicos; - Hipersensibilização grave.
DUPILUMABE	IL-4, IL-13.	Inibe a sinalização da interleucina 4 e da interleucina 13, diminuindo a resposta da célula T helper 2.	- Dermatite atópica grave; - Asma moderada a grave; - Rinossinusite com pólipos nasais; - Urticária crônica.	- Reações no local da injeção; - Conjuntivite; - Herpes oral; - Infecções de pele (eczema herpético); - Exacerbação da dermatite atópica.
TOCILIZUMABE	IL-6.	Inibe a ligação da IL-6 a ambas as formas de IL-6R e bloqueia os efeitos pró-inflamatórios da IL-6.	- Artrite Reumatoide; - Artrite idiopática juvenil poliarticular e sistêmica; - Esclerodermia; - COVID-19; - Doença de Castleman.	- Infecções; - Sintomas gastrointestinais; - Urticária; - Hipersensibilização; - Anafilaxia.

MEPOLIZUMAB E	IL-5.	Neutraliza a interleucina 5 (IL-5), impossibilitando o recrutamento de eosinófilos em reações inflamatórias.	Asma eosinofílica grave; Granulomatose eosinofílica com polangiite; Síndrome de hipereosinofílica; Rinossinusite com pólipos nasais.	Reação no local da injeção; Dor de cabeça; Eczema; Prurido; Erupção cutânea.
------------------	-------	--	--	--

Fonte: Elaborada pelos autores com base em HARB, H.; CHATILA, T., 2020; INCORVAIA, C; *et al*, 2014; KUMAR, C; ZITO, WECHSLER, M. E., *et al.*, 2017; ROCCHI, V; *et al*, 2014; RODRIGUES, R. Q.; ABREU, C.; SILVA, R., 2022.

O omalizumabe, dupilumabe e o mepolizumabe são imunobiológicos comprovadamente eficazes no tratamento da asma moderada a grave. Pode-se observar, também, que as três medicações possuem bons resultados quando utilizados em portadores de rinosinusite crônica e de pólipos nasais. Ademais, o omalizumabe também é utilizado na urticária crônica como imunomodulador principal, além disso, o dupilumabe também apresenta resultados satisfatórios na terapia para esta patologia como alternativa para a refratariedade ao uso do fármaco de primeira escolha. Entretanto, não foi evidenciado nenhum tratamento formal para o uso de tocilizumabe para o tratamento de doenças alérgicas, mas sabe-se que este tem papel importante no tratamento de doenças como artrite reumatoide e esclerodermia.

4 CONCLUSÃO

O crescimento da engenharia genética, ao longo do tempo, favoreceu o desenvolvimento de imunobiológicos e, com isso, possibilitou oferecer novas esperanças no manejo de diversas doenças. O uso dos anticorpos monoclonais, oferece claros benefícios terapêuticos na abordagem de doenças alérgicas e reumatológicas, pois estes são utilizados associados a outros fármacos no tratamento de doenças crônicas moderadas a graves, como a asma, dermatite atópica, rinosinusite, urticária crônica, artrite reumatoide, agindo de forma direta no antígeno específico causador da patologia - de modo a diminuir consideravelmente a sintomatologia do paciente e a oferecer melhora na qualidade de vida dos que fazem uso desses fármacos. Conclui-se, portanto, que o uso dos anticorpos monoclonais é de suma importância para a população portadora de doenças alérgicas, necessitada de terapias adjuvantes.

REFERÊNCIAS

BECK, L. A.; *et al*. **Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis**. The New England journal of medicine v. 371,2, p. 130-139, jul. 2014.

CASTRO, M.; *et al*. **Dupilumab Efficacy and Safety in Moderate-to-Severe Uncontrolled Asthma**. The New England Journal of Medicine, v. 378, p. 2486-2496, jun. 2018.

DEBBIO, C. B. D.; TONON, L. M.; SECOLI, S. R. **Terapia com anticorpos monoclonais: uma revisão de literatura**. Revista Gaúcha de Enfermagem, v. 28, n.7, jun. 2008.

GON, Y.; MARUOKA, S.; MIZUMURA, K. **Omalizumab and IgE in the Control of Severe Allergic Asthma**. Front Pharmacol, v. 13, 83901, mar. 2022.

GEVAERT, Philippe e cols. **Eficácia e segurança do omalizumabe na polipose nasal: 2 estudos randomizados de fase 3.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 146, n. 3, pág. 595-605, 2020.

HAN, J. K.; *et al.* **Mepolizumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps (SYNAPSE): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.** *The Lancet*, v. 9, n. 10, p. 1141-1153, out. 2021.

HARB, H; CHATILA, T. **Mechanisms of Dupilumab.** *Clin Exp Allergy*, v. 50, n. 1, p. 5-14, jan. 2020.

INCORVAIA, C; *et al.* **Omalizumab, an anti-immunoglobulin E antibody: state of the art.** *Drug Des Devel Ther*, v. 8, p. 197-207, fev. 2014.

KUMAR, C; ZITO, P. M. **Omalizumab.** StatPearls Publishing, jan. 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545183/>. Acesso em: 18 fev. 2023.

OKAYAMA, Y., *et al.* **Roles of omalizumab in various allergic diseases.** *Allergology International*, v. 69, n. 2, p. 167-177, abr. 2020.

ORTEGA, H. G., *et al.* **Mepolizumab Treatment in Patients with Severe Eosinophilic Asthma.** *The New England Journal of Medicine*, v. 371, n. 13, p. 1198-1207, set. 2014.

ROCCHI, V., *et al.* **Hypersensitivity reactions to tocilizumab: role of skin tests in diagnosis.** *Rheumatology*, v. 53, n. 8, p. 1527-1529, 2014.

RODRIGUES, R. Q.; ABREU, C.; SILVA, R. **Dupilumab: para além da dermatite atópica.** *Rev Port Imunoalergologia*, v. 30, n. 4, p. 311-317, jan. 2022.

ROUFOSSE, Florence *et al.* **Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: a phase III, randomized, placebo-controlled trial.** *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 146, n. 6, p. 1397-1405, 2020.

STONE, K. D.; PRUSSIN, Calman; METCALFE, Dean D. IgE, mastócitos, basófilos e eosinófilos. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 125, n. 2, pág. S73-S80, 2010.

VIEIRA, G. H.; *et al.* **Dupilumabe na urticária crônica espontânea refratária ao omalizumabe.** *Arq Asma Alerg Imunol*, v.5, n. 2, p. 195-198, 2021.

WECHSLER, M. E., *et al.* **Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis.** *The New England Journal of Medicine*, v. 376, n. 20, p. 1921-1932, mai. 2017.

TANAKA, T.; NARAZAKI, M.; KISHIMOTO, T.; **Interleukin (IL-6) immunotherapy.** *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, v. 10, n. 8, p. a028456, 2018.

PICARD, M.; GALVÃO, V.; **Current knowledge and management of hypersensitivity reactions to monoclonal antibodies.** *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, v. 5, n. 3, p. 600-609, 2017.

TANAKA, T.; NARAZAKI, M.; KISHIMOTO, T;. **Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm.** Immunotherapy, v. 8, n. 8, p. 959-970, 2016.

CAMPOCHIARO, C., *et al.* **Tocilizumab for the treatment of immune-related adverse events: a systematic literature review and a multicentre case series.** European Journal of Internal Medicine, v. 93, p. 87-94, 2021.



GLOMERULOPATIA POR HIV COMO PREDITIVO PARA O DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

MILTON CEZAR COMPAGNON; KARLA MARLY SOARES MARTINS; KARLA MARLY SOARES MARTINS

INTRODUÇÃO: Há uma variedade de glomerulopatias associadas a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), incluindo a nefropatia por IgA, glomerulonefrite membranoproliferativa e nefropatia membranosa. O desenvolvimento de imunocomplexos tem relação direta com o nível de agressão do HIV que infecta as células tubulares renais, levando a dilatação microcística e rápida perda da função renal em muitos casos. **OBJETIVOS:** Avaliar a relação da glomerulopatia por HIV como determinante para o desenvolvimento de Doença Renal Crônica (DRC). **METODOLOGIA:** Estudo descritivo e de natureza quantitativa, desenvolvido em pacientes que desenvolveram doença renal crônica após a infecção pelo HIV. Os dados foram coletados no ambulatório de nefrologia de um hospital universitário da Cidade de Recife-PE, atendendo a Resolução 466/2012. **RESULTADOS:** Houve prevalência do número de homens (10) em relação ao de mulheres (05), ambos acima de 35 anos de idade. Na maioria dos pacientes (66%), o diagnóstico do HIV ocorreu a mais de 10 anos, bem como o início da terapia antirretroviral. Um número expressivo (86,7%) dos participantes do estudo tiveram a doença renal crônica (DRC) diagnosticada em um período próximo ou superior a 5 anos da confirmação da sorologia para HIV. O que pode ser uma evidência da infecção pelo HIV ter desencadeado lesões renais que levaram ao surgimento da DRC após um período de 5 anos em média. **CONCLUSÃO:** As evidências encontradas neste estudo sugerem que a infecção pelo HIV predispõe ao surgimento de glomerulopatia, desencadeando a DRC. Pois o início da diálise ocorreu no mesmo período após o início da terapia antirretroviral.

Palavras-chave: Glomerulopatia por hiv, Doença renal crônica, Infecção por hiv, Nefropatia por hiv, Vírus da imunodeficiência humana.



MONONUCLEOSE INFECCIOSA NA COVID-19: UMA REVISÃO DE LITERATURA

BEATRIZ PINHO JATAÍ; BRENDA SANTOS DE SOUZA SIEBRA; SÁRVIA TEIXEIRA
NORONHA MARTINS CAVALCANTE; SILVIA FERNANDES RIBEIRO DA SILVA

INTRODUÇÃO: O vírus Epstein-Barr (EBV) é o principal agente causador da doença aguda conhecida como mononucleose infecciosa (MI). A maioria (90 a 95%) da população mundial apresenta distribuição assintomática e subclínica da infecção pelo EBV, mas na pandemia houve uma mudança desse status devido aos casos de MI em pacientes com COVID-19. **OBJETIVOS:** Avaliar as causas da ocorrência de MI na COVID-19. **METODOLOGIA:** Foi realizado um estudo a partir da busca ativa de artigos das bases de dados LILACS/MEDLINE, 2020-2022. As palavras-chave (COVID-19/SARS-CoV-2/EBV/Coinfection) possibilitaram a seleção de cinco artigos, norteando os critérios de inclusão. **RESULTADOS:** Na infecção primária, o EBV se espalha, pois não há resposta imune inicial que o detenha. Porém, quando a imunidade adaptativa está pronta, o EBV torna-se latente e permanece nas células B durante toda a vida. Porém, esse status pode ser afetado por fatores ambientais, uma vez que a coinfeção pelo SARS-CoV-2 pode reativar o EBV, com consequente desenvolvimento da MI, aumentando o risco de morte. Além disso, alguns estudos têm mostrado que o próprio SARS-CoV-2, em indivíduos EBV soronegativos, pode causar MI, uma vez que invade a cavidade oral e infecta as células linfoides das amígdalas, de forma semelhante à forma como o EBV infecta as células B das amígdalas. Os sintomas apresentados por esses pacientes foram febre alta, edema dos linfonodos cervicais bilaterais e aumento das enzimas hepáticas e linfócitos atípicos (26%), sugerindo MI. Porém, nos casos de coinfeção de SARS-CoV-2/EBV, os pacientes com COVID-19, mas EBV soropositivos, tendiam a ter um risco maior de febre e um nível mais alto de atividades de enzimas hepáticas do que os pacientes com COVID-19/EBV soronegativos. Diante disso, os autores sugerem que mesmo que os pacientes apresentem sintomas típicos de MI por EBV, o diagnóstico sorológico deve ser realizado, devido a possibilidade de ser COVID-19 em pacientes EBV soronegativos. **CONCLUSÃO:** Durante a pandemia de COVID-19 foi sugerido que a MI pode se manifestar em casos de coinfeção SARS-CoV-2/EBV ou em infecções isoladas pelo SARS-CoV-2. Entretanto, para o tratamento adequado, faz-se necessário a sorologia para EBV para se descartar a reativação ou a coinfeção do SARS-CoV-2.

Palavras-chave: Epstein-barr (ebv), Covid-19, Coinfeção, Sars-cov-2, Mononucleose infecciosa.



DIFICULDADES DO TRANSPLANTE DURANTE A PANDEMIA DO COVID-19

BÁRBARA TENÓRIO MARROCOS; CAMILA MARCHET RAGNINI; MARIA LUÍSA RIBEIRO DE PAIVA HUBNER; NATIÉLI BREANCINI; RAFAELA FERREIRA MELLI.

RESUMO

O SARS-CoV-19 é um vírus advindo de Wuhan, China, apresentando desde sintomas leves como tosse e mialgia até casos graves com dispneia severa. Desse modo, a pandemia do COVID-19 teve amplo impacto nos sistemas de saúde do mundo, essencialmente nos procedimentos de transplante, observando-se a sua redução. OBJETIVO: Obter dados que expliquem a redução na taxa de transplantes global. MÉTODOS: Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, com uso da base de dados PubMed, utilizando os descritores “Organ Transplantation”; “COVID-19”, unidos pelo operador booleano "AND". Os critérios de inclusão foram: artigos originais publicados entre 2020 e 2023. Os critérios de exclusão foram estudos não relacionados ao tema, revisões de literatura, meta análises, resumos de congresso e capítulos de livro. 14 artigos foram elegíveis. RESULTADOS: Houve uma redução mundial no índice de transplantes, sendo este decorrente da menor disponibilização de espaço em UTI, escassez de recursos e equipe médica reduzida. Assim, na maioria dos países houve redução no transplante renal, enquanto no Brasil o órgão mais afetado foi o pulmão, apresentando-se como consequência o aumento do tempo na fila de espera e da mortalidade dos inscitos. Ademais, outras questões observadas durante a pandemia do SARS-CoV-2 foram a redução da aceitação de doadores vivos, não imunizados e fora da região dos respectivos centros de transplantes, contribuindo para o decréscimo na taxa global, bem como a aplicação de testagem em receptores, doadores e profissionais de saúde, colaborando para o melhor manejo da situação pandêmica. Desse modo, foi observado que países desenvolvidos foram menos afetados, seja pela maior quantidade de recursos ou por aplicação de medidas mais eficientes. CONCLUSÃO: Foi observado a necessidade de captação de dados mais concretos durante a elaboração deste estudo, assim como constatou-se a necessidade de manutenção dos parâmetros de biossegurança em situações pós-pandêmicas, tornando-as mais efetivas para que não ocorra novamente a redução nas taxas de transplante mundial e o aumento da mortalidade de pacientes em lista de espera para transplantes.

Palavras-chave: Transplante de órgão; Transplantação de Órgãos; Enxerto de Órgãos; Pandemia por COVID-19; Surto por 2019-nCoV.

1 INTRODUÇÃO

Desde a descoberta do SARS-CoV-2, no final de dezembro de 2019 em Wuhan, na China, o mundo assistiu à rápida disseminação da doença, tornando-se uma pandemia declarada pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Assim, em 25 de janeiro de 2020, pelo menos 1.975 casos já haviam sido relatados desde o primeiro paciente hospitalizado, em 12 de dezembro de 2019, sendo este um vírus de ácido ribonucleico e caracterizando-se

por ser potencialmente mortal, onde há a manifestação sintomática da infecção por febre, tosse, mialgia, astenia.^{3, 19}

Desse modo, a pandemia de COVID-19 colocou uma enorme carga sobre os sistemas de saúde em todo o mundo, essencialmente devido à necessidade de lidar com o aumento de pacientes gravemente enfermos e de proteger os profissionais de saúde contra riscos indevidos de infecção, havendo uma priorização intransigente na capacidade de instalações hospitalares e recursos humanos para pacientes com SARS-CoV-2 – exceto em casos de emergência –, principalmente pela escassez de recursos, seja por capacidade real ou por políticas governamentais e/ou hospitalares em senso de preparação estratégica^{2, 14}.

Desde então, esse evento na saúde mundial gerou consequências importantes sobre os programas de doação e transplante de órgãos no Brasil e em todo o mundo, em que, apesar da urgência na necessidade de muitos pacientes em lista de espera para receberem transplantes, alguns dados preliminares sugerem reduções substanciais nos procedimentos de transplante em alguns países desde o surto de COVID-19. No entanto, ainda há uma escassez de dados correlacionados disponíveis sobre os efeitos da pandemia nas taxas de transplante em todo o mundo e em como as políticas de transplante mudaram em resposta ao risco de infecção e morte associada à COVID-19^{11, 18}.

Assim, por meio do contexto informacional do quadro apresentado que esse estudo tem por objetivo realizar uma revisão de literatura acerca dos impactos da pandemia da COVID-19 nos procedimentos mundiais de transplantes de órgãos, com ênfase no perfil dos países mais afetados e nos principais agravadores.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão integrativa da literatura sobre o impacto da pandemia da COVID-19 nos procedimentos mundiais de doações e transplantes de órgãos. A pesquisa utilizou como termo de busca as palavras-chaves "Organ Transplantation" e "COVID-19" unidas pelo operador booleano AND, as quais foram retiradas da plataforma DeCS. A coleta de dados foi realizada no dia 26 de janeiro de 2023 na base de dados PUBMED com recorte temporal de 3 anos, entre 2020 e 2023. Foram selecionados estudos originais em inglês e português que visavam evidenciar as consequências da pandemia em relação aos transplantes de órgãos, assim como as medidas implementadas pelos diversos sistemas de saúde mundiais. Como critérios de exclusão estavam estudos não relacionados ao tema, revisões de literatura, meta análises, resumos de congresso e capítulos de livro. Em suma, foram elegíveis 14 artigos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Houve, durante o período de pandemia do COVID-19, uma redução mundial na taxa de transplantes^{1, 4, 7}, tendo como razão principal a diminuição de leitos disponíveis nas UTIs, o decréscimo da quantidade de recursos e a equipe médica limitada^{8, 9, 13}, em que a realização cirúrgica ocorreu somente em casos urgentes^{4, 8, 9, 12, 17} valendo-se de uma redução da realização de transplantes de aproximadamente 13% no Brasil¹².

Dessa maneira, especificando-se as reduções nos órgãos sólidos específicos, o transplante renal foi o mais acometido na maioria dos países, tendo em vista que os pacientes poderiam aguardar em terapia renal como a diálise^{1, 4, 6, 16}, entretanto, observando-se a situação do Brasil, o transplante de órgão sólido mais acometido foi o de pulmão, realizando-se o procedimento apenas em São Paulo e no Rio Grande do Sul, sendo essa medida decorrente da preocupação da infecção dos recipientes pelo SARS-CoV-2¹⁵.

Assim, algumas das consequências dessas diminuições foram evidenciadas com o

aumento do tempo de espera, aumentando-se também a mortalidade em indivíduos à espera para transplante^{10, 15, 20}, entretanto, associada ao decréscimo na realização de procedimentos, houve uma redução de inscritos na lista de espera¹⁶, em que o decréscimo dos transplantes foi consequente do acréscimo de medidas protetivas contra o COVID-19, apresentando-se como exemplos a testagem de receptores e doadores e a realização de transplantes em paciente imunizados^{4, 7, 8, 9, 17}. Além disso, outra questão presente durante esse período foi a redução do número de doadores, diminuindo-se a aceitação de doadores vivos, bem como doações advindas de regiões fora dos centros de transplantes^{12, 13, 15, 16}.

Destarte, analisando-se o contexto geral da redução de transplantes, os países desenvolvidos foram os menos afetados e recuperaram-se mais rapidamente, seja pela presença de maiores recursos ou pela melhor aplicação de medidas protetivas⁸, entretanto, a manutenção de medidas protetivas contra o SARS-CoV-2 ainda é um desafio para a realização de transplantes, tanto para países desenvolvidos quanto para países subdesenvolvidos⁵.

4 CONCLUSÃO

Neste estudo pode-se concluir que durante a pandemia alguns centros médicos implantaram mudanças importantes nesses procedimentos para a diminuição da contaminação, como a realização de testagem de COVID-19 em doadores, receptores e profissionais de saúde e a preferência de realização cirúrgica em pacientes imunizados, sendo essas mudanças cruciais para o manejo pandêmico nos centros de transplantes, contribuindo para que não houvesse redução tão brusca nos procedimentos, bem como para que a capacidade normal fosse logo retomada.

Contudo, apesar da observação de que o número de transplantes foi afetado a nível mundial, há a necessidade de estudos mais minuciosos para a descoberta de dados mais concretos, assim como existe a demanda da manutenção dos protocolos aplicados durante esse período, tornando-os mais efetivos para futuras situações pandêmicas, tendo como fim evitar a queda no número de transplantes e o aumento da mortalidade em pacientes em filas de espera.

REFERÊNCIAS

AUBERT, O.; YOO, D.; ZIELINSKI, D.; COZZI, E.; CARDILLO, M.; DÜRR, M.; DOMÍNGUEZ-GIL, B.; COLL, E.; DA SILVA, M. I.; SALLINEN, V. COVID-19 pandemic and worldwide organ transplantation: a population-based study. **The Lancet Public Health**. v. 6, n. 10, p. 709-719, 2021.

AVENI, A. Sistemas de Saúde e Economia da Saúde—Impactos Causados pela COVID- 19. **Cadernos de Prospecção**. v. 13, n. 2, p. 477-477, 2020.

CAO, Y.; LIU, X.; XIONG, L.; CAI, K. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. **Journal of medical virology**. v. 92, n. 9, p. 1449-1459, 2020.

BOYARSKY, B. J.; CHIANG, T. P. Y.; WERBEL, W. A.; DURAND, C. M.; AVERY, . K.; GETSIN, S. N.; JACKSON, K. R.; KERNODLE, A. B.; RASMUSSEN, S. E. P.; MASSIE, A. B. Early impact of COVID-19 on transplant center practices and policies in the United States. **American Journal Of Transplantation**. v. 20, n. 7, p. 1809-1818, 2020.

BOYARSKY, B. J.; RUCK, J. M.; CHIANG, T. P. Y.; WERBEL, W. A.; STRAUSS, T.; GETSIN, S. N.; JACKSON, K. R.; KERNODLE, A. B.; RASMUSSEN, S. E. P.; BAKER, T. B. Evolving Impact of COVID-19 on Transplant Center Practices and Policies in the United States. **Clinical Transplantation**. v. 34, n. 12, 2020.

CANNAVÒ, a.; PASSAMONTI, S. M.; MARTINUZZI, D.; LONGOBARDI, A.; FIORATTINI, A.; TRONI, N. M.; ESPOSITO, M. H.; DELL'OREFICE, N.; TORELLI, R.; DE FEO, T. M. The Impact of COVID-19 on Solid Organ Donation: The North Italy Transplant Program Experience. *Transplantation Proceedings*. v 52, n. 9, p. 2578-2583, 2020.

DONÁ, D.; CANIZALES, J. T.; BENETTI, E.; CANANZI, M.; CORTI, F.; CALORE, E.; HIERRO, L.; BOLUDA, E. R.; HIJOSA, M. M.; GUERETA, L. G. Pediatric transplantation in Europe during the COVID-19 pandemic: early impact on activity and healthcare. **Clinical Transplantation**. v. 34, n. 10, 2020.

GONZALEZ, A. J.; KAPILA, N.; THOMAS, E.; PINNA, A.; TZAKIS, A.; ZERVOS, X. B. Managing liver transplantation during the COVID-19 pandemic: a survey among transplant centers in the southeast United States. **World Journal Of Hepatology**. v. 13, n. 12, p. 2161-2167, 2021.

KNIEPEISS, D.; JANTSCHER, L.; AL-SHARAFY, S.; SENDLHOFER, G.; SCHEMMER, P. Framework for Solid-Organ Transplantation During COVID-19 Pandemic in Europe. **Risk Management And Healthcare Policy**. v. 14, p. 2421-2433, 2021.

KUTE, V. B.; TULLIUS, S. G.; RANE, H.; CHAUHAN, S.; MISHRA, V.; MESHRAM, H. S. Global Impact of the COVID-19 Pandemic on Solid Organ Transplant. **Transplantation Proceedings**. v. 54, n. 6, p. 1412-1416, 2022

LOUPY, A.; AUBERT, O.; REESE, P. P.; BASTIEN, O.; BAYER, F.; JACQUELINET, C. Organ procurement and transplantation during the COVID-19 pandemic. **The Lancet**. v. 395, n. 10237, p. 95-96, 2020.

PESSOA, J. L. E.; DONNINI, O. A.; MONTEIRO, F. Effect of the COVID-19 Pandemic on Organ Donation and Transplantation in São Paulo, Brazil. **Transplantation Proceedings**. v. 54, n. 5, p. 1221-1223, 2022.

PUTZER, G.; GASTEIGER, L.; MATHIS, S.; VAN ENCKEVORT, A.; HELL, T.; RESCH, T.; SCHNEEBERGER, S.; MARTINI, J. Solid Organ Donation and Transplantation Activity in the Eurotransplant Area During the First Year of COVID-**Transplantation**. v. 106, n. 7, p. 1450-1454, 2022.

ROSER, M.; RITCHIE, H.; ORTIZ-OSPINA, E. Coronavirus disease (COVID-19)–research and statistics. **Wayback Machine**, 2020.

RIBEIRO JUNIOR, M. A. F.; COSTA, C. T. K.; NÉDER, P. R.; AVEIRO, I. A.; ELIAS, Y. G. B.; AUGUSTO, S. S. Impact of COVID-19 on the number of transplants performed in Brazil during the pandemic. Current situation. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgões**. v. 48, 2021.

SUAREZ-PIERRE, A.; CHOUDHURY, R.; CARROLL, A. M.; KING, R. W.; IGUIDBASHIAN, J.; COTTON, J.; COLBORN, K. L.; KENNEALEY, P. T.; CLEVELAND, J. C.; POMFRET, E. Measuring the effect of the COVID-19 pandemic on solid organ transplantation. **The American Journal Of Surgery**. v. 224, n. 1, p. 437- 442, 2022.

VISTOLI, F.; FURIAN, L.; MAGGIORE, U.; CALDARA, R.; CANTALUPPI, V.; FERRARESSO, M.; ZAZA, G.; CARDILLO, M.; BIANCOFIORE, G.; MENICHETTI, F. COVID-19 and kidney transplantation: an Italian survey and consensus. **Journal Of Nephrology**. v. 33, n. 4, p. 667-680, 2020

WEISS, M. J.; LALANI, J.; PATRIQUIN-STONER, C.; DIEUDÉ, M.; HARTELL, D.; HORNBY, L.; SHEMIE, S. D.; WILSON, L.; MAH, A. Summary of international recommendations for donation and transplantation programs during the coronavirus disease pandemic. **Transplantation**. v. 105, n. 1, p. 14-17, 2021.

WU, F.; ZHAO, S.; YU, B.; CHEN, Y. M.; WANG, W.; SONG, Z. G.; HU, Y.; TAO, Z. W.; TIAN, J. H.; PEI, Y. Y. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. **Nature**. v. 579, n. 7798, p. 265-269, 2020.

ZAWIERUCHA, J.; PRYSTACKI, T.; MARCINKOWSKI, W.; MAŁYSZKO, J. S.; NAZAREWSKI, S.; MAŁYSZKO, J. How COVID-19 Outbreak Influenced Transplantation in Poland. **Journal Of Clinical Medicine**. v. 12, n. 2, p. 461, 2023.



IMUNODEFICIÊNCIA EM GESTANTES SOROPOSITIVAS PARA O HIV E SUAS CONSEQUÊNCIAS

RENAN DE VASCONCELOS NEVES FILHO; CAMILLA BASTOS MOTTA DE LACERDA;
LEONARDO DE ABREU GUERRA DOMINONI FILHO; ORLANDO XAVIER DA SILVA NETO;
RODRIGO NISKIER FERREIRA BARBOSA

INTRODUÇÃO: A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) é caracterizada pela diminuição dos linfócitos T-CD4. Estes linfócitos são de grande importância para potencializar outras respostas imunológicas através da sinalização celular mediada por citocinas. Diante disso, a gestação em uma paciente portadora do HIV pode apresentar particularidades clínicas relevantes e desafiadoras devido à diminuição do seu potencial imunológico e ao risco de transmissão vertical para o feto. **OBJETIVOS:** Descrever os riscos e as consequências de uma gestação em paciente soropositiva para o HIV. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão bibliográfica utilizando publicações científicas. Foram empregados os seguintes Descritores em Ciência na Saúde (DeCS): “Soropositividade para HIV”, “Gestantes”, “Linfócitos T CD4-Positivos”, nas respectivas bases de dados: Pubmed, Scielo, BVS. **RESULTADOS:** Foram selecionados sete artigos publicados entre 2004 e 2019 que atenderam aos critérios de busca. Observou-se que a maioria dos índices imunohematológicos não são afetados, apenas a quantidade de linfócitos T-CD4 é constatada como estando abaixo dos valores de referência. A infecção pelo HIV aumenta o risco de complicações como o crescimento intra-uterino restrito (CIUR) e pode resultar em criança pequena para a idade gestacional (PIG). É necessária uma adequada condução pré-natal, no parto e no puerpério da mulher em tratamento para que não haja a transmissão vertical. A terapia antirretroviral (TARV) tem se mostrado como um tratamento eficaz no aumento da contagem de células T-CD4, no retardo da progressão da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e na redução da presença do vírus na circulação sanguínea e na transmissão vertical. **CONCLUSÃO:** A gestação em pacientes portadoras do HIV apresenta riscos e particularidades clínicas relevantes e desafiadoras devido à diminuição do seu potencial imunológico e ao risco de transmissão vertical para o feto. Dessa forma, a abordagem interdisciplinar entre a equipe de saúde, o seguimento rigoroso do pré-natal e o tratamento adequado com a TARV podem contribuir para a melhora do prognóstico tanto da mãe quanto do feto.

Palavras-chave: Infecção, Hiv, Transmissão vertical, Soropositiva, Gestantes.



FEBRE REUMÁTICA AGUDA: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO ESTADO DE GOIÁS

ÁLVARO LUIZ MONTEIRO SENA; SOPHIA DE PAULO FERREIRA SANTOS; PEDRO AFONSO BARRETO FERREIRA

RESUMO

A febre reumática aguda é uma complicação inflamatória não supurativa da infecção por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, caracterizada como hipersensibilidade do tipo II, mediada por anticorpos devido reação cruzada com antígenos bacterianos. Dados epidemiológicos indicam que ocorre maior incidência dessa afecção em crianças entre 5 a 14 anos, todavia, dados recentes do DataSUS sugerem mudanças, com um acréscimo a esse padrão etário. Diante do exposto, o Objetivo desse estudo foi identificar o perfil epidemiológico de pessoas acometidas por febre reumática aguda nos últimos 7 anos. Para tal, realizou-se um estudo descritivo e analítico a partir de dados secundários oriundos do DataSUS, acerca das internações hospitalares ocorridas por febre reumática aguda no Brasil e no Estado de Goiás no período de 2015 a 2021. Ao analisar os dados, observou-se um padrão etário bimodal cuja maior incidência de internações ocorreram nas faixas etárias de 5 a 14 anos e 40 a 69 anos, o que entra em desacordo com a literatura atual brasileira. A mudança no perfil epidemiológico pode ser devido a entraves na antibioticoprofilaxia, bem como, altos custos da terapêutica relacionados às suas sequelas. Os dados coletados sugerem que é necessária uma reavaliação dos protocolos e dos grupos de risco que recebem as intervenções.

Palavras-chave: Autoimunidade; Febre Reumática Aguda; Perfil Epidemiológico; Profilaxia por Antibióticos; Atenção Primária à Saúde.

1 INTRODUÇÃO

A febre reumática aguda (FRA) é uma complicação inflamatória não supurativa da faringoamigdalite bacteriana, caracterizada como uma reação de hipersensibilidade do tipo II, ou seja, condição autoimune mediada por anticorpos, em que a reação é desencadeada por dois fatores principais. Inicialmente, ocorre uma infecção por um estreptococo beta-hemolítico do grupo A, geralmente o *Streptococcus pyogenes*, algumas bactérias desse grupo apresentam em sua parede celular um epítipo, o qual por mecanismos de reação cruzada mimetiza autoantígenos. Paralelamente, alguns componentes intrínsecos pré-existentes favorecem o fator autoimune, os quais destacam-se antígenos D8/17 em linfócitos B e algumas moléculas (HLA-DR7) do sistema HLA (RACHID, 2003; BARBOSA, 2009). Logo, anticorpos e citocinas induzem uma cascata imunológica com ação pró-inflamatória promovendo lesão tecidual em órgãos/sistemas como o neurológico, o cardíaco e o articular (ABBAS, 2019; TORTORA, 2017).

Segundo a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP, 2016) a incidência da FRA têm seus valores, majoritariamente, atribuídos às crianças na faixa etária de 5 a 14 anos, sendo incomuns os casos fora desse intervalo. Levando em consideração esses dados, os

profissionais da saúde seguem esses critérios epidemiológicos para justificar a utilização de antibioticoprofilaxia nas crianças que apresentam sinais e sintomas clínicos de faringoamigdalite bacteriana. Trata-se de uma ação profilática com intuito de prevenir a FRA e suas possíveis complicações. Ademais, em torno de 0,3% a 3% dos indivíduos com infecção estreptocócica podem desenvolver a doença, que após algumas semanas, segue um quadro clínico assintomático/oligosintomático ou de possível febre, artrite, cardite, coreia, nódulos subcutâneos e eritema marginado (SBP, 2016).

Outrossim, percebe-se que a problemática mais relevante da febre reumática aguda são as sequelas geradas pelas complicações e a cronificação da doença. Na fase crônica, destacam-se as afecções cardíacas, em que o processo inflamatório, as lesões miocárdicas e valvares que podem evoluir para lesões cardíacas irreversíveis. As manifestações clínicas podem ser de leves a graves, com a presença de taquicardia desproporcional à febre, sopro cardíaco, arritmias, insuficiência cardíaca e até o óbito. Tais condições comprometem à qualidade de vida do paciente, além dos elevados custos relacionados à assistência de uma condição crônica. (BARBOSA, 2009; VERONESI, FOCACCIA, 2015; FIGUEIREDO, 2019).

Em síntese, a febre reumática aguda é uma enfermidade em que a abordagem preventivista é preferível em detrimento a curativista, uma vez que a qualidade de vida do paciente tende a diminuir e os custos da abordagem terapêutica tendem a aumentar conforme o avanço dos estágios da doença. Dito isso, conhecer o perfil epidemiológico da população, permite o reconhecimento precoce da infecção e indicação do tratamento adequado, que minimiza custeio do Estado e maximiza o bem-estar dos indivíduos.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente trabalho foi conduzido como um estudo descritivo analítico sobre a morbidade hospitalar do SUS (SIH/SUS) - por local de residência - da febre reumática aguda (FRA) no Estado de Goiás e no Brasil. Foram utilizados dados secundários, coletados por meio do Tabnet, de domínio do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DataSUS)® e disponibilizado pelo Ministério da Saúde.

A amostra foi composta por homens e mulheres residentes em Goiás (e no Brasil) e foram internados devido a FRA, no período de 2015 a 2021. As variáveis utilizadas foram referentes à faixa etária, sexo, ano de processamento e internações. Todas compiladas e descritas em tabelas redigidas no programa Microsoft Excel (2010) ®. Os dados foram analisados por meio de estatística descritiva posteriormente confrontados com a literatura.

Por se tratar de uma pesquisa envolvendo dados secundários, de domínio público, sem identificação dos participantes, o estudo está dispensado de apreciação por Comitê de Ética em Pesquisa, conforme Parágrafo Único, itens III e V, da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 510, de 07 de abril de 2016 (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2016).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No período de 2015 a 2021 foram registrados 14.444 internações hospitalares por febre reumática aguda no Brasil (Tabela 1), dentre elas 2.596 (17,97%) representam a faixa etária de 5 a 14 anos, intervalo considerado pela atual literatura como mais significativo para o perfil epidemiológico da doença (SBP, 2016; ARVIND, RAMAKRISHNAN, 2020).

Outrossim, é possível observar que, na tabela 1, a maior quantidade de casos, analisados de forma decrescente, são dos 50 a 59 anos com 2.101 (14,54%), dos 60 a 69 anos com 2.077 (14,37%) e de 40 a 49 anos com 1.774 (12,28%).

Tabela 1 - Número de internações por faixa etária no período de 2015 a 2021 (Brasil)

Faixa Etária (anos)	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total
< 1	28	24	17	13	22	24	17	145
1 a 4	67	66	65	48	51	40	28	365
5 a 9	227	171	185	182	191	112	104	1.172
10 a 14	290	229	180	249	210	127	139	1.424
15 a 19	126	115	112	106	88	52	65	664
20 a 29	233	195	163	178	132	112	97	1.110
30 a 39	273	224	231	210	205	131	121	1.395
40 a 49	340	301	266	316	233	182	136	1.774
50 a 59	388	352	318	359	288	219	177	2.101
60 a 69	350	367	331	346	299	215	169	2.077
70 a 79	254	251	232	245	199	176	120	1.477
> 80	135	125	119	116	100	82	63	740
Total	2.711	2.420	2.219	2.368	2.018	1.472	1.236	14.444

Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), 2022.

No Estado de Goiás, entre o período de 2015 a 2021, foram registradas 1.028 internações hospitalares por FRA (Tabela 2), representando 7,11% da totalidade nacional. Analisando os dados categorizados de acordo com a faixa etária, observou-se que entre 5 a 14 anos houve 60 (5,83%) internações, enquanto entre 50 a 59 anos ocorreram 192 (18,67%), outrossim, na faixa etária entre 60 a 69 anos observou-se 181 (17,60%) internações, e dos 40 a 49 anos, 149 (14,49%).

Tabela 2 - Número de internações por faixa etária no período de 2015 a 2021 (Goiás)

Faixa Etária (anos)	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total
< 1	3	3	2	-	4	1	1	14
1 a 4	4	3	8	2	3	3	1	24
5 a 9	4	3	8	7	6	2	-	30
10 a 14	2	9	6	1	4	5	3	30
15 a 19	4	2	6	4	6	3	4	29
20 a 29	11	14	18	13	6	8	8	78
30 a 39	23	17	21	10	15	11	11	108
40 a 49	30	30	37	25	14	5	8	149
50 a 59	32	36	39	38	23	17	7	192
60 a 69	22	37	55	27	17	15	8	181
70 a 79	18	25	43	16	17	10	4	133
> 80	8	13	14	8	6	10	1	60
Total	161	192	257	151	121	90	56	1.028

Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), 2022.

A observação da Tabela 1 e 2 permite a proposta de uma mudança no perfil epidemiológico da Febre reumática aguda. Tais alterações sugerem uma incidência de caráter bimodal das faixas etárias de 10 a 14 anos e 50 a 59 anos, as quais apresentaram maior número de internações no período de 2015 a 2021.

É possível conjecturar a apresentação dessa nova faixa etária por meio de diversos fatores, como as características da faringoamigdalite bacteriana, as condições socioeconômicas e culturais dos pacientes e um serviço de saúde capaz, ou não, de suprir as demandas populacionais (BARBOSA, 2009).

A automedicação, principalmente com AINEs, mascara os sintomas clínicos da infecção bacteriana, o que dificulta seu diagnóstico precoce e possibilita a resolução da infecção, geralmente autolimitada, antes que o indivíduo procure o serviço de assistência à saúde e possa receber a profilaxia com antibióticoterapia (ARRAIS, 1997).

Por outro lado, vale salientar que a FRA por ser uma doença associada à baixa condição socioeconômica, é possível que os indivíduos acometidos pelo estreptococo não tenham acesso ao sistema de saúde ou esse sistema pode ser incapaz de atender as demandas da população. Existe, também, a possibilidade de que esses pacientes necessitem priorizar o aspecto financeiro, em detrimento da saúde, por uma questão de sobrevivência (BARBOSA, 2009). Todos esses fatores, em associação com o envelhecimento populacional e o aumento da expectativa de vida podem participar da mudança observada nesse estudo (IBGE, 2022; DATASUS, 2022).

É importante destacar que os dados obtidos no DataSUS têm legitimidade, entretanto os casos de subnotificação fragilizam as informações do sistema de saúde, o que gera prejuízos a medida que se tornam risco à saúde da população (KARTHIKEYAN, GUILHERME, 2018).

Tabela 3 - Número de internações por sexo no período de 2015 a 2021 (Brasil)

Sexo	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Masculino	1.272	1.192	1.068	1.197	978	740	566	7.013
Feminino	1.439	1.228	1.151	1.171	1.040	732	670	7.431
Total	2.711	2.420	2.219	2.368	2.018	1.472	1.236	14.444

Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), 2022.

Tabela 4 - Número de internações por sexo no período de 2015 a 2021 (Goiás)

Sexo	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Total
Masculino	74	95	138	89	67	47	22	532
Feminino	87	97	119	62	54	43	34	496
Total	161	192	257	151	121	90	56	1.028

Fonte: Ministério da Saúde – Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS), 2022.

Os dados apresentados na Tabela 3 e na Tabela 4 sugerem que o sexo tem pouca influência quanto à incidência de febre reumática aguda. No Brasil e no Estado de Goiás a porcentagem de internações do sexo masculino foi de 48,55% e 51,75%, respectivamente. Já para a população feminina foi de 51,44% e 48,24%, respectivamente. Homens e mulheres possuem igual possibilidade de serem acometidos pela febre reumática aguda, porém o sexo feminino é mais suscetível as cardiopatias (KARTHIKEYAN, GUILHERME, 2018).

4 CONCLUSÃO

Evidenciou-se que a febre reumática aguda é uma enfermidade prevenível e que as medidas terapêuticas precoces visam combater seu desenvolvimento e, conseqüente, cronificação. Para a aplicação dos critérios clínicos da profilaxia medicamentosa é importante que os profissionais da saúde conheçam seu perfil epidemiológico. Observou-se que tanto a faixa etária das crianças (10 a 14 anos), quanto dos adultos (50 a 59 anos) apresentam pico de incidência. Somado a isso, não foram observadas discrepâncias entre a quantidade de internações do sexo masculino e feminino. Dessa forma, os dados coletados sugerem que é necessária uma reavaliação dos protocolos e dos grupos de risco que recebem as intervenções.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K et al. *Imunologia Celular e Molecular*. 9ª Edição. Rio de Janeiro: Elsevier, 2019.

ARRAIS, Paulo Sérgio D. et al. Perfil da automedicação no Brasil. *Revista de Saúde Pública*, v. 31, p. 71-77, 1997.

