



Grupo MicroVita

BOLETIM MICROVITA

DESCOBRINDO O UNIVERSO
DA MICROBIOLOGIA

6ª EDIÇÃO

ISSN 2763-7018

Sumário

PATÓGENOS MULTIDROGARRESISTENTES: DESAFIOS CONTEMPORÂNEOS NA MICROBIOLOGIA	04
DISTRIBUIÇÃO TEMPORAL E ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DE CASOS DE SCRAPIE NO BRASIL : 2000-2021	08
ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA PANDEMIA DE COVID-19, NO MUNICÍPIO DE SALVADOR-BAHIA	11
AVALIAÇÃO DE INDICADORES DA RESPOSTA IMUNE OVINA NA INFECÇÃO EXPERIMENTAL COM HAEMONCHUS CONTORTUS, SOB TRATAMENTO COM EXTRATO AQUOSO DE POINCIANELLA PYRAMIDALIS	20
ANÁLISE CAUSAL DO ABANDONO VACINAL INFANTIL NO BRASIL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA	43
RESPOSTA IMUNE A C. PSEUDOTUBERCULOSIS E PAPEL DOS MACRÓFAGOS	61
ATUALIDADES	96
CONSELHO EDITORIAL	97





UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
REDE CO-VITA BAHIA

BOLETIM MICROVITA Nº 05

REDE CO-VITA BAHIA

A **Rede Co-Vita Bahia** é um projeto colaborativo do **Instituto de Ciências da Saúde** (ICS) da **Universidade Federal da Bahia** (UFBA), envolvendo professores, pesquisadores e acadêmicos de diversas áreas. Embora as pesquisas tenham como base a microbiologia, o principal objetivo é promover a saúde coletiva, com uma abordagem integrada de saúde única, que reconhece a interdependência entre a saúde humana, animal e ambiental.

As atividades da Rede Co-Vita Bahia são desenvolvidas por meio de uma colaboração ampla e diversa, caracterizada por parcerias multidisciplinares, interinstitucionais e internacionais, com enfoques transdisciplinares.



Rede Co-Vita
Bahia



UFBA
Universidade
Federal da Bahia



ICS
Instituto de
Ciências da Saúde

PATÓGENOS MULTIDROGARRESISTENTES: DESAFIOS CONTEMPORÂNEOS NA MICROBIOLOGIA

Entrevista realizada em 4 de junho de 2024 pela estudante de Medicina Veterinária Flávia Alice de Oliveira Silva e pela Professora Tonya Azevedo Duarte para o Boletim MicroVita, com a Doutora Maria Betânia Melo de Oliveira, aborda os desafios e avanços na área de resistência a drogas. Professora Titular da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), **Dra. Maria Betânia** é uma pesquisadora renomada nas ciências biológicas e da saúde. Com uma carreira acadêmica destacada, ela coordena o Núcleo de Pesquisa em Biossegurança e Meio Ambiente (NuBioma) e contribui ativamente com programas de Pós-Graduação, além de ser membro da Sociedade Brasileira de Microbiologia (SBM). Sua vasta produção científica tem gerado um impacto significativo na área de microbiologia, com inúmeras publicações em artigos e livros.

Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3374017168429904>



Poderia compartilhar sobre sua trajetória acadêmica e o que a motivou a se especializar no estudo de patógenos drogarresistentes?

Sou bióloga e sempre tive curiosidade pelos sistemas biológicos. No início da minha graduação,, trabalhei com cultura de tecido e isolamento genético de meristema, depois com citogenética vegetal, analisando cromossomos. Durante meu mestrado, utilizei técnicas de coloração diferencial e hibridização in situ para estudar cromossomos. No doutorado, fui convidada a trabalhar com biologia molecular de microrganismos, especificamente *Yersinia pestis*, na Fiocruz em Recife. Isso despertou meu interesse pela microbiologia, especialmente por patógenos. Ao ingressar como docente na UFPE, comecei a investigar a disseminação clonal de bactérias resistentes em unidades hospitalares de Pernambuco e depois em outros estados do Nordeste e ambientes aquáticos impactados. Nosso grupo de pesquisa hoje investiga como esses ambientes também podem ser vetores na disseminação de bactérias resistentes, alinhando-se à perspectiva de saúde única, "One Health".

Quais são os principais objetivos e inovações que buscam alcançar com a pesquisa sobre os mecanismos de resistência e virulência de isolamentos clínicos nas unidades de Recife?

Quando focamos o trabalho nas unidades hospitalares, percebemos que muitas infecções na unidade não são isoladas, como comumente se pensa. Nosso objetivo é obter uma visão abrangente sobre a dinâmica dentro das unidades hospitalares. Nosso trabalho está vinculado às Comissões de Controle de Infecção Hospitalar (CCIH), pois associamos o grau de patogenicidade e virulência à presença de vetores dentro dessas unidades. Nosso grupo de pesquisa busca rastrear e monitorar esses vetores para identificar como eles contribuem para a disseminação clonal de bactérias intra e inter-hospitalarmente. Nosso grupo de pesquisa vem contribuindo muito nesse cenário, não apenas identificando resistências e novos genes de virulência, mas também promovendo monitoramento contínuo e oferecendo contribuições efetivas para o desenvolvimento de terapias medicamentosas eficazes que não gerem novos problemas, evitando o efeito dominó de complicações.

Na sua opinião, a falta de informação sobre patógenos drogarresistentes tem contribuído para o uso inadequado e o descarte incorreto de medicamentos?

Sem dúvida! Todos nós contribuimos de alguma forma para o avanço da resistência antimicrobiana. Apesar das orientações e exigências sobre o uso de antibióticos por prescrição médica, ainda é comum, especialmente em cidades menores, a venda desses medicamentos sem controle ou prescrição. Antibióticos exercem uma pressão seletiva nos microrganismos e seu uso inadequado favorece o aumento da resistência. Além disso, há uma política inadequada de descarte de resíduos, o que também impacta a resistência antimicrobiana em ambientes aquáticos. A forma como os medicamentos são descartados pode criar pressões seletivas similares no ambiente, contribuindo para o problema. Esse é um campo vasto para discussão, interligando diversos aspectos cruciais da saúde pública e ambiental.

Quais são os principais fatores de risco para ocorrência e disseminação de patógenos drogarresistentes em ambientes hospitalares?

O diagnóstico inadequado e da falta de opções terapêuticas são fatores de risco. A OMS (Organização Mundial de Saúde) tem apelado por mais alternativas terapêuticas diante da resistência bacteriana. Óleos essenciais estão emergindo como alternativas viáveis.

O que poderia ser feito para melhorar a regulamentação do controle de infecções hospitalares e minimizar os impactos das cepas drogarresistentes?

Eu acho que um apoio direcionado à CCIH poderia amenizar de forma significativa. O apoio e investimentos à ciência, para busca de alternativas de enfrentamento à drogarresistência. Não basta regulamentar, é preciso ter cursos de capacitação e sensibilização. É preciso ter alternativas urgentes para que a gente não se depare com uma pandemia relacionada a uma bactéria drogarresistentes e não tenha alternativas terapêuticas.

Na sua opinião, qual patógeno drogarresistente representa o maior impacto negativo, tanto para a saúde pública quanto para a economia?

É difícil indicar um patógeno específico. Observamos uma frequência muito grande de *Acinetobacter* e *Pseudomonas aeruginosa*, com perfis de resistência elevados. Além disso, encontramos patógenos XDR (Extensivamente Drogarresistente) em ambientes aquáticos e MDR (Multidrogarresistente) em solos. Em nossos estudos em Pernambuco e na Bahia, identificamos vários casos de XDR, incluindo um surto de *Acinetobacter baumannii* entre pacientes de COVID-19 em um hospital de referência. Submetemos projetos de pesquisa para buscar soluções alternativas e preventivas, como políticas públicas focadas no descarte adequado de resíduos, incluindo fármacos e plásticos, para evitar a disseminação de resistências por meio de ambientes contaminados. É crucial uma intervenção efetiva para enfrentar esses desafios de saúde pública e ambiental.

Qual método de diagnóstico você considera mais adequado para a detecção de patógenos drogarresistentes?

Hoje, unidades hospitalares utilizam o sistema automatizado, o VITEK. O método diagnóstico, embora importante, precisa ser mais preciso, não só para auxiliar a intervenção medicamentosa, mas também para entender o perfil de resistência do microrganismo, porque muitas vezes a bactéria é resistente a vários fármacos. Utilizamos o sistema VITEK, mas para ter uma confirmação dessa identidade molecular, o ideal é o MALDI-TOF, mas é custoso para adquirir o equipamento e os insumos. São raros os hospitais que possuem essa metodologia, principalmente no Brasil.

Como o seu livro *Biossegurança: Um Despertar para a Sociedade* se conecta com sua pesquisa e os interesses na área de patógenos drogarresistentes?

A gente já vem organizando alguns livros e esse livro de forma especial, eu tenho um carinho muito grande porque ele surgiu durante a pandemia. Naquela época, em 2020, quando estava todo mundo aterrorizado em casa e com os noticiários, eu comecei a refletir como poderia contribuir de forma precisa com a sociedade e com a ciência. Hoje, depois de três anos desde que foi lançado em 2021, vejo que a sociedade ainda não despertou totalmente.

Hábitos de biossegurança precisam acontecer sempre, obviamente usando a sensatez. O livro veio muito dentro dessa temática. Associamos os hábitos, a resistência bacteriana com a qual trabalhamos e alternativas terapêuticas.

Quais recomendações você daria para os profissionais de saúde, pesquisadores e o público em geral sobre a importância de combater a resistência antimicrobiana?

De uma forma geral, posso dizer que certamente mais de 50% dos problemas que enfrentamos hoje vinculados à resistência bacteriana poderiam ser minimizados se tivéssemos hábitos realmente biosseguros no nosso cotidiano. A mensagem para todo mundo é que todos nós podemos contribuir, seja parte da sociedade civil, seja um expert em resistência, ou políticos e governantes que têm o poder de decisão. Precisamos olhar juntos e unidos, de forma ordenada, consciente, coerente, e realmente nos atentar a essa temática que hoje nos pede socorro urgentemente.

Para conferir a entrevista completa, acesse o link abaixo:

[Patógeno Multidrogarresistentes: Desafios Contemporâneos na Microbiologia - Dra. Maria Betânia](#)



DISTRIBUIÇÃO TEMPORAL E ANÁLISE EPIDEMIOLÓGICA DE CASOS DE SCRAPIE NO BRASIL: 2000–2021

Candace Machado de Andrade

Instituição: Instituto de Ciências da Saúde – Universidade Federal da Bahia

Bruno Rodrigues Vaccarezza

Instituição: Instituto de Ciências da Saúde – Universidade Federal da Bahia

Tonya Azevedo Duarte

Instituição: Instituto de Ciências da Saúde – Universidade Federal da Bahia

Autor Correspondente: Candace Machado de Andrade

E-mail: canmandrade@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4467-7016>

Scrapie, uma encefalopatia espongiforme transmissível (TSE) que afeta ovelhas e cabras, é uma doença neurodegenerativa caracterizada pelo acúmulo de proteínas priônicas anormais no sistema nervoso central. Relatada pela primeira vez no Brasil em 1977 e classificada como doença de notificação compulsória em 2005, o scrapie representa desafios significativos para a saúde animal e a indústria pecuária. Esse estudo avalia a distribuição temporal dos casos de scrapie no Brasil de 2000 a 2021, utilizando dados da Coordenação de Informação e Epidemiologia do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Dos 79 casos relatados, 98,7% afetaram ovelhas e 1,3% afetaram cabras (Figura 1).

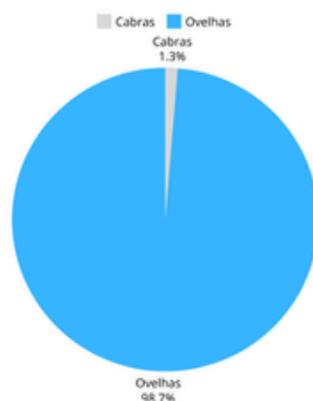


Figura 1. Percentual dos casos de Scrapie notificados por espécie. A doença acomete principalmente ovelhas (98,7%).

Embora as regiões sul e centro-oeste apresentem o maior número de casos, notificações também ocorreram nas regiões nordeste e sudeste durante o período do estudo (Figura 2). Notavelmente, desde 2021, foram relatados dois novos casos de scrapie em Santa Catarina. Esses achados destacam a importância de medidas rigorosas de saúde e vigilância contínua para mitigar a disseminação do scrapie, especialmente em regiões com maior incidência, garantindo a saúde e sustentabilidade das populações afetadas. O monitoramento contínuo e a implementação de medidas preventivas são cruciais para evitar ressurgimentos e potenciais surtos. A colaboração entre agências governamentais, veterinários e produtores é essencial para gerenciar e mitigar os riscos associados ao scrapie, protegendo a indústria pecuária e a saúde pública no Brasil. Este estudo oferece uma visão abrangente da situação do scrapie no Brasil ao longo de 21 anos, destacando padrões de distribuição geográfica e tendências temporais.

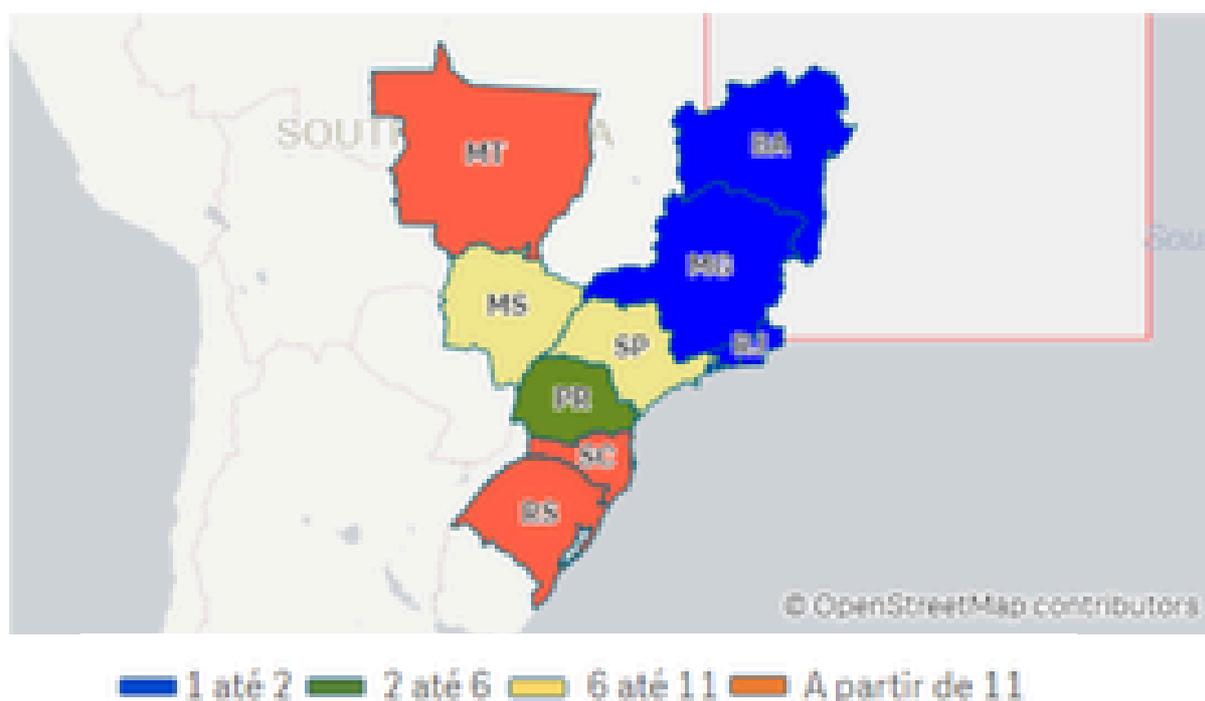


Figura 2. Distribuição dos casos por estado brasileiro. Fonte: imagem gerada pelo sistema da Coordenação de Informação e Epidemiologia do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento.

Este estudo oferece uma visão abrangente da situação do scrapie no Brasil ao longo de 21 anos, destacando padrões de distribuição geográfica e tendências temporais. As conclusões fornecem insights valiosos para orientar políticas de controle e prevenção, direcionando recursos e esforços para áreas prioritárias. Além disso, ressalta a importância da cooperação internacional na troca de informações e melhores práticas para o controle de doenças transmissíveis em animais, visando proteger não apenas o gado, mas também a saúde pública global.

REFERÊNCIAS

1. Ministério da Agricultura e Pecuária. Coordenação de Informação e Epidemiologia do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Disponível em: https://mapa-indicadores.agricultura.gov.br/publico/extensions/Saude_animal/Saude_animal.html. Acesso em: 18 de maio de 2024.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA PANDEMIA DE COVID-19, NO MUNICÍPIO DE SALVADOR-BAHIA

Helena Cristina Alves Vieira Lima

Instituto de Ciências da Saúde – Universidade Federal da Bahia; Secretaria Municipal de Saúde de Salvador.

Ana Paula Pitanga Barbuda Prates

Instituto de Ciências da Saúde – Universidade Federal da Bahia; Secretaria Municipal de Saúde de Salvador.

Antônio Ricardo Khouri Cunha

Instituto de Ciências da Saúde – Universidade Federal da Bahia; Centro de Pesquisa Gonçalo Moniz – FIOCRUZ.

RESUMO

A testagem em grande escala foi uma das medidas de enfrentamento da pandemia da COVID-19. O estudo a seguir foi realizado a partir das primeiras semanas da pandemia, com objetivos de: analisar as infecções pelo SARS-CoV-2; identificar as características clínico-epidemiológicas; estimar prevalência da doença no município, realizar distribuição espacial e descrever as manifestações clínicas relacionadas à infecção. Foi realizada a testagem para COVID-19 na população do município de Salvador-Bahia para detectar anticorpos (IgG e IgM). Em seguida foram descritas as distribuições dos casos segundo perfil demográfico, clínico e epidemiológico. Foram observados os aspectos éticos. Ao final do estudo, foram testados 138.892 indivíduos, sendo 34.834 positivos (IgG/IgM). A prevalência municipal foi 14,4/1000hab. Os casos iniciais ocorreram em bairros centrais ou próximos da orla da cidade, posteriormente se distribuíram em regiões do Distritos Sanitários Barra/Rio Vermelho (22,1/1000hab), Cabula (19,4/1000hab), Subúrbio Ferroviário (16,3/1000hab) e Itapoan (16,2/1000hab), os quais apresentaram maiores prevalências. Indivíduos pretos/pardos (13,5/1000hab), do sexo feminino (11,7/1000hab), entre 41-50 anos (19,3/1000hab) foram mais acometidos. O principal quadro clínico foi otalgia, (98,9%), tosse produtiva (97,5%), pigarro (95,6%) e espirro (94,5%). Dos casos, 3,6% viajaram ou tiveram contato com viajantes, 41,6% tiveram contato domiciliar com alguém gripado/resfriado. Os resultados sugerem um cenário de desigualdade na distribuição da doença frente a características étnico-raciais, e territorial. Estudos prévios apontam que retos e pardos apresentam maior dificuldade de acesso a serviços de saúde, quadros de comorbidade além de fatores sociais que potencializa o risco para COVID-19. Territórios populosos, com maior desigualdade dificultaram a prática do isolamento social. Estudos descritivos reforçam que as ações de enfrentamento de doenças com potencial de transmissão rápida devem os territórios, grupos de risco para a contenção da propagação.

Palavras –chave: COVID-19; Prevalência; Estudo de Prevalência; Pandemia.

INTRODUÇÃO

O primeiro caso de COVID-19 no Brasil foi confirmado em 26 de fevereiro de 2020, nove dias após foi a vez da Bahia registrar seu primeiro caso¹. Diante da pandemia premente, dada a ocorrência destes primeiros casos importados, a cidade de Salvador deu início às medidas para mitigar a propagação da doença, a exemplo do isolamento social, estruturação dos serviços de pronto-atendimento e o fortalecimento da testagem laboratorial de casos respiratórios suspeitos de COVID-19.

Naquele momento, alguns países como Singapura, Hong Kong e Taiwan já adotavam medidas de contenção da propagação da doença, e, a realização do teste diagnóstico de detecção viral em larga escala seria uma ferramenta essencial para estimar quais espaços intra urbanos estariam ocorrendo maior transmissão visando este controle^{2,3,4}. Ademais, a existência de casos assintomáticos e leves, afetaria estimar a abrangência real de ocorrência.

No intuito de estudar a epidemia de COVID-19 em um grande centro urbano do Nordeste do Brasil foi realizado este estudo.

METODOLOGIA

O município de Salvador, capital da Bahia, realizou durante nove meses, a contar de 07 de abril de 2020 a 19 de janeiro de 2021, uma operação de testagem em massa para detectar anticorpos IgM/IgG para o SARS-CoV-2 entre sua população residente. A ação envolveu equipes de saúde dispostas em vários bairros da cidade de forma itinerante, que permaneciam no território por no mínimo sete dias. A depender do grau de positividade, eram orientadas medidas de isolamento social naquela localidade. Em bairros mais populosos ou com maior circulação de pessoas, a equipe permanecia por mais tempo, até que autoridades sanitárias permitissem o seu deslocamento para outro bairro. Ainda como parte desta ação, outras equipes de saúde apoiadas pelos órgãos de trânsito realizaram testagem em pessoas que circulavam em veículos pelas principais vias da cidade.

Todas as pessoas testadas consentiram formalmente através do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Foram coletadas variáveis sociodemográficas, clínicas e antecedentes epidemiológicos. Os resultados foram disponibilizados em 24h, através de mensagem de texto e também por meio eletrônico, através de disponibilidade ao final da coleta, de login e senha para cada usuário acessar a plataforma de laudos.

Foi realizada a análise descritiva da distribuição absoluta (N) e relativa (%) das variáveis demográficas, sociais e de saúde. A prevalência geral foi calculada, sendo estratificada por sexo, faixa etária, raça/cor e localidade de residência. Possíveis diferenças entre as classes de variáveis e/ou grupos de indivíduos serão avaliadas mediante teste T-Student ou Kruskal-Wallis para variáveis contínuas e Chi-Quadrado ou Exato de Fisher para as variáveis categóricas, assumindo-se $p < 0,05$.

RESULTADOS

As operações de trânsito ocorreram em 88 bairros da capital, correspondendo a 54% dos bairros de Salvador. No período do estudo foram testados 138.892 indivíduos, sendo 34.834 que se apresentaram positivos para COVID-19 no momento do estudo, perfazendo 25% de positividade. A prevalência de COVID-19 para o município foi 14,4/1000 hab. O sexo feminino apresentou maior prevalência (11,7/1000hab.; IC95%= 11,54 - 11,88) com relação ao masculino (10,0/1000hab; IC95%=9,87-10,21).

Em relação idade, a prevalência por 1.000 hab. foi entre 0-10 anos de 3,8 (IC95%= 3,56-3,95); entre 11-20 anos foi 5,4 (IC95%=5,17-5,59), entre 21-30 anos foi 8,0 (IC95%=7,77-8,23); entre 31-40 anos foi 12,3 (IC95%=11,97-12,53), entre 41-50 anos foi 19,3(IC95%=18,91-19,76), entre 51-60 anos foi 23,6 (IC95%=23,01-24,12), entre 61-64 anos foi 20,3 (IC95%=19,42-21,26) e entre maiores de 65 anos foi de 19,2 (IC95%=18,55-19,83).

Quanto à raça/cor, a prevalências por 1.000 hab. entre pessoas autodeclaradas pretas foi 13,9 (IC95%=13,69 - 14,19), entre pardos 13,2 (IC95%=18,55 - 19,83), entre brancos foi de 6,7 (IC95%= 6,4 - 6,91), em amarelos foi 110,6 (IC95%=98,55-112,6) e indígenas foi 7,7 (IC95%=5,15-10,33) (Tabela 1).

Considerando a população do município de Salvador, a prevalência de COVID-19 foi 14,4/1000 hab. Quanto aos Distritos Sanitários de residência, as prevalências por 1.000 habitantes foram em ordem crescente: Itapagipe (5,2); Cajazeiras (9,7); São Caetano Valéria (10,1); Liberdade (10,1); Boca do Rio (11,2); Centro Histórico (11,7); Brotas (12,1); Pau da Lima (12,8); Itapuã (16,2); Subúrbio Ferroviário (16,3); Cabula/Beiru (19,4) e Barra/Rio Vermelho (22,1), conforme a Tabela 1.

Tabela 1. Perfil demográfico dos indivíduos testados Salvador – Ba, 2020-2021

Características	Total testados	IgM/IgG positivos	IgM/IgG negativos	p- value
Sexo	(n=127.859)	(n=31.692)	(n=96.167)	
Feminino	71.432 (55,9%)	18.104 (25,3%)	53.328 (74,7%)	
Masculino	56.427 (44,1%)	13.588 (24,1%)	42.839 (75,9%)	<0,0001
Faixa etária	(n=138892)	(n=34834)	(n=104058)	
0-10	4.343 (3,12%)	1.399 (4,02%)	2.944 (2,8%)	
11-20	8.786(6,33%)	2.482 (7,1%)	6.304 (6,1%)	
21-30	19.507 (14,04%)	4.661 (13,4%)	14.846 (14,3%)	<0,001
31-40	28.291 (20,37%)	6.392 (18,3%)	21.899 (21,0%)	
41-50	33.070 (23,8%)	7.862 (22,6%)	25.208 (24,2%)	
51-60	24.859 (17,9%)	6.782 (19,4%)	18.077 (17,4%)	
61-64	6.848 (4,9%)	1.839 (5,3%)	5.009 (4,8%)	
65+	13.188 (9,5%)	3.417 (9,8%)	9.771 (9,4%)	
Raça/cor	(n=138892)	(n=34834)	(n=104058)	
Preta	43.496(31,3%)	11.507 (33,0%)	31.989 (30,7%)	
Parda	62.503(45%)	15.629 (44,9%)	46.874 (45%)	<0,001
Branca	13.251 (9,5%)	2.654 (7,6%)	10.597 (10,2%)	
Amarela	1.209 (0,9%)	288 (0,8%)	921 (0,9%)	
Indígena	160 (0,1%)	34 (0,1%)	126 (0,1%)	
Sem informação	18.273(13,1%)	4.722 (13,6%)	13.551 (13,0%)	
Média (desvio-padrão)				
Número de pessoas/casa		3,0 (+/- 4,13)	2,8 (+/- 4,04)	<0,03
Distrito Sanitário de residência	n (IgG/IgM)	População	Prevalência/1.000hab	
Itapagipe	761	145.475	5,2	
Cajazeiras	1.388	142.436	9,7	
São Caetano/Valéria	2.344	230.602	10,1	
Liberdade	1.638	160.709	10,1	
Boca Do Rio	1.274	113.150	11,2	
Centro Histórico	762	64.373	11,7	
Brotas	2.226	182.088	12,1	
Pau Da Lima	2.521	195.892	12,8	
Itapuã	3.674	224.128	16,2	
Subúrbio Ferroviário	4.731	288.516	16,3	
Cabula/Beiru	6.750	345.601	19,4	
Barra/Rio Vermelho	6.765	303.564	22,1	
Salvador	34.834	2.396.534	14,4	

Considerando apenas o mês de abril/2020, quando a pandemia se iniciava na capital, os bairros que apresentaram maiores incidências naquele mês foram Amaralina (1,6/1.000hab), Graça (1,5/1.000hab), Horto Florestal (1,1/1.000hab) e Ondina (0,9/1.000hab), pertencentes a territórios próximos a orla da cidade ou a região central de Salvador (Figura 1).

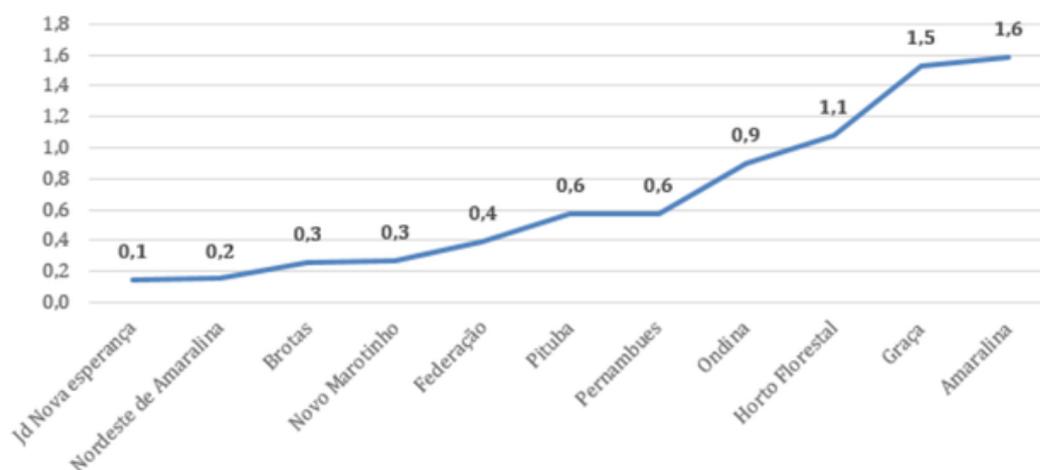


Figura 1. Prevalência (n/1.000hab) de COVID-19 por bairro, Salvador, 2(n) testados = 1.493 (n) positivos = 145.

Utilizando este mesmo recorte temporal, abril/2020, foram estudadas as características demográficas e exposições a viagem ou contato com viajante, no primeiro mês do estudo, pois neste período ainda seria possível identificar casos de transmissão comunitária. Dentre os confirmados, 08 (5,5%) foram casos importados, ou seja, realizaram viagem (06) ou a transmissão foi local a partir de contato com viajante (02), para estes casos foi possível identificar a sua fonte de transmissão. A mediana de idade dos casos confirmados foi de 36 anos (mínima 11 anos - máxima 82 anos) com 59,3% do sexo masculino (86) e 58% (84) autodeclarados brancos (Tabela 2).

As manifestações clínicas estão descritas dos casos positivos, foi 19,9% tosse seca, 97,5% tosse produtiva, 96,6% pigarro, 78,3% febre, 95,5% espirro, 85,8% mialgia, 98,9% otalgia, 90,4% odinofagia e 71,7% cefaleia (Tabela 3).

Tabela 2. Características demográficas e antecedentes epidemiológicos dos casos de COVID-19, no mês de abril de 2020.

Características	Total testados	IgM/IgG positivos	IgM/IgG negativos	p-value
Contato com viagem/viajante	n=1493	n=145	n=1348	
Contato com Viajante	107 (7,1%)	2 (1,3%)	105 (7,8%)	
Realizou viagem e teve contato	121 (8,1%)	6 (4,1%)	115 (8,5%)	
Sem contato	1.265 (84,7)	137 (94,4%)	1128 (83,7%)	<0,002
Idade(anos) , mediana (intervalo)	31 (1-87)	36 (11-82)	31 (1-87)	<0,005
Branco	650	84 (58%)	566 (42%)	
Pardos/pretos	559	59 (40,6%)	500 (37,1%)	<0,001
Amarelo	214	02 (1,4%)	212 (15,7%)	
Indígena	14	0 (0%)	14 (1,03%)	
Ignorado	56	0 (0%)	56 (4,1%)	
Sexo masculino	692	86 (59,3%)	606 (45%)	
Sexo feminino	801	59 (40,7)	742 (55%)	<0,002

Tabela 3. Manifestações clínicas dos casos de COVID-19, Salvador 2020 -2021.

Características	Total testados	IgM/IgG positivos	IgM/IgG negativos	p-value
Manifestações clínicas	n=13.8892	n=34.834	n=10.4058	
Tosse seca	20.912 (15,0%)	6.959 (19,9%)	15.953 (15,33%)	<0,0001
Tosse produtiva	135.188 (97,3%)	33.980 (97,5%)	101.208 (97,2%)	<0,004
Pigarro	133.165 (95,8%)	33.662 (96,6%)	99.503 (95,6%)	<0,0001
Febre (T>37,8°C)	108.062 (77,8%)	27.277 (78,3%)	80.785 (77,6%)	<0,009
Espirro	131.636 (94,8%)	33.282 (95,5%)	98.354 (94,5%)	<0,001
Mialgia	118.290 (85,17%)	29.862 (85,8%)	88.398 (84,9%)	<0,001
Otalgia	137.169 98,7%)	34.470 (98,9%)	10.2699 (98,6%)	<0,001
Odinofagia	124.577 (89,7%)	31.504 (90,4%)	93.073 (89,4%)	<0,0001
Cefaleia	98.255 (70,7%)	24.991 (71,7%)	73.264 (70,4%)	<0,0001

DISCUSSÃO

Os resultados desse trabalho inferem uma prevalência da COVID-19 no município de Salvador de 14,4/1.000 habitantes, no mesmo período em que o Brasil reportava 78.162 casos confirmados e no mundo 3,14 milhões de casos (5). SANTOS *et al.* descrevem uma incidência de 10casos/1000hab em Salvador, durante o mês de junho de 2020 (6). É importante salientar que a prevalência da doença sofre o impacto de fatores relacionados a capacidade de diagnóstico, assim como medidas relacionadas a assistência aos casos (5).

É possível inferir que nas semanas iniciais da pandemia os casos estavam distribuídos em bairros cujo perfil sociodemográfico estaria relacionado a melhores condições econômicas. Relacionavam-se a pessoas egressas de viagens internacionais, ou com contato recente de viajantes, portanto, os primeiros casos foram identificados em bairros nobres da capital baiana. O vírus chegou à cidade com as classes mais abastadas em rotas internacionais e nacionais e depois se espalhou com força pelos bairros mais pobres, localidades em que a grande mobilidade da população é fruto do modo de vida, condicionada a aspectos sociais (7). Bairros como Amaralina, Graça, Horto Florestal apresentaram no início da pandemia as maiores prevalências. Estudos prévios realizados por Jesus & Rocha, discutem que tais bairros se concentram ao longo do centro e orla de Salvador, possuem IDH alto (de 0,0959) que pode ser comparado a cidades nórdicas, Noruega, por exemplo (IDH de 0,938) (8). Estes autores inferem que condições econômicas, condicionam maiores índices de desenvolvimento humano, com população mais escolarizada e condições empregatícias mais favoráveis (8). No entanto, bairros do Distrito Subúrbio Ferroviário e o Miolo de Salvador, que aparecem com maiores prevalências durante os meses subsequentes, possuem menores IDH, comparáveis ao Haiti, decorrente principalmente da situação de violência e outras condições relacionadas a falta de infraestrutura (8).

Durante a operação de testagem, foi possível evidenciar que a maior prevalência dos casos é composta por adultos, do sexo feminino, autodeclarados da cor/raça preta e parda. Estudos prévios com dados secundários realizados em Salvador-Bahia, no primeiro semestre de 2020, encontraram entre os casos positivos de COVID 19 notificados, 77,3% de adultos, dos quais a maioria entre 20 a 49 anos (65%) e 56,7% autodeclarados pardos (8, 9).

Além da sintomatologia clássica descrita na literatura como febre, tosse, dificuldade de respirar, fadiga, mialgia, cefaleia, o estudo evidenciou ainda uma proporção de casos confirmados que apresentaram otalgia, pigarro e tosse produtiva, informações necessárias para aumentar a sensibilidade da captação de novos casos¹⁰. O estudo apontou casos com sintomas leves, comum na maioria dos casos de COVID-19, característica que pode dificultar o diagnóstico precoce¹¹. Por ser um estudo que recrutou indivíduos na comunidade, talvez esse tenha sido um dos motivos da não captação de casos com sinais de gravidade, a despeito da dispneia, ou insuficiência respiratória.

O estudo foi realizado nos primeiros meses da pandemia de COVID19, frente ao cenário epidemiológico mundial de aumento de número de casos e óbitos em proporções alarmantes. Diante destes desafios iniciais, a testagem em larga escala populacional foi uma estratégia importante, de vigilância ativa, fundamentada no cenário mundial onde países que identificavam precocemente casos da doença, rapidamente eram adotadas medidas de maior alcance e com maior eficácia (3).

CONCLUSÃO

O estudo descreveu a ocorrência da pandemia de COVID-19 em um grande centro urbano, o município de Salvador, capital da Bahia, sendo fruto de uma estratégia da gestão municipal em controlar pandemia na cidade, num momento de escassez de testes diagnósticos e alta taxa de transmissibilidade.

As manifestações clínicas dos casos de COVID-19 foram compatíveis com as situações que já haviam sido estudadas. Pessoas adultas, autodeclaradas pretas ou pardas, forma majoritariamente acometidas pela doença.

A pandemia da COVID-19 não é socialmente neutra, este estudo infere que a distribuição da doença pode sofrer impacto relacionado a raça e etnia, idade, sexo, moradia ou seja, é possível que a condição social interfira no padrão de ocorrência da doença. Por ser um estudo descritivo, é necessário que os resultados aqui apontados possam motivar novos estudos com outros recortes sociais para elucidar demais determinantes sociais do processo da COVID-19 frente a situação da pandemia.

REFERÊNCIAS

Cavalcante JR, et al. COVID-19 no Brasil: evolução da epidemia até a semana epidemiológica 20 de 2020. *Epidemiol. Serv. Saúde*. Brasília, 2020. <https://doi.org/10.5123/S1679-49742020000400010>.

Weissleder R, Lee H, Jina K, Pittet MJ. COVID-19 diagnostics in context. *Sci. Transl. Med.*, 2020. doi: [10.1126/scitranslmed.abc1931](https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abc1931).

Richterich P. Severe underestimation of COVID-19 case numbers: effect of epidemic growth rate and test restrictions, 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.13.20064220>.

Centers For Disease Control and Prevention. 2019 novel coronavirus, Wuhan, China. Information for healthcare professionals. Atlanta: CDC. Disponível em: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/index.html>. Acesso em: 14 fev. 2024.

REDE COVIDA, Ciência, Informação e Solidariedade. Painel Coronavírus. 2020. Disponível em: <https://painel.covid19br.org>. Acesso em: 14 fev. 2024.

Santos LLP, Nascimento ILS, Macedo MS, Pontes SS. Incidência de COVID-19 nos bairros de Salvador como norteadora para reabilitação: um estudo descritivo. *Rev. Bras. Saúde Funcional*, Cachoeira, BA, Faculdade Adventista da Bahia – FADBA. doi: [10.25194/rebrasf.v10i3.1618](https://doi.org/10.25194/rebrasf.v10i3.1618).

Ximenes RAA, et al. COVID-19 no Nordeste do Brasil: entre o lockdown e o relaxamento das medidas de distanciamento social. *Ciênc. Saúde Coletiva*, 2021. <https://doi.org/10.1590/1413-81232021264.39422020>

Jesus MMD, Rocha SMC. O IDH da cidade do Salvador: uma visão sociológica tendo em vista alguns aspectos que ferem os direitos humanos na cidade do Salvador. *Anais – 21ª SEMOC*, Salvador, 22 a 26 de outubro de 2018.

Macedo et al. Perfil Epidemiológico dos casos de COVID-19 em Salvador-BA, Brasil. *Rev. Baiana Saúde Pública*, 45(1), 76-89, 2021. doi: [10.22278/2318-2660.2021.v45.n1.a3235](https://doi.org/10.22278/2318-2660.2021.v45.n1.a3235)

Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect. Dis.*, 2020. doi: [10.1016/S1473-3099\(20\)30195-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30195-X)

Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Trop. Med. Int. Health*, 278-280, 2020. doi: [10.1111/tmi.13383](https://doi.org/10.1111/tmi.13383).

AVALIAÇÃO DE INDICADORES DA RESPOSTA IMUNE OVINA NA INFECÇÃO EXPERIMENTAL COM *Haemonchus contortus*, SOB TRATAMENTO COM EXTRATO AQUOSO DE *Poincianella pyramidalis*

Thaís Brito de Oliveira

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Tatiane Santana Sales

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Alessandro Bitencourt

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Aloisio Bitencourt

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA).

José Tadeu Rayna

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Antônio Pedro Froes

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Soraya Castro Trindade

Universidade Estadual de Feira de Santana (UEFS).

Vera Costa Vale

Universidade Estadual da Bahia (UNEB).

Thiago Campanharo Bahiense

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA).

Roberto Meyer

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA).

RESUMO

Haemonchus contortus é um nematoide gastrointestinal de ruminantes, principalmente de ovinos e caprinos, de grande importância mundial que causa diversas perdas econômicas. Este helminto tem apresentado resistência anti-helmíntica, o que vem dificultando o tratamento dos pequenos ruminantes pelos seus criadores. Por isso novas alternativas estão sendo testadas a fim de combater o parasita, a exemplo do extrato aquoso da planta *Poinciana pyramidalis*. Foram utilizados onze animais, divididos em três grupos: GI (sem infecção); Grupo II (infectados) e GIII (infectados e tratados). Para a infecção experimental utilizou-se aproximadamente 20.000 larvas L3. Durante 90 dias amostras de fezes foram colhidas para análise parasitológica, e de sangue para análise da resposta imunológica através da dosagem do anticorpo sérico IgG e da citocina Interferon gama. A administração do extrato da planta ocorreu no GIII no tempo 45 dias. Obteve-se no tempo 60 dias em relação aos resultados parasitológicos uma redução carga parasitária de 79% no Grupo III e uma eficácia do extrato de 85%; em relação à resposta imune ocorreu uma baixa produção de interferon gama. A produção de anticorpos séricos IgG foi levemente estimulado após a administração do extrato. Os resultados indicam que esta planta possui um moderado efeito relacionado aos ovos encontrados nas fezes, assim como um leve potencial imunomodulador. Faz-se necessário, novos estudos para verificar novos parâmetros imunológicos relacionados à infecção e a administração deste extrato em estudo.

Palavras chave: Ovinos, *Haemonchus contortus*, *Poinciana pyramidalis*, IgG.

INTRODUÇÃO

A ovinocultura é uma das atividades mais antigas do mundo, tendo maior representatividade na Ásia, África e Oceania. No Brasil, este setor da economia corresponde a uma importante fonte de sustento familiar, principalmente na região nordeste, com destaque à produção de carne, leite e pele (Pereira et al., 2008).

Infelizmente, a ocorrência de parasitoses gastrointestinais é um fator de grande impacto à ovinocultura, pelo atraso no crescimento do animal, na redução da produção e qualidade da carne e de lã (Oliveira et al., 2011). Dentre os principais parasitos destacam-se: *Trichostrongylus* sp., *Cooperia* sp.,

Ostertagia (Teladorsagia) spp. Nematodirus sp. e Haemonchus contortus (Ramos, et al, 2004; Gadza, 2006; Macedo, 2007; Molento et al., 2013).

O nematoide gastrointestinal de ruminantes de pequeno a grande porte (caprinos, ovinos e bovinos), H. contortus, é bastante prevalente em todo o mundo e altamente patogênico, capaz provocar doenças agudas com alto índice de mortalidade (Kamaraj et al., 2011). A patologia provocada por este agente é denominada hemoncose, que vem sendo tratada com medicamentos denominados anti-helmínticos (Macedo et al, 2006; Souza et al., 2008).

Entretanto, o uso indiscriminado dos anti-parasitários tem levado ao desenvolvimento de cepas resistentes. A este processo denominamos resistência anti-helmíntica, o qual é influenciado diretamente por elementos como o ambiente, variações genéticas do hospedeiro e também do parasita, além da capacidade de seu sistema imune em responder a uma infecção (Molento, et al., 2013).

Alguns padrões da resposta imune estão diretamente relacionados à genética do hospedeiro tanto na susceptibilidade ou resistência parasitária relacionados com o parasitismo. Quando o organismo é infectado, a população de linfócitos TCD4+ é estimulada a produzir subpopulações de células que podem assumir o perfil Th1 ou Th2 a depender do tipo de antígeno e das citocinas envolvidas no processo de sinalização (Abbas, Lichtman & Pillai, 2011). Entretanto, de acordo com os estudos de Milonovic et al. (2010) existe também o perfil Th17 envolvido na resposta imune.

Organismos multicelulares como helmintos são parasitas extracelulares capazes de induzir resposta de perfil Th2, com predomínio da citocina IL-4. É importante salientar que além da IL-4 outras citocinas estão envolvidas na resposta Th2, a exemplo da IL-5, IL-10 e IL-13 que atuam como mediadores da resposta imune e inflamatória para produção de anticorpos das classes IgG, IgA e principalmente IgE, bem como na ativação de eosinófilos, mastócitos e basófilos, componentes fundamentais na defesa contra helmintos (Abbas, Lichtman & Pober, 2005; Abbas, Lichtman & Pillai, 2011).

Para evitar a resistência dos parasitos aos anti-helmínticos comerciais, faz-se necessário tanto um trabalho de capacitação dos produtores no que se refere ao uso adequado destes produtos, quanto de pesquisas bioprospectivas para obtenção de biomoléculas. Diversos trabalhos têm sido desenvolvi-

dos com base no etnoconhecimento e na biodiversidade em busca de princípios ativos capazes de estimular o sistema imune auxiliando no controle e combate de parasitas (AMARANTE, 2004; SHAKYA, 2011, MILLER & HOROV, 2009).

Neste contexto, muitas plantas do semiárido nordestino vêm sendo utilizadas com objetivo de reduzir as cargas parasitárias de *H. contortus* em seus hospedeiros. Diante disso, o presente trabalho avaliou a ação anti-helmíntica e imunomoduladora do extrato bruto de *Poincianella pyramidalis* na resposta imune dos ovinos infectados com *H. contortus*.

MATERIAIS E MÉTODOS

Antígenos de *Haemonchus contortus*

Utilizou-se o método modificado de Borges-dos-Santos e Cols (2010). Foram coletados, no abatedouro, vermes adultos machos e fêmeas do abomaso de ovinos e transferidos para um recipiente com soro fisiológico. Em seguida, foram lavados sucessivas vezes com tampão salina fosfato (TSF) pH 7,4, para retirada das impurezas e acondicionados em tubos cônicos de 15mL contendo cento e cinquenta parasitos de ambos sexos também em TSF com pH 7,4. Os parasitos de todos os tubos cônicos foram lisados por meio de cinco ciclos de 30 segundos com intervalos entre cada ciclo de 30s com frequência de 60 hertz por meio do aparelho Ultrasonic Processor. Em cada lise, o tubo cônico foi mantido em uma "cama de gelo".

Quando todos os parasitas de todos os tubos foram lisados, ocorreu a centrifugação à 8°C por 30 minutos a 1200G para separação do pellet e sobrenadante. O sobrenadante foi armazenado em tubos tipo ependorff estéreis e mantido no freezer a -20°C. Foi realizada a técnica de Lowry e Cols. (1951) para obtenção da dosagem de proteína de cada amostra, sendo encontrada a concentração de 5,34mg/mL.

Culturas de larvas L3 *Haemonchus contortus*

Para a cultura de larvas infectantes L3 de *Haemonchus contortus* foram coletados nos abatedouros, vermes adultos (principalmente fêmeas) do abomaso de ovinos. Estes foram transportados em solução fisiológica (0,09%) até o Laboratório de Parasitologia (ICS-UFBA). Em seguida, as fêmeas deste

parasito foram separadas dos machos, e colocadas em um recipiente onde foi adicionada solução fisiológica 0,09% aquecida (morna) em torno de mais ou menos 60°C, para que as mesmas fizessem a ovopostura (Borges, 2007). Além disso, as fêmeas foram dissecadas com auxílio de um bisturi para uma maior obtenção de ovos.

Após esta etapa, foi realizada a técnica da coprocultura (Roberts & O'sullivan, 1950) utilizando as fezes autoclavadas de ovinos como substrato (sem a presença de estruturas infectantes de qualquer parasito), solução fisiológica (a mesma da ovoposição) e fêmeas dissecadas, criando assim uma situação favorável para obtenção das larvas infectantes L3 (BORGES, 2007).

Para cada coprocultura, foram utilizada 4g de fezes estéreis. Foram adicionados também uma porção de maravalha, as fêmeas dissecadas e a solução fisiológica da ovoposição para umidificar o meio, controlando o excesso hídrico. Depois, a mistura foi transferida para um copo de vidro, permanecendo por 10 dias em temperatura ambiental (Ueno & Golçarves, 1995).

Extrato aquoso de *Poincinella pyramidalis*

O extrato aquoso de *P. pyramidalis* foi produzido no Instituto de Química da Universidade Federal da Bahia, seguindo-se o protocolo de Bahia e colaboradores (2005). Foram utilizados 200g de folhas coletadas do município de Jaguarari (10° 15' 36" S, 40° 11' 45" W), situado a 400 km da cidade de Salvador, Bahia. O material foi seco em estufa ventilada, macerado em moinho do tipo Willey, submetido à extração através de infusão em água por 24 horas, liofilizado e acondicionado em placas de petri. Ao final do processo obteve-se 48g de extrato.

Infecção

Foram utilizados 11 ovinos sem raça definida, de ambos os sexos (sendo quatro machos e onze fêmeas), com idade entre cinco e dez meses. Os ovinos foram mantidos em regime de confinamento em baias de piso ripado suspenso (Figura 1B) na Unidade Experimental (Figura 1A) de Salinas da Margarida da Universidade Federal da Bahia (12°52'16"S e 38°45'52"O), com alimentação balanceada à base de ração industrial, farelo de trigo, sal mineral, sorgo e feno e água ad libitum. Suplementação com vitamina B12 foi administrada no período anterior a infecção experimental, para fortalecer os animais.



Figura 1. A- Unidade Experimental do Laboratório de Imunologia da Universidade Federal da Bahia, Salinas das Margaridas- BA. B- Baía de piso ripado suspenso onde estavam confinados os animais. Fonte: Arquivo do autor.

Para mensuração da carga parasitária dos animais e identificação dos parasitos, fezes foram colhidas e avaliadas através da técnica Gordon & Whitlock (1939) e coprocultura. Em seguida todos os ovinos foram vermifugados com doramectina tendo sua carga parasitária mensurada novamente em três dias consecutivos (Borges, 2007). Vinte dias após a primeira vermifugação foram administrados albendazole e levamisole, respectivamente, respeitando um intervalo de 15 dias para aplicação de cada um. Um novo exame parasitológico das fezes foi realizado para confirmar a redução da carga parasitária igual à zero. Todos os antiparasitários aplicados nos animais seguiram as normas dos fabricantes obedecendo à relação dose versus peso vivo.

O total de onze ovinos foi dividido em três grupos contendo:

I. Grupo I (Controle Negativo): três animais não infectados com o *Haemonchus contortus*.

II. Grupo II (Controle Positivo): quatro animais infectados por via oral com as larvas infectantes L3 do *H. contortus* sem tratamento com extrato aquoso de *P. pyramidalis*.

III. Grupo III (Infectado e tratado): quatro animais infectados por via oral com as larvas infectantes L3 do *H. contortus* e com tratamento do extrato aquoso da *P. pyramidalis*.

A infecção dos ovinos com *H. contortus* nos Grupos II e III foi realizada inoculando pela via oral uma suspensão de água destilada contendo aproximadamente 20.000 larvas L3 oriundas da coprocultura

GILL et al., 2000) com auxílio de seringas de 20ml. O volume a ser inoculado teve como base o número de larvas contidas em 1ml da suspensão, com isso foi inoculado um total de 220ml por animal.

Com a certificação da alta carga parasitária, foi administrado em três dias consecutivos no tempo 45 dias o extrato da planta *P. pyramidalis* (10mg/Kg PV) diluído em água destilada, por via oral com auxílio de uma seringa de 20mL, tendo como parâmetro a relação dose versus peso vivo (Nunes, 2012).

Coleta de amostras

Amostras de fezes foram colhidas diretamente da ampola retal dos ovinos com auxílio de luvas estéreis nos tempos 0, 7, 15, 30, 45, 60 e 90 dias e armazenadas em caixas isotérmicas com gelo químico para o envio e análise no Laboratório de Parasitologia do Instituto de Ciências em Saúde (ICS/UFBA).

Para contagem de ovos de *H. contortus* utilizou-se a técnica de Gordon & Whitlock (1939) modificada por Whitlock (1948) cuja unidade é o OPG (ovos por grama de fezes). Para tanto, 2g de fezes diluídas em 58 ml de solução saturada de sal mantida em repouso por 30 minutos para flutuação dos ovos. Após este período amostras da mistura eram transferidas à Câmara de Macmaster para leitura em microscópio óptico, na objetiva de 10x e confirmado na objetiva de 40x.

Para confirmação da espécie dos parasitos utilizou-se a técnica descrita por Roberts & O'Sullivan (1950). Foi feito um sistema com cerca de 4g de fezes de ovinos adicionadas a uma porção de maravalha, o qual foi mantido ao longo de dez dias em temperatura ambiente controlando-se a umidade, para evitar a contaminação fúngica da amostra, e assim obter as larvas do nematódeo (UENO & GOLÇALVES, 1995).

A confirmação foi a partir dos caracteres morfológicos dos nematódeos com os indicados na chave taxonômica de Thomas & Probert (1993) para esta espécie.

Amostras de sangue dos ovinos foram colhidas nos tempos 0, 7, 15, 30, 45, 60 e 90 dias por punção da veia jugular utilizando tubos á vácuo (Vacutainer) com heparina, para realização da cultura celular, e

tubo sem anticoagulante para obtenção do soro, o qual era centrifugado por dez minutos a 479 g para obtenção dos soros, que posteriormente eram acondicionados em tubos tipo eppendorfs e armazenados no freezer a -20°C, até o momento da análise.

Para confirmação da eficácia da infecção experimental os ovinos foram eutanasiados no 90º dia pós-infecção, de acordo com o protocolo do comitê de ética e bem estar animal da UFBA, com 5ml de acepromazina a 1% e 2,5ml de quetamina por via intravenosa, seguido de uma solução de eutanásia (250g de sulfato de magnésio diluído em 500ml de soro fisiológico e três ampolas de 30ml de cloreto de potássio a 19% para cada 50 Kg/peso vivo. O conteúdo do abomaso foi colhido utilizando peneira de nylon com malha fina e mantido em recipiente plástico estéril contendo formol a 10%. Os espécimes de *H. contortus* foram quantificados e classificados quanto ao sexo. Depois desta coleta, o abomaso foi colocado junto com o resto da carcaça para incineração como medida profilática, evitando contaminação ambiental.

Avaliação da Resposta Imune

O título de anticorpos séricos da classe IgG específicos contra *H. contortus* foi avaliado através do teste de ELISA Indireto (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay) utilizando placas de poliestireno fundo chato de 96 poços de alta ligação (Costar). A placa foi sensibilizada com 0,125µg de antígeno diluído em 100µl de tampão carbonato/bicarbonato de sódio 0,05 M pH 9,6 por poço, e incubadas durante 12 horas (overnight) em câmara úmida a 4°C.

Após o período de incubação as placas foram lavadas duas vezes com Tampão Salina Fosfato contendo 0,05% de Tween 20® (TSF-T). Em seguida acrescentou-se 200ul de solução de bloqueio (TSF-T contendo 5% de leite Molico® desnatado) por poço e incubada em câmara úmida a 37°C durante 2 horas. As placas foram uma vez lavadas com TSF-T e em seguida foram adicionados 50ul de soro de ovino diluído 1:100 em TSF-T contendo leite Molico® desnatado a 1% e novamente incubadas em câmara úmida a 37°C durante 1 hora.

Ao final do período de incubação, as placas foram lavadas cinco vezes com TSF-T. Adicionou-se 50ul, em cada poço, de soro de coelho anti-IgG de ovelha conjugado com peroxidase (SouthernBiotech, Alabama, Estados Unidos) diluído na proporção 1:10.000 em TSF-T contendo 1% de leite Molico® desnatado e incubado em câmara úmida a 37°C em estufa durante 45 minutos.

As placas foram novamente lavadas por cinco vezes com TSF-T, seguido da adição de 50ul de solução reveladora TMB (3,3',5,5'-tetrametilbenzidina) por poço, mantidas em temperatura ambiente abrigada

de luz durante 15 minutos. Para interromper a revelação adicionou-se 25µl de ácido sulfúrico 2N (H₂SO₄) por poço. A leitura foi realizada na faixa de 450 a 655nm de comprimento de onda em leitor automático de microplacas (iMark Microplate Reader S/N 10978).

O cultivo celular para a dosagem de interferon-gama (INF-gama) foi realizado utilizando como modelo o protocolo de Meyer e colaboradores (2005). Em uma placa de cultivo (Costar) de 24 poços foi colocado 1mL de sangue heparanizado de cada animal dos grupos, seguindo um modelo contendo controle negativo, controle positivo e o antígeno do parasita. Para o controle positivo foram utilizados 5µg do mitógeno Pokeweed (*Phytolacca americana* ou PWM); como controle negativo utilizou-se apenas o sangue heparanizado e para o antígeno foram usadas diferentes concentrações, entretanto, foi utilizada a concentração de 10µg.

As placas foram incubadas por 48 horas a 37°C em estufa de CO₂ à 5%. Os sobrenadantes foram coletados após centrifugação das placas, armazenado em tubos tipo eppendorfs estéreis, identificados e armazenados em freezer a - 20°C.

A avaliação da produção de INF- gama foi realizada através da técnica ELISA sandwich utilizando o kit comercial (Kit Ovine INF- gama, Mabtech). Uma placa estéril de fundo chato de 96 poços (Costar) foi sensibilizada utilizando 2µg/mL do anticorpo de captura do kit comercial (Kit Ovine INF- gama, Mabtech) diluídos em TSF (pH 7,4). Aplicou-se 100µl em cada poço e incubou-se 12 horas, overnight, em câmara úmida a 4°C.

Em seguida as placas foram lavadas por duas vezes com TSF-T, bloqueadas com 200µl da solução de TSF a 0,05% de Tween 20 e 0,01% de Albumina Bovina Sérica (BSA) permanecendo por uma hora em câmara úmida a temperatura ambiente.

Foram adicionados 100µl por poço das amostras dos sobrenadantes obtidos da cultura, e dos padrões do kit, incubando a temperatura ambiente por duas horas. Para a curva padrão foi feita uma diluição seriada com 2µL (500pg/mL) do padrão em 2mL de TSF no tubo de ensaio, obtendo cinco diluições diferentes: 500pg/mL, 250pg/mL, 125pg/mL, 62,5pg/mL, 31,75pg/mL e 15,875pg/mL. Uma curva padrão foi feita para cada placa.

Seguido o período de incubação realizou-se cinco lavagens com TSF-T a 0,05%. Em seguida colocou-se 100µl do anticorpo de detecção, (0,1µg/mL) diluído em TSF-T a 0,01% de BSA, deixando por mais uma hora incubar a temperatura ambiente. Após o tempo, as placas foram lavadas cinco vezes com TSF-T 0,05%. Em seguida, colocou-se 100µL por poço de estreptavidina diluída na concentração de 1:1000 de TSF com Tween 20 0,05% e BSA 0,1%, ficando a temperatura ambiente por mais uma hora.

As placas foram lavadas cinco vezes com TSF-T 0,05% e em seguida foram adicionados 100µl por poço de solução reveladora TMB; as mesmas foram mantidas no escuro de 10 a 20 minutos. Adicionou-se 50µL de ácido sulfúrico (H₂SO₄) para interromper a reação. A leitura foi realizada em leitor automático de microplacas (iMark Microplate Reader S/N 10978), com filtro de 450 a 655nm de comprimento de onda. Os valores da densidade óptica foram tabulados e transformados em gráficos.

Eficácia

Para avaliar a eficácia da planta foi aplicada a seguinte fórmula recomendada pela Portaria nº48 do Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (1997):

O Teste de Eficácia (TE) = (GC – GT) / GC X100

Onde GC representa a média do número de helmintos do Grupo Controle; GT, a média do número de helmintos do Grupo Tratado.

Análises estatísticas

Os resultados obtidos nos testes experimentais foram tabulados e os gráficos construídos utilizando o programa Microsoft Excel 2007®. Os dados foram submetidos a análises de variância (ANOVA) seguidas pelo teste-t de Tukey ou Dunnet. Todos os dados foram expressos pela média dos grupos considerando o valor de p < 0,05 como estatisticamente significativo utilizando o programa estatístico SPSS versão 14.0.

Aspectos éticos

O trabalho foi realização de acordo com os parâmetros éticos para experimentação em animais do Comitê de Ética e Bem-Estar Animal da Universidade Federal da Bahia (UFBA), aprovado sob o registro 02312012.

RESULTADOS

Infecção por *Haemonchus contortus*

Observou-se que a partir de sete dias após a infecção experimental com as larvas L3 de *H. contortus* nos animais dos Grupos II e III, já era possível encontrar ovos presentes nas fezes. Neste ponto de colheita, houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) entre os Grupos I, II e III. Houve diferença estatisticamente significativa entre os mesmos grupos em 15 e 60 dias pós- infecção ($p < 0,05$), neste tempos ocorreram aumento da carga parasitária entre os grupos infectados (GII e GIII) (Tabela 1).

Nos pontos de coleta 7, 15, 30, e 45 dias foi possível observar uma diferença na contagem do OPG do grupo infectado e tratado em relação ao grupo somente infectado. Entretanto, no tempo 90 dias, houve uma inversão deste fato, ocorrendo aumento da carga parasitária de *H. contortus*. Após tratamento com extrato de *P. pyramidalis* no ponto 45, houve redução de 79% da contagem de ovos por grama de fezes (OPG) dos animais do Grupo III aos 60 dias de infecção conforme a tabela 1; já no Grupo II, o que não recebeu tratamento, o número de ovos elevou 12,5%.

Tabela 1. Valores da média do número de ovos de *H. contortus* com base na contagem de ovos por grama de fezes dos ovinos (OPG) ao longo do período experimental de 90 dias dos animais do Grupo I, II e III.

Tempos de colheita (dias)		0	7	15*	30	45	60*	90
Grupo I*	0	0	0	0	0	0	0	0
Grupo II**	0	175	125	350	525	600	467	
Grupo III***	0	1150	525	625	425	88	280	

*Grupo I (controle) **Grupo II (Infectados) *** Grupo III (infectados e tratados).

* Diferença estatística $p \leq 0,05$.

No Grupo I, os ovinos não foram inoculados com as larvas do helminto e a carga parasitária manteve-se zerada.

No Grupo II, o animal 298 apresentou carga parasitária igual a 1000 ovos nos pontos 45 e 60 dias demonstrando uma infecção moderada (tabela 2). No ponto 90 dias, ocorreu uma redução na carga parasitária na maioria dos animais com exceção do animal 263. Esses ovinos apresentaram sinais característicos de hemonose, como emagrecimento aparente e quadro de diarreia (Figura 2). Houve diferença estatisticamente significante com $p < 0,05$ quando comparados os tempos 0 e 60 dias.

Tabela 2. Contagem do número de ovos por grama de fezes (OPG) ao longo do período experimental de 90 dias dos animais do Grupo II, apenas infectados com as larvas L3 de *H. contortus* sem tratamento do extrato aquoso de *P. pyramidalis*.