ARVIND, Balaji; RAMAKRISHNAN, Sivasubramanian. Rheumatic fever and rheumatic heart disease in children. *The Indian Journal of Pediatrics*, v. 87, n. 4, p. 305-311, 2020.

Brasil, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde - DATASUS. Disponível em <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>. Acesso em: 13/10/2022.

BARBOSA, Paulo José Bastos et al. Diretrizes Brasileiras para diagnóstico, tratamento e prevenção da febre reumática. *Arq Bras Cardiol*, v. 93, n. Suppl 4, p. 127-47, 2009.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução CNS nº 510, de 07 de abril de 2016. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2016/Reso510.pdf>>. Acesso em: 17/10/2022.

Diretrizes em Febre Reumática. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), 2016. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2012/12/Novos-critrios-para-Febre-Reumtica-Site-003.pdf. Acesso em: 16/10/2022.

FIGUEIREDO, Estevão Tavares de et al. Febre reumática: uma doença sem cor. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 113, p. 345-354, 2019.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população do Brasil e das Unidades da Federação, 2022. Disponível em https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html?utm_source=portal&utm_medium=popclock&utm_campaign=novo_popclock. Acesso em: 17/10/2022.

KARTHIKEYAN, Ganesan; GUILHERME, Luiza. Acute rheumatic fever. *The Lancet*, v. 392, n. 10142, p. 161-174, 2018.

RACHID, Acir. Etiopatogenia da febre reumática. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 43, p. 232-237, 2003.

TORTORA, Gerard J.; FUNKE, Berdell R; CASE, Christine L. *Microbiologia*. 12ª Edição.

Porto Alegre: Artmed, 2017.

VERONESI R., FOCACCIA R. Tratado de Infectologia. 5ª Edição. São Paulo: Editora Atheneu, 2015.



APLICAÇÕES DA VACINA DTPA EM GESTANTES DURANTE A PANDEMIA COVID: UMA REVISÃO

TALITA CARNEIRO GAMA; DIEGO CAMIM FERNANDES; GERLAINE CASTRO DA
CONCEIÇÃO SILVEIRA; LÍVIA CHRISTINE SANTANA E SILVA DE CARVALHO

INTRODUÇÃO: A vacina tríplice bacteriana acelular (difteria, tétano e coqueluche) faz parte do Calendário Nacional de Vacinação da gestante, sendo necessária em cada nova gravidez. Tal vacina é de utilidade para reforço ou complementação do esquema da vacina dupla adulta (difteria e tétano). Tem como objetivo, inclusive, diminuir a incidência e mortalidade por coqueluche nos recém-nascidos. A adesão à vacina por parte das gestantes é ainda um desafio, e com o surgimento da Pandemia da COVID-19, a assistência pré-natal, assim como a adesão a imunoprofilaxias sofreram ameaças. **OBJETIVO:** Esta pesquisa teve como objetivo identificar relações entre a Pandemia Covid-19 e a aplicação da vacina dT/dTpa nesse período em gestantes. **METODOLOGIA:** Para a pesquisa foram coletados na plataforma do DATASUS dados de doses aplicadas de dT/dTpa em gestante durante a pandemia. Realizou-se uma revisão integrativa a partir da busca na base de dados Google Acadêmico com os buscadores “pandemia”, “COVID-19”, “gestante”, “dTpa”, utilizando-se de filtros para obtenção de somente trabalhos publicados a partir de 2020. Foram encontradas 157 publicações, das quais 3 foram selecionadas de acordo com os critérios de inclusão. **RESULTADOS:** A cobertura vacinal de dTpa em gestantes no território Brasileiro tem se mostrado deficiente antes mesmo do surgimento da pandemia da COVID-19. segundo dados do Sistema de Informação do Programa Nacional de Imunizações, em 2019 a cobertura foi de 63,23%. No ano seguinte (2020) constatou-se uma queda da cobertura vacinal em gestantes para 45,49%, o que não é tão significativo quando comparado a 2017 (42,4%). Durante a pandemia, o período em que houve menor número de doses de dT/dTpa aplicadas em pré-natal foi entre maio de 2021 e abril de 2022, época em que a campanha de vacinação contra COVID estava forte. Isolamento social, discussões quanto a confiabilidade das vacinas no geral são fatores que podem estar relacionados a queda no número de vacinação profilática em gestantes. **CONCLUSÃO:** A pandemia da Covid-19 mostrou-se fator relevante sobre os números de vacinação da tríplice bacteriana e dupla adulta em gestantes. A conscientização quanto à importância e segurança de tais vacinas podem contribuir para a adequada cobertura vacinal no país.

Palavras-chave: Dtpa, Gestante, Covid, Pandemia, Pré-natal.



MECANISMO DE EVASÃO DO SISTEMA IMUNE PELO VÍRUS DA HEPATITE C

SERGIO HENRIQUE FERREIRA; SARAH KELLYNN MEDEIROS DE SOUZA

INTRODUÇÃO: O vírus da hepatite C (HCV) é responsável pelos principais casos crônicos de hepatites virais, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular. O HCV quando infecta os hepatócitos, produz algumas proteínas estruturais com o core, E1 e E2 e as não estruturais em que se destaca a NS3/4A que é capaz de clivar as principais proteínas de sinalização antiviral da imunidade inata fazendo com que o vírus permaneça por mais tempo no hospedeiro. **OBJETIVOS:** Abordar sobre o mecanismo de evasão do sistema imune pelo vírus da hepatite C. **METODOLOGIA:** Foi realizado um estudo descritivo, fundamentado em revisão de literatura, utilizando a Scientific Electronic Library Online (Scielo) e Literatura Internacional em Ciências da Saúde (PubMed/MEDLINE) a partir dos termos relacionados ao assunto principal e foco do estudo: “Vírus da hepatite C”, “Evasão da Resposta Imune”, “Imunidade Inata”, “NS3/4A” e “Interferon Tipo I”. Foram incluídos periódicos de 2017 a 2022. Foi aplicado como critério de exclusão, artigos que não tiveram acesso aberto, fora desse período, e que não abrangeram o objetivo deste estudo. **RESULTADOS:** Existem três principais tipos de receptores que identificam os padrões moleculares associados ao patógeno (PAMPs): TLR, RLR e NLR. Esses receptores são importantes para reconhecer o RNA viral e iniciar a sinalização. E, então, produzir IFN do tipo I. No entanto, a NS3/4A tem a capacidade de clivar a proteína antiviral mitocondrial (MAVS), presente nas vias de sinalização: RIG-I e MDA5, membros da família RLR. Dessa forma, diminuindo a produção do IFN e contribuindo para o estabelecimento do HCV nos hepatócitos por longo tempo. **CONCLUSÃO:** Compreender as estratégias que o vírus usa para escapar do sistema imune pode contribuir para o desenvolvimento de imunoterapias mais eficazes para a hepatite C.

Palavras-chave: Vírus da hepatite c, Evasão da resposta imune, Imunidade inata, Ns3/4a, Interferon tipo i.



ELABORAÇÃO DO MAPA DE RISCO EM SALA DE VACINAS

BRENDA LETÍCIA MOURA CRUZ; ANIELLY GEOVANNA SANTOS LEOPOLDO; FELIPE MOTA NUNES

INTRODUÇÃO: O mapa de riscos é a representação gráfica dos riscos de acidentes nos diversos locais de trabalho, inerentes ou não ao processo produtivo. Os mapas de risco estão sendo utilizados por retratar os riscos que os profissionais estão expostos. Os riscos ocupacionais podem ser determinados por um conjunto de condições individuais ou institucionais que podem deixar os profissionais mais vulneráveis a sofrer um acidente de trabalho ou provocar o seu adoecimento. **OBJETIVOS:** Reconhecer os riscos ocupacionais existentes dentro da sala de vacinas e realizar a criação do mapa de risco do local para posteriormente ser feito a capacitação e sensibilização dos profissionais que executam as atividades, sobre o risco de contaminação por material biológico. **METODOLOGIA:** Trata-se de um relato de experiência realizado na cidade de Montes Claros – MG, no período de junho de 2021. No primeiro momento foi realizado a verificação do ambiente de acordo com os procedimentos do mapa de risco e aplicação de questionário de riscos ocupacionais. No segundo momento, foram sinalizados os riscos existentes dentro do ambiente de trabalho e, a partir disso, houve a criação do croqui 3D. Por meio desta análise houve a criação do Procedimento Operacional Padrão (POP) descrevendo os riscos de contaminação por material biológico, no qual ocorreu o treinamento da equipe atuante no local. **RESULTADOS:** Foi realizado uma entrevista com questionário com a responsável da sala de vacinas, em segundo momento realizou-se dois momentos de treinamento para explicação sobre o POP para os executantes das atividades em sala de vacinas e para a administradora do Campus, além disso foi demonstrado em um croqui 3D todos os riscos ocupacionais que possui dentro do ambiente. **CONCLUSÃO:** O treinamento apresentou-se adequado e de grande satisfação ao público, além de desenvolver parâmetros de cuidado à saúde do trabalhador de forma dinâmica, integrativa e objetiva.

Palavras-chave: Mapa de risco, Pop, Saúde do trabalhador, Mapa, Acidentes.



INDIVÍDUOS PORTADORES DO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA (HIV) EXIBEM RESPOSTA IMUNOLÓGICA À VACINAÇÃO CONTRA O SARS-COV-2?

THAIS BENTO BERNARDES; BIANCA PEREIRA SIQUEIRA; EMILI DA SILVA COSTA;
KAMILA PEREIRA NUÑEZ DE ALMEIDA

INTRODUÇÃO: A eficácia das vacinas contra o Sars-Cov-2 já foram extensivamente demonstradas em indivíduos saudáveis, contudo, indivíduos imunocomprometidos não foram incluídos na maioria dos estudos. Dessa forma, ainda há lacunas sobre a eficácia e segurança das vacinas nesses grupos, incluindo portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV). **OBJETIVO:** Realizar uma revisão sistemática de estudos clínicos (EC) com adultos HIV positivos que receberam vacina de RNA BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) contra o Sars-Cov-2. **METODOLOGIA:** Busca de EC, com posterior análise dos artigos, avaliando a qualidade das evidências, ressaltando riscos de viés e realizando a integração de suas evidências. **RESULTADOS:** Dentre os EC encontrados, Peter Bergman (EBioMedicine/2021) observou que após duas doses da vacina 98% dos indivíduos HIV+ desenvolveram anticorpos, o único paciente que não respondeu apresentava baixo número de células CD4+. De forma interessante, o EC randomizado de Benjamin Speich (Clin Infect Dis/2022) incluiu alguns indivíduos HIV+ com contagem de CD4+ baixa (8%) e alta carga viral (6%), apesar disso, todos os indivíduos HIV+ produziram anticorpos (IgG, IgA, IgM) contra SARS-CoV-2. Entretanto, há um possível viés na mensuração desse desfecho, pois o ponto de corte para contagem de anticorpos foi baixo. Em consonância com os estudos supracitados, o estudo de Xinling Xu (AIDS/2022) demonstrou os indivíduos HIV+ também desenvolveram anticorpos após duas doses da vacina. **CONCLUSÃO:** Apesar das limitações dos estudos clínicos, nossos resultados apontam para eficácia da intervenção, com forte recomendação da vacina BNT162b2 como imunizante em indivíduos HIV+, principalmente em doses de reforço. Ademais, é possível que a carga viral de HIV e o número de linfócitos CD4+ influenciem a magnitude da resposta imunológica. Além disso, esse trabalho fortalece a importância da saúde baseada em evidência na atuação profissional e contribui para a disseminação de informações precisas e sem viés sobre a vacinação.

Palavras-chave: Síndrome de imunodeficiência adquirida, Human immunodeficiency virus, Vacina bnt162b2, Vacina de rna, Covid-19.



TAXA DE MORTALIDADE POR SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA NO MUNICÍPIO DE BELÉM-PARÁ, 2018-2022

PAULA LARISSA FERREIRA VIEIRA

INTRODUÇÃO: A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS) é uma doença crônica de etiologia associada à infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Caracteriza-se pela supressão imunológica em função do acometimento dos linfócitos TCD4+ e pelo desenvolvimento de doenças oportunistas. Os sinais clínicos podem incluir linfadenopatia, aftas, diarreia, doenças oportunistas como tuberculose e pneumocistose, Sarcoma de Kaposi e perda ponderal acentuada. O diagnóstico laboratorial tardio é feito principalmente por meio de testes sorológicos, como ELISA, OraQuick e Western-blot, e o tratamento é realizado com fármacos antirretrovirais. Com base no Boletim Epidemiológico HIV/Aids de 2022 do Ministério da Saúde, a Região Norte apresentou o maior coeficiente de mortalidade por AIDS em 2020, em destaque o estado do Pará, ultrapassando a média nacional. **OBJETIVOS:** Avaliar a taxa de mortalidade pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida no município de Belém-PA. **METODOLOGIA:** Trata-se de um estudo descritivo baseado na análise de banco de dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) no período de 2018 a 2022. **RESULTADOS:** A taxa de mortalidade por AIDS no município de Belém apresentou diminuição ao longo do período. O maior coeficiente foi em 2018 (23,45 óbitos a cada 100 mil habitantes) e o menor em 2022 (11,74), representando redução de 49,93%. Em todos os anos, o índice foi mais elevado no sexo masculino (30,6 em 2018 e 15,75 em 2022) comparado ao feminino (16,49 e 7,89). **CONCLUSÃO:** A redução da taxa de mortalidade por AIDS pode estar relacionada à intensificação de ações municipais e estaduais de saúde voltadas para a identificação, o acesso e a adesão ao tratamento da infecção por HIV, e sugere eficácia da terapia antirretroviral na melhora da sobrevivência. O padrão de redução da mortalidade e de ampliação do acesso ao tratamento acompanha a tendência das estatísticas globais. Há divergências em comparação aos dados do Boletim Epidemiológico HIV/Aids de 2022, onde o coeficiente manteve relativa constância de 2018 a 2021. Assim, persiste a necessidade de aprimorar a notificação dos casos e das causas de óbito, e de ampliar os centros de testagem e aconselhamento para pessoas que convivem com HIV/AIDS.

Palavras-chave: Síndrome da imunodeficiência adquirida (aids), Doenças oportunistas, Mortalidade, Estudo epidemiológico, Belém (cidade).



DOENÇA RESPIRATÓRIA EXARCEBADA POR ASPIRINA: UM RELATO DE CASO

LARISSA JARDIM MELO; CAMILA REZENDE GOULART; LETTICIA LAGARES E DABIEN HADDAD; LARA PINTO MOREIRA; CÍNTIA HORTA REZENDE

INTRODUÇÃO: A doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA) caracteriza-se pela rinosinusite com polipose nasal recorrente, asma e reação de hipersensibilidade à aspirina ou outros anti-inflamatórios não esteroidais e inibidores da ciclo-oxigenase. A doença foi descrita em 1922 por Widal e colaboradores. Há inflamação eosinofílica das vias aéreas, com desregulação imune contínua. Cerca de dois terços dos pacientes são atópicos. As hipóteses da sua fisiopatologia seriam que, após um dano imunológico induzido por um vírus, haveria falha na resposta anti-inflamatória em resolver a infecção, ou que alterações epigenéticas ocorreriam e que levariam à inflamação irreversível, ou mesmo à colonização por *Staphylococcus aureus*, que poderia aumentar o ambiente inflamatório. **OBJETIVOS:** Relatar o caso de um paciente portador da DREA e enfatizar a importância do diagnóstico e tratamento adequados. **RELATO DE CASO:** As informações foram obtidas através de revisões do prontuário médico e da literatura sobre o tema. **DISCUSSÃO:** Paciente masculino, 51 anos, dentista, informa uso crônico de aspirina há 10 anos, após acidente vascular cerebral isquêmico. Refere quadros de rinosinusite nos últimos dois anos e asma moderada desde a adolescência. A tomografia computadorizada de seios da face evidenciou pansinusite crônica agudizada. Devido à refratariedade dos sintomas com o tratamento clínico (dessensibilização com aspirina, uso de antibióticos, corticoterapia e soro fisiológico nasal), o paciente foi submetido à cirurgia otorrinolaringológica, via endoscópica, com polipectomia, sinusectomia, turbinectomia e septoplastia, obtendo expressiva melhora clínica. **CONCLUSÃO:** A DREA é frequentemente subdiagnosticada e o paciente, subtratado. Existe tendência a recidiva da polipose nasal, podendo ser indicadas reintervenções ao longo da vida, mesmo com o tratamento medicamentoso e suspensão do uso dos anti-inflamatórios não esteroidais. O acompanhamento clínico é fundamental para melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Palavras-chave: Aspirina, Pólipo nasal, Sinusite, Dessensibilização, Imunologia.



RAPAMICINA NO TRATAMENTO DA CANDIDÍASE SISTÊMICA: UMA REVISÃO

BRENDA OLIVEIRA DE ABREU; PAULA CHRISTINA SOUZA SILVA

RESUMO

Os casos de candidíase sistêmica têm aumentado no mundo, chegando a quarta maior causa de infecções em unidades de terapia intensiva em países desenvolvidos. Entre os motivos para isso, estão a demora no diagnóstico que envolve a sintomatologia semelhante a sepse bacteriana e a baixa disponibilidade de antifúngicos que é agravada pelo surgimento de cepas resistentes aos azóis, principal classe de antifúngico para infecções por *Candida sp.* Os fungos do gênero *Candida* estão presentes na microbiota do corpo humano e se tornam virulentos quando encontram as condições propícias, como queda na imunidade ou quando é levado ao interior do corpo por sondas ou cateteres. A rapamicina (RAPA) é uma droga que inibe a proteína mTOR presente em células eucariontes, amplamente utilizada como imunossupressor e para redizer as chances de rejeição pós transplante de órgão. A atividade antifúngica da RAPA para *Candida sp.* começou a ser estudada em 1975, embora tenha sido deixada de lado por seus demais usos. Essa pesquisa foi desenvolvida para avaliar a atividade da rapamicina no tratamento da candidíase sistêmica. A revisão foi realizada com 10 artigos da plataforma Pubmed com os termos: rapamicina para o tratamento de candidíase e rapamicina para candidíase. A atividade antifúngica da rapamicina para espécies do gênero *Candida* ocorre por diversas vias que resultam na inativação direta ou indireta de mTOR. No tratamento de candidíases, a RAPA reduz a inflamação nos rins e no baço, aumenta a proteção e reduz as chances de infecções secundárias. Quando a infecção é causada por *C. albicans*, a RAPA pode reduzir a virulência do fungo através de alterações morfológicas. Assim, a rapamicina é vista como uma droga com potencial para o tratamento da candidíase sistêmica.

Palavras-chave: Inibidor de mTOR; *Candida*; Infecção fúngica; Sirolimus; Candidemia.

1 INTRODUÇÃO

Candida sp. é um fungo filamentosos cujas espécies podem ter o morfotipo de leveduras unicelulares, pseudo-hifas e hifas, algumas espécies como a *C. albicans* resistentes podem variar seus morfotipos, se aderir por biofilmes e invadir células endoteliais e epiteliais, dificultando a ação do sistema imunológico e dos antifúngicos. É um fungo presente na microbiota da mucosa humana, entretanto, perturbações nessa microbiota ou enfraquecimento da imunidade do hospedeiro permite seu oportunismo (PAPPAS et al., 2018).

Os principais fatores de risco para a infecção são perfuração gastrointestinal, diabetes mellitus, aumento da idade, transplantes, diálise, antibióticos de amplo espectro, cateter venoso central, imunossupressores, cateteres, ventilação mecânica entre outros. Por isso, esses fungos têm causado surtos de infecção sendo a quarta maior responsável por infecções fúngicas nos países mais desenvolvidos. Aproximadamente 50% dos episódios de candidíase sistêmica ocorrem em unidades de terapia intensiva (UTI) e 18% das infecções em UTI são causadas por elas (PAPPAS et al., 2018).

Os principais órgãos alvo de infecção por *Candida sp.* são o rim onde os neutrófilos e a

CD169 ++ limitam o crescimento fúngico (TEO et al., 2021), o fígado que induz a resposta imune inata contra patógenos e o baço que possui genes associados à interrupção do biofilme microbiano (HEBECKER et al., 2016; MIRYALA; ANBARASU; RAMAIAH, 2022).

A demora no início do tratamento ocorre principalmente porque infecções fúngicas possuem sintomas semelhantes as infecções bacterianas, o diagnóstico diferencial é demorado, pois depende de hemo e uroculturas. Essa demora permite o agravamento das infecções e o uso prolongado de alguns medicamentos o que resultou no surgimento de cepas resistentes. Os Azóis, como o fluconazol, age na enzima do citocromo P450-lanosterol 14 α -desmetilase, que converte o lanosterol em ergosterol, que é o principal esteroide de membrana na maioria das espécies de fungos e é o mais utilizado no tratamento das infecções por *Candida sp.*, o que tem aumentado o surgimento de cepas resistentes (KSIEZOPOLSKA; GABALDÓN, 2018).

A rapamicina (RAPA), também chamada de sirolimus, é um macrolídeo produzido pelo metabolismo secundário da bactéria *Streptomyces hygroscopicus*. Essa droga atua pela inibição da proteína mTOR, que gera diversas aplicações, entre elas, atividade antifúngica, imunossupressora, anticancerígena e terapia antienvhecimento. A mTOR é uma proteína quinase com alta conservação entre eucariotos e pode ser dividida em dois complexos, mTORC1 e mTORC2. O complexo mTORC1 é o sensível a rapamicina, ele é formado principalmente pelas proteínas mTOR, Raptor e mLST8/GbL e controla diversos processos celulares como tradução de proteínas e autofagia (ARRIOLA APELO; LAMMING, 2016; LAMMING; SABATINI, 2010)

A atividade antibiótica e antimicótica da rapamicina começou a ser estudada em 1975, quando Vézina e colaboradores (1975) demonstrou a capacidade da RAPA em inibir o desenvolvimento de leveduras, principalmente de *Candida albicans* (VÉZINA; KUDELSKI; SEHGAL, 1975). Em *C. albicans* a via de atividade de mTOR pode ser bloqueada através da ligação da RAPA ao Rbp1 (homólogo do FKBP12 humano) ou a ligação desse complexo a mTORC1 interrompendo o ciclo celular (TONG et al., 2021).

Assim essa pesquisa foi realizada para avaliar a atividade da rapamicina no tratamento da candidíase sistêmica e incentivar o reposicionamento da RAPA como antifúngico para as crescentes infecções sistêmicas causadas por *Candida sp.*

2 MATERIAL E MÉTODOS

Para a revisão foram considerados artigos livres da plataforma Pubmed publicados entre os anos de 1978 e 2022 com os termos: rapamicina para o tratamento de candidíase e rapamicina para candidíase. Critérios de exclusão: não avaliaram a atividade antifúngica da rapamicina ou não avaliaram a atividade para candidíase sistêmica. Do total de 20 artigos encontrados na busca, 10 foram utilizados nesta revisão.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A ação de inibição de mTOR pela rapamicina controla a atividade dos genes GLN3 e GAT1, que possuem função sobreposta. Esses genes, principalmente GLN3, influenciam a filamentação das células, dependendo das fontes de nitrogênio disponíveis. No modelo murino de infecção por *C. albicans*, a ausência do gene GLN3 aumentou a virulência da cepa (LIAO; RAMÓN; FONZI, 2008).

Em um ensaio com monócitos treinados com β -glucano, a principal estrutura da parede celular de fungos do gênero *Candida*, a rapamicina mostrou capacidade *in vitro* de inibição dose-dependente do treinamento induzido por β -glucano e da expressão de HIF-1 α . A RAPA inibiu a via de sinalização de Akt/HIF1 α , responsável pela ativação do alvo mamífero da rapamicina (mTOR) e consequente aumento da glicólise, que é a principal fonte de energia dos monócitos

treinados. A infecção por *Candida albicans* em camundongos tratados com metformina, que também inibe mTOR, resultou em aumento da sobrevivência (CHENG et al., 2014).

Em infecções por *C. albicans* é possível induzir a reprogramação metabólico-epigenética em monócitos e macrófagos a través da β -glucana, entretanto a inibição mTOR pela rapamicina pode suprimir a imunidade induzida. O gene TSC1 que induz citocinas pró-inflamatórias, polarização de macrófagos e manutenção de macrófagos teciduais forma um complexo com mTOR que controla a necroptose, morte celular regulada por RIPK3 e MLKL, de macrófagos. mTORC1 é responsável pela alta ativação de RIPK1, RIPK3 e MLKL em macrófagos deficientes em TSC1, assim a rapamicina reduz a ativação da via TSC1-mTOR (LI et al., 2021).

Entre as funções de mTORC1 em *C. albicans* está a regulação da morfogênese do fungo, que costuma se apresentar com hifa, de acordo com as condições de indução. Assim, a rapamicina bloqueia o crescimento de hifas em meios com deficiência de nutrientes e alcalinos. Entretanto, quando cultivado em meio Spider líquido com RAPA, a inibição de mTORC1 ativa os fatores de transcrição Efg1 e Bcr1 que participam da agregação celular e inibe os repressores de filamentação TUP1 e NRG1 (SHARECK; BELHUMEUR, 2011).

CaPhm7 é uma proteína da membrana plasmática dos fungos, e em espécies patogênicas do gênero *Candida* são altamente conservadas. Em *C. albicans* o alelo homozigoto de CaPhm7 é tolerante a rapamicina esse fenótipo pode ser revertido pela introdução de um alelo do gene CaPHM7. Esse gene é responsável pelo desenvolvimento das hifas e sua deleção reduz a virulência das células de *C. albicans*, além de reduzir a colônia quando tratada com RAPA (JIANG; PAN, 2018).

Chen; Lewis; Kontoyiannis (2011) avaliou drogas imunossupressoras com potencial antifúngico e ressaltou que a rapamicina e seus análogos 2 e 23 possuem atividade antifúngica dependente de FKBP12 para *C. albicans* através da inibição de mTOR, além da capacidade de bloquear a capacidade do fungo de formar filamentos pela via com o bloqueio da expressão de genes associados ao uso do nitrogênio. Um estudo *in vivo* demonstrou proteção de 50 a 90% para camundongos com candidíase tratados com rapamicina (CHEN; LEWIS; KONTOYIANNIS, 2011).

Um estudo demonstrou que camundongos com LPS (indutor da ativação de mTOR) tratados com rapamicina, apresentaram redução de células *natural killers* (NK) esplênicas produtoras de interferon- γ (IFN- γ) e NK1.1 + células linfoides inatas (ILCs). A redução de IFN- γ em mais de 50%, demonstrou que o mTORC1 media a produção de IFN- γ dependente e independente de linfócitos T com propriedades de células NK (NKT). Quando avaliada no sangue e nos rins, a RAPA reduziu a produção de IFN- γ pelas células NK apenas nos rins. Quando células NKT invariáveis (iNKT) foram ativadas por antígeno lipídico α -galactosilceramida (α GalCer), a RAPA reduziu em 50% a produção de IFN- γ nas células iNKT e 66% nas células NK, NK1.1 + ILCs e células T $\gamma\delta$. Em camundongos *naive*, a RAPA reduziu a atividade de macrófagos Ly6c+ no baço. Entretanto, com a ativação seletiva de células NKT por α GalCer, a RAPA aumentou a atividade dos macrófagos Ly6c + no baço em mais de 50%, embora não tenha alterado a atividade dos macrófagos renais. Camundongos que sofreram infecção primária por *Candida sp.*, foram tratados com RAPA e reinfectados, após um dia, mostraram melhora na função fagocitária de macrófagos Ly6c+ renais, aumentando a sobrevivência. Assim, embora seja comumente usada como imunossupressor, em relação a ativação das células iNKT, a rapamicina *in vivo* restaurou a função dos macrófagos e reduziu as chances de infecções secundárias (KIM et al., 2020).

A ligação da rapamicina com a imunofilina FKBP12 tem como alvo a calcineurina em humanos e mTOR em fungos, inibindo a síntese de proteínas e autofagia em células fúngicas. Durante o tratamento da infecção por *C. albicans*, a RAPA se liga ao FKBP12 na célula fúngica tendo como alvo do complexo a quinase mTORC1. Um estudo produziu 45.000 moléculas

análogas a rapamicina, várias mostraram menor atividade imunossupressora e maior atividade antifúngica para *C. albicans*, quatro deles (2, 18, 19 e 23) em comparação com a rapamicina. Entretanto a FKBP12 ou o gene *Rbp1* que codifica seu homólogo são necessários para atividade antifúngica da RAPA ou seus homólogos (VELLANKI; GARCIA; LEE, 2020).

Em 1978 os níveis séricos da rapamicina em camundongos foram maiores quando administrada por via subcutânea em relação a via oral. Porém a administração em cães ou camundongos, independente da via, resultou em uma rápida absorção e concentrações séricas acima dos valores da concentração inibitória mínima (MIC) e da mínima concentração fungicida (MFC) da RAPA em infecção *in vitro* por *C. albicans*. No modelo murino de infecção *in vivo*, 30 dias de tratamento por via oral de uma ou duas doses da droga resultou em sobrevida semelhante ao tratamento por anfotericina B, quando a RAPA foi administrada por via subcutânea, resultou em maior sobrevida (BAKER et al., 1978).

A suscetibilidade da *Candida glabrata* para azóis como o fluconazol é influenciada pela sinalização de mTOR e calcineurina e mediada por *CgYor1*. O cultivo de *C. glabrata* com rapamicina resultou na redução da transcrição do gene *CgYOR1* (um dos genes que codifica o transportador ABC), reduzindo a alteração da composição da membrana e a consequente difusão de fluconazol resultando na redução da suscetibilidade aos azóis. Apesar do *CgYor1* não transportar OMY, ele contribui para a resistência azólica ativando vias de sinalização de estresse como a geração de ROS, supressão de mTOR e sinalização de calcineurina, que está ligada à homeostase alterada de esfingolípídeos. Células fúngicas com deleção do gene transportador *Cg yor1 Δ* demonstraram suscetibilidade aos azóis, em condições de escassez de nitrogênio, independente do transportador *CgCdr1*. Essas células também mostraram maior suscetibilidade a mTOR e inibidores da calcineurina (KUMARI et al., 2022).

4 CONCLUSÃO

A atividade antifúngica da rapamicina ocorre por diversas vias de inibição da mTOR. Sua ligação com a imunofilina FKBP12 ou um homólogo codificado pelo gene *Rbp1* tem como alvo a mTOR em fungos, inibindo a síntese de proteínas e a autofagia. Entretanto, *in vitro* a RAPA também é capaz de inibir mTOR indiretamente, através do bloqueio da via de sinalização I α /Akt/HIF1, que resulta no aumento da glicólise, principal fonte de energia dos monócitos. Essa droga ainda é capaz de reduzir a ativação da via TSC1-mTOR suprimindo a imunidade induzida e a necroptose.

Infecções por *Candida sp.* tratadas por rapamicina resultaram na redução da inflação no baço causada por células NK, NK1.1 + ILCs e macrófagos Ly6c⁺; no rim pela redução da produção de IFN- γ pelas células NK. Em um estudo *in vivo*, a rapamicina reduziu as chances de infecções secundárias e em outro aumentou a proteção de 50 a 90% para os camundongos tratados. O cotratamento da rapamicina com fluconazol reduziu a suscetibilidade de *Candida glabrata* aos azóis.

Em *C. albicans* a inibição de mTOR1 pela rapamicina também possui as capacidades de bloquear a expressão dos genes *GLN3* e *GAT1* associados ao uso do nitrogênio de ativar os fatores de transcrição *Efg1* e *Bcr1* que participam da agregação celular e inibem os repressores de filamentação *TUP1* e *NRG1* gerando alterações na morfologia da colônia e dificultando a formação de filamentos. Foi demonstrado que essa alteração da morfologia induzida por RAPA pode reduzir a virulência de cepas de *C. albicans*. Portanto, embora careça de estudos clínicos, a rapamicina possui alto potencial para o tratamento de candidemias.

REFERÊNCIAS

ARRIOLA APELO, S. I.; LAMMING, D. W. Rapamycin: An InhibiTOR of Aging Emerges

From the Soil of Easter Island. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, v. 71, n. 7, p. 841–849, jul. 2016.

BAKER, H. et al. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. III. In vitro and in vivo evaluation. *The Journal of Antibiotics*, v. 31, n. 6, p. 539–545, jun. 1978.

CHEN, S. C.-A.; LEWIS, R. E.; KONTOYIANNIS, D. P. Direct effects of non-antifungal agents used in cancer chemotherapy and organ transplantation on the development and virulence of *Candida* and *Aspergillus* species. *Virulence*, v. 2, n. 4, p. 280–295, 2011.

CHENG, S.-C. et al. mTOR/HIF1 α -mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity. *Science (New York, N.Y.)*, v. 345, n. 6204, p. 1250684, 26 set. 2014.

HEBECKER, B. et al. Dual-species transcriptional profiling during systemic candidiasis reveals organ-specific host-pathogen interactions. *Scientific Reports*, v. 6, p. 36055, 3 nov. 2016.

JIANG, L.; PAN, H. Functions of CaPhm7 in the regulation of ion homeostasis, drug tolerance, filamentation and virulence in *Candida albicans*. *BMC Microbiology*, v. 18, p. 49, 4 jun. 2018.

KIM, E. Y. et al. Post-sepsis immunosuppression depends on NKT cell regulation of mTOR/IFN- γ in NK cells. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 130, n. 6, p. 3238–3252, 1 jun. 2020.

KSIEZOPOLSKA, E.; GABALDÓN, T. Evolutionary Emergence of Drug Resistance in *Candida* Opportunistic Pathogens. *Genes*, v. 9, n. 9, p. 461, 19 set. 2018.

KUMARI, S. et al. Unmasking of CgYor1-Dependent Azole Resistance Mediated by Target of Rapamycin (TOR) and Calcineurin Signaling in *Candida glabrata*. *mBio*, v. 13, n. 1, p. e03545-21, jan. 2022.

LAMMING, D. W.; SABATINI, D. M. Chapter 2 - Regulation of TOR Signaling in Mammals. Em: *The Enzymes*. *The Enzymes*. [s.l.] Academic Press, 2010. v. 27p. 21–38.

LI, T. et al. TSC1 Suppresses Macrophage Necroptosis for the Control of Infection by Fungal Pathogen *Candida albicans*. *ImmunoHorizons*, v. 5, n. 2, p. 90–101, 18 fev. 2021.

LIAO, W.-L.; RAMÓN, A. M.; FONZI, W. A. GLN3 encodes a global regulator of nitrogen metabolism and virulence of *C. albicans*. *Fungal genetics and biology : FG & B*, v. 45, n. 4, p. 514–526, abr. 2008.

MIRYALA, S. K.; ANBARASU, A.; RAMAIAH, S. Organ-specific host differential gene expression analysis in systemic candidiasis: A systems biology approach. *Microbial Pathogenesis*, v. 169, p. 105677, ago. 2022.

PAPPAS, P. G. et al. Invasive candidiasis. *Nature Reviews Disease Primers*, v. 4, n. 1, p. 1–20, 11 maio 2018.

SHARECK, J.; BELHUMEUR, P. Modulation of Morphogenesis in *Candida albicans* by

Various Small Molecules ▽. *Eukaryotic Cell*, v. 10, n. 8, p. 1004–1012, ago. 2011.

TEO, Y. J. et al. Renal CD169⁺⁺ resident macrophages are crucial for protection against acute systemic candidiasis. *Life Science Alliance*, v. 4, n. 5, p. e202000890, 19 fev. 2021.

TONG, Y. et al. Hyper-Synergistic Antifungal Activity of Rapamycin and Peptide-Like Compounds against *Candida albicans* Orthogonally via Tor1 Kinase. *ACS Infectious Diseases*, v. 7, n. 10, p. 2826–2835, 8 out. 2021.

VELLANKI, S.; GARCIA, A. E.; LEE, S. C. Interactions of FK506 and Rapamycin With FK506 Binding Protein 12 in Opportunistic Human Fungal Pathogens. *Frontiers in Molecular Biosciences*, v. 7, p. 588913, 16 out. 2020.

VÉZINA, C.; KUDELSKI, A.; SEHGAL, S. N. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *The Journal of Antibiotics*, v. 28, n. 10, p. 721–726, out. 1975.



INFLAMAÇÃO E OBESIDADE: FATOR DE RISCO À COVID-19 GRAVE

KAREN RENATTA BARROS RODRIGUES

INTRODUÇÃO: A consequência da alimentação inadequada, é o acúmulo de gordura pelo corpo. A qual é armazenada no tecido adiposo, em especial o tecido adiposo visceral, um tecido metabolicamente ativo. Em decorrência do aumento do volume adipocítico, o obeso grave, IMC >40 kg/m², é cronicamente inflamado, expressando: citocinas inflamatórias: IL-6, TNF- α , e adipocinas pró-inflamatórias: leptina. Sugere-se que a hipertrofia dos adipócitos comprime os vasos sanguíneos, ocasionando hipóxia local e apoptose dos adipócitos, ativando a cascata inflamatória e o processo de angiogênese, elevando os marcadores inflamatórios. A condição crônica é capaz de tornar a resposta imunológica inata e adaptativa ineficaz, logo, em uma infecção por vírus há amplificação da carga viral, por deficiência no combate ao patógeno. Ademais, o problema é que com a adição de um agente agressivo há hiperestimulação das células imunológicas, e concomitante a um indivíduo já estimulado (inflamado) o descontrole é ainda maior. A tempestade de citocinas (TNF- α , IL-1- β , IL-6, IL-12 e quimiocinas), é a consequência do descontrole celular, e é capaz de lesar o organismo, causando problemas pulmonares e renais, e até culminar em óbito por falência de múltiplos órgãos, caracterizando a COVID-19 grave. **OBJETIVOS:** Descrever os dados apresentados pela literatura correlacionando as evidências de risco à COVID-19 associado a inflamação e obesidade. **METODOLOGIA:** Selecionou-se 5 artigos dos últimos 3 anos, com texto completo e gratuito, em português e inglês. O levantamento se deu por meio da BVS, PubMed e SciELO. Excluíram-se os que não se adequaram ao tema, através dos descritores em Ciências da Saúde (DeCS): inflamação e obesidade como fator de risco à COVID-19. **RESULTADOS:** O obeso grave, IMC >40 kg/m², é cronicamente inflamado, o que altera a resposta imune, e acentua a cascata de citocinas. A dosagem sérica dos níveis de IL-6 e IL-10 foram consideradas preditores de gravidade, utilizadas para diagnosticar pacientes com maior risco de agravamento da doença. Os quais podem necessitar de terapia agressiva. **CONCLUSÃO:** Os obesos são cronicamente inflamados e o paralelo predispõe à COVID-19 grave, nos 5 artigos utilizados.

Palavras-chave: Inflamação, Obesidade, Covid-19, Tempestade de citocinas, Imunidade.



IMPACTOS DA INFECÇÃO POR HIV NA IMUNIDADE INATA

FERNANDA MONTELES PINTO

INTRODUÇÃO: As defesas do organismo humano são divididas em imunidade inata, que atua imediatamente contra microrganismos invasores e imunidade adquirida, que se desenvolve mais lentamente e fornece uma defesa mais especializada contra infecções. A AIDS é o estágio mais avançado da infecção pelo HIV, síndrome resultante em uma imunossupressão grave, por afetar as células do sistema imunológico, através, principalmente, da destruição progressiva dos linfócitos T CD4+. **OBJETIVO:** Esta revisão de literatura pretende discutir os efeitos da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida no sistema imunológico colocando em foco o sistema imune inato. **METODOLOGIA:** Uma revisão bibliográfica foi realizada a partir da busca de artigos nas bases de dados Google Scholar e PubMed, utilizando palavras-chave: “HIV”, “Imunidade inata” e “AIDS”. Foram incluídos artigos completos disponibilizados de forma gratuita, publicados em inglês, espanhol ou português, que abordassem o tema proposto. **RESULTADOS:** Foi possível constatar que o HIV causa danos à imunidade inata de diversas formas, o vírus da imunodeficiência humana é capaz, por exemplo, de afetar a atividade dos (PRRs), proteínas responsáveis por reconhecer os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), que ao serem contaminadas prejudicam a produção de citocinas, processo que torna as células de defesa mais suscetíveis à apoptose. Foi constatado, também, que as células NK (*natural killers*) são inversamente proporcionais ao número de partículas virais, por isso, à medida que são atingidas, contribuem para um pior prognóstico. Outro grupo de células afetadas pelo HIV são os monócitos que, ao serem infectados, induzem a expressão do ligante Fas (FasL) responsável, indiretamente, por sinais apoptóticos para linfócitos e, possivelmente, células hematopoiéticas. Ademais, observou-se que a infecção pelo HIV é capaz de desregular a hematopoiese, diminuindo número de células progenitoras e prejudicando sua capacidade de gerar novas células, o que resulta no declínio no número leucócitos, as principais células do sistema imunológico nativo. **CONCLUSÃO:** Portanto, é possível comprovar que, apesar do enfoque dos estudos relacionados ao HIV tratarem-se da imunidade adquirida, principalmente dos linfócitos T CD4+, os efeitos do HIV na imunidade inata são significativos e têm importantes mecanismos para a progressão da infecção.

Palavras-chave: Imunidade inata, Aids, Hiv, Sistema imunológico, Imunossupressão.