Animais	Tempos de colheita (dias)						
	0*	7	15	30	45	60*	90
263	0	0	0	200	300	300	534
267	0	0	100	500	500	300	284
269	0	700	100	300	300	800	467
298	0	0	300	400	1000	1000	584

* Diferença estatística $p \leq 0,05$

Um ovino do Grupo III (nº 256) apresentou valor de OPG referente a 3000 ovos, sete dias após a infecção. Esta carga parasitária é considerada bastante elevada caracterizando uma infecção aguda e divergente dos demais animais do grupo, nos quais os valores do OPG permaneceram abaixo de 1000 ovos. No tempo 15 dias este mesmo indivíduo apresentou uma redução significativa no número de ovos, mantendo uma infecção leve ao longo do experimento (Tabela 3).

Após administração do extrato aquoso em três dias consecutivos no tempo 45 dias, a redução da carga parasitária dos animais 280 e 288 chegaram a 79% e 100%, respectivamente, e no restante se manteve constante (Tabela 3). No ponto 90 dias todos os valores dos OPGs voltaram a aumentar.

O Teste de Eficácia do extrato aquoso de *P. pyramidales* em relação a sua ação anti-helmíntica foi realizado com base nos resultados obtidos a partir da contagem dos vermes adultos, coletados no abomaso dos ovinos após sua eutanásia (Tabela 4). O valor da eficácia calculado foi igual a 85%, sugerindo que o extrato da *P. pyramidalis*, nas condições experimentais aplicadas neste estudo, possui efeito moderado.

As coproculturas realizadas em todos os tempos experimentais, permitiram confirmar que os ovos encontrados nas fezes dos ovinos nas análises parasitológicas eram de *H. contortus*.



Figura 2. Ovinos do Grupo II infectados com *H. contortus* apresentando sinais clínicos de hemocose, como emagrecimento. Fonte: Próprio autor.

Tabela 3. Contagem do número de ovos por grama de fezes (OPG) ao longo do período experimental de 90 dias dos animais do Grupo III infectados experimentalmente com larvas L3 de *H. contortus* e tratados com extrato aquoso de *P. pyramidales*.

Animais	Tempos de colheita (dias)						
	0	7	15	30	45	60	90
256	0	700	400	500	100	100	350
280	0	100	600	1200	700	150	170
288	0	700	300	800	800	0	100
291	0	800	800	0	100	100	500

Tabela 4. Contagem de vermes adultos de *H. contortus* coletados no abomaso após a eutanásia dos animais dos Grupos I (não infectado experimentalmente), Grupo II (infectado com *H. contortus*) e Grupo III (infectado com *H. cotortus* e tratado com extrato aquoso de *P. pyramidales*).

GRUPO		Número de vermes			
		Machos	Fêmeas	Indiferenciados	Total
Grupo I	254	0	0	0	0
	265	0	0	0	0
	268	0	0	0	0
				Média	0
Grupo II	263	31	34	2	67
	267	6	20	---	26
	269	24	72	5	101
	298	37	5	1	43
				Média	60
Grupo III	256	1	31	0	32
	280	1	1	---	2
	288	0	0	0	0
	291	0	0	0	0
				Média	9

Quantificação de título de anticorpos

A quantificação dos títulos de anticorpos de classe IgG específicos contra *H. contortus* foi realizada nos tempos 0, 7, 15, 30, 45, 60 e 90.

Os níveis de anticorpos da classe IgG dos Grupos I, II e III podem ser observados ao longo do período experimental na Figura 3. Com base nas leituras da densidade óptica presente nesta figura, foi possível inferir que no tempo zero os Grupos I e II apresentaram a mesma titulação diferindo do Grupo III.

Houve diferença estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$) entre os grupos nos tempos de sete e trinta dias após infecção.

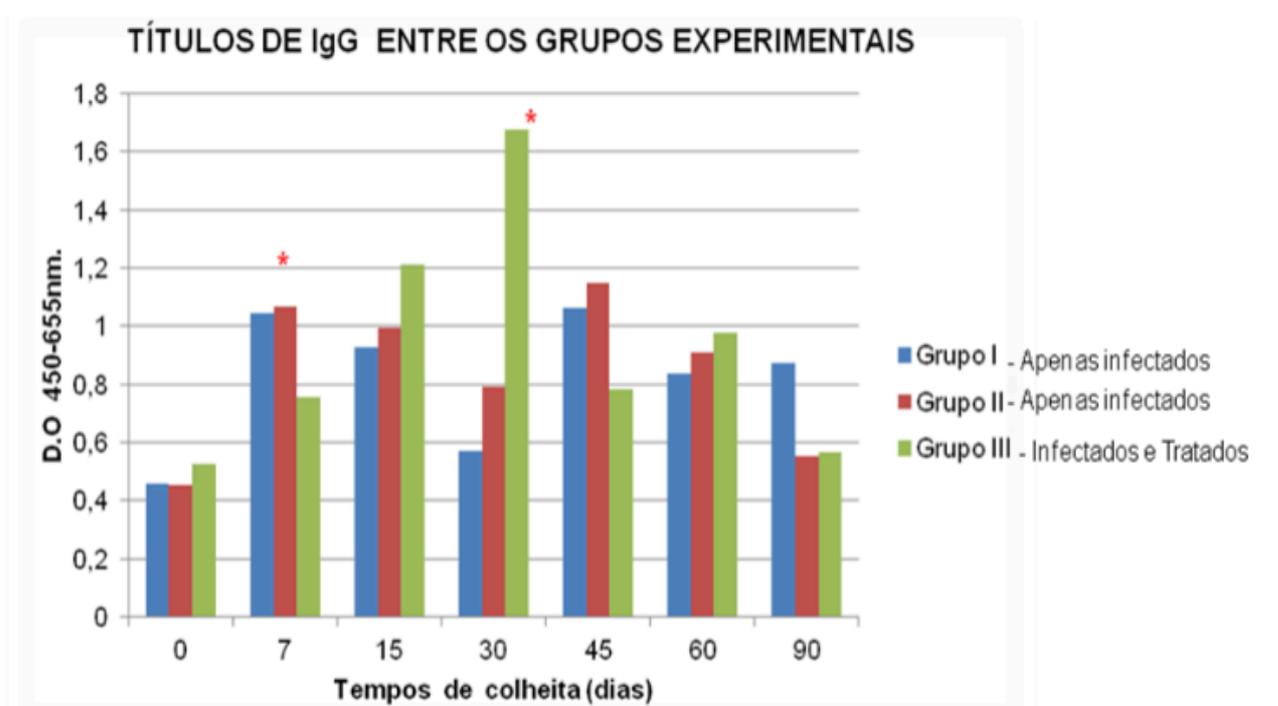


Figura 3. Cinética do título de anticorpos da classe IgG específicos contra *H. contortus* dos Grupos I, II e III, apresentando a média da leitura de densidade óptica na faixa de 450-655nm, distribuídas ao longo do período experimental. * Diferença de $p \leq 0,05$.

Ao analisar os títulos de IgG entre os animais do Grupo I (Figura 4) tem-se uma elevação que se inicia no ponto zero dias até o ponto sete dias mas que em seguida começa declinar até o ponto 30 dias. Pela análise de variância (Tukey) nota-se diferença estatística ao cruzar os dados entre os tempos zero e sete dias e zero e 15 dias ambos com $p \leq 0,05$. A partir de 30 dias pós-infecção, o animal nº 268 aumentou o nível de anticorpo enquanto que o ovino nº 265 declinou até o ponto 90 dias.

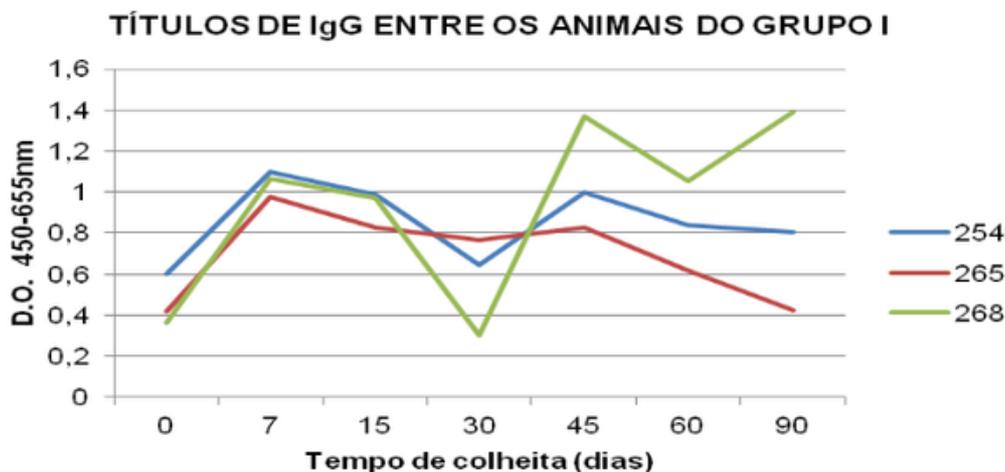


Figura 4. Título de anticorpos da classe IgG específicos contra *H. contortus* do Grupo I não infectado experimentalmente com larvas L3, apresentando a média da leitura de densidade óptica na faixa de 450-655nm, ao longo do período experimental.

De acordo com a Figura 5, os títulos de IgG dos animais do Grupo II, apenas infectados com *H. contortus*, apresentaram um aumento na produção de anticorpos a partir do tempo zero dias seguido de uma redução no tempo sete dias, com exceção apenas do ovino nº 298. Essa diminuição se prologa até o ponto 30 dias seguida de um leve aumento dos anticorpo no momento de 45 dias, decaindo novamente no ponto 60 e 90 dias, exceto o animal nº267. Em relação a análise de variância (Tukey) houve diferença estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$) quando comparado os tempos zero e 45 dias.

Os animais do Grupo III, infectados com *Haemonchus contortus* e tratados com o extrato de *Poincinella pyramidalis*, apresentaram um aumento nos títulos dos anticorpos IgG com 30 dias decaindo em seguida até 45 dias (Figura 6). No período de 60 dias ocorre uma leve elevação na produção de IgG reduzindo ao tempo 90 dias.

Houve diferença estatisticamente significativa quando comparado todos os tempos com $p \leq 0,05$, sendo os pares que variaram pelo teste de Tukey: 0dias X 15dias ($p=0,002$); 0 dias X 30 dias ($p=0,000$), 7 dias X 30 dias ($p=0,000$); 15 dias X 90 dias ($p=0,002$); 30 dias X 45dias ($p=0,000$); 30 dias X 60dias ($p=0,001$); 30 dias X 90 dias ($p=0,000$).

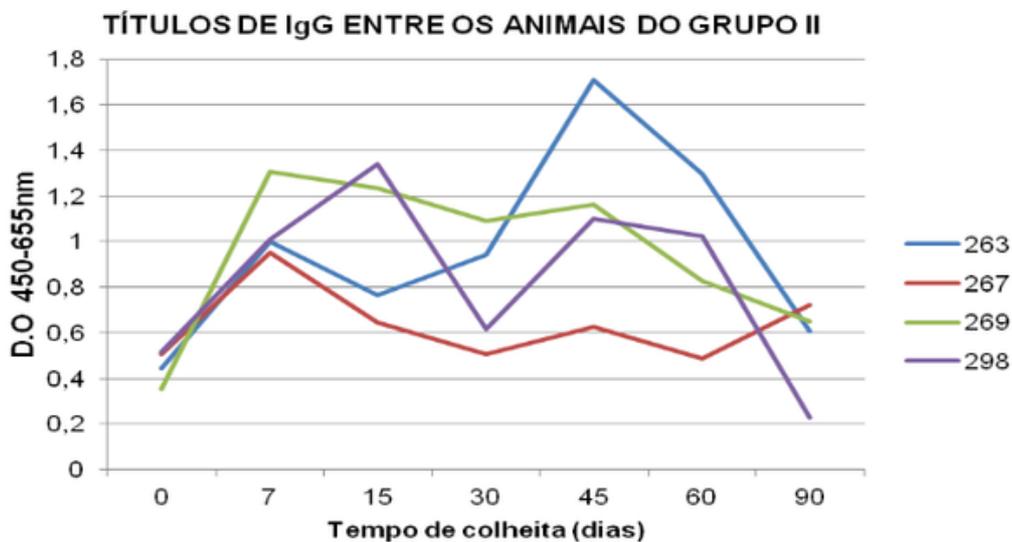


Figura 5. Título de anticorpos da classe IgG específicos contra *H. contortus* do Grupo II, apresentando a média da leitura de densidade óptica na faixa de 450- 655nm, ao longo do período experimental.

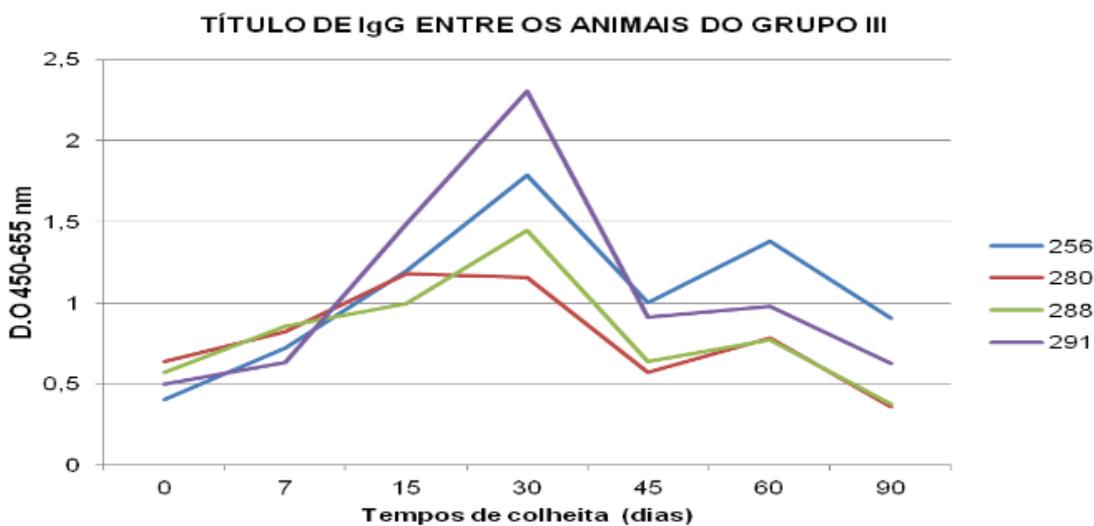


Figura 6. Título de anticorpos da classe IgG específicos contra *H. contortus* do Grupo III tratado com extrato de *P. pyramidalis*, apresentando a média da leitura de densidade óptica na faixa de 450-655 nm, ao longo do período experimental.

Interferon-gama (IFN-gama)

A partir dos sobrenadantes das culturas de células observou-se que houve baixa produção de IFN-gama em todos os Grupos nos tempos amostrados. Os níveis de IFN-gama das culturas estimuladas com antígeno de *H. contortus* foram semelhantes ao controle negativo da cultura.

DISCUSSÃO

Antes de iniciar o processo de infecção todos os animais foram vermifugados três vezes para a certificação de que sua carga parasitária estaria zerada; garantindo que todo e qualquer ovo ou larva encontrados nos ovinos durante e após a infecção experimental seria de *H. contortus*. Além disso, houve um cuidado especial na limpeza do capril, através de controle químico e físico (lança chamas) tendo em vista evitar a infecção dos animais por quaisquer parasitos, especialmente do grupo controle negativo (Grupo I), que não seriam inoculados com o nematódeo.

O protocolo de infecção aplicado de acordo com a metodologia descrita por Gill et al. (2000) referente a quantidade de larvas e a de Borges (2007) relacionada ao cultivo da mesma obtiveram sucesso. A infecção experimental com *H. contortus* foi possível verificar após trinta dias de inoculação a partir dos resultados parasitológicos de OPG. A carga parasitária de acordo com a classificação de Ueno (1995) se caracteriza como uma infecção moderada. Como afirma Amarante (2004), Gill et al. (2000) a carga parasitária é um fator importante para a confirmação da infecção.

Os animais do Grupo I, os quais não receberam experimentalmente as larvas de *H. contortus*, sob as condições experimentais se mantiveram sem a presença de ovos deste parasita. Mostrando que as condições de higienização e cuidado animal foram satisfatórios.

A aplicação do extrato aquoso de *P. priramidalis* foi considerada moderadamente eficaz segundo o Teste de Eficiência e nas condições aplicadas neste estudo com uma taxa de 85% de acordo com Associação Mundial de Medicina Veterinária (Wood et al., 1995). Este resultado confronta os achados de Cala et al. (2012), que não encontraram eficácia com a utilização do *Melia azedarach* em relação a carga parasitária assim como no estudos de Chagas (2008) com *Azadiractha indica*.

Após tratamento com o extrato da planta no tempo 45 dias, houve uma redução de 79% da carga parasitária dos animais do grupo tratado (GIII), enquanto alguns animais deste grupo se mantiveram constante e outro reduziu 100% no tempo 60 dias. Esta taxa de redução foi semelhante ao encontrado no trabalho realizado com caprinos infectados naturalmente com *H. contortus* por Borges-dos-Santos (2007) e Nunes (2012).

De acordo com Nunes (2012), a dose de 10mg/Kg foi capaz de inibir 100% da eclosão de ovos enquanto as larvas infectantes se tornaram resistentes. Isto seria uma explicação para a manutenção das larvas imaturas sexualmente quanto os vermes adultos no grupo dos animais tratados. Pode-se observar na contagem dos vermes adultos.

A redução da carga parasitária do grupo II, apenas infectados com *H. contortus*, no ponto 90 dias pode ser explicada primeiramente, pela existência de condições não favoráveis, que levam as larvas do nematódeo a entrarem no estado de hipobiose, reduzindo a eliminação de ovos no ambiente através das fezes. Segundo fator, esta relacionada a resistência dos animais frente a infecção associada com uma forte ação imunológica contra estes helmintos, estas hipóteses concordam com Amarante (2004) e Miller & Horohov (2012). Entretanto os animais do grupo II apresentaram sinais característicos de hemoncose, como emagrecimento aparente e quadro de diarreia (Miller & Horohov, 2012).

A carga parasitária encontrada nos indivíduos do Grupo III, infectados com larvas L3 de *H. contortus* e tratados com extrato de *P. pyramidalis*, mostrou-se mais elevada quando comparada a do Grupo II (figura 2). Este fato pode sugerir uma condição de susceptibilidade a infecções parasitárias, resultante da variabilidade genética dos ovinos deste grupo (Melo & Bevilaqua, 2005; Mackinnon et al., 2010). Além da susceptibilidade, alguns ovinos por serem sem raça definida apresentaram condições de resistentes quanto de resilientes relacionadas com a carga parasitária (Melo & Bevilaqua, 2005; Angulo- Cubillán et al., 2007; Shakya et al., 2011).

Essa variação dos ovos encontrados nas fezes dos animais infectados e tratados provavelmente está relacionado a genética tanto do hospedeiro quanto do parasita (Amarante, 2004; Buzzulini et al. 2007; Chevrotière et al., 2012), associada com elevado potencial biótico do parasita (Pereira et al., 2008). A-

Além desses fatores, deve ser considerada a capacidade de resiliência dos ovinos que permite que os parasitas permaneçam no organismo (Amarante, 2004) e o estado hipobiótico que permite que não ocorra a maturação no estágio adulto, podendo ficar por longos períodos devido ao baixo metabolismo (Urquhart et al., 1998). Como afirma Silva, Bevilaqua & Rodrigues (2003), o ambiente exerce grande influência sobre a composição e a regulação da população parasitária.

De acordo com a tabela 4, observou-se que alguns vermes estavam indiferenciados sexualmente, sugerindo a transformação dos estágios larvares para o estado de hipobiótico (Urquhart et al., 1998). Este fato foi mais recorrente nos animais do grupo III. Um fator importante que deve-se destacar é a relação da contagem de ovos por grama de fezes e a quantidade de vermes adultos, uma vez que os animais que liberaram mais ovos apresentaram um número menor de vermes adultos. Isto se confirma o caso de animais do experimento do grupo II em relação ao grupo III apresentarem menores valores de ovos quando se tem uma população menor de parasitas adultos, havendo o evento da competição intraespecífica por espaço ou recursos (HOPPE, 2010).

A partir dos resultados imunológicos obtidos neste estudo, é visível a produção de anticorpos contra o parasita que desde os tempos zero e sete dias após a infecção, houve uma rápida resposta imune humoral com a produção de elevados títulos de IgG referente a todos os grupos. Este fato demonstra que os animais de raças e idades diferentes induzem respostas imunológicas diferentes em relação ao *H. contortus* (Miller et al., 2006).

O Grupo I apresentou títulos de IgG, causadas por infecções parasitárias anteriores. Os animais do Grupo II mostraram uma variação nos títulos de anticorpos frente ao desafio com o parasita em estudo. Este fato demonstra a questão da variabilidade genética associada a imunidade dos animais e a carga parasitária que respondem de forma diferente sob condições ambientais semelhantes, fato observado por Amarante (2004), Alba-Hurtado e Muñoz- Guzmán (2013).

Nos Grupos I e II a cinética de IgG foi semelhante até o tempo sete dias, com ligeira redução no tempo 15 dias, porém o segundo grupo apresentou títulos mais elevados devido a infecção experimental. Já o Grupo III exibiu uma produção de IgG com aumento contínuo até 30 dias pós-infecção, quando atingiu o maior título, este fato pode ser associado ao ciclo do parasita. Entretanto a partir do tempo 45 dias houve uma considerável redução da carga parasitária e um leve aumento da mesma no tem-

tempo 60 dias. Mostrando uma leve ação imunomoduladora semelhante aos estudos de Borges-dos-Santos (2007) e Nunes (2012).

A baixa produção de interferon gama (figura 11) assim como ao encontrado nos estudos de Gill et al. (2000); Shakya, Miller e Horov (2009) demonstra que a infecção por *H. contortus* não ocorreu o desvio para a resposta de perfil Th1. Este fato confirma uma infecção helmíntica de perfil Th2.

Outros parâmetros imunológicos devem ser testados através da biologia molecular e por Western blotting a fim de se observar o perfil da infecção experimental por *H. contortus* e o efeito do extrato aquoso da *P. pyramidalis*.

CONCLUSÃO

Nas condições deste estudo a planta *P. pyramidalis* obteve uma ação efetiva na resposta imune frente à infecção experimental com *H. contortus* e uma eficácia considerável comprovada pelo exame parasitológico. Este fato sugere a necessidade de novas investigações utilizando diferentes concentrações do extrato, número de doses e outras partes aéreas da planta, reavaliando outros aspectos com possível potencial imunomodulador e parasiticida.

REFERÊNCIAS

- Abbas, A. K. ; Lichtman, A. H. & Pober, J.S. Imunologia celular e molecular. 5a ed., Rio de Janeiro, Elsevier, 580 p, 2005.
- Abbas, A. K. ; Lichtman, A. H. & Pillai, S. Imunologia celular e molecular. 7a ed., Rio de Janeiro, Elsevier, 545 p., 2011.
- Alba-Hurtado, F. & Muñoz-Guzmán, M. A. Immune Responses Associated with Resistance to Haemonchosis in Sheep. *BioMed Research International*, p.1- 11, 2013.
- Angulo-Cubillán, F.J.; García-Coirodas, L.; Cuquerella, M.; De la Fuente, C.; Alunda, J.M. *Haemonchus contortus*-sheep relationship: a review. *Revista Científica*, v. XVII, n.6, p. 577-587, 2007.
- Amarante, A.F.T. Resistência genética a helmintos gastrointestinais. V Simpósio da Sociedade Brasileira de Melhoramento Animal. 2004.
- Bahia, M, Batista, J, David, J.M., David, J.P. Biflavonoids and other phenolics from *Caesalpinia pyramidalis* (Fabaceae). *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v.16, n.6b, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0103-50532005000800017>.
- Bahia, M, Batista, J, David, J.M., David, J.P. Estudo da variação do conteúdo de biflavonóides de *Caesalpinia pyramidalis* de diferentes regiões. *Anais da 30ª. Reunião Anual da SBQ*, 2007. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422010000600015>
- Borges dos Santos, R., Lima, F.W. Biological effect of leaf aqueous extract of *Caesalpinia pyramidalis* in goats naturally infected with gastrointestinal nematodes. *Vet. Parasitol*, 2010. doi: 10.1155/2012/510391.
- Borges, F. A. Ação reversora in vitro e in vivo do Verapamil sobre a resistência de *Haemonchus contortus* à ivermectina. Tese de Doutorado, Medicina Veterinária (Patologia Animal) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp-Jaboticabal, 2007.
- Buzzulini, C.; Sobrinho, A.G.S.; Costa, A.J; Santos, T. R.; Borges, F.A. & Soares V. E. Eficácia anti-helmíntica comparativa da associação albendazole, levamisole e ivermectina à moxidectina em ovinos. *Pesquisa Agropecuária Brasileira*, v.42, n.6, p.891-895, 2007.

- Cala, A.C.; Chagas, A.C.S.; Oliveira, M.C.S.; Matos A.P.; Borges, L.M.F.; Sousa L.A.D.; Souza, F.A.; Oliveria, G.P. In vitro Anthelmintic effect of *Melia azedarach* L. and *Trichilia clausenii* against sheep gastrointestinal nematodes. *Experimental Parasitology*, v.130, p. 98–102, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2011.12.011>.
- Chagas, A.C.S. Metodologias in vitro para avaliação de fitoterápicos sobre parasitas e resultados de testes a campo. In: Congresso Brasileiro De Parasitologia Veterinária, 25.; Seminário De Parasitologia Veterinária Dos Países Do Mercosul, 2., 2008, Curitiba. Programa e resumos. Curitiba: UFPR: Universidade Estadual de Londrina, 2008. 13 f. 1 CD-ROM. 2008.
- Chevrotière, C.; Bambou, J.C.; Arquet, R.; Jacquet, P.; Mandonnet, N. Genetic analysis of the potential role of IgA and IgE responses against *Haemonchus contortus* in parasite resistance of Creole goats. *Veterinary Parasitology*, v.186, n3-4, p. 337-343, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.11.071>.
- Gazda, T. L. Distribuição de Larvas de Nematódeos Gastrintestinais de Ovinos em Pastagens Tropicais e Temperadas. Dissertação de Mestrado em Ciências Veterinárias, Área de Concentração: Patologia Animal, Curitiba, 82 p., 2006. doi: 10.5216/cab.v13i1.4025.
- Gill, H.S.; Altmann, K.; Cross, M.L.; Husband, A.J. Induction of T helper 1 and T helper 2-type immune responses during *Haemonchus contortus* infection in sheep. *Immunology*, v.99, p.458-463, 2000. <https://doi.org/10.1046%2Fj.1365-2567.2000.00974.x>.
- Gordon, H.M.C.L.; Whitlock, H.V. A new technique for counting nematode eggs in sheep faeces. *International Journal of Industrial Organization*, v.12, n.1, p.50-52, 1939.
- Hoppe, E.G.L. Infecção experimental de *Mazama gouazoubira* (Fischer, 1814) (Cervidae: Odocoileinae) com *Haemonchus contortus* (Rudolphi, 1803) (Nematoda: Trichostrongyloidea). Tese de Doutorado Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal- 2010.
- Kamaraj, C.; Rahuman, A.A.; Elango, G.; Bagavan, A.; Zahir, A. A. Anthelmintic activity of botanical extracts against sheep gastrointestinal nematodes, *Haemonchus contortus*. *Parasitology Research*, v.109, p.37-45, 2011. <http://dx.doi.org/10.1007/s00436-010-2218-y>.
- Lowry, O.H., Rosebrough N. J., Farr, A. L., Randall, R. J. Protein measurement with the Folin-Phenol reagents. *The Journal of Biological Chemistry*. V. 193. P. 265-275, 1951.
- Macedo F.R. Efeitos da Folha de Nim Indiano (*Azadirachta indica* A. Juss) no Controle de Helmintos em Ovinos Infectados Naturalmente. Dissertação de Mestrado em Ciências Agrárias, Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, 2007.
- Melo, A.C. F. L.; Bevilaqua, C. M.L. Abordagem genética da resistência anti-helmíntica em *Haemonchus contortus*. *Revista Portuguesa de Ciências Veterinárias*, v. 100, p. 141-146, 2005.
- Meyer, R.; Regis, L.; Vale, V.; Paule, B.; Carminati, R.; Bahia, R.; Moura-Costa, L.; Schaer, R.; Nascimento, I.; Freire, S.A. A produção in vitro de IFN-gama por células de sangue de cabra após estimulação com antígenos somática e pseudotuberculosis secretaram *Corynebacterium*. *Veterinária e Imunopatologia*, v.107, n. 3-4, p. 249-254, 2005.
- Miller, J.E.; Bishop, S.C.; Cockett, N.E.; McGraw, R.A. Segregation of natural and experimental gastrointestinal nematode infection in F2 progeny of susceptible Suffolk and resistant Gulf Coast Native sheep and its usefulness in assessment of genetic variation. *Veterinary Parasitology*, v.140, p.83–89, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2006.02.043>.
- Milovanovic, M.; Drozdenko, G.; Weise, C.; Babina, M.; Worm, M. Interleukin-17A promotes IgE production in human B cells. *Journal of Investigative Dermatology*, v.130, p. 2621–2628, 2010. <https://doi.org/10.1038/jid.2010.175>.
- Molento, M.B.; Veríssimo, C.J.; Amarante, A.T.; Van Wyk, J.A.; Chagas, A.C.S.; Araújo, J.V.; Borges, F.A. Alternativas para o controle de nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes. *Arquivos do Instituto Biológico*, v.80, n.2, p.253-263, 2013.
- Nunes, G.D.L. Investigação das atividades biológicas do extrato aquoso de *Poincianella pyramidalis* no controle da hemoncosse ovina. Tese de mestrado, Ciência Animal nos Trópicos, Escola de Medicina Veterinária- UFBA- BA- 2012.
- Oliveira, R.V.; Aragão, I.M.A.; Matos, R.S.; Sallum, W.B. Manual de criação de caprinos e ovinos / coordenação de Paulo Sandoval. Brasília : Codevasf, p.142, 2011.
- Pereira, R.H.M.A.; Ahid, S.M.M.; Bezerra, A.C.D.S.; Soares, H.S.S.; Fonseca, Z.A.A.S. Diagnóstico da resistência dos nematoides gastrintestinais a anti-helmínticos em rebanhos caprino e ovino do RN. *Acta Veterinaria Brasilica*, v.2, n.1, p-16-19, 2008.
- Ramos, C.I.; Bellato, V.; Souza, A.P.; Avila, V.S.; Coutinho, G.C.; Dalagnol, C.A. Epidemiologia das helmintoses gastrintestinais de ovinos no Planalto Catarinense. *Ciência Rural*, v.34, n.6, 2004. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782004000600034>.
- Roberts F.H.S. & O´ Sullivan J.P. Methods for egg counts and larval cultures for strongyles infesting the gastro-intestinal tract of cattle. *Australian Journal of Agricultural Research*, v. 1,p.99-102, 1950.
- Shakya, K.P.; Miller, J.E.; Horohov, D.W. 2009. A Th2 type of immune response is associated with increased resistance to *Haemonchus contortus* in naturally infected Gulf Coast Native lambs. *Veterinary Parasitology*, v.163, p.57– 66, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.03.052>.
- Silva, W.W.; Bevilaqua, C.M.L.; Rodrigues, M. L. A. Variação sazonal de nematoides gastrintestinais em caprinos traçadores no semi-árido Paraibano- Brasil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v.12, n. 2, p.71-75, 2003.

- Nunes, G.D.L. Investigação das atividades biológicas do extrato aquoso de *Poincianella pyramidalis* no controle da hemoncosose ovina. Tese de mestrado, Ciência Animal nos Trópicos, Escola de Medicina Veterinária- UFBA- BA- 2012.
- Oliveira, R.V; Aragão, I.M.A; Matos, R.S.; Sallum, W.B. Manual de cria o de caprinos e ovinos / coordena o de Paulo Sandoval. Brasília : Codevasf, p.142, 2011.
- Pereira, R.H.M.A.; Ahid, S.M.M.; Bezerra, A.C.D.S.; Soares, H.S.S.; Fonseca, Z.A.A.S. Diagnóstico da resistência dos nematoides gastrointestinais a anti-helmínticos em rebanhos caprino e ovino do RN. *Acta Veterinária Brasilica*, v.2, n.1, p-16-19, 2008.
- Nunes, G.D.L. Investiga o das atividades biológicas do extrato aquoso de *Poincianella pyramidalis* no controle da hemoncosose ovina. Tese de mestrado, Ciência Animal nos Trópicos, Escola de Medicina Veterinária- UFBA- BA- 2012.
- Oliveira, R.V; Aragão, I.M.A; Matos, R.S.; Sallum, W.B. Manual de cria o de caprinos e ovinos / coordena o de Paulo Sandoval. Brasília : Codevasf, p.142, 2011.
- Pereira, R.H.M.A.; Ahid, S.M.M.; Bezerra, A.C.D.S.; Soares, H.S.S.; Fonseca, Z.A.A.S. Diagnóstico da resistência dos nematoides gastrointestinais a anti-helmínticos em rebanhos caprino e ovino do RN. *Acta Veterinária Brasilica*, v.2, n.1, p-16-19, 2008.
- Ramos, C.I.; Bellato, V.; Souza, A.P.; Avila, V.S.; Coutinho, G.C.; Dalagnol, C.A. Epidemiologia das helmintoses gastrintestinais de ovinos no Planalto Catarinense. *Ciência Rural*, v.34, n.6, 2004. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782004000600034>.
- Roberts F.H.S. & O'Sullivan J.P. Methods for egg counts and larval cultures for strongyles infesting the gastro-intestinal tract of cattle. *Australian Journal of Agricultural Research*, v. 1, p.99-102, 1950.
- Shakya, K.P.; Miller, J.E.; Horohov, D.W. 2009. A Th2 type of immune response is associated with increased resistance to *Haemonchus contortus* in naturally infected Gulf Coast Native lambs. *Veterinary Parasitology*, v.163, p.57-66, 2009. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.03.052>.
- Silva, W.W.; Bevilaqua, C.M.L.; Rodrigues, M. L. A. Varia o sazonal de nematóides gastrintestinais em caprinos traçadores no semi- rido Paraibano- Brasil. *Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária*, v.12, n. 2, p.71-75, 2003.
- Souza, M.M.C.; Bevilaqua, C.M.L.; Morais, S. M.; Costa, C.T.C; Silva, A.R.A.; Braz-Filho, R. Anthelmintic acetogenin from *Annona squamosa* L. Seeds. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, v.80, n.2, p. 271-277, 2008.
- Ueno, H. Cultivo quantitativo de larvas de nematódeos gastrintestinais de ruminantes com tentativa para pr diagn stico. Ed. Tokyo: Japan International Cooperation Agency, p.138, 1995.
- Urquhart, G.M; Armour, J.; Duncan, J. L.; Dunn, A.M; Jennings, F.W. Parasitologia Veterinária. IN:Helmintologia veterinária, 2 ed., p.3-8,1998.
- Whitlock H.V. Some modifications of the McMaster eggs counting technique and apparatus. *Journal of Scientific & Industrial Research*, v.21, p.177-180, 1948.
- Wood, I.B.; Amaral, N.K.; Bairden, K.; Duncan, J.L.; Kassai, T.; Malone, J.B.; Pankavich, J.A.; Reinecke, R.K.; Slocombe, O. ; Taylor, S.M.; Vercruyse, J. World Association for the Advancement of Veterinary (W.A.A.V.P.) second edition of guidelines for evaluating the efficacy of anthelmintics in ruminants (bovine, ovine, caprine). *Veterinary Parasitology*, v. 58, p.181-213,1995. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(95\)00806-2](https://doi.org/10.1016/0304-4017(95)00806-2).

ANÁLISE CAUSAL DO ABANDONO VACINAL INFANTIL NO BRASIL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Helen Nascimento Souza Ferreira

Faculdade ZARNS, Curso de Medicina, Salvador, Bahia, Brasil.

Larissa Senhorinho Pires de Carvalho

Faculdade ZARNS, Salvador, Bahia, Brasil.

Paulo Victor Lima da Cunha

Faculdade ZARNS, Salvador, Bahia, Brasil.

Poliana Rebouças de Magalhães

Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para a Saúde -CIDACS/Fiocruz, Salvador, Bahia, Brasil.

Andréa Mendonça Gusmão Cunha

Faculdade ZARNS, Salvador, Bahia, Brasil; Instituto de Ciências da Saúde (ICS); Universidade Federal da Bahia (UFBA).

RESUMO

Introdução: Nos últimos anos, observou-se o ressurgimento de doenças imunopreveníveis por meio de vacinas, como sarampo, meningite, varicela, dentre outras. Isso pode ter relação com a diminuição da taxa de cobertura vacinal, como ocorreu com a tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba), que diminuiu de 99,50% em 2012 para 43,52% em 2022 no Brasil, sendo um grave problema de saúde pública. **Objetivo:** Revisar a literatura acerca das causas do descumprimento do calendário de imunização de crianças em idade vacinal no Brasil, entre os anos de 2012 a 2022. **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática utilizando as bases de dados SciELO e Medline e os descritores: *Vaccination Coverage, Vaccination, Vaccination Hesitation, Vaccination Refusal e Immunization Programs*, com os operadores booleanos "AND" e "OR". Os artigos selecionados foram submetidos à Escala *Newcastle-Ottawa* para avaliação metodológica e de viés. **Resultados:** Entre as categorias identificadas como causa do abandono do calendário vacinal no Brasil, destacam-se baixo quintil socioeconômico (9; 75%); distância entre a residência e o serviço de saúde (6; 50%); ter mais de um filho (4; 33,33%); horário restrito de funcionamento das unidades de saúde (5; 41,66%); falta de vacina (6; 50%); baixa cobertura dos programas de saúde da família (5; 41,66%); desinformação acerca das vacinas (6; 50%); complexidade do esquema vacinal (3; 25%); e a própria recusa vacinal (3; 25%). Conclusão: Os principais fatores que influenciam o abandono vacinal de crianças em idade vacinal evidenciam a necessidade de uma política pública socioeconômica eficaz para que as raízes do problema sejam combatidas.

Palavras-chaves: Imunização, Programas de Imunização, Hesitação Vacinal.

INTRODUÇÃO

O Programa Nacional de Imunização foi implementado no Brasil, em 1973, após o sucesso da vacinação contra a cólera, como forma de ampliar, gerenciar e estabelecer um plano vacinal coordenado em todo o território nacional (DOMINGUES et al., 2020b). Com isso, foi possível controlar ou manter o país livre de doenças imunopreveníveis, como é o caso da poliomielite (SARTORI et al., 2015) e do sarampo (CRISTALDO, [s.d.]), se tornando um país mundialmente reconhecido por estabelecer um programa gratuito de imunização, inclusive certificado como “País Livre do vírus Sarampo”, pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) (CRISTALDO, [s.d.]).

Entretanto, nos últimos anos houve uma significativa diminuição na cobertura vacinal de crianças, à exemplo da aplicação da primeira dose de tríplice viral (sarampo, rubéola e caxumba), que diminuiu de 92,61% em 2018 para 44,52% em 2022, no Brasil (MINISTÉRIO DA SAÚDE, [s.d.]). Tal cenário explica o ressurgimento de novos casos e óbitos por sarampo em crianças com idade inferior a um ano de idade no país (SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2022).

A redução da cobertura vacinal constitui um grave problema de saúde pública, pois, para garantir uma proteção eficiente contra as doenças imunopreveníveis, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), é necessário que os países atinjam uma meta de, no mínimo, 95% de cobertura vacinal do público-alvo (HOMMA et al., 2020). Além disso, altas coberturas vacinais estão relacionadas à redução de mortalidade (MILANI; BUSATO, 2021), melhorando a qualidade de vida da população e prevenindo o aumento de doentes que necessitariam de tratamento no Sistema Único de Saúde (SUS).

A recusa ou não adesão aos programas de imunização possui múltiplas causas, desde hesitação vacinal (NOBRE; GUERRA; CARNUT, 2022; MACDONALD, 2015) até desigualdades regionais e dificuldade de acesso aos postos de vacinação pela população (MILANI; BUSATO, 2021), o que corroboram com a alarmante queda da taxa vacinal.

Diante da importância das vacinas no controle de doenças e na diminuição ou até mesmo erradicação de óbitos (NOVAES et al., [s.d.]), são fundamentais investigações que se aprofundem nas causas da não adesão e recusa de vacinas, e de políticas que motivem a retomada do crescimento vacinal no Brasil. O objetivo deste trabalho é revisar a literatura sobre as causas do descumprimento do calendário de imunização de crianças em idade vacinal no Brasil dos anos de 2012 até 2022.

MATERIAIS E MÉTODOS

Este estudo é uma revisão sistemática realizada através de um levantamento bibliográfico de materiais científicos publicados em revistas nacionais e internacionais, os quais abordam as causas do abandono de imunização de crianças em idade vacinal no Brasil, através da aplicação do *checklist* PRISMA e registro na base *Internacional Prospective Register Of Systematic Reviews* (PROSPERO) sob o número CRD42023427449. Como estratégia metodológica para a formulação da pergunta norteadora da pesquisa foi utilizada a estratégia PICO, sendo formulado o seguinte questionamento: O que a literatura científica traz como justificativa para o atraso vacinal infantil no Brasil?

Diante da pergunta de investigação, as referências foram buscadas de forma ampla e abrangente nas bases de dados: *Scientific Electronic Library Online* SciELO e Medline via portal PubMed da *National Library of Medicine*. Já os descritores selecionados nessas mesmas bases de dados com os operadores booleanos foram: "AND" e "OR" para pesquisa nas plataformas com a seguinte estratégia: *Vaccination Coverage, Vaccination, Vaccination Hesitation, Vaccination Refusal e Immunization Programs*. Os termos correlatos em português são respectivamente: Cobertura de Vacinação, Vacinação, Hesitação de Vacinação, Recusa de Vacinação e Programas de Vacinação.

Como critérios de inclusão foram estabelecidos: artigos publicados entre os anos de 2012 a 2022, escritos nas línguas portuguesa e inglesa, materiais não patrocinados e de acesso livre.

Os títulos e resumos dos artigos foram verificados por três pesquisadores de forma cega, a fim de selecionar apenas os estudos que possuíam relação com a temática da pesquisa. Com o intuito de eleger somente estudos robustos e de qualidade para integrar esta pesquisa de revisão, os artigos escolhidos foram submetidos à Escala Newcastle – Ottawa (WELLS et al., 2014) para avaliação metodológica e de viés, após a leitura completa. Assim, foram incluídos nesta revisão apenas artigos que possuíam pontuação maior ou igual a seis estrelas. Por outro lado, foram excluídos: estudos que abordaram a vacinação contra a COVID-19, estudos que não são científicos e estudos duplicados.-

As variáveis de interesse da pesquisa foram as motivações para o descumprimento vacinal infantil no Brasil; faixa etária das crianças com vacinas em atraso; fatores socioeconômicos que permeiam os responsáveis por essas crianças; quais vacinas estão em atraso e em quais regiões do Brasil.

Após o levantamento dos referenciais teóricos e seleção dos dados da pesquisa, com o auxílio da plataforma Ryan (OUZZANI et al., 2016), foi descrita a distribuição de frequência dos dados e feita uma análise de relação entre eles por afinidade de conteúdo, sendo agrupados em categorias, como questões sociodemográficas, questões familiares, questões ligadas aos serviços de saúde e outras questões diversas as quais não receberam um grupo específico.

Posteriormente, definiu-se o nível de influência dessas causas a partir da porcentagem em que apareciam nos artigos estudados. Sendo baixa influência a frequência de 0 até 25%, média influência a frequência a partir de 25 até 50%, alta influência a partir de 50 até 75% e muito alta influência a partir de 75 até 100%.

Sobre os aspectos éticos, por se tratar de uma revisão sistemática, não foi necessária a submissão ao Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CEP-CONEP), conforme resolução do Conselho Nacional de Saúde (CNS) nº 466/12, pesquisa realizada exclusivamente com textos científicos para revisão de literatura científica.

RESULTADOS

Conforme a metodologia proposta, 414 artigos foram selecionados, e desses 162 eram duplicados. Dos 262 restantes, 44 foram selecionados pela leitura cega dos títulos e resumos. Após aplicação da Escala NewCastle-Ottawa e a exclusão dos artigos pagos, 12 estudos foram selecionados para leitura cega dos títulos e resumos. Após aplicação da Escala NewCastle-Ottawa e a exclusão dos artigos pagos, 12 estudos foram selecionados para serem analisados (Figura 1).

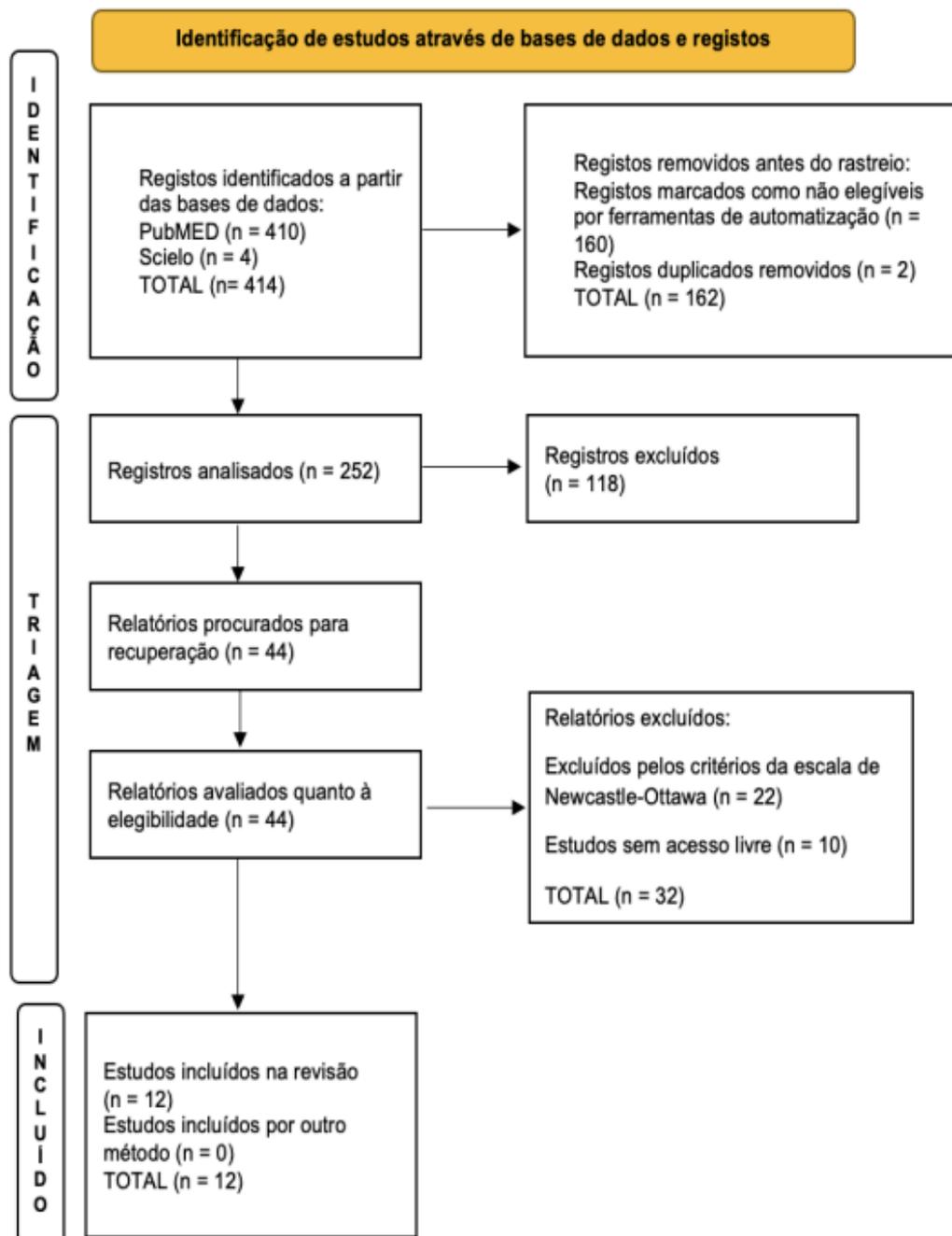


Figura 1. Fluxograma dos estudos que avaliaram as causas do descumprimento do calendário de imunização de crianças em idade vacinal no Brasil, 2023

O estudo foi constituído por uma amostra de 12 artigos científicos, publicados em periódicos nacionais ou internacionais entre os anos de 2012 a 2022 e que versaram sobre o abandono do calendário vacinal no Brasil (Quadro 1).

Quadro 1. Caracterização dos artigos selecionados para o estudo, BVS, 2023.

N	Autor/ ano	Método	Objetivo	Principais Resultados
1	(ARROYO et al., 2020)	Estudo ecológico	Evidenciar áreas com queda da cobertura vacinal de BCG, poliomielite e triplíce viral no Brasil.	Tendência de redução no número de imunizações no Brasil no decorrer dos anos para as três vacinas.
2	(BARATA ; PEREIRA, 2013)	Estudo transversal	Estimar as coberturas vacinais alcançadas em crianças nascidas na cidade de Salvador.	Observou-se desigualdade socioeconômica nos diversos estratos, com um gradiente diretamente proporcional entre cobertura vacinal e nível socioeconômico.
3	(BARATA et al., 2012)	Estudo transversal	Fatores associados à vacinação incompleta.	Entre 17.295 crianças com cartões de vacinação, 14.538 (82,6%) receberam todas as vacinas recomendadas até os 18 meses de idade. Entre as crianças residentes em setores censitários do estrato socioeconômico mais alto, 77,2% estavam completamente imunizadas aos 18 meses contra 81,2%–86,2% das crianças residentes nos quatro quintis de setores censitários com indicadores socioeconômicos mais baixos. Os setores censitários socioeconômico mais alto apresentaram cobertura significativamente menor para as vacinas bacilo de Calmette-Guérin, poliomielite oral e hepatite B do que aqueles com indicadores socioeconômicos mais baixos. Na análise multivariada, maior ordem de nascimento e residir no quintil socioeconômico mais alto estiveram associados à vacinação incompleta.
4	(BARCELOS et al., 2021)	Estudo longitudinal	Avaliar a cobertura vacinal, conforme o calendário do PNI, entre crianças beneficiárias do Programa Bolsa Família, Brasil, segundo nível socioeconômico da família e características maternas.	A cobertura vacinal foi 2,5 vezes maior no primeiro, comparado ao segundo acompanhamento (24,8%). No primeiro acompanhamento, a cobertura foi maior no quintil mais rico (67,9%) e entre as crianças cujas mães tinham ≥ 9 anos de escolaridade (63,3%). No segundo acompanhamento, não houve diferença. As maiores coberturas ocorreram entre 0,5-2,5 (93,5%) e 12,5-15,5 (34,4%) meses, respectivamente primeiro e segundo acompanhamentos.
5	(BRANCO et al., 2014)	Estudo transversal	Determinar fatores associados a esquemas de vacinação incompletos.	Apenas 82,6% de todas as crianças completaram o esquema básico de vacinas no primeiro ano de vida. A cobertura vacinal variou de 52,7% (vacina oral contra Rotavírus) a 99,7% (para o Bacilo Calmette-Guérin). A vacinação incompleta foi associada a não ter renda suficiente para comprar uma casa, baixa escolaridade materna e tempo de residência da criança em área urbana da cidade.
6	(DOMINGUES et al., 2020a)	Estudo descritivo, do tipo "estudo de caso"	Entender os múltiplos fatores que estão contribuindo para o aumento da parcela da população sem vacinação adequada.	Envolve aspectos culturais, sociais e econômicos e variam ao longo do tempo, do local e dos tipos de vacinas que estão sendo utilizadas nos diversos programas de vacinação.
7	(FONSECA; BUENAFUENTE, 2021)	Estudo descritivo	Analisar as coberturas vacinais de crianças menores de 1 ano em Roraima, Brasil, entre 2013 e 2017, e expor as percepções dos profissionais de saúde.	A maior cobertura foi da BCG (146,1%) em 2014; e a mais baixa, da vacina contra o Rotavírus (70,4%) em 2013. A principal barreira identificada pelos profissionais atuantes no programa para melhores coberturas foi a dificuldade de acesso à internet.

8	(FRANCISCO et al., 2015)	Estudo transversal	Avaliar a cobertura vacinal contra hepatite B em adolescentes e identificar os fatores associados e motivos da não adesão.	A prevalência de vacinação (3 doses) foi de 72,2%. A associação independente e negativa com a vacina foi observada para os adolescentes não naturais do município. A orientação de profissional de saúde esteve positiva e fortemente associada à vacinação. Os principais motivos para a não adesão foram a falta de orientação e não considerar a vacina necessária. Condições socioeconômicas, comportamentos e condições de saúde não restringiram o acesso à vacinação, mas a cobertura esteve abaixo da meta estabelecida pelo Ministério da Saúde.
7	(FONSECA; BUENAFUENTE, 2021)	Estudo descritivo	Analisar as coberturas vacinais de crianças menores de 1 ano em Roraima, Brasil, entre 2013 e 2017, e expor as percepções dos profissionais de saúde.	O esquema vacinal oportuno incompleto até os 12 meses foi de 82,03% (IC95% 78,41–86,63%). No maior cobertura foi da BCG (146,1%) em 2014; e a mais baixa, da vacina contra o Rotavírus (70,4%) em 2013. A principal barreira identificada pelos profissionais atuantes no programa para melhores coberturas foi a dificuldade de acesso à internet.
8	(FRANCISCO et al., 2015)	Estudo transversal	Avaliar a cobertura vacinal contra hepatite B em adolescentes e identificar os fatores associados e motivos da não adesão.	A prevalência de vacinação (3 doses) foi de 72,2%. A associação independente e negativa com a vacina foi observada para os adolescentes não naturais do município. A orientação de profissional de saúde esteve positiva e fortemente associada à vacinação. Os principais motivos para a não adesão foram a falta de orientação e não considerar a vacina necessária. Condições socioeconômicas, comportamentos e condições de saúde não restringiram o acesso à vacinação, mas a cobertura esteve abaixo da meta estabelecida pelo Ministério da Saúde.
9	(LEMOS et al., 2022)	Estudo transversal	Analisar fatores associados ao esquema vacinal oportuno incompleto até os 12 meses de idade, em crianças nascidas em 2015, no município de Rondonópolis, Mato Grosso.	O esquema vacinal oportuno incompleto até os 12 meses foi de 82,03% (IC95% 78,41–86,63%). No modelo final, permaneceram independentemente associados: possuir um irmão ou mais no domicílio (OR 3,18; IC95% 1,75–5,76) e não receber visita de agente comunitário de saúde nos últimos 30 dias (OR 1,93; IC95% 1,04–3,57).
10	(MOURA et al., 2018)	Estudo descritivo	Descrever os resultados do Monitoramento Rápido de Vacinação, realizado com o propósito de interromper o surto de sarampo no estado do Ceará em 2015.	A cobertura vacinal contra sarampo alcançou 96,7% no Ceará; das 21 Coordenadorias Regionais de Saúde, quatro não atingiram a cobertura mínima de 95% para a primeira dose, e duas para a segunda dose; verificou-se que 836 (1,6%) crianças não foram vacinadas e 1.388 doses deixaram de ser aplicadas.
11	(SILVA et al., 2018)	Estudo transversal	Verificar a adequação e os fatores associados ao cumprimento do esquema vacinal (BCG, DTP-Hib, SCR, VCP-10) em crianças internadas com pneumonia em um hospital de referência pediátrica no Nordeste do Brasil.	Houve boa adequação no calendário vacinal, exceto a vacina VPC-10, que apresentou percentual inferior a 85%. Observou-se associação entre o adequado cumprimento do esquema vacinal e escolaridade materna (89,9% ensino médio completo), sexo da criança (87,2% feminino), idade da criança (94,2% menor que seis meses) e aleitamento materno (84,3% amamentaram).
12	(YOKOURA et al., 2013)	Estudo transversal	Identificar fatores associados ao esquema vacinal básico incompleto.	Percentuais mais elevados de esquema vacinal básico incompleto foram encontrados em crianças das classes econômicas D e E, do sexo feminino e de chefes de família de cor da pele preta.

Fonte: dados do estudo, 2023.

Os estudos analisados foram publicados, na sua maioria, no ano de 2020 (3; 25%), o que representou um aumento em relação aos anos anteriores, tendo em vista que em 2012, 2014 e 2015 só houve uma publicação em cada ano (1; 8,33%). Porém, em 2021 e 2022 os estudos sobre o tema voltaram a declinar, retornando ao patamar de uma publicação por ano (1; 8,33%). Da totalidade, dez foram publicados no Brasil (10; 83,33%) e dois na Inglaterra (2; 16,66%) (Quadro 1).

Diante a seleção e inclusão dos doze artigos científicos na revisão, os motivos relacionados ao descumprimento do calendário de imunização de crianças em idade vacinal no Brasil foram sintetizados em 26 categorias (Quadro 2).

Quadro 2. Distribuição dos artigos extraídos para revisão categorizados de acordo com o motivo do abandono.

Categorias	Artigos Analisados*												Pontuação N (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Questões sociodemográficas													
Baixo quintil socioeconômico	X	X	X	X	X		X		X		X	X	9 (75%)
Maior quintil socioeconômico			X	X									2 (16,66%)
Baixa escolaridade materna	X		X	X	X				X		X	X	7 (58,33%)
Residir em zona rural					X								1 (8,33%)
Distância entre residência e serviço de saúde	X	X			X		X		X	X			6 (50%)
Dificuldade de acesso ao transporte público	X	X								X			3 (25%)
Tipo de trabalho materno					X								1 (8,33%)
Desigualdades de gênero e raça									X		X	X	3 (25%)
Questões familiares													
Mais de um filho	X		X		X				X				4 (33,33%)
Ordem de nascimento das crianças	X		X						X		X		4 (33,33%)
Famílias monoparentais			X										1 (8,33%)
Idade materna											X		1 (8,33%)
Aleitamento materno											X		1 (8,33%)

Questões relacionadas ao serviço de saúde											
Insuficiência de unidades básicas		X							X		2 (16,66%)
Horário restrito de funcionamento das unidades de saúde	X	X			X			X		X	5 (41,66%)
Deficiência na educação dos profissionais de saúde	X				X					X	3 (25%)
Falta de vacina no serviço de saúde	X		X	X	X	X	X	X			6 (50%)
Baixa cobertura pelas atividades do programa de Saúde da Família		X			X	X	X			X	5 (41,66%)
Complexidade no registro de dados de vacinação				X				X			2 (16,66%)
Outras questões											
Mais de uma dose de vacina		X		X							2 (16,66%)
Influência dos centros privados de vacinação			X								1 (8,33%)
Desinformação acerca da vacina (<i>Fake News</i>)		X		X	X	X	X			X	6 (50%)
Complexidade do esquema vacinal brasileiro			X		X	X					3 (25%)
Possuir Seguro-saúde							X			X	2 (16,66%)
Evento adverso em dose anterior								X			1 (8,33%)
Recusa vacinal					X	X		X			3 (25%)

*A numeração utilizada é referente a coluna 1 do quadro 1.

No primeiro grupo de categorias, em que se consideraram questões sociodemográficas, a condição econômica da família foi um dos fatores mais relevantes para o descumprimento vacinal de crianças em idade vacinal (Quadro 2). Fazer parte do baixo quintil socioeconômico, classes D e E, foi o principal motivo identificado (9; 75%) para a não adesão da vacinação, assim como fazer parte do quintil socioeconômico mais alto, classe A (2; 16,66%).

Outros pontos ainda observados nesta categoria foram a escolaridade materna, onde mães que possuem menos de 8 anos de estudo, tendem a vacinar menos seus filhos (4; 33,33%); assim como a distância entre a residência da família e um centro de saúde que ofereça vacinação (6; 50%); e a dificuldade de acesso ao transporte público para chegar aos postos de vacinação (3; 25%). Nessa esteira, as desigualdades atreladas à raça negra e gênero também estiveram presentes nos estudos analisados (3; 25%), demonstrando que crianças negras e meninos são os que estão com o calendário de imunização mais atrasados.

No segundo grupo de categorias, aglutinaram-se as questões que tangem a família, como quantidade de filhos (4; 33,33%) e ordem de nascimento do filho (4; 33,33%). Neste caso, quanto mais filhos e quanto mais velho é o filho, maior o descumprimento vacinal.

No terceiro grupo de categorias, uniram-se as questões relacionadas aos próprios serviços de saúde, entre elas a insuficiência de Unidades Básicas de Saúde para atender toda a população (2; 16,66%); o horário comercial restrito desses locais (5; 41,66%); a deficiência na educação e atualização dos profissionais de saúde que trabalham com vacinação (3; 25%); a falta de vacinas nas unidades (6; 50%); a baixa cobertura dos programas de atenção primária de saúde da família (5; 41,66%); e a complexidade encontrada por profissionais no momento de registrar as doses de vacinas aplicadas (2; 16,66%).

Já o quarto e último grupo de categorias, reuniu questões variadas, dentre elas a necessidade de aplicação de mais de uma dose de vacina (2; 16,66%); a disseminação de inverdades acerca das vacinas, associando-as, por exemplo, ao autismo e esclerose múltipla (6; 50%); a complexidade do PNI, o qual possui 12 vacinas previstas, além das doses de reforço em sua maioria (3; 25%); possuir plano de saúde, o que faz as famílias buscarem menos os serviços públicos de saúde (2; 16,66%); e, por fim, a recusa vacinal por não acreditar no benefício do imunobiológico (3; 25%).

Os artigos foram distribuídos de acordo com os motivos que corroboram para o abandono vacinal, considerando o número de artigos selecionados, a organização dos mesmos em categorias temáticas e o nível de influência dessas categorias conforme a frequência que apareceram nos artigos estudados (Figura 1).