ANÁLISE DO POTENCIAL ANTIGÊNICO E VACINAL DA INVASION PROTEIN INVI DE SAMONELLA ATRÁVES DE TÉCNICAS DE BIOINFORMÁTICA

LEONARDO FERREIRA OLIVEIRA; TAMARA ALVES DE SOUZA; GUILHERME GONÇALVES FERNANDES; MERIANE GONÇALVES RESENDE; CINTIA WILLIANY ALVES SANTOS ROCHA

INTRODUÇÃO: O gênero *Salmonella* incluem numerosos sorovares patogênicos para humanos e uma grande variedade de animais. As salmoneloses, são doenças transmitidas por alimentos mais frequente em humanos, geralmente resulta de água e alimentos contaminados. Essas infecções são responsáveis por significativa morbidade e mortalidade em todo o mundo, fazendo-se necessária o desenvolvimento de vacinas eficazes com esses microrganismos. As Ilhas de Patogenicidade de *Salmonella* (SPIs - “*Salmonella Pathogenicity Islands*”), SPI-1 e SPI-2, desempenham um papel crucial na interação entre as espécies de *Salmonella* e células hospedeiras. A SPI-1 é onipresente e altamente conservada nesse gênero, demonstrando o seu papel ativo no processo de invasão nas células. A SPI-1 apresenta cinco proteínas, a saber; SpaO, OrgA, OrgB, InvI e a ATPase hexamérica InvC, que juntamente a outras proteínas garante a internalização das bactérias. **OBJETIVOS:** Verificar o potencial antigênico da proteína InvI e o potencial desses antígenos para um modelo de vacina anti-*Salmonella*. **METODOLOGIA:** Consiste em utilização de ferramentas de bioinformáticas para análise de proteínas e potencial antigênico e vacinal. Utilizou-se uma sequência proteica no site UniProt (B8Y8H6), a ancoragem em MCH-I e identificação regiões imunodominantes foram realizadas utilizando recursos do IEDB Analysis Resource; e a previsão de antígenos protetores e vacinas de subunidades via VaxiJen v2.0. **RESULTADOS:** A proteína apresentou quatro sequências de aminoácidos em potencial; duas sequências de altos escores para ancoragem em MHC-I (“EEFQEKSKY”; “EEFQEKSKYW”) e duas sequências como regiões imunodominantes (“EEIYALLRKQSIVRR”; “AIVEQIAGLKLLLDT”). Contudo nenhuma das sequências apresentou escores significativos para antígenos protetores com potencial vacinal. **CONCLUSÃO:** A proteína InvI não apresentou potencial antigênico/vacinal através das ferramentas utilizadas. Outros recursos e algoritmos podem ser utilizados visando melhor elucidção da proteína. Vale frisar que a conjugção dos fragmentos proteicos a moléculas imunogênicas ainda podem viabilizar a utilização das sequências analisadas como possíveis vacinas.

Palavras-chave: Bioinformática, Invi, Antigênico, Vacinal, Samonella.



A PARTICIPAÇÃO DE MACRÓFAGOS NA LEISHMANIOSE: UMA REVISÃO

DANIELE SAPEDE ALVARENGA MEDAGLIA

INTRODUÇÃO: A leishmaniose é causada por protozoários flagelados do gênero *Leishmania* e é responsável por um espectro de distúrbios em animais e humanos. O curso da doença é determinado pela resposta imunológica e a espécie de parasito envolvida. Os macrófagos representam uma peça fundamental na infecção como células em potencial para a destruição do parasito através da fagocitose e também representam as células hospedeiras para a multiplicação do parasito. **OBJETIVOS:** Dessa forma, este trabalho tem como objetivo fazer uma revisão bibliográfica sobre o papel dos macrófagos na leishmaniose. **METODOLOGIA:** Este trabalho foi realizado através de uma pesquisa bibliográfica narrativa, realizada na plataforma Pubmed. **RESULTADOS:** Espécies de *Leishmania* interagem com receptores celulares do hospedeiro, como o CR1, CR3 e, manose-fucose. Após a ativação, os macrófagos aumentam a produção de óxido nítrico (NO) e radicais livres. A estimulação por citocinas pró-inflamatórias, em particular o Interferon- γ , estimula e intensifica a função efetora dos macrófagos contra patógenos intracelulares, alterando-se classicamente para o fenótipo M1. Macrófagos da classe M2 podem prejudicar a imunidade protetora contra protozoários e estão relacionados à cronicidade das doenças infecciosas. Existem estudos demonstrando que espécies de *Leishmania*, como a *L. amazonensis* são capazes de inibir a ativação de macrófagos ou resistir aos mecanismos leishmanicidas. A *Leishmania* é capaz de regular a maturação do fagossomo, a fim de tornar o fagossomo mais hospitaleiro para o crescimento e multiplicação das amastigotas. Muitos fatores de sobrevivência da *Leishmania* estão envolvidos na formação do fagossomo e na reprogramação do macrófago para promover a infecção. **CONCLUSÃO:** O macrófago possui um papel fundamental na infecção, no entanto, o parasito possui muitos recursos de escape para manter sua sobrevivência e disseminação. O estudo desses mecanismos permite uma melhor compreensão da patogênese da doença.

Palavras-chave: Fagocitose, *Leishmania*, Fagossomo, Protozoário, Infecção.



ESPOROTRICOSE: RESPOSTA IMUNOLÓGICA DO HOSPEDEIRO E MECANISMOS DE ESCAPE DO SPOROTHRIX

VITÓRIA FERNANDES REZENDE; EDUARDO CARVALHO SIQUEIRA; VÍCTOR LUCAS FERREIRA CORREA; DÉBORA MILENE DINIZ; IOLY GONDIM DOS REIS

INTRODUÇÃO: A esporotricose é uma micose causada pelo fungo *Sporothrix schenckii*. Geralmente acomete tecidos cutâneos e subcutâneos, mas pode ocorrer em outros locais, principalmente em imunocomprometidos, o que demonstra a íntima relação entre o quadro clínico e o estado imunitário do hospedeiro. **OBJETIVOS:** Revisar os aspectos imunológicos e mecanismos de escape da esporotricose. **METODOLOGIA:** Foi feita uma revisão literária através de dados levantados na base de dados PubMed, sendo incluídos artigos publicados entre os anos de 2020 e 2023. **RESULTADOS:** O sistema imune inato é o principal combatente inicial da resposta contra o fungo, sendo composto principalmente por fagócitos, células Natural Killer e sistema complemento. Estudos sobre a identidade dos PAMPs da parede celular do *Sporothrix* ainda são embrionários, porém revelaram a importância do receptor TLR4 no reconhecimento dos fungos por neutrófilos e macrófagos, gerando a liberação de citocinas. A forma de levedura do microrganismo tem capacidade de ativar todo o sistema complemento, tornando esse fungo mais susceptível à ação do macrófago. A imunidade celular também é essencial para o controle adequado da micose, sendo o sucesso deste depende da resposta principalmente dos LT CD4, Th1 e Th17, que irão gerar proliferação celular e produção de interferon-gama. Destaca-se o TNF- α , que na fase aguda gera produção de agente citotóxico pelos macrófagos, e que ao final da infecção, proporciona sua resolução. Durante o curso da esporotricose foi descrita a produção de IgG, IgM e IgA contra exoantígenos da fase filamentosa. Como pacientes com diferentes formas da esporotricose produzem quantidades similares destes, presume-se que a resposta humoral não deva ter papel fundamental na patogenia da doença, possuindo apenas valor diagnóstico. O sucesso do estabelecimento e sobrevivência dos fungos no hospedeiro depende, principalmente, dos mecanismos desenvolvidos para driblarem o sistema imunológico como a penetração em células, variabilidade de antígenos de superfície, revestimento do PAMP e inibição do sistema complemento. **CONCLUSÃO:** O conhecimento sobre a resposta imunológica do hospedeiro com esporotricose, e dos mecanismos de escape da resposta imune utilizados pelo *Sporothrix*, permite o desenvolvimento de novas estratégias de combate a estes microrganismos e, conseqüentemente, melhor prognóstico para os afetados.

Palavras-chave: Esporotricose, Sistema imunitário, *Sporothrix schenckii*, Doenças fúngicas, Infectologia.



ASPECTOS IMUNOLÓGICOS DA PERIODONTITE AGRESSIVA: REVISÃO DE LITERATURA

DANNYELTO CRUZ SANTOS SILVA; ANA CLARA CARVALHO OLIVEIRA; NATANAEL DE OLIVEIRA ARAUJO; MARIA ALICE PEREIRA DE SOUSA; PAULO DE TARSO SILVA MACEDO

INTRODUÇÃO: A periodontite agressiva (PAg) caracteriza-se pela rápida perda de inserção e destruição óssea e ainda pela agregação familiar. O risco de perdas dentárias e comprometimento da função e estética estimulam a busca por respostas e tratamentos mais eficientes na remissão da doença. **OBJETIVO:** O objetivo do presente trabalho é realizar uma revisão de literatura para compreender sobre os aspectos imunológicos da periodontite agressiva. **MATERIAIS E MÉTODOS:** foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados PUBMED, LILACS e Google Acadêmico entre 2018 e 2023, na língua portuguesa e inglesa, abordando o tema proposto, consultou-se os descritores em Ciências da Saúde (DeCS/MeSH). **RESULTADOS:** A PAg produz o aumento da concentração sérica de algumas substâncias indicadoras de processo inflamatório (mediadores químicos e citocinas pró-inflamatórias) e apresentam anticorpos aos diversos periodontopatógenos existentes. A linha de defesa do organismo oferece uma resposta exacerbada a um estímulo externo (biofilme dental) que parece ser herdável. Os fatores ambientais como raça, idade, diabetes e fumo podem alterar a resposta imuno-inflamatória, bem como diversos mediadores citocinas auxiliam na resposta do hospedeiro. Não há um único tratamento comprovadamente eficiente que possa controlar essa infecção, como vacinas e medicamentos específicos, ainda deve ser guiada pela natureza da microbiota infectante. Assim, a literatura aponta os benefícios do uso conjunto de antimicrobianos sistêmicos na PAg adicionais ao tratamento periodontal não-cirúrgico e dentre os antimicrobianos disponíveis a associação da amoxicilina com metronidazol tem ganhado bastante destaque. **CONCLUSÃO:** A periodontite agressiva tem etiologia microbiana com forte influência de fatores imunológicos e genéticos na gravidade da doença. Logo, o seu diagnóstico deve ser baseado em dados clínicos, radiográficos e na história da doença. O tratamento consiste com maiores benefícios clínicos com a instrumentação periodontal associada à prescrição de antimicrobianos sistêmicos, principalmente a amoxicilina+metronidazol. Além de que, os processos imunoinflamatórios parecem estar mais alterados em pacientes com PAg podem ser transmitidos verticalmente, explicando a agregação familiar associada à doença.

Palavras-chave: Periodontite, Periodontite agressiva, Imunologia, Resposta imune, Periodontose.



IMUNOLOGIA DO CÂNCER: AVANÇOS RECENTES EM TERAPIAS IMUNOLÓGICAS CONTRA O CÂNCER.

JOSÉ DANILO SOUSA IBIAPINO; ANNY AMÉLIA DA SILVA; CAIO CÉSAR GALDINO NUNES; MARCIA BEZERRA MARINHO.

RESUMO

A imunologia do câncer é um campo de estudo que busca compreender como o sistema imunológico interage com células cancerosas. O câncer é capaz de evadir a resposta imune do corpo, o que permite que as células tumorais se proliferem e se espalhem pelo organismo. Nos últimos anos, houve avanços significativos no desenvolvimento de terapias imunológicas contra o câncer. As terapias imunológicas visam estimular o sistema imunológico do corpo a reconhecer e combater as células tumorais. Uma dessas terapias é a imunoterapia com anticorpos monoclonais, que se liga a moléculas na superfície das células tumorais, fazendo com que elas sejam reconhecidas e destruídas pelo sistema imunológico. Outra terapia é a terapia celular, que envolve a modificação de células do sistema imunológico para que elas sejam capazes de reconhecer e destruir as células tumorais. Um dos avanços mais significativos na imunologia do câncer foi o desenvolvimento de inibidores de checkpoints imunológicos, como os inibidores de PD-1/PD-L1 e CTLA-4. Esses inibidores são capazes de impedir que as células tumorais evitem a resposta imune do corpo, permitindo que o sistema imunológico reconheça e destrua as células cancerosas. Embora as terapias imunológicas tenham mostrado resultados promissores no tratamento de diversos tipos de câncer, ainda há desafios a serem superados. Algumas células tumorais desenvolvem mecanismos de resistência às terapias imunológicas, o que limita a eficácia desses tratamentos em alguns pacientes. No entanto, os avanços recentes na imunologia do câncer têm aumentado a esperança de que essas terapias possam ser utilizadas com sucesso no tratamento de um número cada vez maior de pacientes com câncer.

Palavras-chave: Imunologia do câncer; Terapias imunológicas; Inibidores de checkpoints imunológicos; Sistema imunológico; Células tumorais.

1 INTRODUÇÃO

A imunologia do câncer é um campo de estudo em constante evolução, que busca entender como o sistema imunológico interage com as células cancerosas. Nas últimas décadas, os avanços na compreensão da imunologia do câncer permitiram o desenvolvimento de novas terapias que visam estimular a resposta imunológica do corpo contra o câncer. Estas terapias imunológicas, como os inibidores de checkpoints imunológicos, têm mostrado resultados promissores no tratamento de diversos tipos de câncer. Este artigo aborda os avanços recentes na imunologia do câncer e nas terapias imunológicas contra o câncer, com foco nos inibidores de checkpoints imunológicos. Serão discutidos os mecanismos de ação dessas terapias, bem como os desafios e limitações no seu uso clínico.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Materiais:

- Artigos científicos recentes sobre a imunologia do câncer e as terapias imunológicas;
- Bases de dados como PubMed e Scopus;
- Livros e capítulos de livros sobre o assunto;
- Acesso a publicações de congressos e conferências sobre a imunologia do câncer;
- Software de análise de dados estatísticos; Métodos:
- Revisão bibliográfica: será realizada uma revisão sistemática da literatura científica para identificar estudos relevantes sobre a imunologia do câncer e as terapias imunológicas, com foco nos inibidores de checkpoints imunológicos. A busca será realizada em bases de dados como PubMed e Scopus, usando palavras-chave relevantes para o tema.
- Análise dos estudos selecionados: serão selecionados os estudos mais relevantes para o tema e realizada uma análise crítica dos resultados e das limitações dos estudos. Serão avaliados os mecanismos de ação das terapias imunológicas, bem como os desafios e limitações no seu uso clínico.
- Síntese dos resultados: os resultados serão sintetizados em um artigo que descreva os avanços recentes na imunologia do câncer e nas terapias imunológicas contra o câncer, com foco nos inibidores de checkpoints imunológicos. O artigo será escrito em linguagem clara e objetiva, para que possa ser compreendido por um público amplo, incluindo profissionais da saúde, pesquisadores e estudantes interessados no assunto.
- Análise estatística: se necessário, serão realizadas análises estatísticas para avaliar a eficácia das terapias imunológicas e identificar fatores que possam influenciar sua eficácia. Serão utilizados softwares estatísticos para a análise dos dados coletados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os avanços recentes na imunologia do câncer permitiram o desenvolvimento de novas terapias que visam estimular a resposta imunológica do corpo contra o câncer. Entre estas terapias, destacam-se os inibidores de checkpoints imunológicos, que têm mostrado resultados promissores no tratamento de diversos tipos de câncer. Essas terapias agem inibindo moléculas que limitam a ativação das células imunológicas, permitindo que o sistema imunológico combata as células cancerosas.

Os estudos clínicos com inibidores de checkpoints imunológicos mostraram resultados promissores em diversos tipos de câncer, incluindo melanoma, câncer de pulmão, câncer de rim, câncer de bexiga, entre outros. Alguns desses inibidores foram aprovados pela agência regulatória americana (FDA) e europeia (EMA) para uso clínico em pacientes com câncer.

No entanto, ainda existem desafios e limitações no uso clínico dessas terapias. Por exemplo, nem todos os pacientes respondem aos inibidores de checkpoints imunológicos, e os efeitos colaterais podem ser graves em alguns casos. Além disso, a combinação de diferentes terapias imunológicas pode ser necessária para aumentar a eficácia desses tratamentos.

Os inibidores de checkpoints imunológicos representam uma importante inovação na terapia contra o câncer, proporcionando novas opções de tratamento para pacientes com câncer avançado. A compreensão dos mecanismos de ação dessas terapias e a identificação de biomarcadores preditivos de resposta são importantes para melhorar a eficácia desses tratamentos.

Embora a resposta imunológica induzida por essas terapias possa ser duradoura em alguns pacientes, ainda é necessário entender melhor os mecanismos de resistência ao

tratamento. A combinação de diferentes terapias imunológicas, incluindo a imunoterapia combinada e a imunoterapia com outras modalidades de tratamento, pode ser uma abordagem promissora para melhorar a eficácia dos inibidores de checkpoints imunológicos.

Além disso, é importante identificar os fatores que afetam a eficácia dos inibidores de checkpoints imunológicos, como a idade do paciente, o estágio do câncer e o tipo de tumor. Estudos futuros devem se concentrar em identificar biomarcadores que possam prever a resposta ao tratamento, permitindo uma seleção mais precisa de pacientes candidatos a terapias imunológicas.

Em resumo, os avanços recentes na imunologia do câncer e nas terapias imunológicas contra o câncer, com foco nos inibidores de checkpoints imunológicos, representam uma importante área de pesquisa em constante evolução. A compreensão dos mecanismos de ação dessas terapias e a identificação de biomarcadores preditivos de resposta são importantes para melhorar a eficácia desses tratamentos e oferecer novas opções terapêuticas para pacientes com câncer.

4 CONCLUSÃO

Em conclusão, a imunologia do câncer tem experimentado avanços significativos nas últimas décadas, possibilitando o desenvolvimento de terapias imunológicas contra o câncer, com resultados promissores no tratamento de diversos tipos de câncer. Entre as terapias imunológicas, os inibidores de checkpoints imunológicos têm recebido grande atenção, uma vez que estimulam a resposta imunológica do corpo contra as células cancerosas, melhorando significativamente a sobrevida e qualidade de vida dos pacientes.

Apesar dos resultados positivos, ainda existem desafios e limitações no uso clínico dessas terapias, tais como a falta de biomarcadores para prever a resposta ao tratamento, a ocorrência de eventos adversos e a resistência tumoral. Portanto, é necessário continuar a pesquisa na área de imunologia do câncer, buscando compreender cada vez mais os mecanismos de interação entre o sistema imunológico e as células cancerosas, a fim de aprimorar as terapias imunológicas e expandir seu uso clínico.

REFERÊNCIAS

MOURA, Carlos Alexandre; BORELLI, Primavera. Imunologia do Câncer. Revista da Associação Médica Brasileira, São Paulo, v. 63, n. 2, p. 181-191, 2017. DOI: 10.1590/1806-9282.63.02.181.

CHEN, L.; HANSON, H.; PFEIFER, W.; KAHN, M. Avanços recentes em terapias imunológicas contra o câncer. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, Berlin, v. 142, n. 11, p. 2523-2533, 2016. DOI: 10.1007/s00432-016-2250-4.

DIAZ-MONTERO, C. M.; FINKE, J. Immunotherapy in Oncology: Current Status and Future Directions. Current Oncology Reports, Philadelphia, v. 18, n. 5, 2016. DOI: 10.1007/s11912-016-0528-8.

VAZQUEZ, L.; HANSEN, J.; JAVLE, M. Immunotherapy in Hepatocellular Carcinoma: The Complex Interface between Inflammation, Cancer, and Immune Regulation. BioMed Research International, New York, 2017. DOI: 10.1155/2017/8186740.

MACHADO, H. L.; GROSSMAN, J. E.; FINN, O. J. Current Status of Immunotherapy in Pancreatic Cancer. Current Oncology Reports, Philadelphia, v. 19, n. 7, 2017. DOI:

10.1007/s11912-017-0624-y.

FARIAS, E. F.; CORREA, B. R.; PAES, R. D.; et al. Biomarcadores preditivos de resposta às terapias imunológicas no câncer. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 64, n. 3, p. 270-277, 2018. DOI: 10.1590/1806-9282.64.03.270.

CHEN, L.; DOUGHERTY, T. J.; WANG, J. H. et al. Inibidores de checkpoints imunológicos: uma nova era na terapia do câncer. *Revista Brasileira de Oncologia Clínica*, São Paulo, v. 14, n. 56, p. 21-26, 2018.

TOPALIAN, S. L.; DRAKE, C. G.; POWLES, T. et al. Seminário de revisão da Sociedade Americana de Oncologia Clínica sobre imunoterapia do câncer: status atual e futuro. *Journal of Clinical Oncology*, Alexandria, v. 36, n. 17, p. 100-109, 2018. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.0447.



AÇÃO DOS PROBIÓTICOS NO SISTEMA IMUNE

FELIPE SOCOL ACOSTA; ANA CAROLINA BALLESTEIROS PAGLIOLI; FELIPE SOUSA
SILVA

INTRODUÇÃO: Os benefícios do uso dos probióticos para a saúde tem sido objeto de estudo em diferentes especialidades médicas, principalmente nas investigações sobre prevenção e tratamento de doenças. Tal fato com o passar dos anos leva a um aumento significativo nas recomendações médicas para o uso dos probióticos, apesar da compreensão ainda limitada de todos os seus complexos mecanismos, tem tido adoção bem aceita por muitos pacientes ao uso regular desses probióticos, o que trouxe crescimento a essa indústria. **OBJETIVOS:** Demonstrar a importância do avanço nas pesquisas sobre o uso dos probióticos e sua ação no sistema imune. **METODOLOGIA:** Por meio de uma revisão bibliográfica com a utilização dos descritores “Sistema Imune” e “Probióticos” em publicações de artigos científicos compreendidas entre os anos de 2018 até 2022. **RESULTADOS:** O modo de ação dos probióticos não foi ainda completamente esclarecido. Uma hipótese fortemente sustentada é o mecanismo de exclusão competitiva, no qual as bactérias de um probiótico competiriam com microrganismos patógenos por sítios de fixação e nutrientes, assim retardando sua proliferação e suprimindo em certos casos sua ação, um ótimo exemplo é a demonstração em que os probióticos favorecem a atividade fagocítica inespecífica dos macrófagos alveolares, sugerindo uma ação sistêmica por secreção de mediadores que estimulariam o sistema imune. **CONCLUSÃO:** Hoje em dia é reconhecido por muitos médicos e cientistas os benefícios dos probióticos e que a interação entre as bactérias e o ser humano é algo complexo com impacto direto na saúde humana, por essa razão, a utilização de microrganismos vivos em forma de probióticos registra um interesse crescente, tanto na prevenção como no tratamento de doenças, sendo assim são estudos que demonstram grande relevância e que necessitam incentivos governamentais para seu contínuo crescimento com pesquisas e investigações nessa área para que a medicina siga avançando com novas descobertas e acesso a mais informações por parte da população, o que trará a possibilidade de conhecimento mais amplo a respeito dos probióticos e uma qualidade de vida melhor para as pessoas.

Palavras-chave: Probióticos, Sistema imune, Médicos, Bactérias, Investigações.



A IMUNIDADE DO TRATO GENITAL FEMININO AOS MICROORGANISMOS PATOGENICOS

ISADORA OLIVEIRA BARBOSA RIBEIRO; ARTHUR HENRIQUE DE OLIVEIRA AKITA;
ISABELLA OLIVEIRA BARBOSA RIBEIRO

INTRODUÇÃO: A microbiota vaginal é responsável pela homeostase do trato genital feminino. Os microrganismos desta microbiota produzem barreiras naturais que inibem a proliferação de agentes danosos à saúde feminina diminuindo riscos conferidos por determinados patógenos. Entretanto, em algumas ocasiões, a invasão de microrganismos patogênicos, especialmente em infecções sexualmente transmissíveis (ISTs), desequilibra essa microbiota e ativa mecanismos de defesa inespecíficos, pré-ímmunes e específicos do organismo. **OBJETIVOS:** Compreender os mecanismos de defesa do trato genital feminino aos microrganismos patogênicos. **METODOLOGIA:** Revisão Bibliográfica na base de dados SCIELO e MEDLINE/Pubmed utilizando os unitermos “vaginal microbiota”, “female genital tract” e “microorganism”. Foram incluídos estudos na língua inglesa, sem limite do período consultado. Os principais motivos de exclusão foram estudos não relacionados com o objetivo proposto. **RESULTADOS:** A microbiota vaginal é composta por lactobacilos, os quais atuam na proteção contra patógenos através da competição por nichos, alimentos e controle do pH vaginal. O equilíbrio desta pode ser alterado por diversidade microbiana, de condições imunológicas ou ambientais, em que a proteção dos lactobacilos não é mais eficaz. Frente às alterações da microbiota, especialmente na presença de ISTs, ocorrem mecanismos de defesa inespecíficos, pré-ímmune e específicos. A resposta ímmune inespecífica é realizada através da mucosa vaginal, muco cervical, lactobacilos, pH vaginal, células fagocíticas, reação inflamatória com a liberação de citocinas, além da ativação do sistema complemento. As defesas pré-ímmunes são representadas por componentes humorais e celulares, os quais realizam uma vigilância permanente contra os possíveis agentes infecciosos. Ela age imediatamente após a agressão microbiana, ativando o sistema ímmune específico. A resposta ímmune específica ou adaptativa contém especificidade e memória imunológica, ela pode ser mediada por linfócitos T (CD4 e CD8) e pelos linfócitos B, os quais promoverão uma imunidade mais eficaz e duradoura. **CONCLUSÃO:** O TGF possui uma microbiota por lactobacilos que atuam na sua proteção. Entretanto, podem ocorrer invasões por patógenos que ativam mecanismos de defesa inespecíficos, pré-ímmunes e específicos do organismo.

Palavras-chave: Microrganismos, Defesa, Trato genital feminino, Imunidade inata, Imunidade adaptativa.



O USO DA TERAPIA IMUNOSSUPRESSORA DE NEUTRÓFILOS PRÓ-TUMORAIS ATRAVÉS DA INIBIÇÃO DO TGF- β NO TRATAMENTO DO CÂNCER DE PÂNCREAS

THIAGO DE MENDONÇA NONATO OLIVEIRA; ANA KAROLINA MORAIS CARBONE;
LUCAS DE LIMA MAGALHÃES; SISSY MARIELA SALAZAR IBIETA; ALCIONE DE
OLIVEIRA DOS SANTOS

INTRODUÇÃO: O câncer de pâncreas é uma das oncopatologias que mais apresentam resistência às terapias padrões de tumores, como quimioterapia e imunoterapia. Assim, gradualmente, a sociedade científica procura outras formas de melhorar a aplicabilidade do tratamento. O fator de crescimento transformador Beta (TGF- β) é uma proteína envolvida em uma série de sinalizações no nosso organismo, como o crescimento e desenvolvimento celular, regulação do sistema imune e transmissão de informações de uma célula para outra. Este fator foi considerado um receptor-chave para a chegada de neutrófilos pró-tumorais em grande quantidade e para a comunicação entre as células estreladas pancreáticas e as células cancerígenas após sofrer mutação ao contato do indivíduo com o câncer de pâncreas, contribuindo para o microambiente imunossupressor e a progressão tumoral. Dessa forma, gradualmente, a sociedade científica estuda a melhor utilização do TGF- β no tratamento do câncer de pâncreas. **OBJETIVO:** Objetivou-se descrever os benefícios que a terapia inibitória de TGF- β promove no microambiente tumoral, tendo como principal enfoque o mecanismo de imunossupressão dos neutrófilos pró-tumorais. **METODOLOGIA:** Realizou-se uma revisão bibliográfica integrativa através das plataformas de busca científica *PubMed* e *Bireme*, preferenciando os artigos publicados entre os anos de 2014 e 2023, sendo selecionados pesquisas de campo, relatos de caso, revisões sistemáticas e textos completos. Utilizou-se como descritores os termos: “pancreas cancer treatment”; “TGF- β ”; “neutrophil immunosuppression”. Foram encontrados cerca de 13 artigos, todos na língua inglesa. **RESULTADOS:** Constatou-se que a inibição local do TGF- β dentro do microambiente tumoral (MAT) promove a polarização dos neutrófilos em um fenótipo antitumoral, melhorando a resposta prognóstica do câncer de pâncreas à terapia combinada de eletroporação irreversível (IRE) e à PD1 e induz memória antitumoral a longo prazo. Este fator corroborou para uma redução significativa do tamanho do tumor e o aumento da sobrevida do indivíduo acometido pelo câncer. **CONCLUSÃO:** Diante de um cenário nocivo em relação à resistência do câncer de pâncreas a várias terapias, a conduta baseada na inibição do TGF- β surgiu como um ponto positivo nessa tratativa, mostrando-se como um grande fator de potencialização para a reversão da polaridade de neutrófilos estimuladores de tumor e para outros tratamentos imunossupressores.

Palavras-chave: Pancreas cancer treatment, Tgf- β , Neutrophil immunosupresion, Câncer, Desenvolvimento celular.



IMUNOPATOLOGIA DO DIABETES MELLITUS TIPO 1 E INFECÇÃO POR SARS-COV-2: QUAL É O MECANISMO CELULAR ENVOLVIDO?

ANNA CLÁUDIA FERREIRA NUNES; ANNA LUIZA DE ARAÚJO RIBEIRO; ISADORA
MARIA DE SOUZA E SILVA

INTRODUÇÃO: Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) é uma doença autoimune debilitante e prevalente na sociedade, sabe-se que DM1 compreende os sistemas imunes inato e adquirido. Todavia, o mecanismo celular envolvido nessa etiologia ainda está incerto na literatura, existem hipóteses de que as infecções virais, como COVID-19 causada pelo SARS-CoV-2, estejam associadas ao desenvolvimento desta doença autoimune. A referida infecção é caracterizada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias, conhecida como “tempestade de citocinas”, que, notavelmente, exacerba a desregulação imune pré-existente na DM1. **OBJETIVOS:** Descrever os mecanismos celulares pelos quais a infecção por SARS-CoV-2 parece estar envolvida na imunopatologia de DM1. **METODOLOGIA:** Os dados mencionados neste resumo foram obtidos a partir de uma revisão de literatura usando os bancos de dados eletrônicos PubMed e Scielo. Os termos de pesquisa aplicados foram uma combinação de “SARS-CoV-2”, “Diabetes type 1”, “immunopathology”, “cellular mechanisms”, “COVID-19”. **RESULTADOS:** Apesar do DM1 ser caracterizado pela deficiência de insulina, quando associado a infecção por SARS-CoV-2 há uma acentuação deste quadro, somado à resistência à insulina, principalmente nos tecidos periféricos. Além da inflamação, outro fator presente na infecção por SARS-CoV-2 é o estresse oxidativo, gerado por um desequilíbrio entre a produção de espécies reativas de oxigênio, derivadas das reações metabólicas, e das defesas antioxidantes que as desativam. A hiperglicemia, existente na DM1, possui uma correlação com o estresse oxidativo e, através de quatro vias distintas, é capaz de promover uma superprodução de superóxido da mitocôndria, gerando disfunção endotelial e liberação de citocinas pró-inflamatórias. No transcorrer da doença COVID-19 tais citocinas, como a interleucina-1 (IL-1), IL-2, IL-6 e fator de necrose tumoral (TNF α), são liberadas e podem agravar ainda mais este quadro. **CONCLUSÃO:** Portanto, o desajuste imunoinflamatório em associação ao estresse oxidativo proporciona maior susceptibilidade à manifestação grave de COVID-19 aos indivíduos com DM1. Tal situação ainda é enigmática devido à complexidade das duas doenças e aos mecanismos, até este momento, incertos da COVID-19. Por fim, urge-se mais estudos para concluir se a presença viral é causal ou resultado da menor capacidade de combate de infecção, devido à imunidade adaptativa disfuncional no DM1.

Palavras-chave: Diabetes tipo 1, Sars-cov-2, Imunopatologia, Mecanismos celulares, Covid-19.



EVENTOS CELULARES NA DERMATITE ALÉRGICA DE CONTATO RELACIONADOS AO USO CONTÍNUO DE COSMÉTICOS

GABRIELA RICCI LEONARDI; GISLAINE RICCI LEONARDI; ARTHUR HENRIQUE DE OLIVEIRA AKITA; VITÓRIA ANDRADE

INTRODUÇÃO: O sistema imune adaptativo específico em contato com uma substância exógena pode provocar uma sensibilização no organismo, ocasionando uma reação alérgica em um contato posterior. É o que acontece, por exemplo, na dermatite alérgica de contato, na qual o indivíduo previamente sensibilizado, tem uma reação imunológica específica que induz a produção de anticorpos que agem contra o antígeno, provocando danos teciduais. **OBJETIVOS:** Avaliar a relação da ocorrência de eventos celulares na dermatite alérgica de contato com o uso contínuo de cosméticos. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases de dados PubMed, Web of Science e Google Scholar, com as palavras chaves: “imunologia”, “dermatite alérgica de contato”, “cosméticos”, “reações alérgicas”. **RESULTADOS:** Avaliou-se que os conservantes, como o formaldeído, e as fragrâncias estão entre os principais componentes das formulações cosméticas causadores de dermatite alérgica de contato associada ao uso cumulativo de cremes, sabonetes e desodorantes. A reação alérgica desencadeada pelos compostos dos cosméticos acontece após um contato prévio com a substância alérgica. Em contatos subsequentes, ocorre então a penetração do alérgeno via pele ou trato respiratório, o qual pode se caracterizar como uma molécula pequena que incitará uma resposta imunológica, unindo-se a moléculas maiores para formar anticorpos específicos. Dado o reconhecimento do alérgeno pelo sistema imune, ocorre a produção de anticorpos específicos para o combate, decorrendo uma resposta inflamatória, que manifestará a dermatite alérgica de contato. Para diminuição e controle de casos de dermatite alérgica de contato é importante considerar a toxicologia, estudando a segurança de formulações e componentes cosméticas. De qualquer forma, é importante ressaltar que a segurança de produtos cosméticos não significa ausência total de risco, pois impossivelmente uma substância química se apresentará em condições perfeitas de segurança. **CONCLUSÃO:** As respostas celulares inflamatórias ao uso de cosméticos acontecem como uma forma de defesa do próprio organismo a uma substância com a qual o indivíduo teve contato prévio e desenvolveu um mecanismo de combate. Metodologias científicas devem ser empregadas para avaliação de segurança de cosméticos para assegurar menor risco de dermatite alérgica nos usuários desses produtos.

Palavras-chave: Alergia, Dermatite alérgica de contato, Eventos celulares, Sistema imune, Cosméticos.



DIMINUIÇÃO DA TAXA DE INCIDÊNCIA NA AIDS NO BRASIL NO PERÍODO DE ISOLAMENTO EM RAZÃO DO COVID-19 EM RAZÃO DA SUBNOTIFICAÇÃO: UMA ANÁLISE DE DADOS DO PERÍODO DE 2019 A 2021

MATEUS MARQUES VASCONCELOS GUIMARÃES; SARAH MAHLMANN DE ARAÚJO MUNIZ

INTRODUÇÃO: A pandemia do Covid-19 iniciada ao final do ano de 2019, foi um marco para a saúde pública mundial no século XXI, de modo que o seu combate se tornou a prioridade em todos os órgãos sanitários em torno do planeta. Contudo, mesmo com o isolamento causado para conter esta síndrome viral, outras doenças, como a causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), ainda continuaram a coexistir no meio. **OBJETIVOS:** Analisar dados estatísticos para verificar se durante o período de isolamento em razão da pandemia do Covid-19 alterou de alguma forma a incidência ou notificação da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA/AIDS) no Brasil. **METODOLOGIA:** Foram utilizados dados do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) e Boletim Epidemiológico HIV/AIDS 2022 disponibilizado pelo Ministério da Saúde. Os dados representam o número de novos casos de AIDS durante o período de 2019 a 2021. A taxa de incidência foi calculada da seguinte forma: $(\text{número de casos} \div \text{número populacional}) * 100.000$, para cada ano. **RESULTADOS:** No Brasil, durante o período de 2019 a 2021, totalizaram-se 104.211 novos casos de AIDS. Para o ano de 2019, estima-se uma taxa de incidência de 18,23. Em 2020 estima-se que a mesma taxa foi de 14,46. No ano de 2021, estima-se uma taxa de 16,52. Observa-se, entre os anos de 2019 e 2020, uma queda na taxa de incidência, o que poderia levar a crer em uma importante diminuição na ocorrência de novos casos de AIDS no país. **CONCLUSÃO:** Apesar da queda na taxa de incidência, sabe-se que houve uma subnotificação de casos de AIDS para o período analisado. Durante a pandemia de COVID-19, políticas públicas em saúde centraram-se no entendimento e contenção do SARS-CoV-2, colocando a vigilância epidemiológica de outras patologias, como a AIDS, em segundo plano. Leva-se a crer que não houve adaptação da notificação para fazê-la de forma remota. Além disso, o próprio temor em relação à infecção por COVID-19, bem como o isolamento social, podem ter levado à diminuição da procura por serviços de saúde por parte dos pacientes com AIDS.

Palavras-chave: Aids, Aumento de incidência, Covid-19, Subnotificação, Análise de dados.



UMA VISÃO SOBRE O LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO

ARTHUR HENRIQUE DE OLIVEIRA AKITA; TATIANA DENADAI OLIVEIRA MENEZES;
GABRIELA RICCI LEONARDI; ISADORA OLIVEIRA BARBOSA RIBEIRO

INTRODUÇÃO: O lúpus eritematoso sistêmico – LES é uma doença autoimune que acarreta órgãos e tecidos variados do corpo e possui uma predileção para mulheres entre os 15 e 44 anos, onde a proporção chega a 13:1 quando comparada aos homens. Ela está relacionada com a genética, hormônios e os influentes externos como os ambientais e como eles interagem com a doença. A patogênese envolve componentes moleculares do sistema inato e imune, através de anticorpos e imunocomplexos, atividade do sistema complemento, citocinas e interferon tipo 1. Além disso, é importante notar que a mortalidade na doença do lúpus deriva não somente dos danos teciduais, mas também das complicações promovidas pelo tratamento, a exemplo da doença arterial coronariana e o risco aumentado de infecção. O diagnóstico é feito com resultados clínicos e sorologias positivas, onde o teste de classificação SLICC é um aliado para a percepção precoce da doença. **OBJETIVOS:** Evidenciar a doença do lúpus eritematoso sistêmico, assim como as suas nuances, tanto no tratamento, quanto na fisiopatologia celular. **METODOLOGIA:** Revisão bibliográfica com a utilização de publicações no PubMed com início de pesquisa nos anos de 2018, utilizando os unitermos “imunologia”, “lúpus” e “LES”, onde os principais projetos excluídos foram aqueles que não se adequaram ao objetivo da pesquisa. **RESUTADOS:** Ao analisar os objetivos do tratamento para o lúpus eritematoso sistêmico, percebe-se que o enfoque principal é o de manter um grau de atividade baixo ao utilizar imunomodulares e imunossupressores conforme o possível para evitar gatilhos conhecidos e também prevenir danos aos órgãos onde a doença está ativa. Outrossim, ao analisar o processo inflamatório, é importante o controle da dor e da fadiga. **CONCLUSÃO:** Com base nisso, pode-se verificar que a partir da necessidade de tratamento dos pacientes com a enfermidade do LES, decorre pesquisas e investimentos para que sane as dificuldades dos pacientes. Tratamentos promissores passam por testes clínicos diariamente e fica evidente que a caracterização dos fenótipos da doença promove um tratamento personalizado com base em características moleculares e clínicas.

Palavras-chave: Lúpus, Imunologia, Les, Tratamento, Autoimune.



SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA VÍRUS EM CRIANÇAS NASCIDAS NO ESTADO DO MARANHÃO ENTRE 2015 E 2022: ESTUDO RETROSPECTIVO

PATRICK LEONARDO NOGUEIRA DA SILVA; LUDMILA ARAÚJO GARRIDO; MARIANA FERREIRA MEDEIROS; CAROLINA DOS REIS ALVES; ANA PATRÍCIA FONSECA COELHO GALVÃO

INTRODUÇÃO: A Síndrome Congênita do Zika vírus (SCZ) corresponde a um conjunto de alterações que envolvem problemas oculares, urológicos, cardíacos, atraso do desenvolvimento, principalmente relacionado à linguagem e à microcefalia, que representa a condição mais severa que afeta crianças expostas ao vírus. As complicações repercutem conforme a sua severidade, de modo que quanto mais precoce a infecção manifestar na gestação, mais deletérios tendem a ser as complicações. **OBJETIVOS:** este estudo objetivou identificar a prevalência da síndrome congênita do Zika vírus em crianças nascidas no Estado do Maranhão entre os anos de 2015 e 2022. **METODOLOGIA:** trata-se de um estudo descritivo, exploratório, retrospectivo, transversal, com abordagem quantitativa, realizado no Estado do Maranhão com dados de acesso público disponível pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. A amostra foi composta por 565 gestantes com crianças nascidas no Estado do Maranhão e notificadas com a Síndrome Congênita do Zika vírus durante o período de 1º de janeiro de 2015 a 31 de agosto de 2022. Foi utilizado um formulário como instrumento de coleta de dados, sendo este baseado na ficha de notificação da doença do Ministério da Saúde. A análise dos dados ocorreu conforme epidemiologia descritiva simples não paramétrica e não-probabilística. **RESULTADOS:** A ultrassonografia obstétrica foi o exame mais solicitado o qual apresentou uma maior prevalência de resultados normais. Do total de exames realizados, houve prevalência significativa de resultados alterados sugerindo infecção congênita ou apresentando outras alterações. De todas as gestantes avaliadas, houve prevalência de gestações com crianças do sexo feminino; com peso adequado ao nascer; das alterações congênitas, detectado apenas microcefalia na maior parte das crianças acompanhadas; pequena parcela amostral com presença de deficiência neurológica, auditiva e visual; descoberta das alterações no período pós-parto; com idade gestacional acima de 27 semanas; e prevalência de crianças a termas. Quanto ao desfecho dos casos acompanhados, apenas 10,9% das crianças evoluíram para o óbito. **CONCLUSÃO:** prevalência de resultados normais com expressivo número de resultados alterados sugerindo coinfeção pelo Zika vírus e a microcefalia como a alteração mais diagnosticada. São detectadas outras alterações neurológicas que podem estar associadas a outras arboviroses.

Palavras-chave: Infecção por zika vírus, Complicações infecciosas na gravidez, Microcefalia, Infecções por arbovírus, Recém-nascido.