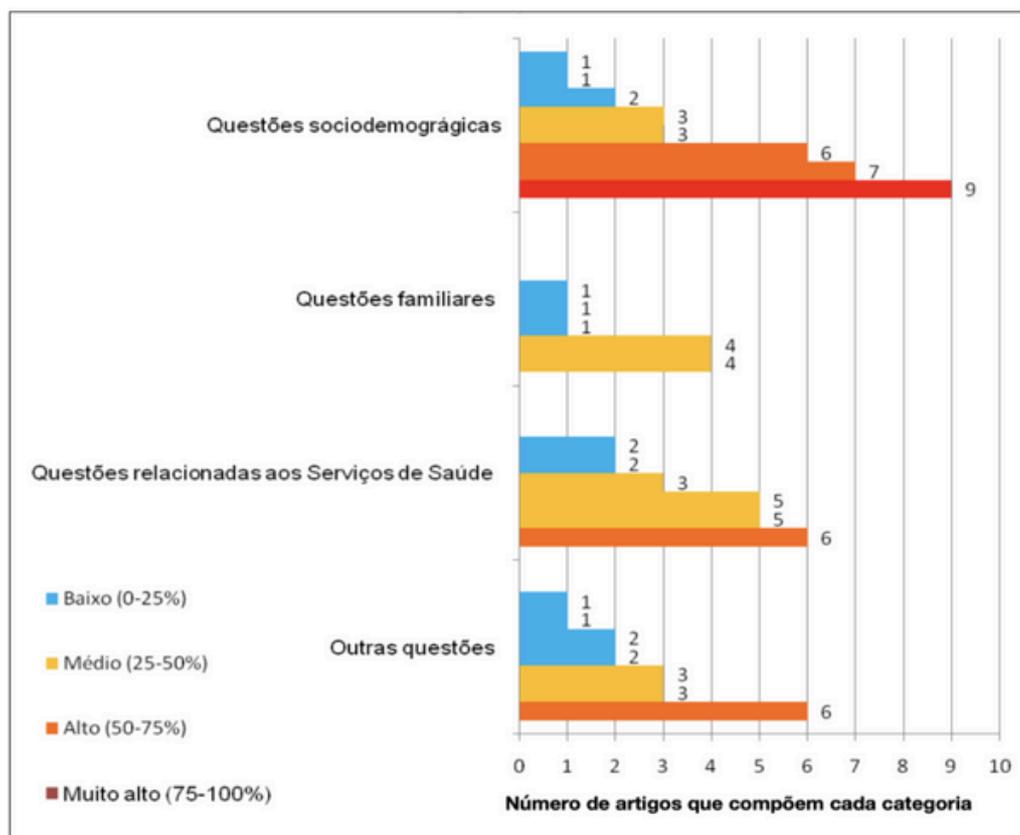


Figura 1. Frequência dos artigos segundo categorias de motivação do abandono e seu nível de influência. Questões sociodemográficas: Residir em zona rural 1 (8,33%), Tipo de trabalho materno 1 (8,33%), Alto quintil econômico 2 (16,66%), Dificuldade de acesso ao transporte público 3 (25%), Raça e gênero 3 (25%), Distância entre residência e serviço de saúde 6 (50%), Baixa escolaridade materna 7 (58,33%), Baixo quintil econômico 9 (75%); Questões familiares: Aleitamento materno 1 (8,33%), Idade materna 1 (8,33%), Famílias monoparentais 1 (8,33%), Mais de um filho 4 (33,33%), Ordem de nascimento das crianças 4 (33,33%); Questões relacionadas ao serviço de saúde: Complexidade no registro de dados de vacinação 2 (16,66%), Insuficiência de unidades básicas 2 (16,66%), Deficiência na educação dos profissionais de saúde 3 (25%), Horário restrito de funcionamento das unidades de saúde 5 (41,66%), Baixa cobertura pelas atividades do programa de Saúde da Família 5 (41,66%), Falta de vacina no serviço de saúde 6 (50%); Outras questões: Influência dos centros privados de vacinação 1 (8,33%), Evento adverso em dose anterior 1 (8,33%), Mais de uma dose de vacina 2 (16,66%), Possuir Seguro-saúde 2 (16,66%), Complexidade do esquema vacinal brasileiro 3 (25%), Recusa vacinal 3 (25%), Desinformação acerca da vacina – Fake News 6 (50%).

Por fim, ao sintetizar o grau de influência das causas do abandono vacinal dentro de cada categoria, notou-se no grupo sociodemográfico que condições como a distância entre residência e o serviço de saúde (50%), a baixa escolaridade materna (58,33%) e o baixo quintil econômico (75%) possuem alta e muito alta influência no atraso vacinal de crianças. No grupo de questões familiares o fato de possuir mais de um filho (33,33%) e a ordem de nascimento das crianças (33,33%) têm uma média influência. No grupo de questões relacionadas ao serviço de saúde, a deficiência na educação dos profissionais de saúde (25%), o horário restrito de funcionamento das unidades de saúde (41,66%), a baixa cobertura pelas atividades do Programa Saúde da Família (41,66%) e a falta de vacina no serviço de saúde (50%), têm de média e alta influência. Já no último grupo avaliado, a complexidade do esquema vacinal brasileiro (25%), a recusa vacinal (25%) e a desinformação acerca da vacina – *Fake News* (50%) representam também uma média e alta influência.

DISCUSSÃO

De acordo com os resultados encontrados no presente estudo, observou-se que há uma série de motivações que contribuem para o abandono do calendário de imunização de crianças em idade vacinal. Dentre as motivações mais relevantes identificadas, destacam-se o baixo quintil socioeconômico como o fator de maior influência, seguido pela baixa escolaridade materna, a distância entre a residência e os serviços de saúde, a indisponibilidade de vacinas nos postos de vacinação e a desinformação sobre os imunizantes.

A casuística do não cumprimento do calendário de imunizações é complexa e infere-se que não ocorre de forma isolada. Entende-se, portanto, que o baixo poder econômico exerce influência na dinâmica familiar, levando à dificuldade de ausentar-se do trabalho para conduzir a criança ao posto de vacinação, cujo funcionamento se dá durante o horário comercial. Associa-se a essa condição a vulnerabilidade no que tange ao acesso aos serviços de transporte público.

Além disso, a baixa escolaridade materna, um determinante educacional prevalente nas classes socioeconômicas menos favorecidas, contribui para o desconhecimento acerca da relevância da vacinação, na compreensão da complexidade do calendário vacinal e do esquema de doses, podendo desencadear a hesitação vacinal, que compreende questões históricas, culturais e crenças individuais e coletivas, incluindo descrédito sobre a eficácia das vacinas e a falta de orientação médica adequada⁹, que contribuem para a recusa ou da não adesão aos programas de imunização (NOBRE; GUERRA; CARNUT, 2022).

Contudo, ao detectar a baixa escolaridade da genitora como um fator de abandono vacinal, traz à tona, a necessidade de reconhecer que a responsabilidade pelo cuidado dos filhos continua a recair predominantemente sobre as mulheres. Assim, é plausível considerar que a sobrecarga materna, associada à gestão do lar e ao papel de provedora do cuidado e sustento dos filhos, constitui parte da origem da diminuição das taxas de vacinação.

Em contrapartida, nota-se que nos últimos anos houve um descomprometimento governamental em garantir que haja vacinas disponíveis em todos os pontos. Tal falta de destreza pode ser constatada quando nos anos de 2017 a 2021, o valor destinado pelo governo federal na publicidade da vacinação sofreu um corte de 66%, caindo de R\$97 milhões para R\$33 milhões. Esse declínio foi associado a uma queda na taxa de vacinação contra doenças como Sarampo, Caxumba e Rubéola, conforme evidenciado por um estudo ecológico que abrangeu o período de 2006 a 2020 (GODIN et al., 2023).

Tal cenário contraria o histórico brasileiro de referência mundial em vacinação, quando desde Oswaldo Cruz, passando pela criação do PNI até o lançamento do icônico “Zé Gotinha”, esse país era exemplo no mundo de altas taxas de vacinação e de investimento na imunização da sua população (DOMINGUES et al., 2020), (SARTORI et al., 2015), (CRISTALDO, [s.d.]).

Essa análise também foi realizada na Nigéria, através de uma revisão sistemática e metaanálise acerca dos determinantes da imunização infantil, como a baixa adesão vacinal, a condição socioeconômica, a falta de disponibilidade das vacinas, a baixa escolaridade materna e a escassez de informações sobre as vacinas, os quais corroboram com a conclusão do presente estudo (ADELOYE et al., 2017).

Um estudo similar também foi feito na América do Norte, onde no Canadá, um estudo transversal publicado em 2017, descreveu como principais causas do abandono vacinal no país a preocupação com a segurança das vacinas, o número elevado de imunizações necessárias para completar o calendário vacinal, a crença de que as vacinas não são eficazes e questões filosóficas e religiosas (GILBERT et al., 2017).

Nota-se que as causas principais são semelhantes em outros países, devendo ser identificadas e abordadas de forma mais incisiva para que haja o efetivo combate do abandono vacinal. Assim, as taxas de vacinação estarão sempre dentro dos valores preconizados para manter o controle adequado e a erradicação de doenças imunopreveníveis.

Vale ressaltar que países mais jovens, que não vivenciaram as epidemias decorrentes de doenças infectocontagiosas, frequentemente desconhecem as graves consequências do abandono vacinal. Mas, a história mostra que a implementação de políticas efetivas e campanhas de incentivo à vacinação corroboraram para o aumento da taxa de cobertura vacinal, redução do abandono e, por conseguinte, a erradicação de doenças como a cólera e a paralisia infantil.

Conforme estudos recém-publicados, o abandono vacinal segue um padrão cíclico, sendo identificado nos anos de 2006 a 2007 um pico de vacinação, seguido por um longo período de declínio que se estendeu por 14 anos em todas as regiões do Brasil, apenas se recuperando o seu crescimento em 2022 (ICICT/FIOCRUZ, 2023).

Nesse processo, é evidente que os fatores causais não são isolados, mas estão interligados em uma teia complexa de motivações que refletem a realidade econômica, social, política e cultural do país. Isso resulta em momentos de alta adesão vacinal, alternados com períodos em que as metas estabelecidas pela OMS não são alcançadas, comprometendo a proteção adequada da população contra doenças (HOMMA et al., 2020), (WESTIN, 2022).

Portanto, é imperativo que campanhas bem articuladas entre as três esferas do executivo: federal, estadual e municipal, permitiram que vacinas como a do HPV, atingissem taxas de vacinação superiores a 90% (GRANCHI, 2023), ao imunizar crianças dentro das escolas. Isso é particularmente relevante, pois, como visto, a capacidade de acesso aos postos de vacinação é influenciada pelo tipo de ocupação materna, pela disponibilidade de transporte público e pelos horários de funcionamento dos serviços de vacinação.

Além disso, os programas de Estratégia da Saúde da Família são também responsáveis por contribuir com a queda das taxas de abandono vacinal aproximando a comunidade das unidades de saúde, sensibilizando-a para a importância da vacinação e esclarecendo sobre as consequências das doenças que agora são pouco conhecidas devido ao sucesso da erradicação. Esses programas realizam a busca ativa da comunidade quando necessário, garantindo que nenhuma criança fique desprotegida.

Entretanto, embora a responsabilidade da vacinação recaia sobre as três esferas do governo, não é possível desvencilhar-se da responsabilidade individual da sociedade em manter os números de vacinação de acordo com as metas estabelecidas. A adesão dos pais aos programas de imunização é uma atitude que tem impacto direto na saúde coletiva e representa, sem dúvida, a estratégia mais eficaz para evitar o ressurgimento de doenças que já foram erradicadas.

Diante da análise das causalidades e consequências relacionadas ao abandono da vacinação, torna-se vital contextualizar de forma concisa os efeitos desencadeados pela pandemia de Covid-19, os quais contribuíram para o aumento das taxas de abandono entre os anos de 2020 e 2023. De um lado, pela necessidade do isolamento social, pelo receio da população de ir aos serviços de saúde e contraírem o vírus. Do outro, pela condução política no enfrentamento da pandemia, a disseminação de desinformação, a ascensão de movimentos antivacinação, o negacionismo científico e a propagação de teorias conspiratórias têm exacerbado esse cenário (COUTO; BARBIERI; MATOS, 2021).

Por fim, vale destacar que a presente pesquisa enfrentou limitações relacionadas ao acesso a informações importantes, dados secundários e possíveis vieses, devido à escassez de estudos abrangentes sobre o tema. Isso justifica a necessidade de aprofundamento em pesquisas futuras para uma compreensão mais completa e precisa dessa questão crucial para a saúde pública.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados desta investigação, percebeu-se que os fatores que mais influenciaram para o abandono vacinal de crianças em idade vacinal, entre os anos de 2012 e 2022, foram baixo quintil socioeconômico, baixa escolaridade materna e a distância entre a residência e os serviços de saúde, respectivamente.

Nesse sentido, é premente reconhecer a importância de políticas públicas que objetivem à redistribuição de renda, o aprimoramento da logística de distribuição dos imunizantes, à expansão e edificação de centros de saúde, à extensão dos dias e horários de atendimento para a imunização, à implementação de campanhas educativas nas escolas e na comunidade, à busca ativa das crianças não imunizadas por parte dos agentes de endemias e o estabelecimento de uma rede de transporte público ampla e acessível. Além disso, o apoio midiático é de fundamental importância para difundir em linguagem acessível e sem alarmismo a importância da imunização.

Portanto, a presente pesquisa visa contribuir de forma substancial para o amplo debate sobre o desenvolvimento de políticas públicas eficazes na resolução do abandono do calendário vacinal, ao sintetizar e analisar suas causas.

REFERÊNCIAS

Adeloye, Davies; Jacobs, Wura; A,muta, Ann O.; Ogundipe, Oluwatomisin; Mosaku, Oluwaseun; Gadanya, Muktar A.; Oni, Gbolahan. Coverage and determinants of childhood immunization in Nigeria: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, v. 35, n. 22, 2017. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.04.034.

Arroyo, Luiz Henrique et al. Areas with declining vaccination coverage for BCG, poliomyelitis, and MMR in Brazil (2006-2016): Maps of regional heterogeneity. *Cadernos de Saude Publica*, v. 36, n. 4, 2020. DOI: 10.1590/0102-311X00015619.

Barata, Rita Barradas; Ribeiro, Manoel Carlos Sampaio; de Moraes, José Cássio; Flannery, Brendan. Socioeconomic inequalities and vaccination coverage: results of an immunisation coverage survey in 27 Brazilian capitals, 2007-2008. *Journal of epidemiology and community health*, v. 66, n. 10, 2012. DOI: 10.1136/JECH-2011-200341.

Barata, Rita Barradas; Pereira, Susan M. Social inequalities and vaccination coverage in the city of Salvador, Bahia. *Revista brasileira de epidemiologia*, v. 16, n. 2, 2013. DOI: 10.1590/S1415-790X2013000200004.

Barcelos, Raquel Siqueira et al. Vaccination coverage in children up to 2 years old, receiving financial support from the Family Income Transfer Program, Brazil. *Epidemiologia e serviços de saúde: Revista do Sistema Único de Saude do Brasil*, v. 30, n. 3, 2021. DOI: 10.1590/S1679-49742021000300010.

Branco, Fernando Luiz Cunha Castelo et al. Socioeconomic inequalities are still a barrier to full child vaccine coverage in the Brazilian Amazon: a cross-sectional study in Assis Brasil, Acre, Brazil. *International Journal for Equity in Health*, v. 13, n. 1, 2014. DOI: 10.1186/s12939-014-0118-y.

Couto, Marcia Thereza; Barbieri, Carolina Luisa Alves; Matos, Camila Carvalho de Souza Amorim. Considerações sobre o impacto da covid-19 na relação indivíduo-sociedade: da hesitação vacinal ao clamor por uma vacina. *Saúde e Sociedade*, v. 30, n. 1, 2021. DOI: 10.1590/s0104-12902021200450.

Cristaldo, Heloisa. Sarampo está eliminado do Brasil, diz Organização Mundial da Saúde | Agência Brasil. Disponível em: <https://agenciabrasil.ebc.com.br/geral/noticia/2016-07/sarampo-esta-eliminado-do-brasil-dizorganizacao-mundial-de-saude>.

Domingues, Carla Magda Allan Santos; Maranhão, Ana Goretti K; Teixeira, Antonia Maria; Fantinato, Francieli F. S.; Domingues, Raissa A. S. 46 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma história repleta de conquistas e desafios a serem superados. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, n. 2, 2020. DOI: 10.1590/0102-311x00222919.

Domingues, Carla Magda Allan Santos; Maranhão, Ana Goretti K; Teixeira, Antonia Maria; Fantinato, Francieli F. S.; Domingues, Raissa A. S. 46 anos do Programa Nacional de Imunizações: uma história repleta de conquistas e desafios a serem superados. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 36, 2020. DOI: 10.1590/0102-311X00222919.

Fonseca, Keila Rodrigues Da; Buenafuente, Sandra Maria Franco. Análise das coberturas vacinais de crianças menores de um ano em Roraima, 2013-2017. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 30, n. 2, 2021. DOI: 10.1590/s1679-49742021000200010.

Francisco, Priscila Maria Stolses Bergamo; Donalísio, Maria Rita; Gabriel, Filomena de Jesus Oliveira; Barros, Maria Rita; Gabriel, Filomena de Jesus Oliveira; Barros, Marilisa Berti de Azevedo. Hepatitis B vaccination in adolescents living in Campinas, São Paulo, Brazil. *Revista Brasileira de Epidemiologia*, v. 18, n. 3, 2015. DOI: 10.1590/1980-5497201500030003.

Gilbert, Nicolas L; Gilmour, Heather; Wilson, Sarah E.; Cantin, Lyne. Determinants of non-vaccination and incomplete vaccination in Canadian toddlers. *Human vaccines & immunotherapeutics*, v. 13, n. 6, 2017. DOI: 10.1080/21645515.2016.1277847.

Godin, Audrey; Pescarini, Julia M.; Raja, Amber I.; Paixão, Enny S.; Ichihara, Maria Yury; Sato, Ana Paula S.; Smeeth, Liam; Barreto, Mauricio L.; Brickley, Elizabeth B. Municipality-level measles, mumps, and rubella (MMR) vaccine coverage and deprivation in Brazil: A nationwide ecological study, 2006 to 2020. *PLOS global public health*, v. 3, n. 8, 2023. DOI: 10.1371/journal.pgph.0002027.

Granchi, Giulia. Pólio e sarampo: como imunização em escolas pode ajudar a reverter queda da cobertura vacinal - BBC News Brasil. 2023. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/articles/cxel8xkz144o>.

Homma, Akira; Cesário, Bernardo Bahia; Gadelha, Carlos Augusto Grabois; Risi Junior, João Baptista. Vacinas e vacinação no Brasil: horizontes para os próximos 20 anos. Rio de Janeiro: Edições Livres, 2020.

ICICT/FIOCRUZ. Estudo revela crescimento na cobertura vacinal. 2023. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/estudo-revela-crescimento-na-cobertura-vacinal>.

- Lemos, Patrícia de Lima et al. Factors associated with the incomplete opportune vaccination schedule up to 12 months of age, Rondonópolis, Mato Grosso. *Revista Paulista de Pediatria*, v. 40, 2022. DOI: 10.1590/1984-0462/2022/40/2020300.
- MacDonald, Noni E. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*, v. 33, n. 34, 2015. DOI: 10.1016/j.vaccine.2015.04.036.
- Milani, Lucia Regina Nogas; Busato, Ivana Maria Saes. Causas e consequências da redução da cobertura vacinal no Brasil. *Revista de Saúde Pública do Paraná*, v. 4, n. 2, 2021. DOI: 10.32811/25954482-2021V4N2P157.
- Ministério da Saúde. Informações de Saúde (TABNET) – DATASUS. Disponível em: <https://datasus.saude.gov.br/informacoes-de-saude-tabnet/>. Acesso em: 18 out. 2023.
- Moura, Ana Débora Assis et al. Monitoramento Rápido de Vacinação na prevenção do sarampo no estado do Ceará, em 2015. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, v. 27, n. 2, 2018. DOI: 10.5123/S1679-49742018000200017.
- Nobre, Roberta; Guerra, Lúcia Dias da Silva; Carnut, Leonardo. Hesitação e recusa vacinal em países com sistemas universais de saúde: uma revisão integrativa sobre seus efeitos. *Saúde em Debate*, v. 46, 2022. DOI: 10.1590/0103-11042022e121.
- Novaes, M. L. O.; de Melo, I. C.; de Souza, M. F.; de Almeida, R. M. Impactos da Vacinação na Mortalidade por Sarampo, Caxumba e Rubéola no Brasil. XXIV Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica. 2014.
- Ouzzani, Mourad; Hammady, Hossam; FEDOROWICZ, Zbys; ELMAGARMID, Ahmed. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*, v. 5, n. 1, 2016. DOI: 10.1186/s13643-016-0384-4.
- Sartori, Ana Marli Christovam; Vicentine, Margarete Paganotti; Gryninger, Lúgia Castelloni Figueiredo; De Soárez, Patricia Coelho; Novaes, Hillegonda Maria Dutilh. Polio inactivated vaccine costs into routine childhood immunization in Brazil. *Revista de Saúde Pública*, v. 49, n. 1, 2015. DOI: 10.1590/S0034-8910.2015049005492.
- Secretaria de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde. Vigilância epidemiológica do sarampo no Brasil – semanas epidemiológicas 1 a 25 de 2022. *Boletim Epidemiológico*. v. 53, n.28. 2022.
- Silva, Amanda Tabosa; Lima, Eduardo Jorge da Fonseca; Caminha, Maria de Fátima Costa; Silva, Andresa Tabosa Pereira; Filho, Edil de Albuquerque; Santos, Carmina Silva Dos. Cumprimento do esquema vacinal em crianças internadas por pneumonia e fatores associados. *Revista de Saúde Pública*, v. 52, n. 38, 2018. DOI: 10.11606/S1518-8787.2018052006888.
- Wells, G. et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. 2014.
- Westin, Ricardo. Vacinação infantil despenca no país e epidemias graves ameaçam voltar - Senado Notícias. 2022. Disponível em: <https://www12.senado.leg.br/noticias/infomaterias/2022/05/vacinacao-infantil-despenca-nopais-e-epidemias-graves-ameacam-voltar>.
- Yokokura, Ana Valéria Carvalho Pires; Silva, Antônio Augusto Moura Da; Bernardes, Ariane Cristina Ferreira; Filho, Fernando; Alves, Maria Tereza Seabra Soares de Brito; Cabra, Nayra Anielly Lima; Alves, Rosângela Fernandes Lucena Batista. Cobertura vacinal e fatores associados ao esquema vacinal básico incompleto aos 12 meses de idade, São Luís, Maranhão, Brasil, 2006. *Cadernos de Saúde Pública*. v. 29, n. 3, 2013. DOI: 10.1590/s0102-311x2013000300010.

RESPOSTA IMUNE A C. PSEUDOTUBERCULOSIS E PAPEL DOS MACRÓFAGOS

Andréia de Souza

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Marcos Silva

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Universidade Estadual da Bahia (UNEB)

Vera Vale

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Universidade Estadual da Bahia (UNEB)

Antônio Pedro Froes

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Soraya Trindade

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA)
Universidade Estadual de Feira de Santana – Bahia (UEFS)

Lília Moura-Costa

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA)

José Tadeu Raynal

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Roberto Meyer

Instituto de Ciências da Saúde (ICS)– Universidade Federal da Bahia (UFBA)

RESUMO

Corynebacterium pseudotuberculosis é uma bactéria intracelular facultativa com capacidade sobreviver e se multiplicar dentro de macrófagos, é o agente causador da linfadenite caseosa, doença infectocontagiosa crônica de ocorrência mundial, que acomete principalmente caprinos e ovinos, caracterizada pela formação de granulomas. Além dos caprinos e ovinos, o microrganismo pode causar também a linfangite ulcerativa em equinos e granulomas superficiais em bovinos e suínos.

A formação do granuloma é parte do mecanismo de defesa do hospedeiro para limitar a disseminação do microrganismo, as lesões granulomatosas são formadas por um centro necrótico contendo material de consistência caseosa, cercado por camadas concêntricas de células do sistema imune, delimitado por uma cápsula de tecido conjuntivo . Além disso, a transmissão pode ocorrer também pela entrada do agente etiológico pelas mucosas, por infecção via oral e respiratória, ou por aerossol de granulomas pulmonares sobre a pele de animais que sofreram lesões. A LC é responsável por significativos prejuízos econômicos para a cadeia produtiva de ovinos e caprinos no mundo todo . As perdas econômicas são evidenciadas através da diminuição da produção de carne e leite, desvalorização da pele devido a cicatrizes, depreciação da lã, deficiência nos índices reprodutivos do rebanho, retardo no desenvolvimento dos animais, custo das drogas e da mão de obra para tratar os granulomas superficiais. Na forma visceral, a doença acomete órgãos, levando ao quadro de perda de peso crônica podendo levar a morte do animal e/ou condenação da carcaça na linha de abate . No Brasil, especialmente na região nordeste que possui a maior concentração de rebanhos do país, a LC causa grandes prejuízos, principalmente para os pequenos criadores que têm a caprinocultura como sua principal fonte de renda familiar. Conhecer o processo de interação da Cp com o macrófago permite compreender os mecanismos de sinalização que ocorre nos macrófagos que são essenciais na defesa do hospedeiro, responsáveis por iniciar a resposta imune inata contra microrganismos, através do reconhecimento de padrões moleculares associados ao patógeno que interagem com receptores específicos para componentes bacterianos, como os receptores semelhante ao toll.

Palavras chaves: *Corynebacterium pseudotuberculosis*, macrófagos, defesa, hospedeiro.

INTRODUÇÃO

A Linfadenite Caseosa (LC) é uma doença crônica, infectocontagiosa, que acomete pequenos ruminantes, caracterizada pela formação de granulomas em linfonodos e vísceras, causada por uma bactéria gram-positiva, intracelular facultativa de macrófagos, a *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Esta enfermidade acarreta sérias perdas econômicas para as atividades de criação de ovinos e caprinos, e é reconhecida como doença de importância mundial em decorrência da alta prevalência e pelos prejuízos econômicos nos rebanhos, devido a diminuição da produção de leite, carnes e eficácia reprodutiva, desvalorização da pele, condenação de carcaças e nos casos mais graves morte do animal (Meyer et al., 2002; D'afonseca et al., 2008). No Brasil a LC é endêmica e há dificuldades associadas com

o controle e prevenção tratando-se de um sério problema para a caprinocultura nacional, atividade desenvolvida em grande parte por pequenos produtores nordestinos, prejudicando a economia de subsistência regional, onde esta atividade assume uma importância social. Este fato aliado a inexistência de vacinas eficientes na indução de imunoproteção, incentiva pesquisas em busca do melhor entendimento da relação parasita-hospedeiro, além de aspectos da patogênese e virulência desse microorganismo no intuito de aprimorar vacinas e testes imunodiagnósticos. São indicadores importantes dessa relação a interação entre as variantes atenuada e selvagem de *C. pseudotuberculosis* com sua célula hospedeira, uma vez que os macrófagos desempenham importante papel no início da resposta imune inata e orientação da resposta imune adaptativa, essencial para combater a infecção por patógenos intracelulares através da indução de resposta tipo Th1, que aumenta os mecanismos microbicidas dos macrófagos (Autenrieth et al., 1996; Igwe et al., 1999; Kerschen et al., 2004).

CORYNEBACTERIUM PSEUDOTUBERCULOSIS – CARACTERÍSTICAS GERAIS

O gênero *Corynebacterium* pertence à família *Corynebacteriaceae* (*Actinomycetae*), na qual estão incluídos os gêneros *Nocardia*, *Rhodococcus* e *Mycobacterium* (Paule et al., 2004; Mckean et al., 2005; D'afonseca et al., 2008).

Corynebacterium pseudotuberculosis é uma bactéria intracelular facultativa de macrófagos, que se caracteriza como um bacilo Gram-positivo curto (0,5 a 0,6 µm por 1 a 3 µm), imóvel, pleomórfico, desprovido de esporos, anaeróbio facultativo. Pode se apresentar na forma cocóide, isolado, formando grupamentos irregulares ou em paliçada (Collett, Bath, Cameron, 1994; Baird & Fontaine, 2007).

No meio de cultura ágar sangue ovino ou bovino, *C. pseudotuberculosis* é isolado a partir de 48 horas de incubação, apresentando colônias brancas ou opacas, rodeadas por delicado halo de beta-hemólise. Após 72 horas de incubação, as colônias podem atingir 2 a 3 mm de diâmetro e assumem coloração creme-amarelada (Quinn et al., 1994; Moura-Costa, 2002; Pugh, 2004). A adição de soro fetal bovino, extratos de leveduras, triptona ou albumina ao caldo infusão cérebro-coração (BHI) favorecem a multiplicação do microorganismo (Batey, 1986; Dorella et al. 2009; Carvalho et al., 2013). Seu crescimento ótimo ocorre em temperatura de 37°C e em pH de 7,0 a 7,2 (Quinn et al., 1994; Dorella et al., 2006b). Bioquimicamente, *C. pseudotuberculosis* é catalase e urease positiva, fermenta carboidratos (maltose, manose, glicose), sem produção de gás, é beta-hemolítica e produz a exotoxina fosfolipase D (PLD) (Songer, 1988; Moura-Costa, 2002; Abreu et al., 2008).

C. pseudotuberculosis possui dois biótipos denominados *ovis* e *equi*. O biótipo *equi* possui capacidade de reduzir o nitrato a nitrito, enquanto o biótipo *ovis* não reduz este substrato. O biótipo *equi* infecta preferencialmente os equinos, enquanto o biótipo *ovis* acomete os ovinos e caprinos (Batey, 1986; Belchior, et al., 2006). Os bovinos podem ser infectados pelos dois biovars, com predomínio do biótipo *equi* (Costa et al., 1998; Radostits et al., 2007; Guimaraes et al., 2011).

C. pseudotuberculosis apresenta lipídios ou ácidos corinomicólicos associados à parede celular à semelhança do ácido micólico de *Mycobacterium tuberculosis*, apesar de não apresentar álcool-ácido resistência (Moura-Costa, 2002). Esta fração lipídica da parede bacteriana é responsável por uma proteção mecânica e bioquímica da ação das enzimas hidrolíticas dos lisossomos, permitindo assim a resistência à digestão enzimática, bem como sobrevivência como um patógeno intracelular facultativo em macrófagos. Esses lipídios potencializam os efeitos citotóxicos no hospedeiro e estão diretamente relacionados a formação do granuloma, sendo reconhecidos como fator importante na virulência do microrganismo (Smith et al., 1997; Williamson, 2001; Meyer et al., 2005). Esses lipídios podem também ter ação letal sobre os macrófagos, por ação tóxica direta sobre estas células (Billington et al., 2002; Paule et al., 2004; Baird & Fontaine, 2007).

Outro importante fator de virulência de *C. pseudotuberculosis* é a exotoxina hemolítica fosfolipase D, que atua na disseminação bacteriana e sobrevivência no hospedeiro (Mcnamara et al., 1994). Esta toxina é capaz hidrolisar a esfingomielina, um importante componente estrutural de membrana, o que compromete as células do endotélio vascular, aumentando a permeabilidade e favorecendo a disseminação do patógeno a partir do local inicial da infecção (Pépin et al., 1989; Hodgson et al., 1999; Baird & Fontaine, 2007). Além de auxiliar na disseminação, essa exotoxina provoca também uma reação inflamatória intensa (Tambourgi, 2006). A fosfolipase D demonstra uma atividade hemolítica em sinergia com a fosfolipase C de *Rhodococcus equi* (Songer, 1997). Outras atividades biológicas da PLD foram associadas à formação de necrose após injeção intradérmica, a inibição da migração e mortalidade neutrofilica e a aderência a eritrócitos (Yozwiak & Songer, 1993).

A espécie e higidez dos animais, os biótipos do microrganismo, a capacidade de manutenção no interior de fagócitos, o estabelecimento de lesões granulomatosas, aliadas à ação da enzima fosfolipase D, provavelmente determinam a patogenicidade do microrganismo e o estabelecimento das infecções nos animais (Moura-Costa, 2002; Radostits, et al., 2007).

PATOGÊNESE

Corynebacterium pseudotuberculosis é o agente causador da linfadenite caseosa (LC), doença infectocontagiosa crônica de ocorrência mundial, que acomete principalmente caprinos e ovinos, caracterizada pela formação de granulomas (Williamson, 2001; Paton et al., 2005; Alves, Santiago, Pinheiro, 2007).

Além dos caprinos e ovinos o microrganismo pode causar também a linfangite ulcerativa em equinos e granulomas superficiais em bovinos e suínos (Smith & Sherman, 1994; Jesse et al., 2011), já foram registrados raros casos humanos classificados como infecções ocupacionais, que não se estenderam além de uma linfadenopatia localizada (Liu et al., 2005; Mills et al., 1997; Peel et al., 1997; Baird & Fontaine, 2007).

O ingresso do agente etiológico ocorre principalmente através da pele ou mucosa ferida (Radostits et al., 2007; Baird & Fontaine, 2007). Após a entrada do microrganismo, a infecção segue com a disseminação da bactéria livre ou dentro de fagócitos até os linfonodos ou órgãos internos onde granulomas caseosos são desenvolvidos (Mckean et al., 2005). Pode ocorrer a formação de granulomas em linfonodos superficiais (mandibular, parotídeo, retrofaríngeo, prescapular, popliteal e retromamário), caracterizando a forma superficial ou externa da LC e em linfonodos internos (mediastinal, lombar) ou em órgãos internos (pulmão, fígado, baço e rins), caracterizando a LC interna ou visceral, forma mais grave da doença (Menziez, 1998; Al-Gaabary, Osman, Oreiby, 2009; Guimarães et al., 2011). Pequenas lesões granulomatosas também podem ocorrer no local de acesso, comumente na região subcutânea (Kuria et al., 2001; Soares, et al., 2007). A distribuição da infecção do foco primário até os órgãos internos ocorre por via linfática e hematogênica (Collett, Bath, Cameron, 1994).

A localização dos granulomas depende principalmente da via de entrada do microrganismo (Arsenault et al., 2003). As lesões de cabeça e pescoço são mais comuns, nos caprinos. Em ovinos, a forma visceral da doença é mais frequente (Hirsh & Zee, 1999; Williamson, 2001).

Após fagocitose e fusão do fagossomo com o lisossomo, *C. pseudotuberculosis* continua a multiplicar-se dentro dos vacúolo, levando a morte celular e liberação da bactéria, o que resulta na lesão necrótica (Walker *et al.*, 1994; Souza *et al.*, 2011).

A formação do granuloma é parte do mecanismo de defesa do hospedeiro para limitar a disseminação do microrganismo (Batey, 1986; Pépin, 1991, Pekelder, 2000). As lesões granulomatosas são formadas por um centro necrótico contendo material de consistência caseosa, cercado por camadas concêntricas de células do sistema imune (macrófagos e linfócitos), delimitado por uma cápsula de tecido conjuntivo (Pépin *et al.*, 1994; Radostits *et al.*, 2007). Devido ao dano tecidual local e a fibrose extensa associada à persistência bacteriana, o granuloma também é considerado como um processo imunopatológico (Batey, 1986; Pépin, 1991).

A ruptura das lesões granulomatosas libera grande número de bactérias viáveis e a transmissão ocorre principalmente pelo contato físico direto do material caseoso do granuloma drenante dos animais infectados com a pele ferida dos animais sadios (Paton *et al.*, 1995; Simmons *et al.*, 1997; Baird & Fontaine, 2007). A contaminação do ambiente é importante na ocorrência da linfadenite caseosa (Brown, Olander, Alves, 1987), visto que as bactérias são capazes de sobreviver por extenso período de tempo (meses a anos) no ambiente, podendo ocorrer a transmissão de forma indireta, via fômites contaminados. Além disso, a transmissão pode ocorrer também pela entrada do agente etiológico pelas mucosas, por infecção via oral e respiratória, ou por aerossol de granulomas pulmonares sobre a pele de animais que sofreram lesões. O confinamento dos animais favorece a transmissão da infecção (Williamson *et al.*, 2001; Dorella *et al.*, 2006c; Motta *et al.*, 2010).

OCORRÊNCIA E IMPORTÂNCIA ECONÔMICA

A Linfadenite Caseosa ocorre em diversos países do mundo e tem grande importância naqueles que apresentam grande rebanho de caprinos e ovinos como Austrália, Nova Zelândia, Inglaterra, França, Holanda, África do Sul, Oriente Médio, Estados Unidos, Canadá, Venezuela, Uruguai, Brasil, entre outros (Arsenault *et al.*, 2003; Chirino-Zarraga, Scaramelli, Rey Valeirón, 2005; Belchior, *et al.*, 2006; Dorella *et al.*, 2006a; Ivanović *et al.*, 2009).

No Brasil, a linfadenite caseosa apresenta ocorrência variável (Riet-Corrêa et al., 2004). A região nordeste do Brasil é a que apresenta relatos de maior frequência de LC em decorrência provavelmente da grande concentração de ovinos e caprinos e do tipo de vegetação que contém espinhos (caatinga) que causariam ferimentos na pele e na cavidade oral dos animais, favorecendo a disseminação da doença, notadamente, em caprinos (Moura-Costa, 2002; Riet-Corrêa et al., 2004). No Estado da Bahia o estudo sorológico, realizado por Meyer (2004) em 19 municípios do semiárido baiano demonstrou a presença de anticorpos séricos contra *C. pseudotuberculosis* em 46,6% dos caprinos analisados.

A LC é responsável por significativos prejuízos econômicos para a cadeia produtiva de ovinos e caprinos no mundo todo (Arsenault et al., 2003). As perdas econômicas são evidenciadas através da diminuição da produção de carne e leite, desvalorização da pele devido a cicatrizes, depreciação da lã, deficiência nos índices reprodutivos do rebanho, retardo no desenvolvimento dos animais, custo das drogas e da mão de obra para tratar os granulomas superficiais. Na forma visceral, a doença acomete órgãos, levando ao quadro de perda de peso crônica podendo levar a morte do animal e/ou condenação da carcaça na linha de abate (Vale, et al., 2003; Arsenault et al., 2003; Radostits, et al., 2007; Baird & Fontaine, 2007).

No Brasil, especialmente na região nordeste que possui a maior concentração de rebanhos do país, com cerca de 91% da população de caprinos e 56% da população de ovinos (Alves & Pinheiro, 1997; IBGE, 2010), a LC causa grandes prejuízos, principalmente para os pequenos criadores que têm a caprinocultura como sua principal fonte de renda familiar (Moura-Costa, 2002; Meyer, 2004; Dorella et al., 2006a).

MACRÓFAGO: CARACTERÍSTICAS GERAIS

O macrófago é a principal célula diferenciada do sistema mononuclear fagocítico, constituindo um dos principais componentes do sistema imunológico e uma das primeiras linhas de defesa contra infecções, após as barreiras naturais da pele e mucosas (Zwilling & Eisenstein, 1994; Parslow et al., 2004; Sasmono & Hume, 2004).

Ontogeneticamente, os macrófagos são originários de células precursoras do saco vitelínico, migrando para o fígado, baço e medula óssea antes e logo após o nascimento. Nos indivíduos adultos, os macrófagos têm origem em uma célula pluripotente mielóide, presente na medula óssea, a partir da qual são originadas diferentes células progenitoras, entre elas as unidades formadoras de colônia de granulócitos e monócitos (UFC-GM) (Abbas, Lichtman, Pober, 2000). As UFC-GM dão origem aos monoblastos os quais se diferenciam em pró-monócitos que já apresentam capacidade de pinocitose e expressam uma série de receptores característicos de macrófagos. Os pró-monócitos, por sua vez, dão origem aos monócitos, que saem da medula óssea e ganham a circulação sanguínea (Lee; Wang; Milbrandt, 1996; Kennedy & Abkowitz, 1997).

Os monócitos permanecem na circulação por cerca de 1-3 dias, de onde migram para diversos tecidos, onde se diferenciam e formam uma população residente de macrófagos, com tempo de vida variando entre 2 e 4 meses (Fujiwara & Kobayashi, 2005; Tacke & Randolph, 2006).

Os macrófagos são caracterizados por fenótipo heterogêneo, consequência de ampla distribuição tecidual, diferenciação celular variada, resultante de adaptações aos microambientes onde residem, e resposta a muitos estímulos endógenos e exógenos (Gordon, 2003; Fujiwara & Kobayashi, 2005). Após penetrar nos tecidos, os macrófagos aumentam de tamanho, e seu diâmetro pode aumentar até cinco vezes, atingindo de 60 a 80µm. Verifica-se também o desenvolvimento de número extremamente grande de lisossomos no seu citoplasma, conferindo-lhe aspecto de saco repleto de grânulos (Auger, Ross, 1992).

Macrófagos residentes são denominados aqueles que não sofreram nenhum estímulo extracelular. Eles são células menores, quando comparadas à células ativadas, com poucas projeções citoplasmáticas, localizados em diversos tecidos saudáveis, incluindo os macrófagos do tecido conjuntivo, do fígado (células de Kupffer), do pulmão (macrófagos alveolares), dos linfonodos, baço, medula óssea, dos fluidos serosos (macrófagos pleurais e peritoneais), da pele (histiócitos, células de Langerhans), entre outros residentes em diferentes tecidos que mostram diferentes padrões de função (Stout & Suttles, 2004).

Macrófagos ativados caracterizam-se por apresentarem diversas alterações funcionais, bioquímicas e morfológicas. Estas células têm sua atividade metabólica e atividade fagocítica rapidamente aumentadas. Os macrófagos ativados são maiores que os não ativados, possuem maior habilidade

para se aderir e se distribuir, maior capacidade de endocitose e fusão de lisossomos com vacúolos endocíticos, aumento do consumo de oxigênio e produção de grandes quantidades de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS) (Fujiwara & Kobayashi, 2005; Gordon, 2007; Maurya et al., 2007).

Os macrófagos estão envolvidos em diversos processos como remodelamento tecidual durante a embriogênese, reparo de ferimentos, remoção de células lesadas, senescentes ou apoptóticas após uma agressão ou infecções, hemopoiese e homeostase, além de reconhecer e destruir células tumorais e fornecer uma linha de defesa contra microrganismos invasores, estando envolvidos em todas as fases da resposta imune (Klimp *et al.*, 2002; Hong *et al.*, 2005).

Durante o processo inflamatório, ocorre aumento do número de monócitos circulantes e da sua produção na medula óssea, assim como redução do tempo de permanência dos mesmos na circulação, uma vez que há migração dessas células para o foco da lesão (Grabher et al., 2007). No sítio inflamatório, o macrófago passa por um processo de ativação, tornando-se apto a desempenhar funções complexas como quimiotaxia, fagocitose, processamento e apresentação de antígenos, lise de parasitas intracelulares e imunomodulação através da produção de várias citocinas e fatores de crescimento (Gordon, 1995).

Existem duas formas distintas de ativação dos macrófagos: ativação clássica e ativação alternativa (Gordon, 2003; Mosser & Edwards, 2008). Macrófagos ativados pela via clássica, chamados M1, em geral produzem níveis elevados de IL-12 e baixos níveis de IL-10, participando como indutores e efetores de resposta imune Th1. A ativação "clássica" pode ocorrer em presença das citocinas interferon γ (IFN- γ) e fator de necrose tumoral (tumor necrosis factor - TNF). Estas células apresentam atividades citotóxicas, resultado de sua capacidade de secretar ROS e RNS, como o óxido nítrico (NO), peroxinitrito (ONOO-), peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e superóxido (O₂⁻) e citocinas pró-inflamatórias, com liberação de TNF, IL-1 e IL-6 (Edwards et al., 2006; Mosser & Edwards, 2008). Dessa maneira a ativação clássica de macrófagos estimula a fagocitose e capacidade de eliminar o patógeno (Gordon, 2003).

Mediadores distintos foram reportados como inibidores do desenvolvimento de células M1, atribuindo propriedades antiinflamatórias aos macrófagos, os quais são coletivamente designados M2, provenientes de uma ativação "alternativa". Células M2 referem-se a várias formas de ativação de macrófagos, incluindo aquelas após exposição a IL-4 e IL-13, e também a complexos imunes, IL-10 ou glicocorticóides (Gordon, 2003).

Geralmente, células M2 produzem níveis reduzidos de citocinas inflamatórias, secretam moléculas anti-inflamatórias, como IL-10 e TGF- β (Transforming growth factor- β), e induzem resposta imune Th2 (Mantovani et al., 2004). Sendo assim, a ativação alternativa leva a redução da fagocitose e capacidade de eliminar o patógeno e estão envolvidos em angiogênese e remodelamento de tecido (Gordon, 2003).

Os macrófagos derivados da medula óssea e os macrófagos peritoneais são as duas fontes mais convenientes para o isolamento de macrófagos. Os macrófagos da medula óssea são facilmente derivados a partir de precursores da medula óssea após 7 dias em cultura na presença de fator estimulador de colônia de macrófago e granulócito (Granulocyte- Macrophages-Colony Stimulant Factor - GM-CSF) (Weischenfeldt & Porse, 2008). Por outro lado, os macrófagos peritoneais, são facilmente obtidos da cavidade peritoneal de camundongos e purificados pela aderência em placas de cultura de plástico ou vidro (Figura 1). Além disso, a injeção de tioglicolato induz uma resposta inflamatória caracterizada pela presença precoce de neutrófilos, porém após 3-5 dias o peritônio se torna um microambiente com fácil isolamento de macrófagos elicitados (Souza et al., 2006; Ferreira, et al., 2007).

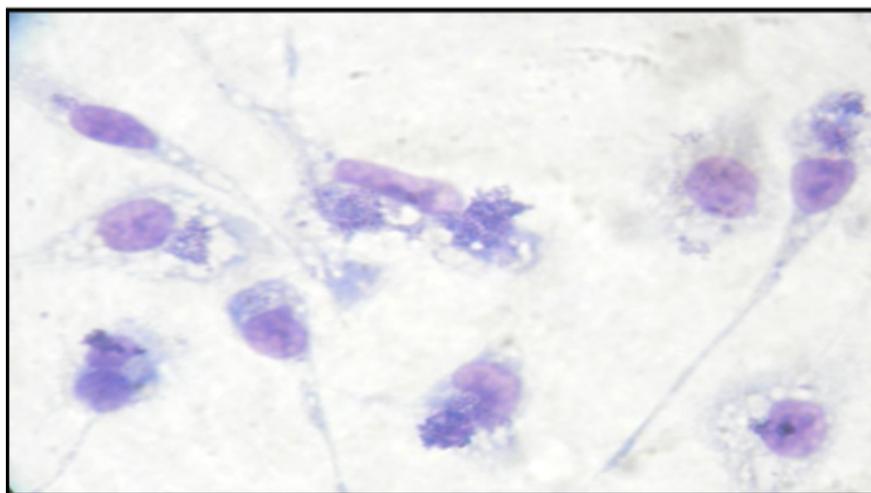


Figura 1. Macrófagos obtidos da cavidade peritoneal de camundongos CBA infectados por *C. pseudotuberculosis* corados pelo método de Wright Gimsan visualizados em microscópio óptico com aumento de 100x. Fonte: Arquivo do Autor.

RESPOSTA IMUNE A *C. PSEUDOTUBERCULOSIS* E PAPEL DOS MACRÓFAGOS

A importância das subpopulações de macrófagos para o funcionamento do sistema imune é absolutamente reconhecida (Unanue, 1997).

A imunidade inata é a primeira linha de defesa do hospedeiro contra patógenos e os principais tipos celulares envolvidos incluem células NK (natural killer), neutrófilos e macrófagos (Lehrnbecher et al., 2008; Loose & Van De Wiele, 2009).

Os macrófagos são essenciais na defesa do hospedeiro (Nathan & Hibbs, 1991), responsáveis por iniciar a resposta imune inata contra microrganismos, através do reconhecimento de padrões moleculares associados ao patógeno (Pathogen Associated Molecular Patterns – PAMPs) que interagem com receptores específicos para componentes bacterianos, como os receptores semelhante ao toll (Toll Like Receptors - TLR) (Taylor et al., 2005; Ottenhoff et al., 2005).

Vários tipos de receptores para padrões moleculares (Patterns Recognition Receptors – PRR) estão presentes em macrófagos e células dendríticas (DC) e, nesse contexto, os TLR têm alcançado posição de destaque na literatura científica atual. Os TLR são moléculas transmembranas que contêm um domínio externo à membrana com sequências ricas em leucina, particular para cada TLR, e uma cauda intracelular que mostra grande homologia com o domínio intracelular do receptor para a citocina IL-1 (IL-1R), chamada TIR (domínio Toll/IL-1R) (Gay & Keith, 1991; Jeannin, et al., 2008; Tukhvatulin et al., 2010). A ativação do TLR por seus ligantes induz o recrutamento de proteínas adaptadoras específicas (Carty et al., 2006). Essas proteínas adaptadoras transduzem o sinal do TIR, ativando quinase e fatores de transcrição como NF- κ B e STAT-1 (Yamamoto & Akira, 2004). Dá-se, dessa maneira, a produção de diferentes moléculas efetoras, citocinas pró-inflamatórias, entre outros mediadores, responsáveis pelas diferentes respostas geradas a partir do reconhecimento de estruturas padrões de patógenos (Kawai & Akira, 2011).

Uma grande variedade de citocinas é secretada pelos macrófagos. As interleucinas IL- 1, IL-6, IL-8 e o TNF, modulam respostas imunes inatas e sinalizam linfócitos T, via IL-10, IL-12, entre outras a iniciar respostas específicas contra patógenos (Murtaugh & Foss, 2002). A IL-6 estimula a produção de proteínas de fase aguda pelos hepatócitos e produção de neutrófilos (Leal et al., 1999; Dias et al., 2011). Essa citocina pró-inflamatória está envolvida na ativação de células T e diferenciação de células B (Van Snick, 1990). Segundo Rutherford (1993), a IL-6 tem um papel importante para a manutenção das células hematopoiéticas primitivas, particularmente das células da linhagem granulocítica-macrofágica.

O TNF- α e a IL-1 α atuam aumentando a permeabilidade vascular permitindo a passagem de células recrutadas da resposta imune inata, além de promover a ativação destas células. O TNF- α também pode atuar como indutor de coagulação, sendo um importante agente na formação de granuloma (Dias et al., 2011). A IL-1 também pode levar a proliferação linfocitária, em parte pela estimulação de outra citocina, a IL-2, de ativação de células T (Wood et al., 1993). A IL-2, além de estimular a proliferação dos linfócitos, atua aumentando a ação citolítica das células NK (Leal et al., 1999; Van Crevel et al., 2002).

O GM-CSF, aumenta o número de macrófagos além de promover ativação dessas células (Metcalf & Burgess, 1982; Zhan, et al., 1998). O maior efeito do GM-CSF nos monócitos e macrófagos é aumentar suas funções fagocíticas e metabólicas incluindo aumento da síntese de moléculas tóxicas e liberação de outras citocinas pró-inflamatórias. Por esse motivo, o GM-CSF tem um papel importante na resposta imune contra patógenos intracelulares (JONES, 1996). Sua atividade biológica primária é a indução de colônias maduras de granulócitos e/ou macrófagos (Metcalf & Burgess, 1982).

Dessa maneira, com o reconhecimento dos PAMPs pelos PRRs iniciam-se várias respostas rápidas ao sistema imune inato, como a fagocitose, a produção de compostos antimicrobianos e mediadores inflamatórios, como citocinas e óxido nítrico (NO), que agem matando o microorganismo. Entretanto, bactérias intracelulares, como é o caso de *C. pseudotuberculosis*, são resistentes à degradação dentro dos fagócitos e tendem a causar infecções crônicas (Tashjian & Campbell, 1983; Reinout et al., 2002). Com a persistência dos agentes infecciosos, tem-se início a uma resposta imune mais eficiente, a resposta imune adaptativa (ou adquirida) (Lehrnbecher et al., 2008; Loose & Van De Wiele, 2009).

Através da apresentação de antígenos às células T, e produção de diversas moléculas, macrófagos e DC orientam a resposta imune adaptativa, conduzindo para expansão e diferenciação de linfócitos específicos (Bronte & Zanoelo, 2005).

O processo de apresentação de antígeno envolve a ligação de peptídios antigênicos a moléculas MHC II. Após a internalização dos antígenos por endocitose, complexos peptídios/MHC II serão formados em diversas vesículas do sistema endossomal/lisossomal, principalmente nos compartimentos tardios.

Os fagossomos por si só possuem pequena atividade microbicida, e participarão de um processo de maturação que envolve uma série de complexos eventos de fusão de endossomos e lisossomos para a formação de fagolisossomos. A maturação do fagossomo resulta numa forte acidificação intravesicular, atividade proteolítica lisossomal e geração de ROS (Underhill & Ozinsky, 2002; Neild; Murata; Roy, 2005).

A subpopulação Th1 de linfócitos T CD4⁺ secreta IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-23 e TNF sendo responsáveis pela geração de uma resposta imune celular e ativação de macrófagos (Murtaugh, Foss, 2002). O IFN- γ estimula o macrófago a produzir NO efetivando a ação microbicida desta célula, tornando as células Th1 essenciais para o controle da fase crônica da infecção (Ottenhoff et al., 2005).

O IFN- γ tem sido descrito como o principal constituinte do fator de ativação de macrófagos (MAF). A ligação de TNF- α , GM-CSF ou IL-2 aos receptores na superfície de macrófagos fazem parte da atividade do MAF (Auger & Ross, 1992). Segundo Mosser e Edwards (2008), o IFN- γ pode ser produzido tanto durante uma resposta adaptativa pelos linfócitos Th1 ou TCD8⁺, ou durante uma resposta imune inata pelas células NK e macrófagos, porém de maneira mais transiente e incapaz de sustentar uma população de macrófagos ativados. Ademais, o IFN- γ aumenta a exibição de MHC de superfície e de receptores Fc e ativa quinases que, por sua vez, ativam fatores de transcrição, além de induzir a expressão de moléculas co-estimulatórias (Meyer et al., 2005; Abbas; Linchtman; Prober, 2008). A IL-12 induz a produção de IFN- γ pela imunidade celular adquirida e inata (Okamura et al., 1998). Essa citocina age sinergicamente em

uma variedade de células, incluindo, macrófagos, DC, células T e células NK estimulando a produção de IFN- γ , TNF e IL-2 e espécies reativas intermediárias oxidativas (Airoldi et al., 2000). Subsequentemente, a IL-12 pode induzir a produção de IL-10 nos linfócitos e fagócitos, por sua vez, a IL-10 inibe ou regula a produção de IL-12 (TRINCHIERI, G., 1997). Estudos sugerem o envolvimento de IL-12 (p40), IL-23 e IL-27 na defesa do hospedeiro contra infecção causada por *Mycobacterium tuberculosis*. IL-27 parece ter propriedades biológicas similares a IL-12, que incluem potencialização da produção de IFN- γ por células NK e células T (Kawakami, 2004).

O TNF- α não somente potencializa a produção de IFN- γ , como também aumenta a síntese de NO pelos macrófagos ativados por IFN- γ (Kawakami, 2004). O TNF- α age em sinergia com o IFN- γ e promove a morte de bactéria intracelular (Silva et al., 1995). Hernandez e colaboradores (1994) sugerem que a ação do TNF- α depende do perfil de citocinas predominante no momento em que ocorreu a indução de resposta imune via célula T. Na presença de uma resposta puramente Th1, o TNF- α possuiria um papel protetor comportando-se como um ativador de macrófagos e em presença de uma resposta do tipo Th1, Th2 ou Th0, o TNF- α possuiria um papel maléfico comportando-se como causador do dano tissular.

Os macrófagos ativados convertem o oxigênio molecular em ROS e RNS, principalmente o óxido nítrico, os quais são altamente reativos na oxidação de agentes que destroem os microrganismos. Estes são considerados os mecanismos microbicidas mais importantes gerados pelos fagócitos profissionais (Espey et al., 2002; Remer et al., 2005).

Dessa maneira, a resistência adaptativa a infecções causadas por bactérias intracelulares facultativas está relacionada a células T CD4 e, mais especificamente, aos clones produtores de citocinas padrão Th1, principalmente pela produção de IFN- γ e TNF- α que aumentam a atividade bactericida dos macrófagos, além de estimular linfócitos T CD8, que participam do mecanismo de defesa através da citotoxicidade, destruindo os macrófagos infectados (Silva et al., 2001; Machado et al., 2004; Vale, 2005).

A subpopulação de linfócitos Th2, as quais produzem IL-4, IL-13 e IL-5, apresentam uma menor importância na imunidade protetora contra os patógenos intracelulares (Murtaugh, Foss, 2002; Varin

& Gordon, 2009). Entretanto o desenvolvimento de um perfil Th2 também é necessário, principalmente por atuar na formação de granulomas, de maneira que, a formação destes está ligada à expressão de citocinas como IFN, TNF, IL-4, IL-2 e MCP-1 (Pépin et al., 1997).

A IL-4 pode ativar um tipo de macrófago que estaria basicamente envolvido no reparo tecidual, estimulando fibroblastos e promovendo deposição de matriz extracelular que atuaria na formação do granuloma (Wynn, 2004; Mosser & Edwards, 2008). Os macrófagos tratados *in vitro* com IL-4 e IL-13, citocinas pró-inflamatórias e são menos eficientes que os macrófagos classicamente ativados em produzir radicais tóxicos de oxigênio e nitrogênio (Edwards et al., 2006). Os macrófagos de reparação tecidual podem ser prejudiciais ao hospedeiro quando a produção de matriz extracelular é desregulada, levando a fibrose, que em alguns órgãos como pulmões, rins e fígado podem ser relacionadas com doenças crônicas (Mosser & Edwards, 2008).

O subgrupo (Th3) de células T CD4+, denominado células T regulatórias (T reg), têm efeitos inibitórios na ativação de células T naïve antígeno específicas, o que é parcialmente mediado por IL-10 e TGF- β (Groux et al., 1997). Segundo Shevach (2000) essas células T reg são essenciais para o controle da resposta imune.

Apesar da IL-10 ser considerada como pertencente prioritariamente ao perfil das células T regulatórias, esta citocina pode ser produzida por células NK, monócitos, macrófagos, células dendríticas, linfócitos B, principalmente por células Th2 e durante infecções crônicas pelas células Th1 (Carter et al., 2011; Motomura et al., 2011).

A IL-10 regula negativamente a citotoxicidade da célula T e a produção de IL-12, TNF e IFN- γ e também diminui a apresentação de antígenos para as células T (Fiorentino et al., 1991; Pestaka et al., 2004). De acordo com Hesse e colaboradores (1999) a IL-10 produzida em resposta a bactérias gram-positivas é simplesmente um mecanismo de feedback negativo induzido pela produção abundante de IL-12. A IL-10 também estimula a maturação de células B e produção de anticorpos (Rousset et al., 1992; Wilson, et al., 2007).

A IL-10 atua também na regulação da formação de fibrose, importante para a formação do granulo-

ma, mediada por IL-4, Nessa regulação do granuloma a IL-10 interage com as citocinas do perfil Th1 como IFN- γ suprimindo a deposição de colágeno (Wynn, 2004; Mosser & Edwards, 2008).

Nesse contexto, macrófagos regulatórios podem surgir durante os estágios tardios de uma resposta imune adaptativa e sua principal função parece ser a de amortecer a resposta imune e limitar a inflamação (Martinez et al., 2008).

Ademais, estudos em caprinos, em ovinos e em murinos revelam que durante a infecção por *C. pseudotuberculosis* há uma forte resposta imune humoral. Entretanto é consenso que a resposta humoral isoladamente não é capaz de eliminar a infecção, embora seja extremamente importante quando associada à resposta celular (Muckle et al., 1992).

Segundo Machado e colaboradores (2004) esses anticorpos não interferem com a multiplicação do organismo, mas são capazes de impedir a disseminação da infecção do local de inoculação para órgãos internos. Adicionalmente, em associação com o complemento, os anticorpos podem lisar bactérias e funcionar como opsoninas, facilitando a fagocitose. Sabe-se, entretanto, que para proteção efetiva o desenvolvimento de uma resposta celular duradoura é fundamental (Simmons et al., 1997).

Enfim, a imunidade a patógenos intracelulares, como é o caso de *C. pseudotuberculosis* é atribuída a mecanismos básicos como o inato e o adaptativo, este último sendo mediado tanto pela imunidade celular como pela imunidade humoral (Lan et al., 1998) e os macrófagos possuem um papel central no início da resposta inata e adquirida e depende da forma de sua ativação, a efetividade da resposta imune (Fujimura et al, 2000).

ÓXIDO NÍTRICO: PRODUÇÃO POR MACRÓFAGOS E MECANISMO DE AÇÃO

O óxido nítrico é um gás solúvel em água e em lipídeo, de fórmula química NO, considerado uma espécie reativa de nitrogênio. É sintetizado pela ação da enzima óxido nítrico sintase (NOS) que é expressa como três isoformas distintas em mamíferos (Santoro et al., 2001), sendo a óxido nítrico sintase induzível (iNOS) a isoforma presente nos macrófagos, pois sua expressão ocorre sob indução. Numerosos produtos microbianos e citocinas, principalmente IFN- γ e TNF- α , estimulam a expressão da iNOS (Drapier et al., 1988; Marletta, 1994; Flora Filho; Zilberstein, 2000). A iNOS utiliza oxigênio e elé-

trons da NADPH para oxidar o substrato L-arginina em um intermediário OH-L-arginina, que é então oxidado resultando na liberação de NO e L-citrulina (Lowenstein & Padalko, 2004).

O óxido nítrico resultante da ativação da iNOS possui ação citotóxica e citostática para microrganismos intracelulares (Arturo et al., 2010).

A citotoxicidade do NO que promove a destruição de agentes infecciosos, resulta da sua ação direta ou

da sua reação com outros compostos liberados durante o processo inflamatório. A base bioquímica para a ação direta do NO consiste na sua reação com metais presentes nas enzimas do patógeno, principalmente o ferro. Desta forma, enzimas cruciais para o ciclo de Krebs, para a cadeia transportadora de elétrons, para a síntese de DNA e para o mecanismo de proliferação celular são inativadas. A ação citotóxica indireta do NO consiste, principalmente, na sua reação com intermediários reativos do oxigênio, como a reação entre NO e o ânion superóxido (O_2^-) que resulta na formação de peroxinitrito, um potente oxidante de proteínas (Beckman & Koppenol, 1996; Xiomara & Stein, 2006). A peroxidação de membranas fosfolipídicas, pode alterar a fluidez de membranas biológicas e levar a perda da integridade celular (Cadenas & Cadenas, 2002).

Os fatores de transcrição que participam da expressão da iNOS são NFκB, AP-1, STAT-1a, IRF1 e outros (Bogdan, 2001). Dependendo da origem do estímulo, diferentes vias de sinalização estão envolvidas na expressão da iNOS. Além disso, a própria produção de NO regula a transcrição da iNOS, visto que baixas concentrações de NO ativam a translocação de NFκB para o núcleo, e conseqüentemente, aumenta a expressão da iNOS. Da mesma forma, altas concentrações de NO inibem a sua produção, prevenindo assim que ocorra uma produção descontrolada de NO (Umansky et al., 1998; Connelly, 2001).

A medida indireta de NO é frequentemente feita pela reação de Griess, onde seus metabólitos estáveis, nitrato (NO_3^-) e nitrito (NO_2^-) são avaliados. Esta metodologia pressupõe a redução prévia do nitrato a nitrito, utilizando-se a enzima nitrato redutase ou cádmio e a posterior determinação do nitrito pela reação de Griess (Tsikas, 2007).

PROTEÍNAS GTPASE RAB – CARACTERÍSTICAS GERAIS

As proteínas Rab contituem o maior membro da superfamília Ras de pequenas guanosina trifosfato (GTPases), que regulam o tráfego de vesículas intracelulares, transdução de sinal transmembrana, rearranjos do citoesqueleto, entre outras funções (Novick & Zerial, 1997; Zerial & Mcbride, 2001; Stenmark, 2009). A família Rab foi assim nomeada porque a primeira proteína semelhante a Ras foi encontrada no cérebro de ratos (Rab) (Touchot et al., 1987). Existem mais de 70 membros da família Rab identificados em mamíferos, que são altamente conservados entre as células eucarióticas (Pereira-Leal & Seabra, 2000).