FATORES DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE NEUROPATIAS PEDIÁTRICAS POR ZIKA VÍRUS E OUTRAS ARBOVIROSES EM GESTANTES MARANHENSES NOTIFICADAS ENTRE 2015 E 2022

MARIANA FERREIRA MEDEIROS; MARIA IORRANA ARAÚJO CHAVES; CAROLINA DOS REIS ALVES; ANA PATRÍCIA FONSECA COELHO GALVÃO; PATRICK LEONARDO NOGUEIRA DA SILVA

INTRODUÇÃO: as arboviroses podem ser definidas como doenças de cunho viral as quais podem ser transmitidas, principalmente, pela picada de mosquitos. A Síndrome Congênita do Zika vírus ocorre com a sua coinfeção durante a gestação e antes do parto. As alterações imunológicas durante a gravidez podem ajudar a explicar a gravidade alterada e a suscetibilidade a doenças infecciosas na gestação. **OBJETIVOS:** este estudo objetivou analisar os fatores de risco para o desenvolvimento de alterações neurológicas em recém-nascidos por meio da coinfeção do zika vírus e outros arbovírus em gestantes do Estado do Maranhão notificadas entre 2015 e 2022. **METODOLOGIA:** trata-se de um estudo descritivo, exploratório, retrospectivo, transversal, com abordagem quantitativa, a ser realizado no Estado do Maranhão com dados de acesso público disponível pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde. A amostra foi composta por 565 gestantes com crianças nascidas no Estado do Maranhão e notificadas com a Síndrome Congênita do Zika vírus durante o período de 1º de janeiro de 2015 a 31 de agosto de 2022. Foi utilizado um formulário como instrumento de coleta de dados, sendo este baseado na ficha de notificação da doença do Ministério da Saúde. A análise dos dados ocorreu conforme epidemiologia descritiva simples não paramétrica e não-probabilística. **RESULTADOS:** observou-se que o ano de 2016 foi o período de maior notificação destas gestantes. Quanto ao tipo da notificação, constatou-se prevalência de recém-nascidos de até 28 dias com microcefalia. Ainda, houve um maior quantitativo de gestantes jovens com intervalo etário de 20-24 anos, pardas, com gestações únicas. Tendo em vista a sintomatologia relatada pela gestante durante a gestação, a presença de exantema (n=137; 24,2%), seguido da febre (n=131; 23,1%), foram as queixas mais informadas. A sorologia para o Zika vírus foi realizada em seis gestantes (1,0%) e em 14 crianças após o nascimento (2,4%). **CONCLUSÃO:** a idade precoce e a primiparidade são fatores de risco que estabeleceram uma forte correlação com a coinfeção pelo Zika vírus e suas complicações, tais como a microcefalia. Ainda, houve baixa realização da sorologia para a doença em mulheres e crianças predispondo uma manifestação tardia.

Palavras-chave: Infecção por zika vírus, Infecções por arbovírus, Complicações infecciosas na gravidez, Microcefalia, Perturbação neurológica.



O PAPEL DA VITAMINA D NA RESPOSTA IMUNOLÓGICA DO ORGANISMO

RODRIGO PANNUNZIO

INTRODUÇÃO: a vitamina D é um nutriente essencial para o organismo humano, sendo conhecida por seu papel fundamental na saúde óssea. Entretanto, estudos recentes demonstram que ela também exerce importantes funções na resposta imunológica do corpo. A deficiência de vitamina D tem sido associada a um aumento do risco de doenças autoimunes, infecções e até mesmo câncer. Por isso, é fundamental entender como ela atua na regulação da resposta imunológica. **OBJETIVOS:** avaliar o papel da vitamina D na resposta imunológica e analisar como a sua suplementação pode influenciar a função imunológica em indivíduos deficientes. **METODOLOGIA:** foi realizada uma revisão sistemática da literatura com busca em bases de dados *on-line*, incluindo artigos publicados nos últimos 10 anos. Foram selecionados estudos que abordassem a relação entre vitamina D e sistema imunológico. Além disso, foi conduzido um estudo clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, com indivíduos adultos com deficiência de vitamina D. Os participantes foram divididos em dois grupos: um grupo recebeu suplementação de vitamina D e o outro grupo recebeu placebo. **RESULTADOS:** Os estudos mencionados indicam que a vitamina D tem um papel importante na regulação da resposta imunológica, atuando na modulação da produção de citocinas e na regulação da atividade de células imunológicas, o que sugere que sua deficiência pode levar a uma resposta imune inadequada e aumentar o risco de infecções e doenças autoimunes. Além disso, os resultados do estudo clínico mostram que a suplementação de vitamina D pode melhorar a função imunológica em indivíduos deficientes, o que pode ser uma abordagem preventiva ou terapêutica para essas condições. **CONCLUSÃO:** os resultados deste estudo sugerem que a vitamina D tem um papel fundamental na regulação da resposta imunológica do organismo, e que a suplementação de vitamina D pode ser benéfica para indivíduos com deficiência desse nutriente. Esses achados podem ter implicações importantes para a prevenção e tratamento de doenças relacionadas à imunidade, como infecções e doenças autoimunes. No entanto, mais estudos são necessários para compreender melhor o mecanismo de ação da vitamina D na resposta imunológica e para definir as doses ideais de suplementação.

Palavras-chave: Vitamina d, Imunização, Doença, Infecção, Suplementação.



EFEITO DA O-GLICOSILAÇÃO COM N-ACETIL GLUCOSAMINA (O-GLCNAC) NA EXPRESSÃO PROTEICA DE CORRECEPTORES NO TECIDO TÍMICO

ISADORA PEREIRA DA SILVA BARRETO; VICTOR VITORINO LIMA

INTRODUÇÃO: O timo é um órgão linfóide primário, localizado próximo ao coração, logo atrás da extremidade superior do esterno. É composto por dois lobos que apresentam 2 áreas distintas (cortical e medular), sendo responsável por fornecer um ambiente adequado para os processos de maturação, diferenciação e migração dos linfócitos T. Esse órgão linfático é essencial na imunidade adaptativa contra microrganismos intracelulares. A ativação dessas células induz importantes mudanças metabólicas. Todas as vias metabólicas produzem substratos para a síntese de difosfato de uridina N-acetil-glucosamina (UDP-GlcNAc), a qual promove a elevação dos níveis de O-GlcNAc, uma modificação pós-traducional de proteínas considerada como um sensor nutricional, porém pouco se sabe sobre sua influência no timo. **OBJETIVOS:** verificar o efeito da O-GlcNAc na celularidade tímica, na expressão de correceptores de timócitos. **METODOLOGIA:** Foram utilizados ratos wistar machos tratados com glucosamina 300mg/kg ou salina, via intraperitoneal durante 21 dias. Foi coletado o timo para análises de quantificação das proteínas CD3, CD4, CD8 pela técnica de western blotting. **RESULTADOS:** O tratamento com glucosamina foi capaz de interferir na expressão dos correceptores de células T. A população de células tímicas analisadas e positivas para CD3, apresentou expressão aumentada desta molécula nos animais tratados com glucosamina e timo foi efetivo para reduzir a expressão da molécula CD4 e CD8. **CONCLUSÃO:** Dessa forma a O-GlcNAc parece influenciar a celularidade e a expressão de correceptores de timócitos de células T (CD3, CD4 e CD8), relacionados à expressão da O-GlcNAc, e estes efeitos podem estar associados à capacidade da O-Glicosilação diminuir a atividade da caspase-3 via ativação da AMPK.

Palavras-chave: O-glcnac, Glicosilação, Timo, Glucosamina, Ampk.



RELAÇÃO ENTRE A SUSCEPTIBILIDADE DA DOENÇA MENINGOCÓCICA E O SISTEMA COMPLEMENTO: UMA REVISÃO NARRATIVA

HANA PAULA BRASIL REIS; MARIA FERNANDA DE MIRANDA ROCHA; ELSA FERNANDES DA SILVA; RAQUEL XAVIER LIGEIRO DIAS

INTRODUÇÃO: A doença meningocócica está associada à bactéria *Neisseria meningitidis*. Uma bactéria Gram-negativa, composta por cápsula polissacarídica e por parede celular formada por lipopolissacarídeos. Sua patogenicidade é atribuída a presença da cápsula, sendo responsável por assegurar proteção contra a ação da fagocitose e do complemento. Os fatores genéticos do hospedeiro têm um grande impacto no desenvolvimento da infecção, em particular, o complemento. Assim, a perfeita funcionalidade do complemento é fundamental para debelar o agente infeccioso. A doença meningocócica também está ligada a estados de supressão imune adquirida, tais como síndrome nefrótica, hipogamaglobulinemia, AIDS e esplenectomia. **OBJETIVOS:** Revisar a relação do sistema complemento com a doença meningocócica. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão narrativa, utilizando artigos científicos cuja pesquisa se deu pelos descritores: "*Neisseria meningitidis*"; "meningite meningocócica" e "sistema complemento". Após triagem, selecionou-se sete artigos publicados nos últimos cinco anos. **RESULTADOS:** O complemento, por sua vez, é o principal mediador humoral do processo inflamatório junto aos anticorpos, utilizando-se da lise osmótica para a destruição do patógeno. No caso da *Neisseria*, as proteínas do complemento atuam na parede celular bacteriana, operando estratégias como a neutralização, a opsonização e a ativação da via clássica do complemento para a formação do complexo de ataque à membrana. Observa-se maior susceptibilidade em indivíduos com deficiência nos componentes lectina ligadora de manose, properdina, C3 e terminais do complemento. As imunodeficiências mais comuns envolvem a proteína C3, em que o paciente apresenta episódios de infecções no início da vida e têm tendência a recorrerem, e nos componentes terminais da cascata (C5-C9). As frações C5-C9 são responsáveis pelo efeito bactericida contra a *Neisseria meningitidis*. Por essa razão, a atividade do sistema complemento é de extrema importância para a defesa contra agentes extracelulares. **CONCLUSÃO:** A doença meningocócica em menores de cinco anos de idade, recorrente e de maior gravidade são achados importantes para a suspeita diagnóstica de deficiência do complemento. Assim, sugere-se a avaliação imunológica do complemento com rastreio na prática clínica para indivíduos colonizados pelo meningococo. Um diagnóstico precoce, a instituição da terapêutica são fundamentais para a diminuição da morbimortalidade desses pacientes.

Palavras-chave: Meningite meningocócica, *Neisseria meningitidis*, Imunodeficiências primárias, Complemento, Lise osmótica.



RELAÇÃO IMUNOLÓGICA DA INTERAÇÃO PATÓGENO-HOSPEDEIRO NO COVID-19

VITÓRIA ANDRADE SANTOS; ARTHUR HENRIQUE DE OLIVEIRA AKITA; GABRIELA RICCI LEONARDI; ISADORA OLIVEIRA BARBOSA RIBEIRO; MARINA GHIGIARELLI CARDIM MORAIS

INTRODUÇÃO: O COVID-19 é uma doença pandêmica envolvida com o agravamento das condições imunes dos pacientes, relacionada a manifestações clínicas variadas desde indivíduos assintomáticos a falência múltipla de órgãos e óbito. Acerca disso, o desequilíbrio imunológico, especialmente de neutrófilos, podem estar associados ao agravo do prognóstico durante a progressão do SARS-CoV-2. **OBJETIVOS:** Compreender a interação do patógeno-hospedeiro na infecção e a relação imunológica da neutrofilia e linfopenia com o agravo dos sintomas. **METODOLOGIA:** Revisão Bibliográfica na base de dados MEDLINE/Pubmed e Scielo, utilizando os unitermos “COVID-19”, “Immunity” e “neutrophils”, em estudos publicados. Foram utilizados estudos na língua inglesa. Os principais motivos de exclusão foram estudos não relacionados com o objetivo proposto. **RESULTADOS:** A partir da infecção viral, o sistema imune inato atua na primeira fase de defesa do organismo, fator determinante para o combate, por reconhecimento através de padrões moleculares de patógenos (PAMPs) juntamente com receptores Toll-Like que desencadeiam a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como o interferon-1, que causa um quadro de hiperinflamação. Nesse sentido, no caso dos neutrófilos, sua resposta exacerbada em pacientes com pneumonia por COVID-19, gera espessamento da via aérea, aumento da secreção mucosa e agravamento da doença. Isso ocorre devido a outros mecanismos de defesa representado pela elevação IL-2, IL7, IFN- γ , MCP1 e TNF-alfa, pois tais mediadores induzem a expressão de quimioatraentes relacionados à atração de monócitos e neutrófilos para região, que é a causa da infiltração excessiva do tecido, gerando lesão pulmonar e microtrombos. O IFN- γ , nessa situação, também torna-se responsável pela apoptose celular das células pulmonares danificando as barreiras, ocasionando edema de alveolar e, por fim, um quadro de hipóxia característico da doença. **CONCLUSÃO:** Pelo COVID-19 possuir características clínicas variáveis e ser de influência mundial entender a relação da imunidade e da neutrofilia com a patogenia podem ter um papel importante na estratégia de controle e tratamento dos casos graves da doença.

Palavras-chave: Neutrophilis, Immunity, Covid-19, Hiperinflamação, Desequilíbrio imunológico.



PERFIL DE CITOCINAS SÉRICAS EM PACIENTES COM A DOENÇA DE CHAGAS CRÔNICA

FLÁVIA BAYS FAVARETO; PÂMELA GUIMARÃES REIS; CHRISTIANE MARIA AYO; AMARILIS GIARETTA DE MORAES; DIVINA SEILA DE OLIVEIRA; MÁRCIA MACHADO DE OLIVEIRA DALALIO; JEANE ELIETE LAGUILA VISENTAINER

RESUMO

A doença de Chagas (DC) é uma doença endêmica, comum nas Américas, causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, cuja transmissão ao homem ocorre por meio do inseto hematófago da subfamília *Triatominae*. A adaptação do inseto a diferentes tipos de ambientes permite a continuidade da infecção, sendo que grande parte dos pacientes permanecem de forma assintomática, e o restante pode desenvolver uma das formas clínicas da doença (cardíaca, digestiva ou mista). Essa variabilidade de sintomas se deve tanto a atuação do sistema imunológico quanto a relação entre hospedeiro e patógeno, podendo esta ser originária de um desequilíbrio entre as respostas Th1 e Th2. O objetivo deste estudo foi avaliar as concentrações de citocinas séricas (GM-CSF, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, INF- γ , TNF- α) em pacientes com DC crônica e comparar com uma população controle, para isso foi realizado com 77 indivíduos, divididos em dois grupos: 14 pacientes diagnosticados com a DC, e 63 indivíduos no grupo controle (sem a DC), determinando, assim, os níveis de citocinas séricas através do Kit de Imunoensaio *Human Cytokine 10-Plex Panel*. Por meio desta análise, observamos maior concentração de IL-4, IL-5 e IL-10 e menores concentrações de IL-1 β , GM-CSF, INF- γ , IL-2 e IL-8 em pacientes com a DC, sem diferenças significativas para TNF- α e IL-6. Dessa forma, foi observada uma maior atuação da resposta Th2 na DC crônica, mostrando que existe uma possível relação importante entre o patógeno e o sistema imune do paciente, podendo inclusive, este ser o responsável pelas diferentes formas clínicas da doença.

Palavras-chave: Tripanossomíase americana; Interleucinas; Células Th2; Proteínas séricas; Sistema imunológico.

1 INTRODUÇÃO

A doença de Chagas (DC), descoberta e descrita pelo médico Carlos Ribeiro Justiniano Chagas no início do século XX (BRASIL, 2020), tem como agente etiológico o protozoário *Trypanosoma cruzi*, na qual o vetor é um inseto triatomíneo, conhecido popularmente como bicho barbeiro (CANTERLE, 2020). Estima-se que de 6 a 7 milhões de pessoas estejam infectadas e 110 milhões estejam sob o risco de adquirirem a doença ao redor do mundo, com uma incidência de 28.000 casos por ano (POVEDA *et al.*, 2014). Apesar de todas as ações públicas realizadas com o objetivo de controle da DC, ela ainda se trata de um grande problema de saúde pública, estando presente em mais de 50% das microrregiões brasileiras (SANTOS *et al.*, 2020)

A transmissão da doença pode ocorrer através de cinco vias: vetorial, oral, vertical, transfusão de sangue ou acidental (BRASIL, 2021). Após a contaminação, a doença se

desenvolve duas fases: aguda e crônica. A fase aguda apresenta uma duração de 6 a 8 semanas e se apresenta com sintomas sistêmicos e inespecíficos (ANDRADE *et al.*, 2011), seguida pela fase crônica, que pode ser apresentada como indeterminada, na qual não há manifestações clínicas, radiológicas e eletrocardiográficas; ou sintomática, na qual pode ser cardíaca, digestiva ou mista (CHAMBELA, 2012).

A evolução da DC e suas diferentes formas clínicas podem ser explicadas através da interação entre a resposta imunológica do hospedeiro, mediada principalmente por citocinas, que são moléculas imunomoduladoras secretadas por várias células como os linfócitos T e os macrófagos, e o *T. cruzi* (COX *et al.*, 2001; POVEDA *et al.*, 2014).

Os linfócitos T podem ser classificados em linfócitos T *helper* 1 (Th1) que liberam IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α e INF- γ , e, na DC, assumem um papel pró-inflamatório e os linfócitos T *helper* 2 (Th2) que liberam IL-4, IL-10, IL-13 e TGF- β , que na DC assumem um papel anti-inflamatório (CHAMBELA, 2012). O desbalanço entre esses dois grupos de linfócitos podem marcar o desenvolvimento e cronificação da doença (POVEDA *et al.*, 2014), além de poder explicar as diferentes formas clínicas da DC, como visto no estudo de Chambela (2012), em que a elevada concentração de IFN- γ e TNF- α e a baixa concentração de IL-10 e IL-4 estão relacionados com a forma cardíaca da doença e, em contrapartida, uma elevada concentração de IL-10 e níveis moderados de IFN- γ configuram a forma indeterminada.

A compreensão acerca das principais citocinas relacionadas à DC, bem como a sua relação com as manifestações clínicas e evolução da patologia são imprescindíveis para o conhecimento da atuação da doença e do patógeno, uma vez que é possível influenciar futuramente na elaboração de um plano terapêutico mais eficaz (POVEDA *et al.*, 2014). Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar as concentrações de citocinas séricas (GM-CSF, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, INF- γ e TNF- α) em pacientes com DC crônica e a partir disso comparar a uma população controle.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos da Universidade Estadual de Maringá (012/2010-COPEP-UEM, CAAE 0296.0.093.000-09). O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi assinado por todos os participantes após os esclarecimentos a respeito da pesquisa.

Foram analisadas amostras de 14 pacientes com a DC crônica e 63 indivíduos controles. A média das idades dos pacientes foi 76,07 (\pm 11,12) e a maioria eram indivíduos do gênero feminino (57,14%). Para o grupo controle a média das idades foi 71,32 (\pm 13,77), sendo a maioria do gênero masculino (58,73%). As características dos pacientes e controles são mostradas na Tabela 1.

O diagnóstico sorológico da infecção por *T. cruzi* foi realizado por meio de dois testes: Ensaio Imunoenzimático (ELISA), usando o imunoensaio ELISA cruzi, e Imunofluorescência indireta (bioMerieux SA Brasil) seguindo as recomendações dos fabricantes para ambas as técnicas. A determinação dos níveis séricos de citocinas foi realizada utilizando Kits de Imunoensaio *Human Cytokine 10-Plex Panel* (Life Technologies, Carlsbad, CA) de acordo com as recomendações do fabricante. Os dados foram analisados no *software Xponent 3.1™*. As amostras foram feitas em duplicata, e o padrão, o branco e as amostras foram distribuídas em placas de fundo V de 96 poços juntamente com os anticorpos de captura ligados a esferas de poliestireno. A placa foi incubada por 2 horas, sob agitação, sendo lavada em seguida com uma solução disponível no Kit, e o anticorpo biotilado foi adicionado, permanecendo incubada por 1 hora, sob agitação. Após esse período a placa foi lavada e incubada por 30 minutos após a adição do conjugado estreptavidina-peroxidase ligado às esferas de poliestireno. Antes da leitura da placa foi realizado mais um processo de lavagem, e em seguida, o sinal de

fluorescência foi verificado no equipamento Luminex® 200, onde os dados foram analisados.

Os resultados foram inseridos em uma planilha do Excel, e para esta análise foi utilizado o software *BioEstat 5.0* em nível de significância de 5%. Foram realizadas a determinação da normalidade dos dados e a comparação entre os grupos de pacientes e controles através dos testes Kolmogorov-Smirnov (KS) e Mann-Whitney, respectivamente, sendo os resultados expressos em mediana. Todos os testes utilizados foram realizados com intervalo de confiança de 95% e as diferenças estaticamente significativas foram consideradas para P-valor menor ou igual a 0,05.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As características dos pacientes e controles são mostradas na Tabela 1 e os resultados da quantificação dos níveis séricos das citocinas em pacientes com a DC crônica e grupo controle são mostrados na Tabela 2.

Tabela 1 – Características dos pacientes com DC e controles

	Pacientes com DC N= 14	Controles N= 63
Sexo n (%)		
Masculino	6 (42,86)	37 (58,76%)
Feminino	8 (57,14)	26 (41,26%)
Idade		
Min.-Máx.	56-89	39-95
Média ± DP	76,07 ± 11,12	70,07 ± 12,52

DC: doença de Chagas; Min.: idade mínima; Máx.: idade máxima; DP: desvio padrão.

Tabela 2 – Níveis séricos de citocinas em pacientes com a doença de Chagas (DC) e grupo controle.

Citocinas (pg/mL)	Pacientes (N=14) mediana (IQR)*	Controle (N=63) mediana (IQR)*	P-valor <0,05
IL-1 BETA	2,97 (IQR, 1,18)	12,07 (IQR, 8,49)	0,0021
IL-10	31,15 (IQR, 0,33)	30,00 (IQR, 0,71)	0,0033
IL-6	6,44 (IQR, 1,33)	6,39 (IQR, 2)	0,4921
GM-CSF	16,04 (IQR, 0,16)	24,28 (IQR,8,23)	0,0017
IL-5	9,91 (IQR, 0,09)	7,00 (IQR,2,88)	0,0019
INF GAMA	7,57 (IQR, 0,3)	15,57 (IQR, 7,88)	0,0010
TNF ALFA	5,11 (IQR, 0,78)	4,95 (IQR, 5,78)	0,8070
IL-2	6,55 (IQR, 0,26)	14,95 (IQR,8,475)	0,0036
IL-4	60,95 (IQR, 0,73)	58,44 (IQR, 2,16)	0,0001
IL-8	8,83 (IQR, 3,02)	20,86 (IQR,47,425)	0,0007

*IQR: intervalo interquartil.

De acordo com os resultados obtidos, níveis significativamente maiores de IL-4 (mediana = 60,95 pg/mL; IQR = 0,73; $P < 0,0001$), IL-5 (mediana = 9,91 pg/mL; IQR = 0,09; $P = 0,0019$) e IL-10 (mediana = 31,15 pg/mL; IQR = 0,33; $P = 0,0033$) foram observados em portadores da DC quando comparados com o grupo controle. Níveis significativamente menores das citocinas IL-1 β (mediana = 1,18 pg/mL; IQR = 1,18; $P = 0,0021$), GM-CSF (mediana = 16,04 pg/mL; IQR = 0,16; $P = 0,0017$), IFN- γ (mediana = 7,57 pg/mL; IQR = 0,3; $P = 0,0010$), IL-2 (mediana = 6,55 pg/mL; IQR = 0,26; $P = 0,0036$) e IL-8 (mediana = 8,83 pg/mL; IQR = 3,02; $P = 0,0007$) foram observados ao compararmos os grupos de pacientes com a DC e indivíduos controles. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi observada em relação aos níveis das citocinas TNF- α e IL-6 quando os grupos foram comparados (Tabela 2).

O estudo permitiu a observação de uma maior concentração de IL-4, IL-5 e IL-10 em pacientes portadores da DC em relação ao grupo controle. Destaca-se que tais citocinas fazem parte da resposta Th2, havendo interferência nas respostas mediadas por Th1, além da supressão da ativação de macrófagos clássicos, em que ambos atuam na proteção contra infecções intracelulares. A IL-4 é, em parte, responsável pela supressão da ativação desses macrófagos, pois estimula a produção de citocinas como a IL-10 e a TGF- β , que inibem o desenvolvimento e a função da resposta Th1 (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2013; CHAMBELA, 2012).

A IL-10 é uma interleucina reguladora, produzida através da resposta Th2 e macrófagos, que tem um papel no controle e desenvolvimento da doença (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2013; SALVADOR *et al.*, 2020). Assim como em nosso estudo, Salvador *et al.* (2020) observou maior concentração da IL-10 em pacientes com a DC comparado com indivíduos controle sem a doença. Poveda *et al.* (2014) e Souza *et al.* (2014) realizaram trabalhos semelhantes, com grupos de indivíduos com diferentes formas clínicas da DC, Poveda *et al.* (2014) observou maiores concentrações de IL-10 no grupo de pacientes com a forma não cardíaca da DC e, de forma semelhante, Sousa *et al.* (2014), obteve maiores concentrações desta interleucina em pacientes com a DC indeterminada.

No mesmo trabalho Sousa *et al.* (2014) observou que as citocinas com ação pró-inflamatória na DC, como IL-6, INF- γ e TNF- α , apresentavam maiores concentrações no grupo de pacientes com a miocardiopatia da DC, entretanto o autor observou que quando comparado apenas o grupo de indivíduos sem a doença e indivíduos com a doença na forma assintomática (indeterminada) nenhuma diferença significativa foi observada para a IL-6. Em nossa pesquisa, entre essas citocinas, houve apenas diferença significativa quanto ao INF- γ , que foi maior no grupo controle, o contrário do observado por Sousa *et al.* (2014).

Chambela (2012) descreve a importância da atividade do TNF- α e relata que uma maior concentração é frequentemente encontrada em pacientes com a miocardiopatia da DC, enquanto uma menor concentração é observada em pacientes com a forma indeterminada da doença, assim como observado por Sousa *et al.* (2014) e Vasconcelos *et al.* (2015). Em nosso trabalho não foram observadas diferenças significativas entre pacientes com a DC e controle, podendo, este resultado, ter sido influenciado e justificado pela não diferenciação entre as formas clínicas da doença e a maior atuação do TNF- α na forma cardíaca da DC.

Sousa *et al.* (2014) observaram maiores níveis da IL-1 β em pacientes com a DC, quando comparado com indivíduos sem a doença, porém sem diferenças significativas entre as diferentes formas clínicas. Em nosso trabalho, a concentração da IL-1 β foi maior nos indivíduos controle, essa divergência entre os trabalhos pode ser explicada pelo perfil da resposta Th2 dos pacientes com DC de nosso estudo, justificando a menor concentração de citocinas com características pró-inflamatórias.

Em nosso estudo foi observado maior concentração do GM-CSF em indivíduos do grupo controle, isso ocorre pois ele é responsável por melhorar a capacidade do macrófago em apresentar o antígeno, diminuindo a capacidade de replicação do *T. cruzi* (REIS *et al.*, 2000),

portanto, sua baixa concentração favorece a permanência do parasito no organismo, favorecendo a lesão através de outros mecanismos, como através da resposta com perfil Th2, sugerida pelos resultados de nossos estudos.

O trabalho mostrou uma polarização da resposta imunológica para um perfil Th2 em pacientes com a DC crônica, por meio das maiores concentrações de citocinas anti-inflamatórias, como IL-4, IL-5 e IL-10. As diferenças observadas entre este estudo e a literatura dizem respeito à presença de maiores concentrações de citocinas pró-inflamatórias em pacientes com miocardiopatia decorrentes da DC, entretanto em nosso estudo não foi possível estratificar os grupos de acordo com as formas clínicas.

4 CONCLUSÃO

O estudo observou diferenças significativas entre as citocinas com atividade pró e anti-inflamatórias entre os pacientes com a DC e o grupo controle. Dessa forma, nosso trabalho condiz com a importância da atuação da resposta Th2 no desenvolvimento da doença, estando de acordo com o encontrado na literatura. Entretanto, foram observadas certas diferenças em relação às citocinas pró-inflamatórias quando comparado com outros estudos realizados. Essa diferença pode ter sido resultado da não estratificação dos grupos com as diferentes formas clínicas no estudo, já que os trabalhos em comparação realizaram este agrupamento. Portanto, acreditamos que as diferentes concentrações refletem no desenvolvimento e evolução do quadro da DC crônica, sendo essencial seu conhecimento para elucidação do quadro clínico do paciente, evolução e tratamento da doença, devendo conseqüentemente haver mais estudos sobre o assunto.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia básica: funções e distúrbios do sistema imunológico**. 4. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2013.

ANDRADE, J. P. *et al.* I Diretriz Latino-Americana para o diagnóstico e tratamento da cardiopatia chagásica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 97, n. 2, p. 1-48, 2011. Supl. 3.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico: Doença de Chagas**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/especiais/2021/boletim_especial_chagas_14abr21_b.pdf. Acesso em: 13 fev. 2022.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Doença de Chagas**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020. Disponível em: Doença de Chagas- português (Brasil) (www.gov.br). Acesso em: 24 mar. 2021

CANTERLE, J. Secretaria de Saúde do Distrito Federal. **Doença de Chagas**. Brasília, DF: Secretaria de Saúde do Distrito Federal, 2020. Disponível em: <http://www.saude.df.gov.br/doenca-de-chagas/>. Acesso em 24 mar. 2021

CHAMBELA, M. C. *et al.* Fundação Oswaldo Cruz. **Avaliação das concentrações de citocinas séricas de pacientes em diferentes estágios da doença de Chagas**. 2012. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/8165>. Acesso em: 8 fev. 2022.

COX, E. D. *et al.* Cytokine polymorphic analyses indicate differences in the allelic distribution of interleukin-2 and interleukin-6. **Transplantation**, v. 72, n. 4, p. 720-726, ago. 2001.

POVEDA, C. *et al.* Cytokine profiling in Chagas disease: towards understanding the association with infecting *Trypanosoma cruzi* discrete typing units (A BENEFIT TRIAL sub-study). **PLOS ONE**, v. 9, n. 3: e91154, mar. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091154>.

REIS, M. M. *et al.* **Fatores de crescimento presentes no miocárdio de pacientes com cardiopatia chagásica crônica.** Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical, v. 33, n. 6, p. 509-518, dez. 2000. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0037-86822000000600001>.

SALVADOR, F. *et al.* **Serum IL-10 levels and its relationship with parasitemia in chronic Chagas disease patients.** The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, v. 102, n. 1, p. 159-163, jan. 2020. DOI: <https://doi.org/10.4269%2Fajtmh.19-0550>.

SANTOS, E. F. *et al.* Acute Chagas disease in Brazil from 2001 to 2018: A nationwide spatiotemporal analysis. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 8, p. e0008445, ago. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0008445>.

SOUSA, G. R. *et al.* **Plasma cytokine expression is associated with cardiac morbidity in Chagas disease.** PLOS ONE, v. 9, n. 3, p. e87082, mar. 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087082>.

VASCONCELOS, R. H. T. *et al.* **Interleukin-10 and tumour necrosis factor-alpha serum levels in chronic Chagas disease patients.** Parasite Immunology, v. 37, n. 7, p. 376-379, fev. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1111/pim.12183>.



RESPOSTA IMUNOLÓGICA DESENCADEADA PELO *Vesiculovirus jurona*

LIDINEUSA MACHADO ARAÚJO; DIEGO SIQUEIRA SANTOS; MARIA SUELI BARBOSA CAVALCANTE; JOSÉ ANTONIO PICANÇO DINIZ JUNIOR

RESUMO

O estudo objetivou investigar a resposta imunológica desencadeada por um vírus isolado pelo Instituto Evandro Chagas denominado *Vesiculovirus Jurona*, no parênquima encefálico por meio da quantificação da produção de citocinas pró-inflamatórias e a quantificação da produção de óxido nítrico. Tratou-se de estudo experimental com camundongos da linhagem BALB/c fêmeas com aproximadamente 8 semanas de idade e a via intranasal. Ensaio imunoenzimático e quantificação de óxido nítrico foram realizados e analisados no 4º, 8º, 12º e 16º d.p.i. As citocinas pró-inflamatórias IFN- γ , IL-6, IL-12p₄₀, TNF- α , IL-6 e quimiocina MCP-1 apresentaram um pico de elevação no 8º d.p.i, tendo esses mediadores inflamatórios níveis de redução no 16º d.p.i., período em que os sinais clínicos estavam ausentes. Não houve níveis significativos de NO nos tempos de sobrevida analisados. Concluiu-se que, o vírus produziu alterações no parênquima cerebral que regrediram gradativamente, levando a recuperação espontânea de acordo com a resposta imunológica do hospedeiro.

Palavras-chave: Infecção viral; Resposta Inflamatória; Citocinas; Quimiocinas; Óxido nítrico.

1 INTRODUÇÃO

As infecções virais são importantes causas de doenças que promovem alterações comportamentais e imunológicas em populações humanas e animais, que podem representar importante proporção das sequelas neurológicas permanentes. O estudo teve como objeto de investigação o *Vesiculovirus jurona*, que foi isolado pelo Instituto Evandro Chagas (IEC) em 1962, de mosquitos *Haemagogus sp.* capturados na Floresta Amazônica no Km 87 da Rodovia Belém-Brasília. Estudos sorológicos realizados pela Seção de Arbovirologia e Febres Hemorrágicas (SAARB) do IEC propuseram sua inclusão no gênero *Vesiculovirus* (KARABATSOS, 1985).

É importante ressaltar que, foi obtido a partir de sangue humano, cepas deste vírus em um paciente que residia no município de Costa Marques, no Estado de Rondônia, na fronteira com a Bolívia, cuja característica clínica apresentada foi doença febril, constatado a partir do exame de amostras de sangue (TRAVASSOS DA ROSA et al., 1998). Outras informações sobre a sintomatologia não foram registradas, nesse sentido, deve-se ampliar o olhar e os esforços

destinados a sua investigação.

São muitos os vírus que apresentam neurotropismo e desencadeiam uma resposta inflamatória no parênquima encefálico. Estudos experimentais envolvendo outros vesiculovirus demonstraram que, uma vez no SNC, estes vírus provocam uma resposta imunológica que pode destruir as células infectadas (DINIZ et al., 2008). Com o curso da infecção, mecanismos de defesa mais complexos e específicos são elaborados para estabelecer um estado antiviral capaz de limitar a replicação, disseminação dos vírus e a indução da produção de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas necessárias para atrair e ativar as células do sistema imune ao sítio da infecção.

A produção de citocinas quando é estimulada, elas influenciam na atividade, diferenciação, proliferação e na sobrevivência de células imunológicas, assim como regulam a produção e a atividade de outras citocinas durante um processo inflamatório. Quando induzem a inflamação, são conhecidas como pró-inflamatórias, e quando suprimem a resposta imunológica, são denominadas anti-inflamatórias.

Durante uma infecção viral, além das citocinas, as quimiocinas também são produzidas e participam ativamente na resposta imune. As quimiocinas ou citocinas quimiotáticas são pequenas proteínas de ligação a heparina, que direcionam a migração de leucócitos circulantes para locais de inflamação ou dano tecidual. O óxido nítrico (NO) produzido por células do SNC ativadas, também atua na inibição da replicação viral por ação direta sobre o vírus e sobre as células hospedeiras, em contrapartida, a produção desregulada de NO, pode ocasionar danos às células do hospedeiro.

Os estudos experimentais a partir de infecções virais em animais de laboratório têm contribuído para as análises do comportamento destes agentes quando em contato com células, que além de revelar suas preferências, ainda podem servir de modelo de infecção para comparação com infecções em humanos. Em vista disso, o estudo objetivou investigar a resposta imunológica desencadeada pelo vírus jiróna no parênquima encefálico por meio da quantificação da produção de citocinas pró-inflamatórias e a quantificação da produção de óxido nítrico.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Procedimentos Éticos e de Biossegurança

O estudo foi autorizado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) do IEC, sob o protocolo CEUA Nº 05/2015, com observação das normas e critérios estabelecidos pelo Comitê Internacional de Biossegurança. .

Animais para Experimentação e Inoculação Viral

A experimentação ocorreu em camundongos albinos da linhagem BALB/c adultos com 8 semanas de idade foram divididos em dois grupos: Grupo Controle (GC) e Grupo Infectado (GI). Os animais foram inoculados por via i.n por meio de gotejamento em cada narina no volume de 0,01 mL de suspensão de encéfalos não infectados para o GC e inoculo contendo o vírus Jurona (Be AR 40578) para o GI na concentração 1:10 por três dias consecutivos com intervalo de 24h, e observados nos tempos de sobrevida: 4º, 8º, 12º e 16º d.p.i.

Deteção de Citocinas e Óxido Nítrico

A dosagem das citocinas pró-inflamatórias (IL-6, IL-12p40, IFN- γ e TNF- α) e ON foram realizadas a partir de homogeneizados de encéfalos de animais adultos e aplicação da técnica de citometria de fluxo e ensaio imunoenzimático.

Citometria de Fluxo

A deteção de citocinas por citometria de fluxo foi realizada utilizando o Kit *Cytometric Bead Array* (CBA) – Mouse Inflammation (BD Biosciences) conforme instruções do fabricante, para a análise da expressão das citocinas TNF- α , IFN- γ , IL-6 e da proteína quimiotática de monócitos (MCP-1).

Ensaio Imunoenzimático

A deteção de citocinas por ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) do tipo sanduiche foi realizada utilizando o Kit ELISA Set Mouse (BD Biosciences) conforme instruções do fabricante, para a análise da expressão das citocinas IL-12p40.

Reagente de Griess para quantificação de NO

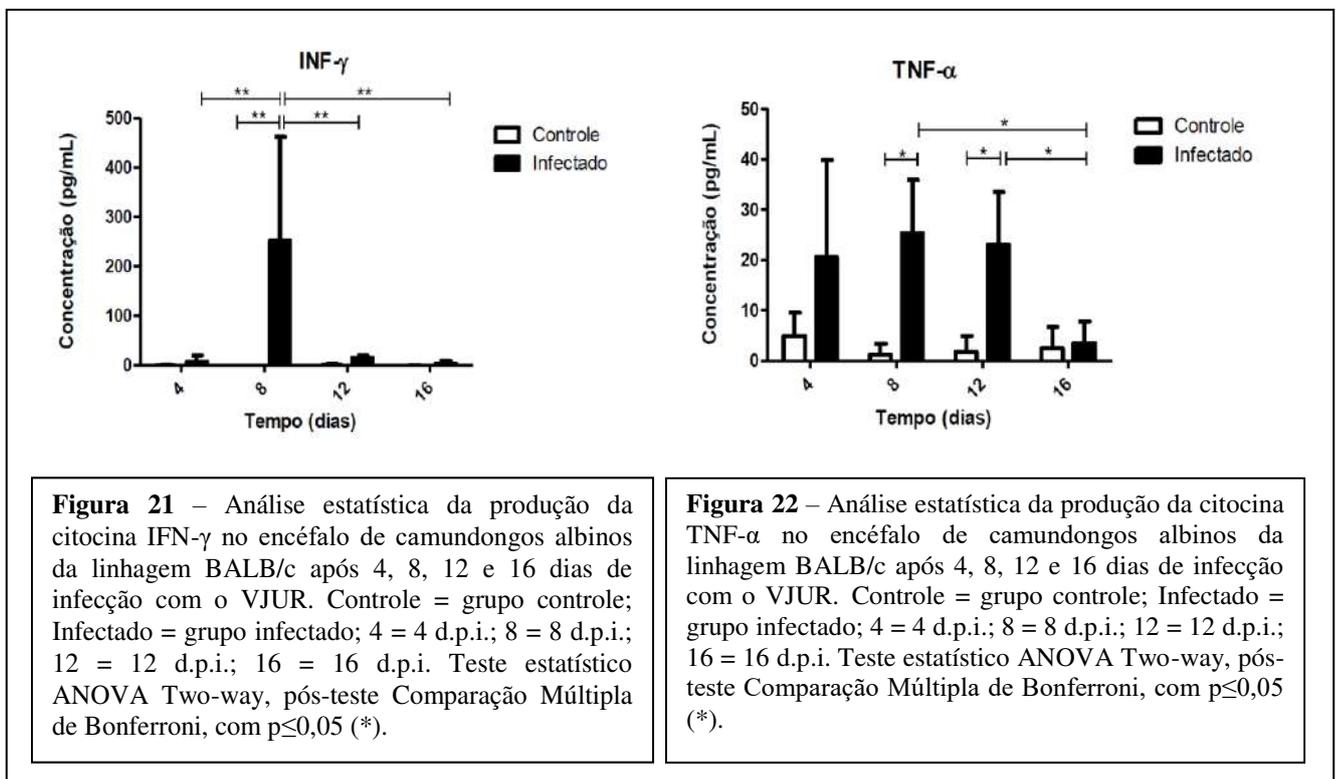
A quantificação de nitrito (deteção indireta de NO) foi realizada utilizando o Kit Molecular Probes, conforme orientações do fabricante.

Análise Estatística

A análise estatística entre os GC e GI nos experimentos de dosagens de citocinas e nitrito foi realizada por meio do teste ANOVA Two-way e pós-teste de Comparação Múltipla de Bonferroni utilizando o programa Graphpad Prism 5.0 (Graphpad Software Inc, EUA). Foram considerados estatisticamente significativos os valores de $p \leq 0,05$ (*).