Muitas GTPases Rab parecem ser produtos de duplicação de genes, uma vez que podem ser identificadas várias isoformas intimamente relacionadas com 75-95% de identidade de sequência e sobreposição de funções. Em geral, a maioria das GTPases Rab diferem em sua terminação carboxila (Stenmark & Olkkonen, 2001).

Estas proteínas estão localizadas na face citoplasmática de organelas distintas (Chavrier et al., 1990a; Goud et al., 1990; Van Der Sluijs et al., 1992), e podem regular diferentes etapas do transporte vesicular, controlando o direcionamento e/ou fusão das vesículas. O movimento preciso da membrana para a sua organela de destino é conduzido por proteínas Rab específicas e seus efetores específicos (Novick & Zerial, 1997; Zerial & Mcbride, 2001; Seabra & Wasmeier, 2004).

Rabs são ativas em seu estado ligada a guanosina trifosfato (GTP) e inativas em seu estado ligada a guanosina difosfato (GDP) (Pei, et al., 2012).

O estado de ativação é regulado por fatores de troca do nucleotídeo guanina (GEFs) e proteínas de ativação GTPase (GAPs), que promovem os estados ativos e inativo, respectivamente (Schmidt & Hall, 2002; Bernards & Settleman, 2004).

Rab ligada a GDP encontra-se no citoplasma e está associada com GDI (inibidor da dissociação do GDP), o GDI é liberado por meio da interação com o fator de deslocamento GDI (GDF) permitindo o recrutamento de Rab para a membrana. Rab é ativada pela substituição do GDP por GTP pelo GEF (Zhang, et al., 2009; Pei, et al., 2012).

Na forma ativa, ligada ao GTP, as GTPases Rab recrutam conjuntos específicos de proteínas efetoras para as membranas. Através de seus efetores, as GTPases Rab regulam a formação e o movimento da vesícula dependente da actina e da tubulina, e a fusão da membrana (Stenmark, 2001). Rab é inativada por hidrólise de GTP que é facilitada após interação com uma proteína GAP resultando em uma renova-
da associação com o GDI, reciclando as GTPases Rab de volta para o citoplasma (Goody, 2005; Zhang, et al., 2009).

PAPEL DE RAB 5 E RAB 7 NA MATURAÇÃO DO FAGOSSOMO

As proteínas Rab estão envolvidas no controle da via fagocítica. Rab5 e Rab7 são enriquecidas em endossomos iniciais e tardios, respectivamente e nos mamíferos desempenham um papel específico e coordenado em um processo sequencial durante a maturação do fagossomo (Jordens, et al., 2005; Pei, et al., 2012).

Rab5 exerce um papel importante na fusão entre endossomos precoces e fagossomos primários durante a fagocitose (Jahraus et al., 1998; Alvarez-Dominguez & Stahl, 1999). Rab 5 é recrutada de forma transitória para o fagossomo e é essencial para o recrutamento de Rab7 e para a progressão de fagolisossomos. Rab7 substitui Rab5, e o compartimento rapidamente adquire propriedades degradativas. Rab7 está diretamente envolvida na agregação e fusão de estruturas endocíticas tardias / lisossomos na fase final da maturação do fagossomo (Desjardins et al., 1994; Vieira, et al., 2003; Rink et al., 2005). Os lisossomos mantêm pH baixo (cerca de 4,5), injetando prótons e contém um conjunto de enzimas hidrolíticas para destruir proteínas, lipídios, polissacarídeos e ácidos nucleicos (Forgac, 1998).

A progressão de um fagossomo precoce para um fagossomo tardio (com concomitante recrutamento de Rab7) ocorre através da ação de efetores de Rab5 (Rink et al., 2005). O termo efetor implica uma proteína que responde a um Rab específico e medeia pelo menos um elemento de seus efeitos downstream. Os efetores ligam a um Rab específico seletivamente no seu estado ligado a GTP. Cada Rab parece sinalizar através de uma variedade de efetores que atuam de modo a converter o sinal de uma proteína Rab a vários aspectos diferentes de transporte de membrana, contribuindo, assim, para a especificidade do tráfego de membrana (de Renzis et al., 2002).

EEA1 (antígeno 1 endossomal inicial) é um efetor essencial de Rab5 que orquestra eventos de fusão entre o endossomo precoce e o fagossomo. Rab5 ativo (ligado a GTP) recruta Vps34, uma quinase 3 fosfatidilinositol - (PI3K), que cobre a membrana fagossomal com fosfato 3-fosfatidilinositol (PI3P). O PI3P por sua vez recruta proteínas contendo domínios FYVE, incluindo o EEA1 (Simonsen et al., 1998; Vieira et al., 2003; Flannagan et al., 2009).

Um dos efetores bem caracterizados de Rab7 é a molécula RILP (proteína lisossomal de interação com Rab7), que promove a fusão entre fagossomos e lisossomos. RILP possui dois domínios distintos: um que se liga com a forma ligada a GTP de Rab7 e outro que recruta o complexo dineína / dinactina. Essas proteínas motoras conduzem o movimento do fagossomo em direção aos lisossomos (Cantalupo, et al., 2001; Jordens, et al., 2001, Harrison, et al., 2003).

Desta maneira, a fusão dos fagossomos com endossomos precoces, tardios e lisossomos, amplamente regulada pelas proteínas Rab5 e Rab 7 é fundamental para a morte de patógenos intracelulares e apresentação de antígenos pelos macrófagos (Desjardins et al, 1994, 1997; Jahraus et al, 1994;. Via et al, 1997; Vieira et al., 2003).

MODULAÇÃO DAS PROTEÍNAS RAB POR PATÓGENOS INTRACELULARES

Diversos patógenos intracelulares sobrevivem nas células hospedeiras com uma estratégia semelhante de controle do fagossomo através da manipulação da função das proteínas Rab (Zhang, 2009). Desta maneira, estes patógenos exploram o sistema Rab para evadir das defesas dos hospedeiros e se replicar, colonizando compartimentos vacuolares (fagossomos modificados) nas células de seu hospedeiro (Brumell et al. 2007; Hutagalung & Novick, 2011).

Os patógenos intracelulares podem inibir ou retardar a maturação do fagossomo por restringir a fusão com os lisossomos, ou inibir as interações com a via endocítica / lisossomal completamente (Finlay & Falkow, 1997; Sinai & Joiner, 1997; Meresse et al, 1999). *Mycobacterium tuberculosis* consegue evitar a destruição pelas enzimas lisossomais interrompendo a maturação normal do fagossomo para fagolisossomo (Bhatt & Salgame, 2007; Rohde et al., 2007).

Espécies de micobactérias relacionadas, incluindo, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium bovis*, *Mycobacterium marinum*, compartilham a capacidade de colonizar um fagossomo não degradativo em macrófagos (Crowle et al., 1991; Sturgill-Koszycki et al., 1994). A maturação do fagossomo contendo micobactérias é bloqueado na fase Rab5-positiva (Brumell & Scidmore, 2007). Apesar da retenção de Rab5, os fagossomos das micobactérias não recrutam Rab7 (VIA et al., 1997). Além disso, o efetor de Rab5, EEA1 também está visivelmente ausente destes compartimentos (Deretic et al., 2006).

Infecções parasitárias também podem afetar os níveis de expressão de Rab em células hospedeiras após a infecção. A expressão de Rab7 é regulada negativamente durante a infecção pelo *Trypanosoma cruzi* em cardiomiócitos (Batista, et al., 2006).

No caso da *Leishmania*, associado ao uso de um ciclo bifásico adaptado para diferentes ambientes, promastigotas modulam a composição molecular do fagossomo precoce após sua formação (Besteiro et al., 2007). *L. donovani* inibe interações com endossomos tardios e lisossomos (Desjardins, Descoteaux, 1997; Scianimanico et al., 1999). Desta maneira, Rab e seus efetores são alvos de muitos microorganismos infecciosos que desenvolveram mecanismos para evadir as defesas do hospedeiro, escondendo-se e replicando em um ambiente intracelular (Brumell et al. 2007; Zhang et al., 2009; HUTAGALUNG & NOVICK, 2011).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A Linfadenite Caseosa (LC) é uma doença crônica, infectocontagiosa, que afeta pequenos ruminantes, causada pela bactéria *Corynebacterium pseudotuberculosis*. No Brasil, a LC é endêmica e representa um sério problema para a caprinocultura, especialmente no nordeste do país. É uma bactéria intracelular facultativa de macrófagos que forma granulomas em linfonodos e órgãos. A bactéria possui mecanismos de virulência, como a produção de exotoxina hemolítica fosfolipase D, que auxilia

na disseminação e sobrevivência no hospedeiro. Os macrófagos desempenham um papel crucial na defesa do hospedeiro contra patógenos intracelulares, como a *C. pseudotuberculosis*. A ativação dos macrófagos é essencial para combater a infecção, através da produção de citocinas pró-inflamatórias e óxido nítrico, que são responsáveis pela eliminação dos patógenos. Proteínas como Rab5 e Rab7 estão envolvidas na maturação do fagossomo, sendo essenciais para a destruição de patógenos intracelulares. No entanto, alguns patógenos intracelulares têm a capacidade de modular a função dessas proteínas, evitando a destruição e persistindo no hospedeiro. Isso mostra a importância da compreensão da interação entre os patógenos e as células hospedeiras para desenvolver estratégias eficazes de combate a doenças como a LC.

REFERÊNCIAS

- Abbas, A. K.; Lichtman, A. H.; Pober, J. S. (2000). *Cellular and molecular immunology*. 4. ed.: W.B Saunders.
- Abbas, A. K.; Lichtman, A. H.; Pober, J. S. (2008). *Imunologia celular e molecular*. 6. ed. São Paulo: Elsevier
- Abreu, S. R. de O., Mota, R. A., Rosinha, G. M. S., Forner, O., Pinheiro Júnior, J. W., Pereira, R. R. B., Castro, R. S. de ., Elisei, C., Soares, C. O., Araújo, F. R., & Madureira, R. C.. (2008). Comparação genotípica de isolados de *Corynebacterium pseudotuberculosis* de caprinos e ovinos do sertão de Pernambuco. *Pesquisa Veterinária Brasileira*, 28(10), 481–487. <https://doi.org/10.1590/S0100-736X2008001000007>
- Airoidi, I., Gri, G., Marshall, J. D., Corcione, A., Facchetti, P., Guglielmino, R., Trinchieri, G., & Pistoia, V. (2000). Expression and function of IL-12 and IL-18 receptors on human tonsillar B cells. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 165(12), 6880–6888. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.165.12.6880>
- Al-Gaabary, M. H.; Osman, S. A.; Oreiby, A. F. (2009). Caseous lymphadenitis in sheep and goats: clinical, epidemiological and preventive studies. *Small Ruminant Research*. v. 87: p. 116–121. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2009.10.008>
- Alvarez-Dominguez, C., & Stahl, P. D. (1999). Increased expression of Rab5a correlates directly with accelerated maturation of *Listeria monocytogenes* phagosomes. *The Journal of biological chemistry*, 274(17), 11459–11462. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.17.11459>
- Alves, F. S. F. E Pinheiro, R. R. (1997). Linfadenite caseosa: recomendações e medidas profiláticas. *Sociedade Nacional de Agricultura*, ano 100.
- Alves, F. S. F.; Santiago, L. B.; Pinheiro, R. R. (2007). Linfadenite Caseosa: O Estado da Arte. *Embrapa Caprinos*, Doc. 74, Ceará.
- Arsenault, J., Girard, C., Dubreuil, P., Daignault, D., Galarneau, J. R., Boisclair, J., Simard, C., & Bélanger, D. (2003). Prevalence of and carcass condemnation from maedi-visna, paratuberculosis and caseous lymphadenitis in culled sheep from Quebec, Canada. *Preventive veterinary medicine*, 59(1-2), 67–81. doi: [https://doi.org/10.1016/s0167-5877\(03\)00060-6](https://doi.org/10.1016/s0167-5877(03)00060-6)

- Wilkins-Rodríguez, A. A., Escalona-Montaño, A. R., Aguirre-García, M., Becker, I., & Gutiérrez-Kobeh, L. (2010). Regulation of the expression of nitric oxide synthase by *Leishmania mexicana* amastigotes in murine dendritic cells. *Experimental parasitology*, 426–434. <https://doi.org/10.1016/j.exppara.2010.07.014>
- Auger, M. J.; Ross, J. A. (1992). The biology of the macrophages. The natural immune system: the macrophage. Eds. C. E. Lewis & J. O. D. McGee, IRL Press, Oxford, New York, Tokio.
- Autenrieth, I. B., Kempf, V., Sprinz, T., Preger, S., & Schnell, A. (1996). Defense mechanisms in Peyer's patches and mesenteric lymph nodes against *Yersinia enterocolitica* involve integrins and cytokines. *Infection and immunity*, 1357–1368. doi: <https://doi.org/10.1128/iai.64.4.1357-1368.1996>
- Baird, G. J., & Fontaine, M. C. (2007). *Corynebacterium pseudotuberculosis* and its role in ovine caseous lymphadenitis. *Journal of comparative pathology*, 179–210. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2007.07.002>
- Batey R. G. (1986). Pathogenesis of caseous lymphadenitis in sheep and goats. *Australian veterinary journal*, 63(9), 269–272. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1986.tb08064.x>
- Batista, D. G., Silva, C. F., Mota, R. A., Costa, L. C., Meirelles, M. N., Meuser-Batista, M., & Soeiro, M. N. (2006). *Trypanosoma cruzi* modulates the expression of Rabs and alters the endocytosis in mouse cardiomyocytes in vitro. *The journal of histochemistry and cytochemistry : official journal of the Histochemistry Society*, 54(6), 605–614. <https://doi.org/10.1369/jhc.5A6654.2005>.
- Beckman, J. S., & Koppenol, W. H. (1996). Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, ugly. *The American journal of physiology*, 271(5 Pt 1), C1424–C1437. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.1996.271.5.C1424>
- Belchior, S. E.; Gallardo, A.; Abalos, A.; Jodor, N.; Jensen, O. (2006). Actualización sobre linfadenitis caseosa: el agente etiológico y la enfermedad. *Revista Veterinaria (Argentina)*. v. 23: p. 258-78.
- Bernards, A., & Settleman, J. (2004). GAP control: regulating the regulators of small GTPases. *Trends in cell biology*, 14(7), 377–385. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2004.05.003>
- Besteiro, S., Williams, R. A., Coombs, G. H., & Mottram, J. C. (2007). Protein turnover and differentiation in *Leishmania*. *International journal for parasitology*, 37(10), 1063–1075. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2007.03.008>
- Bhatt, K., & Salgame, P. (2007). Host innate immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Journal of clinical immunology*, 27(4), 347–362. <https://doi.org/10.1007/s10875-007-9084-0>
- Billington, S. J., Esmay, P. A., Songer, J. G., & Jost, B. H. (2002). Identification and role in virulence of putative iron acquisition genes from *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *FEMS microbiology letters*, 208(1), 41–45. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2002.tb11058.x>
- Bogdan C. (2001). Nitric oxide and the regulation of gene expression. *Trends in cell biology*, 11(2), 66–75. [https://doi.org/10.1016/s0962-8924\(00\)01900-0](https://doi.org/10.1016/s0962-8924(00)01900-0)
- Bronte, V., & Zanovello, P. (2005). Regulation of immune responses by L-arginine metabolism. *Nature reviews. Immunology*, 5(8), 641–654. <https://doi.org/10.1038/nri1668>
- Brown, C. C., Olander, H. J., & Alves, S. F. (1987). Synergistic hemolysis-inhibition titers associated with caseous lymphadenitis in a slaughterhouse survey of goats and sheep in Northeastern Brazil. *Canadian journal of veterinary research = Revue canadienne de recherche veterinaire*, 51(1), 46–49.
- Brumell, J. H., & Scidmore, M. A. (2007). Manipulation of rab GTPase function by intracellular bacterial pathogens. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR*, 71(4), 636–652. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00023-07>
- Cadenas, S., & Cadenas, A. M. (2002). Fighting the stranger-antioxidant protection against endotoxin toxicity. *Toxicology*, 180(1), 45–63. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(02\)00381-5](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(02)00381-5)

- Cantalupo, G., Alifano, P., Roberti, V., Bruni, C. B., & Bucci, C. (2001). Rab-interacting lysosomal protein (RILP): the Rab7 effector required for transport to lysosomes. *The EMBO journal*, 20(4), 683–693. <https://doi.org/10.1093/emboj/20.4.683>
- Carter, N. A., Vasconcellos, R., Rosser, E. C., Tulone, C., Muñoz-Suano, A., Kamanaka, M., Ehrenstein, M. R., Flavell, R. A., & Mauri, C. (2011). Mice lacking endogenous IL-10-producing regulatory B cells develop exacerbated disease and present with an increased frequency of Th1/Th17 but a decrease in regulatory T cells. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 186(10), 5569–5579. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1100284>
- Carty, M., Goodbody, R., Schröder, M., Stack, J., Moynagh, P. N., & Bowie, A. G. (2006). The human adaptor SARM negatively regulates adaptor protein TRIF-dependent Toll-like receptor signaling. *Nature immunology*, 7(10), 1074–1081. <https://doi.org/10.1038/ni1382>
- Carvalho, D. M.; Castro, T. L. P.; Santos, C. S.; Carvalho, R. D.; Bastos, B.; Bagano, P.; Meyer, R.; Azevedo, V.; Pacheco, L. G. C. (2013). Expressão Diferencial de Reguladores Transcricionais da Bactéria *Corynebacterium pseudotuberculosis* Durante Contato com Fatores do Hospedeiro. *Diálogos & Ciência*, n. 33, p. 35-38. <https://doi.org/10.7447/dc.2013.008>
- Chavrier, P., Parton, R. G., Hauri, H. P., Simons, K., & Zerial, M. (1990a). Localization of low molecular weight GTP binding proteins to exocytic and endocytic compartments. *Cell*, 62(2), 317–329. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90369-p](https://doi.org/10.1016/0092-8674(90)90369-p)
- Chirino-Zarraga, C.; Scaramelli, A.; Rey Valeirón, C. (2005). Bacteriological characterization of *Corynebacterium pseudotuberculosis* in Venezuelan goats flocks. *Small Ruminants Research*. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2005.06.017>
- Collett, M. G.; Bath, G. F. E Cameron, C. M. (1994). *Corynebacterium pseudotuberculosis* infections. In: *Infections diseases of livestock with special reference to Southern Africa*. Oxford University Press. v. 2: p. 1387-1395.
- Connelly, L., Palacios-Callender, M., Ameixa, C., Moncada, S., & Hobbs, A. J. (2001). Biphasic regulation of NF-kappa B activity underlies the pro- and anti-inflammatory actions of nitric oxide. *Journal of immunology* (Baltimore, Md. : 1950), 166(6), 3873–3881. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.6.3873>
- Costa, L. R., Spier, S. J., & Hirsh, D. C. (1998). Comparative molecular characterization of *Corynebacterium pseudotuberculosis* of different origin. *Veterinary microbiology*, 62(2), 135–143. [https://doi.org/10.1016/s0378-1135\(98\)00202-8](https://doi.org/10.1016/s0378-1135(98)00202-8)
- Costa, L. F. de M. (2002). *Corynebacterium pseudotuberculosis*, o agente etiológico da linfadenite caseosa em caprinos. *Revista De Ciências Médicas E Biológicas*, 1(1), 105–115. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v1i1.4248>
- Crowle, A. J., Dahl, R., Ross, E., & May, M. H. (1991). Evidence that vesicles containing living, virulent *Mycobacterium tuberculosis* or *Mycobacterium avium* in cultured human macrophages are not acidic. *Infection and immunity*, 59(5), 1823–1831. <https://doi.org/10.1128/iai.59.5.1823-1831.1991>
- D'Afonseca, V., Moraes, P. M., Dorella, F. A., Pacheco, L. G., Meyer, R., Portela, R. W., Miyoshi, A., & Azevedo, V. (2008). A description of genes of *Corynebacterium pseudotuberculosis* useful in diagnostics and vaccine applications. *Genetics and molecular research : GMR*, 7(1), 252–260. <https://doi.org/10.4238/vol7-1gmr438>
- de Renzis, S., Sönnichsen, B., & Zerial, M. (2002). Divalent Rab effectors regulate the sub-compartmental organization and sorting of early endosomes. *Nature cell biology*, 4(2), 124–133. <https://doi.org/10.1038/ncb744>

- Deretic, V., Singh, S., Master, S., Harris, J., Roberts, E., Kyei, G., Davis, A., de Haro, S., Naylor, J., Lee, H. H., & Vergne, I. (2006). Mycobacterium tuberculosis inhibition of phagolysosome biogenesis and autophagy as a host defence mechanism. *Cellular microbiology*, 8(5), 719–727. <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2006.00705>
- Desjardins, M., & Descoteaux, A. (1997). Inhibition of phagolysosomal biogenesis by the Leishmania lipophosphoglycan. *The Journal of experimental medicine*, 185(12), 2061–2068. <https://doi.org/10.1084/jem.185.12.2061>.
- Desjardins, M., Huber, L. A., Parton, R. G., & Griffiths, G. (1994). Biogenesis of phagolysosomes proceeds through a sequential series of interactions with the endocytic apparatus. *The Journal of cell biology*, 124(5), 677–688. <https://doi.org/10.1083/jcb.124.5.677>
- Dias, A. A., Silva, F. C., Jr, Santos, L. S., Ribeiro-Carvalho, M. M., Sabbadini, P. S., Santos, C. S., Filardy, A. A., Miyoshi, A., Azevedo, V. A., Hirata, R., Jr, Villas-Bôas, M. H., & Mattos-Guaraldi, A. L. (2011). Strain-dependent arthritogenic potential of the zoonotic pathogen *Corynebacterium ulcerans*. *Veterinary microbiology*, 153(3-4), 323–331. <https://doi.org/10.1016/j.vetmic.2011.06.007>
- Dorella, F. A. (2009). Análise do potencial vacinal de linhagens recombinantes e selvagens inativadas de *Corynebacterium pseudotuberculosis*. Tese (Doutorado em Genética) - Departamento de Biologia Geral do Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais. Minas Gerais, MG.
- Dorella, F. A., Estevam, E. M., Pacheco, L. G., Guimarães, C. T., Lana, U. G., Gomes, E. A., Barsante, M. M., Oliveira, S. C., Meyer, R., Miyoshi, A., & Azevedo, V. (2006a). In vivo insertional mutagenesis in *Corynebacterium pseudotuberculosis*: an efficient means to identify DNA sequences encoding exported proteins. *Applied and environmental microbiology*, 72(11), 7368–7372. <https://doi.org/10.1128/AEM.00294-06>
- Dorella, F. A., Fachin, M. S., Billault, A., Dias Neto, E., Soravito, C., Oliveira, S. C., Meyer, R., Miyoshi, A., & Azevedo, V. (2006b). Construction and partial characterization of a *Corynebacterium pseudotuberculosis* bacterial artificial chromosome library through genomic survey sequencing. *Genetics and molecular research : GMR*, 5(4), 653–663.
- Dorella, F. A., Pacheco, L. G., Oliveira, S. C., Miyoshi, A., & Azevedo, V. (2006c). *Corynebacterium pseudotuberculosis*: microbiology, biochemical properties, pathogenesis and molecular studies of virulence. *Veterinary research*, 37(2), 201–218. <https://doi.org/10.1051/vetres:2005056>
- Drapier, J. C., Wietzerbin, J., & Hibbs, J. B., Jr (1988). Interferon-gamma and tumor necrosis factor induce the L-arginine-dependent cytotoxic effector mechanism in murine macrophages. *European journal of immunology*, 18(10), 1587–1592. <https://doi.org/10.1002/eji.1830181018>
- Edwards, J. P., Zhang, X., Frauwirth, K. A., & Mosser, D. M. (2006). Biochemical and functional characterization of three activated macrophage populations. *Journal of leukocyte biology*, 80(6), 1298–1307. <https://doi.org/10.1189/jlb.0406249>
- Espey, M. G., Miranda, K. M., Thomas, D. D., Xavier, S., Citrin, D., Vitek, M. P., & Wink, D. A. (2002). A chemical perspective on the interplay between NO, reactive oxygen species, and reactive nitrogen oxide species. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 962, 195–206. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb04068.x>
- Ferreira, C. K. O.; Prestes, J.; Donatto, F. F.; Vieira, W. H. B.; Palanch, A. C.; Cavaglieri, C. R. (2007). Efeitos agudos do exercício de curta duração sobre a capacidade fagocitária de macrófagos peritoneais em ratos sedentários. *Rev. bras. fisioter.* São Carlos, v. 11 (3): p. 191-197. <https://doi.org/10.1590/S1413-35552007000300004>

- Finlay, B. B., & Falkow, S. (1997). Common themes in microbial pathogenicity revisited. *Microbiology and molecular biology reviews : MMBR*, 61(2), 136–169. <https://doi.org/10.1128/mmb.61.2.136-169.1997>
- Fiorentino, D. F., Zlotnik, A., Mosmann, T. R., Howard, M., & O'Garra, A. (1991). IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 147(11), 3815–3822.
- Flannagan, R. S., Cosío, G., & Grinstein, S. (2009). Antimicrobial mechanisms of phagocytes and bacterial evasion strategies. *Nature reviews. Microbiology*, 7(5), 355–366. <https://doi.org/10.1038/nrmicro2128>
- Flora Filho, R., & Zilberstein, B. (2000). Oxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. *Metabolismo, síntese e funções [Nitric oxide: the simple messenger passing through complexity. Metabolism, synthesis and functions]*. *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992), 46(3), 265–271. <https://doi.org/10.1590/s0104-42302000000300012>
- Forgac M. (1998). Structure, function and regulation of the vacuolar (H⁺)-ATPases. *FEBS letters*, 440(3), 258–263. [https://doi.org/10.1016/s0014-5793\(98\)01425-2](https://doi.org/10.1016/s0014-5793(98)01425-2)
- Fujimura, N., Sumita, S., Aimono, M., Masuda, Y., Shichinohe, Y., Narimatsu, E., & Namiki, A. (2000). Effect of free radical scavengers on diaphragmatic contractility in septic peritonitis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 162(6), 2159–2165. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.6.9912144>
- Fujiwara, N., & Kobayashi, K. (2005). Macrophages in inflammation. *Current drug targets. Inflammation and allergy*, 4(3), 281–286. <https://doi.org/10.2174/1568010054022024>
- Gay, N. J., & Keith, F. J. (1991). *Drosophila* Toll and IL-1 receptor. *Nature*, 351(6325), 355–356. <https://doi.org/10.1038/351355b0>
- Goody, R. S., Rak, A., & Alexandrov, K. (2005). The structural and mechanistic basis for recycling of Rab proteins between membrane compartments. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 62(15), 1657–1670. <https://doi.org/10.1007/s00018-005-4486-8>
- Gordon S. (2003). Alternative activation of macrophages. *Nature reviews. Immunology*, 3(1), 23–35. <https://doi.org/10.1002/eji.200737638>
- Goud, B., Zahraoui, A., Tavitian, A., & Saraste, J. (1990). Small GTP-binding protein associated with Golgi cisternae. *Nature*, 345(6275), 553–556. <https://doi.org/10.1038/345553a0>
- Grabher, C., Cliffe, A., Miura, K., Hayflick, J., Pepperkok, R., Rørth, P., & Wittbrodt, J. (2007). Birth and life of tissue macrophages and their migration in embryogenesis and inflammation in medaka. *Journal of leukocyte biology*, 81(1), 263–271. <https://doi.org/10.1189/jlb.0806526>
- Groux, H., O'Garra, A., Bigler, M., Rouleau, M., Antonenko, S., de Vries, J. E., & Roncarolo, M. G. (1997). A CD4⁺ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature*, 389(6652), 737–742. <https://doi.org/10.1038/39614>
- Guimarães, AS, Borges, FC, Pauletti, RB, Seyffert, N., Ribeiro, D., Lage, AP, Heinemann, MB, Miyoshi, A., & Gouveia, AM (2011). LINFADENITE CASEOSA: EPIDEMIOLOGIA, DIAGNÓSTICO E CONTROLE.
- Harrison, R. E., Bucci, C., Vieira, O. V., Schroer, T. A., & Grinstein, S. (2003). Phagosomes fuse with late endosomes and/or lysosomes by extension of membrane protrusions along microtubules: role of Rab7 and RILP. *Molecular and cellular biology*, 23(18), 6494–6506. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.18.6494-6506.2003>

- Hernandez-Pando, R., & Rook, G. A. (1994). The role of TNF-alpha in T-cell-mediated inflammation depends on the Th1/Th2 cytokine balance. *Immunology*, 82(4), 591–595.
- Hirsh, D.; Zee, Y. (1999) *Microbiologia Veterinária*. Ed. Guanabara Koogan, 2o edição, p.87.
- Hodgson, A. L., Carter, K., Tachedjian, M., Krywult, J., Corner, L. A., McColl, M., & Cameron, A. (1999). Efficacy of an ovine caseous lymphadenitis vaccine formulated using a genetically inactive form of the *Corynebacterium pseudotuberculosis* phospholipase D. *Vaccine*, 17(7-8), 802–808. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(98\)00264-3](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(98)00264-3)
- Hong, S. H., Jeong, H. J., Chung, H. S., Kim, H. R., Chae, H. J., Shin, T., Seo, Y., & Kim, H. M. (2005). An herbal formula, Herbkinex, enhances cytokines production from immune cells. *Journal of ethnopharmacology*, 98(1-2), 149–155. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.01.003>
- Hutagalung, A. H., & Novick, P. J. (2011). Role of Rab GTPases in membrane traffic and cell physiology. *Physiological reviews*, 91(1), 119–149. <https://doi.org/10.1152/physrev.00059.2009>
- IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Pecuária Municipal, 2010. Disponível em: <http://www.sidra.ibge.gov.br/bda/tabela/protabl.asp?c=73&z t&o=23&i=P>.
- Igwe, E. I., Rüssmann, H., Roggenkamp, A., Noll, A., Autenrieth, I. B., & Heesemann, J. (1999). Rational live oral carrier vaccine design by mutating virulence-associated genes of *Yersinia enterocolitica*. *Infection and immunity*, 67(10), 5500–5507. <https://doi.org/10.1128/IAI.67.10.5500-5507.1999>
- Ivanović, S., Žutić, M., Pavlović, I., Žujović, M., 2009. Caseous lymphadenitis in goats. *Biotechnology in Animal Husbandry* 25, 999–1007.
- Jahraus, A., Storrie, B., Griffiths, G., & Desjardins, M. (1994). Evidence for retrograde traffic between terminal lysosomes and the prelysosomal/late endosome compartment. *Journal of cell science*, 107 (Pt 1), 145–157. <https://doi.org/10.1242/jcs.107.1.145>.
- Jahraus, A., Tjelle, T. E., Berg, T., Habermann, A., Storrie, B., Ullrich, O., & Griffiths, G. (1998). In vitro fusion of phagosomes with different endocytic organelles from J774 macrophages. *The Journal of biological chemistry*, 273(46), 30379–30390. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.46.30379>
- Jeannin, P., Jaillon, S., & Delneste, Y. (2008). Pattern recognition receptors in the immune response against dying cells. *Current opinion in immunology*, 20(5), 530–537. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2008.04.013>
- Jesse, F. F. A.; Sang, S. L.; Saharee, A. A.; Shahirudin, S. (2011). Pathological Changes in the Organs of Mice Model Inoculated with *Corynebacterium pseudotuberculosis* Organism. *Pertanika Journal of Tropical Agricultural Science*. v. 34 (1): p. 145–149.
- Jones T. C. (1996). The effect of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (rGM-CSF) on macrophage function in microbial disease. *Medical oncology (Northwood, London, England)*, 13(3), 141–147. <https://doi.org/10.1007/BF02990842>
- Jordens, I., Marsman, M., Kuijl, C., & Neefjes, J. (2005). Rab proteins, connecting transport and vesicle fusion. *Traffic (Copenhagen, Denmark)*, 6(12), 1070–1077. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0854.2005.00336.x>

- Kawai, T., & Akira, S. (2011). Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity. *Immunity*, 34(5), 637–650. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2011.05.006>
- Kawakami, K., Kinjo, Y., Uezu, K., Miyagi, K., Kinjo, T., Yara, S., Koguchi, Y., Miyazato, A., Shibuya, K., Iwakura, Y., Takeda, K., Akira, S., & Saito, A. (2004). Interferon-gamma production and host protective response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice lacking both IL-12p40 and IL-18. *Microbes and infection*, 6(4), 339–349. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2004.01.003>
- Kennedy, D. W., & Abkowitz, J. L. (1997). Kinetics of central nervous system microglial and macrophage engraftment: analysis using a transgenic bone marrow transplantation model. *Blood*, 90(3), 986–993.
- Kerschen, E. J., Cohen, D. A., Kaplan, A. M., & Straley, S. C. (2004). The plague virulence protein YopM targets the innate immune response by causing a global depletion of NK cells. *Infection and immunity*, 72(8), 4589–4602. <https://doi.org/10.1128/IAI.72.8.4589-4602.2004>
- Klimp, A. H., de Vries, E. G., Scherphof, G. L., & Daemen, T. (2002). A potential role of macrophage activation in the treatment of cancer. *Critical reviews in oncology/hematology*, 44(2), 143–161. [https://doi.org/10.1016/s1040-8428\(01\)00203-7](https://doi.org/10.1016/s1040-8428(01)00203-7)
- Kuria, J. K., Mbutia, P. G., Kang'ethe, E. K., & Wahome, R. G. (2001). Caseous lymphadenitis in goats: the pathogenesis, incubation period and serological response after experimental infection. *Veterinary research communications*, 25(2), 89–97. <https://doi.org/10.1023/a:1006400617235>
- Lan, D. T., Taniguchi, S., Makino, S., Shirahata, T., & Nakane, A. (1998). Role of endogenous tumor necrosis factor alpha and gamma interferon in resistance to *Corynebacterium pseudotuberculosis* infection in mice. *Microbiology and immunology*, 42(12), 863–870. <https://doi.org/10.1111/j.1348-0421.1998.tb02362.x>
- Leal, I. S., Smedegård, B., Andersen, P., & Appelberg, R. (1999). Interleukin-6 and interleukin-12 participate in induction of a type 1 protective T-cell response during vaccination with a tuberculosis subunit vaccine. *Infection and immunity*, 67(11), 5747–5754. <https://doi.org/10.1128/IAI.67.11.5747-5754.1999>
- Lee, S. L., Wang, Y., & Milbrandt, J. (1996). Unimpaired macrophage differentiation and activation in mice lacking the zinc finger transcription factor NGFI-A (EGR1). *Molecular and cellular biology*, 16(8), 4566–4572. <https://doi.org/10.1128/MCB.16.8.4566>
- Lehrnbecher, T., Koehl, U., Wittekindt, B., Bochennek, K., Tramsen, L., Klingebiel, T., & Chanock, S. J. (2008). Changes in host defence induced by malignancies and antineoplastic treatment: implication for immunotherapeutic strategies. *The Lancet. Oncology*, 9(3), 269–278. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70071-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70071-8)
- Liu, D. T., Chan, W. M., Fan, D. S., & Lam, D. S. (2005). An infected hydrogel buckle with *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *The British journal of ophthalmology*, 89(2), 245–246. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.051698>
- Loose, D., & Van de Wiele, C. (2009). The immune system and cancer. *Cancer biotherapy & radiopharmaceuticals*, 24(3), 369–376. <https://doi.org/10.1089/cbr.2008.0593>
- Lowenstein, C. J., & Padalko, E. (2004). iNOS (NOS2) at a glance. *Journal of cell science*, 117(Pt 14), 2865–2867. <https://doi.org/10.1242/jcs.01166>
- Machado, P. R. L.; Araújo, M. I. A. S.; Carvalho, L.; Carvalho, E. M. (2004). Mecanismos de resposta imune às infecções. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. RJ. v. 79 (6); p. 647-664. <https://doi.org/10.1590/S0365-05962004000600002>
- Mantovani, A., Sica, A., Sozzani, S., Allavena, P., Vecchi, A., & Locati, M. (2004). The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization. *Trends in immunology*, 25(12), 677–686. <https://doi.org/10.1016/j.it.2004.09.015>

- Marletta M. A. (1994). Nitric oxide synthase: aspects concerning structure and catalysis. *Cell*, 78(6), 927–930. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(94\)90268-2](https://doi.org/10.1016/0092-8674(94)90268-2)
- Martinez, F. O., Sica, A., Mantovani, A., & Locati, M. (2008). Macrophage activation and polarization. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*, 13, 453–461. <https://doi.org/10.2741/2692>
- Maurya, M. R., Benner, C., Pradervand, S., Glass, C., & Subramaniam, S. (2007). Systems biology of macrophages. *Advances in experimental medicine and biology*, 598, 62–79. https://doi.org/10.1007/978-0-387-71767-8_6
- McKean, S., Davies, J., & Moore, R. (2005). Identification of macrophage induced genes of *Corynebacterium pseudotuberculosis* by differential fluorescence induction. *Microbes and infection*, 7(13), 1352–1363. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2005.05.002>
- McNamara, P. J., Bradley, G. A., & Songer, J. G. (1994). Targeted mutagenesis of the phospholipase D gene results in decreased virulence of *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Molecular microbiology*, 12(6), 921–930. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1994.tb01080.x>
- Menzies, A. (1998). Caseous lymphadenitis of sheep and goat. *The Merck Veterinary Manual*. ed 8. Whitehouse Station, N. J. Merck & co. p. 55-56.
- Méresse, S., Steele-Mortimer, O., Moreno, E., Desjardins, M., Finlay, B., & Gorvel, J. P. (1999). Controlling the maturation of pathogen-containing vacuoles: a matter of life and death. *Nature cell biology*, 1(7), E183–E188. <https://doi.org/10.1038/15620>
- Metcalf, D., & Burgess, A. W. (1982). Clonal analysis of progenitor cell commitment of granulocyte or macrophage production. *Journal of cellular physiology*, 111(3), 275–283. <https://doi.org/10.1002/jcp.1041110308>
- Meyer, R. (2004). *Corynebacterium pseudotuberculosis* e o hospedeiro caprino: Aspectos de prevalência, da imunidade e do imunodiagnóstico. Tese de Doutorado. Programa de Pós- graduação em Imunologia – Universidade Federal da Bahia.
- Meyer, R., Carminati, R., Cerqueira, R. B., Vale, V., Viegas, S., Martinez, T., Nascimento, I., Schaer, R., Silva, J. A. H. da, Ribeiro, M., Régis, L., Paule, B., & Freire, S. M. (2002). Avaliação da resposta imune humoral em caprinos inoculados com uma vacina viva atenuada liofilizada contra *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Revista De Ciências Médicas E Biológicas*, 1(1), 42–48. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v1i1.4093>
- Meyer, R., Regis, L., Vale, V., Paule, B., Carminati, R., Bahia, R., Moura-Costa, L., Schaer, R., Nascimento, I., & Freire, S. (2005). In vitro IFN-gamma production by goat blood cells after stimulation with somatic and secreted *Corynebacterium pseudotuberculosis* antigens. *Veterinary immunology and immunopathology*, 107(3-4), 249–254. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2005.05.002>
- Mills, A. E., Mitchell, R. D., & Lim, E. K. (1997). *Corynebacterium pseudotuberculosis* is a cause of human necrotising granulomatous lymphadenitis. *Pathology*, 29(2), 231–233. <https://doi.org/10.1080/00313029700169944>
- Mosser, D. M., & Edwards, J. P. (2008). Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature reviews. Immunology*, 8(12), 958–969. <https://doi.org/10.1038/nri2448>
- Motomura, Y., Kitamura, H., Hijikata, A., Matsunaga, Y., Matsumoto, K., Inoue, H., Atarashi, K., Hori, S., Watarai, H., Zhu, J., Taniguchi, M., & Kubo, M. (2011). The transcription factor E4BP4 regulates the production of IL-10 and IL-13 in CD4+ T cells. *Nature immunology*, 12(5), 450–459. <https://doi.org/10.1038/ni.2020>
- Motta, R. G.; Cremasco, A. C. M.; Ribeiro, M. G. (2010). Infecções por *Corynebacterium pseudotuberculosis* em animais de produção. *Veterinária e Zootecnia*. v. 17 (2): p. 200-213.

- Muckle, C. A., Menzies, P. I., Li, Y., Hwang, Y. T., & van Wesenbeeck, M. (1992). Analysis of the immunodominant antigens of *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Veterinary microbiology*, 30(1), 47–58. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(92\)90093-9](https://doi.org/10.1016/0378-1135(92)90093-9)
- Murtaugh, M. P., & Foss, D. L. (2002). Inflammatory cytokines and antigen presenting cell activation. *Veterinary immunology and immunopathology*, 87(3-4), 109–121. [https://doi.org/10.1016/s0165-2427\(02\)00042-9](https://doi.org/10.1016/s0165-2427(02)00042-9)
- Nathan, C. F., & Hibbs, J. B., Jr (1991). Role of nitric oxide synthesis in macrophage antimicrobial activity. *Current opinion in immunology*, 3(1), 65–70. [https://doi.org/10.1016/0952-7915\(91\)90079-g](https://doi.org/10.1016/0952-7915(91)90079-g)
- Neild, A., Murata, T., & Roy, C. R. (2005). Processing and major histocompatibility complex class II presentation of *Legionella pneumophila* antigens by infected macrophages. *Infection and immunity*, 73(4), 2336–2343. <https://doi.org/10.1128/IAI.73.4.2336-2343.2005>
- Novick, P., & Zerial, M. (1997). The diversity of Rab proteins in vesicle transport. *Current opinion in cell biology*, 9(4), 496–504. [https://doi.org/10.1016/s0955-0674\(97\)80025-7](https://doi.org/10.1016/s0955-0674(97)80025-7)
- Okamura, H., Tsutsui, H., Kashiwamura, S., Yoshimoto, T., & Nakanishi, K. (1998). Interleukin-18: a novel cytokine that augments both innate and acquired immunity. *Advances in immunology*, 70, 281–312. [https://doi.org/10.1016/s0065-2776\(08\)60389-2](https://doi.org/10.1016/s0065-2776(08)60389-2)
- Ottenhoff, T. H., Verreck, F. A., Hoeve, M. A., & van de Vosse, E. (2005). Control of human host immunity to mycobacteria. *Tuberculosis (Edinburgh, Scotland)*, 85(1-2), 53–64. <https://doi.org/10.1016/j.tube.2004.09.011>
- Parslow, Tristram G. (2004). *Imunologia médica*. 10 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 684 p.
- Paton, M. W.; Collett, M. G.; Pepin, M.; Bath, G. F. (2005). *Corynebacterium pseudotuberculosis* infections. In: Coetzer, J.A.W., Tustin, R.C. (Eds.), *Infectious Diseases of Livestock*, 3 rd ed. Oxford University Press Southern Africa, Cape Town, p. 1917–1930.
- Paule, B. J. A., Azevedo, V., Moura-Costa, L. F., Freire, S. M., Regis, L. F., Vale, V. L. C., Bahia, R. C., Carminati, R., Nascimento, I., & Meyer, R. (2004). Análise por SDS-PAGE e Western blot de antígenos somáticos e extracelulares de *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Revista De Ciências Médicas E Biológicas*, 3(1), 44–52. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v3i1.4408>
- Peel, M. M., Palmer, G. G., Stacpoole, A. M., & Kerr, T. G. (1997). Human lymphadenitis due to *Corynebacterium pseudotuberculosis*: report of ten cases from Australia and review. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 24(2), 185–191. <https://doi.org/10.1093/clinids/24.2.185>
- Pei, G., Bronietzki, M., & Gutierrez, M. G. (2012). Immune regulation of Rab proteins expression and intracellular transport. *Journal of leukocyte biology*, 92(1), 41–50. <https://doi.org/10.1189/jlb.0212076>
- Pekelder, J. J. (2000) Caseous lymphadenitis. In: MARTIN, W. B.; AITEKEN, I. D. *Diseases of Sheep*. 3. ed. Iowa: Blackwell Publishing, p. 270-274.
- Pereira-Leal, J. B., & Seabra, M. C. (2000). The mammalian Rab family of small GTPases: definition of family and subfamily sequence motifs suggests a mechanism for functional specificity in the Ras superfamily. *Journal of molecular biology*, 301(4), 1077–1087. <https://doi.org/10.1006/jmbi.2000.4010>
- Pugh, G. D. (2004). *Sheep and goat medicine*. New York: Elsevier; 2004.
- Quinn, P. J.; Carter, M. E.; Markey, B.; Carter, G. R. (1994). *Corynebacterium* species and *Rhodococcus equi*: QUINN PJ. *Clinical veterinary microbiology*. London: Wolfe, p. 881-4.

- Radostits, O. M.; Blood, D. C.; Gay, C. C. (2007). *Veterinary medicine: a textbook of the diseases of catlee, sheep, pigs, goats and horses*. 9th ed. Philadelphia: Bailliere Tindall,. p. 830- 9.
- Reinout, Van Crevel, Tom H. M. Ottenhoff, And Jos W. M. Van Der Meer. (2002). *Innate Immunity to Mycobacterium tuberculosis*. The Netherlands. Vol. 15, No. 2.
- Remer, K. A., Reimer, T., Brcic, M., & Jungi, T. W. (2005). Evidence for involvement of peptidoglycan in the triggering of an oxidative burst by *Listeria monocytogenes* in phagocytes. *Clinical and experimental immunology*, 140(1), 73–80. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2005.02740.x>
- Riet-Corrêa, F.; Schild, A. L.; Mendez, M. C.; Lemos, R. A. A. (2004). *Doenças de ruminantes e equinos*. 2ª ed. São Paulo: Varela.
- Rink, J., Ghigo, E., Kalaidzidis, Y., & Zerial, M. (2005). Rab conversion as a mechanism of progression from early to late endosomes. *Cell*, 122(5), 735–749. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.06.043>
- Rohde, K., Yates, R. M., Purdy, G. E., & Russell, D. G. (2007). *Mycobacterium tuberculosis* and the environment within the phagosome. *Immunological reviews*, 219, 37–54. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2007.00547.x>
- Rousset, F., Garcia, E., Defrance, T., Péronne, C., Vezzio, N., Hsu, D. H., Kastelein, R., Moore, K. W., & Banchereau, J. (1992). Interleukin 10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 89(5), 1890–1893. <https://doi.org/10.1073/pnas.89.5.1890>
- Rutherford, M. S., Witsell, A., & Schook, L. B. (1993). Mechanisms generating functionally heterogeneous macrophages: chaos revisited. *Journal of leukocyte biology*, 53(5), 602–618. <https://doi.org/10.1002/jlb.53.5.602>
- Santoro, G., Romeo, C., Impellizzeri, P., Ientile, R., Cutroneo, G., Trimarchi, F., Pedale, S., Turiaco, N., & Gentile, C. (2001). Nitric oxide synthase patterns in normal and varicocele testis in adolescents. *BJU international*, 88(9), 967–973. <https://doi.org/10.1046/j.1464-4096.2001.02446.x>
- Schmidt, A., & Hall, A. (2002). Guanine nucleotide exchange factors for Rho GTPases: turning on the switch. *Genes & development*, 16(13), 1587–1609. <https://doi.org/10.1101/gad.1003302>
- Scianimanico, S., Desrosiers, M., Dermine, J. F., Méresse, S., Descoteaux, A., & Desjardins, M. (1999). Impaired recruitment of the small GTPase rab7 correlates with the inhibition of phagosome maturation by *Leishmania donovani* promastigotes. *Cellular microbiology*, 1(1), 19–32. <https://doi.org/10.1046/j.1462-5822.1999.00002.x>
- Seabra, M. C., & Wasmeier, C. (2004). Controlling the location and activation of Rab GTPases. *Current opinion in cell biology*, 16(4), 451–457. <https://doi.org/10.1016/j.ceb.2004.06.014>
- Shevach E. M. (2000). Regulatory T cells in autoimmunity*. *Annual review of immunology*, 18, 423–449. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.18.1.423>
- Silva, C. L., Bonato, V. L., Lima, K. M., Coelho-Castelo, A. A., Faccioli, L. H., Sartori, A., De Souza, A. O., & Leão, S. C. (2001). Cytotoxic T cells and mycobacteria. *FEMS microbiology letters*, 197(1), 11–18. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2001.tb10575.x>
- Silva, J. S., Vespa, G. N., Cardoso, M. A., Aliberti, J. C., & Cunha, F. Q. (1995). Tumor necrosis factor alpha mediates resistance to *Trypanosoma cruzi* infection in mice by inducing nitric oxide production in infected gamma interferon-activated macrophages. *Infection and immunity*, 63(12), 4862–4867. <https://doi.org/10.1128/iai.63.12.4862-4867.1995>

- Simmons, C. P., Hodgson, A. L., & Strugnell, R. A. (1997). Attenuation and vaccine potential of aroQ mutants of *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Infection and immunity*, 65(8), 3048–3056. <https://doi.org/10.1128/iai.65.8.3048-3056.1997>
- Simonsen, A., Lippé, R., Christoforidis, S., Gaullier, J. M., Brech, A., Callaghan, J., Toh, B. H., Murphy, C., Zerial, M., & Stenmark, H. (1998). EEA1 links PI(3)K function to Rab5 regulation of endosome fusion. *Nature*, 394(6692), 494–498. <https://doi.org/10.1038/28879>
- Sinai, A. P., & Joiner, K. A. (1997). Safe haven: the cell biology of nonfusogenic pathogen vacuoles. *Annual review of microbiology*, 51, 415–462. <https://doi.org/10.1146/annurev.micro.51.1.415>
- Smith, I. J., Squires, M. B., & McGregor, H. (1997). Caseous lymphadenitis: an increasing cause for concern. *The Veterinary record*, 140(24), 635.
- Smith, M. C. & Sherman, D. (1994). Caseous Lymphadenitis. In *Goat Medicine*. 1.ed. Iowa: Lea & Febier, p. 47-61.
- Soares, A. T.; Viana, J. A.; Lemos, P. F. B. A. (2007). Recomendações Técnicas para Produção de Caprinos e Ovinos. *Tecnologia & Ciência Agropecuária*. v. 1 (2): p.45-51.
- Songer J. G. (1997). Bacterial phospholipases and their role in virulence. *Trends in microbiology*, 5(4), 156–161. [https://doi.org/10.1016/S0966-842X\(97\)01005-6](https://doi.org/10.1016/S0966-842X(97)01005-6)
- Songer, J. G., Beckenbach, K., Marshall, M. M., Olson, G. B., & Kelley, L. (1988). Biochemical and genetic characterization of *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *American journal of veterinary research*, 49(2), 223–226.
- Souza, B. M. (2011). Construção de um mutante para o gene sigH codificador do fator sigma alternativo σ^H e análise do papel desse fator na resposta de *Corynebacterium pseudotuberculosis* a diferentes condições de estresse ambiental. Dissertação (Mestrado em Genética) - Departamento de Biologia Geral do Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais. Minas Gerais, MG.
- Souza, L. R.; Cavalcanti, B. N.; Aun, C. E.; Marques, M. M. (2006). Efeito do estímulo de substâncias liberadas por cimentos endônticos sobre macrófagos em cultura. *Rev Inst. Ciências Saúde*. v. 24(2): p. 125-30.
- Stenmark, H., & Olkkonen, V. M. (2001). The Rab GTPase family. *Genome biology*, 2(5), REVIEWS3007. <https://doi.org/10.1186/gb-2001-2-5-reviews3007>
- Stenmark H. (2009). Rab GTPases as coordinators of vesicle traffic. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 10(8), 513–525. <https://doi.org/10.1038/nrm2728>
- Stout, R. D., & Suttles, J. (2004). Functional plasticity of macrophages: reversible adaptation to changing microenvironments. *Journal of leukocyte biology*, 76(3), 509–513. <https://doi.org/10.1189/jlb.0504272>
- Sturgill-Koszycki, S., Schlesinger, P. H., Chakraborty, P., Haddix, P. L., Collins, H. L., Fok, A. K., Allen, R. D., Gluck, S. L., Heuser, J., & Russell, D. G. (1994). Lack of acidification in *Mycobacterium* phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase. *Science (New York, N.Y.)*, 263(5147), 678–681. <https://doi.org/10.1126/science.8303277>
- Sturgill-Koszycki, S., Schlesinger, P. H., Chakraborty, P., Haddix, P. L., Collins, H. L., Fok, A. K., Allen, R. D., Gluck, S. L., Heuser, J., & Russell, D. G. (1994). Lack of acidification in *Mycobacterium* phagosomes produced by exclusion of the vesicular proton-ATPase. *Science (New York, N.Y.)*, 263(5147), 678–681. <https://doi.org/10.1126/science.8303277>
- Tacke, F., & Randolph, G. J. (2006). Migratory fate and differentiation of blood monocyte subsets. *Immunobiology*, 211(6-8), 609–618. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2006.05.025>

Tambourgi, DV, Pedrosa, MF, de Andrade, RM, Billington, SJ, Griffiths, M., & van den Berg, CW (2007). As esfingomielinases D induzem a associação direta de C1q à membrana eritrocitária, causando hemólise autóloga mediada pelo complemento. *Imunologia molecular*, 44 (4), 576–582. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2006.02.002>

Tashjian, J. J., & Campbell, S. G. (1983). Interaction between caprine macrophages and corynebacterium pseudotuberculosis: an electron microscopic study. *American journal of veterinary research*, 44(4), 690–693.

Taylor, P. R., Martinez-Pomares, L., Stacey, M., Lin, H. H., Brown, G. D., & Gordon, S. (2005). Macrophage receptors and immune recognition. *Annual review of immunology*, 23, 901–944. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.23.021704.115816>

Touchot, N., Chardin, P., & Tavitian, A. (1987). Four additional members of the ras gene superfamily isolated by an oligonucleotide strategy: molecular cloning of YPT-related cDNAs from a rat brain library. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 84(23), 8210–8214. <https://doi.org/10.1073/pnas.84.23.8210>

Trinchieri G. (1997). Citocinas que atuam ou são secretadas por macrófagos durante a infecção intracelular (IL-10, IL-12, IFN-gama). *Opinião atual em imunologia*, 9 (1), 17–23. [https://doi.org/10.1016/s0952-7915\(97\)80154-9](https://doi.org/10.1016/s0952-7915(97)80154-9)

Tsikis D. (2007). Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids by assays based on the Griess reaction: appraisal of the Griess reaction in the L-arginine/nitric oxide area of research. *Journal of chromatography. Analytical technologies in the biomedical and life sciences*, 851(1-2), 51–70. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2006.07.054>

Tukhvatulin, A. I., Logunov, D. Y., Shcherbinin, D. N., Shmarov, M. M., Naroditsky, B. S., Gudkov, A. V., & Gintsburg, A. L. (2010). Toll-like receptors and their adapter molecules. *Biochemistry. Biokhimiia*, 75(9), 1098–1114. <https://doi.org/10.1134/s0006297910090038>

Umansky, V., Hehner, S. P., Dumont, A., Hofmann, T. G., Schirrmacher, V., Dröge, W., & Schmitz, M. L. (1998). Co-stimulatory effect of nitric oxide on endothelial NF-kappaB implies a physiological self-amplifying mechanism. *European journal of immunology*, 28(8), 2276–2282. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1521-4141\(199808\)28:08<2276::AID-IMMU2276>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-4141(199808)28:08<2276::AID-IMMU2276>3.0.CO;2-H)

Unanue E. R. (1997). Studies in listeriosis show the strong symbiosis between the innate cellular system and the T-cell response. *Immunological reviews*, 158, 11–25. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065x.1997.tb00988.x>

Underhill, D. M., & Ozinsky, A. (2002). Phagocytosis of microbes: complexity in action. *Annual review of immunology*, 20, 825–852. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.20.103001.114744>

Vale, V. L. C. (2005). Avaliação de aspectos da resposta imune de camundongos contra *C. pseudotuberculosis*. Tese de doutorado. Programa de Pós-graduação em Imunologia – Universidade Federal da Bahia.

Vale, V., Freire, S., Ribeiro, M., Regis, L., Bahia, R., Carminati, R., Paule, B. J. A., Nascimento, I., & Meyer, R. (2003). Reconhecimento de antígenos por anticorpos de caprinos naturalmente infectados ou imunizados contra *Corynebacterium pseudotuberculosis*. *Revista De Ciências Médicas E Biológicas*, 2(2), 192–200. <https://doi.org/10.9771/cmbio.v2i2.4286>

- Van Crevel, R., Ottenhoff, T. H., & van der Meer, J. W. (2002). Innate immunity to Mycobacterium tuberculosis. *Clinical microbiology reviews*, 15(2), 294–309. <https://doi.org/10.1128/CMR.15.2.294-309.2002>
- Van der Sluijs, P., Hull, M., Webster, P., Mâle, P., Goud, B., & Mellman, I. (1992). The small GTP-binding protein rab4 controls an early sorting event on the endocytic pathway. *Cell*, 70(5), 729–740. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(92\)90307-x](https://doi.org/10.1016/0092-8674(92)90307-x)
- Van Snick J. (1990). Interleukin-6: an overview. *Annual review of immunology*, 8, 253–278. <https://doi.org/10.1146/annurev.iy.08.040190.001345>
- Via, L. E., Deretic, D., Ulmer, R. J., Hibler, N. S., Huber, L. A., & Deretic, V. (1997). Arrest of mycobacterial phagosome maturation is caused by a block in vesicle fusion between stages controlled by rab5 and rab7. *The Journal of biological chemistry*, 272(20), 13326–13331. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.20.13326>
- Vieira, O. V., Bucci, C., Harrison, R. E., Trimble, W. S., Lanzetti, L., Gruenberg, J., Schreiber, A. D., Stahl, P. D., & Grinstein, S. (2003). Modulation of Rab5 and Rab7 recruitment to phagosomes by phosphatidylinositol 3-kinase. *Molecular and cellular biology*, 23(7), 2501–2514. <https://doi.org/10.1128/MCB.23.7.2501-2514.2003>
- Walker, J., Jackson, H. J., Eggleton, D. G., Meeusen, E. N., Wilson, M. J., & Brandon, M. R. (1994). Identification of a novel antigen from *Corynebacterium pseudotuberculosis* that protects sheep against caseous lymphadenitis. *Infection and immunity*, 62(6), 2562–2567. <https://doi.org/10.1128/iai.62.6.2562-2567.1994>
- Williamson L. H. (2001). Caseous lymphadenitis in small ruminants. *The Veterinary clinics of North America. Food animal practice*, 17(2), 359–vii. [https://doi.org/10.1016/s0749-0720\(15\)30033-5](https://doi.org/10.1016/s0749-0720(15)30033-5)
- Wilson, M. S., Mentink-Kane, M. M., Pesce, J. T., Ramalingam, T. R., Thompson, R., & Wynn, T. A. (2007). Immunopathology of schistosomiasis. *Immunology and cell biology*, 85(2), 148–154. <https://doi.org/10.1038/sj.icb.7100014>
- Wood, K. J.; Austyn, J. M. (1993). *Principles of cellular and molecular immunology*. Oxford University press Inc. New York.
- Wynn T. A. (2004). Fibrotic disease and the T(H)1/T(H)2 paradigm. *Nature reviews. Immunology*, 4(8), 583–594. <https://doi.org/10.1038/nri1412>
- Xiomara, G.; Stein, F. (2006). Griess reaction: appraisal of the Griess reaction in the L- arginine/nitric oxide area of Nitric Oxide. *Semin Pediatr Infect Dis*. v. 17: p. 55-7.
- Yamamoto, M., & Akira, S. (2004). *Nihon rinsho*. Japanese journal of clinical medicine, 62(12), 2197–2203.
- Yozwiak, M. L., & Songer, J. G. (1993). Effect of *Corynebacterium pseudotuberculosis* phospholipase D on viability and chemotactic responses of ovine neutrophils. *American journal of veterinary research*, 54(3), 392–397.
- Zerial, M., & McBride, H. (2001). Rab proteins as membrane organizers. *Nature reviews. Molecular cell biology*, 2(2), 107–117. <https://doi.org/10.1038/35052055>
- Zhan, Y., Lieschke, G. J., Grail, D., Dunn, A. R., & Cheers, C. (1998). Essential roles for granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and G-CSF in the sustained hematopoietic response of *Listeria monocytogenes*-infected mice. *Blood*, 91(3), 863–869.
- Zhang, M., Chen, L., Wang, S., & Wang, T. (2009). Rab7: roles in membrane trafficking and disease. *Bioscience reports*, 29(3), 193–209. <https://doi.org/10.1042/BSR20090032>
- Zwilling, B. S.; Eisenstein, T. K. (1994). *Macrophage-pathogen interactions*. New York: Marcel Dekker 634p.

ATUALIDADES: O QUE TEM DE NOVO NA MICRO?

AUMENTAM AS INTERNAÇÕES DE IDOSOS POR COVID-19

[LINK DE ACESSO](#)

PESQUISA SUGERE FERRAMENTA PROMISSORA PARA DETECÇÃO DE DOENÇA DE CHAGAS CANINA

[LINK DE ACESSO](#)

ORIENTAÇÕES PARA APRIMORAR A VIGILÂNCIA DE VETORES DA FEBRE OROPOUCHE

[LINK DE ACESSO](#)

BIO-MANGUINHOS DESENVOLVE TECNOLOGIA PARA O ENFRENTAMENTO DAS HEPATITES VIRAIS

[LINK DE ACESSO](#)

VSR SEGUE COMO PRINCIPAL CAUSA DE INTERNAÇÃO E ÓBITOS EM CRIANÇAS PEQUENAS

[LINK DE ACESSO](#)

EXAME PILOTO DE CARGA VIRAL DE HEPATITE D, CRIADO NA FIOCRUZ, É IMPLANTADO NO SUS

[LINK DE ACESSO](#)

ESTUDO DA FIOCRUZ REVELA COMO DADOS DE MOBILIDADE PODEM AUXILIAR A PREVENIR PANDEMIAS

[LINK DE ACESSO](#)

EM NOVO ESTUDO, VACINA DO BUTANTAN MOSTRA 89% DE PROTEÇÃO CONTRA DENGUE GRAVE E COM SINAIS DE ALARME

[LINK DE ACESSO](#)

VACINA DA GRIPE EM IDOSOS: POR QUE É IMPORTANTE TOMAR E OS PERIGOS DE DEIXAR DE SE PROTEGER

[LINK DE ACESSO](#)

CONSELHO EDITORIAL

EDITOR GERAL

Andréa Mendonça Gusmão Cunha

Professora Associada da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professora Adjunto do Centro Universitário UNIFTC

EDITOR CIENTÍFICO

Tonya Azevedo Duarte

Professora Associada da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

ORGANIZADORES

Acácia Santos Lima

Acadêmica de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Amanda Oliveira dos Santos Nascimento

Mestre em Microbiologia pela Universidade Federal da Bahia

Flávia Alice

Acadêmica de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Natalie Silva Romeu

Acadêmica de Biotecnologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Rafael Oliveira de Jesus

Acadêmico de Biotecnologia da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Séfora Maria Lima Almeida

Acadêmica de Medicina Veterinária da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