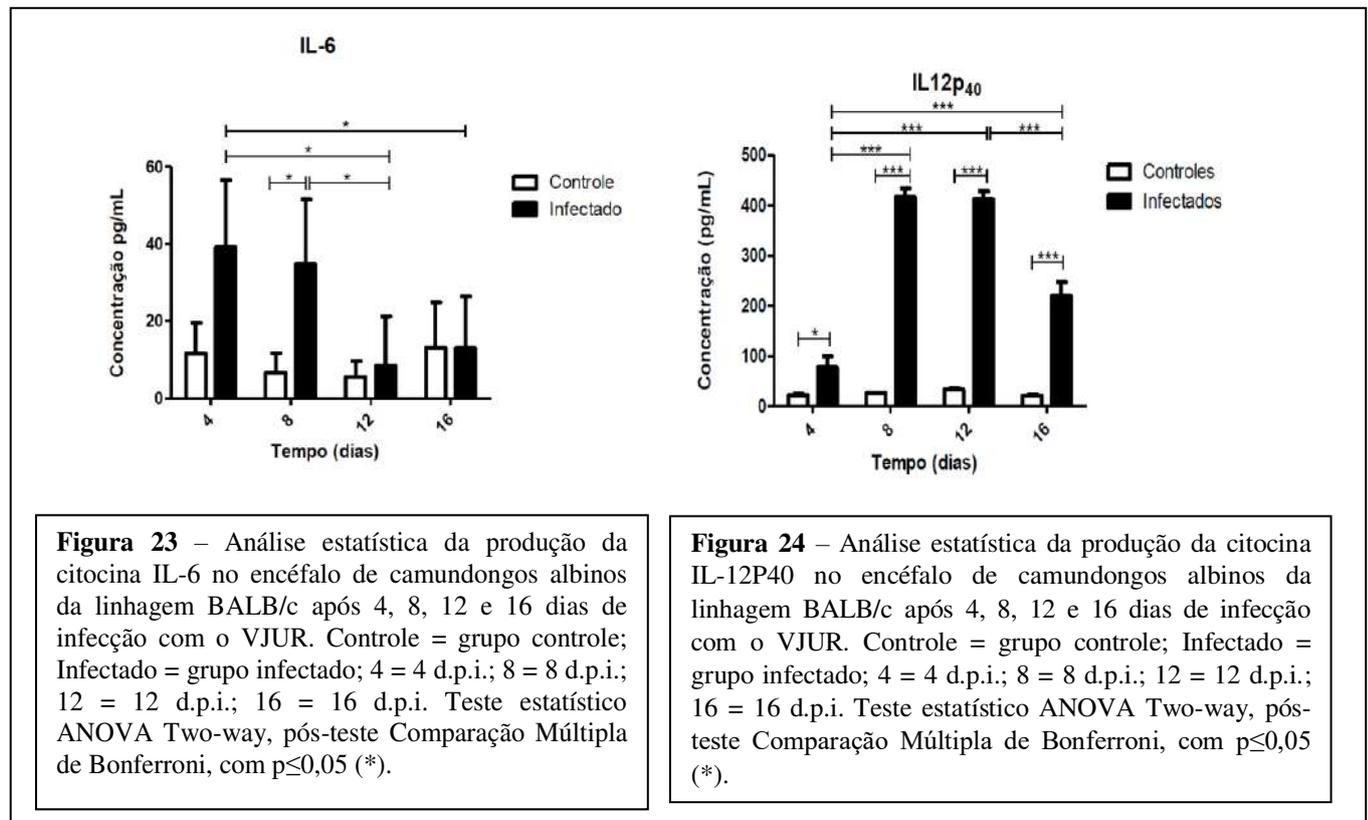
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As citocinas pró-inflamatórias IFN- γ , TNF- α , IL-6 detectadas por citometria de fluxo, a partir de sobrenadantes de homogeneizados de encéfalos de camundongos do GC e GI, foram analisadas no 4º, 8º, 12º e 16º d.p.i. A análise da produção da citocina IFN- γ não mostrou diferenças significativas entre os animais do GC nos tempos avaliados. Já nos animais do GI, foi observado aumento significativo no 8º d.p.i. quando comparado com o GC. No 12º d.p.i. e 16º d.p.i., houve redução significativa da síntese desta citocina em relação ao GI do 8º d.p.i. (figura 21). Na análise da produção da citocina TNF- α não foi observado diferença significativa entre os animais do GC no 4º, 8º e 12º d.p.i., no entanto, os animais infectados mostraram aumento na produção dessa citocina a partir do 4º d.p.i., que só foi estatisticamente significativo no 8º e 12º d.p.i. em relação aos animais controle do respectivo período, reduzindo significativamente no 16º d.p.i. entre os animais infectados (Figura 22).



A análise da produção da citocina IL-6 não mostrou diferença significativa entre os animais do GC no 4º, 8º e 12º d.p.i., no entanto, os animais infectados mostraram aumento significativo dessa citocina no 4º e 8º d.p.i. em relação aos animais controle dos respectivos períodos, apesar da significância estatística ter sido observada somente no 8º d.p.i., que reduziu significativamente a produção no 12º e 16º d.p.i. entre os animais infectados (Figura 23). A IL-12P₄₀ teve sua produção aumentada significativamente nos animais do GI no 4º, 8º, 12º e 16º d.p.i. quando comparados com os animais do GC. Esse aumento também foi significativo entre

os animais do GI no 4º para o 8º e 12º d.p.i., reduzindo significativamente a produção no 16º d.p.i. Entre os animais do grupo controle não houve diferença significativa (figura 24).

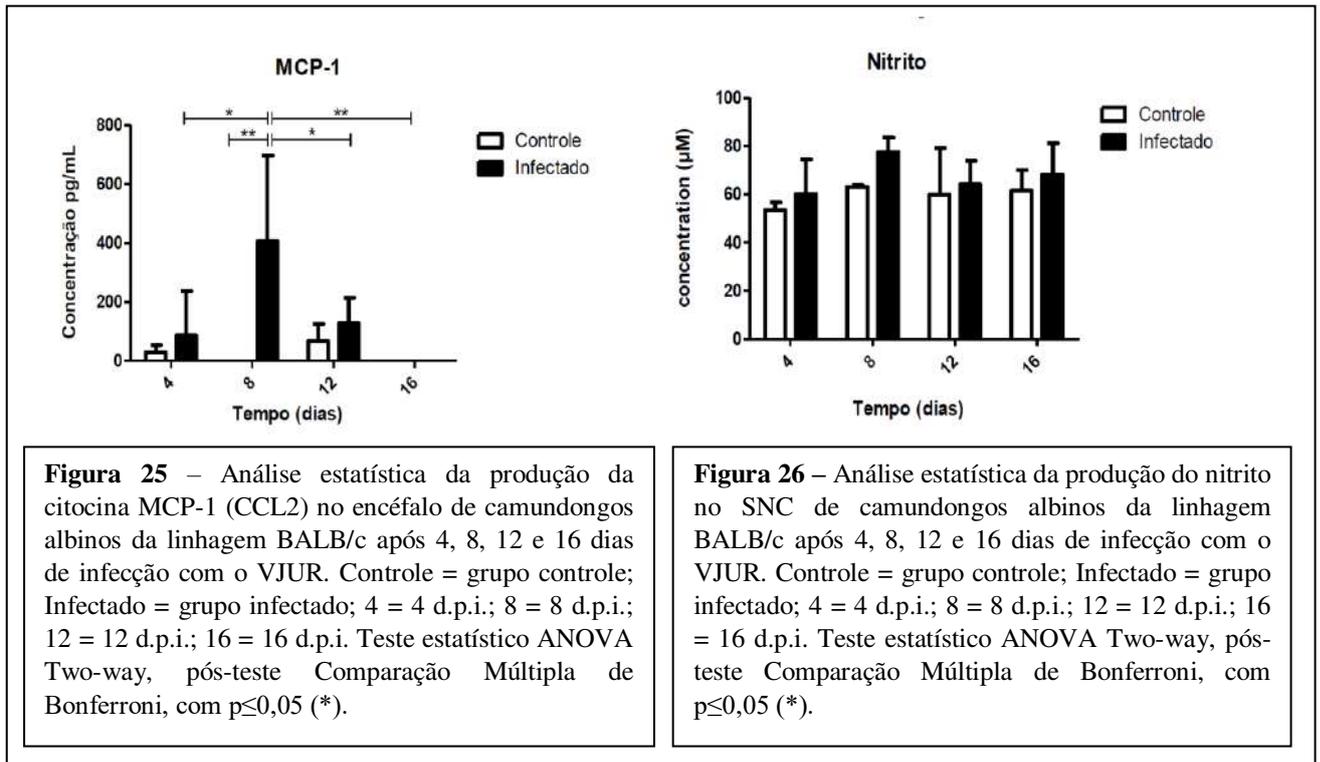


Nos animais infectados com o vírus Jirona, a detecção de citocinas pró-inflamatórias IFN- γ , TNF- α , IL-6, e IL-12p40 em concentrações elevadas, corroboram com os estudos com o VSV descritos por Steel et al. (2014). Esse aumento nos níveis das citocinas pró-inflamatórias pode está associado à ativação de células gliais, principalmente as micróglias. Esses mediadores imunológicos facilitam a recuperação de células neuronais que sofreram algum tipo de dano durante uma infecção.

Uma elevação na produção de IFN- γ no 8º d.p.i. nos camundongos infectados com o vírus Jirona, pode estar relacionada com a ativação de células gliais e a presença de outras citocinas como IL-6, TNF- α e IL-12, que também tiveram um aumento significativo (LIU et al., 2007). Níveis elevados dessa citocina pode ocasionar a produção de quimiocinas que favorecem ao aumento do recrutamento de linfócitos para o sítio de infecção (como observado em nosso trabalho no 8º d.p.i.) e por conseguinte, maior liberação de INF- γ para o processo de eliminação do vírus.

A produção da quimiocina MCP-1 nos animais do GC não foi significativa, da mesma forma entre os animais do GC e GI no 4º, 12º e 16º d.p.i., porém somente no 8º d.p.i. houve diferença estatística entre CG e GI. A análise entre os animais infectados mostrou aumento

significativo do 4º para o 8º d.p.i., reduzindo significativamente a produção a partir do 12º d.p.i (figura 25). A análise da produção de NO por meio da quantificação de nitrito foi realizada através da técnica indireta utilizando o reagente de Griess. Não foi evidenciados níveis de expressões significativas de NO nos animais infectados se comparados aos animais controles nos tempos analisados, embora houvesse um discreto aumento nos animais infectados, principalmente no 8º d.p.i.(figura 26).



A produção exacerbada de MCP-1 pareceu estar envolvida com o óbito de camundongos inoculados por via i.n. com o VSV. Nossos dados mostraram um pico de elevação significativo na produção da MCP-1 no 8º d.p.i. nos animais infectados com o VJUR, dessa forma, é provável que a elevação nos níveis dessa quimiocina tenha ocorrido por ação do TNF- α e IFN- γ , contribuindo para o recrutamento leucócitos para as áreas de lesões observadas, evidenciado nos infiltrados de linfócitos no bulbo olfatório e corpo estriado nos achados histopatológicos.

Em condições patológicas, altas concentrações de NO parece estar envolvida em processos de desmielinização e em outras doenças neurodegenerativas (SAHA; PAHAN 2006). O nosso trabalho evidenciou níveis elevados de NO, embora estatisticamente não significativo quando comparado animais infectados com os animais controle. Desta forma, é possível que o NO não seja a molécula responsável pela diminuição da infecção pelo VJUR. A identificação de outras moléculas envolvidas na eliminação do VJUR permanece em aberto e devem constituir objetos de futuras investigações.

4 CONCLUSÃO

A patogênese induzida com o vírus Jurona demonstrou seu tropismo por células do SNC como outros *Vesiculovirus*, constatada pela ocorrência de lesões importantes no parênquima encefálico, com resposta em sequência do hospedeiro contra a infecção através da expressão de mediadores imunológicos, que favoreceram à recuperação dos animais infectados. Foi possível o desenvolvimento de um processo inflamatório agudo meningoencefálico que vai de uma lesão leve a um pico intenso no 8º dia com regressão gradativa, que levou a recuperação espontânea de acordo com a resposta imunológica do hospedeiro.

REFERÊNCIAS

DINIZ, J. A. P.; SANTOS, Z. A.; BRAGA, M. A. G. , DIAS, A. L. B.; SILVA, D. E. A.; MEDEIROS, D. B. A.; BARROS, V. L. R. S.; CHIANG, J. O.; ZOGHBI, K. E. F.; QUARESMA, J. A. S.; TAKIYA, C. M.; MOURA NETO, V.; SOUZA, W.; VASCONCELOS, P. F. C.; PICANÇO-DINIZ, C. W. Early and Late Pathogenic Events of Newborn Mice Encephalitis Experimentally Induced by Itacaiunas and Curionopolis Bracorhabdoviruses Infection. PLoS ONE, v. 3, n. 3, 2008. p. 1-12.

KARABATSOS, N. International Catalogue of Arboviruses. 3rd. ed. San Antonio, USA. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1985. v. 2, p. 1147.

LIU, A.; HAN, Y. R.; LI, J.; SUN, D.; OUYANG, M.; PLUMMER, M. R.; CASACCIABONNEFIL, P. The glial or neuronal fate choice of oligodendrocyte progenitors is modulated by their ability to acquire an epigenetic memory. Journal of Neuroscience, v. 27, n. 27, p. 7339- 7343, 2007.

SAHA, R. N.; PAHAN, K. Regulation of inducible nitric oxide synthase gene in glial cells. Antioxidants Redox Signal, v. 8, n. 5-6, p. 929-947, 2006.

STEEL, C. D.; BREVING, K.; TAVAKOLI, S.; KIM, W. K.; SANFORD, L. D.; CIAVARRA, R. P. Role of peripheral immune response in microglia activation and regulation of brain chemokine and proinflammatory cytokine responses induced during VSV encephalitis. Journal of Neuroimmunology, v. 267, n. 1, p. 50-60, 2014.

SULTANI, M.; STRINGER, A. M.; BOWEN, J. M.; GIBSON, R. J. Anti-inflammatory cytokines: important immunoregulatory factors contributing to chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis. Chemotherapy Research and Practice, v. 2012, art. 490804, p. 1-11, 2012.

TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S.; TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; VASCONCELOS, P. F. C.; PINHEIRO, F. P.; RODRIGUES, S. G.; TRAVASSOS DA ROSA, E. S.; DIAS, L. B.; CRUZ, A. C. R. Arboviruses isolated in Evandro Chagas Institute, including some described for the first time in the Brazilian Amazon Region, their known hosts, and their pathology for man. In: TRAVASSOS DA ROSA, A. P. A.; VASCONCELOS, P. F. C.; TRAVASSOS DA ROSA, J. F. S. (Ed.). An overview of Arbovirology in Brazil and neighboring countries. Belém: Instituto Evandro Chagas, 1998. 93 p.



SUPLEMENTAÇÃO DE CREATINA: ÊNFASE NO MECANISMO IMUNOLÓGICO

ARYANNE VIEIRA PEIXOTO; JULIANA KELLE DE ANDRADE LEMOINE; NATHÁLIA DE FREITAS PENAFORTE

INTRODUÇÃO: A creatina (CR), é um composto de aminoácidos (glicina, arginina e metionina) presentes no corpo humano nas formas livres e fosforiladas. Sua utilização como agente ergogênico com papel antioxidante indireto, favorece a menor degradação da adenosina trifosfato (ATP), aumentando a concentração da fosfocreatina por estresse oxidativo (EO) em ações terapêuticas em doenças, tendo o seu efeito atenuador do ciclo de degradação de purinas (ciclo de Lowenstein). Já na ação direta, é devido a presença de arginina em sua estrutura molecular. **OBJETIVO:** Verificar na literatura os efeitos da suplementação da creatina com ênfase no mecanismo imunológico. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Utilizou-se da pesquisa bibliográfica, nas bases de dados eletrônicas “PubMed” e “SciELO”, utilizando como ferramenta de estratégia os seguintes descritores de busca: “creatina”, “suplementação”, “sistema imunológico”, “estresse oxidativo” e suas combinações. Como critérios de inclusão foram considerados estudos escritos em língua portuguesa de 2008 a 2023, sendo inclusos 8 artigos. **RESULTADOS:** Foi possível observar que a interação da suplementação da CR e o treinamento de força em 36 voluntárias, dividindo-se: 1) suplementação com placebo (PL); 2) suplementação com CR; 3) suplementação com PL associado ao treinamento de força (TR); e 4) suplementação com CR associado ao TR. Após 24 semanas de intervenção, 72h após a última sessão de treinamento, foram coletadas amostras de sangue. Os grupos CR e CR + TR receberam quatro doses diárias de 5g de CR durante cinco dias, em seguida foram ministradas uma dose diária de 5g de CR até o final, evidenciando efeitos terapêuticos em doenças nas quais o EO exacerbado exerce um papel importante. Já em modelo in vivo submetidos a transplante pulmonar unilateral, a suplementação de CR atenuou os efeitos deletérios causados pela lesão de isquemia e reperfusão, confirmados pela diminuição da inflamação, conservação da estrutura e do funcionamento do tecido pulmonar. Esses efeitos antioxidantes parecem ser resultados de adaptações diretas e/ou indiretas da CR, desempenhando um papel imunológico mediado pelo efeito regulador da inflamação crônica e inibição do EO. **CONCLUSÃO:** A CR mostra-se com potencial efeito protetor no desempenho imunológico. Portanto, é necessário que sejam feitas novas pesquisas para estabelecer causalidade e consolidar informações.

Palavras-chave: Estresse oxidativo, Antiinflamatório, Agente ergogênico, Sistema imunológico, Creatina.



INTERFERO GAMA COMO MARCADOR DA TUBERCULOSE LATENTE

FÉLIX GERARDO DE VASCONCELOS MOTTA

INTRODUÇÃO: A Tuberculose é uma doença infectocontagiosa crônica distribuição mundial. Causada bacilo de Koch (*Mycobacterium tuberculosis*). identificação precoce e tratamento profilático (ILTB) são importantes para o controle de infectado com ILTB, a maioria das pessoas permanece assintomática não é contagiosa. No entanto, 5-10% dos infectados podem progredir a Tuberculose. Este trabalho pretende demonstra que o ensaio de liberação de INTERFERON GAMA dos linfócitos, depois da exposição a um antígeno teste específico, a fim de verificar a memória imunológica resultante de uma exposição prévia ao antígeno. A quantidade de interferon gama liberado é obtida por ELISA (Ensaio de imunoadsorção enzimática). **OBJETIVOS:** Investigar o uso do interferon Gama sensibilizado pelo MTb no diagnostico ILTB. Comparar o ensaio com testes como o PPD. **METODOLOGIA:** elaboração do presente trabalho tem como objeto de estudos a pesquisa bibliográfica, trata-se de uma pesquisa do tipo descritiva e transversal com abordagem quantitativa a qual prioriza apontar numericamente a frequência e a intensidade dos comportamentos dos indivíduos de um determinado grupo, ou população. Foram utilizados para elaboração desde trabalho as informações dos arquivos e o banco de dados da do BVS MS do Brasil, e o Genbank NCBI, LILACS, Medline e Biblioteca Cochrane e os arquivos do CEAMP. **RESULTADOS:** Segundo OMS, um terço da população mundial encontra infectada por microrganismos do complexo *MTb* A descoberta das proteínas imunogênicas das micobactérias ESAT-6, CFP-10 e TB 7.7 – todas expressadas por cepas patogênicas do complexo MTB presente no teste de tuberculina PPD abriu caminho para o desenvolvimento de testes específicos para a ILTB . testes IGRA (Interferon Gama Release Assay) - ensaios de detecção de interferon gama em amostras de sangue - foram desenvolvidos e demonstrado ferramentas diagnostico da ILTB. O princípio do teste é a medida dos níveis in vitro do interferon gama produzido por células T que tenham sido estimuladas por antígenos de TB purificados sintetizados. **CONCLUSÃO:** O interferon Gama é a citosina utilizada como marcador da ILTB. O CEAMP integra a rede nacional de laboratórios da tuberculose do MS com implantação das novas técnicas estar sendo possível os diagnósticos da ILTB em pacientes contactantes e não sintomáticos respiratórios evitando a tuberculose ativa.

Palavras-chave: Interfon gama, Ciotocina, Tuberculose, Diagnostico imunologico, Imunopatologia.



YOGA COMO PRÁTICA INTEGRATIVA E DE FORTALECIMENTO DO SISTEMA IMUNOLÓGICO INATO

ALINE MONTEIRO RODRIGUES ALVES DOS SANTOS

INTRODUÇÃO: Ao longo da história da medicina, observa-se o quão complexo é o organismo humano. Na Antiguidade, o médico grego Hipócrates introduziu a perspectiva científica na busca pelas causas das doenças. Assim, a medicina baseada em evidências evoluiu e constatou-se que o processo saúde-doença é muito profundo e dinâmico, uma vez que fatores, como: hábitos, alimentação, meio social, condições econômicas, dentre outros, influenciam na propensão de o indivíduo contrair doenças. Neste sentido, entre o liame saúde e doença, existem mecanismos naturais de defesa, os quais são impactados pelos fatores supramencionados. Diante disto, percebe-se a importância de aprofundar os estudos acerca do Yoga, uma prática alternativa introduzida no Brasil pela Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares em 2006. Atualmente, visualizam-se os reflexos da pandemia do COVID-19, especialmente para o psicológico, acarretando o interesse científico em compreender como a imunidade inata atua em face do estilo de vida e da abordagem holística do paciente. **OBJETIVOS:** Este trabalho objetivou pesquisar os benefícios da prática habitual de Yoga; compreender os mecanismos naturais de defesa; e analisar se há relação entre imunologia inata e a prática de Yoga. **METODOLOGIA:** Fundamentou-se em pesquisas bibliográficas que abrangem discussões sobre a relação entre imunidade, sono e saúde mental, associando ao Yoga. **RESULTADOS:** Ao término desta pesquisa, obteve-se a estruturação de um plano de intervenção na comunidade atendida pelo Posto de Saúde Francisco Antenor Ramos, em Rio Branco, Acre, que será apresentado para avaliação de sua execução. Trata-se de ação preventiva e de conscientização da população sobre o sistema imunológico, incentivando a prática de algumas posturas simples do Yoga. **CONCLUSÃO:** Conclui-se que o Yoga contribui na qualidade do sono, o qual é essencial na produção das células de defesa. Entretanto, sendo um sono de má qualidade, ativa-se o sistema simpático, atrapalhando a organização dos mecanismos de proteção. Verificou-se que distúrbios emocionais e mentais desequilibram a relação entre cérebro, hormônios e sistema imunológico, além da produção exacerbada de cortisol, podendo gerar uma imunossupressão relativa. Portanto, o Yoga é uma escolha de autocuidado, que equilibra os processos fisiológicos e metabólicos, a partir da integração entre corpo, mente e espírito.

Palavras-chave: Práticas integrativas e complementares, Saúde na comunidade, Imunologia inata, Autocuidado, Equilíbrio fisiológico e metabólico.



RESPOSTA HUMORAL: UMA REVISÃO DE LITERATURA

MAGNO MARTINS LOBO; VIVIANE SANDES DE BARROS; DANIEL PAULO FONSECA DORNELAS; RAQUEL LIGEIRO XAVIER DIAS; ELSA FERNANDES DA SILVA

RESUMO

A imunidade adquirida humoral é o processo de defesa do organismo em que os anticorpos atuam, consiste no mais importante mecanismo de defesa contra microrganismos extracelulares e toxinas. Desse modo, faz-se necessário conhecer melhor os microrganismos associados à imunodeficiência humoral para estabelecer rastreios e intervenções. Esta revisão de literatura busca analisar artigos publicados na plataforma PubMed nos últimos dez anos em relação à imunodeficiência humoral, abordando a resposta do setor diante de manifestações infecciosas e não infecciosas, além das formas de triagem. As imunodeficiências humorais são alterações no sistema imune adaptativo que cursam com maior vulnerabilidade a infecções por agentes extracelulares, alergia, inflamação, autoimunidade, linfoproliferação e neoplasia. A resposta imune reduzida ou ineficaz causa diversos danos ao bem estar humano, podendo acometer adultos e crianças, nessas podem cessar por um tempo e retornar tardiamente. Segundo os estudos, as dosagens séricas das classes de anticorpos e subclasses de IgG, títulos de anticorpos antipolissacarídeos, contagem de linfócitos B e resposta blástica a antígenos e mitógenos definem a avaliação da imunidade humoral. A análise dos artigos reforçou a importância de atenção aos sinais sugestivos de imunodeficiência na infância, principalmente se recorrentes: associados entre si, em quadros clínicos graves e de difícil tratamento. Além disso, o domínio da avaliação da imunidade humoral é uma competência relevante para o médico generalista que tende a fazer o primeiro contato com o paciente. Por conseguinte, a abordagem integrativa entre a Imunologia e a Microbiologia Médica é capaz de contribuir com uma triagem mais assertiva, oferecendo benefícios aos pacientes.

Palavras-chave: Sistema imunológico; Imunidade humoral; Imunodeficiência Primária; Avaliação da competência imunológica; Dosagem sérica de anticorpos.

1 INTRODUÇÃO

A imunidade adaptativa é uma linha de resistência específica contra agentes etiológicos capaz de gerar memória; é formada pela resposta celular e humoral. A resposta celular utiliza diversas estratégias para identificar frações microbianas, danos teciduais e alterações no metabolismo. Já a resposta humoral é mediada por anticorpos responsáveis pela ativação do sistema complemento, opsonização, e neutralização de microrganismos, bem como pela regulação da resposta inflamatória (MANTOVANI et. al, 2023).

A presença de imunodeficiências pode alterar o desenvolvimento e a função do sistema imune, tornando os indivíduos vulneráveis a infecções. Imunodeficiências humorais resultam em maior suscetibilidade a doenças do trato respiratório (CERESER et al., 2017),

portanto, pessoas com distúrbios desse tipo podem apresentar quadros respiratórios recorrentes por bactérias como *Haemophilus influenzae*. Além disso, imunodeficiências humorais podem responder de forma reduzida ou ineficaz a fungos, protozoários, vírus e outras bactérias, aumentando a possibilidade de danos à saúde do hospedeiro a partir de vários sistemas do corpo humano.

A desordem humoral representa a maior prevalência dentre as imunodeficiências primárias (TANGYE, et al., 2020). Desse modo, para estabelecer rastreios e intervenções, faz-se necessário conhecer mais sobre *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterobactérias*, *Enterovírus*, *Giardia lamblia* e *Pneumocystis jiroveci*, visto que tais patógenos estão associados a esse setor imunológico.

Ademais, essa revisão de literatura tem como objetivos analisar a literatura publicada na plataforma PubMed nos últimos dez anos em relação à imunodeficiência humoral diante de manifestações infecciosas, não infecciosas e formas de triagem; articular saberes em prol da renovação de conceitos acadêmicos; promover uma abordagem integrativa entre a Imunologia e a Microbiologia Médica capaz de contribuir com a triagem de imunodeficiências primárias por parte médicos generalistas.

2 METODOLOGIA

A presente pesquisa contempla uma revisão de literatura especializada na plataforma Pubmed. Centralizou-se a busca por artigos publicados nos últimos dez anos com os seguintes descritores: “triagem de imunodeficiência humoral”; “sinais de alerta para imunodeficiência humoral”; “imunodeficiência humoral *Streptococcus pneumoniae*”; “imunodeficiência humoral *Haemophilus influenzae*”; “imunodeficiência humoral *Staphylococcus aureus*”; “imunodeficiência humoral *Enterobactérias*”; “imunodeficiência humoral *Enterovírus*”; “imunodeficiência humoral *Giardia lamblia*”; e “imunodeficiência humoral *Pneumocystis jiroveci*”.

Foram desconsiderados artigos que não tratassem de forma direta a triagem de imunodeficiência humoral, bem como a relação de deficiências da imunidade humoral com os patógenos descritos acima.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

As doenças de imunodeficiência primária (IDPs) abrangem várias anomalias genéticas que acometem diferentes componentes das respostas inatas e adaptativas. As doenças autoimunes (DAs) compreendem um grupo heterogêneo de distúrbios do sistema imunológico provenientes da perda de tolerância a auto antígenos que podem ser específicos de órgãos ou sistêmicos (AZIZI et al., 2018). No início, IDPs e DAs foram considerados independentes, ou mesmo opostos. No entanto, devido aos avanços genéticos e uma maior compreensão da fisiopatologia envolvendo o desenvolvimento de células T, tolerância imunológica, sinalização de células T, vias do complemento e inflamação, eles atualmente são aceitos como processos interconectados, compartilhando alguns mecanismos comuns (AMAYA-URIBE et al., 2019). Assim, as doenças autoimunes manifestam-se em deficiências humorais, quando o sistema imunológico, na tentativa de sintetizar anticorpos, produz anticorpos auto reagentes (FORTE, 2015).

Embora as IDPs possam acometer adultos e crianças, elas são mais frequentes durante a infância (AMAYA-URIBE et al., 2019). O quadro clínico depende do setor imunológico acometido. As manifestações clínicas mais comuns são as infecções recorrentes, mas, alergias graves, processos inflamatórios, linfoproliferação, autoimunidade e neoplasia podem compor o quadro clínico (TANGYE, et al., 2020).

Como o sistema imunológico apresenta conectividade com diversos tecidos, é natural que as manifestações infecciosas e não infecciosas das desordens genéticas do sistema imune possam se manifestar em diferentes tecidos (hematopoiético, gastrointestinal, respiratório, osteoarticular, muscular, cutâneo, sistema nervoso central) e em qualquer idade do paciente (VILELA,2021).

Portanto, a percepção precoce de uma criança com IDP, especialmente as formas graves, como a imunodeficiência combinada grave (SCID), é fundamental, pois os resultados bem-sucedidos do tratamento dependem desse diagnóstico precoce e impactam na redução da morbimortalidade (ARANDA, et al.,2021). Os infantes menores de dois anos têm um sistema imunológico relativamente imaturo. Tal achado se associa ao aumento gradual da produção de imunoglobulina G durante os primeiros meses de vida, juntamente com a diminuição da IgG transplacentária materna, significando que, aos seis meses, os bebês apresentam uma deficiência transitória de imunoglobulina. Nota-se que na população menor de dois anos a insuficiência em elaborar uma resposta imune independente de células T aos polissacarídeos capsulares. Essas respostas, geralmente, amadurecem no período entre dois a cinco anos de idade. Consequentemente, essas crianças são mais suscetíveis ao pneumococo, meningococo e *Haemophilus influenzae* (JYOTHI, S. et al., 2013).

Com o sistema imunológico em desenvolvimento, associado aos primeiros contatos de forma frequente com os patógenos, as crianças se tornam propensas a desenvolver afecções comuns. O surgimento dessas, pode variar bastante, sendo, até onze infecções respiratórias/ano na infância, oito em anos pré-escolares e quatro em crianças em idade escolar, que podem durar de oito a quatorze dias e resultar em um 'período de doença' cumulativo de três a cinco meses por ano para bebês e um a dois meses por ano para crianças em idade pré-escolar/escolar (JYOTHI, S. et al., 2013).

A maior parte dos pacientes com IDP fica subdiagnosticada devido, principalmente, ao desconhecimento em torno das manifestações clínicas, mecanismos implicados no desenvolvimento da doença e limitações no diagnóstico imunológico. A Jeffrey Modell Foundation (JMF) listou 10 sinais de alerta que auxiliam na identificação dos pacientes com perspectiva de ter IDPs. Quando o paciente apresentar dois ou mais dos seguintes sinais, sugere-se a avaliação do sistema imunológico:

- 1) “oito ou mais infecções de ouvido em 1 ano”
- 2) “duas ou mais infecções sinusais graves em um ano”
- 3) “dois ou mais meses com antibióticos com uma resposta pobre”
- 4) “dois ou mais episódios de pneumonia dentro de 1 ano”
- 5) “incapacidade de uma criança ganhar peso ou crescer normalmente”
- 6) “recorrente, pele profunda ou abscessos de órgãos”
- 7) “candidíase persistente na boca ou infecção fúngica na pele”
- 8) “necessidade de antibióticos intravenosos para erradicar infecções”
- 9) “duas ou mais infecções sistêmicas”
- 10) “a presença de história familiar de IDPs”

Para AMAYA-URIBE et al., 2019, pode-se acrescentar um critério adicional aos sinais de alerta, que seria a “presença de manifestações autoimunes”. Este sinal de alerta complementar proposto, pode ajudar a aumentar a conscientização sobre a autoimunidade na IDP.

As deficiências predominantemente de anticorpos são as mais presentes entre as IDPs, tornando assim a avaliação da imunidade humoral preferencial para o início da investigação de IDP quando não se tem ideia do setor comprometido, partindo-se dos exames mais simples para os mais complexos. A avaliação da imunidade humoral se baseia na dosagens séricas das classes de anticorpos e subclasses de IgG, títulos de anticorpos antipolissacarídeos, contagem de linfócitos B e resposta blástica a antígenos e mitógenos (Figura 1).

1º - Dosagens séricas das classes de anticorpos (IgM, IgG, IgA, IgE) são de grande valia pois confirmam o diagnóstico das IDPs mais frequentes, como deficiência de IgA. O diagnóstico de deficiência de IgA é confirmado quando se tem valores séricos de IgA abaixo de 7 mg/dL em crianças acima de 4 anos de idade. Mesmo assim, em várias crianças há normalização da IgA acima dessa idade, por imaturidade do sistema adaptativo. Para comparar os resultados de exames imunológicos é necessário que seja feito curvas-padrão para a faixa etária analisada, incluindo as dosagens de anticorpos evitando-se diagnósticos errôneos de IDPs.

2º - A avaliação da imunidade humoral, seguem-se as dosagens de subclasses de IgG. A deficiência de subclasse de IgG1 está associada com baixos valores de IgG total, por ser a subclasse de maior concentração. A diminuição da subclasse IgG2 pode cursar com IgG normal ou discretamente diminuído. As reduções das subclasses IgG3 e IgG4 apresentam IgG normal. Portanto, valores de IgG em normalidade, não afastam deficiências de subclasses de IgG.

3º - As titulações de anticorpos vacinais contra pneumococos são muito utilizadas para elucidar o diagnóstico de deficiência de anticorpos antipolissacarídeos em pneumonias de repetição. Tais anticorpos estão presentes na subclasse IgG2 e suas titulações refletem com maior precisão a deficiência, ou seja, valores normais de IgG2 não excluem a diminuição de títulos vacinais. Porém, as titulações de anticorpos vacinais são onerosas, nem sempre disponíveis, além de necessitar titulações antes e após a imunização. Nesses casos, um procedimento razoável é a quantificação das subclasses de IgG. Caso não demonstre diminuição, deve-se realizar as titulações de anticorpos antipolissacarídeos.

4º - A contagem de linfócitos B por anticorpos monoclonais anti-CD19 ou anti-CD20 ou anti-CD21 é relevante no diagnóstico de agamaglobulinemia congênita ligada ao X, quando há deficiência de todas as classes de imunoglobulinas por falta do linfócito B.

5º - A resposta blástica afere a função de linfócitos B frente ao mitógeno *pokeweed* (uma lecitina vegetal) para B dependente de T e ao antígeno protéico A do *Staphylococcus aureus*.

Outros exames também podem demonstrar a resposta humoral, porém menos usados. As dosagens de isohemaglutininas e a antiestreptolisina O (ASLO) são consideradas somente como métodos iniciais na falta de outros. O aparecimento de hipertrofia de adenoide ao raio X de cavum afasta a agamaglobulinemia congênita ligada ao X ou doença de Bruton, a qual não apresenta crescimento de órgãos linfóides secundários como resultado da carência de linfócitos B.

A funcionalidade dos linfócitos B também pode ser avaliada por outros títulos pós-vacinais, como para anticorpos contra *Haemophilus influenzae* tipo b, hepatite, difteria, tétano, sarampo, rubéola, vírus da poliomielite, compreendendo que essas titulações abrangem também anticorpos proteicos (FORTE, 2015).

AVALIAÇÃO DA IMUNIDADE HUMORAL

- 1º - Dosagens séricas de classes de anticorpos (IgM, IgG, IgA, IgE)
- 2º - Dosagens séricas de subclasse de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)
- 3º - Títulos de anticorpos antipolissacarídeos
Responsivos quando em 50% (em crianças abaixo de seis anos) a 70% (acima de seis anos) dos sorotipos polissacarídeos testados apresentam:
 - Valores $\geq 1,3\mu\text{g/mL}$ ou
 - Valores duplicam 4 a 6 semanas após a vacinação
- 4º - Contagem de populações de linfócitos B:
 - Células CD19+ ou CD20+ ou CD21+
- 5º - Resposta blástica a antígenos e mitógenos:
 - Proteína A do *Staphylococcus aureus*
 - Antígeno pokeweed (B dependente de T)

Figura 1: Investigação para imunodeficiências humorais.

Assim, o histórico infeccioso e as manifestações não infecciosas somados ao histórico familiar são norteadores para definir a necessidade de uma avaliação da competência imunológica.

4 CONCLUSÃO

Em conclusão, não apenas quadros infecciosos devem levantar suspeita de imunodeficiência primária, mas também manifestações de alergia, de inflamação, de autoimunidade, linfoproliferação e de neoplasia. Principalmente se: recorrentes, associadas entre si, acometendo pacientes na infância, em quadros clínicos graves e de difícil tratamento. Portanto, uma anamnese extensa, atenta aos sinais de alerta, associada à avaliação clínica, pode orientar uma avaliação imunológica com vistas à identificação das imunodeficiências primárias. Vale ressaltar a importância da avaliação da imunidade humoral para o início da investigação de imunodeficiência primária, por se tratar do tipo mais frequente de setor imunológico acometido.

REFERÊNCIAS

AMAYA-URIBE L, ROJAS M, AZIZI G, ANAYA JM, GERSHWIN ME. Primary immunodeficiency and autoimmunity: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2019 May;99:52-72. doi: 10.1016/j.jaut.2019.01.011. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30795880.

ARANDA CS, GUIMARÃES RR, GOUVEIA-PEREIRA PIMENTEL M. Combined Immunodeficiencies. *J Pediatr* (Rio J). 2021; 97 (S1): 39-48.

ZIZI G, YAZDANI R, RAE W, ABOLHASSANI H, ROJAS M, AGHAMOHAMMADI A, et al. Monogenic polyautoimmunity in primary immunodeficiency diseases. *Autoimmun Rev*. 2018;17:1028-39.

BOOTH C, ROMANO R, RONCAROLO MG, THRASHER AJ. Gene therapy for primary

immunodeficiency. **Hum Mol Genet.** 2019 Oct 1;28(R1):R15-R23. doi: 10.1093/hmg/ddz170. PMID: 31297531.

CERESER, L. GIROMETTI, R., ANGELO, P., DE CARLI, M., DE PELLEGRIN, A., & ZUIANI, C. (2017). Humoral primary immunodeficiency diseases: clinical overview and chest high-resolution computed tomography (HRCT) features in the adult population. *Clinical Radiology*, 72(7), 534–542.

FORTE, W. C. N. *Imunologia: do básico ao aplicado*/Wilma Carvalho Neves Forte- 3 ed. - São Paulo: Editora Atheneu, 2015.

JYOTHI S, LISSAUER S, WELCH S, HACKETT S. Immune deficiencies in children: an overview. **Postgrad Med J.** 2013 Dec;89(1058):698-708. doi: 10.1136/postgradmedj-2012-302278rep. PMID: 24243982.

TANGYE, G, AL-HERZ, W, BOUSFIHA, A, CHATILA, T, CUNNINGHAM-RUNDLES, C, ETZIONI, A, SULLIVAN, K. E. (2020). Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. **Journal of Clinical Immunology.**

VILELA, M. M. Human Inborn Errors of Immunity (HIEI): predominantly antibody deficiencies (PADs); if you suspect it, you can detect it. **Pediatr (Rio RJ).** 2021; 97 (S1): 67-74.



ATUAÇÃO DAS CITOCINAS PRÓ-INFLAMATÓRIAS NA SÍNDROME DO OVÁRIO POLICÍSTICO

JOÃO PAULO RODRIGUES DE MELO; RENATA LINE DA C. RIVANOR

INTRODUÇÃO: A Síndrome do Ovário Policístico (SOP) é um distúrbio endócrino multifatorial que afeta mulheres em idade reprodutiva, caracterizada pelo aumento de hormônios androgênicos, levando a resistência a insulina, obesidade e doenças cardiovasculares. Devido ao ambiente de baixa inflamação crônica, pacientes com SOP possuem aumento na produção de citocinas pró-inflamatórias. **OBJETIVOS:** Descrever a ação das citocinas pró-inflamatórias na Síndrome do Ovário Policístico mediante busca na literatura. **METODOLOGIA:** Este trabalho trata-se de um estudo de revisão narrativa. As buscas foram realizadas nas bases de dados Biblioteca Virtual da Saúde (BVS) e PubMed, com os seguintes descritores: Síndrome do Ovário Policístico, Citocinas, Biomarcadores. Foram selecionados 3 artigos relativos ao conteúdo abordado, publicados nos anos de 2018 a 2022 no idioma inglês. Foram excluídos 4 artigos que não atendiam ao objetivo do estudo. **RESULTADOS:** As citocinas são proteínas solúveis mediadoras de respostas inflamatórias, a SOP é considerada um estado pró-inflamatório, em mulheres com essa síndrome, níveis de citocinas pró-inflamatórias estão naturalmente mais altos. A inflamação interliga resistência a insulina, diabetes, obesidade e doenças cardiovasculares e os estudos sugerem que desequilíbrio entre os níveis de citocinas anti-inflamatórias e pró-inflamatórias contribuem para a disfunção ovariana, levando a uma maturação folicular prejudicada, infertilidade e hiperandrogenismo, causada pelo aumento dos hormônios androgênicos. Mediante estudos clínicos, altas concentrações de interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) são encontradas em mulheres com SOP. Índices elevados de IL-6 estão clinicamente relacionados ao aumento da inflamação e infiltração de tumores ovarianos, além do aumento das concentrações de TNF- α , que reduz a atividade do transportador de glicose do tipo 4 (GLUT4), favorecendo o risco de diabetes e síndrome metabólica. Os níveis séricos de proteína C reativa são relevantes para doenças cardiovasculares e câncer de cólon, o aumento de PCR é observado em mulheres com SOP independente de quadros de obesidade. **CONCLUSÃO:** A SOP desencadeia o aumento de citocinas pró-inflamatórias IL-6 e TNF- α , porém mais estudos são necessários para entender o mecanismo de ação dessas citocinas nesse distúrbio endócrino.

Palavras-chave: Síndrome do ovário policístico, Citocinas, Biomarcadores, Inflamação, Sistema imunitário.



ASPECTOS IMUNOLÓGICOS E ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DE LESÕES TUBERCULOSAS EM SISTEMA NERVOSO CENTRAL

EMERSON PELLIN; GUILHERME FRANCISCO SELARIN; JOSÉ ALEXANDRE ROMERO SOUZA; MARCELINA MEZZOMO DEBIASI

INTRODUÇÃO: A tuberculose do sistema nervoso central (TBSNC) é uma doença encontrada em todo mundo e, do ponto de vista histológico, as lesões neurotuberculosas são uma das formas extrapulmonares mais fatais. Seu agente etiológico é o *Mycobacterium tuberculosis*, um organismo aeróbio obrigatório com parede celular lipídica e ácido micólico, desencadeia uma resposta imunológica antimicobacteriana dependente da imunidade adquirida celular. **OBJETIVOS:** O objetivo deste trabalho foi, apresentar aspectos imunológicos das lesões inflamatórias do sistema nervoso central (SNC) por *M.tuberculosis* e informações epidemiológicas do Brasil. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma revisão literária, realizada por meio de artigos científicos encontrados em bancos de dados das plataformas Google Acadêmico, SciELO e PubMed publicados entre 2000 e 2019. **RESULTADOS:** O *M.tuberculosis* invade o trato respiratório e através de uma disseminação hematogênica entra em contato com o SNC. A resposta imunológica inicia quando os macrófagos fagocitam os microrganismos opsonizados pelas proteínas do complemento. Com isso, as células T auxiliares, mediadas pela interleucina-12, identificam antígenos expostos pelo complexo principal de histocompatibilidade de classe II dos macrófagos e são ativadas em Th1, liberando interferon gama e intensificando a resposta inata através do recrutamento de macrófagos, culminando na liberação do fator de necrose tumoral e recrutamento de mais monócitos. No Brasil, no período de 2007-2019 ocorreram um total de 2651 internações por TBSNC, sendo 137 na região Sudeste, 8 no Centro-Oeste, 32 no Norte, 49 no Nordeste e 51 na região Sul. O ano com maior número de internações foi 2019. **CONCLUSÃO:** Observa-se que o *M.tuberculosis* pode provocar sérias lesões no SNC. Ademais, é perceptível que os maiores números de internações e mortes por neurotuberculose prevaleceram na região sudeste. Contudo, proporcionalmente a quantidade de habitantes, a região norte aparece em primeiro lugar em mortes e a região sul em internações.

Palavras-chave: Neurotuberculose, *M.tuberculosis*, Monócitos, Macrófagos, Células t auxiliares.



A UTILIZAÇÃO DO TESTE DE ASLO NO DIAGNÓSTICO DE FEBRE REUMÁTICA AGUDA

LORRAN DE OLIVEIRA SILVA GOMES; FABRÍCIO OLIVEIRA SOARES; GIANI MARTINS GARCIA; HELVIO SOARES REZENDE.

RESUMO

Introdução: A Febre Reumática é subsequente a infecções repetidas e não tratadas por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, responsável por provocar uma resposta autoimune cruzada criada por mimetismo molecular entre antígenos de membrana bacteriana e glicoproteínas do tecido endocárdico humano. Nesse contexto, o teste de ASLO, responsável por detectar os anticorpos para enzimas estreptocócicas, a estreptolisina O, presentes no soro de grande parte dos pacientes com FR, atua como um importante método diagnóstico auxiliar. **Metodologia:** Revisão bibliográfica realizada por meio de livros relacionados ao assunto e por artigos encontrados nas bases de dados PubMed e SciELO, utilizando-se os descritores “Febre reumática” e “Teste ASLO”. Além disso, foram utilizados dados epidemiológicos encontrados Sistema de Informações Hospitalares (SIH-SUS). **Resultado e Discussão:** Os níveis de antiestreptolisina O sofrem alterações de concentração com o decorrer do tempo, podendo, assim, o indivíduo apresentar níveis basais, dentro do valor de referência, do anticorpo, mesmo apresentando uma infecção já erradicada anteriormente. Os valores de referência para a antiestreptolisina O podem variar de acordo com o laboratório e idade, porém, é considerado adequado em adultos até 200 UI/mL e em crianças até 150 UI/mL. Os estreptococos podem se disseminar para diversas partes do corpo, ocasionando diversas patologias. Portanto, os teste de ASLO não possui especificidade alta para a FR, visto que diversos fatores podem elevar os níveis de antiestreptolisina O no organismo. **Conclusão:** O teste de ASLO não possui especificidade alta para a FR, apenas detecta exposições prévias aos estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, portanto deve ser utilizado apenas como método diagnóstico complementar aos critérios maiores e menores de Jones.

Palavras-chave: Autoimunidade; ASLO; ASO; Febre Reumática; Imunodiagnóstico.

1 INTRODUÇÃO

A Febre Reumática (FR) é decorrente da resposta imune cruzada ocasionada por infecções faríngeas e amigdalites repetitivas e não tratadas por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A, sobretudo pelo *Streptococcus pyogenes*. De acordo com dados epidemiológicos do Sistema de Informação Hospitalar (SIH-SUS), no período de 2019 à fevereiro de 2023, cerca de 227 pacientes com FR aguda evoluíram à óbito, portanto entender os mecanismos de fisiopatológicos da doença em conjunto aos testes laboratoriais adequados ao caso é de extrema importância diagnóstica.

As bactérias beta-hemolíticas do grupo A possuem um antígeno polissacarídico de parede celular denominado proteína M, subdivido em mais de 130 variações diferentes nesse grupo de microrganismos. A proteína M bacteriana possui similaridade com antígenos

glicoproteicos presentes no tecido endocárdico, nas valvas cardíacas e em outras partes do corpo. Nesse sentido, por conta da semelhança entre proteínas estreptocócicas e tecido cardíaco, as células do sistema imune atacam o endocárdio e as valvas cardíacas no intuito de destruir os antígenos e erradicar a pseudo-infecção, fenômeno denominado de mimetismo molecular (NORRIS, 2021). As múltiplas infecções induzem a produção de anticorpos contra a parede celular da bactéria e alguns desses anticorpos são depositados no coração, gerando, assim, um processo inflamatório. As populações de neutrófilos e macrófagos que agem sobre as bactérias presentes nas amígdalas e faringe reconhecem os anticorpos no tecido cardíaco e causam dano ao endocárdio e às valvas pela produção local de enzimas lisossômicas e de espécies reativas de oxigênio. O ataque autoimune ao coração produz diversos efeitos nocivos ao tecido, que variam de acordo com o estágio de evolução da FR (ABBAS; LITCHMAN; PILLAI, 2021).

A FR possui três estágios de desenvolvimento da doença: estágio agudo, recidivante e crônico. Segundo Norris (2021), o estágio agudo é caracterizado por um histórico de repetidas infecções por estreptococos e envolvimento do tecido endocárdico; o estágio recidivante envolve a extensão dos efeitos cardíacos da doença; e a fase crônica apresenta deformidade irreversível das valvas cardíacas e, conseqüentemente, estreitamento do orifício valvar, prejudicando a passagem sanguínea entre câmaras do coração. Em todas as fases da patologia há a presença de uma lesão patognomônica de FR, denominada de nódulo de Aschoff, formada por uma área de necrose circundada por linfócitos T, plasmócitos e macrófagos grandes, denominados de células de Anitschkow (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2018).

Diversos achados clínicos são sugestivos da FR. Esses sinais são classificados de acordo com os Critérios de Jones maiores (poliartrite, pancardite, nódulos subcutâneos, coreia de Sydenham, eritema marginado) e menores (atralgia, febre e elevação da VHS, PCR ou contagem de leucócitos). Apesar de não serem específicos, os marcadores laboratoriais de inflamação, como VHS, PCR e contagem de leucócitos, fornecem evidências de resposta inflamatória aguda. Além disso, a associação dos Critérios de Jones ao teste de ASLO, responsável por detectar os anticorpos para enzimas estreptocócicas, a estreptolisina O, presentes no soro de grande parte dos pacientes com FR, pode auxiliar na confirmação da patologia (NORRIS, 2021; KUMAR; ABBAS; ASTER, 2018).

Portanto, devido a grande importância no auxílio de confirmação diagnóstica, o teste de ASLO deve ser estudado quanto seu mecanismo de ação, especificidade e sensibilidade quanto à Febre Reumática, tendo em vista a detecção precoce da doença.

2 METODOLOGIA

Revisão bibliográfica realizada por meio de livros relacionados ao assunto e por artigos encontrados nas bases de dados PubMed e SciELO, utilizando-se os descritores “Febre reumática” e “Teste ASLO”. Além disso, foram utilizados dados epidemiológicos encontrados Sistema de Informações Hospitalares (SIH-SUS).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

O exame ASLO, também conhecido como de ASO, AEO ou da antiestreptolisina O, tem como objetivo identificar a presença de uma toxina liberada por bactérias beta-hemolíticas do grupo A, a estreptolisina O, que está normalmente associada a casos de faringite ou febre reumática aguda (FR). O resultado da antiestreptolisina O pode ser alterado 1 a 3 semanas após a infecção bacteriana, de forma que é um dos principais exames para o diagnóstico da infecção por *Streptococcus pyogenes*, principalmente quando existe dor de garganta frequente e que demora para ser solucionada, sendo indicado quando o paciente

apresenta sintomas típicos, como vermelhidão e inchaço na região da garganta, febre, mal estar e dor ao engolir. Além disso, esse teste pode ser solicitado em situações em que o indivíduo apresenta níveis de antiestreptolisina O elevados mesmo sem que existam sintomas de faringite, o que pode ser indicativo de que a bactéria se disseminou pela corrente sanguínea, atingindo outras partes do organismo, havendo maior risco da pessoa desenvolver outras patologias graves como a escarlatina, a glomerulonefrite ou a febre reumática, por exemplo. Logo, nota-se a baixa especificidade do teste de ASLO, podendo os níveis de anticorpos contra a estreptolisina O estarem elevados em diversas situações.

O exame ASLO deve ser feito com o paciente em jejum, de acordo com a recomendação médica ou do laboratório e é feito a partir da coleta de uma amostra de sangue enviada ao laboratório para análise. É importante indagar ao paciente, no momento do exame, se ele está fazendo uso de algum medicamento, como antibióticos, corticoides ou imunossupressores, uma vez que podem interferir no resultado do exame, dando margem para falsos negativos. Em alguns casos, quando existem sintomas envolvendo a garganta, pode ser também recomendado pelo médico a realização da coleta de uma amostra faríngea para a realização de um antibiograma, podendo, desse modo, identificar o patógeno responsável por essa sintomatologia.

Os valores de referência para a antiestreptolisina O podem variar de acordo com o laboratório e idade, porém, de forma geral é considerado normal em adultos até 200 UI/mL e em crianças até 150 UI/mL. É importante ressaltar que é normal haver níveis basais de antiestreptolisina, sendo decorrente da microbiota natural do indivíduo. No caso de um resultado positivo, ou seja, quando é identificada quantidade de antiestreptolisina O acima do que é considerado normal, o profissional de saúde, geralmente o médico, solicita a repetição do teste de ASLO após 10 a 15 dias, no intuito de verificar se os níveis desse anticorpo no sangue são constantes ou declinam ao decorrer do tempo, verificando, assim, se a infecção apresenta-se ativa ou não.

Logo, nota-se que o teste de ASLO apresenta boa sensibilidade na detecção de infecções estreptocócicas, porém seus valores não são correspondentes a doenças específicas. Dessa forma, no contexto da Febre Reumática Aguda, o teste com valores elevados não pode ser utilizado como método diagnóstico, visto que uma ampla gama de situações podem interferir nas concentrações séricas dos anticorpos contra a estreptolisina O no organismo humano. Sendo assim, o exame de ASLO possui valor exclusivamente complementar ao diagnóstico da FR.

4 CONCLUSÃO

O teste de ASLO usado isoladamente não possui relevância diagnóstica para a Febre Reumática Aguda, uma vez que unicamente detecta anticorpos contra a estreptolisina O, indicando, desse modo, apenas infecções prévias por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A. Logo, a utilização do teste de ASLO deve ser complementar aos critérios maiores e menores de Jones, dando, assim, um diagnóstico assertivo e mais confiável da doença. Por fim, deve-se atentar os pacientes e seus familiares a não negligenciarem as infecções de garganta, tendo em vista a redução dos mecanismos de mimetismo molecular e, por conseguinte, a Febre Reumática e seus efeitos nocivos, principalmente no tecido cardíaco.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Imunologia Celular e Molecular**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 354-356, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Sistema de Informações Hospitalares**. 2023. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sih/cnv/niuf.def>. Acesso em: 07 abr. 2023.

GEERTS, I.; VOS, N. D.; FRANS, J.; MEWIS, A. The Clinical-Diagnostic Role of Antistreptolysin O Antibodies. **International Journal of Clinical and Laboratory Medicine**, v. 6, n. 66, p. 410-415, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2143/ACB.66.6.2062604>. Acesso em: 05 abr. 2023.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; ASTER, J. C. **Patologia Básica**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p.425-427, 2018.

MEDRADO, A. V. S.; SANTOS, J. F. M.; NETO, S. C. P.; LOBO, L. R. A. A.; SALLES, L. P.; AZEVEDO, C. T. O. Febre Reumática e Seu Perfil Epidemiológico no Brasil nos Últimos 5 Anos. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v.8, n.4, p. 1175-1182, 2022. Disponível em: [doi.org/ 10.51891/rease.v8i4.5125](https://doi.org/10.51891/rease.v8i4.5125). Acesso em: 04 abr. 2023.

NORRIS, T. L. **Porth Fisiopatologia**. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, p. 781-783, 2021.



SUPLEMENTAÇÃO PROBIÓTICA X IMUNIDADE

ELAINE PATRÍCIO DE OLIVEIRA; NATHALIA DE FREITAS PENAFORTE; ARYANNE VIEIRA PEIXOTOJULIANA KELLE DE ANDRADE LEMOINE;

INTRODUÇÃO: Os probióticos são microorganismos vivos, que beneficiam a saúde humana, auxiliando a microbiota intestinal (MI) contribuindo para um melhor aproveitamento dos nutrientes. Sugere-se que essa terapia pode estimular a resposta imune específica e não específica ao regular a MI com imunomoduladores. **OBJETIVO:** Verificar se a suplementação probiótica apresenta potencial benéfico no funcionamento do sistema imunológico. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Utilizou-se da pesquisa bibliográfica, nas bases de dados eletrônicas “PubMed” e “Scielo”, utilizando como ferramenta de estratégia os seguintes descritores de busca: “imunidade”, “microbiota intestinal”, “prebióticos”, “probióticos” e suas combinações. Como critérios de inclusão foram considerados estudos em português de 2000 a 2023, sendo 11 artigos. **RESULTADO:** Dentre os principais probióticos pode-se citar: Lactobacillus, Bifidobacterium e Propionibacterium. Os probióticos podem também afetar patógenos através da síntese de bacteriocinas de ácidos orgânicos voláteis seus efeitos anticarcinogênicos podendo ser atribuídos à inibição de enzimas pro-carcinogênicas ou a estimulação do sistema imunitário do hospedeiro. Evidências verificaram que essa suplementação pode regular a resposta imune da mucosa, melhorar a atividade dos macrófagos e modular a expressão de genes associados à atividade dos macrófagos. Além de poder interagir com receptores Toll-like e desregular a expressão do fator nuclear κ B e das citocinas pró-inflamatórias. Pesquisas concluíram que a administração de Lactobacillus casei foi relacionada com a indução de uma resposta antitumoral mediada por células T e a ativação de macrófago, também a supressão da formação de tumores de cólon em camundongos e a inibição de metástases pulmonares. Em outros estudos, o uso de probióticos em atletas foi benéfico devido as mudanças no desempenho esportivo dos competidores, e os leucócitos, neutrófilos, linfócitos após seis semanas foram diferentes. Em portadores do HIV assintomáticos a suplementação de probióticos por 28 dias pôde auxiliar na melhora do sistema imune, retardando a diminuição de células T CD4. **CONCLUSÃO:** Dessa forma, a suplementação com probióticos orais de longo prazo podem reduzir a inflamação no organismo e melhorar a função imunológica no trato gastrointestinal, sendo necessário mais estudos para melhores esclarecimento.

Palavras-chave: Flora intestinal, Imunidade, Bifidobacterium, Lactobacillus, Nutrientes.



A ATIVIDADE DA INTERLEUCINA 4 CONTRA O CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

LUIZ FERNANDO MENEZES SOARES DE AZEVEDO; DIEGO CAVALCANTI PERRELLI;
LARISSA EMERENCIANO BEZERRA; MATHEUS CALIXTO LEMOS; FERNANDO CASTRO
PESSOA DE LIMA

Introdução: A Interleucina 4 (IL-4) é uma citocina produzida por linfócitos T que atua em várias células do sistema imunológico. Estudos recentes mostraram que a IL-4 possui atividade anti-tumoral contra o câncer de mama, além de regular enzimas envolvidas na síntese de estrogênio. Isso sugere que a IL-4 desempenha um papel importante não apenas na resposta imunológica, mas também no crescimento das células tumorais. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática dos estudos disponíveis sobre a IL-4 e seu papel no câncer de mama, investigando seus efeitos na proliferação celular, apoptose e regulação hormonal. O objetivo é fornecer uma visão abrangente sobre a importância da IL-4 nessa doença. **Materiais e Métodos:** Realizamos uma busca sistemática nas principais bases de dados científicos, incluindo PubMed, Scopus e Web of Science, utilizando palavras-chave relacionadas à IL-4 e câncer de mama. Foram selecionados estudos que investigaram os efeitos da IL-4 na carcinogênese mamária, resposta imune antitumoral e correlação com o prognóstico do câncer de mama. A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada de acordo com critérios predefinidos. **Resultados:** A análise dos estudos revelou que a IL-4 exerce um papel complexo no câncer de mama. Ela demonstra atividade anti-tumoral, induzindo a morte das células de câncer de mama em cultura. Por outro lado, a IL-4 também está envolvida na regulação de enzimas relacionadas à síntese de estrogênio, o que sugere um possível papel na promoção do crescimento das células tumorais. **Conclusão:** Esta revisão sistemática fornece uma visão abrangente sobre a IL-4 e sua relação com o câncer de mama. Os resultados indicam que a IL-4 possui efeitos multifacetados na progressão tumoral e na regulação hormonal nessa doença. No entanto, são necessárias mais pesquisas para entender completamente os mecanismos pelos quais a IL-4 afeta o câncer de mama e sua interação com outros componentes do microambiente tumoral. Essa compreensão mais aprofundada pode abrir caminho para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas que explorem o potencial da IL-4 como alvo imunoterapêutico no tratamento do câncer de mama.

Palavras-chave: Proliferação celular, Apoptose, Regulação hormonal, Imunoterapia, Atividade anti-tumoral.



A IMPORTANCIA DA IMUNONUTRIÇÃO EM PACIENTES COM NEOPLASIA DO TRATO GASTROINTESTINAL SUBMETIDOS A TRATAMENTO CIRÚRGICO

JÉSSICA DE LIMA MARTINS; TATIANA DE FREITAS TAVARES

Introdução: A intervenção cirúrgica realizada em pacientes com neoplasia gástrica acarreta em uma diminuição significativa do estoque de gordura corporal e massa muscular. Quanto mais extenso for o procedimento e mais intenso for o trauma associado, maior será o impacto nas defesas do organismo, tornando esses pacientes altamente suscetíveis a desenvolver sepse e complicações inflamatórias de maior gravidade. **Objetivo:** Revisar o papel da imunonutrição na melhora da resposta ao tratamento cirúrgico de pacientes com neoplasia do trato gastrointestinal. **Materiais e Métodos:** Foi realizado um estudo exploratório do tipo revisão bibliográfica, A revisão foi realizada utilizando-se as bases de dados PubMed e LILACS nos idiomas português, inglês e espanhol datados a partir de 2010 até o presente momento. **Resultados:** A análise do banco de dados revelou que a inclusão de uma dieta imunomoduladora desempenha um papel crucial no tratamento de pacientes com câncer, fornecendo nutrientes que exercem impacto direto no sistema imunológico. Dentre esses nutrientes, destacam-se a arginina, a glutamina e os ácidos graxos. A arginina tem sido objeto de estudos em pacientes com câncer devido aos seus efeitos potenciais na redução de tumores, inibição de metástases e aumento da sobrevida dos pacientes. A glutamina, por sua vez, é um aminoácido essencial que desempenha um papel fundamental na preservação da mucosa intestinal e no fortalecimento do sistema imunológico. Ela é amplamente utilizada pelas células de rápida proliferação, como linfócitos, macrófagos e células epiteliais intestinais. No que diz respeito aos ácidos graxos, os ácidos graxos poli-insaturados ômega 3 se destacam por sua capacidade de modular a resposta imunológica e inflamatória sistêmica. Esses nutrientes estão associados, principalmente, à redução da intensidade da resposta inflamatória em pacientes com câncer, contribuindo para a diminuição da massa tumoral, melhora do peso corporal e alívio da anorexia, graças às suas propriedades anti-inflamatórias. **Conclusão:** Desse modo, entende-se que benefício do uso da dieta imunomoduladora em pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico, no pré operatório de cirurgias de grande porte abdominal, diminuindo complicações sépticas e inflamatórias no período pós-operatório e consequentemente associando ao tempo de internação hospitalar, mas não a mortalidade.

Palavras-chave: Imunomodulação, Câncer, Arginina, Glutamina, ômega 3.



ANÁLISE DO PERFIL DE RESISTÊNCIA A ANTIBIÓTICOS DE BACTÉRIAS GRAM-POSITIVAS COM ENFOQUE NO STAPHYLOCOCCUS AUREUS

GUSTAVO DOS SANTOS CARVALHO; HUGO PORTELA BATISTA; JOÃO GABRIEL GONÇALVES DO NASCIMENTO; JORGE DIRCEU MELO DE CERQUEIRA FILHO; JOSÉ GUSTAVO ALVES ARAÚJO

Introdução: O controle de infecções em hospitais tem se tornado desafiador para a medicina e áreas correlatas. Dentre os agentes relacionados a este problema, encontra-se a bactéria gram-positiva *Staphylococcus aureus*, assim analisar seu perfil de resistência a antimicrobianos é de importante relevância clínica. **Objetivo:** Este estudo tem por objetivo avaliar na literatura a presença de farmacoresistência de *S. aureus* no ambiente hospitalar. Para isso foi realizada uma extensa busca de informações a partir de artigos científicos relacionados ao tema nos últimos cinco anos. **Materiais e métodos:** Como ferramenta de pesquisa foram utilizados os bancos de dados do PubMed e SciELO. Os descritores utilizados nas buscas foram: “Staphylococcus aureus”, “resistência microbiana” e “hospitais”, no período entre 2017 e 2022, tendo sido selecionados artigos em inglês, português e espanhol. Como critério de exclusão dentro dessa amostragem, foram desconsiderados os que se apresentavam como meta-análise, revisão sistemática, revisão de literatura integrativa e estudos-piloto. Após essa seleção, 10 artigos se encaixaram no objeto de estudo e foram selecionados para a formulação do presente trabalho. **Resultados:** Um artigo citou que Eritromicina e Azitromicina sofrem alta resistência pela presença de bomba de efluxo presente na *S. aureus*; dois artigos mencionaram a Meticilina como a que mais sofre resistência; um artigo citou que a ceftriaxona possui mais cepas resistentes, pela presença de beta-lactamase; já quatro artigos apontaram uma resistência discreta, mas existente em algumas cepas, sofrida pela Vancomicina e três artigos relataram que a Dalbavancina não sofre resistência aparente. **Conclusão:** Portanto, percebe-se que a Dalbavancina apresenta eficácia notável e boa tolerabilidade em diferentes cenários desafiadores, surgindo como uma alternativa promissora no manejo contra os mecanismos de resistência dos microrganismos Gram-positivos, sendo um dos principais fármacos de combate contra a "*Staphylococcus aureus* resistente à Meticilina"(SARM);

Palavras-chave: Staphylococcus aureus, Antibacterianos, Farmacoresistência bacteriana, Bactérias gram-positivas, Dalbavancina.



ANÁLISE IN SILICO E DETERMINAÇÃO DE EPÍTOPOS DE SARS-COV 2

CARLOS ALBERTO SIQUEIRO; CARLOS ALBERTO SIQUEIRA JUNIOR; RAFAEL TRINDADE BURTET

Introdução: O presente artigo discute o uso da bioinformática na identificação e análise de epítomos do SARS-COV 2, vírus responsável pela pandemia de COVID-19. A bioinformática é uma ferramenta multiprofissional e promissora que permite a compreensão e análise da informação biológica por meio da matemática, biologia molecular e ciência da informação. Ao analisar as proteínas de interesses, possibilita o estudo de predição de epítomos, estruturas proteicas e interação entre diversas proteínas, com esses dados, o estudo *in silico* proporciona a otimização de tempo e custo de pesquisas em diversos testes em laboratório. **Objetivo:** Analisar a predição e confirmação dos epítomos lineares presentes no vírus SARS-COV 2, por meio do uso de servidores e programas disponíveis para a obtenção desses resultados *in silico*. **Matérias e Métodos:** Utilizando o banco de dados *The Immune Epitope Database* (IEDB), foi realizada a confirmação manual de cada epítomo provindo da proteína S do SARS-COV 2, sendo a predição das sequências realizada pelo programa Bepipred 2.0 e posteriormente submetido ao ALLERTOP 2.0v para análise de proteína com caráter alérgeno. **Resultados:** Com esse método *in silico*, é possível predizer quais epítomos se encontram na proteína de interesse. Foram obtidos 13 epítomos lineares preditos da proteína S do SARS-COV 2 (P0DTC2) sendo 8 alérgenos de acordo com o ALLERTOP 2.0v. **Conclusão:** Com base na literatura, os epítomos identificados mostraram uma gama de respostas imunológicas em humanos e em modelos animais, isso se deve a diferença da capacidade imunológica dos indivíduos infectados. Foi observado que os resultados *in silico* são ótimos direcionadores para os estudos dos epítomos de SARS-COV 2, mas essas análises não conseguem identificar a diversidade de interações do sistema biológico e imunológico dos infectados, por isso esses resultados não excluem a necessidade de estudos *in vivo*.

Palavras-chave: Sars-cov 2, Bioinformática, Imunologia, Epítomos, Proteínas.



AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE HUMORAL A UMA VACINA CONTENDO A PROTEÍNA RCP01850 CONTRA LINFADENITE CASEOSA EM OVINOS

THIAGO VINICIUS SANTOS E ALVES; ANA KAROLINA MELO OLIVEIRA BARROS;
FRANCISCO CHAGAS BARBALHO NETO; LENISE MARIA PARENTE MOTA; MONICA
ELLEN DA COSTA SOARES

INTRODUÇÃO: Linfadenite caseosa é uma doença infecciosa que acomete ovinos e caprinos, entre outras espécies. A transmissão ocorre através de material purulento drenado dos abscessos, contato direto ou por fômites. O agente causador é uma bactéria chamada *Corynebacterium pseudotuberculosis*, que forma abscessos nos linfonodos superficiais, internos e em órgãos. A doença pode causar perda de peso, diminuição na produção de leite, lã e carne, e até morte dos animais. O diagnóstico é feito pelo exame clínico e sorológico. O tratamento com antibióticos é ineficaz, pois essa bactéria se encapsula nos abscessos dificultando a ação dos fármacos. A prevenção envolve o isolamento dos animais infectados, a limpeza e desinfecção das instalações e a vacinação. A proteína CP01850 é uma fosfatase ácida e está relacionada com o metabolismo da *C. pseudotuberculosis*, essa proteína já foi utilizada em uma vacina testada em modelo murino, que aumentou a taxa de sobrevivência dos animais, o que leva ao interesse na realização de testes na espécie alvo.

OBJETIVOS: Testar a formulação vacinal contendo a proteína CP01850 associada a adjuvante saponina em ovinos e avaliar a produção de anticorpos específicos anti-CP01850. **METODOLOGIA:** No seguinte experimento foram utilizados 12 animais, divididos em dois grupos de 6 animais cada, o primeiro grupo recebeu uma solução salina 0,9% (grupo controle), o segundo grupo recebeu a formulação vacinal contendo a rCP01850 associada ao adjuvante saponina, foram administradas duas doses intervaladas por 21 dias, e no dia 49 os animais foram desafiados com uma cepa virulenta de *C. pseudotuberculosis*. Foram realizadas coletas de sangue dos animais nos dias 0, 21, 49, 77, 105, 121 e 133, que foram centrifugadas para a obtenção do soro. A quantificação de anticorpos específicos foi realizada por meio do ensaio de ELISA. **RESULTADOS:** Nos dados obtidos nos ensaios de ELISA foi observada uma diferença significativa na quantidade de anticorpos específicos, sendo maior no grupo que recebeu a vacina em relação ao grupo controle, a diferença se manteve até o final do experimento. **CONCLUSÃO:** Com os resultados obtidos podemos concluir que a vacina contendo a proteína rCP01850 foi capaz de estimular um aumento na produção de anticorpos específicos.

Palavras-chave: Linfadenite, Elisa, Anticorpos, Vacina, Ovinos.



AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE HUMORAL A UMA VACINA CONTENDO A PROTEÍNA RPLD CONTRA LINFADENITE CASEOSA EM OVINOS

THIAGO VINICIUS SANTOS E ALVES; ANA KAROLINA MELO OLIVEIRA BARROS;
GABRIEL FREITAS DE MACEDO; LENISE MARIA PARENTE MOTA; MÔNICA ELLEN DA
COSTA SOARES

INTRODUÇÃO: A linfadenite caseosa é uma doença infectocontagiosa que acomete principalmente caprinos e ovinos, seu agente etiológico é a bactéria *Corynebacterium pseudotuberculosis*, essa patologia é caracterizada pela formação de abscessos nas regiões dos linfonodos, dificultando a locomoção e alimentação do animal, o que se reflete na sua produção, em uma outra forma clínica dessa doença os abscessos podem se formar apenas nos órgãos internos sendo identificado somente após o abate do animal, inviabilizando a utilização da sua carcaça. Por ocasionar impactos na produção desses animais, a LC tem sido responsável por perdas econômicas significativas, principalmente no nordeste do Brasil, onde se concentra cerca de 90% dos rebanhos do país, sendo a ovinocaprinocultura uma das principais atividades da região. Como não existe tratamento eficaz para essa doença, a melhor forma de controle é a vacinação. A proteína PLD é um dos principais fatores de virulência da *C. pseudotuberculosis*, estudos apontam que essa proteína apresenta potencial imunogênico podendo portanto ser utilizado como antígeno vacinal. **OBJETIVOS:** Avaliar a produção de anticorpos específicos anti-PLD. **METODOLOGIA:** No seguinte experimento foram utilizados 12 animais, divididos em dois grupos de 6 animais cada, o primeiro grupo recebeu uma solução salina 0,9% (grupo controle), o segundo grupo recebeu a formulação vacinal contendo a rPLD associada ao adjuvante saponina, foram administradas duas doses intervaladas por 21 dias, e no dia 49 os animais foram desafiados com uma cepa virulenta de *C. pseudotuberculosis*. Foram realizadas coletas de sangue dos animais nos dias 0, 21, 49, 77, 105, 121 e 133, que foram centrifugadas para a obtenção do soro. A quantificação de anticorpos específicos foi realizada por meio do ensaio de ELISA. **RESULTADOS:** Nas análises dos dados obtidos nos experimentos de ELISA para determinar os níveis de anticorpos específicos, foi observado que a partir do dia 49 houve uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo o grupo vacinado apresentando melhores concentrações, essa diferença se manteve até o final do experimento. **CONCLUSÃO:** Com os resultados obtidos foi possível concluir que, a vacina contendo a proteína rPLD foi capaz de estimular um aumento na produção de anticorpos específicos.

Palavras-chave: Linfadenite, Ovinos, Vacina, Anticorpos, Imunidade.



AVALIAÇÃO IMUNE HUMORAL DE UMA FORMULAÇÃO VACINAL CONTENDO RCP40 DE CORYNEBACTERIUM PSEUDOTUBERCULOSIS E BCG PASTEUR

MÔNICA ELLEN DA COSTA SOARES; FRANCISCO SILVESTRE BRILHANTE BEZERRA;
THIAGO VINICIUS SANTOS E ALVES; LENISE MARIA PARENTE MOTA; BÁRBARA
MONIQUE DE FREITAS VASCONCELOS

Introdução: a Linfadenite Caseosa (LC) é uma doença que acomete principalmente pequenos ruminantes, causada pela *Corynebacterium pseudotuberculosis*, ocasiona lesões caseosas nos linfonodos e órgãos internos, a principal medida de profilaxia é a vacinação dos rebanhos. Por causar diminuição do rendimento dos animais, acarretando em perdas econômicas para os produtores, é necessário pesquisar novas formulações vacinais que sejam eficientes no combate à doença. **Objetivo:** avaliar a resposta imune humoral de ovinos imunizados com uma vacina recombinante composta pela proteína rCP40 associada à BCG Pasteur contra a LC. **Materiais e métodos:** foram utilizados dois grupos com 6 ovinos em cada, no G1, foi aplicada solução salina a 0,9%, e no G2 a rCP40 + BCG. Foram aplicadas duas doses com 21 dias de intervalo, e 28 dias após a segunda dose foi realizado o desafio com a cepa patogênica MIC-6 de *C. pseudotuberculosis*. Para a verificação da resposta imune humoral dos carneiros, foram realizadas coletas de sangue nos dias 0, 21, 49, 77, 105 e 133 do experimento. A verificação da presença de IgG específicos para a rCP40, foi realizado através de ELISA indireto, resumidamente, foram sensibilizadas placas de 96 poços, utilizando IgG anti-sheep e reveladas com H₂O₂, e OPD. A leitura das absorbâncias foi realizada utilizando espectrofotômetro de placas, no comprimento de onda de 492nm. **Resultados:** Ao comparar, os dois grupos apresentaram diferença estatística nos dias 21, 49, 105 e 133. No dia 0 já era esperado que não fosse apresentado diferença significativa, uma vez que os animais não tiveram contato anterior com a proteína rCP40, sendo assim seus sistemas imunológicos nunca havia produzido anticorpos que reconhecessem este antígeno. No dia 77, foi a primeira coleta após o desafio, também era esperado que os animais do G1 produzissem um certo nível de anticorpos contra a bactéria, fazendo com que não houvesse diferença significativa. **Conclusão:** a formulação vacinal estimulou a produção de anticorpos, e se mostrou eficiente na imunoprofilaxia dos animais contra LC.

Palavras-chave: Linfadenite, Ovinos, Vacina recombinante, Igg, Adjuvante.



AVALIAÇÃO DA RESPOSTA IMUNE HUMORAL A UMA VACINA CONTENDO A PROTEÍNA CP09720 CONTRA LINFADENITE CASEOSA

THIAGO VINICIUS SANTOS E ALVES; FRANCISCO SILVESTRE BRILHANTE BEZERRA;
FRANCISCO CHAGAS BARBALHO NETO; LENISE MARIA PARENTE MOTA; MONICA
ELLEN DA COSTA SOARES

INTRODUÇÃO: A linfadenite caseosa é uma doença infecciosa causada por uma bactéria chamada *Corynebacterium pseudotuberculosis*, que afeta principalmente ovinos e caprinos. Essa doença é caracterizada pela formação de abscessos nos linfonodos, que podem se romper e liberar um material caseoso e fétido. Essa doença pode causar perdas econômicas para os produtores, como redução da produção de leite e carne, desvalorização dos animais e aumento dos custos com tratamento e prevenção. A vacinação é a principal forma de prevenção, pois evita a infecção dos animais e a disseminação da bactéria no rebanho. Apesar dos esforços, ainda não há no mercado uma formulação vacinal que ofereça um nível de proteção adequado. A proteína CP09720 é uma esterase, que está ligada ao metabolismo de ésteres e lipídios, essa proteína foi apontada como uma das 3 proteínas com maior potencial imunogênico, sendo uma forte candidata para utilização em uma vacina.

OBJETIVOS: Testar uma formulação vacinal contendo a proteína rCP09720 associada a adjuvante saponina e avaliar a produção de anticorpos específicos. **METODOLOGIA:** Neste experimento foram utilizados 12 animais, divididos em dois grupos de 6 animais cada, o primeiro grupo recebeu uma solução salina 0,9% (grupo controle), o segundo grupo recebeu a formulação vacinal contendo a rCP09720 associada ao adjuvante saponina, foram administradas duas doses intervaladas por 21 dias, e no dia 49 os animais foram desafiados com uma cepa virulenta de *C. pseudotuberculosis*. Foram realizadas coletas de sangue dos animais nos dias 0, 21, 49, 77, 105, 121 e 133, que foram centrifugadas para a obtenção do soro. A quantificação de anticorpos específicos foi realizada por meio do ensaio de ELISA. **RESULTADOS:** Analisando os dados dos ensaios de ELISA observou-se que, houve uma diferença significativa do título de anticorpos anti-CP09720 entre os grupos no dia 21, tal diferença teve um aumento no dia 49. Porém no dia 77, não houve diferença significativa entre os grupos, no dia 105 ocorreu diferença entre os grupos, sendo o grupo vacinado estando sempre acima. **CONCLUSÃO:** Com os resultados obtidos podemos concluir que a vacina contendo a proteína rCP09720 foi capaz de estimular um aumento na produção de anticorpos específicos.

Palavras-chave: Linfadenite, Ovinos, Vacina, Anticorpos, Elisa.



BREVE DESCRIÇÃO DOS MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DA METÁSTASE TUMORAL

THALLES RODOLFO BUARQUE DE VASCONCELOS; AUVANI ANTUNES DA SILVA JÚNIOR

INTRODUÇÃO: O câncer pode ser entendido como um grupo de mais de 100 doenças, sua principal origem se dá por desordens celulares, estes acarretam hiperplasia celular, podendo desenvolver complicações graves e até mesmo a morte. Em alguns casos, células da massa tumoral podem se desprender do seu sítio de origem e atingir, via vasos sanguíneos ou linfáticos, outros tecidos, característica essa de potencial invasivo chamada de metástase. A compreensão de como ocorre e os mecanismos envolvidos nos processos de metástase, são descritos na literatura como a chave para compreender como que, a partir de um tumor primário, as células neoplásicas possuem eficiência em invadir diversos tecidos seja na mesma estrutura ou em sítios anatômicos distintos. **OBJETIVO:** Descrever os principais mecanismos de metástase tumoral. **METODOLOGIA:** Foi realizada uma revisão literária minuciosa nas bases de dados PubMed, Scielo e Science Direct utilizando os filtros “metástase tumoral” e “mecanismos tumorais”, com artigos publicados nos últimos 5 anos, através de tal metodologia se obteve o total de 15 artigos que embasam esta pesquisa. **RESULTADOS:** As células neoplásicas, possuem mecanismos metastáticos específicos, que envolvem cascatas de eventos para sua generalização, eventos estes que podem ser divididos em intravascular, extravasamento e colonização tecidual. Cada um desses estágios está relacionado a capacidade oncogênica da célula leucêmica de enfrentar uma série de respostas imunológicas e se apropriar delas para uma maior taxa de sucesso, por isso que, alguns agentes são fundamentais para a conclusão de todo o processo de espalhamento celular, são eles, as selectinas (E-, P- e L-selectinas) que são glicoproteínas com associação a estágios avançados de pacientes e as Integrinas, moléculas que participam de quase todas as etapas metastáticas, permitindo que as células neoplásicas respondam a ligações, fatores de crescimento e matrizes extracelulares. **CONCLUSÃO:** Com isso, é válido notar os diferentes meios de ação que leva um tumor a chegar a um nível de metástase, são processos complexos, porém é de extrema importância o seu conhecimento para que a partir de novas descobertas, seja viável novos tratamentos para essa enfermidade.

Palavras-chave: Metástase, Mecanismos, Célula, Tumoral, Neoplásicas.



ESOFAGITE EOSINOFÍLICA: CORTICOTERAPIA TÓPICA VERSUS TERAPIA MONOCLONAL, UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

MATHEUS CALIXTO LEMOS; MARINA PEDROSA DE SÁ FORMIGA; MATHEUS VINICIUS SANTOS DA PAZ; NATHALIA ROSA NOGUEIRA VIDAL DA SILVA; PEDRO FERNANDES DE GUSMÃO HOLANDA

Introdução: A esofagite eosinofílica (EoE) é uma doença inflamatória crônica do esôfago, caracterizada por elevada infiltração de eosinófilos, que liberam mediadores causadores de danos teciduais. A terapêutica para essa condição inclui o uso de bloqueadores da bomba de prótons, dilatação do esôfago quando necessária e uso de corticosteróides tópicos. Devido aos efeitos colaterais desta última opção terapêutica, recentemente tem sido estudada a terapia monoclonal como alternativa. Dessa forma, urge a necessidade de um estudo comparativo entre o uso de corticosteróides tópicos e o uso da terapia monoclonal no tratamento da esofagite eosinofílica. **Objetivo:** Comparar as vantagens e as desvantagens do tratamento com corticosteróides e com anticorpos monoclonais na diminuição da inflamação associada à Esofagite Eosinofílica. **Materiais e Métodos:** Foram realizadas pesquisas nas bases de dados PubMed, Scielo e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) com os descritores (DeCS) e booleanos “eosinophilic esophagitis” AND “monoclonal antibodies” OR “corticosteroids”. Incluíram-se trabalhos em língua portuguesa ou inglesa, realizados entre os anos de 2018 e 2023. Foram excluídas revisões sistemáticas, integrativas e metanálises, além de trabalhos que não possuíam relação com o tema. **Resultados:** O estudo apresentado conta com a comparação de 7 artigos, sendo 3 de anticorpos monoclonais, utilizando o anticorpo RPC4046 e o Dupilumab, e 4 de corticosteroides, utilizando a Fluticasona, Budesonida, Ciclesonida e Mometasona por via oral. Foi observado que os anticorpos monoclonais atingiram uma maior queda do pico de eosinófilos no grupo experimental, apresentando efeitos adversos mais brandos em comparação com os corticosteróides. É válido salientar, ainda, que o uso dos corticosteróides eleva o risco de supressão adrenal, enquanto o uso da terapia monoclonal se configura como mais seletivo. **Conclusão:** Nota-se, portanto, que apesar da maior acessibilidade à população e maior consolidação dos estudos, a corticoterapia para a esofagite eosinofílica apresenta menor especificidade de ação e maior incidência de efeitos adversos em relação à terapia monoclonal. Espera-se que, com mais estudos e popularização da terapia monoclonal, o preço desses novos fármacos seja mais acessível no futuro.

Palavras-chave: Corticosteroides, Anticorpos monoclonais, Esôfago, Eosinófilo, Inflamação.



IMPORTÂNCIA DO CORRETO TRATAMENTO DA AMIGDALITE POR STREPTOCOCCUS PYOGENES E DO PRECOCE DIAGNÓSTICO DA FEBRE REUMÁTICA

KÉTLIN MAELY KRUMENAUER; RAFAEL PIZAIA; AMANDA DA SILVA DE MATOS;
MARIANA CARVALHO SOUTO; NEUSELI SÁ DE OLIVEIRA

Introdução: A febre reumática (FR) é uma resposta imune tardia e autoimune desencadeada por uma amigdalite não tratada corretamente que foi causada pelo microrganismo *Streptococcus* beta-hemolítico do grupo A. A FR ocorre por uma reação cruzada entre a proteína M do Estreptococo e os tecidos humanos como coração e articulações, ou seja, ocorre por mimetismo molecular. Ocorre em pessoas com predisposição genética e acomete principalmente crianças e adolescentes entre 5 a 15 anos. Ainda é muito prevalente em países em desenvolvimento e os acometimentos da doença vão desde artrite, coreia, nódulos subcutâneos até cardite, forma clínica mais pertinente, a mesma pode gerar repercussões graves para o paciente como insuficiência mitral e fibrilação atrial. **Objetivos:** Evidenciar a importância do correto tratamento de amigdalite por *Streptococcus pyogenes* e um precoce diagnóstico da febre reumática. **Metodologia:** Foi realizado um estudo exploratório de artigos selecionados nas bases de dados Scielo e Pubmed, publicados entre os anos de 2013 e 2022, nos idiomas inglês, português e espanhol. **Resultados:** Observou-se que os pacientes diagnosticados posteriormente com FR tiveram casos prévios de amigdalite por *Streptococcus pyogenes* não tratada corretamente, provindo deste a importância do cuidado correto e precoce. O diagnóstico da FR é feito a partir dos critérios de Jones tendo modificações estabelecidas pela American Heart Association (AHA) e Organização Mundial da Saúde (OMS) preconizando um diagnóstico efetivo. **Conclusão:** É de suma importância o diagnóstico precoce dos casos de amigdalite por *Streptococcus pyogenes* e o encaminhamento para tratamento. Sem a devida atenção, pessoas com predisposição genética podem dar origem a febre reumática podendo gerar sintomas sistêmicos e incapacitantes.

Palavras-chave: Resposta imune, Mimetismo molecular, Reação cruzada, Genética, Cardite.



IMUNOLOGIA E VACINAS: DESVENDANDO OS MITOS E COMBATENDO A DESINFORMAÇÃO

RAPHAEL HENRIQUE DA SILVA; CLEONI DOS SANTOS CARVALHO; FABRÍCIO NASCIMENTO; RAFAELA DA SILVA RESENDE

Introdução: este estudo qualitativo e descritivo, baseado em pesquisa bibliográfica, aborda o panorama da Imunologia como atividade científica, com foco na produção de vacinas, e contextualiza a propagação de informações pseudocientíficas sobre a vacinação durante a pandemia de Covid-19. **Objetivos:** apresentar um panorama sobre a produção de conhecimentos na área de imunologia, considerando algumas das pesquisas mais significativas sobre o assunto. Além disso, visa apresentar técnicas utilizadas para a produção de vacinas e levantar a importância desse conhecimento no combate à desinformação propagada por meio de fake news. **Metodologia:** envolveu-se a análise de livros didáticos de Imunologia, como "Imunobiologia de Janeway", escrito por Kenneth Murphy, e "Imunologia Celular e Molecular", de Abul Abul K. Abbas. Também foram consultados artigos científicos de revistas *on-line*, teses, dissertações e notícias de acesso público. As buscas foram realizadas em diversas fontes, como o Portal de Periódicos da Capes, o Repositório Institucional da FioCruz (ARCA), a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), o Google Acadêmico e a *National Library of Medicine* (NIH). Foram utilizados os seguintes descritores: "Resposta imune humana", "Tecnologia empregada em vacinas", "História da vacinação", "Influência das *fake news* na vacinação", entre outros. **Resultados:** Através de um breve levantamento de dados, em consonância com o panorama bibliográfico sobre imunologia humana, foram observadas as principais crenças sobre a vacinação no que diz respeito às *fake news*, e destacado que o conhecimento de imunologia desempenha um papel fundamental na resolução desse problema. **Conclusão:** o conhecimento em imunologia é essencial para que a sociedade compreenda seu organismo e identifique informações pseudocientíficas. A disseminação de informações corretas sobre a produção de vacinas e o funcionamento do sistema imunológico é uma estratégia crucial no combate à desinformação e na promoção da saúde pública, que possibilita aos sujeitos sociais questionarem fontes não confiáveis de informação, pensarem de maneira crítica, identificarem o que é e o que não é conhecimento científico e se transformarem em agentes multiplicadores desse conhecimento na sociedade.

Palavras-chave: Imunologia, Vacinas, Pseudociência, Fake news, Pandemia.



IMUNONUTRIÇÃO: OS BENEFÍCIOS DA SUPLEMENTAÇÃO PARA A IMUNIDADE

TATIANA DE FREITAS TAVARES; JÉSSICA DE LIMA MARTINS

Introdução: o sistema imunológico é um conjunto de células e moléculas responsável por desencadear o processo de defesa do organismo contra antígenos sendo fundamental para inibir processos infecciosos, crescimento tumoral, recuperar o estado de saúde ideal entre outros, nesse contexto surgiram abordagens sobre o termo imunonutrição que consiste no efeito farmacológico dos nutrientes no tratamento e prevenção de enfermidades. **Objetivos:** conscientizar a respeito do tema e descrever os nutrientes imunomoduladores **Metodologia:** trata-se de uma revisão de literatura tendo como base de dados artigos científicos de 2020-2023 **Resultados:** diversos estudos têm evidenciado que certos nutrientes além do seu papel fisiológico e nutricional possuem a capacidade de acentuar o funcionamento do sistema imune atuando em processos metabólicos e inflamatórios uma vez que indivíduos enfermos e/ou muito injuriados como pacientes críticos, oncológicos e cirúrgicos necessitam de uma maior cobertura desse sistema. observou-se então o potencial imunomodulador de diversos nutrientes destacando-se entre eles a glutamina, arginina e ômega-3, esses nutrientes podem contribuir para o fortalecimento do sistema imune através de alguns mecanismos como: melhora da função da barreira intestinal, atuação sobre processos inflamatórios e auxílio na defesa celular. vale ressaltar que esses aminoácidos são considerados condicionalmente essenciais, quando a produção endógena é insuficiente e no caso do ômega, este é considerado gordura essencial pois o organismo não consegue produzi-lo, portanto deve ser levado em consideração a suplementação dos mesmos para modular o sistema imunitário de maneira a se alcançar a recuperação do estado de saúde e a prevenção de complicações decorrentes de baixa imunidade e processos inflamatórios. **Conclusão:** a glutamina promoveu a manutenção da barreira intestinal, serviu de substrato para os enterócitos, inibiu a depleção da massa muscular e reduziu a taxa de infecções; a arginina aumentou a produção de linfócitos t e citocinas e auxiliou no processo de cicatrização; o ômega-3 atuou inibindo processos inflamatórios, diminuiu a produção de radicais livres reduzindo o estresse oxidativo, atuou na prevenção de doenças cardiovasculares através do efeito antitrombótico. nesse contexto vale ressaltar a importância de mais estudos a respeito dos imunomoduladores visto que estes são de grande relevância para a manutenção da saúde e o bem-estar

Palavras-chave: Imunonutrição, Imunidade, Imunomoduladores, ômega-3, Glutamina e arginina.



LUPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO E INTERLEUCINAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

DIEGO CAVALCANTI PERRELLI; LUIZ FERNANDO MENEZES SOARES DE AZEVEDO;
FERNANDO CASTRO PESSOA DE LIMA; MATHEUS CALIXTO LEMOS; LARISSA
EMERENCIANO BEZERRA

Introdução: O lupus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença autoimune crônica caracterizada por disfunção do sistema imunológico e inflamação generalizada. As interleucinas (ILs), um grupo de citocinas pró-inflamatórias, desempenham um papel crucial na patogênese do LES, afetando a ativação, proliferação e diferenciação de células imunológicas. Compreender essas interações é essencial para a compreensão dos mecanismos da doença e identificação de estratégias terapêuticas. **Objetivos:** Revisar a literatura científica sobre o envolvimento das interleucinas no LES, com ênfase na compreensão dos mecanismos imunológicos relacionados à doença. Ademais, pretende-se discutir o potencial das interleucinas como biomarcadores para diagnóstico, avaliação da atividade, prognóstico da doença e identificar possíveis alvos terapêuticos. **Metodologia:** A pesquisa bibliográfica foi conduzida em bases de dados científicas, como PubMed e Scopus, usando palavras-chave relevantes, como "lupus eritematoso sistêmico", "interleucinas", "patogênese", "diagnóstico" e "tratamento". Foram selecionados estudos originais, revisões sistemáticas e meta-análises publicados nos últimos 10 anos, analisados para elaboração deste resumo. **Resultados:** Os resultados desta revisão bibliográfica evidenciam que várias interleucinas estão envolvidas na fisiopatologia do LES, desempenhando papéis diferentes na ativação e regulação do sistema imunológico. Por exemplo, a IL-6 e a IL-17 estão associadas à inflamação crônica e ao dano tecidual observado no LES. A IL-10 e a IL-23 podem modular a resposta imune e desempenhar um papel na tolerância imunológica. Além disso, estudos sugerem que níveis elevados de determinadas interleucinas, como a IL-6, podem ser usados como biomarcadores para avaliação da atividade da doença e resposta ao tratamento em pacientes com LES. **Conclusão:** Destaca-se a importância das interleucinas na fisiopatologia do LES. O conhecimento sobre as interações entre essas citocinas e o sistema imunológico pode contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos subjacentes à doença e para a identificação de novos alvos terapêuticos. O uso de interleucinas como biomarcadores pode fornecer informações importantes para o diagnóstico e manejo do LES, permitindo uma abordagem mais personalizada e precisa. No entanto, são necessários estudos adicionais para explorar completamente o potencial terapêutico das interleucinas no LES e para avaliar sua eficácia e segurança em ensaios clínicos.

Palavras-chave: Autoimune, Citocinas, Patogênese, Biomarcadores, Tratamento.



OS AVANÇOS E IMPACTOS NA SAÚDE COLETIVA DAS VACINAS CONTRA A COVID-19: UMA PERSPECTIVA ABRANGENTE

JOSÉ ALCY DE PINHO MARTINS

INTRODUÇÃO As vacinas contra a COVID-19 têm desempenhado um papel crucial no combate à pandemia global, oferecendo uma imunização de contra a propagação do vírus SARS-CoV-2. Este artigo aborda os avanços mais recentes no desenvolvimento, eficácia e segurança das vacinas, bem como seu impacto na saúde coletiva e na retomada da normalidade. Também será discutida a necessidade contínua de monitoramento e adaptação das vacinas. **OBJETIVO** Este trabalho tem como objetivo analisar os avanços e impacto das vacinas contra o COVID-19 perante a Saúde Coletiva. **METODOLOGIA** O método utilizado para o embasamento científico deste trabalho foi de buscas em dados do Ministério da Saúde (MS) e da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e baseando em referências da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **RESULTADOS** Com a pandemia da COVID-19, as vacinas têm sido consideradas a melhor ferramenta para conter a propagação do vírus e prevenir doenças graves. O desenvolvimento e eficácia das vacinas contra a COVID-19 veio utilização de diferentes tecnologias, incluindo as vacinas de mRNA, vetores virais e vacinas de subunidades proteicas. As vacinas de mRNA, como da Pfizer-BioNTech e Moderna, tiveram resultados de eficácia, mostrando-se alta proteção contra doenças graves e hospitalização. Além das vacinas de mRNA, as vacinas baseadas em vetores virais, como a vacina Oxford-AstraZeneca e a vacina Johnson & Johnson, também demonstraram eficácia em estudos clínicos. Essas vacinas utilizam adenovírus inativados para entregar a informação genética do SARS-CoV-2 ao sistema imunológico, estimulando uma resposta imunológica robusta. O impacto na Saúde Coletiva com a implementação das vacinas contra a COVID-19 tem sido fundamental na redução de casos graves da doença e na diminuição das taxas de hospitalização e morte. Além disso, a imunização em larga escala contribui para a proteção de grupos mais vulneráveis, como idosos e pessoas com comorbidades. **CONCLUSÃO** Conclui-se que embora as vacinas contra a COVID-19 tenham se mostrado promissoras, ainda existem desafios a serem alcançados. Pois a evolução do vírus tem resultado no surgimento de variantes, algumas das quais mostram uma capacidade maior de escapar da imunidade das vacinas, porém estando em multidoses a infecção é de forma leve.

Palavras-chave: Imunidade, Vacinas, Cuidados, Saúde coletiva, Covid-19.



RESPOSTA IMUNOLÓGICA CONTRA O TOXOPLASMA GONDII EM PACIENTES IMUNODEPRIMIDOS PELO VÍRUS HIV - REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

JHENIFER MIKAELLY TEODORO DE SOUZA; RAFAEL JARDIM VIEIRA; SUELLEN LAÍS VICENTINO VIEIRA

INTRODUÇÃO: Considerada uma das principais infecções oportunistas do Sistema Nervoso Central (SNC) em indivíduos com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), o *Toxoplasma gondii* (*T. gondii*) pode parasitar qualquer célula nucleada, entretanto, apresenta preferência por macrófagos e monócitos podendo causar lesões cerebrais, ocasionando *déficit* neurológico. **OBJETIVO:** Relacionar a resposta imunológica contra o *T. gondii* em pacientes infectados pelo vírus HIV. **METODOLOGIA:** O estudo de revisão foi realizado através de pesquisa de artigos científicos publicados na íntegra, em bancos de dados indexados, por meio de palavras chaves. **RESULTADOS:** Após a invasão do *T. gondii* ao organismo, a resposta imunológica é induzida, iniciando a produção de anticorpos específicos e mecanismos imunes celulares contra o protozoário. Tal resposta necessita da competência do sistema imunológico, prejudicada no paciente HIV⁺. A infecção viral pelo HIV, gera a replicação do vírus principalmente em células TCD4⁺, levando a depleção e problemas na funcionalidade destas células, que realiza o recrutamento de fagócitos a fim de realizarem a fagocitose de microrganismos intracelulares, assim como, o *T. gondii*. Além do mais, a queda imunológica possibilita reativação de cistos latentes do parasita. A resposta imunológica fundamental para eliminar os parasitos é de característica Th1 promovida pela IL-12 com produção de IFN- γ e ativação de macrófagos. Pacientes imunodeprimidos pelo vírus HIV, a resposta do tipo Th1 não ocorrerá corretamente, conseqüentemente o parasito conseguirá a reativação de cistos teciduais se multiplicando e se disseminando. O parasito prossegue com o processo infeccioso e quanto maior sua concentração no organismo, mais células são infectadas, dessa forma há um risco do desenvolvimento da neurotoxoplasmose nesses pacientes, devido ao sistema imune estar debilitado, não conseguindo conter a invasão, pois o *T. gondii* apresenta afinidade pelo tecido nervoso. **CONCLUSÃO:** Sendo assim, imunodeprimidos adquirem um *déficit* imunológico provocado pela replicação viral que gera uma linfopenia TCD4⁺ importantes na resposta imune. O SNC fica exposto, devido a dificuldade de anticorpos atravessarem a barreira hematoencefálica. Nessa perspectiva, entende-se que o *T. gondii* é uma infecção oportunista em indivíduos com AIDS. Aconselhando esses pacientes a realizarem o tratamento com terapia antirretroviral, tendo uma contagem de TCD4⁺ acima de 200 células/mm³.

Palavras-chave: Síndrome da imunodeficiência adquirida, Resposta imunológica, *Toxoplasma gondii*, Antígenos, Anticorpos.



REVISÃO SISTEMÁTICA ACERCA DOS TRATAMENTOS ATUAIS DE VITILIGO

DIEGO CAVALCANTI PERRELLI; ENRICO SOUZA DE GODOY; FERNANDO CASTRO
PESSOA DE LIMA; GUILHERME JOSÉ GOMES DE LUNA LIMA; JOÃO GABRIEL DE
FREITAS MACEDO

Introdução: O vitiligo é uma doença de pele autoimune idiopática caracterizada pela perda de pigmentação da pele e ocorre quando as células produtoras de pigmento, conhecidas como melanócitos, morrem ou deixam de funcionar corretamente devido a um aumento do estresse oxidativo e aumento da resposta imune. Como resultado, a pele perde sua cor natural e apresenta colorações brancacentas. As principais consequências do vitiligo são estéticas e psicológicas, com potencial impacto na autoestima e saúde mental de pacientes afetados. **Objetivos:** Verificar e comparar a eficácia dos tratamentos para o vitiligo a partir dos seus efeitos sob a atuação no sistema imune e sob a taxa de repigmentação observada nos pacientes com vitiligo não segmentar. **Materiais e Métodos:** Foi realizada uma pesquisa sistemática no banco de dados científicos PUBMED, BVS e SCIELO procurando por documentos publicados nos últimos cinco anos, em inglês, utilizando como descritores: “tratamento”, “vitiligo” e “autoimune”. O booleano utilizado foi “AND”. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados controlados, revisões sistemáticas e revisões de literatura publicados após 2019 em língua inglesa ou portuguesa e excluiu-se trabalhos realizados em animais, com metodologia inconsistente e duplicatas. **Resultados:** As principais classes de medicamentos encontradas para tratar o vitiligo foram os inibidores da Janus Quinase (JAK), antioxidantes e imunomoduladores (principalmente associados a IL-2). Dessa maneira, 52% das pessoas que utilizaram Ruxolitinibe (inibidor da JAK) apresentaram percentual de repigmentação de 75%. Ademais, 100% das pessoas que utilizaram Tofacitinibe + radiação ultravioleta tipo B apresentaram percentual de repigmentação de 70% e, por último, 70% das pessoas que utilizaram radiação ultravioleta tipo B + carboxiterapia apresentaram percentual de repigmentação de 75%. **Conclusão:** A partir da análise das informações e dos dados dos artigos selecionados, verificou-se que novos tratamentos focados na imunomodulação e no uso de antioxidantes têm se apresentado promissores, o que justifica a realização de mais estudos sobre essa temática, com foco em terapias combinadas de modo a melhorar a condição e qualidade de vida dos pacientes. Além disso, mais opções para o tratamento deverão surgir a partir da compreensão mais ampla da fisiopatologia dessa doença.

Palavras-chave: Autoimune, Repigmentação, Medicamentos, Eficácia, Idiopática.



SUPRESSÃO DO HIV APÓS TRANSPLANTE ALOGÊNICO DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS CCR5 Δ 32/ Δ 32 E O ESGOTAMENTO DOS RESERVATÓRIOS VIRAIS: REVISÃO INTEGRATIVA

AMANDA SAMPAIO DE SÁ; DANILO MICAEL DA SILVA; ANDREY GAVIÃO SILVA;
ARTHUR RICARDO SANTANA NASCIMENTO; CLEYTON JOSÉ DA SILVA MOTA

INTRODUÇÃO: A descoberta do transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas trouxe uma mudança na visão terapêutica da ciência quanto ao prognóstico do HIV para pacientes com câncer hematológico. **OBJETIVO:** Analisar a evolução da remissão do HIV através da caracterização virológica e imunológica através de relatos de caso de transplante alogênico de células tronco hematopoiéticas CCR5 Δ 32/ Δ 32 e evidenciar os entraves relativos às variantes do vírus e ao sucesso do procedimento para permitir a remissão viral sem o uso de antirretrovirais. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Para realizar essa revisão integrativa foi utilizada a metodologia PRISMA através do levantamento de artigos científicos com as palavras chave “HIV-1”, “Hematopoietic Stem Cell Transplantation” e “Suppression” através das plataformas: BVS, PubMed e Science Direct. Foi selecionado sequencialmente artigos elegíveis por título, resumo e aqueles citados nas referências e com o booleano NOT foram excluídos estudos em animais e metanálise, dispondo de 7 relatos de caso. **RESULTADOS:** 6 dos 8 pacientes transplantados permaneceram com supressão da carga viral abaixo de 20 cópias/mL após a realização do transplante mediante a retirada da TARV (terapia antiretroviral). Assim, os 2 pacientes que apresentaram aumento da expressão gênica do vírus após a realização do transplante e retirada da TARV não obtiveram sucesso resultante da mudança do perfil trópico do HIV expresso no corpo, preferencialmente pelo aumento da proporção do X4. A retirada precoce da TARV identificou a natureza e a meia-vida dos reservatórios virais residuais, fator essencial para impossibilitar a remissão durável do HIV-1 livre de TARV, condição possibilitadora do rebote viral. **CONCLUSÃO:** Estudos de remissão após TCTH contribuíram para melhor compreensão acerca dos mecanismos de infecção celular pelo HIV-1, apesar de não ser uma terapêutica de cura do HIV difusamente aplicável. Há o risco do transplante e a dificuldade de se encontrar um doador HLA compatível e com a delecção gênica. Os conhecimentos acumulados podem ser utilizados para desenvolvimento de novas técnicas de tratamento e fornecer novas perspectivas de cura para o futuro.

Palavras-chave: Hiv, Supressão, Transplante de células troncohematopoiéticas, Receptor, Tarv.



TERAPÊUTICAS PARA AS FORMAS INICIAIS E PROGRESSIVAS DA ESCLEROSE MÚLTIPLA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

GEORGE VINICIUS ERMINIO DOS SANTOS; DÉBORA FERREIRA LOPES; DOMINIQUE ALLYSSON GOMES SILVA; GABRIELA DOS SANTOS DIAS; ISABELLE BATISTA DE SOUZA

Introdução: A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica mais comum entre adultos jovens. Diante disso, o presente trabalho é proposto visando a execução de um tratamento funcional. A EM é uma doença autoimune do sistema nervoso central (SNC), com ação das células B e TCD4+, resultando em inflamação no SNC e destruição da mielina dos axônios dos neurônios. As lesões neurológicas podem ser leves e autolimitadas ou crônicas e recorrentes. As terapias discutidas são: anticorpos anti-CD20 (Ocrelizumab e Ofatumumabe), inibidores e modulares do receptor de esfingosina-1-fosfato (Fingolimod e Siponimod), inibidor da integrina $\alpha4\beta1$ (Natalizumabe) e remielinização axonal (moduladores da matriz extracelular). Sabe-se que a fase inicial é caracterizada pela inflamação no SNC, mas na fase progressiva é quando ocorre a neurodegeneração, a maior causa da invalidez permanente. **Objetivo:** Analisar bibliografias e referir os possíveis tratamentos disponíveis atualmente tanto para a forma inicial quanto para a forma progressiva da Esclerose Múltipla. **Materiais e métodos:** Foram utilizados os bancos de dados "PubMed" e "Scielo" em publicações dos últimos cinco anos, aplicando como descritores: "Multiple sclerosis", "Therapy" e "Chronic disease". O operador booleano utilizado foi "AND". Foram incluídos ensaios clínicos e pré-clínicos, em inglês ou português, e excluídos artigos duplicados, estudos pilotos e com objetivos diferentes do preconizado. Ao fim da triagem, foram selecionados 11 artigos para o desenvolvimento da revisão integrativa. **Resultados:** Evidenciaram que a terapia anti-CD20, principalmente o Ocrelizumab, é o atual tratamento de 1º linha, porém o Ofatumumabe, Fingolimod, Siponimod e Natalizumabe, encontram-se também na fase clínica, e possuem em comum o mecanismo de combater a neuroinflamação, sendo, portanto, terapias eficazes para o estágio inicial da doença. Além disso, os Moduladores da Matriz Extracelular, que encontram-se ainda na fase pré-clínica, possuem como mecanismo principal a tentativa de remielinização, que é a única terapia realmente eficiente para o estágio progressivo. **Conclusão:** Conclui-se que existem várias opções eficientes de tratamento para EM inicial. Todavia, no que se refere à EM progressiva, não há, atualmente, tratamento integralmente estabelecido, apenas alternativas paliativas. Portanto, a partir desse cenário, faz-se justificável a promoção de novas pesquisas científicas, especialmente orientadas para a fase progressiva da doença.

Palavras-chave: Esclerose múltipla, Doença crônica, Terapias, Doença neurológica, Tratamento crônico.



TERAPIA COM INIBIDORES DA JAK NO TRATAMENTO DA ALOPECIA AREATA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

MARIANA VIEIRA DA SILVA; MAILSON ALVES REIS; MARIA EDUARDA AUGUSTA DE SOUZA; MARIA EDUARDA IRENIRA BANDEIRA DA SILVA; MARIA KLARA DE LIMA GOMES

Introdução: A alopecia areata é uma doença inflamatória autoimune caracterizada por um alto infiltrado linfocitário e pelo ataque do sistema imunológico aos folículos pilosos. De etiologia incerta, é comum que esse tipo de alopecia esteja associada a outras doenças autoimunes, como lúpus eritematoso e que provoque a perda de cabelo do couro cabeludo e/ou do corpo. O tratamento para a Alopecia areata ainda é muito discutido no meio acadêmico e um reflexo disso é o grande arsenal de drogas que podem ser usadas para diminuir a queda capilar. **Objetivo:** Esta revisão tem por objetivo verificar a eficácia das inibidores da família janus quinase (JAK) como novas alternativas para o tratamento da Alopecia Areata. **Materiais e métodos:** Utilizando-se os banco de dados científicos “PubMed” e “BVS” e aplicando os descritores: “Alopecia areata” e “Jak Inhitor” para esta pesquisa. Os booleanos usados foram: “and” e “or”. Incluiu-se os ensaios clínicos em inglês publicados após 2018, sem distinção de idade e gênero. Excluiu-se aqueles com metodologia incoerente, objetivos diferentes dos que preconiza essa revisão e sem relação com o tema, bem como artigos repetidos. **Resultados:** Os inibidores da JAK apresentam eficácia comprovada para o tratamento da Alopecia Areata, atuando não só na diminuição da queda, mas também na indução do crescimento capilar. A maioria dos inibidores apresentaram uma redução aproximada de 70% da SALT com exceção dos fármacos Ritlecitinb e Brepocitinib, que esse percentual ficou em torno de 40% e do Tofacitinib na formulação sublingual, a qual apresentou uma redução de apenas 16%. **Conclusão:** Estudos adicionais a longo prazo são necessários para uma análise mais detalhada da aplicabilidade e segurança desses inibidores, a fim de que em um futuro próximo esses fármacos possam ser comercializados para pacientes com Alopecia Areata (AA).

Palavras-chave: Alopecia, Jak, Treatment, Inhibitor, Areata.



A INFLUÊNCIA DA MICROBIOTA INTESTINAL NO DESENVOLVIMENTO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

RESUMO

Introdução: O Lúpus eritematoso sistêmico (LES), primeira doença autoimune a ser descoberta, é uma enfermidade inflamatória de caráter crônico, com capacidade de afetar múltiplos órgãos e tecidos. Sabe-se que fatores hormonais, genéticos e ambientais participam do seu desenvolvimento, sendo um deles a microbiota intestinal, ecossistema bacteriano presente no trato gastrointestinal. Utilizou-se como parâmetro a razão populacional entre as bactérias dos filos Firmicutes e Bacteroidetes, pois esses dois juntos equivalem a cerca de 90% de toda a microbiota intestinal, representando, de maneira mais assertiva, o que ocorre caso haja alterações na microbiota. **Objetivos:** Avaliar a forma como a disbiose intestinal pode influenciar na sintomatologia e no desenvolvimento do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES). **Metodologia:** Para a realização deste estudo foi utilizado a metodologia PRISMA, uma sequência de passos que poderão verificar a relevância de fatores como título, objetivos, métodos e resultados de modo a delimitar e permitir uma observação mais detalhada. Para isso, foram utilizadas as plataformas de busca PUBMED, Science Direct e BVS, com a utilização dos descritores: “Lúpus Eritematoso Sistêmico”, “Microbiota intestinal”, “Imunologia” e o booleano utilizado foi “AND”. **Resultados:** Foi evidenciado, então, que as alterações sofridas pela microbiota intestinal e seus metabólitos causam interferência no desenvolvimento da doença, havendo lesões na mucosa intestinal, que ocasionarão uma translocação de parte dessas bactérias para o meio fora do TGI, desencadeando resposta inflamatória que atacará as células próprias do indivíduo. **Conclusão:** Foi concluído, a partir dos artigos selecionados, que os pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico possuem uma microbiota intestinal com menor diversidade bacteriana em comparação a pacientes saudáveis, e podem ter alterações do quadro clínico justamente em consequência de disbioses intestinais. No entanto, também é importante ressaltar que há poucos estudos que esclareçam a fisiopatologia da doença, sendo importante a promoção de mais pesquisas para obter uma ideia mais consolidada.

Palavras-chave: “Lúpus Eritematoso Sistêmico”; “Microbiota intestinal”; “Imunologia”; “Autoimune”; “Microbiologia”.

1 INTRODUÇÃO

O Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES) é uma doença inflamatória crônica autoimune, que apresenta alguns sintomas gerais como a febre, emagrecimento, perda de apetite, fraqueza e desânimo, além de sintomas específicos orgânicos, como dor nas articulações, manchas na pele, inflamação da pleura, hipertensão e problemas nos rins (GERGES, 2021). A doença ocorre mais em mulheres, entre 20 e 45 anos, e estima-se que no Brasil, 1 em cada 1.700 mulheres tem lúpus, sendo uma enfermidade relevante. Apesar de a etiologia do Lúpus não ser conhecida completamente, sabe-se que fatores genéticos, hormonais e ambientais participam do seu desenvolvimento. O principal tipo de células imunes associadas com a patogênese do LES são células T, células B e células dendríticas.

A microbiota intestinal é o conjunto de microrganismos que povoam o trato gastrointestinal humano, como vírus, fungos e bactérias. Esses microrganismos têm diversas funções, como a metabolização de nutrientes, minerais, fitoquímicos e fortalecem o sistema imunológico pelo controle da proliferação das bactérias patogênicas. A alteração da microbiota intestinal, conhecida como disbiose, reflete em impactos na saúde do indivíduo com Lúpus Eritematoso Sistêmico, já que essa alteração desregula a produção de células T pró inflamatórias e anti-inflamatórias (OGUNRINDE, 2019). Um fator muito importante que geralmente é analisado é a taxa Firmicutes/Bacteroidetes, que se trata da razão entre esses dois filós de bactérias, os quais representam cerca de 90% de todos os microrganismos da microbiota, com representantes como *Lactobacillus* e *Streptococcus*.

Portanto, objetiva-se, através desse estudo, avaliar a influência da disbiose intestinal na sintomatologia e no desenvolvimento do Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).

2 MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização da presente revisão sistemática, foi empregada a metodologia PRISMA. Foram utilizadas as bases de dados das plataformas de buscas PUBMED, Science Direct e BVS. Os descritores escolhidos pelo MESH foram: “Lúpus Eritematoso Sistêmico”, “Microbiota intestinal” e “Imunologia”. O booleano utilizado foi “AND”. Foram incluídos artigos em inglês, dos tipos ensaios clínicos, ensaios clínicos randomizados e ensaios de caso-controle, realizados nos últimos 5 anos. Foram excluídos os estudos com metodologias incoerentes; do tipo revisões sistemáticas; ensaios clínicos em animais e estudos em pacientes com outras doenças associadas. Ao fim da triagem rigorosa, 7 artigos foram selecionados para o desenvolvimento da revisão sistemática.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

É válido analisar, primeiramente, que quatro dos artigos utilizados nesta revisão destacaram uma razão populacional entre as bactérias dos filós Firmicutes e Bacteroidetes reduzida, estando os pacientes desses estudos em tratamento com Hidroxicloroquina isolada, glicocorticoides ou com a combinação Hidroxicloroquina e Prednisona. Além disso, um dos artigos destaca uma redução da relação Firmicutes e Bacteroidetes, mas não especifica se há ou não tratamento associado. Por outro lado, em outros dois artigos, pacientes que adotaram o tratamento com imunossuppressores não especificados ou Hidroxicloroquina, Rituximabe e Tacrolimos não apresentaram alteração na relação populacional entre os filós Firmicutes e Bacteroidetes. Por fim, em um dos artigos analisados, pacientes que utilizaram Fruto-oligossacarídeos como tratamento, resultaram no aumento da razão entre Firmicutes e Bacteroidetes, quando comparados a pacientes com Lúpus eritematoso sistêmico.

Além disso, os artigos destacaram a variação do perfil bacteriano da microbiota dos pacientes. Nesse contexto, sobre o quantitativo populacional: o gênero *Lactobacillus* reduziu quando os pacientes não tiveram um tratamento identificado associado; o gênero *Streptococcus* aumentou nos pacientes que utilizaram os glicocorticóides como tratamento; o filo Proteobacteria aumentou quando utilizou-se a Hidroxicloroquina; o gênero *Paenibacillus* diminuiu quando utilizou-se imunossuppressores; o gênero *Tenericutes* reduziu com o uso de Hidroxicloroquina e Prednisona; com o uso de Fruto-oligossacarídeos, houve a redução do filo Proteobacteria e o aumento do filo Actinobacteria; o filo Proteobacteria aumentou com a utilização de Hidroxicloroquina, Rituximabe e Tacrolimos.

Quadro 1: comparação entre os estudos clínicos selecionados.

ARTIGOS VERIFICADOS	RELAÇÃO FIRMICUTES/BACTEROIDETES (FB) [*]	VARIAÇÃO DO PERFIL BACTERIANO	TRATAMENTO ASSOCIADO	PACIENTES
GERGES, ESMAEL. et al. (2021)	Reduzida	Lactobacillus ↓	X	20
GUO, WANG. et al. (2020)	Reduzida (46%)	Streptococcus ↑	Glicocorticoide (54%)	37
MEULEN, HARMSSEN. et al. (2019)	Reduzida	Proteobacteria ↑	Hidroxicloroquina	30
OGUNRINDE, ZHOU. et al. (2019)	Inalterada	Paenibacillus ↓	Imunossupressores	21
TOUMI, GOUTORBE. et al. (2022)	Reduzida	Tenericutes ↓	Hidroxicloroquina e prednisona	16
WIDHANI, DJAUZI. et al. (2022)	Aumentada (46%) **	Actinobacteria ↑ Proteobacteria ↓	Fruto-oligossacarídeos (46%)	46
YAIGOUB, FATH. et al. (2022)	Inalterada	Proteobacteria ↑	Hidroxicloroquina, rituximabe e tacrolimos	14

Legenda: *em pacientes saudáveis

**em comparação a pacientes com LES sem suplementação simbiótica

X: sem informações

As alterações da microbiota intestinal e seus metabólitos interferem no curso da doença; dessa maneira, haverá formação de lesões decorrentes desse desbalanço na mucosa intestinal, fazendo com que parte dessas bactérias atuem fora do seu nicho. Sabe-se que essas bactérias são fundamentais para o pleno funcionamento do organismo humano, entretanto, isso só se dá se estiverem atuando no intestino, já que, ao atuarem fora dos seus nichos, acabam por ativar uma resposta imunológica que, nos artigos revisados, ocorre em pacientes que já possuem sistema imune comprometido. Isso corrobora para uma “relação cruzada” entre o sistema imune autoativado pela LES e o sistema imune ativado decorrente da ação bacteriana, tanto em relação às lesões no trato intestinal, quanto em relação a ativação do sistema imune.

Ademais, por aumentar a permeabilidade das células intestinais, essa disbiose aumenta a possibilidade de “translocação” das enterobactérias, facilitando a atuação desses procariontes em nichos dos quais não fazem parte. Assim, devido a uma imunidade direcionada às próprias células, pacientes com LES acabam sendo mais expostos a agentes invasores e às próprias enterobactérias quando sofrem translocação.

Outros fatores se somam e alteram a relação F/B de maneira positiva ou negativa. Em um dos artigos (GUO, 2020) há, de acordo com os autores, indícios de que a utilização de corticosteroides, por exemplo, atua aproximando a F/B de pessoas doentes com os parâmetros normais das pessoas saudáveis. Além disso, tem-se que os *Lactobacillus* estão relacionados com o diagnóstico e prevenção da LES (VAN DER MEULEN, 2019).

Vale salientar que, além dos dados destacados nos artigos, a revisão dos artigos demonstra que uma das principais limitações dos artigos se refere, principalmente, ao espaço amostral, dado que a quantidade de pacientes avaliados pode ser considerada baixa.

4 CONCLUSÃO

Através dos dados coletados, conclui-se que os pacientes com Lúpus Eritematoso Sistêmico possuem uma microbiota intestinal menos diversa que pacientes saudáveis e podem

ter o seu quadro clínico alterado em consequência de disbioses intestinais. Além disso, sabe-se que o papel da microbiota nas variações das manifestações clínicas do Lúpus eritematoso sistêmico está relacionado com a translocação dos nichos bacterianos, que desencadeiam respostas inflamatórias sistêmicas, assim como redução de bactérias que inibem a proliferação exacerbada de patógenos, como as do gênero *Lactobacillus*. Entretanto, é reconhecido, em todos os estudos, que existem mecanismos ainda não esclarecidos na fisiopatologia do Lúpus e na sua relação com a microbiota, sendo necessários mais ensaios e estudos nessa área, os quais serão importantes no manejo clínico de ações terapêuticas que poderão dirimir as manifestações clínicas desencadeadas pelo desenvolvimento da doença.

REFERÊNCIAS

- GERGES, Marian A. et al. Altered Profile of Fecal Microbiota in Newly Diagnosed Systemic Lupus Erythematosus Egyptian Patients. **International journal of microbiology**, v. 2021, 2021.
- GUO, Mengchen et al. Alteration in gut microbiota is associated with dysregulation of cytokines and glucocorticoid therapy in systemic lupus erythematosus. **Gut microbes**, v. 11, 2020.
- HASNAA, Yaigoub. et al. Bidirectional crosstalk between dysbiotic gut microbiota and systemic lupus erythematosus: What is new in therapeutic approaches?. **Clinical Immunology**, v. 244, 2022.
- OGUNRINDE, Elizabeth et al. A Link Between Plasma Microbial Translocation, Microbiome, and Autoantibody Development in First-Degree Relatives of Systemic Lupus Erythematosus Patients. **Arthritis & rheumatology**, v. 71, 2019.
- TOUMI, Eya et al. Gut microbiota in systemic lupus erythematosus patients and lupus mouse model: a cross species comparative analysis for biomarker discovery. **Frontiers in immunology**, v. 13, 2022.
- VAN DER MEULEN, Taco A. et al. Shared gut, but distinct oral microbiota composition in primary Sjögren's syndrome and systemic lupus erythematosus. **Journal of autoimmunity**, v. 97, 2019.
- WIDHANI, Alvina. et al. Changes in Gut Microbiota and Systemic Inflammation after Synbiotic Supplementation in Patients with Systemic Lupus Erythematosus: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. **Cells**, v.11, 2022.



A UTILIZAÇÃO DE MODULADORES DA INTERLEUCINA-4 NO TRATAMENTO DA DERMATITE ATÓPICA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

LUIZ FERNANDO MENEZES SOARES DE AZEVEDO, MARINA MARQUES NEVES,
LUÍS GUSTAVO CARDOSO RABELO, MARIA EDUARDA SALGADO MACIEL,
MARINA LINS DE ALBUQUERQUE MENDES

RESUMO

A Dermatite Atópica (DA) é uma doença genética e crônica caracterizada por prurido e pele ressecada. O aumento das interleucinas 4 (IL-4) e interleucina 13 (IL-13) contribui para a estimulação da via de resposta Th2, levando aos sintomas da DA. Este estudo analisou a eficácia e segurança dos moduladores da IL-4 como alternativa aos tratamentos atuais. Utilizando a metodologia PRISMA, foram pesquisados artigos nos bancos de dados do PUBMED e do BVS. Foram selecionados 12 artigos para a revisão sistemática. Os estudos focaram na DA de grau moderado a grave, sendo a maioria realizada em adultos. O medicamento mais estudado foi o Dupilumab, com um estudo comparativo entre o Abrocitinib e o Dupilumab. Em relação aos mediadores inflamatórios da DA, todos os estudos mostraram redução da IL-4. Alguns permitiram o uso concomitante de outros medicamentos, principalmente para tratamentos tópicos. Os efeitos colaterais mais comuns do tratamento com os moduladores da IL-4 foram conjuntivite, reação no local da injeção, cefaleia, nasofaringite e infecção no trato respiratório superior. Com base na análise dos dados, conclui-se que o Dupilumab é uma opção segura e eficaz a longo prazo para o tratamento da DA em adultos. No entanto, ainda não há um consenso sobre o uso do Abrocitinib devido à falta de ensaios clínicos. São necessários mais estudos envolvendo crianças e adolescentes, que representam a maioria dos casos de DA, assim como pesquisas adicionais para comprovar a eficácia do Abrocitinib na população em geral. Portanto, os imunomoduladores da IL-4 têm potencial benéfico no tratamento da DA, mas são necessárias mais investigações para ampliar o conhecimento sobre seu uso em diferentes faixas etárias e para avaliar os benefícios e riscos do Abrocitinib.

Palavras-chave: Dupilumab; Abrocitinib; Tratamento da DA; Segurança; Imunologia.

1 INTRODUÇÃO

Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia, a Dermatite Atópica (DA) é uma doença genética e crônica, na qual o prurido e a pele seca são as principais características. Essa condição afeta cerca de 20% das crianças e 3% dos adultos em todo o mundo e é mais comum em países desenvolvidos. Na DA, há o aumento de interleucina-4 (IL-4) e interleucina-13 (IL-13), o que contribui para uma estimulação da via de resposta Th2, levando ao prurido, ativação de eosinófilo, produção de IgE e citocinas. Dessa forma, a utilização de moduladores da IL-4 busca impedir a ativação excessiva dessa via de resposta celular,

reduzindo os sintomas associados à DA. Portanto, objetiva-se, através desse estudo, analisar a eficácia e a segurança dos moduladores da IL-4 com a finalidade de servir como alternativa aos tratamentos atuais.

A DA é uma doença crônica que afeta milhares de pessoas da parcela populacional, com um enfoque maior na faixa etária infantil, visto que se constitui como um dos grupos mais acometidos por essa etiologia. Essa condição é caracterizada pela inflamação recorrente da pele associada a um ressecamento excessivo por diversos mecanismos relacionados com essa doença. A gravidade da doença é variável e depende de diversos fatores relacionados ao indivíduo, de maneira que pode ser considerada uma etiologia de origem multifatorial. Um dos principais mecanismos do desenvolvimento dessa doença consiste na ativação exacerbada da resposta Th2, a qual possui como característica a liberação de diversas citocinas, dentre elas a Interleucina 4 (IL-4) e Interleucina 13 (IL-13), que desencadeiam uma resposta inflamatória, essencial para as manifestações clínicas dessa condição observada numa parcela expressiva da população. Ademais, mesmo que outras citocinas possuem papel importante na constituição da doença, a IL-4 é caracterizada por possuir o papel central dessa etiologia, visto que é responsável pelo processo de polarização da resposta inflamatória, assim como pela ativação da IL-13 que está relacionada com o recrutamento de diversas células inflamatórias relacionadas com as manifestações da doença. Um outro aspecto de fundamental importância realizada pela IL-4 consiste na diminuição da barreira cutânea da pele através da diminuição de diversas proteínas estruturais necessárias para essa questão, de modo que promove uma menor retenção de umidade associada a uma maior entrada de patógenos nessa camada córnea, promovendo aspectos característicos dessa enfermidade. Sendo assim, tanto pelo acometimento significativo populacional, quanto pela necessidade de oferecimento de qualidade de vida, estão sendo desenvolvidas técnicas que visem a modulação da atuação dessa IL-4 nos seus receptores, visando o melhor prognóstico da doença e atenuação dos efeitos da DA.

2 MATERIAL E MÉTODOS

Para a realização da presente revisão, foi empregada a metodologia PRISMA. Foram utilizadas as bases de dados do PUBMED e do BVS. Os descritores escolhidos pelo MESH foram “IL-4” e “atopic dermatitis”, juntamente com o booleano: “AND”. Foram incluídos artigos em inglês, do tipo clinical trial, realizados nos últimos 5 anos. Foram excluídos os estudos com metodologia incoerente, revisões sistemáticas, artigos com foco em interações medicamentosas, com amostra de pacientes portadores de outras doenças associadas, limitados ao estudo de apenas uma etnia e com análises de efeitos adversos específicos. Ao fim, foram 12 artigos selecionados para a realização da revisão sistemática.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Todos os 12 artigos revisados tinham como foco o estudo da DA de grau moderado à grave, com exceção de um, que avaliou apenas os casos graves. Em relação à faixa etária estudada, somente dois estudos consideraram crianças, sendo um com faixa entre 6 e 12 anos e o outro entre 12 e 18 anos, e nos 10 artigos restantes foram analisados maiores de 18 anos. Apesar do menor número de estudos com crianças e adolescentes, essa é a faixa etária mais afetada pela DA. No que se refere ao medicamento utilizado, 11 dos 12 estudos selecionados tratavam apenas do imunomodulador Dupilumab, e um realizou um estudo comparativo entre o Abrocitinib e o Dupilumab, tendo como resultado a redução da IL-4 em todos os artigos. Essa diminuição fortalece a indicação do uso de Dupilumab na DA, uma vez que na maioria dos estudos ele foi o imunomodulador avaliado. No tocante ao uso concomitante de outros medicamentos, 25% dos artigos analisados não realizaram o uso de outros medicamentos

durante o tratamento da DA com o imunomodulador estudado, enquanto o restante permitiu o uso simultâneo de outros medicamentos para tratamentos tópicos ou sistêmicos. Desses estudos, cerca de 78% permitiram tratamentos tópicos e sistêmicos e o restante aceitou apenas tratamentos tópicos. Todos os estudos indicaram efeitos colaterais no tratamento da DA com os imunomoduladores, sendo os mais recorrentes a conjuntivite, presente em 91,7% dos resultados analisados nos artigos, a reação no local da injeção em 83,3% dos estudos, a cefaleia em 58,3%, a nasofaringite em 41,7% e alterações como infecção no trato respiratório superior, exacerbação da DA e fadiga apareceram em 33,3% dos artigos estudados. Devido ao alto número de efeitos colaterais, o uso desses imunomoduladores pode ser limitado, pois algumas dessas reações podem ser limitantes, principalmente no caso da exacerbação da DA.

Tabela 1: Comparação entre os estudos clínicos selecionados.

	Autor	Nº de pacientes	Grau de DA	Faixa etária	IM	IL-4	MCD	UCM	Efeito colateral
1.	Alexis, A. F., <i>et al.</i> (2019)	2058	MD, GV	≥18 anos	DP	↓	EASI, IGA, POEM, PP-NRS, EQ-5D-3L, DLQI	SIM	SIM
2.	Ariëns, L.F.M., <i>et al.</i> (2020, janeiro)	158	MD, GV	≥18 anos	DP	↓	EASI, IGA, POEM, DLQI, PP-NRS, TARC ³⁵	SIM	SIM
3.	Ariëns, L. F. M., <i>et al.</i> (2020, setembro)	210	MD, GV	≥18 anos	DP	↓	EASI, TARC, POEM, PP-NRS, DLQI	NÃO	SIM
4.	Biobor, T. <i>et al.</i> (2021)	838	MD, GV	≥18 anos	DP, AB	↓	EASI, IGA	SIM ^{#2}	SIM
5.	Cork, M.J., <i>et al.</i> (2020)	40	MD, GV	≥12 anos <18 anos	DP	↓	EASI, IGA	SIM	SIM
6.	Cork, M.J., <i>et al.</i> (2021)	37	GV	≥ 6, < 12	DP	↓	EASI, CDLQI	NÃO	SIM
7.	Deleuran, M., <i>et al.</i> (2020) ^{*1}	1491	MD, GV	≥18 anos	DP	↓	IGA, EASI, PP-NRS, DLQI e POEM	SIM ^{*2}	SIM
8.	Seegräber, M., <i>et al.</i> (2018)	3065	MD, GV	≥18 anos	DP	↓	EASI, IGA, TARC, NRS, SCORAD	SIM	SIM
9.	Guttman-Yassky, E., <i>et al.</i> (2019)	54	MD, GV	≥18 anos	DP	↓	EASI, TARC, SCORAD	NÃO	SIM
10.	Tofte, S. J. <i>et al.</i> (2018)	233	MD, GV	≥18 anos	DP	↓	EASI, IGA, SCORAD, PP-NRS, 5-D prurido	SIM	SIM
11.	Tsianakas, A. <i>et al.</i> (2018)	64	MD, GV	≥18 anos	DP	↓	QoLIAD	SIM	SIM
12.	Wollenberg A., <i>et al.</i> (2020)	1376	MD, GV	≥18 anos	DP	↓	EASI, IGA	SIM	SIM

MD: Moderado; GV: Grave; IM: Imunomodulador; MCD: Marcador; UCM: Uso concomitante de outros medicamentos; DP: Dupilumab; AB: Abrocitinib; DLQI: Dermatology Life Quality Index; CDLQI: Children’s Dermatology Life Quality Index; EASI: Eczema Area and Severity Index; IGA: Investigator’s Global Assessment; PP-NRS: Peak Pruritus Numerical Rating Scale; POEM: Patient-Oriented Eczema Measure; EQ-5D-3L: mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort and anxiety/depression; TARC: Serum thymus and activation-regulated chemokine; PARC: Pulmonary and activation-regulated

chemokine; NRS: Numeric Rating Scale; SCORAD: Scoring of Atopic Dermatitis; 5-D prurido: Escala de 5 dimensões do prurido; QoLIAD: Quality of Life Index for Atopic Dermatitis;

*¹ Adultos que já participam de outros ensaios clínicos de fase 1 a 3 para DA moderada a grave.

*² Uso concomitante de tratamentos tópicos, apenas descontinuou tratamentos sistêmicos.

*³ Outros marcadores: PARC, periostina e IL-22, eotaxina-1 e eotaxina-3.

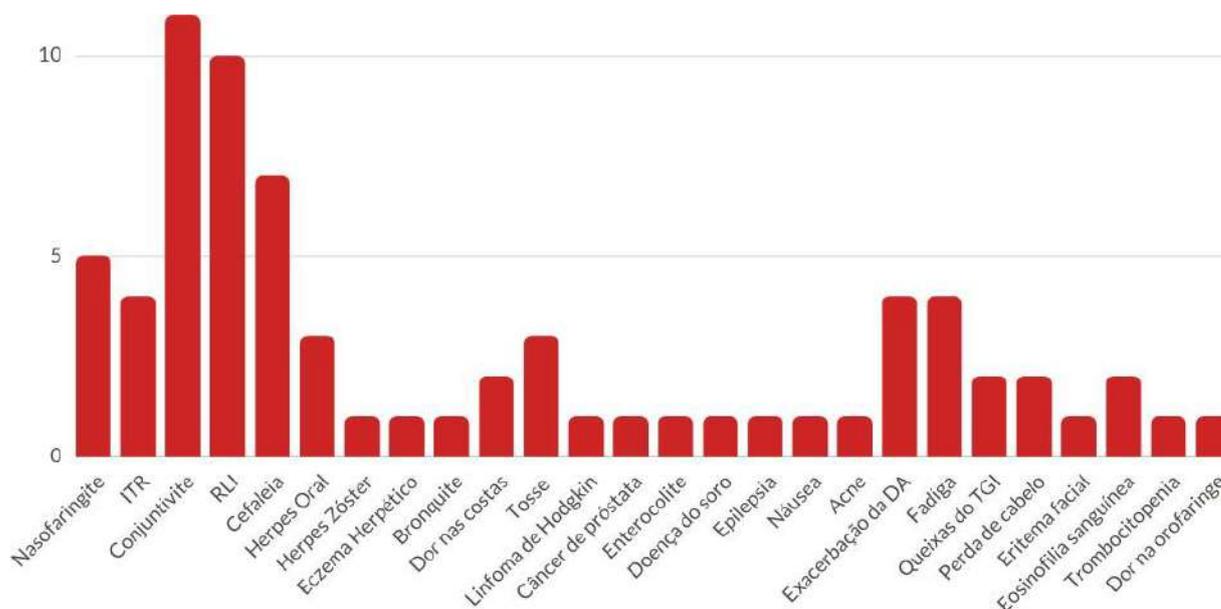


Figura 2: Efeitos adversos encontrados em todos os 12 artigos revisados.

4 CONCLUSÃO

De acordo com a análise dos dados dos artigos selecionados, conclui-se que há consenso sobre a utilização do Dupilumab como alternativa aos tratamentos atuais, em adultos, da DA, de maneira segura e eficaz a longo prazo. No entanto, os estudos mostram que não há um consenso relacionado ao uso do Abrocitinib, devido ao baixo número de ensaios clínicos envolvendo esse medicamento. Ademais, Dupilumab e Abrocitinib apresentam diversos efeitos colaterais, de grau leve a moderado, que influenciam na inclusão deles no arsenal terapêutico da DA. Logo, apesar do evidente potencial benéfico relacionado ao uso de imunomoduladores da IL-4, são necessários novos estudos que abranjam a parcela populacional relacionada a crianças e adolescentes, visto que são parte majoritária dos casos de DA, assim como a elaboração de mais estudos que comprovam a eficácia do Abrocitinib na população em geral.

REFERÊNCIAS

ALEXIS, A. F. et al. Efficacy of dupilumab in different racial subgroups of adults with moderate-to-severe atopic dermatitis in three randomized, placebo-controlled phase 3 trials. **Journal of drugs in dermatology: JDD**, v. 18, n. 8, p. 804–813, ago. 2019.

ARIËNS, L. F. M. et al. Dupilumab is very effective in a large cohort of difficult-to-

treat adult atopic dermatitis patients: First clinical and biomarker results from the **BioDay registry**. *Allergy*, v. 75, n. 1, p. 116–126, jan. 2020.

ARIËNS, L. F. M. et al. Dupilumab shows long-term effectiveness in a large cohort of treatment-refractory atopic dermatitis patients in daily practice: 52-Week results from the Dutch BioDay registry. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 84, n. 4, p. 1000–1009, set. 2020.

BIEBER, T. et al. & JADE COMPARE Investigators. Abrocitinib versus placebo or dupilumab for atopic dermatitis. *The New England Journal of Medicine*, v. 384 n. 12, p. 1101–1112, mar. 2021

CORK, M. J., et al. Dupilumab in adolescents with uncontrolled moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a phase IIa open-label trial and subsequent phase III open-label extension. *The British Journal of Dermatology*, v. 182, n.1, p. 85–96, jan. 2020.

CORK, M. J., et al. Dupilumab provides favourable long-term safety and efficacy in children aged ≥ 6 to < 12 years with uncontrolled severe atopic dermatitis: results from an open-label phase IIa study and subsequent phase III open-label extension study. *The British journal of dermatology*, v. 184, n. 5, p. 857–870, mai. 2021.

DELEURAN, M. et al. Dupilumab shows long-term safety and efficacy in patients with moderate to severe atopic dermatitis enrolled in a phase 3 open-label extension study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, v. 82, n. 2, p. 377–388, jul. 2020.

SEEGRÄBER, et al. (2018). Dupilumab for treatment of atopic dermatitis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, v. 11, n. 5, p. 467–474, mar. 2018.

GUTTMAN-YASSKY, E. (2019). Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, v. 143, n. 1, p. 155–172, jan. 2019.

TOFTE, S. J. et al. Efficacy and safety of dupilumab for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis in adults: A pooled analysis of two phase 2 clinical trials: A pooled analysis of two phase 2 clinical trials. *Journal of the American Association of Nurse Practitioners*, v. 30, n. 9, p. 529–541, set. 2018.

TSIANAKAS, A. et al. Dupilumab treatment improves quality of life in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: results from a randomized, placebo-controlled clinical trial. *The British Journal of Dermatology*, v. 178, n. 2, p. 406–414, fev. 2018.

WOLLENBERG, A., et al. Laboratory safety of dupilumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: results from three phase III trials (LIBERTY AD SOLO 1, LIBERTY AD SOLO 2, LIBERTY AD CHRONOS). *The British Journal of Dermatology*, v. 182, n. 5, p. 1120–1135, mai. 2020.



MECANISMO IMUNOLÓGICO DE ATUAÇÃO DO LÚPUS ERITEMATOSO SISTÊMICO: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

DANILO LEMES REIS; LUIZA VIEIRA WERNECK; DHAYANE LEMES REIS;
EMANUELLE CAMPOS AMARAL; JULYA KEMILY JAIME DE MORAIS

RESUMO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é uma doença do sistema imune que afeta majoritariamente indivíduos do sexo feminino entre 5 e 15 anos. Adiante, está associada à produção de anticorpos antinucleares por linfócitos B e de interferons por células dendríticas a partir de resíduos do ácido nucleico de células que sofreram apoptose e agem como autoantígenos. A presente pesquisa toma por justificativa a relevância de reafirmar e sintetizar o mecanismo imunológico da doença, tendo em vista sua complexidade e recorrência em território mundial, bem como sua trama de sintomas que, caso relatados recorrentemente, auxiliam na facilidade de definição de um prognóstico ou de um diagnóstico. Utilizou-se de embasamento teórico com corte cronológico de 18 anos, obtidos por meio de plataformas digitais de divulgação científica (Pubmed, Periódico Capes e SciELO) e livros de imunologia para talhar cada definição vista anteriormente e compará-la à atualidade, traçando os fatos recorrentes e descartando os obsoletos. Ademais, resultou na percepção de fatores genéticos e ambientais na implicância da patogenia do LES, bem como a resposta imunológica que o organismo humano produz e qual sua origem dentro da sequência de produção, desde a origem do antígeno até a produção do anticorpo, e como a doença pode ser sinalizada no sangue. Diante de tudo, conclui-se a relevância da ampliação dos estudos acerca do lúpus, bem como a explanação de seu mecanismo e seu tratamento, mas também dos exames utilizados para identificar a doença, a fim de auxiliar a população civil na busca de assistência a saúde e assegurar um diagnóstico precoce.

Palavras-chave: autoimune; imunologia; interferon; autolerante; lúpus

1 INTRODUÇÃO

O lúpus eritematoso sistêmico (LES), tido por muito tempo como doença dermatológica de dano crônico, hoje é definida como uma doença do sistema imune (SI) (OLIVEIRA, 2021). Além disso, o LES pode surgir em diversos órgãos, de forma progressiva, variando entre fases de remissão e de atividade (ESPINOSA *et al*, 2014) Assim sendo, define-se o LES estritamente como uma doença autoimune inflamatória sistêmica e multifatorial de patogenia desconhecida (ENDERLE, 2019). Ademais, sabe-se que o Lúpus pode ser exprimido sob qualquer idade, entretanto é mais recorrente em indivíduos femininos em seus primeiros 5 anos de vida até meados de seus 15 anos (ESPOSITO *et al*, 2014).

Ademais, o LES apresenta um mecanismo associado à apoptose celular causada por diversos fatores (principalmente ambientais), como a exposição à radiação solar (CAROLL, 2004). Por tratar-se de uma doença com patologia ainda indefinida, uma das possibilidades analisadas são fatores genéticos hereditários com fatores-gatilho externos, sendo que a herança gênica torna o indivíduo suscetível a desenvolver o Lúpus (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

A patogênese do lúpus eritematoso sistêmico baseia-se na produção de anticorpos antinucleares, ou seja, que combatem o material genético do organismo. Tais anticorpos provêm da remoção deficiente do resultado apoptótico das células do corpo, na qual ocasiona uma carga aumentada de antígenos nucleares que serão usados por linfócitos B não autotolerantes (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Além disso, o LES, por afetar sistemicamente o organismo, apresenta uma certa dificuldade de diagnóstico, que quando precoce é essencial para estabelecer o bem-estar do cliente.

Apesar do lúpus eritematoso sistêmico ser uma doença comum nos consultórios de reumatologia mundo afora, ainda há poucos estudos e revisões que tratem de seu modo de agir no organismo humano, bem como de sua sintomatologia e tratamento.

O presente trabalho tem por objetivo revisar e enfatizar o mecanismo do lúpus eritematoso sistêmico, que afeta, majoritariamente, pessoas do sexo feminino ao redor do mundo. Além disso, visa elucidar os principais tópicos acerca do LES.

2 MATERIAL E MÉTODOS

A revisão foi realizada tendo como alicerce teórico artigos presentes nos bancos de dados de plataformas digitais de divulgação do conhecimento científico, como: SciELO, Pubmed, Periódico Capes e revistas de imunologia. Ainda além, a pesquisa que visou reunir, revisar e sintetizar acerca do tema central, utilizou-se de livros e artigos que datam de 2004 à 2021. Ademais, mister salientar a relevância de todo o material bibliográfico para a análise e composição dessa pesquisa.

O processo de elaboração da revisão usou de critérios rígidos de análise da literatura, sendo: uso de artigos validados e distribuídos pelos meios digitais posteriormente apresentados, busca em livros presentes na biblioteca da Escola Superior de Ciências da Saúde pertencente à Universidade do Estado do Amazonas (UEA), sendo que ambos devem respeitar a delimitação do tema central, bem como o corte cronológico.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise do material proposto permitiu aferir fatos e sintetizá-los, haja vista que a recorrência desses em estudos desde o primórdio da concepção do lúpus como doença autoimune até o momento atual da ciência é notória.

O corpo humano apresenta um mecanismo próprio de proteção, o sistema imune. Esse sistema, por sua vez, pode apresentar funções inatas ou adquiridas, operando formas de proteger o organismo contra certos antígenos. Sob essa ótica, surgem as doenças autoimunes, fruto de um estorvo no sistema que faz com que o SI não consiga diferenciar as células do corpo dos demais antígenos, dando com que ele ataque a si (SILVA *et al*, 2018).

Esse mecanismo próprio, quando combatendo o LES gera no organismo diversos sintomas, como: febre, emagrecimento, fraqueza, fragilidade de articulações, hematomas etc. Adiante, a doença apresenta dois períodos, um de remissão, quando os sintomas e queixas

diminuem ou cessam, e um de exacerbação, quando estes tornam-se mais pungentes (ROZALÉN *et al*, 2021).

A priori, o lúpus eritematoso sistêmico apresenta diversos fatores genéticos que predis põem o organismo a desenvolver a doença, sendo esses recorrentes em todos os materiais analisados. Assim, é mister ressaltar o principal fator genético associado, a herança de determinados alelos do Complexo Principal de Histocompatibilidade (MHC) ou *Human Leukocyte Antígeno* (HLA).

A herança genética atrelada à doença toma a característica de hereditariedade por codominância, então as probabilidades de cada alelo, sendo o HLA-DR2 e o HLA-DR3 iguais a 2 e 3 respectivamente, podem ser somadas e gerar um risco relativo de 5, aproximadamente (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019). Além disso, anomalias no sistema complemento podem acarretar na expressão idêntica às vistas posteriormente.

As alterações genéticas do organismo humano podem ser analisadas previamente por meio de exames que utilizam da engenharia genética para comparar e definir as modificações existentes no DNA de cada indivíduo.

Além dos fatores gênicos, uma recorrência é percebida num recorte de gênero, mas ainda não há meios científicos de comprovação acerca dos fatores associados à maior probabilidade de desenvolvimento da doença em indivíduos do sexo feminino com idade entre 5 e 15 anos (ESPOSITO *et al*, 2014).

Acrescido aos fatores associados ao material genético, há os fatores-gatilho relativos a causas externas e desordem no mecanismo de reconhecimento do sistema imune. Acredita-se que, ao expor o indivíduo a injúrias externas, as células são induzidas à apoptose, e durante a eliminação de seus resquícios, há uma presença exacerbada de material genético no meio externo (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

Diante dessa exposição, por sua vez, os danos genéticos causam um estorvo na manutenção da autotolerância dos linfócitos do organismo humano, tornado com que os linfócitos B e T autorreativos permaneçam em pelo funcionamento no corpo (PAN, L *et al*, 2019). Essa anomalia acarreta a produção de anticorpos pelos linfócitos B autorreativos a partir de autoantígenos nucleares, que hão de formar um complexo antígeno-anticorpo livre na corrente sanguínea (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

O complexo posteriormente produzido se liga a demais linfócitos B, induzindo a produção de anticorpos, e a células dendríticas do tipo plasmocitoide, que produzem o interferon do tipo I (IFN-) que, quando reagente com as células sanguíneas, faz com que essas produzam marcadores típicos. Além disso, o IFN- induz um crescimento no quantitativo de apoptose das células, desencadeando um ciclo novo (PAN, *et al*, 2019).

Além disso, o IFN- ao gerar marcadores típicos nas hemácias do sangue do paciente acometido com o LES, torna viável a realização de exames a fim de detectar a doença, tendo em vista que a busca pelos marcadores presentes na membrana plasmática das hemácias determina a existência ou não do lúpus.

Ainda além, o lúpus eritematoso sistêmico não apresenta cura, haja vista ser uma doença autoimune, mas possui tratamentos para reduzir os sintomas. Utilizando-se de pesquisas, verificou que medicamentos antimaláricos como a hidroxicloroquina são os mais eficazes, além da suplementação com vitamina D que contribui para a amenização dos sintomas da doença e suas complicações. Na fase aguda, onde ocorre a manifestação mais grave da doença, lança-se mão de corticoides para redução dos sintomas, porém, tal como os anti-inflamatórios, seu uso deve ser feito moderadamente (MACEDO *et al*, 2020).

A posteriori, reafirma-se a complexidade acerca do mecanismo imunológico do lúpus eritematoso sistêmico bem como sua incidência na sociedade. Além disso, cabe salientar ainda que o LES é uma doença que apresenta diversos sinais e sintomas, alguns desses sendo compartilhados com outras doenças ou síndromes, o que dificulta seu diagnóstico e seu tratamento, afetando diretamente o bem-estar do indivíduo acometido (PAN, L *et al*, 2019).

4 CONCLUSÃO

Conclui-se, portanto, que o mecanismo imunológico do lúpus eritematoso sistêmico, como proposto nas literaturas e artigos posteriores, é dotado de complexidade, por usar do próprio DNA do organismo para atacá-lo, e é sustentado por falha na composição genética do organismo bem como a exposição a fatores externos. Ademais, é notório a importância da disseminação de informação acerca da doença a fim de promover o diagnóstico precoce, que permite ao indivíduo galgar de um tratamento que assegure seu mínimo bem-estar físico e social.

Além disso, cabe ainda dizer que os avanços médicos na medicina, mais especificamente na imunologia e na genética, permitirão, um dia, tornar a realidade das pessoas com LES totalmente diferente da vista atualmente.

Por fim, é perceptível a relevância e estruturação do sistema imune humano, que exerce sua função de proteção mesmo contra sua própria formação, demonstrando que seu mecanismo de ação é eficiente, mesmo que seja degradante ao próprio organismo.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Cellular and molecular immunology**. 9ª Edição. Amsterdã: Elsevier, 2019.

CARROLL, M. C. A protective role for innate immunity in systemic lupus erythematosus. **Nature Reviews Immunology**, v. 4, n. 10, p. 825–831, out. 2004.

ESPOSITO, S.; BOSIS, S.; SEMINO, M.; RIGANTE, D. Infections and systemic lupus erythematosus. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 33, n. 9, p. 1467–1475, abr. 2014.

ILLESCAS-MONTES, R.; CORONA-CASTRO, C. C.; MELGUIZO-RODRÍGUEZ, L.; RUIZ, C.; COSTELA-RUIZ, V. J. Infectious processes and systemic lupus erythematosus. **Immunology**, v. 158, n. 3, p. 153–160, ago. 2019.

MACEDO, Rafaela Melo et al. Lúpus Eritematoso Sistêmico: relação entre os diferentes tratamentos e evolução clínica. **Revista de Medicina**, v. 99, n. 6, p. 573 – 580, 2020.

PAN, L.; LU, M.-P.; WANG, J.-H.; XU, M.; YANG, S.-R. Immunological pathogenesis and treatment of systemic lupus erythematosus. **World Journal of Pediatrics**, v. 16, n. 1, p. 19–30, fev. 2019.

ROZALEN, Aline Gabriele Silva et al. Prognóstico de pacientes com plaquetopenia no lúpus eritematoso sistêmico: revisão bibliográfica. **Revista Corpus Hippocraticum**, v.1, n.1, 2021.

SILVA, N. Z.; SILVA, F. E.; MYSZKOWSKY NETO, J. L.; GONÇALVES, B. I.; MIKALOUSKI, U. OS MECANISMOS DO LÚPUS. **Anais**, 2018.



MECANISMOS IMUNOLÓGICOS DA PNEUMONIA ADQUIRIDA NA COMUNIDADE (PAC) POR *STREPTOCOCCUS PNEUMONIAE* NA POPULAÇÃO INFANTIL: UM RELATO DE CASO

LUIZA VIEIRA WERNECK; DANILO LEMES REIS; EMANUELLE CAMPOS AMARAL;
JULYA KEMILY JAIME DE MORAIS; KARINA DANTAS PESSOA

RESUMO

Os principais mecanismos de defesa imune envolvem diversos fatores celulares, moleculares e estruturais contra micro-organismos e possibilitam o conhecimento da patogênese das doenças infecto-parasitárias, bem como o desencadeamento da resposta imune frente a infecções. Ao considerar a defesa natural do corpo, há dois tipos de resposta imune, a inata e a adaptativa. Assim, foi-se explicado o aparato de cada processo e como age sobre um agente invasor bacteriano. A relevância científica e acadêmica desse estudo, atenta-se para o elevado número de casos incidentes na população, sobretudo infantil. Diante disso, esse estudo descritivo trata-se de um relato de caso de um paciente de 15 meses com quadro clínico típico de pneumonia, que foi diagnosticado e tratado em um hospital infantil da cidade de Manaus, capital do Amazonas (AM). A presente pesquisa justifica-se para melhor esclarecimento acerca da pneumonia adquirida na comunidade (PAC) causada por *S. pneumoniae* e seu processo imunológico envolvido. As bases teóricas apresentadas neste trabalho foram obtidas por meio da ficha médica do paciente, questionamentos ao responsável do menor, consulta com o médico do caso e revisão metódica e rígida de literatura bibliográfica, em fontes físicas e digitais. Como resultado, a teoria ratificou os sinais clínicos, evidências microbiológicas e exame de imagem por radiografia de tórax. Nesse viés, os sintomas foram fundamentais na identificação da patologia e na solicitação adequada de testes para confirmar o diagnóstico. Portanto, esse artigo visa sintetizar o conhecimento do mecanismo imune frente à uma infecção bacteriana, correlacionando com o caso clínico apresentado e expondo ênfase na conduta médica para diagnóstico preciso e tratamento eficaz.

Palavras-chave: criança; imunologia; infecção; patógeno; pneumonia.

1 INTRODUÇÃO

A resposta imune é de suma importância na defesa do organismo contra patógenos, além de ser um meio de impedir a disseminação de infecções (MACHADO et al., 2004). Nesse sentido, a primeira forma de defesa do corpo humano é a barreira epitelial, seguido de produção de agentes antimicrobianos, PHs específicos, como também presença de microbiota comensal. Dessa forma, doenças infecciosas que ultrapassam esses mecanismos físicos e químicos podem sobreviver e se multiplicar no meio intra e extracelular (YAOCHITE; ANDRADE, 2022).

No que concerne às manifestações patológicas, deve ser levada em considerações a idade do paciente, o agente agressor e a imunidade do hospedeiro. Sob essa ótica, sabe-se que um dos patógenos mais frequentes como causa da pneumonia adquirida na comunidade é o *Streptococcus pneumoniae*, responsável por 40% a 60% dos casos de pneumonia bacteriana, que pode atingir até 20% entre os casos graves de internação hospitalar (DRIVER, 2012). Em

vista disso, esse tipo de pneumonia é uma doença respiratória comum que afeta milhares de pessoas por ano, sendo uma das mais recorrente infecções do trato respiratório e principal causa de morbidade em crianças (MURRAY; NADEL, 2017).

Acerca do sistema imunológico humano, existem dois tipos, o inato e o adaptativo, os quais atuam em conjunto, a fim de gerar uma resposta imune efetiva. A resposta inata produz uma defesa rápida, pouco específica, com o objetivo de prevenção e manutenção da infecção, até que a resposta imune adaptativa esteja pronta (TAVARES, 2015). Nesse contexto, o mecanismo primordial dessa resposta imune no combate aos agentes infecciosos bacterianos é a fagocitose. Assim, dentre as principais células encontram-se os macrófagos, os neutrófilos e as células dendríticas, que reconhecem os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), por meio dos seus receptores de reconhecimento padrão (RRP) (YAOCHITE; ANDRADE, 2022). Os receptores do tipo Toll (TLRs) estabelecem uma classe de RRP que identificam componentes de *S. pneumoniae* (SCHRODER et al., 2003). Após a ativação desses receptores, há o desencadeamento da cascata de sinalização que produz mediadores inflamatórios, estimulando e ativando outras células, gerando um recrutamento e ativação de leucócitos e montagem da resposta adaptativa contra a bactéria, auxiliando na erradicação do agente infeccioso (KOPPE; SUTTORP; OPITZ, 2012). Entre as moléculas responsáveis pela defesa do patógeno, destacam-se as citocinas: fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e as interleucinas (IL-1, IL-4, IL-6 e IL12). Essas presentes, principalmente, na fase inicial e aguda da infecção e que podem estimular o organismo a gerar respostas somáticas, como a febre (MACHADO et al., 2004).

Outro mecanismo imunológico relevante, refere-se à proteína C reativa (PCR), a qual é produzida por células hepáticas em infecções por bactérias, caracterizando seu estágio agudo. Por conseguinte, quando a PCR se liga aos fosfolipídios da membrana plasmática da bactéria *S. pneumoniae*, ela atua como opsonizador, facilitando a fagocitose por neutrófilos. Além disso, essa proteína pode ativar o sistema complemento, que irá atuar no ataque a membrana e promover a opsonização mediante o componente C3b (MACHADO et al., 2004).

Em relação à imunidade adaptativa, a resposta humoral é o principal meio de eliminar agentes infecciosos, através da ativação de linfócitos B, que produzem anticorpos específicos responsáveis pela neutralização do agente, opsonização do patógeno e ativação da via clássica do complemento (YAOCHITE; ANDRADE, 2022). Ademais, a diferenciação de Th0 em Th1 e Th0 em Th2, estimulada pela IL-12 produzida pelo macrófago, colabora com o linfócito B para sua produção de anticorpos, mais especificamente, o IgE (MACHADO et al., 2004). Sob essa ótica, é necessário destacar a resposta de Th1 e Th2, células provenientes de TCD4+ (T helper), estando Th1 correlacionada no combate a protozoários, bactérias intracelulares e vírus, em contraposição à Th2, que é mais efetiva contra bactérias extracelulares e helmintos. Dessa maneira, demonstra-se a importância das respostas dessas células contra as infecções (MOSMANN; COFFMAN, 1989).

Diante desse cenário, esse estudo visa elucidar, por meio de um caso clínico, a importância do sistema imune e dos seus mecanismos de ação no combate às PACs por *Streptococcus pneumoniae*. Esse artigo contribuirá de maneira significativa para a disseminação do conhecimento acerca da imunidade e da patologia dessa PAC, sobretudo em populações infantis, sendo de fundamental relevância para a comunidade e sociedade acadêmica e profissional.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

As informações foram obtidas por meio de revisão do prontuário médico, questionamentos ao responsável pelo paciente, entrevista com o médico supervisor do caso e revisão de literatura, mediante pesquisa bibliográfica na Escola Superior de Ciências da Saúde da Universidade do Estado do Amazonas (UEA), além de artigos coletados em plataformas

digitais de renome científico como Scielo e Pubmed.

A base teórica desse artigo foi proveniente de referências literárias datadas entre 1989 e 2022, com a finalidade de garantir a completude do estudo e de comparar os dados colhidos com o relato de caso. O presente trabalho utilizou-se de métodos rígidos de aceitação do material teórico e análise de literatura, respeitando o teor e o critério científico exigido.

3 RESULTADO E DISCUSSÃO

Paciente do sexo masculino, pardo, 1 ano e 3 meses, proveniente do estado do Amazonas (AM), cidade Manaus, chega ao hospital da região com sintomatologia há 6 dias, acompanhado da mãe, que refere histórico de doença atual com quadro de febre alta, tosse produtiva e emetizante, calafrios, episódios de vômito em domicílio, piora da dispneia há 2 dias, congestão nasal. No histórico de patologia pregressa, relata-se que aos 45 dias de vida criança foi internada por bronquiolite. Em seu histórico neonatal, consta nascimento de parto vaginal de 39 semanas e 5 dias, peso de 3.800g, comprimento de 50 cm e apresentou icterícia sendo submetido à fototerapia. No exame físico, bom estado geral, ativo, reativo, hipocorado, hidratado, acianótico, anictérico, taquidispneico leve em ar ambiente, pesando 10.600 g, ritmo cardíaco regular em dois tempos, bulhas normofonéticas sem sopros audíveis, ausculta respiratória com murmúrio vesicular e roncocal difusos, frequência cardíaca de 26 IRPM, tempo de enchimento capilar menor que 2 segundos, abdômen plano, flácido, simétrico, depressível, sem evidências de visceromegalias, com extremidades bem perfundidas, pulsos amplos e sem edemas.

Após anamnese e exames físicos, solicitou-se TR-antígeno, RT PCR, exames laboratoriais e radiografia de tórax. Como resultados dos exames laboratoriais, identificou-se contagem total de leucócitos de 26.860/uL com desvio à esquerda (59,4% neutrófilos; 30,9% linfócitos; 8,5% monócitos; 1,1% eosinófilos; 0,1% basófilos); plaquetas 459.000/uL; hemoglobina 10,9 g/dl; proteína C reativa 23,2 mg/L. No PCR para Covid-19 não foi identificado o patógeno e, na radiografia de tórax, detectou-se a presença de infiltrado bilateral nos pulmões.

Perante os resultados, diagnosticou-se a criança com pneumonia bacteriana e, subsequentemente, foi pedido hemocultura para detectar o tipo de agente infeccioso, concluindo diagnóstico como pneumonia bacteriana por *Streptococcus pneumoniae*. Assim, o paciente foi tratado com benzilpenicilina cristalina 350.000 UI; metilprednisona 25 mg; dipirona 0,5 ml, ambos via endovenosa, e oseltamivir 25mg por via oral, além de hidratação venosa de 6/6h. Diante do tratamento adequado e posterior estabilização, o paciente evoluiu para um quadro de melhora progressiva e foi dada alta hospitalar após 15 dias de internação.

Submetendo o relato clínico a um paralelo literário-científico, pode-se designar que a pneumonia é caracterizada como a doença inflamatória aguda que mais acomete as vias aéreas terminais e o parênquima pulmonar (PEREIRA; HOLANDA, 2014). O *Streptococcus pneumoniae* é a causa mais frequente de PAC entre pacientes, sobretudo na população infantil, esses que apresentam déficit em seu sistema imune (MURRAY; NADEL, 2017). Nessa perspectiva, crianças que, por teoria, nunca entraram em contato com a infecção, precisam de um suporte imunológico maior, com objetivo de produzir linfócitos virgens capazes de serem ativadas. Diante disso, conforme é criada uma defesa com células de memória, o sistema imune torna-se mais especializado para combater dada doença, mediante a ativação dessas células de memória provenientes de uma sensibilização imunológica anterior, as quais passam por um processo de expansão clonal, aumentando o número de linfócitos específicos para o antígeno. Logo, é notório que pacientes muito jovens que contraem infecções, como a pneumonia por *S. Pneumoniae*, são mais suscetíveis a quadros graves devido à inespecificidade imunológica (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2019).

O quadro sintomático mais comum em pacientes com essa infecção são sintomas respiratórios como tosse, dispneia, produção de escarro, em conjunto a febre. No caso clínico discorrido, o paciente chegou ao hospital da região com sintomatologia convergente com essa premissa, além de vômitos e calafrios. Nos exames radiológicos de tórax, é notório a presença de opacidade, que é padrão ouro para identificação de pneumonias. Outrossim, os achados de imagem da PAC incluem consolidação lobar, infiltrados intersticiais e cavitação. Entretanto, apenas pela radiografia de tórax não é possível determinar qual o tipo de agente etiológico e tipo de pneumonia, bacteriana ou viral (PEREIRA; HOLANDA, 2014).

Em adição, os exames laboratoriais são fulcrais para determinação do patógeno, para sequente tratamento (RUSCHEL; RODRIGUES; FORMOLO, 2017). Nesse contexto, a análise de um hemograma inclui três séries celulares do sangue quantitativamente, sendo os eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Para os processos infecciosos, as análises do hemograma estão intimamente associadas às suas causas, podendo ser infecções parasitárias, bacterianas ou virais. Na causa bacteriana por patógeno Gram-positivo, como é o caso da *Streptococcus pneumoniae*, há presença de leucocitose aguda, incentivado por elevado número de neutrófilos em valores relativos (%) e absolutos (/mm³). Caso os neutrófilos maduros não sejam capazes de frear a infecção, a medula começa a liberar neutrófilos jovens, conhecidos como bastões. O número elevado desse tipo de célula no hemograma, é chamado de desvio à esquerda (NAOUM, 2017), assim como achado no exame de sangue da criança de 15 meses.

Não somente, a proteína C reativa alta apontou a presença de um processo inflamatório em curso. Nesse ínterim, o valor médio de PCR é de até 0,8 mg/l, sendo que na maioria dos casos de pessoas saudáveis não chegam a 2 mg/l (COLLARES; PAULINO, 2006). Assim, valores superiores indicam processo inflamatório ativo. Desse modo, o PCR do paciente relatado constou 23 mg/l, concluindo alteração em seu processo inflamatório.

Já a hemocultura é um exame de significativo valor preditivo da infecção, realizado com a finalidade de isolar e mapear o patógeno de um paciente que se supõe ter uma infecção, pois visa à detecção de micro-organismos viáveis na corrente sanguínea (FERNANDES et al., 2011). Em consonância com o painel do hemograma, a elevação dos neutrófilos e linfócitos indicaram uma infecção em estado de proliferação. Com o pedido de hemocultura, confirmou-se o agente etiológico como o *Streptococcus pneumoniae*. Assim, prosseguiu-se para tratamento específico para esse micro-organismo, e posterior alta.

4 CONCLUSÃO

A pneumonia é uma infecção pulmonar causada pela penetração de um agente infeccioso no espaço alveolar. Estes desenvolvem diversas formas de invadir e se proliferarem no espaço intra e extracelular. Diante do exposto, a vitalidade e a integridade do sistema imune é necessária para combater possíveis patologias. Em contrapartida, pessoas com aporte imunológico deficiente ou ainda em formação, como crianças, tornam-se mais suscetíveis à disseminação de pneumonias adquiridas na comunidade.

Dessarte, a sintomatologia é de extrema importante na identificação da doença e solicitação adequada de exames para consolidar o diagnóstico. Nessa perspectiva, o conhecimento científico dos profissionais envolvidos é fundamental, tendo em vista a necessidade de ministrar uma conduta médica correta. Em síntese, como demonstrado no estudo de caso, a rápida intervenção, mediante testes clínicos, laboratoriais e de imagem, permitiram constatar a etiologia do micro-organismo e o uso correto de métodos de tratamento específico, resultando em atenuação da infecção e alta do paciente.

REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. **Cellular and molecular immunology**. 9a Edição. Amsterdã: Elsevier, 2019.

COLLARES, G. B.; PAULINO, U. H. M. Aplicações clínicas atuais da proteína C reativa. **Revista médica Minas Gerais**, p. 227-233, 2006.

DRIVER, C. Pneumonia part 1: pathology, presentation and prevention. **British Journal of Nursing**, v. 21, n. 2, p. 103–106, 26 jan. 2012.

FERNANDES, A. P.; SILVA C. J.; DA COSTA, C.; SHREIBER, A. Z.; MELLO, F. A.; TEIXEIRA-LOYOLA, A. B. A. Incidência Bacteriana em Hemoculturas no Hospital das Clínicas Samuel Libânio de Pouso Alegre MG | **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, 2011.

KOPPE, U.; SUTTORP, N.; OPITZ, B. Recognition of Streptococcus pneumoniae by the innate immune system. **Cellular Microbiology**, v. 14, n. 4, p. 460-6, abr. 2012.

LEE, K. -Y.; YOUN, Y. S.; LEE, J. W.; KANG, J. H. Mycoplasma pneumoniae pneumonia, bacterial pneumonia and viral pneumonia. **Jornal de Pediatria**, 6 dez. 2010.

MACHADO, P. R. L.; ARAÚJO, M. I. A. S.; CARVALHO, L.; CARVALHO, E. M. Mecanismos de resposta imune às infecções. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, dez. 2004.

MOSMANN, T. R.; COFFMAN, R. L. TH1 and TH2 Cells: Different Patterns of Lymphokine Secretion Lead to Different Functional Properties. **Annual Review of Immunology**, 1989.

MURRAY, J. F.; NADEL, J. A. **Tratado de medicina respiratória**. 6 ed. Amsterdã: Editora Elsevier, 2017.

NAOUM, P. O hemograma nas infecções bacterianas e virais. **Academia de Ciências e Tecnologia**. São Paulo, 2017.

PEREIRA, C. A. de C.; HOLANDA, M. A. **Medicina respiratoria**. São Paulo: Editora Atheneu, 2014.

RUSCHEL, D. B.; RODRIGUES, A. D.; FORMOLO, F. Results profile of positive blood cultures and associated factors. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 49, n. 2, 2017.

SCHRÖDER, N. W. J.; MORATH, S.; ALEXANDER, C.; HAMANN, L.; HARTUNG, T.; ZÄHRINGER, U.; GÖBEL, U. B.; WEBER, J. R.; SCHUMANN, R.R. Lipoteichoic Acid (LTA) of Streptococcus pneumoniae and Staphylococcus aureus Activates Immune Cells [...]. **Journal of Biological Chemistry**, 19 fev. 2003.

TAVARES, L. P. Inibição da Fosfodiesterase 4 em um modelo murino de pneumonia por Streptococcus pneumoniae. **Repositório Institucional UFMG**. Belo Horizonte, 24 abr. 2015.

YAOCHITE, J. N. U.; DE ANDRADE, M. F. Imunidade aos agentes infecciosos. **Programa de Pós-Graduação em Imunologia Básica e Aplicada**, 2022.